

**T.C.  
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI  
ANKARA**

**PULSED RADYOFREKANS UYGULAMASININ  
PRO-İNFLAMATUAR SİTOKİN OLAN TNF-ALFA ÜZERİNE  
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Şükrü TEKİNDUR  
Tbp.Kd.Ütđm**

**TIPTA UZMANLIK PROGRAMI**

**ANKARA  
2012**

**T.C.  
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI  
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ  
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**PULSED RADYOFREKANS UYGULAMASININ  
PRO-İNFLAMATUAR SİTOKİN OLAN TNF-ALFA ÜZERİNE  
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Şükrü TEKİNDUR  
Tbp.Kd.Ütđm**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi  
Askeri Tıp Fakóltesi' nin  
Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı Programı  
İçin Öngördüğü  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
olarak hazırlanmıştır.

**TEZ DANIŞMANI**

ERCAN KURT  
Prof.Tbp.Alb

**ANKARA  
2012**

**Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığına:**

‘Pulsed radyofrekans uygulamasının pro-inflamatuar sitokin olan tnf-alfa üzerine etkisinin değerlendirilmesi’ konulu bu çalışma jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı’ nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**İmza**

Tez Danışmanı : Prof. Tbp. Alb. Ercan KURT .....

Üye : Prof. Tbp. Alb. Ahmet ÇOŞAR .....

Üye : Prof. Tbp. Alb. Sezai ÖZKAN .....

**ONAY:**

Tbp. Kd. Ütğm Şükrü TEKİNDUR’ un 29/06/2012 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülüş ve kabul edilmiştir

Sadettin ÇETİNER  
Prof. Tbp. Tümğ.  
GATF Dekanı

## TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca benden bilgi ve birikimlerini esirgemeyen ve eğitimime büyük katkıda bulunan başta tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Ercan KURT olmak üzere sayın Prof. Dr. Ahmet ÇOŞAR, Prof. Dr. M. Emin ORHAN, Doç. Dr. Vedat YILDIRIM, Doç. Dr. Ömer YANARATEŞ, Doç. Dr. Ali SIZLAN, Doç. Dr. Abdulkadir ATIM, Yrd. Doç. Dr. Tarık PURTULOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Oğuz KILIÇKAYA ve Yrd. Doç. Dr. Serkan ŞENKAL hocalarıma sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Ayrıca tez konusu seçimimde ve tez uygulamasının her aşamasında yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Süleyman DENİZ' e teşekkürü borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım ve onur duyduğum şu an uzman olarak görev yapan büyüklerime, tüm asistan arkadaşlarıma, teknisyen arkadaşlarıma, tüm poliklinik, ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına, tezimin biyokimya laboratuvar aşamasında yardımlarından dolayı başta Doç. Dr. Halil YAMAN, Dr. Mehmet AĞILLI ve Dr. Fevzi Nuri AYDIN olmak üzere tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığına, tezimin kurgulanması, verilerin yorumlanması ve istatistiksel analizlerinin yapılması aşamalarındaki katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı' ndan Dr. Necmettin KOÇAK' a teşekkür ederim

Ve en önemlisi:

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan ve bu mesleği icra ederken desteklerini bir an bile benden esirgemeyen aileme ve bana değer veren herkese canı gönülden teşekkür ederim.

Dr. Şükrü TEKİNDUR

## ÖZET

### **Pulsed radyofrekans uygulamasının pro-inflamatuar sitokin olan tnf-alfa üzerine etkisinin değerlendirilmesi**

Biz bu çalışmada Pulsed Radyofrekaans uygulamasının anti-inflamatuar etkinliğinin olup olmadığını TNF- $\alpha$  serum seviyelerini işlem öncesi ve sonrası 3. haftada ölçerek araştırdık. Prospektif olarak planlanan çalışmamızda, yerel etik kurul izni ve hastaların yazılı rızaları alındıktan sonra, kronik ağrı sendromu hastası olan ve Pulsed Radyofrekans işlemi yapılacak, 20-75 yas arasında 30 hasta çalışma kapsamına alındı. Olguların tümünde işlem öncesi vizüel analog skalası (VAS) değerleri ile işlem sonrası 3. hafta değerleri karşılaştırıldı. Ortalama VAS0 değeri  $8.00 \pm 1,531$  iken ortalama VAS3. HF. değeri  $3,40 \pm 2,417$  bulundu. 3. hafta VAS değerlerindeki işlem öncesi VAS değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ( $P < 0,05$ ). İşlem öncesi kategorik ağrı skalası (KAS) sonuçlarına bakıldığında şiddetli ve çok şiddetli ağrısı olan hasta sayısı toplam 25 iken işlem sonrası 3. hafta KAS sonuçlarına bakıldığında bu sayı 7' e düşmektedir. 3. hafta KAS sonuçlarında işlem öncesi KAS Sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı azalm saptandı ( $P < 0,05$ ). Hastaların alınan serumlarında yapılan ölçümler sonucunda TNF- alfa (işlem öncesi) ortalama değer  $5,230 \pm 3,858$  iken TNF-alfa (işlem sonrası) ortalama  $12,763 \pm 3,322$  olduğu tespit edildi. İşlem sonrası 3 . haftadaki TNF- alfa değerlerinde işlem öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artma gözlemlendi ( $p < 0.05$ ) Sonuç olarak Pulsed Radyofrekansın kronik ağrı sendromlarının tedavisinde etkin bir yöntem olduğu kanaatindeyiz. Hasta grubunun yeterli sayıda olmaması, hastaların bir kısmının işlem sonrası 3. hafta kontrollerinde kan vermek istememesi nedenleriyle elde edilen sonuçlarla Pulsed Radyofrekansın antiinflamatuvar etkinliğini tam olarak ortaya koyamadık. Aksine TNF- alfanın ikinci kontrolünde yüksek olarak bulunması iflamatuvar süreci proveke ettiğimizi gösterebilir. Bu sebeple hasta sayısını artırarak ve/veya farklı antiinflamatuvar sitokinleride çalışarak çalışmamızı geliştirmeyi planlamaktayız.

**Anahtar kelimeler:** Pulsed radyofrekans, sitokin, kronik ağrı

## Abstract

### **Assesment of Pulsed Radiofrequency's effect on level of TNF- alpha as a proinflammatory cytokin**

In this study we researched whether Pulsed Radiofrequency has antiinflammatory effect by measuring level of TNF- alpha. After obtaining approval by the Hospital Ethics Committee, and written informed patient consent, we studied thirty 20-75-year-old patients with chronic pain syndrome and scheduled for pulsed radiofrequency in a prospective clinical trial. Visuel analogue scale (VAS0) before Pulsed Radiofrequency therapy were compared with Visuel analogue scale (VAS3.w.) third weeks after Pulsed Radiofrequency therapy in all cases. Mean Visuel analogue scale (VAS0) score is  $8,00\pm 1,531$  and Mean Visuel analogue scale (VAS3.w.) score is  $3,40\pm 2,417$ . We found a statistically meaningful decrease between scores. ( $p < 0.05$ ). When we analyzed Categorical Pain Scale results before procedure, there were twenty-five patients with mild pain and modarete pain. Number of this patient three weeks after procedure decreased seven. Categorical Pain Scale results before procedure were compared with Categorical Pain Scale results three weeks after procedure and there were a statistically meaningful decrease. We measured TNF- alpha level from serum of all patients. Mean level of TNF- alpha before procedure is  $5,230\pm 3,858$  and mean level of TNF- alpha three weeks after procedure is  $12,763\pm 3,322$ . We found a statistically meaningful increase between TNF- alpha levels. ( $p < 0.05$ ) As a result, we conclude that Pulsed Radiofrequency is a efficient method in chronic pain syndrome therapy. Because of the fact that number of patient group wasn't enough, some patient did't let us to take blood three weeks after procedure, we didn't assess whether Pulsed Radifrequency has antiinflammatory effect by having results. Conversely, finding high in second control of TNF- alpha levels may demonstrate that we aggravated inflammatory process. Therefore we devise to develop this study by increasing number of patient and/or measuring other antiinflammatory cytokines.

