



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ANKARA İLİ 1.BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

**RAT İNSİZYON MODELİNDE PREİNSİZYONEL VE
POSTİNSİZYONEL AKUPUNKTURUN HİPERALJEZİYE ETKİSİ**

Dr. GÜLAY ÜLGER

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON UZMANLIK TEZİ

ANKARA

Şubat 2013

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1.BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLUSU
Doç. Dr. Hülya BAŞAR

RAT İNSİZYON MODELİNDE PREİNSİZYONEL VE
POSTİNSİZYONEL AKUPUNKTURUN HİPERALJEZİYE ETKİSİ

Dr. GÜLAY ÜLGER

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Uzm. Dr. H. Volkan ACAR

ANKARA
Şubat 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Doç. Dr. Hülya BAŞAR'a, Doç. Dr. Bayazit DİKMEN'e,

Mesleki bilgi ve tecrübesinden yararlanma fırsatı bulduğum başta hocalarım Doç. Dr. S. Ayşegül CEYHAN'a, Doç. Dr. Çetin KAYMAK'a, Uzm. Dr. Bülent BALTACI'ya, Uzm. Dr. Solmaz ERUYAR'a ve tüm uzmanlarıma,

Eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, her konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım Uzm. Dr. H. Volkan ACAR'a, hayvan çalışmalarındaki deneyimlerini bizimle paylaşan, çalışmamızın planlanması ve yürütülmesinde önemli katkıları olan, deney düzeneğinin ve gereçlerinin hazırlanmasında emeği geçen GATA Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ahmet DOĞRUL'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan doktor arkadaşlarıma,

Anestezi teknisyenlerine, tüm cerrahi klinik doktor arkadaşlarıma, ameliyathane hemşireleri ve personeline, hayvan laboratuvarı veteriner ve personeline,

Varlığından büyük güç aldığım sabır ve anlayışla tezimin her aşamasında her an yanımda olan sevgili eşim Serkan'a ve biricik kızım Sevgi Nihan'a,

Ve hayatımın her döneminde yanımda olan ve her daim desteklerini hissettiğim aileme,

Minnettarlığımı takdim eder, teşekkür ederim.

Dr. Gülay Ülger

Ankara – Şubat 2013

ÖZET

RAT İNSİZYON MODELİNDE PREİNSİZYONEL VE POSTİNSİZYONEL AKUPUNKTURUN HİPERALJEZİYE ETKİSİ

Dr. GÜLAY ÜLGER

**T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Ankara İli 1. Bölge
Kamu Hastaneleri Birliği Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği Uzmanlık Tezi**

Hem analjezik ajanlarda hem de uygulanan tekniklerde yeni gelişmeler olmasına karşın postoperatif ağrının tüm hastalarda yeterince tedavi edilemediği bilinmektedir. Çalışmamızda, rat insizyonel ağrı modelinde preinsizyonel veya postinsizyonel uygulanan elektroakupunkturun, ağrı davranışına (mekanik hiperaljeziye) olan etkisi araştırılmıştır.

Çalışmamız Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda, ortalama 250-270 gr ağırlığında sağlıklı Sprague-Dawley cinsi 40 adet erkek rat üzerinde gerçekleştirildi. Ratlar 5 gruba ayrıldı: Grup 1: Önce elektroakupunktur sonra insizyon; Grup 2: Önce insizyon sonra elektroakupunktur; Grup 3: Önce yalancı (sham) elektroakupunktur sonra insizyon; Grup 4: Önce insizyon sonra yalancı (sham) elektroakupunktur; Grup 5: Kontrol (sadece insizyon). Gerçek elektroakupunktur, sağ arka pençedeki ST 36 ve SP 6 akupunktur noktalarına uygulandı. Yalancı (sham) elektroakupunktur ise sağ uyluğa yerleştirilen iki iğne yardımıyla, akupunktur gruplarında olduğu gibi uygulandı. Ratlarda başlangıçta ve 4., 6., 24. ve 48. saatlerde hiperaljezi/allodiniyi ölçmek için von Frey filamentleri uygulandı.

Sürekli değişkenlerin dağılımını normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi; varyansların homojenliği Levene testi; gruplar içerisinde izlem zamanları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testi; gruplar arasında farklılık olup olmadığı Bonferroni Düzeltmeli Kruskal Wallis testi; Kruskal Wallis testi istatistiğinin anlamlı olması halinde Conover'in çoklu karşılaştırma testi kullanılarak analiz yapıldı. $p>0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız sonucunda, akupunkturun hiperaljeziyi azalttığı; akupunkturun antihiperaljezik etkinliği açısından, etki süresi dışında preinsizyonel uygulama ile postinsizyonel uygulama arasında anlamlı fark bulunmadığı gözlenmiştir. Ayrıca en belirgin antihiperaljezik etki, preinsizyonel akupunkturla gözlenmiş ve preinsizyonel yalancı akupunkturun da antihiperaljezik etkisi olduğu bulunmuştur.

Elde ettiğimiz bulgular, akupunkturun cerrahi hastalarda preemptif amaçla kullanılabileceğine dair çalışmaları destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Postoperatif Ağrı, Rat, Elektroakupunktur, Hiperaljezi

İNGİLİZCE ÖZET

THE EFFECT OF PREINCISIONAL AND POSTINCISIONAL ACUPUNCTURE ON HYPERALGESIA IN RAT INCISION MODEL

Dr. GÜLAY ÜLGER

Anesthesiology and Intensive Care Master Thesis

**Ankara Training and Research Hospital, Association of Ankara First District
Public Hospitals, Public Hospitals Authority of Turkey, Ministry of Health**

It is known that although there are new developments in analgesic agents and treatment techniques, postoperative pain may not be treated effectively in all patients. In our study, the effect of preincisional and postincisional electroacupuncture on pain behavior (mechanical hyperalgesia) has been evaluated in a rat incisional pain model.

Our study was carried out on 40 Sprague-Dawley male healthy rats (average weight 250-270 g) at Animal Laboratory of Ankara Training and Research Hospital. The rats were divided into 5 groups: Group 1: Electroacupuncture followed by incision; Group 2: Incision followed by electroacupuncture; Group 3: Sham electroacupuncture followed by incision; Group 4: Incision followed by sham electroacupuncture; Group 5: Control (only incision). Real electroacupuncture was applied to acupuncture points ST 36 and SP 6 on right hind paw. Sham electroacupuncture, was performed with two needles that were placed on the right thigh similar to real acupuncture groups. von Frey filaments were used for measurement of hyperalgesia/allodynia at baseline, and 4th, 6th, 24th, and 48th hours.

The Shapiro Wilk test; to control whether it is close to normal distribution of continuous variables; Levene test of homogeneity of variance; Bonferroni Correction

Wilcoxon Signed Rank test to check whether any statistically significant differences between groups in the follow-up times; Bonferroni Correction Kruskal-Wallis test to check whether any difference between the groups; and if Kruskal-Wallis to be statistically significant Conover's multiple comparison test were used to analyze. $p > 0.05$ was accepted as statistically significant.

Our study showed that acupuncture reduces hyperalgesia whereas except in terms of duration there was no significant difference between preincisional or postincisional acupuncture for anti-hyperalgesic efficacy of acupuncture. In addition, the most significant anti-hyperalgesic effect was observed with preincisional acupuncture and it was showed that sham acupuncture has also anti-hyperalgesic effect.

Our results support the concept that acupuncture may be used in surgical patients for preemptive purpose.

Key words: Postoperative Pain, Rat, Electroacupuncture, Hyperalgesia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	X
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Ağrı.....	3
2.1.1 Nöroseptörler ve Çevresi	6
2.1.2 Spinal Kord Dorsal Kök Ganglionları.....	8
2.1.1 Nöreseptif Çıkıcı Sistemler	13
2.1.2 Antinöreseptif İnisi Sistemler.....	16
2.2 Akupunktur	18
2.2.1 Akupunkturun Tarihçesi.....	19
2.2.2 Geleneksel Çin Tıbbı Felsefesi	20
2.2.3 Akupunkturun Uygulama Alanları.....	20
2.2.4 Akupunktur Analjezi ve Etki Mekanizmaları.....	21
2.2.5 Elektroakupunktur.....	25
2.3 Postoperatif Ağrı ve Preemptif Analjezi	28
2.3.1 Postoperatif Ağrı	28
2.3.2 Preemptif Analjezi	31
2.3.3 Postoperatif Ağrı, Preemptif Analjezi ve EA.....	33
2.4 Hiperaljezi.....	33
2.4.1 Tanımlar	33
2.4.2 Klinik Ağrıda Hiperaljezi.....	36

2.4.3	Hiperaljezinin Çeşitleri	36
2.4.4	Kutanöz Hiperaljezi ve Mekanizmaları	39
2.5	Akupunktur ve Hiperaljezi	40
2.5.1	Hayvan Modelleri.....	40
2.5.2	Ölçümler.....	41
2.5.3	İnsizyon Modelinde Mekanizma.....	46
2.5.4	Farklı Hayvan Modellerinde EA'nın Hiperaljezi Üzerine Etkisi.....	48
2.5.5	İlaçlarla Etkileşim	50
2.5.6	Hiperaljezide Yalancı EA Etkisi	50
GEREÇ VE YÖNTEM		52
BULGULAR.....		61
TARTIŞMA		65
SONUÇ VE DEĞERLENDİRME		72
KAYNAKÇA		73

KISALTMALAR

5-HT	5-Hidroksitriptamin
ACC	Anterior Singulat Korteks
AÇR	Abdominal Çekilme Refleksi
AII	Anjiyotensin II
AMPA	alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate
ARAS	Asendan Retiküler Aktivasyon Sistemi
Arc	Arkuat Nükleus
AVP	Arjinin Vazopression
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CAR	Carrageenan
CCK	Kolesistokinin
CCK-8	Kolesistokinin Oktapeptid
CFA	Komplet Freund Adjuvan (Complete Freund's Adjuvant)
CGRP	Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid
DA	Dopamin
EA	Elektroakupunktur
EMG	Elektromiyografi
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	G-Amino-Butirik Asit
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
IBS	İrritabl Barsak Sendromu
İKTR	İnferior Kaudal Trunkus Rezeksiyon
JAMA	The Journal of the American Medical Association
KA	Kainate
KKY	Kronik Konstriktif Yaralanma
LC	Lokus Seruleus
MSS	Merkezi Sinir Sistemi

MWT	Mekanik Hiperaljezi
NA	Noradrenalin
NIH	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri
NMDA	N-metil D-aspartat
nonNMDA	non N-metil D-aspartat
NRM	Nükleus Rafe Magnus
NSAİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar
NSAİİ	NSAİ İlaçlar
NT	Nörotensin
OİH	Opioidin İndüklediği Hiperaljezi
PAG	Periakvaduktal Gri Madde
PBE	Pençe Basıncı Eşik Değeri
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PSS	Periferel Sinir Sistemi
PTP	Ağrı Eşiğı Basıncı (Pain Threshold Pressure)
PWL	Pençe Çekme (Paw Withdrawal Latency)
RVM	Rostral Ventromedial Medulla
SG	Substantia Gelatinoza
SOM	Somatostatin
SP	Sitokinler ve P Maddesi
SSB	Spinal Sinir Bağlama
TAES	Transkutan Akupoint Elektriksel Stimölasyon (Transcutaneous Acupoint Electrical Stimulation)
TENS	Transkutan Elektriksel Sinir Stimölasyonu
VIP	Vazointestinal Peptid

ŞEKİLLER

Şekil 1 - Nosisepsiyon Aşamalarının Şematik Görünümü	4
Şekil 2 - Rexed'in Tanımladığı Laminer Yapıların Sematik Görünümü	9
Şekil 3 - Kapı Kontrol Teorisi.....	13
Şekil 4 - Ağrı İletimini Sağlayan Çıkan Yolların Sematik Görünümü	14
Şekil 5 - Ağrı Modülasyonundan Sorumlu İnlen Yolların Sematik Görünümü	17
Şekil 6 – Elektroakupunktur Cihazı	26
Şekil 7 - Allodini ve Hiperalezi Tanımlamalarında 2008 Yılı IASP Değişiklikleri	35
Şekil 8 – Primer ve Sekonder Hiperalezi Alanı Örneği	38
Şekil 9 - von Frey Filament.....	44
Şekil 10 - Ratların Standart Laboratuvar (<i>ad libitum</i>) Beslenme Kafesi	52
Şekil 11 - Ratlara İntraperitoneal Anestezi Uygulanması.....	53
Şekil 12 - Ratın Sağ Arka Pençe Plantar Kesisi.....	54
Şekil 13 - Ratın Plantar Kas Elevasyonu	55
Şekil 14 - Ratın Yara Yeri Sütürasyonu.....	55
Şekil 15 – Rat ST 36 ve SP 6 Akupunktur Noktaları (1)	56
Şekil 16 – Rat ST 36 ve SP 6 Akupunktur Noktaları (2)	57
Şekil 17 – Ratlarda Yalancı (Sham) Akupunktur Noktaları	57
Şekil 18 - Pleksiglastan Yapılmış Kafes Sistemleri.....	58
Şekil 19 – Ratların Arka Pençelerine von Frey Filament Uygulanması	59
Şekil 20 – Grupların Ölçüm Zamanlarındaki Hiperalezi Değerleri.....	64

TABLÖLAR

Tablo 1 – Farklı Hayvan Modellerinde Kullanılan Testler43

Tablo 2 – Tüm Ölçüm Zamanlarında Elde Edilen Mekanik Hiperaljezi Değerleri63



GİRİŞ ve AMAÇ

Postoperatif ağrının tedavisi önemli bir sağlık sorunudur. Hem analjezik ajanlarda hem de uygulanan tekniklerde yeni gelişmeler olmasına karşın, postoperatif ağrının yeterince tedavi edilemediği bilinmektedir. Cerrahi geçiren hastaların yaklaşık dörtte üçünde akut ağrı gelişmektedir ve bunların %80'inde ağrı, orta ve yüksek şiddette olmaktadır (1,2). Postoperatif ağrının özellikle torakotomi, üst batin cerrahisi ve radikal kanser cerrahileri gibi majör cerrahi girişimlerden sonra kontrolü zordur. Postoperatif ağrının; solunum, kardiyovasküler, endokrin, immün, gastrointestinal ve lökomotor sistemler üzerine etkileri hasta konforunu bozmakta ve morbidite hatta mortaliteyi arttıran ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (3). ABD'de yapılan bir araştırmaya göre, operasyon geçiren her 4 hastadan sadece birinin ağrısı yeterli bir şekilde dindirilmektedir (4). Postoperatif ağrının yeterince tedavi edilmemesi sağlık maliyetlerini arttırmakta, hasta tatminini azaltmakta, postoperatif rehabilitasyonu bozmakta, hastaneden taburcu olmayı geciktirmekte ve kronik ağrı sendromu gelişme riskini arttırmaktadır.

Postoperatif ağrının yeterli tedavisiyle morbidite ve postoperatif mortalite azaltılabilir. Bu amaçla opioidler, non-steroid antiinflatuar ilaçlar, lokal anestezipler veya sedatiflerin kullanılması önerilmektedir. Ancak kullanılan analjezik ilaçların yan etkileri nedeniyle, analjezik kullanımı kısıtlı kalabilmektedir.

Preemptif analjezi; ağrı kontrolünde kullanılan, ağrı oluşmadan analjezik verilerek oluşacak ağrının şiddetini ve kullanılacak ağrı kesici ihtiyacını azaltan bir yöntemdir. Postoperatif ağrı kontrolünde kullanılan bu yöntem ilk olarak 1988'de Wall (5) tarafından uygulanmıştır. Wall (5) ağrı iletilmesinde medulla spinalis dorsal kök ve buna yakın santral uyarılmanın önemli olduğunu öne sürmüştü ve postoperatif ağrı azaltılmasında preemptif analjezinin yararlı olabileceğini bildirmiştir (6).

Akupunktur, Çin ve diğer Asya ülkelerinde binlerce yıldır kullanılmakta olan geleneksel bir tedavi yöntemidir. Günümüzde tıp alanındaki klinik çalışmalarda oldukça geniş bir kullanım alanı bulmuş ve elde ettiği deneysel bulgularla tamamlayıcı bir tıp dalı olarak kendini kabul ettirmiştir. Akupunktur vücut yüzeyindeki bazı nokta veya noktaların iğnelenmesi ile hastalıkları tedavi etmeyi amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Ülkemizde daha çok ağrı giderilmesi alanında kullanılan bir tedavi şekli olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, akupunktur sadece semptomları ortadan kaldıran değil hastalıkları da tedavi eden bir disiplindir.

Elektroakupunktur yöntemi (EA) iğne cilde batırıldıktan sonra iğneye elektrik akımı verilmesi esasına dayanır. Tedavi edici etkisi, elektrik akımı tarafından vücudun akupunktur noktalarının uyarılması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Elektroakupunktur minimal yan etkileri ile etkili bir ağrı yönetimini sağlayacak düşük maliyetli ve pratik bir yöntem olarak ileri sürülmüştür (7).

Uygun bir preklinik deneysel model ortaya konulamaması nedeniyle, postoperatif ağrının mekanizması uzun yıllar tam olarak anlaşılamamış ve diğer ağrılar ile benzer bir mekanizmaya sahip olduğu düşünülmüştür. 1996 yılında Brennan ve ark. (8) tarafından kullanılmaya başlanan “plantar insizyon” modeli, halen insandaki postoperatif ağrıya en yakın model olarak kabul edilmektedir. Bu model sayesinde postoperatif ağrının mekanizması daha iyi anlaşılmaya başlanmış ve postoperatif ağrının inflamatuvar ve nöropatik ağrıdan oldukça farklı özellikler taşıdığı ortaya çıkarılmıştır. Modelde, ratlarda plantar insizyon sonrasında klinik ile uyumlu bir şekilde operasyon bölgesinde termal ve mekanik hiperaljezi görülmektedir (8). Morfinin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) ve gabapentinin bu model kullanılarak etkili olduğu gösterilmiştir (9) .

Bu çalışmada bizim amacımız, rat insizyonel ağrı modelinde preinsizyonel veya postinsizyonel uygulanan elektroakupunkturun, ağrı davranışına (mekanik hiperaljeziye) olan etkisini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

2.1 Ağrı

Ağrı Latince poena (ceza, intikam, işkence) kelimesinden kaynaklanmaktadır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre “var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir”. Kısaca ağrı; bir duyum ve hoş gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznel olarak kabul edilebilir. Bu nedenle ağrı dediğimiz deneyimi değerlendirirken hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenlerini birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (10).

Bireyler arasında ağrının algılanması farklılıklar göstermektedir. Farklılaşmanın sebebi ise, kişilerin yaşam boyu karşılaştıkları ağrılı durumlardan edindikleri deneyimlerdir. Doku harabiyeti veya patolojik değişiklikler olmadan da ağrıdan bahsedilebilir. Bu durum ağrının emosyonel yönünün önemini göstermektedir (11).

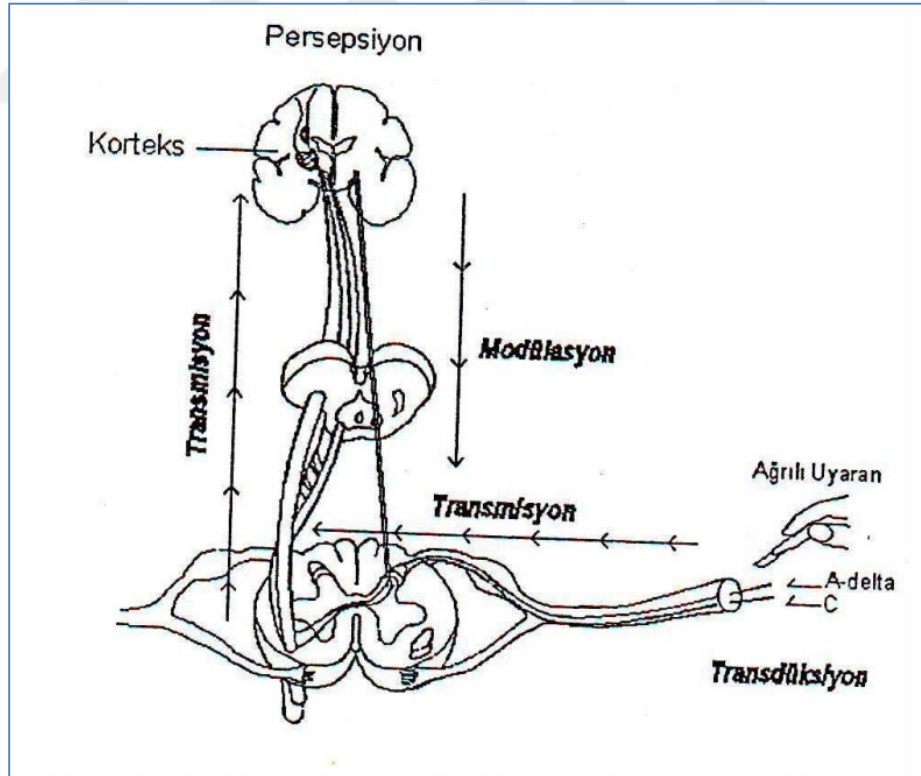
Ağrı bir noisepsiyon algılamasıdır. Diğer algılamalar gibi nörosensoriyel aktivite ile organik ve psikolojik faktörler arasındaki etkileşim tarafından belirlenir. Değişik mekanizmalar ağrı olayında etkindir. Bu mekanizmalar aşağıdaki gibidir (11):

- *Somatik refleksler*: Kaçma, kurtulma reaksiyonları gibi.
- *Otonom refleksler*: Ağrı sırasında gelişen taşikardi, terleme, piloereksiyon, pupil çapı değişiklikleri gibi.
- *İstemli hareketler*: Ağrı sırasında bağırma, yardım isteme gibi.

Ağrı kavramı nörofizyolojide genellikle noisepsiyon ile birlikte kullanılmaktadır. Ağrı, vücudun herhangi bir bölgesinden kaynaklanan, hoş olmayan,

kişiyi kaçış ve panik reaksiyonuna sürükleyen bir algılama olarak tanımlanır. Nosisepsiyon ise vücudun belli bir bölgesinde bulunan nosiseptör adı verilen özelleşmiş sinir uçları ile santral sinir sistemine taşınan, ilgili bölge veya nöral yapıda bütünleşerek tehdit durumunun (noksiyöz stimulus) algılanması ve bu duruma karşı fizyolojik, biyoşimik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır (12).

Fizyolojik koşullarda ağrı ve nosisepsiyon hoş olmayan bir algılama biçimi olarak görünse de amacı, organizmayı zararlı etkilerden korumaktır. Bunun için, ilgili savunma mekanizması harekete geçer, fakat nörolojik kaynaklı olan veya olmayan birçok durumda ağrı fizyolojik savunma olmaktan çıkmaktadır ve kişinin tek yakınma sebebi haline gelmektedir (6).



Şekil 1 - Nosisepsiyon Aşamalarının Şematik Görünümü (13)

Nosisepsiyonun, organizmanın aleyhine çalıştığı durumlar da mevcuttur. Bu durumlardan biri patolojik ağrıdır (12). Ağrı ileti sisteminin tümünü anlatan 4 fizyolojik olayı içerir (Şekil 1) (13):

- Transdüksiyon,
- Transmisyon,
- Modülasyon,
- Persepsiyon.

Transdüksiyon ve transmisyon periferde; modülasyon spinal kordda, persepsiyon ise daha üst merkezlerde gerçekleşir. Nosiseptörlerin transmisyon ve transdüksiyon olarak iki temel fonksiyonu vardır (12).

Transdüksiyon, duyuşal sinir uçlarında noksiyöz uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir (13). Mekanik, kimyasal ve termal uyarılar, reseptörler ile birlikte nosiseptörleri de uyarır. Bu uyarıların elektrik enerjisine dönüştürülmesine transdüksiyon adı verilir (12). Transmisyon ise, ilgili yapılardaki bilginin merkezi sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyonda nöral yollar 3 bileşenden oluşur (13):

- Spinal korda ulaşan primer sensoryal afferent nöronları,
- Spinal korddan beyin sapı ve talamusa çıkan kontrol sistemi nöronları,
- Talamokortikal projeksiyon.

Modülasyon, transmisyon iletinin inen nöral yollar ile azaltılmasıdır. Transmisyon, transdüksiyon ve persepsiyon ile birlikte sübjektif, emosyonel ve kişisel psikolojik özellikler ile etkileşerek ağrının algılanmasının sağlandığı son basamaktır (13).

Ağrı olayına katılan bölgeleri ve sistemleri 4 ana başlıkta inceleyebiliriz:

- Nositseptörler ve çevresi,
- Spinal kord dorsal kök ganglionları,
- Afferent sistemler (Nositseptif çıkıcı sistemler),
- Antinositseptif inici sistemler.