**Key words:** Pulsed radiofrequency, cytokines, chronic pain

## İÇİNDEKİLER

|   | <b>Sayfa</b> |
|---|--------------|
| ONAY SAYFASI  | iii          |
| TEŞEKKÜR  | iv           |
| ÖZET  | v            |
| SUMMARY   | vi           |
| İÇİNDEKİLER   | vii          |
| KISALTMALAR   | ix           |
| TABLO VE ŞEKİL  | x            |
| AĞRI TERMİNOLOJİSİ  | xi           |
| 1- GİRİŞ VE AMAÇ  | 1            |
| 2- GENEL BİLGİLER   | 3            |
| 2.1 Ağrı Tanımı   | 3            |
| 2.2 Ağrı Sınıflaması  | 4            |
| 2.3. Ağrı Nöroanatomo-fizyolojisi                                 | 16           |
| 3- Radyofrekans   | 27           |
| 3.1 Tarihçesi   | 27           |
| 3.2 RF Uygulamaları   | 28           |
| 3.2.1 Konvansiyonel RF  | 28           |
| 3.2.2 Pulse RF  | 31           |
| 3.2.3 Konvansiyonel ve Pulse RF Uygulamalarının Karşılaştırılması | 32           |
| 4- Sitokinler   | 33           |
| 4.1 Tümör Nekrozis Faktör- Alfa                                   | 35           |
| 4.2 İnterlökin-1 Beta   | 35           |
| 4.3 İnterlökin- 6   | 36           |
| 4.4 İnterlökin-13   | 36           |

|  |    |
|--|----|
| 5- MATERYAL VE METOD                         | 37 |
| 5.1 Hastaların Takibinde Kullanılan Skalalar | 39 |
| 5.1.1 Vizüel Analog Skala (VAS)              | 39 |
| 5.1.2 Kategorik Ağrı Skalası (KAS)           | 40 |
| 5.1.3 Hasta Memnuniyet Derecesi              | 40 |
| 5.2 İstatistik ve Verilerin Sunumu           | 40 |
| 6- BULGULAR                                  | 41 |
| 7- TARTIŞMA                                  | 45 |
| 8- SONUÇ                                     | 50 |
| 10-KAYNAKLAR                                 | 52 |

## **KISALTMALAR:**

**ASA:** American Society of Anesthesiologists

**ATF3:** Aktive edici transkripsiyon faktör 3( activating transcription factor3)

**CGRP:** Calsitonin Gene-Related Peptide( Kalsitonin Geni ile İlişkili Peptid)

**CRF:** Conventional Radiofrequency( Konvansiyonel Radyofrekans)

**DRG:** Dorsal root ganglyon( arka kök gangliyonu)

**ELİSA:** Enzyme- Linked İmmunosorbent Assay

**G:** Gauge

**GABA:** Gama-Amino Butirik Asit

**IASP:** İnternational Association for the Study of Pain(Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı)

**IL-1 $\beta$ :** İnterlökin-1 beta

**KAS:** Kategorik Ağrı Skalası

**NMDA:** N- metil D- aspartat

**PRF:** Pulsed Radiofrequency( Pulse Radyofrekans)

**RF:** Radiofrequency( Radyofrekans)

**SpO<sub>2</sub>:** Periferik oksijen satürasyonu

**TNF- $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor- alpha(Tümör Nekrozis Faktör- alfa)

**V:** Volt

**VAS:** Vizuel analog skala

**WDR:** Wide Dynamic Range( Geniş Dinamik Aralık)

## TABLolar

|  | Sayfa |
|--|-------|
| <b>Tablo 1.</b> Kategorik Ağrı Skalası (KAS)           | 31    |
| <b>Tablo 2.</b> Hasta Memnuniyet Derecesi              | 31    |
| <b>Tablo 3.</b> Hastaların demografik bulguları        | 32    |
| <b>Tablo 4.</b> Uygulan PRF işlemleri                  | 33    |
| <b>Tablo 5.</b> VAS skorlarının değerlendirilmesi      | 34    |
| <b>Tablo 6.</b> KAS Bulgularının karşılaştırılması     | 35    |
| <b>Tablo 7.</b> Hasta Memnuniyeti Oranları             | 35    |
| <b>Tablo 8.</b> TNF- Alfa Sonuçların Değerlendirilmesi | 36    |

## ŞEKİL ve GRAFİKLER

|   | Sayfa |
|---|-------|
| <b>Şekil 1:</b> Ağrı ve noisepsiyon diyagramı     | 7     |
| <b>Şekil 2.</b> İnflamatuvar ağrı                 | 24    |
| <b>Şekil 3.</b> Radyofrekans cihazı               | 28    |
| <b>Şekil 4.</b> RF kanülü ve elektrotu            | 28    |
| <b>Şekil 5.</b> Santrifüj cihazı                  | 29    |
| <b>Şekil 6.</b> Visual Analog Skala (VAS) cetveli | 30    |
| <b>Şekil 7.</b> Cinsiyet Dağılım Grafiği          | 32    |
| <b>Şekil 8.</b> Kaudal PRF                        | 33    |
| <b>Şekil 9.</b> USG ile Supraskapular PRF         | 33    |
| <b>Şekil 10.</b> İnterdigital PRF                 | 34    |

## AĞRI TERMİNOLOJİSİ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP), 1979 yılında ağrı ile ilgili bir terminoloji yayınlamıştır. Bu terimler ve karşılıkları aşağıda belirtilmiştir.

- **Allodynia:** Genellikle ağrılı olmayan (nonnoksius) bir stimülusun neden olduğu ağrı
- **Analjezi:** Ağrılı (noksius) stimülasyonun oluşturduğu ağrının yokluğu
- **Anesthesia Dolorosa:** Bir anestetik bölge veya alanda oluşan ağrı
- **Kozalji:** Travmatik bir sinir lezyonundan sonra devam eden yanıcı ağrı
- **Santral ağrı:** Bir santral sinir sistemi lezyonu ile birlikte olan ağrı
- **Disestezi:** Hoş olmayan anormal duyu
- **Parestezi:** Anormal duyu
- **Hiperaleji:** Ağrılı (noksius) stimülusa karşı duyarlılığın ve cevabın artması
- **Hiperestezi:** Stimülasyona karşı duyarlılığın artması
- **Hiperpati:** Hiperaleji ve aşırı reaksiyonla karakterize ağrılı sendrom
- **Hipoaleji:** Ağrılı stimülusa karşı duyarlılığın ve cevabın azalması
- **Hipoestezi:** Stimülusa karşı duyarlılığın azalması
- **Nöralji:** Bir sinire yayılan ağrı
- **Nörit(is):** Sinir enflamasyonu
- **Nöropati:** Bir sinirdeki patolojik değişiklik veya fonksiyonundaki bozukluk
- **Nosiseptör:** Ağrılı veya potansiyel olarak ağrılı stimülusa karşı duyarlı spesifikreseptör
- **Noksius:** Doku hasarı oluşturan stimülus
- **Ağrı eşiği:** Kişide ağrıya neden olan en küçük stimülusun şiddeti
- **Ağrı tolerans seviyesi:** Kişinin tolere etmeye hazır olduğu ağrıya neden olan en büyük stimülus

## 1- GİRİŞ VE AMAÇ

Ağrı tarihinin başlangıcı insanoğlunun başlangıcı kadar eskidir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP)'na göre ağrı, varolan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel bir deneyim olarak tanımlanmıştır. Bu demektir ki ağrıyı değerlendirirken hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenlerini birlikte değerlendirmek zorundayız (1)

Ağrı tedavisi farmakolojik tedavi, girişimsel yöntemler, fizik tedavi ve psikolojik tedaviden oluşan kombine bir tedaviden oluşmalıdır. Son yıllarda girişimsel yöntemler ağrı tedavisinde büyük yer tutmaya başlamıştır. Bu yöntemler tekrarlayan sinir blokları, intratekal ve epidural enjeksiyonlar (lokal anestezipler, opioidler, steroidler, nörolitik ajanlar ile) ve yine nöroablasyon temeline dayalı kriyokoagülasyon, koterizasyon, iyonizan radyasyon, cerrahi destrüksiyon ve radyofrekans termokoagülasyon (RF)'dur. (2-5)