2.1.1 Nositseptörler ve Çevresi

Zararlı uyananlar, vücudun hassas bir bölgesini uyardığı zaman ağrı ve takip eden bir dizi etkileşimler başlamaktadır. Nositseptör adı verilen reseptörler, dokunun ağrıyı algılamasını sağlamaktadır. Nositseptörler A- δ ve C liflerinden oluşmaktadır. Bu lifler epidermal veya internal reseptör alanlarında serbest sinir uçları olarak sonlanırlar. Nositseptörlerin hücre cisimleri spinal ve trigeminal ganglionlarda bulunur (12).

Miyelinli A- δ lifleri uyarıyı hızlı ileten liflerdir (20 m/sn). İnce uçlu iğne ve forseps gibi aletlerin uyarılarına hassastır. Reseptif alanları küme kümedir. Mekanik uyananların yanı sıra %20-50 oranında ısıya karşı da duyarlıdırlar. Bu nedenle mekanotermal nositseptörler adını alırlar. Bu nositseptör, sensitizasyona uğrar. Sensitizasyon, reseptörün tekrarlayan uyananlara karşı duyarlılığının artmasıdır (12).

Miyelinsiz C liflerinin ileti hızı 2 m/sn. dir. Reseptif alanı küçüktür. İnsanda C liflerinin tümüne yakınının nositseptif özelliği taşıdığı sanılmaktadır. C lifleri mekanik, termal ve kimyasal uyananlara karşı duyarlılığı ile polimodal özelliktedir. Nositseptör alanları küme şeklinde değil dağınıktır. C nositseptörleri de sensitizasyon gösterirler (12).

Nositseptörler ile düz kaslar, kapillerler ve efferent sempatik sinir uçları nositseptörlerin mikroçevresini oluştururlar. Nositseptörler; mekanik, kimyasal ve termal uyananlarla uyarılabildikleri gibi endojen aljezik maddeler adı verilen bir takım biyokimyasal maddelerle de uyarılabilirler. Endojen aljeziklerin salgılandığı bazı kaynaklar şunlardır (12):

- *Dokulardan salınan maddeler:* Serotonin, histamin, bradikinin, potasyum, arasıdonik asit ürünleri, lökotrienler ve prostaglandinler.
- *Plazmadan salınan maddeler:* Kininler.
- *Sinir uçlarından salgılanan maddeler:* P maddesi.

Deriye uygulanan zararlı uyarıyı izleyen periferik nosisepsiyon şu şekilde gerçekleşir (14):

- Mekanik uyarı direkt bir şekilde nosiseptörü uyarır. Bu uyarı A-δ lifleri ile hızlı bir şekilde iletilip ani ve erken ağrı olarak algılanır.
- Zararlı mekanik uyarı dokuların hücre zarı geçirgenliğini ve bütünlüğünü bozar. Lokal hücre yıkımı sonucu ortaya çıkan öncü maddeler bradikinin oluşturur. Bradikinin nosiseptörleri direkt uyardığı gibi çevre damarlarda vazodilatasyona, prostaglandinlerin oluşmasına katkıda bulunur.
- Trombositlerden açığa çıkan serotonin, nosiseptörleri aktive eder, hücre zarlarını etkileyerek prostaglandin salgılanmasına yardımcı olur.
- Doku travması sonucunda serotonin ve bradikininin hücre membranındaki fosfolipidleri etkilemesiyle prostaglandin ve lökotrienler serbestleşir.

Prostaglandinler hem nosiseptör duyarlılığını artırır hem de vazodilatasyon ile daha fazla aljezik madde birikimine neden olurlar.

Bir akson refleksi mekanizması ile duyarlı hale gelen nosiseptörlerden çevre dokuya nöropeptidler salınır. Özellikle P maddesi ve CGRP (kalsitonin geni ile ilişkili peptid) gibi taşıkininler hasarlı bölgede ödem ve inflamasyonu başlatır. Aynı zamanda vazodilatasyonla hem nosiseptör aktivasyonunu hem de ödem ve yangıyı artırır. Nosiseptörlerin ağrı oluşumunda önemli yerleri olmasına karşın bazı nöropatik ağrıların oluşumunda (örneğin deafferentasyon ağrısı olan fantom ağrısı) gerekli olmayabilirler. Kozalji, refleks sempatik distrofi gibi ağrılarda periferik nosiseptörler önem taşımazlar.

Özellikle parsiyel sinir travmalarından sonra ortaya çıkan kotaljilerde periferik sempatik aktivite söz konusudur. Burada önemli mekanizmalardan bir tanesi afferent nosiseptif sinir lifi ile efferent sempatik sinir lifi arasında yapay bir sinaps meydana gelmesidir. Buna “ephatic geçiş” veya “cross talk” adı verilir. Böylece efferent sempatik lifinden gelen impulslar, A- δ ve C lifine kısa devre yapıp atlayarak sinir gövdesi üzerinden zedelenmiş duyuusal nörona ulaşır impulsları artırır (14).

2.1.2 Spinal Kord Dorsal Kök Ganglionları

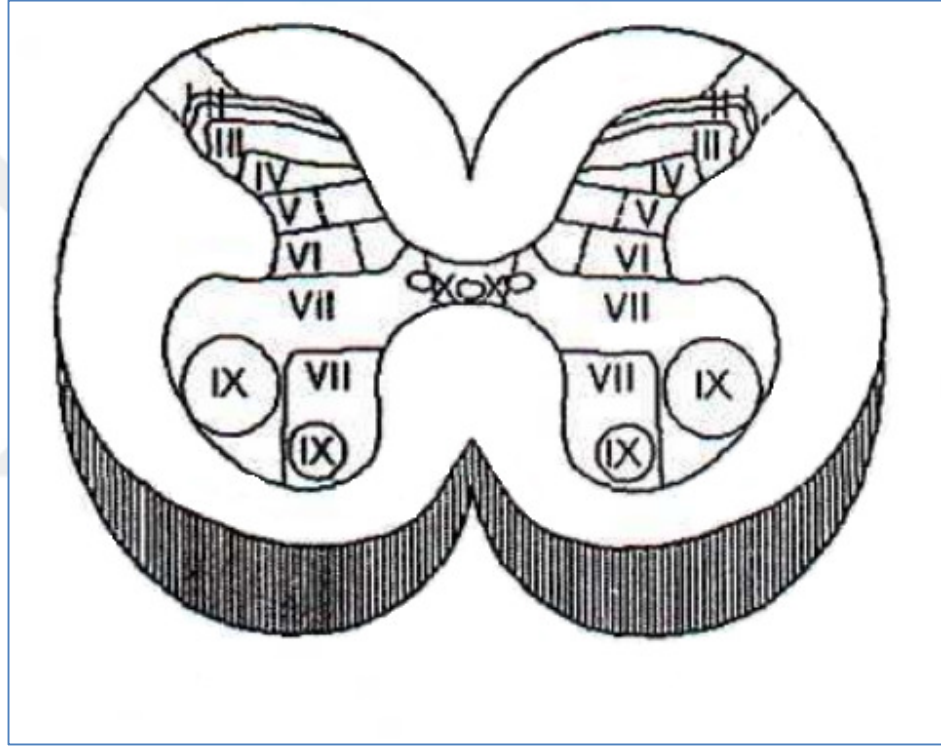
Merkezi sinir sistemi (MSS) periferik sinir sistemine göre daha karmaşık bir yapı göstermektedir. Primer afferentler daha dar bir alanı kapsarken, MSS nöronları çok geniş bir algılama alanına sahiptir. MSS nöronlarının ağırlı uyarana cevabı farklıdır. Kural olarak primer afferent nöronlar spinal kordda aynı tarafta ve arka köklerde sonlanırlar. Buna karşın bir kısım afferent lifler karşı tarafa geçebilirler. Afferent liflerin büyük bölümünün arka köklerde sonlanmasına rağmen Bell ve Magendie kanununa göre bir kısmı da ön köklere girmektedir. Dorsal rizostomiden sonra ağrının tekrar oluşmasının primer afferent nöronların bir kısmının ön köklerle spinal korda girmesine bağı olduğu düşünülmektedir (12).

Primer afferentler arka köke ulaştıklarında, miyelinli ve miyelinsiz aksonlar kökün ventrolateral kısmında ayrılırlar. Miyelinli lifler mediale, miyelinsiz lifler ise inen ve çıkan dallara ayrılarak spinal gri maddenin dorsolateral kısmına giderler. Burada Lissauer traktusunu oluşturduktan sonra Rexed'in I, II, V ve X. laminalarında sonlanırlar (12).

Rexed tarafından 10 adet lamina yapı tarif edilmiştir. Lamina I'den VI'ya dorsal boynuz, lamina VII'den IX'a ventral boynuzdan oluşur. Lamina X ise spinal kordun santral kanalının çevresini saran hücreleri içerir. Substantia jelatinoza, ağrı iletiminde

dorsal boynuzun lamina I kısmını ve marjinal zone adını alan bölüm ile lamina II'yi oluşturur. İç ve dış olarak iki kısma ayrılmaktadır (Şekil 2) (13).

Nosiseptif nöronlar arka boynuzda projeksiyon nöronları denilen 2. sıra nöronları ile sinaps yaparlar. Dorsal boynuzda 3 tip nöron bulunur (15).



Şekil 2 - Rexed'in Tanımladığı Laminer Yapıların Sematik Görünümü (13)

Projeksiyon nöronları: Bu hücreler uyarıldıkları zaman meydana gelen impulslar anterolateral afferent sisteme geçer ve ağrı üst merkezler tarafından algılanır. Bu nöronların aktivitesi bazı daha küçük ara nöronlar tarafından kontrol edilir.

Lokal eksitatör ara nöronlar: Bunlar gelen duyusal bilgiyi veya ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronlarına geçirir ve uyarılmalarına yol açar. A- δ ve C liflerinden gelen sinyallerle aktive olan bu lokal ara nöronlar ağırlı sinyalleri projeksiyon nöronlarına geçirmekle görevlidirler.

İnhibitör ara nöronlar: Daha yüksek merkezlere ağırlı sinyallerinin iletimini düzenlerler. Genellikle geniş çaplı ve miyelinli olan A- β lifleri ile uyarılırlar ve projeksiyon nöronlarında inhibisyon meydana getirirler.

Spinal kord dorsal boynuzunda iki tip projeksiyon nöronu bulunur (15):

Nosiseptif spesifik nöronlar: Daha çok lamina I'de yoğun olarak bulunurlar. Sadece A- δ ve C lifleri tarafından uyarılırlar.

“Wide dynamic range” nöronlar: Hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden uyarı alırlar.

MSS ve periferik afferentler arasındaki ilk durak primer afferentler ve spinal kord nöronları arasındaki sinapslardır. Bu sinapslarda nörotransmitter adı verilen, periferden gelen bilginin iletiminde önemli rol oynayan kimyasal maddeler vardır. Nörotransmitterlerin bazı özelliklerinin olması gerekmektedir (15). Bu özellikler şöyle sıralanabilir:

- Primer afferent sinapsta bulunmalı,
- Ağırlı uyarı ile serbestleşmeli,
- Her nöronda primer afferentte yaptığı etkiyi göstermeli,
- Antagonisti bulunmalı.

Dorsal boynuzdaki nosiseptif nöronlar, bir veya birden fazla eksitatör aminoasit ve peptid nörotransmitter salgılayabilirler. Bunlar eksitatör aminoasitlerden olan

glutamat ve aspartat ile peptid yapılı nörotransmitterlerden olan P maddesi, kolesistokinin, somatostatin, bombesin, kalsitonin ve nörokinin A'dır.

Omurgalılarda sinaptik eksitasyon yapan primer nörotransmitter glutamattır. Glutamat başlıca A- δ ve motor nöronlar ile sinaps yapan I A afferentlerinden salgılanır. Glutamat NMDA (N-metil D-aspartat) reseptörlerini etkilediğinde uzun bir depolarizasyona, nonNMDA (non N-metil D-aspartat) reseptörlerini etkilediğinde çok kısa süreli depolarizasyona neden olur. Kısa depolarizasyon, glutamatın "ligand kapılı" Na^+ , Ca^{++}/K^+ iyon kanallarını açması ile uzun depolarizasyon ise glutamatın NMDA reseptörleri aracılığı ile oluşturduğu etkidir. Peptid nörotransmitterler ise daha çok C lifleri tarafından salgılanır ve projeksiyon nöronlarında çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona neden olur. C liflerinin santral ucundan salgılanan peptid nörotransmitterler spinal korda ağrı olayını ve devamını bildirir. Periferdeki sinir ucundan da salgılanıp periferik dokunun bütünlüğünü korumaya ve savunmaya yönelik bir takım olayları da tetikler. Projeksiyon nöronları üzerine özellikle beyin sapı üzerinden inisi nöronal bağlantılar gelir. Bu bağlantılar projeksiyon nöronları üzerinde antinosisepitif kontrol sağlamaya yönelik çalışırlar (15).

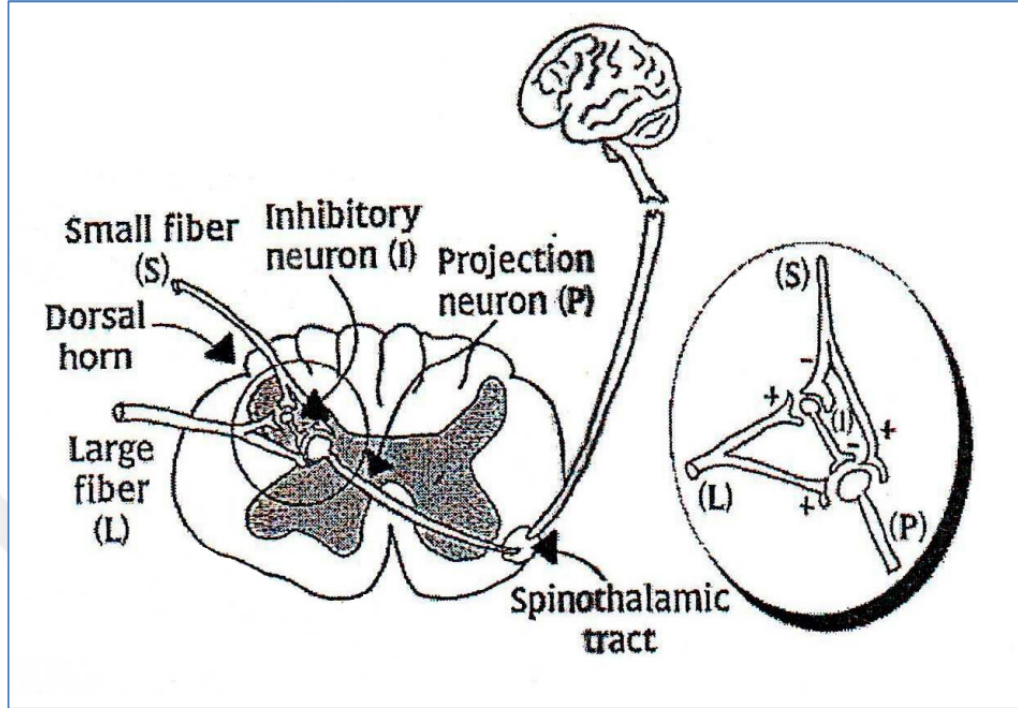
Sürekli orta ya da sürekli sabit şiddette ağırlı uyaran verilmesi ile ağrının daha şiddetli algılanmasına sumasyon adı verilir. Sumasyon C liflerini sensitize etmeyen şiddetteki uyarılarla da görülebilir. Miyelinli A- δ lifleri uyarıldığında keskin, iğne batması şeklinde; C lifleri uyarıldığında ise künt, yanma tarzında bir ağrı ortaya çıkmaktadır. Miyelinli lifler bloke edildiğinde keskin ağrı kaybolmakta, yanma tarzındaki ağrının hem şiddeti hem de süresi artmaktadır. Bu durum miyelinli liflerin spinal kord düzeyinde hem inhibitör hem de eksitator olarak etki gösterdiğini işaret etmektedir. Miyelinli nosiseptörlerden gelen uyarı daha hızlı iletildiği için spinal korda daha erken ulaşır. Projeksiyon hücrelerini uyararak keskin ağrıya neden olurken, inhibitör nöronları aktive etmektedir. Spinotalamik traktus nöronları eksitatuvar inputlara ek olarak derin tabakalardan ve vücut yüzeyinden geniş bir inhibitör input almaktadır.

Miyelinli A- δ nosiseptörlerinin aktivasyonu ile kuvvetli bir inhibisyon ortaya çıkmakta ve bu veriler kapı kontrol teorisinin temelini de oluşturmaktadır (15).

Kapı Kontrol Teorisi

Bu teoride miyelinli ve miyelinsiz lifler arasındaki interaksyonun spinal kordda, substantia gelatinosa (SG), lamina III inhibitör intern nöronları ve arka boynuz ağrı transmisyon nöronlarında meydana geldiği ileri sürülmüştür. Miyelinli ve miyelinsiz primer afferentler ağrı transmisyon nöronları üzerinde doğrudan eksitatuvar etki gösterirler. SG nöronları her iki tip primer afferent için inhibitör etki gösterirler. Böylece presinaptik olarak ağrının transmisyon hücrelerine iletilişini ulaşmasını engellemektedirler. Miyelinli afferentler SG inhibitör nöronlarını eksite ederek T hücrelerine girişi azaltmakta ve ağrıyı inhibe etmektedirler. Bu durum miyelinli liflerin selektif olarak uyarılmasının analjezi oluşturmaya ile gösterilmiştir. Miyelinsiz nosiseptörlerin harekete geçmesi inhibitör SG nöronunu inhibe etmektedir ve T hücrelerinin çalışmasını sağlamaktadır. Bu durum miyelinsiz afferentlerin iki türlü etkisinin olduğunu, yani hem sinaptik eksitasyona hem de indirekt eksitasyona yol açtığını göstermektedir (12) (Şekil 3)

Ağrılı olmayan uyarının ağrıya yol açması da (allodini) “kapı kontrol teorisi” ile açıklanabilmektedir. Sürekli ağrılı uyarın hem miyelinli hem de miyelinsiz lifleri uyarmaktadır. Nosiseptörlerin sensitizasyonu sonucu allodini oluşur. Başlangıçta eksite olmayan afferentlerin daha sonra duyarlılaştığı bilinmektedir. Son yıllarda ortaya konulan bu görüşe göre bu afferentlere sessiz afferentler adı verilmektedir (16).



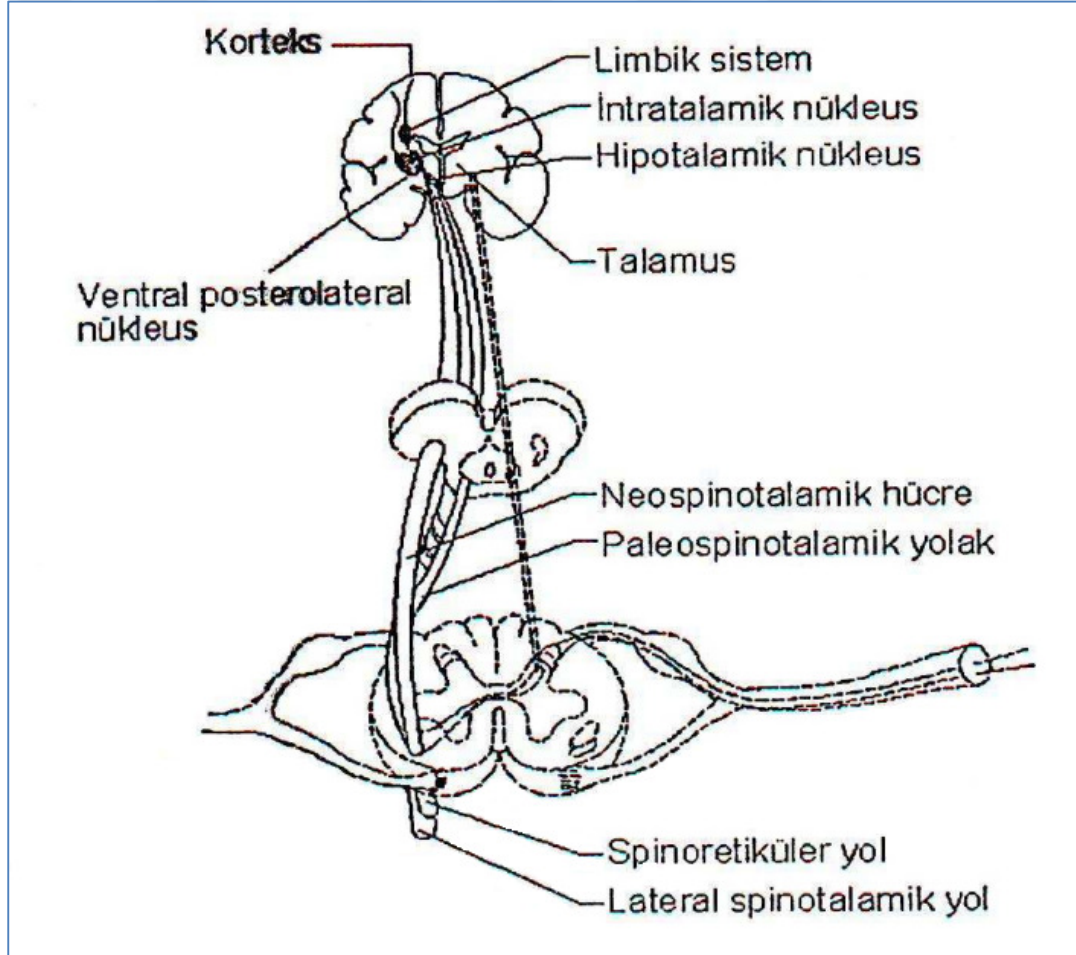
Şekil 3 - Kıapı Kontrol Teorisi (6)

2.1.1 Noiseptif Çıkıcı Sistemler

Ön komissurada çaprazlaşarak karşı tarafa geçen projeksiyon nöronlarının aksonlarında meydana gelen yollardır. Başlıca 3 grupta incelenir (17) (Şekil 4):

Spinotalamik Traktus: Lamina I, V, VII'deki projeksiyon nöronlarından başlar. Talamusun ventral posterolateral çekirdeğinde sonlanır. Bu lifler ağrılı impulsları en hızlı ileten ve somatik lokalizasyon değeri en yüksek olan liflerdir. Talamustan postsantral girusa spesifik olarak ulaşır. Talamusun anterolateral çekirdeğine ulaşan liflerin taşıdığı impulsar sensoriyal uyanmayı sağlayıcı, nonspesifik limbik ve kortikal etkilenme meydana getirir. Talamusun bu intralaminar çekirdeğine spinoretiküler lifler de ulaşır ve ağrıya karşı kortikal/subkortikal dikkati (arousal) sağlar.

Spinoretiküler Traktus: Bu yol anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bulbus ve ponsdaki retiküler çekirdek gruplarına ulaşır veya kollateraller verir. Liflerin bir kısmı talamusun intralaminer çekirdeklerine ulaşır. Bir kısım kollaterallerde karşıya geçer ve bilateral inervasyon sağlar. Spinoretiküler sistem ağrılı impulsların lokalizasyonu ve spesifitesi ile ilişkili olmaktan çok korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel alarm hali oluşturmakla görevlidir. Bunu talamusu kullanarak veya kullanmadan ARAS (Asendan Retiküler Aktivasyon Sistemi) yardımı ile yapar.



Şekil 4 - Ağrı İletimini Sağlayan Çıkan Yolların Sematik Görünümü (13)

Spinomezensefalik Traktus: Dorsal boynuz lamina I ve V'deki nosiseptif projeksiyon nöronları yine anterolateral sistem içinde yer alır. Spinoretiküler yola çok yakın olup yukarıya mezensefalik periakuaduktal gri cevhere kadar yükselir. Burada diğer mezensefalik bağlantılarla da sinaps yapar. Bu yolun periakuaduktal bölgeye bağlantı yapması nosisepsiyon bakımından çok önemlidir. Burada analjezik etkiyi sağlayan enkefalinergic nöronlar vardır. Ayrıca bu bölge hipotalamus, limbik sistem ve korteks ile bağlantılıdır. Periakuaduktal gri cevher, antinoseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biridir. Bu nedenle buraya özel bir nosiseptif spinomezensefalik yolun bağlanması belirli bir fizyolojik anlam taşımaktadır. Dorsal funikulus ve spinoservikal traktuslar da ağrılı sinyalleri götürebilmektedir. Ağrı cerrahisinde anterolateral traktusun kesilmesine rağmen bir süre sonra ağrı yeniden algılanabilmesi örnek olarak verilebilir.