RF yöntemi kronik ağrı tedavisinde nöroablasyon yaratarak ağrı iletimini durdurmak amacıyla uzun zamandır kullanılmakta ve oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır. Ancak yüksek ısı ile yaratılan bu ablasyon deafferantasyon sekeline yol açabilmektedir. Uygulamalar sırasında komşu sinir dokusunda oluşacak hasar, uzun sürebilecek hatta geri dönüşümsüz olabilecek duysal ve motor fonksiyon kaybı riskine sahiptir. Bu sorun mümkün olduğunca C liflerine selektif olarak RF tedavisi yapılması ve miyelinli liflerin korunmasıyla sınırlandırılmaya çalışılmıştır. Ancak buna rağmen RF tedavisi sonrası zaman zaman nöropatik ağrı problemi ile karşılaşılabilir (2-5)

Son yıllarda konvansiyonel RF (KRF) tekniğine alternatif olarak, lezyon jeneratöründen çıkan miktar sabit tutulmasına rağmen akım kesintiye uğratılarak oluşturulan ısının iletimi ve dolaşımı yayılmasına izin verildiği pulsed RF (PRF) tekniği geliştirilmiştir. PRF ile 20 msn' den oluşan 2 aktif siklus oluşturulur. Her siklusta 500kHz' lik frekans uygulanır. Böylece maksimum elektrot ısısı nörodestrüktif seviye olan 42°C' nin üzerine çıkmamış olur(6).

PRF ağrı yönetiminde birçok potansiyel uygulama alanları olan yeni geliştirilmiş bir tedavi yöntemidir. 1970' li yılların ortalarından beri kullanılan konvansiyonel radyofrekansın bir varyasyonu olan PRF, KRF ile ilişkili olan doku destrüksiyonu ve ağrı sekeli bırakmadan oluşan ağrı kontrolüyle avantaj sağlamaktadır (7).

Tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- $\alpha$ ) nekrozis, apoptozis ve proliferasyonu kapsayan pro-inflamatuar süreçte başlıca mediatörlerden biridir. Stres içindeki veya zarar görmüş dokuya cevap olarak çoğunlukla makrofaj ve T-lenfositler tarafından üretilir. Bundan dolayı doku hasarında sistemik marker olarak yardımcı olabilmektedir. İnflamasyonun bulunduğu komplikasyonlar ve otoimmün hastalıklarda sıklıkla artmış serum seviyeleri eşlik etmektedir (8). Ağrı oluşumunda da doku hasarının ve inflamasyonun olduğu kabul edilmektedir. Doku hasarında oluşan inflamatuvar süreçte ve ağrı oluşumunda kronik nosiseptif sinyallerin gelişmesinde fonksiyonu olduğu genel olarak kabul edilmiş gibi görünmektedir.

Kronik ağrı tedavisinde doku hasarı oluşturmaması ve az ağrılı bir işlem olmasından dolayı son zamanlarda daha çok tercih edilen PRF'in etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ancak nöromodülasyon etki gösterdiği kabul edilmektedir.

Bu araştırmanın amacı PRF uygulamasının anti-inflamatuar etkinliğinin olup olmadığını işlem öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  serum seviyelerini karşılaştırarak araştırmaktır.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1 AĞRININ TANIMI

Ağrı (pain) latince "poena" (ceza, intikam, iskence) kelimesinden kaynaklanan, tanımını oldukça güç bir kavramdır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), Taksonomi Komitesi tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre "Ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal hoş olmayan bir duyum, davranış şeklidir" (9). Ağrı her zaman subjektiftir. Her birey yaşamı boyunca karşı karşıya kaldığı ağrılı durumlar sonucu bu deneyimi kazanır. Bir çok kişi doku harabiyeti ve fizyopatolojik değişiklik olmadan da ağrı duyduğunu belirtir. Bu ağrı vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan sensoryal bir duyu olarak algılanır; emosyonel komponentler taşır. Bu duyumu doku harabiyeti ile birlikte olan duyumdan ayırt etmeye olanak yoktur. Eğer hasta bir duyuyu ağrı olarak tanımlıyorsa, hekimde bunu ağrı olarak kabul etmelidir (10). Nosisepsiyon, potansiyel olarak doku hasarı oluşturabilecek uyarılar tarafından, özellikle ağrılı uyarılara veya uzaması halinde ağrı oluşturacak uyarılara karşı, sinir sistemi içinde nosiseptör adı verilen reseptörler üzerinden oluşturulan bir aktivitedir. Ağrı bir nosisepsiyon algılamasıdır ve diğer algılamalar gibi nörosensoryal aktivite ile organik ve psikolojik faktörler arasındaki etkileşim tarafından belirlenir (10). Ağrı olayında değişik mekanizmalar rol alır. Bu mekanizmalar şu şekilde sınıflandırılabilir (10):

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

## 2.2. AĞRI SINIFLAMASI

### 2.2.1. Ağrının süresine göre sınıflama

**2.2.1.1. Akut Ağrı:** Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişki bulunan, doku hasarı ile başlayıp, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Beraberinde otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı taşikardi, hipertansiyon, solukluk gibi belirtiler bulunur. Ameliyat sonrası ağrı, renal kolik ağrısı, miyokard enfarktüs ağrısı, pankreatit ağrısı gibi tablolar tekrarlayan aralıklar ile intermittan özellik taşımaktadırlar. Bazen bu süre 3-6 ayı aşarak kronik ağrı niteliğini kazanabilir (10).

**2.2.1.2. Kronik Ağrı:** Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşmesinden 3 veya daha fazla ay süren ağrılı durumlarda kronik ağrıdan bahsedilir (11). Ancak son yıllarda bu kavram değişmiş ve beklenilenden daha uzun süren ağrı zaman kavramına bakılmaksızın kronik ağrı olarak kabul edilmektedir. Kronik ağrı hem nosiseptif hem de nöropatik komponentler taşıyan, uyarıcı işlevi geçtikten sonra kişinin hayat kalitesini değiştiren, gerek klinik tablo üzerinde; gerekse tedavinin etkinliğinde psikolojik etkenlerin rol oynadığı kompleks bir tablodur. Kronik ağrılı çoğu hastada, akut ağrıdaki kadar otonomik yanıtlar yoktur. Sempatik tonus artışı ve nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir. Somatik yapılarda, iç organlarda, periferik sinir sisteminde uzun süreli fonksiyon bozukluğu, kronik patolojik hasar kronik ağrıya neden olur. Kronik ağrıda kişisel ve çevresel faktörlerin rolü vardır. Hastaya, ailesine, topluma ciddi emosyonel, fiziksel, ekonomik yük getirir (10). Akut ağrı bir semptom olarak değerlendirilirken kronik ağrı bir sendromdur.

## **2.2.2. Oluşum mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması**

**2.2.2.1. Nöroseptif ağrı:** Fiziopatolojik olayların deri, kas, bağ dokusu, iç organlarda yaygın olarak bulunan, nöroseptör adı verilen özel ağrı algılayıcılarını uyarması ile ortaya çıkar. Somatik veya iç organ doku hasarına bağlıdır. Somatik yapılardan kaynaklanan nöroseptif ağrı sızlama şeklinde, bıçak saplanır gibi, zonklama, basınç hissi şeklinde tarif edilir. İç organlardan kaynaklanan ağrı, obstrüksiyona bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülü ve mezenteri etkilemişse sızlama ve zonklama şeklindedir. Nöroseptif ağrılar opioid analjeziklere ve periferik sinir denervasyonuna iyi yanıt verirler (10,12,13).

**2.2.2.2. Nöropatik Ağrı (Nörojenik Ağrı):** Periferik sinir travması ya da metabolik hastalıklar sonucu ortaya çıkar. Nöropatik ağrı, farklı bir nörolojik lezyon ile gözüken otonomik disfonksiyon veya motor, sensoryal bölgelerde parestezi, dizestezi oluştuğunda hemen akla gelmelidir. Ağrı spontan olarak ortaya çıkabilir. Ağrı eşiği düştüğü için normalde ağrısız olan uyarı ağrıya neden olabilir (allodini). Uyarıya yanıt hem sürekli, hem de amplitüt bakımından abartılı olabilir (hiperaljezi). Ağrı duyusu sağlam bölgelere yansiyabilir (10,12,13). Genel olarak nöropatik ağrılar opioid ilaçlara, nörolitik işlemlere nöroseptif ağrıdan daha az yanıt verir. Tedavide her zaman adjuvan analjezik ilaçlar kullanılmalıdır (14). Sinir kompresyonuna veya enflamasyona bağlı mononöropati, şimşek çakar tarzda nevraljiler, diyabetik polinöropatiler, deafferentasyon ağrısı nöropatik ağrı modelleri arasında değerlendirilebilir (13).

**2.2.2.3. Psikosomatik Ağrı (Psikojenik Ağrı):** Anksiyete ve depresyon gibi psikişik ve psikososyal sorunların arttığı durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır. Somatizasyon, hipokondriasis bu ağrı tipine örnek oluştururlar. Ağrılı bir durum mevcut olabilirse de asıl sorun psikolojik olup, hastanın nörofizyolojik duyarlılığının artması ile önemsiz bir doku sorununun aşırı şekilde hissedilmesidir (10).

### **2.2.3. Kaynaklandığı bölgeye göre ağrı sınıflaması**

**2.2.3.1. Somatik Ağrı:** Somatik sinirlerden kaynaklanan ağrı ani baslar, keskindir, iyi lokalize edilir. Tanısı kolaydır. Sinir köklerinin yayılım bölgesinde batma, sızlama, zonklama tarzındadır.

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

**2.2.3.3. Sempatik Ağrı:** Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan sempatik ağrıya; damar kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi ve kozaljiler örnek verilebilir. Hasta ağrıyan bölgede soğukluk ve üşümeden yakınır. Distrofik değişiklikler vardır (10,15).

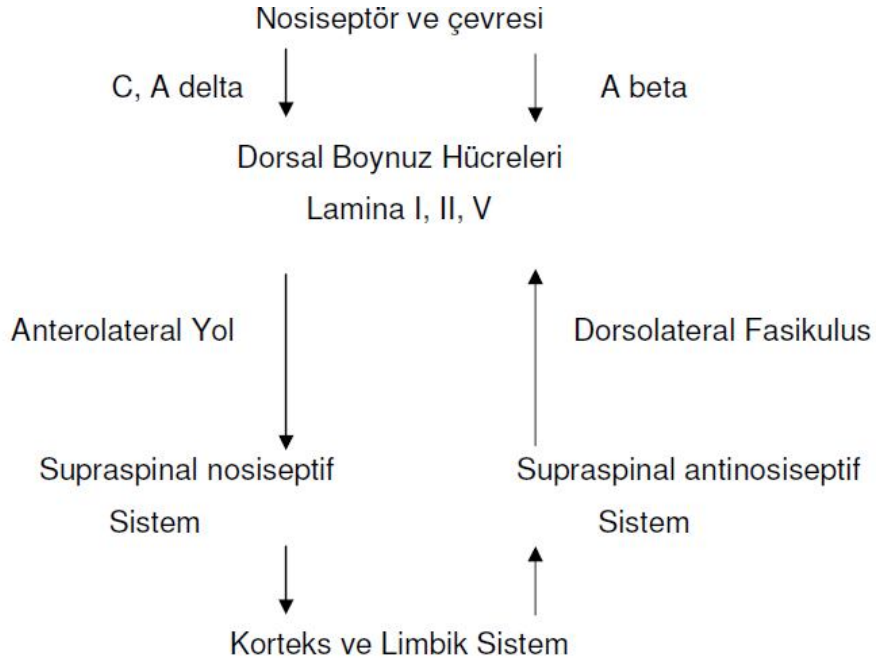
## **2.3 AĞRI NÖROANATOFİZYOLOJİSİ**

Ağrı kavramı farklı şekillerde tanımlanabilmesine karşın, nörofizyolojide ağrı terimi çoğunlukla "nositsepsiyon" ile birlikte kullanılır. Yakın anlamlara sahip olmalarına karşın ağrı; bedeninin herhangi bir bölgesinden kaynaklanan, hoş olmayan ve kişiyi kaçış ve panik reaksiyonuna sürükleyen bir algılama olarak tanımlanabilirken, nitsepsiyon bedeninin bir bölgesinden kaynaklanan, nitseptör adı verilen özelleşmiş sinir uçları ile santral sinir sistemine taşınan, ilgili bölge ve nöral yapıda entegre edilerek zararlı tehdit durumunun (noksiyus stimulus) algılanması ve bu duruma karşı gerekli fizyolojik, biyosimik, psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı nitsepsiyon içinde bir algılama olayıdır (16).

Fizyolojik koşullarda ağrı ve nitsepsiyon hoş olmayan bir algılama biçimi olarak görünse de, amacı organizmayı zararlı etkenlerden korumak için ilgili savunma mekanizmasını (noksiyus yanıt) harekete geçirmektir. Fakat nörolojik kaynaklı olan ve olmayan bir çok durumda ağrı, fizyolojik bir savunma mekanizması olmaktan çıkmakta, kişinin tek yakınma nedeni haline gelmekte, nitsepsiyon ise kimi durumlarda organizmanın aleyhine çalışmaktadır. Bu durum patolojik ağrı olarak adlandırılır(16,17) Ağrının anatomofizyolojisini anlatım

kolaylığı sağlaması açısından, ileti olayına katılan bölgeleri ve sistemleri 4 başlık altında inceleyebiliriz (Sekil 1).

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



**Şekil 1: Ağrı ve nosisepsiyon diyagramı (16)**

### 2.3.1. Nosisseptörler ve çevresi

Nosisseptörler, tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır. Hücre cisimleri spinal ve trigeminal ganglionlarda bulunur. Bu sinir uçları miyelinsiz C lifleri ile miyelinli A-delta liflerinin distal uzantılarından oluşmuşlardır. A-delta liflerinin uçları çoğunlukla uyarının tipine göre termal ya da mekanik nosisseptörler adını alırlar. Bu nosisseptörlerden kalkan afferent uyarılar A-delta lifleri boyunca 5-30 m/sn iletim hızı ile götürülür. Sonuç olarak bu nosisseptörlerin aktivasyonu keskin, iğneleyici, ve iyi lokalize edilebilen bir ağrı meydana getirir. C liflerinin uçları olan nosisseptörler ise polimodal nosisseptörler

adını alırlar. Bu nosiseptörler şiddetli mekanik, kimyasal ve termal uyarılar ile aktive olurlar ve impulsları 0.5-2 m/sn hızla, yavaş olarak iletirler (15,18). Nosiseptörler ile bunların çevresindeki düz kaslar, kapillerler, efferent sempatik sinir uçları nosiseptörlerin mikro çevresini oluşturur. Nosiseptörler mekanik tipte uyarımlar ile uyarılabildikleri gibi (derinin ani mekanik distorsiyonu), endojen aljezik maddeler denen biyokimyasal maddeler (serotonin, bradikinin histamin prostaglandinler, substans-p gibi) ile de uyarılabilirler; ya da bu maddeler ile duyarlılıkları artabilir (16,17). Deriye uygulanan zararlı uyarıyı izleyen periferik nosisepsiyon olayı şu şekilde kısaca özetlenebilir (16).