Serebral Korteks ve Ağrı

Beyinde ağrı ile ilgili bölgeler, birinci ve ikinci duyuşsal alanlar, frontal lobda özellikle IX. ve XII. alanlar ve posterior bölgelerle, beynin çeşitli bölümlerini birbirine bağlayan assosiyasyon lifleridir. Birinci duyuşsal alan (postsantral girus) özellikle hızlı ağrının somatotopik örnek içinde temsil edildiği yerdir. Bu bölgelerin lezyonlarında diğer duyuş tiplerinde bozulma ile birlikte hipoaljezi ortaya çıkabilir. Bu kortikal bölgenin, ağrının diskriminatif boyutu, posterior parietal ve frontal bölgelerin ise ağrının sembolizasyonu ile ilgili olduğu söylenebilir. Frontal lobun IX. ve XII. alanları ile talamus arasındaki ilişkilerin kesilmesi halinde ağrılı uyaranlar algılanabildiği halde, kişi bunlardan yakınmaz. Ağrı ile birlikte görülen affektif reaksiyonlar ortadan kalkar. Bunun yanı sıra şiddetli kişilik değişimleri görülür. Kültürel değerler, anksiyete, dikkat, telkin ve geçmiş deneyimler gerek ağrı eşliğini ve gerekse ağrıya karşı reaksiyonları belirleyen önemli etmenlerdir. Ağrı olayındaki ilişkilerin bir kısmı kortikal

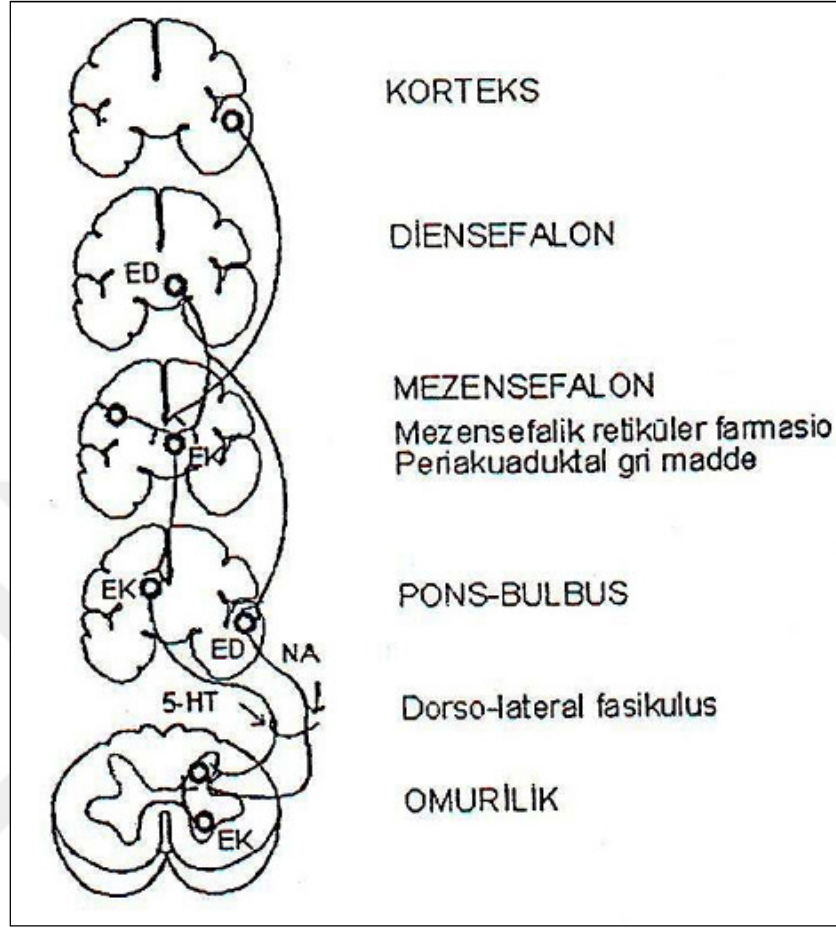
mekanizmalar ile ortaya çıktığı ve özellikle frontal lobun bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir (16).

2.1.2 Antinosiseptif İnici Sistemler

Kapı kontrol teorisi ile yeni bir fikir ortaya atılmıştır. Ağrı varlığı ve ağrının algılanması, hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan sinyallerin aktivite düzeyine duyarlı bir olaydır. Sadece dorsal boynuzda değil, aynı zamanda beyin sapındaki merkezlerde ağrılı sinyallere karşı antinosiseptif bir aktivitenin ortaya çıkabildiği saptanmıştır. Özellikle endojen opioid peptidlerin bulunması ile ağrılı uyaranlara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic ve monoaminergic bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir (14,16) (Şekil 5). Bunlar 3 grupta incelenebilir.

Mezensefalik Periaqueductal Gri Cevherde Yer Alan Enkefalinergic Nöronlar: Serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantıları bulunmaktadır. Enkefalinergic mezensefalik nöronlar bulbusta nukleus rafe magnus ve nukleus retikularis gigantocellularisde bulunan serotoninergic nöronlarla sinaps yapar. Böylece diensefalik endorfin ve mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını eksite ederler. Bu nöronlarda omurilikte dorsolateral fasikulus içinden inerek dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerine presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon meydana getirirler.

Bulbus ve Pons Üzerindeki Lateral Yerleşimli Çekirdekler: Bunların temel nörotransmitterleri noradrenalinidir. Bu sistem dorsolateral funikulus ile dorsal boynuz nosiseptif nöronları üzerine projekte olur. Noradrenalin nöronları kısmen diensefalik endorfin nöronları ile ilişkili ve dorsal boynuz projeksiyon nöronları üzerine etkileri inhibitördür. Burada α -adrenergik reseptörler yolu ile etkili olurlar.



Şekil 5 - Ağrı Modülasyonundan Sorumlu İnen Yolların Sematik Görünümü (13)

Antinosiseptif Spinal Segmental Mekanizma: Özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar önemli rol alırlar. Dinorfin taşıyan nöronlar bu bölgede yoğunudur. Lokal enkefalinerjik nöronlar hem C lifleri hem de A-delta liflerinden gelen kollateraller ile eksite olurlar ve böylece hem presinaptik hem de postsinaptik olarak projeksiyon nöronunda inhibisyon oluştururlar. Spinal enkefalinerjik nöronlar ayrıca seratonin ve noradrenalin taşıyan inisiyasyon sistemlerinin eksitasyonu ile de primer afferent sinapslar üzerinde inhibisyon oluştururlar (14,16).

Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinerjik antinoseptif etkiler, hücresel düzeyde lamina I ve II 'de bulunan nioseptif projeksiyon nöronları üzerinde K- β - iyonunun membran iletkenliğini artırarak ve hiperpolarizasyon meydana getirerek ortaya çıkar. Ayrıca genel bir inhibitör madde olarak GABA (γ -amino-büirik asit) 'nın da antinoseptif mekanizmalara katıldığı düşünölmektedir. Bunlar dışında somatostatin ve bombesin gibi periferik veya ara nöronlardan çıkan nöropeptidlerin inhibitör etkiler yaptığı gösterilmiştir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon en çok monoaminerjik transmitterler, GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile meydana gelmektedir (14,16).

2.2 Akupunktur

Akupunktur Latince bir kelime olup iğne batırmak anlamına gelmektedir. Akupunktur, vücut yüzeyindeki bazı nokta veya noktalara iğne batırılması ile hastalıkları tedavi etmeyi amaçlayan bir yöntemdir. Ülkemizde daha çok ağrı giderilmesinde kullanılan bir tedavi şekli olarak bilinmektedir (18). Akupunkturda tedavi edilecek duruma uygun noktalar seçilir ve bu noktalar ince iğneler batırılarak (akupunktur), moks bitkisi (*Artemisia Vulgaris*) ile ısıtılarak (moksibüsyon), bası yoluyla (akupres), transkutan akupoint elektriksel stimölasyonla (TAES), ultrason ya da lazer yardımıyla uyarılabilir.

Akupunktur, biyotıbbın (biomedicine) ya da Batı tıbbının rakibi ya da alternatifi değil tamamlayıcısıdır. Akupunktura yönelik olumsuz önyargıların başlıca nedeni, bazı ölkelerde hekim olmayan kişiler tarafından da uygulanabilen bir tedavi yöntemi olmasındandır. Ancak ölkemizde akupunktur uygulama yetkisi, Sağlık Bakanlığı onayı ile sadece hekimlere verilmiştir. Bilimsel temele uygun akupunktur uygulamasının yaygınlaşması ile hem akupunkturun etkilerinin açıklanması hem de etkili olduğu ve olmadığı endikasyonların açığa kavuşturulması mümkün olacaktır.

2.2.1 Akupunkturun Tarihçesi

Akupunktur Çin’de ve Uzakdoğu’da binlerce yıldır kullanılan bir tedavi yöntemidir. Akupunktur hakkındaki ilk basılı metin, MÖ 200 yıllarında Sarı İmparator döneminde yazılmış olan Huang Di Nei Jing’dir. Bu sistemde, daha sonra zaman içinde bazı değişiklikler yapılarak hem teoride hem de pratikte standardizasyon oluşturulmaya çalışılmıştır. Song, Çing ve Yuan Hanedanlıkları dönemleri (MS 960 - 1368) Çin’de akupunkturun en çok geliştiği dönemlerdir. Ming Hanedanı döneminde (MS 1368 - 1644) eğitimde kullanılan noktaları göstermek amacıyla bronz heykeller yapılmıştır. Çin’de 17-20. yy’ler arasında akupunktur sönük bir dönem yaşamış, bir dönem yasaklanmış, 1949’dan sonra ise tekrar yaygınlaşmıştır (19).

Batıya akupunkturun ilk girişi 17. yy’de Pekin’e gönderilen Cizvit misyonerleri aracılığıyla olmuştur. Akupunkturu Batıya tanıtan ilk Doktor Hollandalı Willem Ten Rhijne (1683) olmuştur. Fransız diplomat George Soulie de Morant “Çin Akupunkturu” adlı kitabını 1939’da yayınlayınca Fransa’da akupunktur popüler olmuştur. Fransa’da 1957’de Dr. Nogier, kulağın ters homonkulus şeklinde olduğunu ve kulakta bütün vücut organlarının temsil edildiğini ileri sürmüş, bu görüşten yola çıkılarak kulak akupunkturu (aurikuloterapi) geliştirilmiştir. Akupunkturun Amerika’da yaygınlaşması ise dönemin ABD başkanı Nixon sayesinde olmuştur. Nixon’un 1972’de Çin’e yaptığı geziden kısa süre önce Çin’de bulunan New York Times gazetesi muhabiri James Reston, akut apandisit nedeniyle Pekin’de opere olmuş, postoperatif ağrıları için de akupunktur uygulanmıştır (20). ABD’ye dönünce bunu gazetesinde haberleştiren Reston, akupunkturun tekrar ve en etkili biçimde Batı dünyasına tanıtılmasını sağlamıştır. 1991 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından tıbbi bir uygulama olduğu kabul edilerek Akupunktur Tedavi Yönetmeliği yayınlanmıştır. Bu yönetmelikte akupunktur tedavisi uygulama yetkisi, akupunktur klinikleri, akupunktur uygulanabilecek ve uygulanamayacak durumlar ve akupunktur uzmanlarıyla ilgili prensipler belirlenmiştir.

Ayrıca Sağlık Bakanlığı bünyesinde “Akupunktur Üst Komisyonu” oluşturulmuş ve bu komisyon Türkiye’de akupunktur eğitimi vermek ve ilgili denetimleri yapmakla görevlendirilmiştir (18).

2.2.2 Geleneksel Çin Tıbbı Felsefesi

Çin tıbbının temelinde, insanın ve evrenin bir denge halinde olduğu düşüncesi yatar. Bu dengeyi sağlayan güç Yin ve Yang’dır. Yang erkekliği, saldırganlığı, ışığı, ısıyı ve gücü; Yin ise dişiliği, karanlığı, soğuğu, pasifliği ve zayıflığı simgelemektedir (18). Bu görüşler, Yin Yang teorisini oluşturmaktadır.

Akupunktur sisteminde vücutta 361 temel akupunktur noktası ve bu noktaları üzerinde barındıran 12 çift meridyen bulunur (18). Bu meridyenlerde sürekli dolaşım halinde olan ve canlılığı sağlayan yaşam enerjisine çî (qi) denir. Meridyenlerdeki enerji dolaşımının herhangi bir nedenle bozulması, tıkanıklığa ya da kesintiye uğraması durumunda vücuttaki denge ve uyum kaybolur, organ ve sistem fonksiyonları bozulur. Bunun sonucunda ise semptom ve hastalıklar ortaya çıkar (18).

2.2.3 Akupunkturun Uygulama Alanları

Akupunktur, yaklaşık 3000-5000 yıldır Uzakdoğu’da bilinen ve uygulanan bir tedavi yöntemidir. Uzun süre Batı dünyası akupunktura mesafeli yaklaşmış ve bilimsel temellerinin tartışmalı olduğunu iddia etmiştir. İnsan çalışmalarında gözlenen akupunktur etkilerinin psikolojik temelli olduğu öne sürülmüştür (21). Batı tıbbı ya da biyotıp temelli yaklaşımlar ise akupunkturun fizyolojik etkileri üzerinde durur ve uygulamayı bu prensipler üzerinde gerçekleştirirler. 1997’de Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından, akupunkturun etkinliği ve biyolojik etkilerini tartışmak üzere bir konferans düzenlenmiş ve konferansın sonuç raporu 1998’de JAMA’da

yayınlanmıştır. Buna göre akupunktur ağrı, bulantı ve kusma gibi endikasyonlarda etkin bir tedavi yöntemidir. Bağımlılık, strok rehabilitasyonu, baş ağrısı, menstrüel kramplar, tenisçi dirseği, fibromyalji, myofasiyal ağrı, osteoartrit, bel ağrısı, karpal tünel sendromu ve astım gibi durumlarda da, konvansiyonel tedaviye alternatif ya da tamamlayıcı olarak kullanıldığında yararlı olabilir (22).

Halen akupunkturun başlıca kullanım alanları şunlardır: Ağrılar (gerilim baş ağrısı, migren, kas iskelet sistemi ağrıları, postoperatif ağrı, tenisçi dirseği, diş ağrısı, artrit ağrıları), jinekolojik sorunlar (menapozal semptomlar, sıcak basmaları, endometriosis, infertilite, premenstrüel ağrı), gastrointestinal şikâyetler (irritabl barsak, bulantı, konstipasyon, reflü), solunumsal bozuklukları (astma, bronşit, sinüzit), kardiyovasküler sorunlar (hipertansiyon, anjina pektoris), göz kuruluğu, ağız kuruluğu, uykusuzluk, anksiyete ve depresyon.

2.2.4 Akupunktur Analjezisi ve Etki Mekanizmaları

Akupunktur analjezisine dair temel bulgular şunlardır (23):

- Akupunktur analjezisinde görülen bireysel farklılıklar, kalıtsal genetik faktörlere ve kolesistokinin (CCK) reseptörlerinin yoğunluğuna bağlıdır.
- Akupunktur analjezisinde etkilenen beyin bölgeleri, hayvanlarda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile görüntülenmiş durumdadır.
- Frekans bağımlı EA analjezisi farklı opioid reseptörlerinin alt tipleri ile ilişkilidir.
- CCK reseptör salınımı ve yoğunluğu akupunktura karşı olan bireysel duyarlılık ile yakın ilişkilidir.
- EA ile NMDA veya AMPA / KA reseptör antagonistleri, inflamatuvar ağrıya karşı sinerjik antinosiseptif etkiye sahiptir.

- EA ve bozulmuş glial fonksiyonlar sinerjistik olarak inflamatuvar ağrıyı baskırlarlar.

Akupunktur analjezisinin altında yatan santral mekanizmalar şöyle açıklanabilir:

Akupunktur analjezisinin temel özelliklerinden birisi, iğnelemenin sonlanmasından sonra uzun bir süre daha etkinin devam ediyor olmasıdır. Ağrı genel olarak, akupunktur, şiddetli basınç, titreşim ve ısıtma sistemi gibi çeşitli girişimlerle kontrol altına alınabilir. Retiküler formasyon MSS’de birçok alanda çeşitli kaynaklardan gelen heterosensor impulsları bir noktada toplamaktadır. Bu gerçekler temelinde, belirli koşullar altında herhangi bir zararsız duysal uyarının ağrı üzerine bazı inhibitör etkileri olabilir. Ancak bu zararsız uyarılar arasında akupunktur tarafından üretilen karakteristik duysal impulslar, muhtemelen en etkili analjezik uyarılardır. Akupunktur analjezisinin, ağrı bölgelerinden ve akupunktur noktalarından gelen impulsları MSS’nin farklı düzeylerinde bütünleştirici bir etkisi olduğu gösterilmiştir (23,24).

Klinik uygulamada akupunktur noktaları, endikasyona uygun olarak seçilir. Geleneksel akupunktur meridyen teorisi akupunktur noktalarının fonksiyonel özgülüğünü vurgulamaktadır. Genel prensip olarak, ağrı bölgeleri baş, boyun ve kol gibi vücudun üst yarısında ise üst ekstremité akupunktur noktaları, siyatik ve karın ağrısı gibi vücudun alt yarısındaki ağrılarda ise alt ekstremité noktaları kullanılır. Bu uygulama ile modern nörofizyolojinin spinal segmental innervasyon ilkesinin uyum içinde olduğu görülmektedir. Vücuttaki segmentler aynı seviyedeki spinal dorsal boynuzdan inerve olan, dermatom, miyotom, sklerotom ve visserotomlardan oluşmaktadır. Rat nöropatik ağrı modelinde arka pençe için noksiyöz termal stimölasyon durumunda ST 36’ya EA uygulaması ile medulla spinalis dorsal boynuz yüzeyinde Fos ekspresyonunda azalma gözlenmiştir (25). Yani ağrılı bölge ile akupunktur noktaları arasındaki segmental spinal ilişkiden, kısmen akupunktur noktalarının kendi işlevsel seçiciliği sorumlu olabilir (26). Spinal segment ilkesinin önemine rağmen, ağrı bölgelerinden uzak birçok akupunktur

noktasının da analjezik etki oluşturduğu gösterilmiştir (23,24). Ayrıca EA analjezisinde post-sinaptik inhibisyon da olmaktadır (27).

Ağrının ana desendan ve asendan yolları vardır (28,29). Spinoparabrakiyal yol ve spinotalamik yol, başlıca çıkan ağrı yollarıdır. Klinik gözlemler ve deneysel çalışmalar, akupunktur sinyal yolları ile ağrı yollarının iç içe olduğu göstermektedir.

MSS’de desendan inhibitör sistemdeki endojenlerin sorumluluğu, ağrı konseptindeki en değerli bulgulardandır (30). Desendan inhibitör sistem, rostral ventromedial medulla (RVM) özellikle nükleus rafe magnus (NRM), periakvaduktal gri (PAG), lokus seruleus (LC) ve arkuat nükleus (Arc) gibi birçok beyin bölgelerinden oluşur. Opioid analjezisi ve beyin stimülasyonu ile indüklenen analjeziye uygun olarak, bu sistemin işleyişinde akupunktur analjezisi de rol oynamaktadır. Son çalışmalar, EA ile ratlarda omurilik I-II laminalarında Fos ekspresyonunun inhibisyonunu göstermiştir ve dorsolateral funiculus lezyonu olanlarda bu durum gözlenmemiştir (31).

Akupunktur analjezisi ile ilişkili beyin bölgeleri ağırlıklı olarak hayvan deneylerinde saptanmıştır. Son zamanlardaki akupunktur çalışmalarında fMRI ve PET kullanımı artmış ve bu durum akupunktur analjezisinin araştırılmasını kolaylaştırmıştır (23,32,33).

Çeşitli fMRI çalışmaları LI 4, ST 36 ya da GB 34 iğne stimülasyonunun serebral limbik, paralimbik ve subkortikal yapılar gibi MSS yapılarındaki modüle edici yeteneğini ortaya koymuştur (32-34). Akupunktur PAG ve NRM gibi inhibitör modülasyona katkıda bulunan bazı yapıları etkinleştirir, insula ve anterior singulat korteks (ACC) gibi ağrı duyusunu düzenleyen limbik bölgelerde de deaktivasyona katkıda bulunur (23,34). Yeni çalışmalar ACC’nin inen yolların modülasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir (35). Bu nedenle, akupunkturun oluşturduğu analjezi üzerinden, homeostazisi düzenleme yeteneğine sahip olduğu öne sürülmektedir, bu da

akupunkturun eski meridyen teorisindeki Yin ve Yang dengesini düzenlediği fikrini desteklemektedir.

Akupunktur Analjezisinde Transmitter ve Modülatörlerin Roller

İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen birçok bulgu, akupunktur analjezisinin çeşitli transmitter ve modülatörlerin aracılık ettiği karmaşık bir fizyolojik süreç olduğunu göstermektedir.

Opioid Peptidler

Üç ana opioid peptid grubu, β -endorfin, enkefalinler ve dinorfinler ile onların μ -, δ - ve κ - reseptörleri nosisepsiyon ve ağrı ile ilgili MSS bölgelerinde ve periferik primer afferent terminallerinde yaygın olarak dağılmıştır. Bunlar periferik ve santral analjezide rol oynarlar (30,36). Endojen opioid peptidlerin keşfiyle akupunktur analjezisinde opioid peptidlerin rolünün araştırılması yoğunlaşmıştır. 1977'de, bir opioid reseptör antagonisti olan naloksonun, insanlarda elektrik stimülasyonu ile oluşturulan diş ağrısında, akupunkturun analjezik etkisini geri döndürdüğü gösterilmiştir (37). Bu etki, kronik ağrısı olan hastalarda da gösterilmiştir (38). Daha sonraki çalışmalarda, EA uygulanan beyin tümörlü hastaların ventriküler omurilik sıvısında, kronik ağrılı hastaların lumbar beyin omurilik sıvısında (BOS) ve tavşanların PAG'ında β -endorfin gibi immünoreaktif maddelerin içeriğinin artışı gösterilmiştir (39-41).

Buna ek olarak, CXBK opioid reseptörleri eksik farelerde EA ile indüklenen analjezinin zayıf olduğu gösterilmiştir (42).

Periferik Opioid Peptidler

Intraplantar Komplek Freund Adjuvan (CFA) enjeksiyonu ile enflamasyonun indüklendiği ratlarda, periferik etkili opioid reseptör antagonisti olan nalokson enjekte edilmesiyle, EA uygulamasından 30 dakika sonra analjezik etkinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (43). β -endorfin antikorlarının ve kortikotropin salgılatıcı faktör antikorlarının intraplantar enjeksiyonu ile inflamasyon bölgesinde EA analjezisi azaltılır. Bu durum EA tarafından salınan periferik opioidlerin inflamatuvar ağrıdaki rolünü göstermektedir (44).

Santral Opioid Peptidler

Çalışmalar, frekans bağımlı EA analjezisinde farklı opioid reseptörlerinin aracılık ettiğini göstermektedir (45,46). Düşük frekanslı (2 Hz) EA ratlarda enkefalin serbestleşmesini kolaylaştırır, ancak dinorfin yüksek frekansta EA ile (100 Hz) serbestleşirken, enkefalin serbestleşmez (45,47).

Akupunktur analjezisinde yukarıda sayılanlar dışında kolesistokinin oktapeptid (CCK-8), 5-Hidroksitriptamin (5-HT), noradrenalin (NA), glutamat, GABA gibi nörotransmitterler ile P maddesi, anjiyotensin II (AII), somatostatin (SOM), arjinin vazopressin (AVP), nörotensin (NT) ve dopamin (DA) gibi bioaktif maddeler rol oynamaktadır (23).

2.2.5 Elektroakupunktur

Elektroakupunktur, iğneli akupunktur temelinden hareketle elektrikli bir alet yardımıyla uygulanan yöntemdir (Şekil 6). İlk defa 1934 yılında Çin'de uygulanmaya başlanmıştır. Manuel akupunktura göre daha güçlü, daha uzun süreli ve uniform bir

stimülasyon sağladığı için, EA'nın etkinliğinin daha fazla olacağı varsayılabilir (48). EA'nın farklı frekanslarında farklı nöropeptidlerin salındığı uzun süredir bilinmektedir (49). Yapılan bir çalışmada düşük frekanslı EA ile β -endorfin salındığı ve ağrının azaldığı gösterilmiştir (50). Ancak nalokson sadece düşük frekanslı EA (4 Hz) ile indüklenen analjezik etkiyi bloke etmiş, yüksek frekanslı EA (200 Hz) ile indüklenen analjezik etkiyi ise değiştirmemiştir (50). Bu veriler, yüksek frekanslı EA stimülasyon ile oluşan analjeziden (serotonin yani 5-HT salımı gibi) non-opioid mekanizmaların sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (51). Bu doğru olabilir, çünkü serotonin analjezide ve desendan spinal inhibisyonda rol oynamaktadır, ayrıca düşük serotonin düzeylerine anksiyete, depresyon ve stres eşlik etmektedir (52-54).