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

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

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

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

**e.** Gerek direkt doku travması sonucu, gerekse serotonin ve bradikininin hücre membranlarındaki fosfolipidler üzerine etki yapması sonucu prostaglandinler ve lökotrienler serbest hale gelir. Öncü madde araşidonik asittir. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi ile siklik peroksitler ve prostaglandinler oluşur. Prostaglandinler hem nosiseptör duyarlılığını artırırlar, hem de lokal dolaşımda vazodilatasyonu arttırarak daha fazla aljezik madde birikmesine yol açarlar. Bir akson refleksi mekanizması ile duyarlı hale gelen nosiseptör uçlarından nöropeptidler çevre dokuya salgılanır. Özellikle P-maddesi (Substance-P), nörokinin ve CGRP (kalsitonin geni ile ilişkili peptid) gibi taşıkininler bölgede ödem ve yanma olayını başlatırlar. P-maddesi mast hücrelerinden histamin

serbestleşmesine yol açar. Taşikininler potent vazodilatatördürler. Böylece hem nosiseptör aktivasyonu artar, hem de o bölgede ödem ve yanma artar (16,17). Nosiseptörlerin ağrı oluşmasında önemli yerleri olmasına karşın bazı nörolojik kökenli ağrıların oluşmasında gerekli olmayabilir. Deafferentasyon ağrısı, fantom ağrısı gibi olaylarda ağrı kaynağı omurilik dorsal boynuz hücrelerinin hiperaktivitesi ile ilgili olabilir. Kozalji, refleks sempatik distrofi ya da kimi nevraljilerde periferik nosiseptörler birinci derecede önem taşımazlar. Özellikle parsiyel sinir travmalarından sonra ortaya çıkan kozaljide yanıcı ağrıların yanı sıra periferik sempatik hiperaktivite de görülür. Burada önemli mekanizmalardan bir tanesi afferent nosiseptif sinir lifi ile efferent sempatik sinir lifi arasında yapay periferik bir sinaps meydana getirmiş olmasıdır. Buna "*Ephaptic Geçiş*" veya "*Cross Talk*" adı verilir. Böylece efferent sempatik C lifinden gelen impulslar sinir gövdesi üzerinden zedelenmiş duysal nörona, örneğin nosiseptör A-delta veya C-lifine kısa devre yapıp atlayarak, periferik ağrılı afferent impuls bombardımanını arttırmaları. Bazı nevraljilerin gelişmesinde "*ephaptic geçiş*" sorumlu tutulmaktadır (16).

### **2.3.2. Dorsal Boynuz Nöronal Sistemi**

A-delta ve C-lifleri omurilige girişte ikiye ayrılırlar ve birkaç segment yukarı ve aşağı seyrederek lissauer traktusunun bir kesimini oluştururlar. Nosiseptif sinir uçlarının bu santral terminalleri, dorsal boynuz gri cevherinin marjinal zonu (lamina I) ile Substantia Gelatinosa (lamina II) da yer alan nöronlar ile sinaps yaparlar. Bazı A-delta liflerinin uzantıları ise daha derinde lamina V hücrelerine ulaşırlar (16). Dorsal boynuzda üç tip nöron bulunmaktadır:

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

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

**2.3.2.3. İnhibitör Ara Nöronlar:** Daha yüksek merkezlere ağırlı informasyonun akışını düzenlemede önemli rol alırlar. Genellikle geniş çaplı miyelinli A-Beta grubu afferent lifler ile uyarılırlar ve bunlar nosiseptif sinyalleri iletmezler. Ancak bu ara nöronlar, geniş çaplı liflerle eksite olduklarında projeksiyon nöronunda inhibisyon meydana getirirler (16).

Projeksiyon nöronları da iki grupta incelenir: Lamina I' de yoğun olarak bulunan ve sadece A-delta ve C lifleri ile eksite olan projeksiyon nöronları "*nociceptive specific*" dir. Lamina V' de ikinci grup projeksiyon nöronu bulunur. Bunlar hem nosiseptörlerden hem de düşük eşikli mekanoreseptörlerden uyarı alırlar, bu nedenle "*Wide Dynamic Range*" (WDR) nöronları adını alırlar. Ağrılı sinyalleri geçirmede başlıca iki tip nörotransmitter, dorsal boynuzda görev yapmaktadır. Bunlardan bir tanesi glutamattır. Glutamat A-delta liflerinin terminal uçlarından salgılanmaktadır. Glutamat, dorsal boynuz projeksiyon hücrelerinde çok kısa süreli ve/veya çok uzun süreli depolarizasyon yaratabilir. Milisaniyeler içindeki kısa uyarıcı etki glutamatın "ligand-gated" Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> / K<sup>+</sup> iyon kanallarını açması ile olur. Yüzlerce milisaniye süren uzun depolarizasyon ise glutamatın NMDA reseptörü aracılığı ile oluşturduğu etkidir. Nosiseptif bilgiyi taşıyan ikinci grup nörotransmitter ise nöropeptidlerdir. Bunlar özellikle C-lifleri uyarısı ile meydana gelir ve projeksiyon hücrelerinde çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açarlar. Bu nöropeptidler arasında P maddesi, nörokinin A, kolesistokinin, CGRP sayılabilir. C liflerinin santral uçlarından birden fazla nöropeptid aynı anda salgılanabilir. C liflerindeki nöropeptidler özellikle omuriliğe, ağrı olayını ve devamını bildirirken, periferdeki C lifi ucundan da salgılanarak periferik dokunun bütünlüğünü korumaya ve savunmaya yönelik olayları tetikler (16). Projeksiyon nöronları üzerine özellikle beyin sapı üzerinden inisi nöronal bağlantılar gelir ve sinaps yapar. Bu inisi bağlantılar bu nöronlar üzerinde inisi antinosiseptif kontrol sağlamaya yönelik çalışırlar.

### **2.3.3. Nosiseptif Çıkıcı Sistemler**

Nosiseptif çıkıcı sistemde başlıca üç yol bulunmaktadır; bu yolların projeksiyon nöronları çaprazdır ve anterior komissurda çapraz yaparak omurilik beyaz cevherinin anterolateral kolonunda yer alırlar (16,17,19).

### **2.3.3.1. Spinotalamik Yol**

Lamina I, V ve VII nöronlarından köken alır ve talamusun ventralis posterolateralis çekirdeğinde sonlanır. Bu lifler ağırlı impulsarı en hızlı ileten ve somatopik lokalizan değeri en yüksek olan liflerdir. Talamustan postsantral girusa spesifik olarak ulaşır. Talamusun anterolateral çekirdeğine ulaşan liflerin taşıdığı impulsar daha çok sensoryal uyanmayı sağlayıcı, nonspesifik limbik ve kortikal etkilenme meydana getirirler. Ayrıca talamusun bu intralaminar çekirdeğine spinoretiküler lifler de ulaşır ve ağrıya karşı kortikal / subkortikal dikkati sağlarlar (16,17,19).

### **2.3.3.2. Spinoretiküler Yol**

Bu yol anterolateral çıkıcı sistem içinde ilerler ve çapraz yapmış dorsal boynuz aksonlarından oluşur. Bulbus ve pontaki retiküler çekirdek gruplarına ulaşır veya kollateraller verir. Liflerin bir kısmı talamusun intralaminar çekirdeklerine ulaşır. Bir kısım kollateraller de karşı yarıya geçer ve bilateral innervasyon sağlar. Spinoretiküler sistem ağırlı impulsarın lokalizasyonu ve spesifitesi ile ilişkili olmaktan çok korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutmak ve zararlı uyarana karşı genel alarm hali yaratmakla görevlidir (16,17,19).

### **2.3.3.3. Spinomezensefalik Yol**

Dorsal boynuz lamina I ve V' deki nosiseptif projeksiyon nöronları yine anterolateral sistem içinde yer alarak ve spinoretiküler yola çok yakın olarak, yukarıya mezensefalik periakuaduktal gri cevhere dek yükselir. Burada diğer mezensefalik bağlantılarla da sinaps yapar. Bu yolun periakuaduktal bölgeye bağlantı yapması nosisepsiyon bakımından çok önemli görünmektedir. Burada analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronlar vardır. Ayrıca bu bölge hipotalamus, limbik sistem ve korteks ile bağlantılıdır. Periakuaduktal gri cevher, antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biri gibi görünmektedir. Bu nedenle buraya özel bir nosiseptif spinomezensefalik yolun bağlanması belirli bir fizyolojik anlam taşımaktadır (16,17,19). Dorsal funikulus ve spinoservikal traktuslar da ağırlı sinyalleri götürebilme yeteneğine sahiptir. Fakat birinci derecede

önem taşımazlar. Örneğin ağrı cerrahisinde anterolateral traktusun kesilmesine rağmen bir süre sonra ağrı yeniden algılanabilmektedir (16).