Şekil 6 – Elektroakupunktur Cihazı

EA'da frekanslar önemlidir ve orta derece frekansta (10-100 Hz) uygulanan EA belirgin anti-hiperaljezik etki gösterir (55,56). Orta derece frekans EA ile oluşan analjeziden endomorfine (μ -opioid agonisti), dinorfin (κ -opioid agonisti), enkefalin ve β -endorfin (mikst μ - ve δ - opioid agonisti) salınımı sorumludur (49). İnsan ve hayvan çalışmaları, EA stimülasyonunun hem somatik hem de visseral orijinli ağrıyı gidermede etkin olduğunu göstermiştir (19,57). Kas insizyonu hızlı gelişen şiddetli bir ağrıya neden olur, bunun nedeni sitokinler ve P maddesi (SP) gibi mediatörlerin salınmasıdır (58). İmmünohistokimyasal çalışmalar ise EA'nın ağrı yanıtını, (ve muhtemelen SP salınımının inhibisyonuna bağlı olarak) artmış SP-immünreaktivitesini deprese ettiğini göstermektedir (59). Bunun sonucunda EA, postoperatif analjezide nonsteroid ve steroid analjezik gereksinimini azaltmaktadır (56,60).

EA yöntemi iğne cilde batırıldıktan sonra, iğneye elektrik akımı verilmesi esasına dayanır. Tedavi edici etkisi, elektrik akımı tarafından vücudun akupunktur noktalarının uyarılması ile elde edilir.

EA'nın avantajları şöyle sıralamak mümkündür (61):

- Uzun süreli el ile manipülasyon yerine kullanılması sebebiyle zaman tasarrufu sağlar.
- Güçlü bir uyarılma sağlar.
- Uyarılma şiddeti doğru olarak hesaplanabilir.

EA uygulanmasında, sonuçlara etki eden faktörler vardır. Bunlar arasında süre akım şiddeti ve frekans sayılabilir (62-64). Kısa süreli EA ile görülen analjezik etki uzun süreli EA ile daha uzun sürmektedir (62,63). Etkin bir analjezik etki için minimal şiddette değil optimal şiddette EA uygulanmalıdır (64).

2.3 Postoperatif Ağrı ve Preemptif Analjezi

2.3.1 Postoperatif Ağrı

Akut ağrı bir dizi patofizyolojik yanıtı neden olur. Postoperatif ağrıya bağlı olarak ortaya çıkan olumsuz sonuçların arasında şunlar sayılabilir: Vital kapasitede ve alveolar ventilasyonda azalma, pnömoni, taşikardi, hipertansiyon, myokardiyal iskemi, myokardiyal enfarktüs, yara iyileşmesinde gecikme ve insomnia (65-67). Multipl komorbiditesi olan, fizyolojik rezervleri azalmış hastalarda ya da yüksek riskli operasyonlara maruz kalanlarda bu patofizyolojik yanıtlar morbiditeyi arttıran etkenlerdendir. Spesifik analjezik ajanların ya da tekniklerin kullanılması ise majör postoperatif morbiditeyi azaltmaktadır (68,69). Bu konuda yayınlanan kılavuzlar, artık ağrının 5. vital bulgu olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (4). Hollanda'da yapılan bir çalışma hastaların %41'inin cerrahi gününde orta-şiddetli derecede ağrısının olduğunu, ABD'de yapılan bir çalışmada hastaların %80'inin akut postoperatif ağrısının olduğunu ortaya koymaktadır (70,71).

Postoperatif dönemdeki ilk yedi günde görülen ağrı akut ağrı; yedi günü geçerse uzamış ağrı; üç aydan uzun sürerse kronik postoperatif ağrı ya da dirençli postoperatif ağrı olarak tanımlanır. Akut ağrı nosiseptif ağrıdır. Akut ağrının kronikleşmesinin sıklığı çeşitli çalışmalarda %5-60 olarak bildirilmektedir (3,72,73).

Postoperatif ağrının patofizyolojisine bakıldığında, insizyonel ağrının diğer inflamatuvar ya da nöropatik ağrı durumlarından farklı olduğu görülmektedir (8,74). İnsizyon alanında görülen hiperaljezinin nedeni, A δ -lif ve C-lif nosiseptörlerinin sensitizasyonu ve sessiz A δ nosiseptörlerin insizyon sonrasında mekanik olarak sensitif liflere dönüşmesidir (75). İnsizyona bağlı ağrı, hiperaljezi ve spinal sensitizasyonda AMPA/KA iyonotropik glutamat reseptörleri de önemli rol oynamaktadır (76). İnsizyon sonrasında cilt ve kas yaralarında laktat konsantrasyonlarının artması ve pH'ın düşmesi,

iskemik bir ağrı mekanizmasının da cerrahi ağrıyı arttırmış olabileceğini düşündürmektedir (77). Cilt ve derin kas insizyonu sonrasında spinal dorsal boynuz nöronlarının spontan aktivite hızında ve prevalasında bir artış olması, postoperatif ağrı ve hiperaljezide santral nöronal sensitizasyonun da rolü olabileceğini düşündürmektedir (78) Bununla birlikte sensitizasyonun persistan postoperatif ağrıdaki yeri henüz tam olarak belirlenememiştir (79,80).

Nosisepsiyon, nosiseptörlerin (yani yüksek eşikli periferik duyu reseptörleri) noksiyöz uyaranlar tarafından aktivasyonu sonucu ortaya çıkan ağrıyı tanımlar. Bu tür ağrı bistiiri ile cilde yapılan bir insizyonla oluşabilir. İnsizyonla birlikte, uyarının varlığı, lokalizasyonu, şiddeti ve süresi ile ilgili sinyaller iletilir, bistiiri kaldırılınca da bu sinyaller söner. Ama cerrahi ile doku zedelenmesi, inflamasyon ve inflamatuvar ağrı oluşur ve bu durum ağrı duyarlılığında artma ile karakterizedir. İnflamatuvar mediatörlerin (prostaglandinler, iyonlar, sitokinler ve büyüme faktörleri) salınımı da bu duyarlılık artışını tetikler ve periferik sensitizasyona (nosiseptörlerin eşikinde düşmeye) yol açar (81). Periferik sensitizasyonda, MSS'deki nöronların eksitabilitesinde artışa yani santral sensitizasyona sebep olur. Bu sayılan olaylar birkaç dakika içinde olsa da, cerrahi yaralanmadan saatler ya da günler sonra da devam edebilir ve yara iyileşene kadar süren akut postoperatif ağrı tablosunu oluşturur (82). Dolayısıyla periferik ve santral sensitizasyona neden olan 2 tip injuri söz konusudur: İnsizyonal injuri ve buna bağlı inflamatuvar injuri. Bunlardan klinik açıdan daha önemli olanı inflamatuvar injuridir (83).

Tedavi

Postoperatif ağrının tedavisi şunları sağlamalıdır: Yeterli bir ağrı kontrolü, cerrahiye bağlı stres yanıtının ortadan kaldırılması, erken dönemde hastaneden çıkış ve normal yaşama dönüşün hızlı bir şekilde sağlanması (1). Tedavide, farmakolojik yöntemler, nonfarmakolojik yöntemler (transkutan elektriksel sinir stimülasyonu -

TENS, relaksasyon teknikleri, müzik terapisi, akupunktur, hipnoz, vb.) ve reyonel teknikler kullanılabilir. Nonfarmakolojik yöntemler tek başlarına yeterli olmayabilirler, bu nedenle farmakolojik ve reyonel tekniklerle birlikte kullanılmalılar.

Farmakolojik ajanlar arasında sıklıkla opioidler, NSAİ ilaçlar, parasetamol ve ketamin kullanılmaktadır. Parasetamol ve NSAİ ilaçlar tek başlarına hafif ve orta dereceli ağrılarda etkilidir. Ayrıca orta ve şiddetli ağrılarda opioidlerle kombine olarak kullanılmaktadırlar ve opioid tüketimini azaltma gibi yararlı etkileri vardır (84). Opioidler arasında ise zayıf opioidlerden tramadol ve meperidin, güçlü opioidlerden de fentanil ve morfinin kullanımı yaygındır.

Multimodal Analjezi ve Adjuvan Ajanlar/Yöntemler

Multimodal analjezi yani çoklu analjezik ajan ve/veya teknik kullanımı, additif ya da sinerjistik etkilerle daha etkin bir analjezi sağlamakta, ayrıca bu yolla opioidlere bağlı yan etkiler de azaltılmış olmaktadır. Pratikte bu, opioid ve nonopioid analjeziklerin kombinasyonu ve reyonel bloklarla uygulanır.  alışmalar bu sayede, ağrıda daha etkili iyileşme sağlandığını ya da kronik cerrahi ağrı insidasının azaltıldığını göstermektedir.

Postoperatif Ağrıda Bazı Sorunlar

Opioidin İndüklediği Hiperalezi (OİH)

Postoperatif analjezi amacıyla opioid verilen bazı hastalarda opioidlere paradoksal bir yanıtın geliştiği ve bu hastaların ağrılı uyaranlara daha hassas oldukları, böylece de analjeziden ziyade hiperalezi geliştiği görülmektedir (85). Opioidin indüklediği hiperalezi denen bu tablonun nedeni, santral ve periferik sinir

sistemlerindeki pronosiseptif yolların upregülasyonudur (86). Hiperaleji aslında kronik ağrılarda görülmektedir (85,86). Bununla birlikte, intraoperatif ya da postoperatif yüksek doz potent opioidlerin verilmesiyle de akut OİH görülmekte ve postoperatif opioid kullanımı artışına rağmen hastanın postoperatif ağrısının da artmasına neden olmaktadır (87,88). Burada belirtilmesi gereken nokta, OİH ile (antinosiseptif yolların desensitizasyonundan kaynaklanan) opioid toleransının birbirlerinden tümüyle farklı durumlar olduğunun bilinmesidir (85). Fakat klinikte ikisinin ayrımının yapılması zordur. Ortaya çıkış mekanizması tam olarak bilinmiyor olsa da, glutaminerjik sistem etkileşiminin ve NMDA reseptör aktivasyonunun akut OİH’de önemli olabileceği düşünülmektedir ve (ketamin, dekstrometorfan ve metadon gibi) NMDA reseptör antagonistlerinin OİH’yi azalttığı gösterilmiştir (85). EA ile glutaminerjik reseptörler arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar birarada düşünüldüğünde, akupunktur multimodal analjezik bir rejimde hem opioid dozunu azaltarak hem de OİH’yi modüle ederek daha etkin bir analjezi sağlanmasına neden olabilir (89).

2.3.2 Preemptif Analjezi

Yaklaşık 20 yıl önce ortaya atılan preemptif analjezi kavramı, afferent inputların değişmiş olan santral (ya da duyuşal) prosesinin yerleşik hale gelmesini önleyen antinosiseptif bir tedavi olarak tanımlanmaktadır (90). Ağrının algılanmasında hem periferik sinir sistemi (PSS) hem de MSS’nin büyük önemi vardır (91-93). Myelinli A ve myelinsiz C lifleriyle dorsal kök ganglionuna sinyaller gönderen periferik nosiseptörler noksiyöz uyarıların iletiminde önemli rol oynarlar. Daha sonra medulla spinalis dorsal boynuzda aksonlar arasında sinapslar oluşur ve beyne sinyalleri iletirler (91). Cerrahide olduğu gibi doku injurisi oluşturacak kadar şiddetli olan noksiyöz uyarılar, uyarım sonrası da süren uzun süreli duyuşal bozukluklara neden olurlar (noksiyöz uyarılara duyarlılık artışı, masum uyarılardan sonra ağrı gibi) (92-94). Bu durumun nedeni ya periferik sensitizasyon (cilt nosiseptörler eşliğinde azalma) ya da santral sensitizasyondur (MSS eksitabilitesinde artış) ve her 2 durum da uyarılara karşı abartılı yanıtlar

oluşmasına neden olur (91-93). Dolayısıyla, ağrılı uyaran ortaya çıkmadan önce verilen analjezikler (preemptif analjezi), noksiyöz uyaranların iletimini bloke ederek periferik ve santral sensitizasyona yol açan olay kaskadını önler (92,93,95). Bu durumda postoperatif hiperaljeziyi ve allodiniyi önler (96). Bu da hem postoperatif dönemde daha iyi bir ağrı kontrolü sağlar hem de ağrıya bağlı olarak görülen bir dizi olumsuz etkiyi düzeltir (93,95). Çalışmalar preemptif analjezik girişimlerin, ağrı şiddeti skorlarında, destek analjezik tüketiminde ve ilk analjezik tüketiminde yararlı etkileri olduğunu göstermektedir (97). Ama preemptif analjeziyle sağlanan bu yararlı etkilerin uygulanan tekniğe ve ajana bağlı olarak farklılık gösterdiği de bilinmektedir (97).

Preemptif analjezide 2 tip çalışma dizaynı söz konusudur: Preoperatif tedavi ile kontrol grubu karşılaştırması ya da preoperatif tedavi ile postoperatif tedavi karşılaştırması. Klinikte ikinci tip çalışma dizaynının daha çok kullanıldığı görülmektedir (98).

Preemptif analjezi amacıyla periferik sensitizasyonu engellemek üzere postoperatif dönemde NSAİ ilaçlar, nosiseptif uyarının iletimini engellemek için periferik ve nöroaksiyel bloklar, santral modülasyon için sistemik ve nöroaksiyel opioidler, ketamin gibi NMDA antagonistleri, antikonvülzanlar, $\alpha 2$ agonistler, antidepresanlar ve daha pek çok ajan ve yöntem kullanılmıştır (3).

Deneysel olarak iyi sonuçlar alınan preemptif analjezi uygulamalarından klinik çalışmalarda istenilen fayda yeterince sağlanamamıştır. İstenilen başarıya ulaşamaması genellikle preoperatif dönemde tek doz ve tek ilaç uygulamasına bağlanmıştır. Cerrahi insizyonla başlayan ağrı perioperatif dönemde de devam eden dinamik bir süreçtir, bu yüzden tek doz, sensitizasyonu engellemede yetersiz kalmaktadır. Çünkü tek ilaç ya da sensitizasyon süreçlerindeki tek bir noktayı hedef alan uygulamalar, periferik veya santral sensitizasyon tek bir madde ya da tek bir yol üzerinden gerçekleşmediği için yetersiz kalabilmektedir (3).

2.3.3 Postoperatif Ağrı, Preemptif Analjezi ve EA

Akupunktur, postoperatif analjezide iki yolla analjezik etki gösterir: endojen opioid salınımı ve hipotalamik-limbik sistemin modülasyonu (99).

Klinik çalışmalar, preemptif uygulanan akupunkturun intraoperatif opioid gereksinimini azalttığını ve postoperatif ağrı kontrolünde iyileşme sağladığını göstermektedir (100-103). Ayrıca EA, postoperatif analjezide nonsteroid ve steroid analjezik gereksinimini de azaltmaktadır (56,60).

2.4 Hiperaljezi

2.4.1 Tanımlar

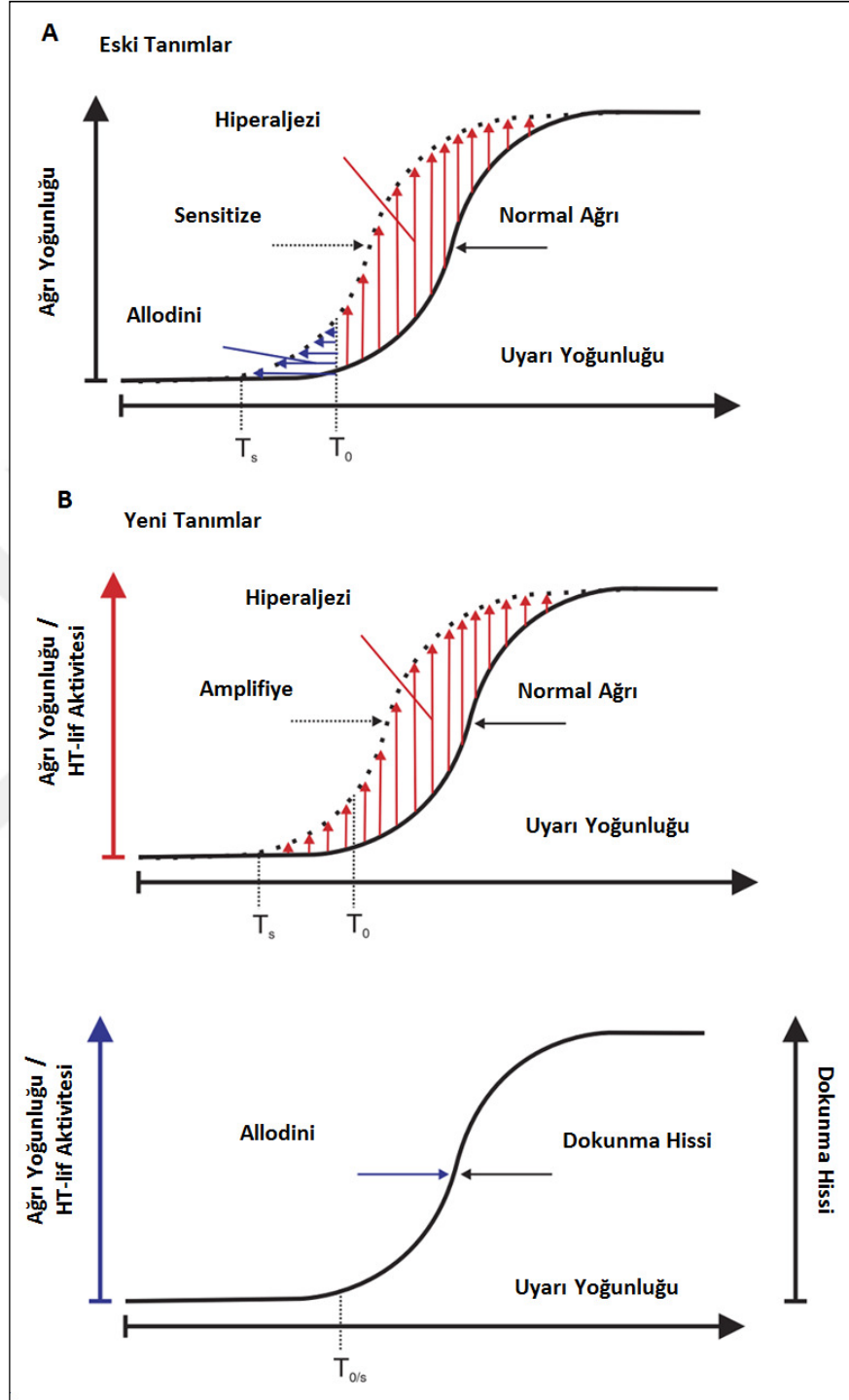
Hiperaljezi

Hiperaljezinin kelime anlamı ağrının (aljezi) ötesi (hiper)'dir. Willis (104), hiperaljezi terimini ilk kez 19. yüzyılın sonlarında “periferik dokularda normalde zararsız ya da zararlı stimülasyonla indüklenen ağrı hissi yoğunluğunun arttığı bir durum” olarak tanımlamıştır. Hiperaljezi tanımı IASP tarafından, 1979 yılından bu yana birkaç kez revize edilmiştir. 1994 yılında hiperaljezi “normalde ağrılı olan bir uyarana karşı artan bir tepki” olarak tanımlanmış, ağrı eşiğinin düşmesinden ve/veya eşik üstü uyarılardan kaynaklı ağrı yoğunluğu artışının sonucunda uyarıcı-cevap fonksiyonunun sola doğru bir kayması” şeklinde tarif edilmiştir (105).

Allodini

Allodini için IASP yorumu şu şekildedir: “Bu terim sadece test uyarının nosiseptörleri aktive yeteneğine sahip olmadığı durumda kullanılmalıdır. Şu an için bilinen dinamik taktıl allodininin tek örneği cildi fırçalama gibi okşayarak uyaranlardır. Gelecekteki araştırmalar allodininin diğer türleri için kanıt sunabilir. Belli olmayan ya da test uyarılarının nosiseptörleri aktive edebildiği ya da edemediği durumda, hiperaljezi tercih edilen terimdir.” Böylece allodini, A-lifleri veya düşük eşikli A ve C- lifleri tarafından uyarılmış ağrıya büyük ölçüde karşılık gelmektedir (106).

Şekil 7’de Allodini ve Hiperaljezi tanımlamalarındaki IASP tarafından 2008 yılında yapılan değişiklikler görülmektedir. Şekil 7 üzerindeki A’da, eski tanımlar gösterilmektedir: Önceden ağrısız uyaranlara yanıt olan ağrı “allodini” (uyarı-tepki fonksiyonundaki mavi alan) olarak tanımlanmaktaydı. T_0 normal ağrı eşiği ve T_s ise sensitizasyon sonrası ağrı eşiği anlamına gelmektedir. Normal ağırlı uyaranlara gelişmiş yanıtlar “hiperaljezi” (kırmızı bölge) olarak tanımlanmıştır. Tek bir mekanizma, (örneğin güneş yanığı gibi bir durumda) nosiseptif sinir uçlarının sensitizasyonu, uyarının yoğunluklarını düşürmek için uyarı-tepki fonksiyonunda bir kaymaya neden olarak her zaman allodiniye ve hiperaljeziye neden olur. Fakat hiperaljezi ve allodini birlikteliği olurken asla izole bir şekilde oluşmaz ki bu da ayrımı anlamsız kılmaktadır. Şekil 7 üzerindeki B’de yeni tanımlar gösterilmektedir. Ağrı amplifikasyonunun tüm formları, eşiklerdeki azalmaları da dâhil ederek, hiperaljezi terimi (üst grafikte kırmızı ordinat ve kırmızı alan) altında özetlenmiştir. Ağrı belirgin bir şekilde düşük eşikli lifler tarafından indüklenmekte ise allodini terimi (grafığın altındaki mavi ordinat) kullanılmalıdır. $T_{0/S}$ dokunma hissi için normal eşik değeri; allodini için uyarı eşiği ile aynı (veya yakın) değeri ifade etmektedir. Tüm durumlarda, düşük veya yüksek eşik duyuşal sinir lifleri söz konusu olup olmadığı bilinmediğinde, genel bir deyim olarak hiperaljezi kullanılmalıdır (106).



Şekil 7 - Allodini ve Hiperaleji Tanımlamalarında 2008 Yılı IASP Değişiklikleri
(106)

2.4.2 Klinik Ağrıda Hiperaleji

Willis'in (104) hiperaleji tanımı birkaç yüzyıl boyunca klinik olarak kabul görmüştür. Fonksiyonel bir bakış noktası olarak, hiperaleji yaralı bölgede zararlı uyaran ile teması önleyerek bireysel uyaranla koruyucu bir mekanizma oluşturur (107). Hiperaleji, tek başına bir hastalık değildir, ancak bir dizi klinik ağrı sendromu ve visseral hastalıklar ile ilişkili nörolojik bir olay veya özelliktir. Ancak, kronik ağrı gibi durumlarda, hiperaleji önemli klinik problemler yaratabilir (108).

Klinikte hiperaleji; yüzeysel ve derin somatik yapıların, örneğin deri ve mukozal membranların yaralanması, periferik ve santral sinir sistemi hastalıkları, visseral hastalıklardan kaynaklanan yansıyan ağrı, sistemik hastalıkların bazı türleri, bazı psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar gibi inflamatuvar ve nöropatik durumlarda gözlemlenmiştir (109).