#### **2.3.3.4. Serebral Korteks ve Ağrı**

Serebrumda ağrı ile ilgili bölümler 1 ve 2. duysal alanlar, frontal lob, özellikle 9 ve 12. alanlar ve posterior bölgelerle, beynin bu bölümlerini birbirine bağlayan assosiasyon lifleridir. Birinci duysal alan (postsantral girus) özellikle hızlı ağrının somatotopik örnek içinde temsil edildiği yerdir. Bu bölgenin lezyonlarında diğer duyum tiplerinde bozulma ile birlikte hipoaljezi ortaya çıkabilir. Bu kortikal bölgenin ağrının diskriminatif boyutu ile ilgili olduğu, posterior parietal ve frontal bölgelerin ise ağrının sembolizasyonu ile ilgili olduğu söylenebilir. Frontal lobun 9 ve 12. alanları ile talamus arasındaki ilişkilerin kesilmesi halinde ağrılı uyaranlar yine algılanabildiği halde, kişi bunlardan yakınmaz, ağrı ile birlikte görülen affektif reaksiyonlar ortadan kalkar. Bunun yanı sıra siddetli kişilik değişimleri görülür. Kültürel değerler, anksiyete, dikkat, telkin ve geçmiş deneyimler gerek ağrı eşiğini ve gerekse ağrıya karşı reaksiyonlarını saptayan önemli etmenlerdir. Ağrı olayındaki ilişkilerin bir kısmının kortikal mekanizmalar ile ortaya çıktığı ve özellikle frontal lobun bu üst düzeydeki işlevlerde rol aldığı düşünülmektedir (15,16,19).

#### **2.3.4. Antinosiseptif inisi sistemler**

Kapı kontrol kuramı yeni bir fikir ortaya atmıştır. Ağrı varlığı ve ağrının algılanması, hem nosiseptif hem de nosiseptif olmayan sinyallerin aktivitesine duyarlı bir olaydır. Sadece dorsal boynuzda değil, aynı zamanda beyin sapındaki merkezlerde ağrılı sinyallere karşı antinosiseptif bir aktivitenin ortaya çıkabildiği saptanmıştır. Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağrılı impulslara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic ve monoaminergic bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir (16,17,19). Bunlar üç grupta incelenebilir:

**a.** Mezensefalik periaduktal gri cevherde yer alan enkefalinergic nöronlar. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedirler. Hipotalamik kökenli nöronların endorfin taşıdığı düşünülmektedir. Enkefalinergic mezensefalik nöronlar bulbusta nukleus rafe magnus ve nukleus retikularis gigantosellularisde bulunan serotoninerjik nöronlarla sinaps yaparlar. Böylece diensefalik endorfin ve

mezensefalik enkefalin nöronları bulbustaki serotonin nöronlarını eksite ederler. Giderek bu nöronlar da omurilikte dorsolateral fasikulus içinden inerek dorsal boynuz nosiseptif projeksiyon nöronları üzerine presinaptik ve postsinaptik bağlantılarla inhibisyon meydana getirirler (16).

**b.** Bulbus ve pons üzerinde daha lateral yerleşimli çekirdekler söz konusudur. Bunların temel nörotransmitteri noradrenalindir. Bu sistem yine dorsolateral funikulus yolu ile dorsal boynuz nosiseptif nöronları üzerine projekte olurlar. Noradrenalin nöronları kısmen diensefalik endorfin nöronları ile ilişkilidir ve dorsal boynuz projeksiyon nöronları üzerine etkileri inhibitördür. Burada alfa adrenerjik reseptörler yolu ile etkili olurlar (16).

**c.** Antinosiseptif spinal segmental mekanizma diğer bir analjezi grubunu oluşturur. Burada özellikle spinal yerleşimli enkefalinerjik nöronlar önemli rol alırlar. Dimorfin taşıyan nöronlar bu bölgede yoğundur. 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 meydana getirirler. Spinal enkefalinerjik nöronlar ayrıca serotonin ve noradrenalin taşıyan inisiyör sistemlerin eksitasyonu ile de primer afferent sinapslar üzerinde inhibisyon meydana getirirler (16). Tüm bu monoaminerjik ve enkefalinerjik antinosiseptif etkiler, hücresel düzeyde lamina I ve II' de bulunan nosiseptif projeksiyon nöronları üzerinde K iyonu membran iletkenliğini arttırarak ve hiperpolarizasyon meydana getirerek ortaya çıkar. Ayrıca genel bir inhibitör madde olarak GABA' nın da antinosiseptif mekanizmalara katıldığı düşünülmektedir. Bunlar dışında somatostatin ve bombesin gibi periferik veya ara nöronlardan çıkan nöropeptidlerin inhibitör etkiler yaptığı gösterilmiştir. Projeksiyon nöronları üzerinde hızlı ve kısa süreli inhibisyon en çok monoaminerjik transmitterler GABA ve kısmen de enkefalin ile olmaktadır. Daha uzun süreli inhibisyon endorfin, kısmen enkefalin ve somatostatin ile meydana gelmektedir (15, 16).

### **2.3.5. Dorsal Boynuzdaki Kontrol Mekanizmaları**

Bir doku zedelenmesi olduğu zaman ortaya çıkan ağrı aynı kalite ve lokalizasyonu göstermez. Öncelikle çok kısa süreli keskin bir ağrı duyulur. Bunu daha az lokalize, yayılan ve daha uzun süre devam eden ikinci bir ağrı ve hiperaljezi izler. Bu durum özellikle derin doku zedelenmelerini takiben görülür. Eğer ağrıyı yaratan durum devam ediyorsa ve bir patolojik ağrı durumu ortaya çıkmış ise bu durum günlerce, aylarca devam edebilir. Her iki durumdaki ağrı yanıtının değişkenliği kısmen periferik ve kısmen de dorsal boynuz hücreleri nosiseptif ve antinosiseptif mekanizmaları ile yürür. 3. döneme girildiğinde yani patolojik ağrı ortaya çıktığında olayın periferle ilişkisi kalmaz ve dorsal boynuz hücreleri ile santral sinir sisteminin baska hücreleri arasındaki mekanizmalarla ağrı olayı devam eder. Bu durum tipik olarak deafferentasyon ağrısında görülür. Bu olayda üç farklı zaman aşaması ve buna bağlı üç farklı dorsal boynuz mekanizması vardır (15,16,17,19)

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

#### **2.3.5.1. Kapı kontrolü**

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

haberdar olduktan sonra supraspinal inisi inhibitör ve hızlı etki eden aminoasit transmitterlerin salgılanması ile de ağrının kontrol edildiği görülür. En çok serotonin, noradrenalin ve GABA gibi inhibitör transmitterler etkili olur (16,17,19).

### **2.3.5.2. Duyarlılık kontrolü**

Akut doku zedelenmesinden sonra dorsal boynuz projeksiyon nöronlarında daha geç beliren ve daha uzun süren bir nosiseptif eksitabilite artışı ortaya çıkar. Bu sürecin önemli bir özelliği de zedelenmiş yerin uzağından gelen ve ağırlı olmayan uyarılara da dorsal boynuz nosiseptif hücrelerinin yanıt vermesidir. Yani bu hücrelerin hem reseptif alanı genişlemiş hem de modalite özelliği artmıştır. Bu fenomen klinik olarak derin doku zedelenmesinde o bölgenin dışına geniş olarak yayılan yavaş başlangıçlı duyarlılığın karşıtı olabilir ve sekonder hiperaljezi olarak ifade edilir. Bu dönemde egemen olan afferent girdiler C liflerinin santral uçlarından sağlanır ve yavaş etkili nöropeptid transmitterler devamlı olarak santral geçiş hücrelerini eksite ederler. Bunlar arasında P maddesi, nörokinin A ve kolesistokinin (CCK) sayılabilir. Nöropeptidlerin meydana getirdiği uzamış depolarizasyonun yanısıra A-delta ve beta liflerinden gelen glutamat ile dorsal boynuz nöronlarındaki postsinaptik reseptör olan NMDA-reseptörleri devamlı olarak eksite edilir. Projeksiyon nöronlarındaki eksitabilite artışı o düzeye gelir ki, kendi reseptif alanları dışından gelen kollateral geniş çaplı liflerdeki impulslarla da aktive olurlar ve hiperaljezik alan genişlemiş olur. Bu duruma karşı antinosiseptif mekanizma ağırlıklı olarak enkefalin , endorfin ve somatostatin gibi yavaş ve uzun etkili suprasegmental ve segmental spinal nöronal sistemler ile karşılanmaya çalışılır. Bu hipereksitabilite hali morfin ve benzeri ekzojen opioidler ile giderilebilmektedir. Bu dönemde ağırlı bölgeye karşı spinal fleksör refleksler artar, çizgili kaslarda tonik kasılmalar meydana gelir. Bu dönemde sinir sistemi daha az lokalize ve daha az keskin bir zamanlama ile ağrı için yeniden organize olmuştur (16,17,19).