2.4.3 Hiperalejinin Çeşitleri

Deneysel olarak hiperaleji; primer - sekonder hiperaleji ve termal - mekanik hiperaleji olarak sınıflandırılabilir

Primer ve Sekonder Hiperaleji

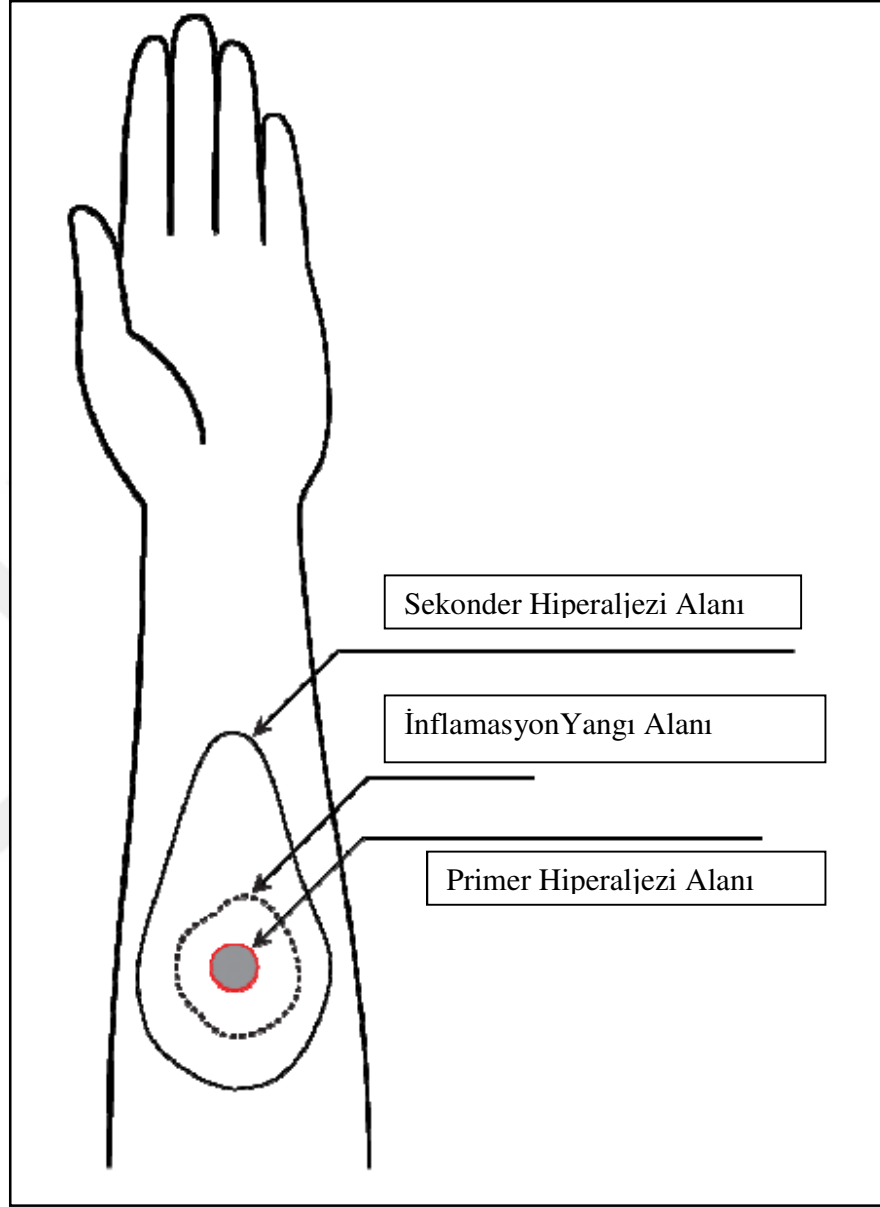
Lewis (110), 1935 yılında ilk kez deneysel olarak elektrik stimülasyonu ile oluşan indüklenmiş bir kutanöz yaralanmadan sonra iki belirgin alan, yaralanma bölgesi ve yaralanma bölgesinin etrafındaki hasarsız bölgeyi keşfetmiştir. Lewis (110), bu fenomenin altında yatan periferik bir mekanizma olabileceğini varsaymıştı. Daha sonra, 1950 yılında Hardy (111), hiperalejinin özelliğini daha ileri düzeyde incelemiş,

sırasıyla yaralanma yerinde ve hasarsız deri bölgesi çevresinde uyarılmış ağrıyı primer ve sekonder hiperaljezi olarak isimlendirmiştir (Şekil 8). Ancak, Hardy (111) hiperaljezinin iki türü için farklı nöral mekanizmalar ileri sürmüş; birincisi, primer hiperaljezinin PSS sensitizasyonuna bağlı olduğunu, bunun yanı sıra sekonder hiperaljezinin esas olarak MSS sensitizasyonu nedeniyle olduğunu belirtmiştir. Hardy'nin görüşü daha sonraki çalışmalar ile geliştirilmiş ve doğrulanmıştır (107). Primer ve sekonder hiperaljezi, bu fenomende tanımlandığı gibi kullanılmaya devam edilmektedir.

Termal ve Mekanik Hiperaljezi

Hiperaljezi alanında çalışan araştırmacılar, primer ve sekonder hiperaljezinin özelliklerini ve mekanizmalarını bulmak için farklı stimülasyon yöntemleri kullanmaya başlamıştır. Araştırmacılar tarafından bu iki tür stimülasyonun sık kullanılmasıyla, termal ve mekanik hiperaljezi buna bağlı olarak adlandırılmıştır. İlk olarak Raja (112) tarafından 1984 yılında ve daha sonra La Motte (113) tarafından tanımlanan, primer hiperaljezi ısıya karşı artmış tepkiler ve mekanik uyarılarla karakterize iken, sekonder hiperaljezinin sadece mekanik uyarılara karşı olduğu gösterilmiştir. Ancak, daha sonraki çalışmalarla termal hiperaljezinin sekonder hiperaljezi bölgesinde de mevcut olduğu gösterilmiştir (114).

Mekanik hiperaljezinin alt grupları da tespit edilmiştir. 1992 yılında, Koltzenburg (115) mekanik stimülasyonun dağılım yöntemine göre, mekanik hiperaljezinin statik ve dinamik bileşenlerini tanımlamıştır. Statik hiperaljezi bir basınç algometresi, von Frey filamentler ya da tek bir noktaya bir iğne gibi mekaniksel bir cihaz ile indüklenirken, dinamik hiperaljezi cilt yüzeyi boyunca çarpan, sürtünme gibi bir hareketli uyarıcı tarafından indüklenmiştir (116).



Şekil 8 – Primer ve Sekonder Hiperalezi Alanı Örneği

2.4.4 Kutanöz Hiperalezi ve Mekanizmaları

Primer Hiperalezi

Lewis (110) alışmalarında, primer hiperaleziyi hasarlı dokudan inflamatuvar faktörlerin lokal salınımı ile nosiseptörlerin sensitizasyonuna bağlamış ve bu görüş daha sonraları Hardy ve ark. (111) tarafından doğrulanmıştır.

Primer hiperalezi, stimulus yöntemine göre, hem termal hem de mekanik uyarılarla sensitizasyonla karakterizedir (110,111).

Sekonder Hiperalezi

Sekonder hiperalezi, yaralanma bölgesini çevreleyen yaralanmamış bölgede oluşur. Daha önceleri, yaygın olarak bu alanda sadece mekanik hiperalezinin mevcut olduğu kabul edilmiştir (107). Ancak, son çalışmalarda, termal hiperalezisinin de var olduğu bulunmuştur (114). Bu alanda iki öncüden, Lewis (110) ve Hardy (111), bu fenomenin altında yatan farklı mekanizmalar olduğunu öne sürmüştür. Lewis (110), aktif sinir terminallerinden madde salınımı ile primer afferent nosiseptörlerin aktivasyonunu içeren bir periferik mekanizmanın sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Hardy (111) ise, altta yatan mekanizmanın, merkezi sinir sistemi içinde duyarlılığın yayılması olduğunu öne sürmüştür. Hardy'nin görüşü, daha sonra santral sensitizasyon olarak adlandırılmış ve çok sayıda çalışma tarafından desteklenerek sekonder hiperalezinin mekanizması olarak kabul görmüştür (107,115,116).

2.5 Akupunktur ve Hiperaleji

Akupunktur alışmaları esas olarak klinik önemi sınırlı olan ağrı eşiğine odaklanmıştır. Merkezi sensitizasyon, klinik ağrının önemli bir özelliği olmakla birlikte; yarasız ağrı modeli (non-injury pain model) kullanılarak test edilememektedir. Bu sorunu çözmek için, akupunktur çalışmalarında hiperaleji hayvan modelleri kullanılmaya başlanmıştır. CFA, kronik konstriktif yaralanma (KKY) ve irritabl barsak sendromu (IBS) gibi modeller genellikle birkaç günden birkaç aya kadar, ağrılı klinik durumları taklit eder. Bu modeller, kliniğe benzeyen bir ortamda ilaçları ve diğer müdahaleleri test etmek için araştırmacılara fırsat sağlayarak daha anlamlı sonuçlar üretebilir.

2.5.1 Hayvan Modelleri

Akupunktur çalışmalarında, inflamatuvar ağrı, nöropatik ağrı, kanser ağrısı, insizyonel ağrı ve visseral hiperaleji modelleri kullanılmaktadır (25,117-120). Hayvan ağrı modelleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

İnflamatuvar tipte CFA, Carrageenan (CAR), formalin ve insizyon modelleri; nöropatik tipte KKY, spinal sinir bağlama (SSB) ve inferior kaudal trunkus rezeksiyon (İKTR) modelleri; visseral hiperaleji tipinde kolorektal distansiyon testi modeli; kanser ağrı tipinde ise kutanöz kanser ağrı modelleri yapılan araştırmalarda kullanılan başlıca örnek modellerdir (108).

En sık kullanılan modeller, enflamasyon için CFA ve CAR modelleridir. Nöropatik, IBS ve kanser modelleri gibi modeller ise daha az kullanılmaktadır (108).

İnsizyon Modeli

Brennan ve ark. (8) , pençe insizyonu modelini 1996 yılında geliştirmiştir. Bu modelde, halotan anestezi altında, 1-cm lik kesi, cerrahi bir bıçak kullanılarak cilt ve plantar bölgenin fasyası üzerinden yapılır. Kesi, topuğun proksimal kenarından 0.5 cm üstte başlar. Plantar yüzey orjin ve insersiyoy kesilmeden kaldırılır. Cilt, hemostaz sonrası iki adet 5-0 naylon suture ile dikiir. Hayvan, daha sonra kafes içine iyileşme için yerleştirilir (8).

Bu modelde, birkaç gün içinde yara çevresinde güvenilir ve ölçülebilir mekanik hiperaljezi üretilir. Ölçüm için, mekanik geri çekilme eşiğı ve von Frey filamentleri kullanılabilir (8).

Kanser Ağrısı Modeli

Bu model Sasamura ve ark. (121) tarafından geliştirilmiştir. B16-BL6 melanom hücreleri, arka pençenin plantar yüzeyine aşılanır, orta düzeyde hiperaljezi 7 ile 10 gün arasında görünür ve aşılamaadan sonra 14. günde belirgin hale gelir. Kullanılan ölçümler, pençe çekme (Paw Withdrawal Latency – PWL) ve sıcak plaka testi (tepki gecikmesi) (hot plate) testleridir.

2.5.2 Ölçümler

Spontan Ağrı Ölçümü

Spontan ağrı kronik ağrının en önemli özelliklerinden biri olup, KKY modeli gibi bazı ağrı modellerinde mevcut olması muhtemeldir (122). Örneğın, KKY modelinde

araştırmacılar etkilenen arka pençeyi ani kaldırma davranışını ve onu korumayı spontan ağrı belirtisi olarak varsayar. Ancak, aynı zamanda hafif bir ağırlık kayması gibi tespit edilmemiş bir stimülasyon sonucu da olabilir (122). Prensip olarak, araştırmacılar; ototomi (pençe uçlarını kemirmek), yaralı arka pençeyi ani kaldırma ve koruma konumunda tutma gibi hayvan davranış gözlemlerini spontan ağrının varlığı olarak yorumlamışlarsa da bu durum her zaman güvenilir değildir. Bu nedenle, spontan ağrının mevcut ölçümlerinin güvenilirliği, ağırlıklı olarak hayvanın davranışlarının gözlemlerine dayalı olarak sınırlıdır.

Hiperaljezinin Ölçümü

Tablo 1’de, farklı hayvansal modellerde kullanılan hiperaljezi ölçümleri özetlemektedir.

İnsan çalışmalarında, hiperaljezi her zaman primer hiperaljezi (yaralanma yerinde meydana gelen, hem termal ve hem mekanik uyarılarla hiperaljezi tarafından karakterize edilen) ve sekonder hiperaljezi (yaralanma bölgesinin çevresinde, mekanik uyarıcılara hiperaljezi tarafından karakterize edilen) olarak sınıflandırılır. Hayvan çalışmalarında ise hiperaljezi durumu; farklı türde uyarıya (termal veya mekanik) karşı oluşan davranışsal yanıtı göre tanımlanır. PWL termal hiperaljezi testi olarak, analjezimetre ise mekanik hiperaljezi testi olarak kullanılır. Bu nedenle, inflamasyon hayvansal modelinde termal hiperaljezi, insan modelinde primer hiperaljeziye büyük olasılıkla eşdeğerdir, mekanik hiperaljezi ise sekonder hiperaljeziye eşittir (108).

Nöropatik model için, test yeri yaralanma yerinden uzak olduğu için hem termal hem de mekanik hiperaljezi insanda sekonder hiperaljeziye eşdeğer olarak anlaşılabilir.

Tablo 1 – Farklı Hayvan Modellerinde Kullanılan Testler

Test	Ölçüm Yöntemleri	Model	Model Alanı	Test Alanı
Pençe geri çekilme gecikmesi	Termal hiperaljezi	CFA	Arka pençenin plantar yüzeyi	Arka pençenin plantar yüzeyi
	Termal hiperaljezi		Tibiofibula ve tarsus kemiği arasındaki artikular kavite	Arka pençenin plantar yüzeyi
	Termal hiperaljezi		Sol tibio-tarsal eklem	Arka pençenin plantar yüzeyi
	Termal hiperaljezi	CAR	Arka pençenin plantar yüzeyi	Arka pençenin plantar yüzeyi
	Termal hiperaljezi	KKY	Sol siyatik sinir	Arka pençenin plantar yüzeyi
	Termal hiperaljezi	Kanser	Arka pençenin unilateral plantar bölgesi	Arka pençenin plantar yüzeyi
Sıcak plaka testi (Tepki Gecikmesi)	Termal hiperaljezi	CFA	Arka pençenin plantar yüzeyi	Arka pençenin plantar yüzeyi
	Termal hiperaljezi	CAR	Arka pençenin plantar yüzeyi	Arka pençenin plantar yüzeyi
Mekanik geri çekme eşiği	Mekanik hiperaljezi	CFA	Arka pençenin plantar yüzeyi	Arka pençenin plantar yüzeyi
	Mekanik hiperaljezi	SSB	L5-L6	Arka pençenin plantar yüzeyi
	Mekanik hiperaljezi	İnsizyon	Topuğun plantar bölgesinin fasya ve cildine doğru, 1cm longitudinal	Sağ arka pençenin orta-plantarı
Ayak-bükme puanı	Davranışsal hiperaljezi	CFA	Sol malleoldeki artikular kavite	Ayak bileği eklemi
Analjezimetre	Mekanik hiperaljezi	CAR	Arka pençenin plantar yüzeyi	Arka pençenin dorsal yüzeyi
Ağırlaştırılmış ağırı puanı	Mekanik hiperaljezi	Formalin	Arka pençenin plantar yüzeyi	-
Kuyruk tepki frekansı	Mekanik allodini	İKTR	Sağ superior kaudal trunkusun S3-S4 arası	Kuyruktaki hassas nokta
AÇR Testi	Visseral hiperaljezi	Kolorektal distansiyon	Kolorektal alan	Kolorektal alan
EMG Testi	Visseral hiperaljezi	Kolorektal distansiyon	Kolorektal alan	Kolorektal alan
Sudan kaçma testi	Visseral hiperaljezi	Kolorektal distansiyon	Kolorektal alan	-

Pençe Çekme Testi (Paw Withdrawal Latency – PWL)

Bu test, ilk önce Hargreaves ve ark. (123) tarafından tanımlanmıştır. Zararlı termal uyaranlara karşı etkilenen pençenin hiperaljezi durumunu belirler (123).

Tepki Gecikmesi

Sıcak plaka (hot plate) testi, termal hiperaljeziyi belirlemek için kullanılmaktadır.

von Frey Filamentlere Mekanik Geri Çekilme Eşik Değeri (Taktıl Allodini)



Şekil 9 - von Frey Filament

Bu test ile von Frey filamentlerin 1g ile 26 g arasında değişen serisi pençe geri çekilme eşik değerini belirlemek için kullanılır (Şekil 9). Ratlar pleksiglas bir kafes

içinde araştırmacıların von Frey filamentleri telin deliklerinden pençenin plantar yüzeyine uygulamalarına olanak veren tel örgü bir zemin üzerine yerleştirilir. Bir süre ratların ortama uyum sağlamaları beklendikten sonra, von Frey filamentleri artan sırayla uygulanır. Eğer bir filamentin stimülasyonu, tekrarlayan beş stimülasyon sonrası uyarılan pençeyi zeminden tamamen kaldırarak geçerli bir tepki uyandıramazsa, bir sonraki filament daha yüksek bir eğme gücünde uygulanır. Kaldırmaya yanıt veren filamentin bükme kuvveti, geri çekme kuvveti olarak kaydedilir (108). Pençe geri çekilme eşik değeri, ya üç ölçümün ortalama sonuçlarından ya da geçerli yanıt üreten beş uygulamanın 2'sinden fazlası belirli bir filamentin kuvveti olarak tanımlanır (118,124,125).

Ayak Bükme Puanı

Bu modelde tibio-tarsal eklem ya da malleol eklemi içine CFA enjekte edilmesiyle ölçüm yapılır (126,127). Hiperaleji, 15 dakika aralıkla fleksiyon testinde veya uzatma testinde elde edilen puan olarak tanımlanır.

Analjezimetre

Analjezimetre nosiseptif eşiği değerlendirmek için kullanılır. Ratlar, bir kılıf içinde kısıtlanırken basınç, artımlı olarak arka pençenin dorsal yüzeyine uygulanır ve pençe basıncı eşik değeri (PBE) ölçülür (108).

Ağırlıklı Ağrı Skoru

Bu değerlendirme, formalin testiyle davranışsal yanıtla göre ağrıyı değerlendirmek için kullanılır.

Kuyruk tepki frekansı (Mekanik Allodini)

Allodini alanı, von Frey filamentleri ile kuyrukta farklı alanlar okşanarak belirlenir.

Abdominal Çekilme Refleksi (AÇR)

Anestezi altında söndürülmüş bir balon inen kolona yerleştirilir. Kolorektal distansiyon balonun belirlenmiş bir basınca kadar şişirilmesiyle elde edilir.

Elektromiyografi (EMG)

Anestezi altında, rektus abdominis EMG'si kaydedilir.

Ağrı eşiği basıncı (Pain Threshold Pressure – PTP)

Ağrı eşiği basıncını belirlemek için, basınç giderek artırılır ve ağrı davranışını ortaya çıkaran PTP olarak tanımlanır.

Sudan Kaçınma Stresi

Bu test, kolorektal distansiyon modelinde kullanılır.

2.5.3 İnsizyon Modelinde Mekanizma

İnsizyon modelinde mekanik hiperaljezi, operasyon sonrasında gelişir. Mekanik hiperaljezinin insizyon alanından afferent girişi (topuğun proksimal kenarından 0.5 cm başlayan plantar bölge) sural ve tibial sinirler tarafından iletilir. Tibial sinirin rezeksiyonu ratın ayağının medial proksimal tarafındaki mekanik çekilme yanıtını bloke

eder, aynı zamanda hem sural hem de tibial sinirlerin rezeksiyonu ise ratın ayağının lateral proksimal tarafındaki mekanik çekilme yanıtını bloke eder (8).

Bu model ile insizyon yeri ve insizyon yerine 10 mm mesafede bir kesiyle azalan çekilme eşik değeri tespit edilebilir, bu da mekanik hiperaljezinin hem injuri bölgesinde hem de bunun çevresindeki injuri olmayan bölgede mevcut olduğunu göstermektedir. İnjury olmayan bölgedeki hiperaljezi, sekonder hiperaljezi olarak kabul edilir (8).

Diğer hayvan modelleri ile karşılaştırıldığında insizyonel ağrı modeli birkaç nadir özelliğe sahiptir:

- (1) Bir kesiyle oluşur,
- (2) Derin ve kalıcıdır,
- (3) Gösterilen mekanik hiperaljeziye daha düşük bir geri çekilme eşiği vardır,
- (4) Ağrı davranışlarının zaman yönü postoperatif hastalarda belirtilenlerle benzer özellikler gösterir.

Azaltılmış çekilme eşikleri test dönemi boyunca devam ederken bu model ile ağrı ile ilgili davranışların başlangıcı hızlıdır. Bu model test bileşiklerini göstermek için yararlıdır, bu da postoperatif ağrıyı azaltmada ve ağrı mekanizmalarının kesiler ile ilişkisinin anlaşılması için etkili olabilir.

2.5.4 Farklı Hayvan Modellerinde EA'nın Hiperaleji Üzerine Etkisi

EA'nın Kısa Süreli Etkisi

Tek seans EA Uygulaması

Plasebo ya da kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, tek seans EA tedavisi inflamatuvar, nöropatik, IBS ve kanser modellerinde hem mekanik hem de termal hiperalejiyi anlamlı derecede azaltır.

Tek seans uygulamada, hem yüksek (100 Hz) hem de düşük (2 Hz) frekanslar kullanılmış ve uygulama için sadece distal akupunktur noktaları tercih edilmiştir. EA uygulaması sonrasında etki, genellikle bir saat içinde görülmeye başlamakta ve 20 saate kadar sürmektedir (108).

Carrageenan: EA hem mekanik hem de termal hiperalejiyi azaltır ve kalıcı bir etki yaratır. Carrageenan enjeksiyonundan hemen sonra uygulanan tek bir akupunktur tedavisi, tedavi kesildikten sonraki 30 dakika ile 3 saat arasında sıcak plaka testinde bir azalma oluşturmuş, 60 dakika süreyle 3 Hz bir EA uygulaması (Carrageenan enjeksiyondan 3 saat sonra) en az 20 saat için anlamlı derecede PPT'yi artırmıştır (120,128).

CFA: CFA sonrası 48. saatte 2/100 Hz frekanslarında EA uygulamasının bitiminden sonra mekanik hiperaleji (MWT) 45 dakikaya yükselmiş, ancak 100 Hz'de EA ile, MWT sadece 15 dakika yükselmiştir (118,121,124). Bu durum, EA'nın anti-hiperalejik etkisinin parametre bağımlı olduğunu göstermektedir.

İnsizyon: Bu modelde, 15 dakika EA uygulaması, uygulamanın bırakılmasından en az 30 dakika içinde MWT'yi artırmıştır (129).

Formalin: Formalin enjeksiyonundan 10 dakika önce biten 30 dakikalık EA uygulaması, formalin enjeksiyon edilmiş hiperaljeziyi ilk 60 dakika boyunca önemli ölçüde azaltmıştır (130).

ICTR (İnferior Kaudal Trunkus Rezeksiyonu) Modeli: Operasyondan 21 saat sonra uygulanan EA, 15 dakikalık tedavi boyunca ve tedaviden sonra 15 dakika süresince rat kuyruğunda MWT'yi artırır. Bu etki, morfinin etkisine benzerdir (117).

İki Seans EA Uygulaması

Maksimum etki elde etmek için, CFA enjeksiyonundan hemen sonra ve 2 saat sonra olmak üzere iki seans EA kullanılan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu tür bir uygulama, EA tedavisinden sonraki 10 dakikadan birkaç güne kadar uzayan sürede termal hiperaljeziyi artırır (46,131).

İki adet 20 dakikalık 10 Hz ve 3 mA EA seansı, 7 gün boyunca süren bir anti-hiperaljezi etkisi üretir, aynı zamanda 2 mA'lık daha düşük bir yoğunluk ile aynı tedavi sadece 10 dakika süren geçici bir etki üretir. 1 mA yoğunlukta, hiçbir anlamlı yanıt elde edilmemiştir. Benzer sonuçlar, 100 Hz'de de görülmektedir ancak, yüksek yoğunlukta (3 mA) bile geçici etki üretilirken, 50 Hz de görülmemektedir (131). Bu, frekans, yoğunluk ve dalga genişliği arasında optimal bir kombinasyonun olabileceğini göstermektedir (131).

Ancak, çalışmalarda farklı parametreler kullanılmış olması ve bu iki uygulamayı birarada karşılaştıran bir çalışma bulunmaması nedeniyle tek seans EA'nın mı yoksa iki

seans EA'nın mı daha etkili olduğu konusunda bir kanıya varmak şu an için zor görünmektedir.

EA'nın Kümülatif Etkisi

Genel olarak, tekrarlayan EA uygulaması, inflamatuvar ve nöropatik ağrı modellerinde kümülatif bir antihiperalezik etki oluşturur. EA sonrasında, hem mekanik hiperalezi (mekanik çekme eşiği) hem de termal hiperalezide (pençe çekme testi) anlamlı azalmalar olmaktadır. CFA modelinde kümülatif etki, EA'nın bitiminden sonra 3-4 gün kadar sürebilmektedir (125). IBS modelinde gün aşırı 13 gün uygulanan EA ile, EA'nın başlangıcından sonraki 2-4 gün içinde antihiperalezik etki görülmeye başlamış, etki 8-12 günde tepe yapmış ve EA bitiminden sonraki 5 gün boyunca da devam etmiştir (57).

2.5.5 İlaçlarla Etkileşim

Yapılan çalışmalar, EA'nın opioid ve nonopioid analjeziklerin dozlarında azalma oluşturabileceğini göstermektedir (46,132). Klinik çalışmalar da, akupunktur uygulamasının hem postoperatif analjezik tüketimini hem de bu analjeziklere bağlı yan etkileri azalttığını destekler niteliktedir (133-135). Dolayısıyla, tek başına kullanılsa bile, adjuvan olarak akupunktur kullanılması ile farmakolojik medikasyon azaltılmakta ve hasta konforu artırılmış olmaktadır (136-138).

2.5.6 Hiperalezide Yalancı EA Etkisi

Akupunktur çalışmalarında plasebo ya da yalancı akupunktur grubu kullanımı, üzerinde çok tartışılan bir konudur. Genel kabul gören görüşe göre, akupunktur

alışmalarında uygulamanın etkinliğini gösterebilmek için çalışma dizaynına yalancı akupunktur grubu da eklemek gerekmektedir. Ancak, iğnenin cildi her penetre edişinde (akupunktur noktası olsa da olmasa da) medulla spinaliste ağırı süprese edici bir sistemin (diffüz noksiyöz inhibitör kontroller) aktivasyonuyla vücutta az ya da çok derecede fizyolojik bir etki oluşmaktadır. Bu nedenle, hem akupunkturun özelliklerini stimüle edecek, hem de akupunktur kadar güçlü bir stimülasyon oluşturmayacak uygun bir yalancı akupunktur grubunun oluşturulması, çalışma sonuçlarının güvenilirliğini artıracaktır (139). Çalışmalarda kullanılan yalancı akupunktur yöntemleri başlıca beş ana gruba ayrılabilir:

1. Gerçek akupunktur noktalarını minimal/yüzeyel iğneleme,
2. O endikasyon için uygun olmayan akupunktur noktalarını minimal/yüzeyel iğneleme,
3. Akupunktur noktası olmayan ve/veya herhangi bir meridyen üzerinde olmayan noktaları (Non-acupoint) minimal/yüzeyel iğneleme,
4. İğnenin girilmediği durumlar (İğneyi cilde sürtme, iğneyi cilde dokundurma, künt uçlu bir iğneyi (iğnenin sap kısmını) cilde bastırma, tüp içinden kokteyl çubuğu dokundurma vb.),
5. Psödo-girişimler (İnaktif laser, inaktif TENS, inaktif EA cihazı).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul 01.12.2011 tarihli, 0006 Toplantı, 75. karar numaralı onayı alındıktan sonra, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma ortalama 250-270 gr ağırlığında sağlıklı Sprague-Dawley cinsi 40 adet erkek rat üzerinde gerçekleştirildi. Tüm ratlar yiyebildikleri kadar (*ad libitum*) standart laboratuvar yemi ve su ile beslenip, 12 saatlik gece-gündüz aydınlatması ve ısı kontrolü sağlanmış izole ortamda izlendi (22 ° C, bağıl nem %40 - 60, 12 saat alternatif ışık-karanlık döngüsü) (Şekil 10). Ratlar, deney öncesinde 5 gün boyunca ortama uyum sağlamaları için karantinada tutuldular.



Şekil 10 - Ratların Standart Laboratuvar (*ad libitum*) Beslenme Kafesi

Verilecek olan ilaç miktarını hesaplamak ve ağırlık değişimlerini belirlemek için tüm ratların ağırlıkları deney öncesi ve sonrası ölçüldü. Tüm hayvanlara işlemler öncesinde intraperitoneal ksilazin (Rompun® Bayer, 5mg/kg) ve ketamin (Ketalar®, Parke Davis and Co. Inc. ABD, 50 mg/kg) ile anestezi uygulandı (Şekil 11).



Şekil 11 - Ratlara İntraperitoneal Anestezi Uygulanması

Ratlar 5 gruba ayrıldı:

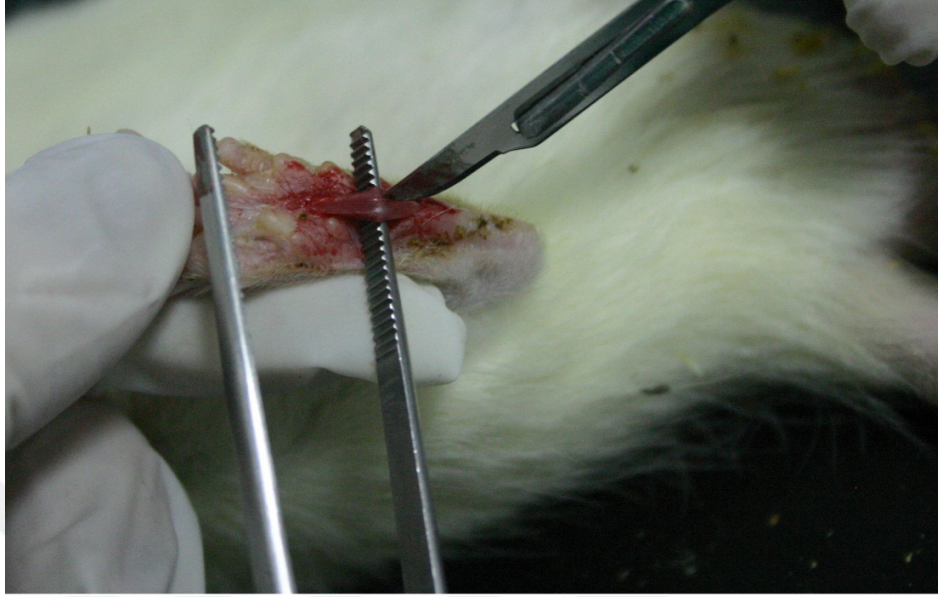
- 1 – Önce EA, sonra insizyon,
- 2 – Önce insizyon, sonra EA,
- 3 – Önce yalancı (sham) EA, sonra insizyon,
- 4 – Önce insizyon, sonra yalancı (sham) EA,
- 5 – Kontrol (sadece insizyon)

İnsizyonel ağrı modeli Brennan ve ark. (8) tanımladığı şekilde uygulandı. Tüm ratların sağ arka pençe plantar yüzeyleri %10 povidon-iyot çözeltisi ile temizlendi. Daha sonra 11 numaralı bistüri ile topuk proksimal kenarının 0.5 cm uzağından başlayıp parmaklara doğru uzanan cilt ve fasyaya doğru ilerleyen 1 cm'lik longitudinal bir kesi yapıldı (Şekil 12).



Şekil 12 - Ratın Sağ Arka Pençe Plantar Kesisi

Küçük bir forseps ile plantar kas eleve edilerek orijin ve insersiyonu korunacak şekilde kasa uzunlamasına bir kesi yapıldı (Şekil 13). Kesi sonrası hemostazı sağlamak için hafif bir kompresyon yapıldı ve 3-0 ipek iplikle atılan iki sütürle cilt kapatıldı (Şekil 14). Yara yeri tekrar povidon-iyodinlenerek hayvanlar derlenme için kafeslerine geri bırakıldı.

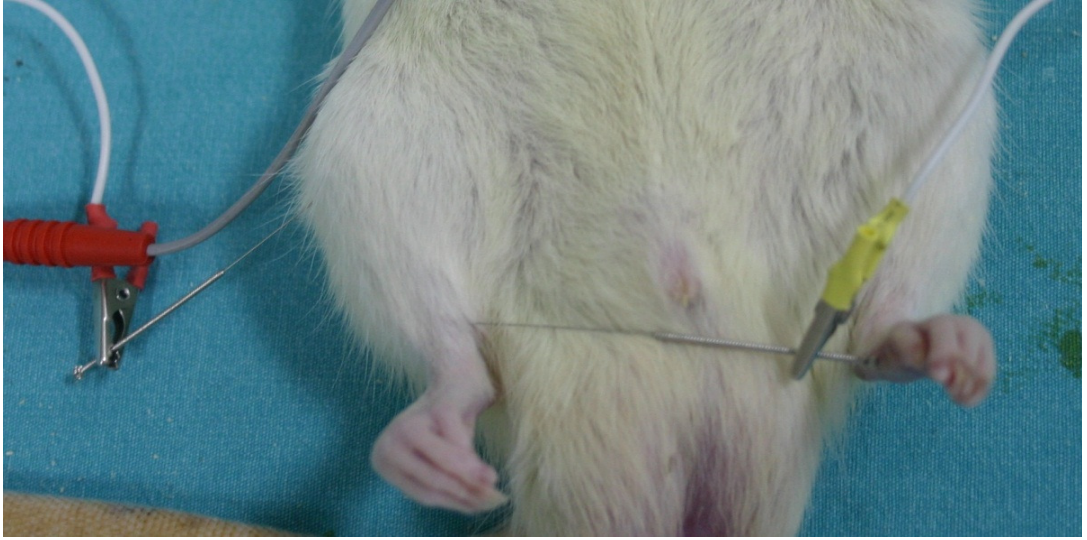


Şekil 13 - Ratın Plantar Kas Elevasyonu



Şekil 14 - Ratın Yara Yeri Sütürasyonu

Gerçek EA gruplarında (Grup 1 ve 2) iki adet akupunktur iğnesi (0.25 x 25 mm, Kingli, China) sağ arka pençedeki ST 36 ve SP 6 akupunktur noktalarına uygulandı (Şekil 15, Şekil 16). ST 36 noktası tibia ile fibula arasında, tibianın kranial tuberositas distal ucunun lateralinde ve tibialis anterior kasının üzerinde palpasyonla bulundu (140-142). Diğer iğne ise SP 6 noktasına yerleştirildi. SP 6 noktası Aşıl tendonu ile tibianın distal kısmı arasındaki boşlukta, medial malleolün en büyük çıkıntısının 3 mm proksimalinde saptandı (89,143,144). İğneler, bir elektroakupunktur cihazının çıkışına bağlandı (Han's Acupoint Nerve Stimulator Model LH 202H, Beijing Huawei LTD, Beijing, China). EA cihazının negatif ucu ST 36 noktasına, pozitif ucu SP 6 noktasına bağlandı. Cihaz sabit kare dalga akım verecek şekilde (atım genişliği 2 Hz’de 0.6 ms, 100 Hz’de 0.2 ms), akım şiddeti arka pençede orta derece kas kontraksiyonu oluşturacak şekilde (1-2 mA) ve 2 ile 100 Hz alternan frekansta (3’er sn sürelerle 2 Hz ve 100 Hz frekanslarda) ayarlandı. EA uygulama süresi 30 dakika olarak ayarlandı. Akım eşiği, arka bacak kas kasılması üreten en düşük yoğunluk olarak kabul edildi.



Şekil 15 – Rat ST 36 ve SP 6 Akupunktur Noktaları (1)



Şekil 16 – Rat ST 36 ve SP 6 Akupunktur Noktaları (2)

Yalancı (sham) EA ise insize edilen pençede akupunktur noktası olmayan yerlere uygulandı (Şekil 17). Bu hayvanlarda iki adet iğne sağ uyluğa yerleştirilerek, akupunktur gruplarında olduğu gibi EA uygulandı.



Şekil 17 – Ratlarda Yalancı (Sham) Akupunktur Noktaları

Ratlar pleksiglastan yapılmış, her biri 30x30x30 cm ebatlarında birbirine bitişik beş bölmeden oluşan kafes sisteminde deneye tabi tutuldu. Bu kafes sistemindeki bölmelerin zemini, 5x5 mm ebadındaki delikli bir ızgaradan oluşmaktaydı ve yerden 150 cm yukarıda olacak şekilde dizayn edilmişti (Şekil 18). Ratlarda hiperaljezi/allodiniyi ölçmek için von Frey filamentleri mesh zemin üzerindeki deliklerden kafesin altından uygulandı. Hayvanlar tüm işlemlerden önce, davranışsal uyum sağlamaları için yaklaşık 15 dakika boyunca kafeste bırakıldı.



Şekil 18 - Pleksiglastan Yapılmış Kafes Sistemleri

Test alanı sağ arka pençe orta-plantar bölgesiydi. Arka pençeye logaritmik olarak artan şiddette 9 von Frey filamentler serisinden birisiyle dokunuldu (Stoelting, Wood Dale, IL, ABD). Her filament dikey olarak yeterli güç ile filamenti biraz eğecek şekilde mesh üzerindeki deliklerden kafes altından plantar yüzeye uygulandı (Şekil 19). Tek bir denemede her seferinde 3-4 kez uygulama yapıldı. Teste, serinin ortasındaki filament ile başlandı. Cevap, uyarılmış arka ayağın geri çekilmesi olarak tanımlandı. Belirli bir filamentte yanıt yokluğunda, sonraki güçlü filament kullanıldı. Bir tepki durumunda, sonraki zayıf filamentte geçildi. Yukarı-aşağı yöntemi ile eşik değeri kaydedildi (145). Cevap olarak üç uygulamadan en düşük güçteki olan geri çekilme eşiğı olarak kaydedildi. Herhangi bir geri çekilme eşik yanıtı yoksa, en yüksek eğilme kuvveti değeri olarak kaydedildi.



Şekil 19 – Ratların Arka Pençelerine von Frey Filament Uygulanması

Tüm gruplarda insizyon yapılmadan ve EA uygulanmadan önce filamentler ile ratların başlangıç (baseline) geri çekme eşik değerleri ölçülerek kaydedildi. Ölçümler insizyondan sonraki 4., 6., 24., ve 48. saatlerde tekrarlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımını normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile varyansların homojenliği Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan (çeyrekler arası genişlik) şeklinde gösterildi. Gruplar içerisinde izlem zamanları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Bonferroni Düzeltmeli Wilcoxon İşaret testi ile değerlendirildi. Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Başlangıca göre 4., 6., 12. ve 24.saatlerdeki değişim miktarlarının gruplar arasında farklılık gösterip göstermediği Bonferroni Düzeltmeli Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının anlamlı bulunması halinde Conover'in çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar belirlendi. Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda, Grup V'deki 1 rat anestezi sonrası exitus oldu. Grup I'deki 1 rat, 4. ve 6. saatlerde uyumaya devam ettiği için değerlendirme yapılamadı.

Grup I içerisinde yapılan ölçümler değerlendirildiğinde, preinsizyonel akupunkturun 48. saate kadar etkin bir antihiperaljezik etki sağladığı görüldü. Tüm ölçüm zamanlarındaki (4., 6., 24. ve 48. saatler) hiperaljezi değeri, başlangıç değerine göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). 4. saat ile 6. saat değeri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$), ama 24. ve 48. saat değerleri, 4. saat değerine göre artmış olarak bulundu ($p<0.05$). 6. saat değeriyle karşılaştırıldığında, 24. ve 48. saat değerleri anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0.05$). 24. saat değeri ile 48. saat değeri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Grup II içerisinde yapılan ölçümler değerlendirildiğinde, postinsizyonel akupunkturun 6. saate kadar anlamlı bir antihiperaljezik etki sağladığı ama bu etkinin 24 ve 48 saate kadar uzamadığı görüldü. Başlangıç değerlerine göre 4. ve 6. saat değerleri anlamlı olarak düşükken ($p<0.05$), başlangıç değeriyle 24. ve 48. saatlerdeki değerler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). 4. saat ile 6. saat değeri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) ama 24. ve 48. saat değerleri, 4. saat değerine göre anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$). 6. saat değeriyle karşılaştırıldığında, 24. ve 48. saat değerleri anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$). 24. saat değeri ile 48. saat değeri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Grup III içerisinde yapılan ölçümler değerlendirildiğinde, preinsizyonel yalancı akupunkturun 24. saate kadar antihiperaljezik etki sağladığı görüldü. Başlangıç değerlerine göre 4., 6. ve 24. saat değerleri anlamlı olarak düşükken ($p<0.05$), başlangıç değeriyle 48. saat değeri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). 4. saat değeri ile 6. ve 24. saat değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) ama 48. saat değeri, 4. saat

değerine göre anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$). 6. saat ile 24. saat değeri arasında anlamlı fark yokken ($p>0.05$), 48. saat değeri 6. saat değerine göre anlamlı olarak artmıştı ($p<0.05$). 24. saat değerine göre, 48. saat değerinin anlamlı olarak arttığı gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 2).

Grup IV içerisinde yapılan ölçümler değerlendirildiğinde, postinsizyonel yalancı akupunkturun anlamlı bir antihiperalezik etki oluşturmadığı görüldü. Başlangıç değerlerine göre hiçbir ölçüm zamanında anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$). 4. saat değeri ile 6., 24. ve 48. saat değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). 6. saat değeri ile 24. saat değeri arasında anlamlı fark yokken ($p>0.05$), 6. saat değerine göre 48. saat değerinin anlamlı olarak arttığı saptandı ($p<0.05$). 24. saat değeri ile 48. saat değeri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Grup V içerisinde yapılan ölçümler değerlendirildiğinde, kontrol grubunda anlamlı bir antihiperalezik etki oluşmadığı görüldü. Başlangıç değerlerine göre hiçbir ölçüm zamanında anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$). 4., 6. ve 24. saat değerlerine göre de, diğer ölçüm zamanlarında anlamlı değişiklik gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 2).

Başlangıç değeriyle 4. saat değerleri arasındaki değişimler yönünden karşılaştırıldıklarında, gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Grup I, Grup II ve Grup III'deki azalma, diğer gruplardakinden daha belirgindi ($p<0.05$). Ayrıca Grup V'deki artış, Grup I ve Grup II'ye göre daha anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 2).

Başlangıç değeriyle 6. saat değerleri arasındaki değişimler yönünden karşılaştırıldıklarında, gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). Grup I ve Grup II'deki azalma, diğer gruplardakinden daha belirgindi ($p<0.05$). Ayrıca Grup V'deki artış, Grup I ve Grup II'ye göre daha anlamlıydı ($p<0.05$) (Tablo 2).

Başlangıç değeriyle 24. ve 48. saat değerleri arasındaki değişimler yönünden karşılaştırıldıklarında, gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2 – Tüm Ölçüm Zamanlarında Elde Edilen Mekanik Hiperaljezi Değerleri

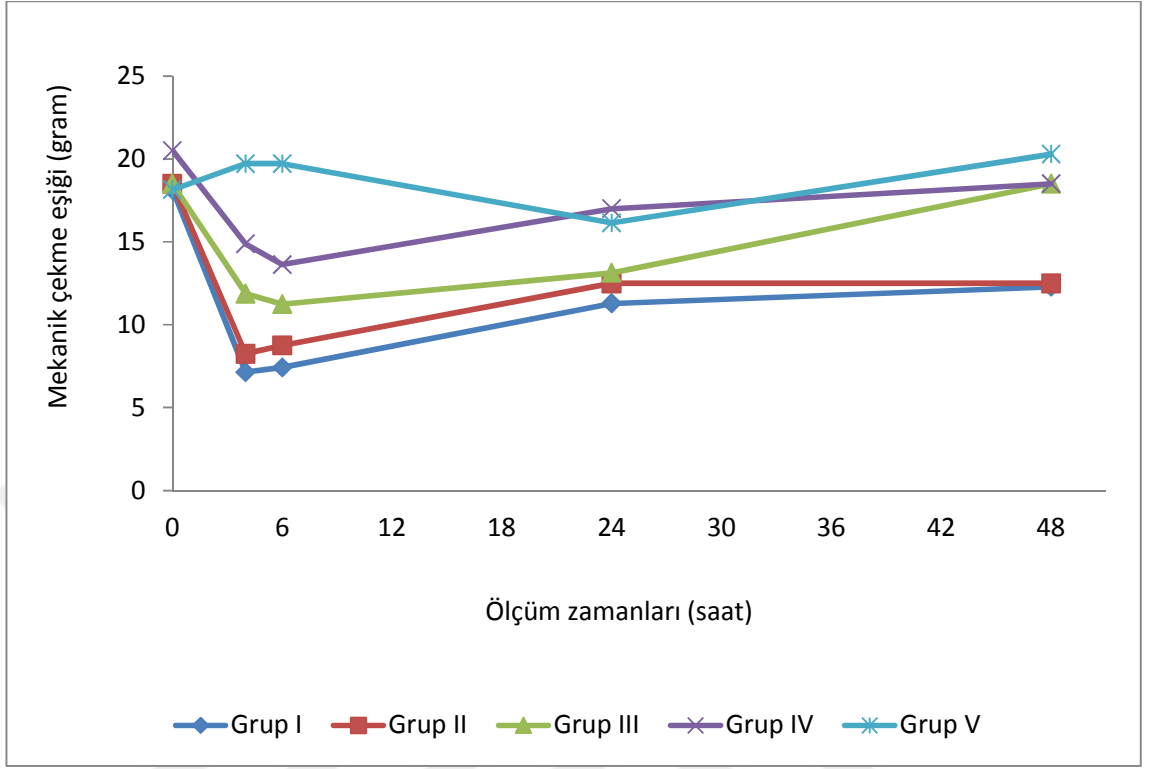
	Başlangıç değeri	4. saat	6. saat	24. saat	48. saat
Grup I	18,14 ± 5,37	7,14 ± 1,07†‡	7,43 ± 0,97†§	11,28 ± 3,54†	12,28 ± 2,67†
Grup II	18,50 ± 6,44	8,25 ± 1,28†‡	8,75 ± 1,49†§	12,50 ± 2,67	12,50 ± 2,68
Grup III	18,50 ± 6,44	11,87 ± 2,59†‡	11,25 ± 2,31†	13,12 ± 2,59†	18,50 ± 6,44
Grup IV	20,50 ± 16,81	14,87 ± 5,28	13,62 ± 5,73	17,00 ± 7,84	18,50 ± 6,44
Grup V	18,14 ± 5,37	19,71 ± 5,88	19,71 ± 5,88	16,14 ± 7,42	20,28 ± 7,50

* Ölçüm birimi gramdır

† Başlangıç değerine göre anlamlı

‡ Grup IV ve Grup V'e göre anlamlı

§ Grup III, Grup IV ve Grup V'e göre anlamlı



Şekil 20 – Grupların Ölçüm Zamanlarındaki Hiperaljezi Değerleri

TARTIŞMA

Çalışmamızda akupunktur gruplarında gözlenen antihiperaljezik etki, akupunkturun postoperatif analjezide yararlı olabileceği yönündeki çalışmaları destekler niteliktedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz başlıca bulgular şunlardır: Akupunktur hiperaljeziyi azaltmaktadır, akupunkturun antihiperaljezik etkinliği açısından etki süresi dışında preinsizyonel uygulama ile postinsizyonel uygulama arasında anlamlı fark yoktur, en belirgin antihiperaljezik etki preinsizyonel akupunkturla gözlenmiştir, preinsizyonel yalancı akupunkturun da antihiperaljezik etkisi vardır.

Cerrahi öncesinde ya da cerrahi sonrasında intratekal, subkutan ya da intraperitoneal yolla verilen morfinin, ratlarda ağrı davranışını azalttığı bilinmektedir (8,75,146-148). Bu açıdan bakılınca, çalışmamızda akupunkturla elde ettiğimiz antihiperaljezik etkinin opioid salınımına bağlı olduğu söylenebilir. Çünkü akupunkturun analjezik etkisinin esas olarak, MSS'den opioid peptid salınımı artırmasına bağlı olduğu uzun süre önce ortaya konmuş durumdadır (45,61,149,150). Ancak son yıllardaki çalışmalar bize, akupunkturun ağrılı durumlardaki ve diğer endikasyonlardaki etkinliğinden sadece opioidlerin sorumlu olmadığına, serotonerjik ve kanabinoid sistemlerin de bu etkide rol oynadığına dair kanıtlar sunmaktadır (151,152,153). Dolayısıyla, akupunktura bağlı etkilerin ortaya çıkmasında başlıca iki farklı mekanizmanın sorumlu olduğu söylenebilir: opioidlerjik ve nonopioiderjik mekanizmalar.

EA uygulamasında farklı frekanslardaki stimülasyonun, farklı nörotransmitterlerin salınımına neden olduğunun gösterilmiş olması, akupunkturun etkisine opioidlerden başka maddelerin de katkıda bulunduğunun bir kanıtıdır. Düşük frekans (2 ve 30 Hz) EA stimülasyonu ile μ - ve δ - reseptörler aracılığıyla metenkefalin, β -endorfin ve endomorfın salgılanır, yüksek frekans (100 ve 200 Hz) EA stimülasyonu ile ise κ -reseptörler aracılığıyla dinorfın salgılanır (49). Düşük frekanslı EA'nın etkisinde endorfinler rol alırken, yüksek frekanslı EA'nın etkisinde nonendorfin sistem

rol almaktadır (154) Bu nonendorfinerjik etkilere monoaminerjik nöronlar aracılık etmektedir (155-157). Hayvan çalışmaları, EA ile merkezi sinir sisteminden serotonin sentez ve salınımının indüklendiğini göstermiştir ve serotonin reseptör antagonitleri EA analjezisini bloke etmektedir (158). Ayrıca, EA ile nükleus rafe dorsalis, nükleus rafe santralis, superior ventromedial medulla ve rostral ventromedila medulladaki RVM serotonerjik nöronlarda c-fos ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (159,160). Biz çalışmamızda 2/100 Hz alternan frekans kullanarak, hem endorfinerjik hem de nonendorfinerjik sistemi stimüle etmeyi amaçladık.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, akupunkturun etki mekanizmasında, kanabinoidlerin de etkili olabileceğini düşündürmektedir. EA uygulaması ile inflamasyona uğramış dokulardan lokal olarak endojen anandamid salınımının potansiyelize edildiği ve bu etkiden kanabinoid reseptörlerinin (CB2) sorumlu olduğu saptanmıştır (152). Aslında MSS ve PSS’de opioid ve kanabinoid sistemlerin anatomik dağılımları birbiriyle çakışmaktadır, bu nedenle de fonksiyonel etkileşimlerin olması doğaldır. Örneğin kanabinoid agonistler endojen opioid salınımına neden olmaktadırlar (161). Noksiyöz uyarıların, hücre membranından endokanabinoid mobilizasyonu yoluyla endokanabinoid üretimini arttırdıkları bilinmektedir (162). Bu nedenlerden dolayı, minör bir noksiyöz uyarı olan akupunkturun (daha az derecede de olsa) endokanabinoid üretimini indükleyebileceği ileri sürülebilir.