### 2.3.5.3. Bağlantı kontrolü

Periferik sinirler ya da dorsal kökler kesilirse kesi yerinden dorsal boynuzda doğru yavaş nöronal eksitabilite ve nöronal metabolik değişimler meydana gelir. Bu etkiler afferentlerin sonlandığı hücrelerde çoğu kez ara nöronlarda gözlenir. Bir dorsal kök veya aynı segmente ait sinirin kesilmesinden sonraki günlerde presinaptik ve postsinaptik inhibisyon mekanizmaları inhibe olur ve sonuç olarak projeksiyon hücrelerinde çok belirgin eksitabilite artışı olur. Daha önce kendisini etkilemeyen uzak alanlardaki sağlam kalan afferentlerden gelen ağrısız impulslar ile bile eksitasyon oluşur. Bu yavaş değişimleri tetikleyen mekanizma tam bilinmemekle birlikte, kesilen sinirlerin santral uçlarından akan bazı biyoşimik maddelerin etkisi ile olabileceği düşünülmektedir. C lifi santral uçları bu konuda sorumlu tutulur. Giderek periferik afferent girdilere bağımsız olarak projeksiyon nöronları ve diğer supraspinal (talamus gibi) nöronal sistemlerde spontan ağrılı impulslar devamlı olarak yaratılır. Projeksiyon nöronlarında eksitabilite artışı ve metabolik değişmelerin oluşmasında taşıkininler ve bunların postsinaptik reseptörlerinin önemli rol oynadığı öne sürülmektedir (15,16,19).

### 3- RADYOFREKANS

#### 3.1 TARİHÇESİ

Çeşitli hastalıkların tedavisinde, dokulara elektrik akımı uygulayarak lezyon oluşturma fikri, ilk defa 1931 yılında Kirschner'in çalışmasıyla ortaya atılmıştır (20). Kirschner trigeminal nevralji hastalarında, gasser ganglionuna yerleştirdiği bir iğne ile direkt akım uygulamıştır. Ancak, direkt akımın oluşturduğu lezyonun boyutlarını kontrol etmek ve önceden tahmin etmekte zorluklar yaşanmış, istenmeyen büyüklüklerde lezyonlar oluşmuştur. Hunsperger ve Wyss (21) ise 1953'te bu tip uygulamalarda direkt akım yerine, yüksek frekanstaki (300-500 kHz) elektrik akımı kullanımını önermişlerdir. Bu frekanstaki akımların radyo transmitterlerinde de kullanılmasından dolayı "radyofrekans akımı" terimi bu akımların tanımı olarak kabul görmüştür. Direkt akımı ilk kez 1965 yılında Mullan (22), perkütan lateral kordotomi uygulaması ile kullanmış, aynı yıl Rosomoff (23) aynı uygulamada radyofrekans (RF) akımını kullanmıştır. Sweet ve Wepsic (24) 1974 yılında, trigeminal nevralji tedavisinde RF akımını kullanarak Gasser ganglionu lezyonu oluşturdukları tekniği, Uematsu ve arkadaşları (25) ise aynı yıl perkütan RF rizotomi tekniğini tanımlamışlar. Spinal ağrı tedavisinde RF kullanımına öncülük eden Shealy, lomber ve servikal bölgedeki faset eklemlerden kaynaklanan ağrıların tedavisinde medial dal lezyonunu tanımlamıştır (1975) (26). 1970'li yılların sonuna doğru oluşan komplikasyonların artması nedeni ile (iğnelerin kalınlığı v.s. gibi teknik yetersizlikler nedeniyle) RF uygulaması kullanım sıklığında büyük bir azalma olmuştur. 1980 yılında Sluijter ve Mehta (27) tarafından geliştirilen ve yöntemin güvenliğini artıran küçük çaplı, 22 G kalınlığında bir kanül ve bunun içinden geçen, ucunda dokuda oluşan sıcaklığı ölçen "thermocouple" probu taşıyan ince bir elektrot sayesinde RF teknikleri tekrar gündeme gelmiştir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerde RF uygulamalarının gündeme gelişinde etkin olmuştur. 1990'lı yılların ilk yarısına kadar RF uygulamalarında klinik etkiden sadece oluşan ısı lezyonu ve sinir hasarı sorumlu tutulmaktaydı. Ancak Van Kleef ve ark.'nın (28) 1993 yılında

yayımladıkları çalışmalarında servikal arka kök gangliyonlarına konvansiyonel RF uygulanan hastaların, uygulama sonrası ilgili dermatomda ağrının tekrar ortaya çıkmasının, sensoryal kaybın normale dönmesinden çok daha uzun sürdüğünü göstermeleri ile bazı soru işaretleri doğmuştur. Bu farklılık önceleri RF' in myelinsiz ve myelinli sinir lifleri üzerindeki selektif etkisine (29) bağlanmaya çalışılmış, ancak yapılan yeni çalışmalar böyle bir etkiyi gösterememiştir (30- 31). 1996 yılında ilk pulsed RF uygulamasını gerçekleştiren Sluijter, ilk sonuçlarını 1998 yılında yayımlamış ve ısı artışı olmaksızın elektromanyetik alan oluşturmada, Slappendel ve ark.'nın (32) iddia ettiği gibi konvansiyonel RF' i düşük voltaj uygulayarak kullanmanın etkili olmadığını belirtmiştir.

## **3.2 RF UYGULAMALARI**

### **3.2.1 Konvansiyonel RF**

Konvansiyonel yöntem ile uygulanan radyofrekans akımında, işlem için özel olarak tasarlanmış aygıtın ürettiği akım bir elektrot sistemi aracılığı ile ilgili dokuya iletilir. İğne şeklindeki elektrot, “aktif uç” olarak adlandırılan en distal kısmı dışında yalıtkan bir madde ile kaplanmıştır. Aktif ucun boyu 2 mm ile 15 mm arasında değişir. Dokuya iletilen akım, hastaya bağlanan plak şeklindeki nötr elektrot aracılığı ile tekrar RF cihazına döner. Hastanın vücuduna giren akım ile vücuttan çıkan akım eşittir, ancak nötr elektrodun yüzey alanı aktif uçtan çok daha geniş olduğundan, nötr elektrot çevresinde oluşan elektriksel aktivite önemsiz boyuttadır. Aktif uçtan çıkan akım ise, uygulama bölgesinde iki önemli olaya neden olur. Bunlar ısı oluşumu ve elektromanyetik alan oluşumudur (33, 34). Aktif uç çevresinde ısı oluşumunun sebebi, dokunun yüksek frekanstaki akıma karşı gösterdiği dirençtir. Oluşan elektromanyetik alanın dokudaki elektrolitlerin yüklü iyonları üzerinde oluşturduğu elektriksel güç, bu iyonlarda hareket ve sürtünme artışına sebep olur (35- 38). Isı artışı, akım yoğunluğunun en fazla olduğu aktif uç çevresinde en belirgindir. Dokudaki ısınma sonucu elektrot ucu da ısınır (32,33). Dokuda oluşan lezyon aktif ucun proksimalinde distale göre daha geniştir (39, 40).