Hayvan çalışmaları, akupunkturun nöropatik ağrı modellerinde, kanser ağrısı modelinde, rat orofasiyal nosisepsiyon modelinde ve ayak bileği burkulma ağrısı modelinde etkili olduğunu göstermiştir (25,117,118,163-167). Ayrıca EA, ratlarda inflamatuvar ağrı modellerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında antiödem ve antihiperaljezik etki göstermekte ve c-Fos ekspresyonunu inhibe etmektedir (89,168,169). Bunun dışında akupunktur, antiinflamatuvar ve antiapoptotik özelliğe sahip CGRP ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) salınımına da neden olmaktadır (170-174). Klinik çalışmalar da akupunkturun, tendinit, osteoartrit ve romatoid artrit gibi

inflamasyon durumlarında etkin bir tedavi yöntemi olduğunu desteklemektedir (175-179).

Cha ve ark. (164), rat nöropatik ağrı modelinde ST 36'ya uygulanan akupunkturun mekanik allodiniyi azalttığını ama soğuk allodiniye etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Huang ve ark. (118), rat inflamatuvar ağrı modelinde ST 36 ve SP 9'a uygulanan tekli ya da çoklu EA ile mekanik hiperaljezinin azaldığını ama termal hiperaljezinin etkilenmediğini saptamışlardır.

Yukarıda sayılanlar dışında akupunkturun immünregülatuar etkileri de vardır ve hem insanlarda hem de hayvanlarda cerrahi travmanın indüklediği immünsüpresyonu düzelttiği gösterilmiştir (142,151,180-181). Ratlarda ve farelerde yapılan çalışmalara göre, EA ile lenfosit proliferasyonu, IL-2 üretimi ve IFN- γ üretimi artmaktadır (154,182-184).

Çalışmamızda elde ettiğimiz, ST 36 ve SP 6'ya uygulanan akupunkturun mekanik hiperaljeziyi azalttığı yönündeki bulgumuz, rat insizyon modelinde çalışan diğer yazarların sonuçlarıyla benzerdir. Oliveira ve Prado, EA'nın mekanik hiperaljeziyi azalttığını, yalancı akupunkturla ise bu etkinin gözlenmediğini bildirmişlerdir (129). Teixeira ve ark. (185) ise EA'nın oluşturduğu antihiperaljezik etkinin, yalancı akupunktur ve kontrol gruplarından daha iyi olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu etkinin boyutu, bir NSAİİ olan carprofen uygulanan gruptaki etki kadar olmuştur.

Ancak çalışmalar arasında bazı yöntem farklılıkları olduğu dikkat çekmektedir. Teixeira ve ark. (185), 20 dk süreyle 100 Hz ve bilateral ST 36 noktalarına uygulama yaparken, Oliveira ve Prado (129) 15 dk süreyle 4 Hz frekansla, tek taraflı ST 36 ve SP 6 noktalarını kullanmayı tercih etmişlerdir. Ayrıca terapötik girişimleri Teixeira ve ark. (185), postinsizyonel 3. gün uygularken, Oliveira ve Prado (129) insizyondan 2 saat sonra uygulamışlardır. Çalışmamızda, preinsizyonel ve postinsizyonel EA uygulamaları, tek taraflı ST 36 ve SP 6 noktalarına 30 dk. süreyle 2/100 Hz frekansla uygulanmıştır.

Akupunkturda nokta spesifitesi tartışmalı bir konu olmakla birlikte, klinik ve laboratuvar çalışmalar nokta spesifitesini destekler niteliktedir (186,187). Biz çalışmamızda ST 36 ve SP 6 noktalarını seçtik, çünkü her iki nokta da analjezi amacıyla en sık kullanılan noktalar arasındadır (99,188). ST 36 noktası, hayvan modellerinde, hayvan klinik çalışmalarında ve insan klinik çalışmalarında sıklıkla kullanılmıştır (117-118,129,133,138,164-168,189-195). SP 6 noktası da hayvan modellerinde, hayvan klinik çalışmalarında ve insan klinik çalışmalarında kullanılarak antinosisepsiyon oluşturduğu gösterilmiştir (118,129,137,189). Bizim çalışmamız da, ST 36 ve SP 6 noktaları ile etkin bir analjezi sağlanabileceğini ortaya koymuştur.

Sonuçlarımız, akupunkturun postoperatif analjezide yararlı bir etkisi olabileceğini göstermektedir. Bu konudaki klinik çalışmalar incelendiğinde, akupunkturun hem preoperatif hem de postoperatif dönemde uygulanabildiği görülmektedir.

Preoperatif dönemde yapılan uygulamaların sonuçları olumludur. Akupunktur noktalarına indüksiyondan önce uygulanmaya başlanan kapsikum flaster ile hem histerektomi hastalarında hem de ortognotik cerrahi hastalarında postoperatif analjezik gereksiniminin ve yan etkilerin azaldığı gösterilmiştir (133,134). Üst ve alt batin cerrahisi hastalarında da, preoperatif intradermal akupunktur ile hem daha iyi bir analjezi sağlanmış hem de daha az yan etkiye rastlanmıştır (135). Preemptif akupunktur ile inguinal herni hastalarında daha iyi intraoperatif sedasyon skorları sağlanmakta, postoperatif ağrı skorları ve analjezik gereksinimi daha az olmaktadır (196). Mastektomi uygulanan köpeklerde de preoperatif başlanan EA'nın, postoperatif analjezik ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (189).

Postoperatif dönemde uygulanan akupunktur çalışmaları da benzer sonuçlar vermiştir. Wang ve ark. (136), jinekolojik alt batin cerrahisi geçiren hastalarda, derlenme odasında başladıkları ve farklı akım şiddetlerindeki TAES uygulamalarını, yalancı

TAES ve kontrol gruplarıyla karşılaştırdıkları çalışmalarında akupunkturun etkin bir analjezi sağladığını saptamışlardır. Bu çalışmada, hasta kontrollü analjezi yöntemiyle verilen hidromorfon düzeyindeki azalma, düşük frekanslı TAES ile %34, yüksek frekanslı TAES ile ise %65 olmuştur. Christensen ve ark. (137), alt batin cerrahisinde cilt kapandıktan hemen sonra EA uygulandığında etkin bir analjezi sağlandığını göstermişlerdir. Chen ve ark. (138) çalışmasında, abdominal histerektomi ya da myomektomi hastalarında derlenme odasında TAES uygulanmaya başlamış ve farklı lokalizasyonlardaki uygulamanın etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre, akupunktur noktalarına elektriksel stimülasyon uygulanan grup ile periinsizyonel dermatom alanlarına elektriksel stimülasyon uygulanan grupta gözlenen postoperatif opioid analjezik gereksinimindeki azalmalar birbirine benzerdir (%35 vs. %38). Anestezide akupunktur kullanımını inceleyen bir derlemede de, postoperatif dönemde uygulanması şartıyla akupunkturun postoperatif analjezide yandaş bir tedavi olarak etkin olduğu belirtilmiştir (197).

Klinik ve deneysel çalışmalar incelendiğinde de, akupunkturun antihiperaljezik etkinliğinin 48 saate kadar sürdüğü gözlemlenmektedir. Rat insizyon modelinde insizyon sonrası 3. gün ST 36'ya uygulanan EA ile oluşan hiperaljezi, 24 saate kadar sürmüştür (185). Kim ve ark. (133,134), preemtif uygulanan akupunkturun farklı zaman dilimlerindeki etkilerini inceledikleri iki ayrı çalışmalarında, 0-6 saat, 6-24 saat ve 24-48 arasındaki dönemlerde akupunkturun, yalancı akupunktur ve kontrol gruplarına göre daha etkin analjezi sağladığını göstermişlerdir. Bu iki çalışmada da akupunktur noktalarına kapsikum flaster uygulaması, preoperatif dönemde başlanmış ve uygulama postoperatif 3 gün boyunca günde 8'er saat devam etmiştir. Kotani ve ark. (135) çalışmasında akupunkturun, postoperatif 0-24 ve 24-48 saatlik zaman dilimlerinde analjezi açısından, kontrol grubuna üstün olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada intradermal iğneler, indüksiyondan 2 saat önce akupunktur noktalarına yerleştirilmiş ve postoperatif 4 gün boyunca yerinde bırakılmıştır. Ovaryahisterektomi yapılan köpeklerde preoperatif başlanan ve operasyon sonuna kadar uygulanan EA, hem en az 24 saat süren analjezik etki sağlamış hem de plazma β -endorfin düzeylerini arttırmıştır (194).

Akupunkturun postoperatif dönemde uygulanmaya başlandığı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Wang ve ark. (136) çalışmasında, postoperatif 0-8 saat, 8-16 saat ve 16-24 saat aralıklarında TAES ile daha etkin bir analjezi elde edilmiştir. Chen ve ark. (138) çalışmasında, akupunktur ile ilk 24 saatte ve 24-48 saatler arasında etkin bir analjezi sağlanmıştır. Ancak, yukarıdaki sonuçlardan farklı olarak, Christensen ve ark. (137) çalışmasında akupunktur grubunda sağlanan analjezi 0-2 saatte daha iyi iken, 2-6 saatlik dönemde akupunktur ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda preinsizyonel EA ile daha uzun süreli bir hiperaljezi sağlanmış olmakla birlikte, postinsizyonel EA'nın da preinsizyonel EA kadar etkin bir hiperaljezi sağladığı görülmektedir. Biz bunun başlıca nedeninin, çalışma dizaynından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çünkü preemptif analjezi çalışmalarında başlıca iki çalışma dizaynının kullanıldığı görülmektedir: 1- Preoperatif analjezik kullanılan ve hiç analjezik kullanılmayan grupların karşılaştırılması, 2- Preoperatif analjezik ile postoperatif analjezik kullanılan grupların karşılaştırılması (98). Bu iki dizaynda yapılan çalışmalar karşılaştırıldığında, ilk grupta yapılan çalışmaların sonucunda gözlenen etki boyutunun, ikinci grup çalışmalardan daha fazla olduğu saptanmıştır (198). Yani hem insizyonel hem de inflamatuvar injurilerin neden olduğu sensitizasyon daha komplet olarak önlendiğinde, oluşan klinik etkinin değeri daha belirgin olmaktadır. Çünkü postoperatif ağrının nedeni, cerrahi sırasında ve erken postoperatif dönemde oluşan insizyonal injuri ile inflamatuvar injurinin neden olduğu santral ve periferik sensitizasyondur. Dolayısıyla insizyon sonrasında uygulanan analjezikler bu sensitizasyonu önlemede yetersiz kalıyor olabilirler.

Çalışmamızda preinsizyonel yalancı akupunktur ile sağlanan hiperaljezinin, gerçek akupunktur gruplarında gözlenen etkiye benzer olduğunu saptadık. Bu durum başlıca şu iki nedene bağlanabilir: preemptif uygulamanın önemi ve akupunkturun nonspesifik etkileri. Çalışmamızı dizayn ederken, yalancı akupunktur grubunu inaktif

olarak oluşturmadık ve yalancı akupunktur gruplarına da EA uyguladık. Bu durumda, akupunktur noktası olmayan yerlere de uygulansa, EA stimölasyonunun bir miktar etki oluşturacağı beklenebilir. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizin sonuçlarına göre de, yalancı akupunktur girişimleriyle oluşan etkilerin derecesi “orta derecede yüksek” olarak tanımlanmıştır (199).



SONUÇ ve DEĞERLENDİRME

Sonuç olarak, rat insizyonel ağrı modelinde ST 36 ve SP 6 akupunktur noktalarına 30 dk süreyle uygulanan 2/100 Hz frekansındaki EA ile, 48. saate kadar süren antihiperaljezik etki elde edilmektedir. Preinsizyonel uygulamalar postinsizyonel uygulamalardan daha etkindir. Preinsizyonel yalancı akupunktur grubunda gözlediğimiz etkinin ise akupunkturun nonspesifik etkilerine bağlı olduğu düşünülebilir.

Elde ettiğimiz bulgular, akupunkturun cerrahi hastalarda preemptif amaçla kullanılabileceğine dair çalışmaları destekler niteliktedir.

KAYNAKÇA

1. Pyati S, Gan T. Perioperative pain management. *CNS Drugs*. 2007; 21(3): p. 185-211.
2. Peng P, Wijesundera D, Li C. Use of gabapentin for perioperative pain control - a meta-analysis. *Pain Res Manag*. 2007; 12(2): p. 85-92.
3. Ceyhan D, Güleç M. Postoperatif ağrı sadece nosiseptif ağrı mıdır? *Ağrı*. 2010; 22(2): p. 47-52.
4. Phillip D. JCAHO Pain management standards are unveiled. *JAMA* 2000. 2000; 284: p. 428-29.
5. Wall P. The prevention of postoperative pain. *Pain*. 1988; 33: p. 289 -290.
6. Atalan G. Lornoksikam'ın Farelerde Preemptif Analjezik Etkinliği. 2007..
7. Mayor D. Electroacupuncture. A practical manual and resource. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
8. Brennan T, Vandermeulen E, Gebhart G. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain*. 1996; 64(3): p. 493-501.
9. Whiteside G, Harrison J, Boulet JMLPMGSWK. Pharmacological characterisation of a rat model of incisional pain. *Br J Pharmacol*. 2004; 141(1): p. 85-91.
10. Merskey H. Classification of chronic pain:description of chronicpain syndromes and definition of pain terms. *Pain, suppl*. 1986; 3: p. 1.
11. Raj PP. Ağrı Taksonomisi. *Ağrı*. 2000;; p. 12-19.
12. Erdine S. Sinir blokları. 1993;; p. 25-48; 124-142.
13. Yücel A, Özyalçın S. Çocukluk çağında ağrı Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002.
14. Yegül I. Ağrı ve tedavisi İstanbul: Yapım Matbaacılık; 1993.
15. Sinatra R, Hord A, Ginsberg B, Preble L. Acute pain: Mechanism and Management Sinatra R, Hord A, Ginsberg B, Preble L, editors. St. Louis 1992: Mosby-Year Book; 1992.

16. Bonica J. The Management of Pain. 2nd ed. Bonica J, Loeser J, Chapman C, Fordyce W, editors. Philadelphia: Lea and Febiger; 1990.
17. Matzke H, Foltz F. Nöroanatomi ; 1971.
18. Çevik C. Medikal akupunktur. 1st ed. Ankara: Promat; 1999.
19. White P, Lewith G, Prescott P, Conway J. Acupuncture versus placebo for the treatment of chronic mechanical neck pain: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004; 141: p. 911-9.
20. Acar H. Akupunktur ve anestezi. In VI. Uluslararası Katılımlı Ulusal Akupunktur Kongresi; 2010; İstanbul, Türkiye.
21. Lin J, Lo M, Wen Y, Hsieh C, Tsai S, Sun W. The effect of high and low frequency electroacupuncture in pain after lower abdominal surgery. *Pain.* 2002; 99(3): p. 509-14.
22. NIH Consensus Conference, Acupuncture. *JAMA.* 1998; 280(17): p. 1518-24.
23. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Progress in Neurobiology.* 2008; 85: p. 355–375.
24. Wu C, Chao C, Zhao Z, Wei J. Inhibitory effect produced by stimulation of afferent nerves on responses of cat dorsolateral fasciculus fibers to nocuous stimulus. *Sci Sin XVII.* 1974;; p. 688–697.
25. Dai Y, Kondo E, Fukuoka T, Tokunaga A, Miki K, Noguchi K. The effect of electroacupuncture on pain behaviors and noxious stimulus-evoked Fos expression in a rat model of neuropathic pain. *J. Pain.* 2001; 2(3): p. 151–159.
26. Bing Z, Cesselin F, Bourgoin S, Clot A, Hamon M, Le Bars D. Acupuncture-like stimulation induces a heterosegmental release of Met-enke-phalin-like material in the rat spinal cord. *Pain.* 1991; 47(1): p. 71–7.
27. Wu C, Zhao Z, Cheng Y, Shao D, Yang Z. Membrane potential changes of dorsal horn neurons elicited by electroacupuncture. *Acupunct. Anaesthesia.* 1978; 1: p. 33–34.
28. Millan M. The induction of pain: an integrative review. *Prog. Neurobiol.* 1999; 57:

p. 1–164.

29. Millan M. Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.* 2002; 66: p. 355–474.
30. Fields H, Basbaum A, Heinricher M. Central nervous system mechanisms of pain modulation. Fifth edition ed. McMahon S, Koltzenburg M, editors. Burlington, Massachusetts: Elsevier Health Sciences, Text book of Pain; 2005.
31. Li A, Wang Y, Xin J, Lao L, Ren K, Berman B, et al. Electro-acupuncture suppresses hyperalgesia and spinal Fos expression by activating the descending inhibitory system. *Brain Res.* 2007; 1186: p. 171–179.
32. Wu M, Hsieh J, Xiong J, Yang C, Pan H, Chen Y, et al. Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain—preliminary experience. *Radiology.* 1999; 212: p. 133–141.
33. Yan B, Li K, Xu J, Wang W, Li K, Liu H, et al. Acupoint-specific fMRI patterns in human brain. *Neurosci. Lett.* 2005; 383: p. 236–240.
34. Li W, Hung D, Kalnin A, Holodny A, Komisaruk B. Brain activation of acupuncture induced analgesia. *Neuroimage.* 2000; 11: p. 701.
35. Zhang L, Zhang Y, Zhao Z. Anterior cingulate cortex contributes to the descending facilitatory modulation of pain via dorsal reticular nucleus. *Eur. J. Neurosci.* 2005; 22: p. 1141–1148.
36. Basbaum A, Jessell T. The perception of pain. *The Principles of Neural Science.* 4th ed. Kandel E, Schwartz J, Jessell T, editors. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 2000.
37. Mayer D, Price D, Raffi A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by narcotic antagonist naloxone. *Brain Res.* 1977; 121: p. 368–372.
38. Jiang Z, Ye Q, Shen Y, Zhu F, Tang S, Liang N, et al. Effects of naloxone on experimental AA evaluated by sensory decision theory. *Acta Zool. Sin.* 1978; 24: p. 1–10.
39. Chen B, Pan X. Correlation of pain threshold and level of β -endorphin-like immunoreactive substance in human CSF during AA. *Acta Physiol. Sin.* 1984; 36:

p. 183–187.

40. Sjolund B, Trenius L, Eriksson M. Increased cerebro-spinal fluid level of endorphin after electroacupuncture. *Acta Physiol. Scand.* 1977; 1000: p. 382–384.
41. Zhang A, Huang D, Zeng D, Zhang L, Wang D, Zhu G. The changes of endorphins in perfusate of certain nuclei in rabbits during acupuncture analgesia (in Chinese, English abstract). *Acta Physiol. Sin.* 1981; 33: p. 8–18.
42. Peets J, Pomeranz B. CXBK mice deficient in opiate receptors show poor electroacupuncture analgesia. *Nature.* 1978; 273(5664): p. 675–6.
43. Sekido R, Ishimaru K, Sakita M. Differences of electroacupuncture-induced analgesic effect in normal and inflammatory conditions in rats. *Am. J. Chin. Med.* 2003; 31(6): p. 955–965.
44. Zhang G, Yu C, Lee W, Lao L, Ren K, Berman B. Involvement of peripheral opioid mechanisms in electroacupuncture analgesia. *Explore: J. Sci. Healing.* 2005; 1: p. 365–371.
45. Han J. Acupuncture: neuropeptide release produced by electrical stimulation of different frequencies. *Trends Neurosci.* 2003; 26: p. 17–22.
46. Zhang R, Lao L, Wang L, Liu B, Wan X, Ren K, et al. Involvement of opioid receptors in electroacupuncture-produced anti-hyperalgesia in rats with peripheral inflammation. *Brain Res.* 2004; 1020: p. 12–17.
47. Fei H, Xie GX, Han J. Low and high frequency electroacupuncture stimulation release [Met5]enkephalin and dynorphin A in rat spinal cord. *Sci. Bull. China.* 1987; 32: p. 1496–1501.
48. Schofield W. Use of acupuncture in equine reproduction. *Theriogenology.* 2008; 70: p. 430–4.
49. Han J. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett.* 2004; 361: p. 258–61.
50. Gejervall A, Stener-Victorin E, Möller A, Janson P, Werner C, Bergh C. Electroacupuncture versus conventional analgesia: a comparison of pain levels during oocyte aspiration and patients' experiences of well-being after surgery. *Hum*

- Reprod. 2005; 20: p. 728-35.
51. Xie H, Colahan P, Ott E. Evaluation of electroacupuncture treatment of horses with signs of chronic thoracolumbar pain. *J Am Vet Med Assoc.* 2005; 227: p. 281–6.
 52. Messing R, Lytle L. Serotonin-containing neurons: their possible role in pain and analgesia. *Pain.* 1977; 4: p. 1–21.
 53. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? *World Psychiatry.* 2010; 9: p. 155–61.
 54. Chaouloff F. Serotonin, stress and corticoids. *J Psychopharmacol.* 2000; 14: p. 139–51.
 55. Lao L, Zhang G, Wei F, Berman B, Ren K. EAP attenuates hyperalgesia and modulates Fos protein expression in rats with unilateral persistent inflammation. *J Pain.* 2001; 2: p. 111–7.
 56. Zhang R, Lao L, Wang X, Ren K, Berman B. Electroacupuncture combined with indomethacin enhances antihyperalgesia in inflammatory rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004; 78: p. 793-797.
 57. Cui K, Li W, Gao X, Chung K, Chung J, Wu G. Electro-acupuncture relieves chronic visceral hyperalgesia in rats. *Neurosci Lett.* 2005; 376(1): p. 20-3.
 58. Schaible H. Basic mechanisms of deep somatic pain McMahon S, Koltzenburg M, editors. London, Churchill-Livingston: Wall and Melzack's Textbook of Pain; 2006.
 59. Du J, He L. Alterations of spinal dorsal horn substance P following electroacupuncture analgesia—a study of the formalin test with immunohistochemistry and densitometry. *Acupunct Electrother Res.* 1992; 17: p. 1–6.
 60. Shankar N, Varshney A, Bhattacharya A, Sharma K. Electroacupuncture, morphine and clonidine: a comparative study of analgesic effects. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1996; 40: p. 225-230.
 61. Ulett G, Han S, Han J. Electroacupuncture: mechanisms and clinical application.

- Biol Psychiatry. 1998; 44: p. 129–38.
62. Leung A, Khadivi B, Duann J, Cho Z, Yaksh T. The effect of Ting point (tendinomuscular meridians) electroacupuncture on thermal pain: a model for studying the neuronal mechanism of acupuncture analgesia. *J Altern Complement Med.* 2005; 11: p. 653-661.
 63. Leung A, Kim S, Schulteis G, Yaksh T. The effect of acupuncture duration on analgesia and peripheral sensory thresholds. *BMC Complement Altern Med.* 2008; 8: p. 18.
 64. Shukla S, Torossian A, Duann J, Leung A. The analgesic effect of electroacupuncture on acute thermal pain perception-a central neural correlate study with fMRI Molecular. *Pain.* 2011; 7: p. 45.
 65. Breivik H. Postoperative pain management: why is it difficult to show that it improves outcome. *Eur J Anaesthesiol.* 1998; 15(6): p. 748-51.
 66. Carr D, Goudas L. Acute pain. *Lancet.* 1999; 353(9169): p. 2051-8.
 67. Breivik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: still a long way to go! *Pain.* 2008; 137(2): p. 233-4.
 68. Liu S, Wu C. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg.* 2007; 104: p. 689–702.
 69. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg.* 2008; 95: p. 1331–38.
 70. Sommer M, de Rijke J, van Kleef M, Kessels A, Peters M, Geurts J, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol.* 2008; 25(4): p. 267–74.
 71. Apfelbaum J, Chen C, Mehta S, Gan T. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003; 97(2): p. 534–40.

72. Gehling M, Scherit C, Niebergall H, Kocaoğlu E, Tryba M, Geiger K. Persistent pain after elective trauma surgery. *Acute Pain*. 1992; 2: p. 110-4.
73. Tasmuth T, Kataja M, Blomqvist C, von Smitten K, Kalso E. Treatment-related factors predisposing to chronic pain in patients with breast cancer--a multivariate approach. *Acta Oncol*. 1997; 36(6): p. 625-30.
74. Pogatzki E, Zahn P, Brennan T. Postoperative pain—clinical implications of basic research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007; 21: p. 3–13.
75. Pogatzki E, Gebhart G, Brennan T. Characterization of Aδ- and C-fibers innervating the plantar rat hindpaw one day after an incision. *J Neurophysiol*. 2002; 87: p. 721–31.
76. Zahn P, Umali E, Brennan T. Intrathecal non-NMDA excitatory amino acid receptor antagonists inhibit pain behaviors in a rat model of postoperative pain. *Pain*. 1998; 74: p. 213–23.
77. Kim T, Freml L, Park S, Brennan T. Lactate concentrations in incisions indicate ischemic-like conditions may contribute to postoperative pain. *J Pain*. 2007; 8: p. 59–66.
78. Brennan T. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain*. 2011; 152(3 suppl): p. 33–40.
79. Lavand'homme P. From peripheral to preventive analgesia. Time to reconsider the role of perioperative peripheral nerve blocks? *Reg Anesth Pain Med*. 2011; 36: p. 4–6.
80. Brennan T, Kehlet H. Preventive analgesia to release wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain: not an easy path. *Anesthesiology*. 2005; 103: p. 681–83.
81. Woolf C. What is this thing called pain? *J Clin Invest*. 2010; 120: p. 3742–4.
82. Latremoliere A, Woolf C. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *Pain*. 2009; 10: p. 895–926.
83. Kissin I. Preemptive analgesia: problems with assessment of clinical significance.

- Methods Mol Biol. 2010; 617: p. 475–82.
84. Ballantyne J. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute pain management. *Probl Anesth*. 1998; 10: p. 23-26.
 85. Chu L, Angst M, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain*. 2008; 24: p. 479–96.
 86. Angst M, Clark J. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2006; 104: p. 570–87.
 87. Célèrier E, Rivat C, Jun Y, Laulin J, Larcher A, Reynier P, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: preventive effect of ketamine. *Anesthesiology*. 2000; 92(2): p. 465–72.
 88. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler D, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*. 2005; 103(1): p. 147–55.
 89. Choi B, Kang J, Jo U. Effects of electroacupuncture with different frequencies on spinal ionotropic glutamate receptor expression in complete Freund's adjuvant-injected rat. *Acta Histochem*. 2005; 107(1): p. 67-76.
 90. Tverskoy M, Oz Y, Isakson A, Finger J, Bradley EJ, Kissin I. Preemptive effect of fentanyl and ketamine on postoperative pain and wound hyperalgesia. *Anesth Analg*. 1994; 78(2): p. 205-209.
 91. Gottschalk A, Smith D. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician*. 2001; 63(10): p. 1979-84.
 92. Woolf C, Chong M. Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*. 1993; 77(2): p. 362-367.
 93. Richmond C, Bromley L, Woolf C. Preoperative morphine pre-empts postoperative pain. *Lancet*. 1993; 342(8863): p. 73-75.
 94. Joshi G. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol Clin North Am*. 2005; 23(1): p. 21-36.

95. Duellman T, Gaffigan C, Milbrandt J, Allan D. Multi-modal, pre-emptive analgesia decreases the length of hospital stay following total joint arthroplasty. *Orthopedics*. 2009; 32(3): p. 167.
96. Wilder-Smith O. Pre-emptive analgesia and surgical pain. *Prog Brain Res*. 2000; 129: p. 505–24.
97. Ong C, Lirk P, Seymour R, Jenkins B. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005; 100(3): p. 757–73.
98. Kissin I. Preemptive analgesia at the crossroad. *Anesth Analg*. 2005; 100: p. 754–6.
99. Chernyak G, Sessler D. Perioperative acupuncture and related techniques. *Anesthesiology*. 2005; 102: p. 1031–49.
100. Wu S, Sapru A, Stewart M, Milet M, Hudes M, Livermore L, et al. Using acupuncture for acute pain in hospitalized children. *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10(3): p. 291-6.
101. Lin Y, Tassone R, Jahng S, Rahbar R, Holzman R, Zurakowski D, et al. Acupuncture management of pain and emergence agitation in children after bilateral myringotomy and tympanostomy tube insertion. *Paediatr Anaesth*. 2009 Nov;19(11):1096-101. 2009; 19(11): p. 1096-101.
102. Sahmeddini M, Farbood A, Ghafaripour S. Electro-acupuncture for pain relief after nasal septoplasty: a randomized controlled study. *J Altern Complement Med*. 2010; 16(1): p. 53-7.
103. Sim C, Xu P, Pua H, Zhang G, Lee T. Effects of electroacupuncture on intraoperative and postoperative analgesic requirement. *Acupuncture Med*. 2002; 20(2-3): p. 56-65.
104. Willis W. Hyperalgesia and allodynia: summary and overview New York: Raven press; 1992.
105. Raja S, Meyer R, Ringkamp M, Campbell J. Peripheral neural mechanisms of nociception, *Textbook of Pain* Wall P, Melzack R, editors. London: Harcourt

Publishers Ltd; 1999.

106. Sandkühler J. Models and Mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia. *Physiol Reviews*. 2009 April; 89(2): p. 707-58.
107. Treede R, Meyer R, Raja S, Campbell J. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol*. 1992; 38(4): p. 397-421.
108. Bai L. The Effect of Electroacupuncture on Capsaicin Induced Hyperalgesia in Healthy Volunteers: A Randomised and Sham Acupuncture Controlled Study. 2008..
109. Bonica J. Clinical importance of hyperalgesia. *Hyperalgesia and Allodynia* Willis W, editor. New York: Raven Press; 1992.
110. Lewis T. Experiments relating to cutaneous hyperalgesia and its spread through somatic fibres. *Clinical Science*. 1935; 2: p. 373-423.
111. Hardy J, Wolff H, Goodell H. Experimental evidence on the nature of cutaneous hyperalgesia. *J Clin Invest*. 1950; 29(1): p. 115-40.
112. Raja S, Campbell J, Meyer R. Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. *Brain* 107. 1984; 107(4): p. 1179-88.
113. LaMotte R, Shain C, Simone D, Tsai E. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *Journal of Neurophysiology*. 1991; 66(1): p. 190-211.
114. Yücel A, Andersen O, Nielsen J, Arendt-Nielsen L. Heat hyperalgesia in humans: assessed by different stimulus temperature profiles. *Eur J Pain*. 2002; 6(5): p. 357-64.
115. Koltzenburg M, Lundberg L, Torebjörk H. Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain*. 1992; 51(2): p. 207-19.
116. Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M, Handwerker H. Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. *Brain*. 1994; 117(2): p. 385-96.

117. Hwang B, Min B, Kim J, Na H, Park D. Effects of electroacupuncture on the mechanical allodynia in the rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett*. 2002; 320(1-2): p. 49-52.
118. Huang C, Hu Z, Long H, Shi Y, Han J, Wan Y. Attenuation of mechanical but not thermal hyperalgesia by electroacupuncture with the involvement of opioids in rat model of chronic inflammatory pain. *Brain Res Bull*. 2004; 63(2): p. 99-103.
119. Sekido R, Ishimaru K, Sakita M. Corticotropin-releasing factor and interleukin-1beta are involved in the electroacupuncture-induced analgesic effect on inflammatory pain elicited by carrageenan. *Am J Chin Med*. 2004; 32(2): p. 269-79.
120. Lee J, Choi Y, Choi B. The anti-inflammatory effects of 2 Hz electroacupuncture with different intensities on acute carrageenan-induced inflammation in the rat paw. *Int J Mol Med*. 2005; 16(1): p. 99-102.
121. Sasamura T, Nakamura S, Iida Y, Fujii H, Murata J, Saiki I, et al. Morphine analgesia suppresses tumor growth and metastasis in a mouse model of cancer pain produced by orthotopic tumor inoculation. *Eur J Pharmacol*. 2002; 441(3): p. 185-91.
122. Bennett G, Xie Y. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988; 33(1): p. 87-107.
123. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*. 1988; 32(1): p. 77-88.
124. Sun S, Chen W, Wang P, Zhao Z, Zhang Y. Disruption of glial function enhances electroacupuncture analgesia in arthritic rats. *Exp Neurol*. 2006; 198(2): p. 294-302.
125. Shan S, Qi-Liang M, Hong C, Tingting L, Mei H, Haili P, et al. Is functional state of spinal microglia involved in the anti-allodynic and anti-hyperalgesic effects of electroacupuncture in rat model of monoarthritis? *Neurobiol Dis*. 2007; 26(3): p.

558-68.

126. Wang L, Zhang Y, Dai J, Yang J, Gang S. Electroacupuncture (EA) modulates the expression of NMDA receptors in primary sensory neurons in relation to hyperalgesia in rats. *Brain Res.* 2006; 1120(1): p. 46-53.
127. Liu F, Li J, Han Y, Yang Z, Xiao Y, Liu J, et al. Effects of electroacupuncture on GDNF positive cell immunoreactivity in local dermal tissue of the inflammatory pain focus in the rat of adjuvant arthritis [Article in Chinese]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2006; 26(6): p. 436-40.
128. Lee J, Jang K, Lee Y, Choi Y, Choi B. Electroacupuncture inhibits inflammatory edema and hyperalgesia through regulation of cyclooxygenase synthesis in both peripheral and central nociceptive sites. *Am J Chin Med.* 2006; 34(6): p. 981-8.
129. Oliveira R, Prado W. Anti-hyperalgesic effect of electroacupuncture in a model of post-incisional pain in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2000; 33(8): p. 957-60.
130. Wen Y, Yeh G, Shyu B, Ling Q, Wang K, Chen T, et al. A minimal stress model for the assessment of electroacupuncture analgesia in rats under halothane. *Eur J Pain.* 2007; 11(7): p. 733-42.
131. Lao L, Zhang R, Zhang G, Wang X, Berman B, Ren K. A parametric study of electroacupuncture on persistent hyperalgesia and Fos protein expression in rats. *Brain Res.* 2004; 1020(1-2): p. 18-29.
132. Zhang Y, Ji G, Wu G, Zhao Z. Kynurenic acid enhances electroacupuncture analgesia in normal and carrageenan-injected rats. *Brain Res.* 2003; 966(2): p. 300-7.
133. Kim K, Nam Y. The analgesic effects of capsicum plaster at the Zusanli point after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg.* 2006; 103(3): p. 709-13.
134. Kim. Capsicum plaster at the Hegu point reduces postoperative analgesic requirement after orthognathic surgery. *Anesth Analg.* 2009; 108(3): p. 992-6.
135. Kotani N, Hashimoto H, Sato Y, Sessler D, Yoshioka H, Kitayama M, et al. Preoperative intradermal acupuncture reduces postoperative pain, nausea and

- vomiting, analgesic requirement, and sympathoadrenal responses. *Anesthesiology*. 2001; 95(2): p. 349-56.
136. Wang B, Tang J, White P, Naruse R, Sloninsky A, Kariger R, et al. Effect of the intensity of transcutaneous acupoint electrical stimulation on the postoperative analgesic requirement. *Anesth Analg*. 1997; 85(2): p. 406-13.
 137. Christensen P, Noreng M, Andersen P, Nielsen J. Electroacupuncture and postoperative pain. *Br J Anaesth*. 1989; 62(3): p. 258-62.
 138. Chen L, Tang J, White P, Sloninsky A, Wender R, Naruse R, et al. The effect of location of transcutaneous electrical nerve stimulation on postoperative opioid analgesic requirement: acupoint versus nonacupoint stimulation. *Anesth Analg*. 1998; 87(5): p. 1129-34.
 139. Acar H. Akupunktur Çalışmalarındaki Plasebo Sorunu ve Yayın Kalitesini Artırma Girişimleri. *J Clin Anal Med*. 2012; 3(3): p. 364-9.
 140. Tabosa A, Yamamura Y, Forno E, Mello L. Effect of the acupoints ST-36 (Zusanli) and SP-6 (Sanyinjiao) on intestinal myoelectric activity of Wistar rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2002; 35: p. 731-739.
 141. Senna-Fernandes V, França D, de Souza D, Santos K, Sousa R, Manoel C, et al. Acupuncture at “Zusanli” (St.36) and “Sanyinjiao” (SP.6) Points on the Gastrointestinal Tract: A Study of the Bioavailability of ^{99m}Tc-Sodium Pertechnetate in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011; 2011(823941): p. 6.
 142. Zhao H, Du L, Jiang J, Wu G, Cao X. Neuroimmunol regulation of electroacupuncture (EA) on the traumatic rats. *Acupunct Electrother Res*. 2002; 27: p. 15-27.
 143. Kim J, Chung J, Kwon Y, Kim K, Yang C, Hahm D, et al. Acupuncture reduces alcohol withdrawal syndrome and c-Fos expression in rat brain. *Am J Chin Med*. 2005; 33(6): p. 887-96.
 144. de Souza D, Senna-Fernandes V, de Carvalho Brito L, de Souza R, França D,

- Manoel C, et al. Acupuncture stimulation at Sanyinjiao: effect on the sodium pertechnetate bioavailability in rats. *Am J Chin Med*. 2007; 35(6): p. 977-86.
145. Chaplan S, Bach F, Pogrel J, Chung J, Yaksh T. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *Journal of Neuroscience Methods*. 1994; 53: p. 55-63.
 146. Field M, Holloman E, McCleary S, Hughes J, & Singh L. Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgabain a rat model of postoperative pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1997; 282: p. 1241-46.
 147. Zahn P, Umali E, Brennan T. Intrathecal non-NMDA excitatory amino acid receptor antagonists inhibit pain behaviors in a rat model of postoperative pain. *Pain*. 1998; 74: p. 213-23.
 148. Wang Y, Pettus M, Gao D, Phillips C, Bowersox S. Effects of intrathecal administration of ziconotide, a selective neuronal N-type calcium channel blocker, on mechanical allodynia and heat hyperalgesia in a rat model of postoperative pain. *Pain*. 2000; 84: p. 151-158.
 149. Ceccherelli F, Gagliardi G, Visentin R, Sandona F, Casale R, Giron G. The effects of parachlorophenylalanine and naloxone on acupuncture and electroacupuncture modulation of capsaicin-induced neurogenic edema in the rat hind paw. A controlled blind study. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:655–62. 1999; 62: p. 655-62.
 150. Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res. Bull*. 1992; 29: p. 617-634.
 151. Wang K, Wu H, Wang G, Li M, Zhang Z, Gu G. The effects of electroacupuncture on TH1/TH2 cytokine mRNA expression and mitogen-activated protein kinase signaling pathways in the splenic T cells of traumatized rats. *Anesth Analg*. 2009; 109(5): p. 1666-73.
 152. Chen L, Zhang J, Li F, et al. Endogenous anandamide and cannabinoid receptor-2 contribute to electroacupuncture analgesia in rats. *J Pain*. 2009; 10: p. 732-9.
 153. Tjen-A-Looi S, Li P, Longhurst J. Processing cardiovascular information in the vlPAG during electroacupuncture in rats: roles of endocannabinoids and GABA. *J*

- Appl Physiol.. 2009; 106(6): p. 1793-9.
154. Cheng X, Wu G, Jiang J, Du L, Cao X. Dynamic observation on regulation of electroacupuncture on the proliferation responses of spleen lymphocytes from traumatized rats. *Chin J Immunol.* 1997; 13: p. 68-70.
 155. Cheng R, Pomeranz B. Monoaminergic mechanism of electroacupuncture analgesia. *Brain Res.* 1981; 215(1-2): p. 77-92.
 156. Takagi J, Yonehara N. Serotonin receptor subtypes involved in modulation of electrical acupuncture. *Jpn J Pharmacol.* 1998; 78: p. 511-514.
 157. Tsai H, Lin J, Inoki R. Further evidence for possible analgesic mechanism of electroacupuncture: Effects on neuropeptides and serotonergic neurons in rat spinal cord. *Jpn J Pharmacol.* 1989; 49: p. 181–185.
 158. Chang F, Tsai H, Yu M, Yi P, Lin J. The central serotonergic system mediates the analgesic effect of electroacupuncture on ZUSANLI (ST36) acupoints. *J Biomed Sci.* 2004; 11: p. 179–85.
 159. He L, Wang M, Gao M, Zhou J. Expression of c-fos protein in serotonergic neurons of rat brainstem. *Acupunct Electrother Res.* 1992; 17: p. 243–248.
 160. Ma O, Zhou Y, Yu Y, Han J. Electroacupuncture accelerated the expression of c-fos protooncogene in serotonergic neurons of nucleus raphe dorsalis. *Int J Neurosci.* 1992; 67: p. 111–117.
 161. Valverde O, Noble F, Beslot F, Daugé V, Fournié-Zaluski M, Roques B. Delta9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins: reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *Eur J Neurosci.* 2001; 13(9): p. 1816–24.
 162. Walker J, Huang S, Strangman N, et al. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96: p. 12198–203.
 163. Zhang Z, Wang C, Gu G, Li H, Zhao H, Wang K, et al. The effects of electroacupuncture at the ST36 (Zusanli) acupoint on cancer pain and transient

- receptor potential vanilloid subfamily 1 expression in Walker 256 tumor-bearing rats. *Anesth Analg*. 2012; 114(4): p. 879-85.
164. Cha M, Choi J, Bai S, Shim I, Lee H, Choi S, et al. Antiallodynic Effects of Acupuncture in Neuropathic Rats. *Yonsei Med J*. 2006; 47: p. 359-66.
 165. Li C, Yan L, Yi J, Ma C. Effects of Electroacupuncture on the Rats with Neuropathic Pain and EAAs in Spinal Cord. *J Acupunct Tuina Sci*. 2011; 9: p. 73-8.
 166. Almeida R, Perez A, Francischi J, Castro M, Duarte I. Opioidergic orofacial antinociception induced by electroacupuncture at acupoint St36. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2008; 41: p. 621-626.
 167. Koo S, Park Y, Lim K, Chung K, Chung J. Acupuncture analgesia in a new rat model of ankle sprain pain. *Pain*. 2002; 99(3): p. 423-31.
 168. Liang Y, Fang J, Du J, Fang J. Effect of Electroacupuncture on Activation of p38MAPK in Spinal Dorsal Horn in Rats with Complete Freund's Adjuvant-Induced Inflammatory Pain. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012; 2012(568273).
 169. Zhang S, Zhang J, Yung K, Zhang H. Non-opioid-dependent anti-inflammatory effects of low frequency electroacupuncture. *Brain Res Bull*. 2004; 62(4): p. 327-34.
 170. Uchida S, Hotta H. Acupuncture affects regional blood flow in various organs. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008; 5: p. 145-51.
 171. Szlachcic A, Brzozowski T, Majka J, Pajdo R, Konturek P, Pawlik M, et al. Involvement of orexigenic peptides in the mechanism of gastric mucosal integrity and healing of chronic gastric ulcers. *Curr Pharm Des*. 2010; 16(10): p. 1214-23.
 172. Gladman S, Ward R, Michael-Titus A, Knight M, Priestley J. The effect of mechanical strain or hypoxia on cell death in subpopulations of rat dorsal root ganglion neurons in vitro. *Neuroscience*. 2010; 171(2): p. 577-87.
 173. Li J, Peng J, Xiao L, Zhang Y, Liao M, Li X, et al. Reversal of isoprenaline-induced

- cardiac remodeling by rutaecarpine via stimulation of calcitonin gene-related peptide production. *Can J Physiol Pharmacol.* 2010; 88(10): p. 949-59.
174. Delgado M, Varela N, Gonzalez-Rey E. Vasoactive intestinal peptide protects against beta-amyloid-induced neurodegeneration by inhibiting microglia activation at multiple levels. *Glia.* 2008; 56: p. 1091-103.
 175. Kleinhenz J, Streitberger K, Windeler J, Gussbacher A, Mavridis G, Martin E. Randomised clinical trial comparing the effects of acupuncture and a newly designed placebo needle in rotator cuff tendinitis. *Pain.* 1999; 83: p. 235-241.
 176. Berman B, Singh B, Lao L, Langenberg P, Li H, Hadhazy V, et al. A randomized trial of acupuncture as an adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology.* 1999; 38: p. 346-354.
 177. Haslam R. A comparison of acupuncture with advice and exercises on the symptomatic treatment of osteoarthritis of the hip—a randomised controlled trial. *Acupunct. Med.* 2001; 19: p. 19-26.
 178. Tillu A, Roberts C, Tillu S. Unilateral versus bilateral acupuncture on knee function in advanced osteoarthritis of the knee—a prospective randomised trial. *Acupunct. Med.* 2001; 19: p. 15-18.
 179. Mannheimer C, Carlsson C. The analgesic effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in patients with rheumatoid arthritis. A comparative study of different pulse patterns. *Pain.* 1979; 6: p. 329-334.
 180. Wang J, Wang Y, Yu J, Cao X, Wu G. Electroacupuncture suppresses surgical trauma stress-induced lymphocyte apoptosis in rats. *Neurosci Lett.* 2005; 383: p. 68-72.
 181. Huang Y, Jiang J, Wu G, Cao X. Effect of melatonin and electroacupuncture (EA) on NK cell activity, interleukin-2 production and POMC-derived peptides I traumatic rats. *Acupunct Electrother Res.* 2002; 27: p. 95-105.
 182. Cheng X, Wu G, He Q, Cao X. Effect of continued electroacupuncture on induction of interleukin-2 production of spleen lymphocytes from the injured rats. *Acupunct*

- Electrother Res. 1997; 22: p. 1-8.
183. Cao X. Involvement of orphanin FQ in electroacupuncture modulation on immunosuppression by trauma. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2001; 26: p. 219-20.
 184. Yu Y, Kasahara T, Sato T, Asano K, Yu G, Fang J, et al. Role of endogenous interferon-gamma on the enhancement of splenic NK cell activity by electroacupuncture stimulation in mice. *J Neuroimmunol*. 1998; 90: p. 176-86.
 185. Teixeira F, Castro L, Ferreira R, Pires P, Vanderline F, Medeiros M. High-frequency electroacupuncture versus carprofen in an incisional pain model in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2012; 45: p. 1209-14.
 186. Scharf H, Mansmann U, Streitberger K, Witte S, Kramer J, Maier C, et al. Acupuncture and knee osteoarthritis: a threearmed randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006; 145: p. 12-20.
 187. Kong J, Kaptchuk T, Webb J, Kong J, Sasaki Y, Polich G, et al. Functional neuroanatomical investigation of vision-related acupuncture point specificity: a multisession fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2007; 30(1): p. 38-46.
 188. Han J. Acupuncture analgesia: Areas of consensus and controversy. *Pain*. 2011; 52: p. 41–48.
 189. Gakiya H, Silva D, Gomes J, Stevanin H, Cassu R. Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2011; 26(5): p. 346-51.
 190. Sung H, Kim Y, Kim I, Jang S, Kim Y, Na D, et al. Proteomic analysis of differential protein expression expression in neuropathic pain and electroacupuncture treatment models. *Proteomics*. 2004; 4: p. 2805-13.
 191. Oh J, Bai S, Cho Z, et a. Pain-relieving effects of acupuncture and electroacupuncture in an animal model of arthritic pain. *Intern. J. Neuroscience*, 116:1139–1156, 2006. 2006; 116: p. 1139–1156.
 192. Ceccherelli F, Gagliardi G, Ruzzante L, Giron G. Acupuncture modulation of capsaicin-induced inflammation: effect of intraperitoneal and local administration

- of naloxone in rats. A blinded controlled study. *J Altern Complement Med.* 2002; 8: p. 341-349.
193. Zhou L, Wu G, Cao X. Role of opioid peptides of rat's nucleus reticularis paragigantocellularis lateralis (RPGL) in acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res.* 1995; 20: p. 89-100.
 194. Groppetti D, Pecile A, Sacerdote P, Bronzo V, Ravasio G. Effectiveness of electroacupuncture analgesia compared with opioid administration in a dog model: a pilot study. *British Journal of Anaesthesia.* 2011; 107(4): p. 612-18.
 195. Rosted P. Practical recommendations for the use of acupuncture in the treatment of temporomandibular disorders based on the outcome of published controlled studies. *Oral Dis.* 2001; 7: p. 109-115.
 196. Parthasarathy S, Ravishankar M. Acupuncture – a preemptive analgesic technique. *J Anaesth Clin Pahramacol.* 2009; 25(2): p. 214-216.
 197. Wang S, Kain Z, White P. Acupuncture analgesia: I. The scientific basis. *Anesth Analg.* 2008; 06: p. 602-10.
 198. Katz J. Timing of treatment and preemptive analgesia. *Acute pain* Rowbotham D, Macintyre P, editors. London: Arnold; 2003.
 199. Linde K, Niemann K, Schneider A, Meissner K. How large are the nonspecific effects of acupuncture? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Medicine.* 2010; 8: p. 75.