Bu nedenle konvansiyonel RF uygulamalarında elektrodun sinir dokusuna paralel olarak yerleştirilmesi önerilmektedir (41). Teorik olarak, homojen bir dokuda, RF uygulaması sırasında dokuya iletilen ve ısı oluşumuna neden olan enerji (Q) şu şekilde hesaplanır:  $Q = P \times t$

Burada P; watt cinsinden, 1 saniyede dokuya iletilen enerji ve t; saniye cinsinden süredir. I'nın amper cinsinden elektrik akımı ve V'nin volt cinsinden voltaj farkı olduğu bir formülde eşitlik şu şekilde yeniden düzenlenebilir.

$$P = I \times V$$

$$Q = I \times V \times t$$

Bir başka eşitlikte ise empedansın [R (Ohm)] rolü izlenmektedir.

$$V = I \times R$$

Sonuç olarak;

$$Q = I^2 \times R \times t \text{ veya } Q = V^2 \times t / R \text{ eşitlikleri elde edilir.}$$

Bu formüller lezyon boyutunun belirlenmesinde etkili olan ısı oluşumunun; voltaj, akım, empedans ve uygulama süresi ile nasıl etkilendiğini açıklamaktadır (42). Lezyon boyutunu belirleyen diğer bir faktör ise ısının kaybıdır. Bunu belirleyen ise dokunun ısı iletkenliği ve kan dolaşımı ile ısının uzaklaştırılmasıdır. Ayrıca elektrodun kalınlığı, aktif ucun uzunluğu gibi teknik özelliklerde bu parametreleri etkilemektedir. Dokuda oluşan lezyonun boyutunu belirlemek, etkileyen faktörlerin çeşitliliği nedeni ile oldukça zordur. Bu nedenle kontrollü lezyon oluşturabilmek için RF uygulamalarında, elektrot ucu sıcaklığı “thermocouple tekniği” olarak adlandırılan özel bir teknikle monitörize edilir. Sıcaklık monitörizasyonu yaparak şu noktalara dikkat edilir:

- Elektrot ucu sıcaklığının, yapılan uygulamanın çeşidine uygun değere erişmesi
- Ani sıcaklık oynamalarının olmaması
- Kaynama noktası olan 100 °C üzerindeki sıcaklıklara çıkılmaması 100 °C üzerindeki sıcaklıklarda kaynama sonucu gaz oluşumu ve kömürleşme gerçekleşir. Bu durumda doku içinde hava dolu boşluklar oluşur, akım ölçerde okunan değer düşer, voltaj yükselir (22, 38, 40, 43). Konvansiyonel RF uygulamasına bağlı oluşan ısı lezyonunun tanımlanması amacıyla Moringlane ve ark'nın (39) tavşan beyni üzerinde yaptığı morfolojik çalışmada, 3 farklı bölge tanımlanmıştır.
- En iç kısımda yer alan nekroz bölgesi

- Çekirdek bölgeye komşu, dejenere hücre ve sinir liflerinin bulunduğu sirküler bölge
- Normal beyin dokusuna komşu, ödemli ve süngersi görünümde en dış bölge

Lezyonun boyutu üzerine uygulama süresinin etkilerinin incelendiği çalışmalarda, belli bir kararlı duruma ulaşıldıktan sonra uygulama devam etse bile lezyon boyutunda anlamlı büyümenin olmadığı gösterilmiştir. Cosman ve ark'nın (37), kedilerde arka kök giriş bölgesi (Dorsal Root Entry Zone, DREZ) üzerinde yaptıkları çalışmada, elektrot ucu sıcaklığının 75 °C'de sabit tutulduğu durumda, 30 sn sonrasında lezyonun boyutunun sadece %20 arttığı, 60. sn'den sonra ise lezyon boyutunda değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Sluijter ve Van Kleef'in (35) bilgisayar modelleri kullanarak yaptıkları çalışmada, yumuşak dokuda standart lezyon (medial dal lezyonu, arka kök ganglionu lezyonu, sempatik zincir lezyonları) oluştururken, 60 saniyeden uzun süreli uygulama yapmanın anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır. RF uygulamaları ameliyathane ortamında lokal anestezi ve sedasyon uygulanarak radyolojik görüntüleme eşliğinde yapılır. Girişim çeşidine göre seçilen elektrot, ilgili bölgeye perkütan olarak yerleştirildikten ve yeri radyolojik olarak kontrol edildikten sonra 50 Hz (duysal) ve 2 Hz (motor) frekanslardaki uyarılar ile stimülasyon uygulanır. Motor stimülasyon ile motor sinir liflerinden güvenli uzaklıkta bulunulduğu doğrulanır. Ardından uygulamanın tipine göre değişen elektrot ucu sıcaklarında (örneğin arka kök ganglionu lezyonu için 67 °C, gasser ganglion lezyonu için 80 °C ) ve değişen sürelerde (örneğin arka kök ganglionu lezyonunda 60 sn., intervertebral disk lezyonunda 3-6 dakika) akım uygulanır. Uygulamalar sırasında, devrenin bütünlüğünü ve kısa devre oluşumunu kontrol etmek, elektrodun doğru yerleşiminden emin olmak amacıyla empedans monitörizasyonu da uygulanmaktadır. Ekstradural yapıların empedansı 300 ohm ile 600 ohm arasında değişirken, medulla spinalisin empedansı 1000 ohm'un üzerinde, intervertebral diskin ise 200 ohm'un altındadır.

### 3.2.2 Pulse RF

Yakın zamana kadar RF uygulamalarında klinik etkiden ısının oluşturduğu sinir hasarı sorumlu tutulmaktayken, son dönemde ısı dışı faktörlerin etkili olabileceği fikrinin doğması araştırmacıları ısı oluşturmada RF akımı uygulamaya yöneltmiştir. Doku hasarı oluşturacak boyutta ısı oluşturmada RF akımı uygulama yolları şunlardır:

- Nötr plağın hastaya bağlanmaması

Bu durumda elektromanyetik alan oluşmasına rağmen ısı artışı gözlenmez; çünkü akım oluşmaz (36, 44, 45).

- Elektrot ucunun serum fizyolojik ile soğutulması (44)
- Konvansiyonel RF tekniğinde düşük güç kullanarak, sıcaklığın 42 °C'nin üzerine çıkartılmadan uygulamanın yapılması
- RF akımının saniyede iki kez, 20 milisaniye süresince uygulandığı pulse RF tekniği

Her aktif siklus arasındaki 480 milisaniye boyunca dokunun soğumasına olanak kaldığı için ısınma oluşmaz. Pulse RF'te klinik etkiden sorumlu olduğu düşünülen elektromanyetik alan elektrodun aktif ucundan çevreye doğru azimutal olarak yani elektrot aksı çevresindeki çemberlere tanjansiyel şekilde yayılır. Elektromanyetik alanın en yoğun olduğu kısım, elektrodun sivri olan uç kısmıdır (46). Bu nedenle pulse RF uygulamalarında, konvansiyonel RF'in aksine, elektrot sinir dokusuna dik olarak yaklaştırılır (47). Pulse RF'in uygulanması sırasında konvansiyonel RF'te olduğu gibi elektrot işlem yapılacak bölgeye radyolojik görüntüler ile kontrol altında yerleştirildikten, stimülasyon uygulayarak ve empedans kontrolü yaparak elektrot ucunun yeri doğrulandıktan sonra 45 volt cihaz çıkış gücü ile saniyede 2 kez 20 ms süreli RF akımı 120 saniye süre ile uygulanır. Pulse RF ağrısız bir uygulama olduğu için lokal anesteziye gereksinim yoktur. Uygulama sırasında elektrot ucu sıcaklığının 43 °C'yi geçtiği görülürse çıkış gücü 40 volta düşürülür (33). Doğru endikasyon koyularak, doğru teknikle yapılmış pulse RF uygulamasının ardından şu klinik seyir gözlenir:

**1. faz, afallama (stunning) fazı:** Uygulamadan hemen sonra hastaların çoğunda ağrı geçer.

**2. faz, postoperatif rahatsızlık fazı:** Bu faz, postoperatif 3 haftaya kadar sürebilir. Bu durum konvansiyonel RF uygulamalarındakine benzerdir, ancak pulse RF uygulamalarında konvansiyonel yöntemde sıklıkla gözlenen nörit benzeri reaksiyon gözlenmez. Isı lezyonunu takiben görülen rahatsızlık hissinin iki komponenti olduğu düşünülmektedir. Birincisi hedef sinir dokusunda destrüksiyona bağlı sözü edilen nörit benzeri reaksiyon, ikincisi ise pulse RF uygulaması sonucunda da görüldüğü için elektromanyetik alan uygulamasına bağlanan rahatsızlıktır.

**3. faz, klinik iyileşmenin gözlemlendiği faz:** Bu fazın süresi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar konvansiyonel yöntem ile pulse RF yöntemi arasında 3. fazın süresi açısından farklılık bulunmadığını belirtirken bazıları da pulse RF uygulamasının daha kısa süreli iyileşme oluşturduğunu belirtmektedir (33).

**4. faz, rekürrens fazı:** Bu dönemde hastanın eski ağrısı yeniden ortaya çıkar.

### **3.2.3 Konvansiyonel ve Pulse RF Uygulamalarının Karşılaştırılması**

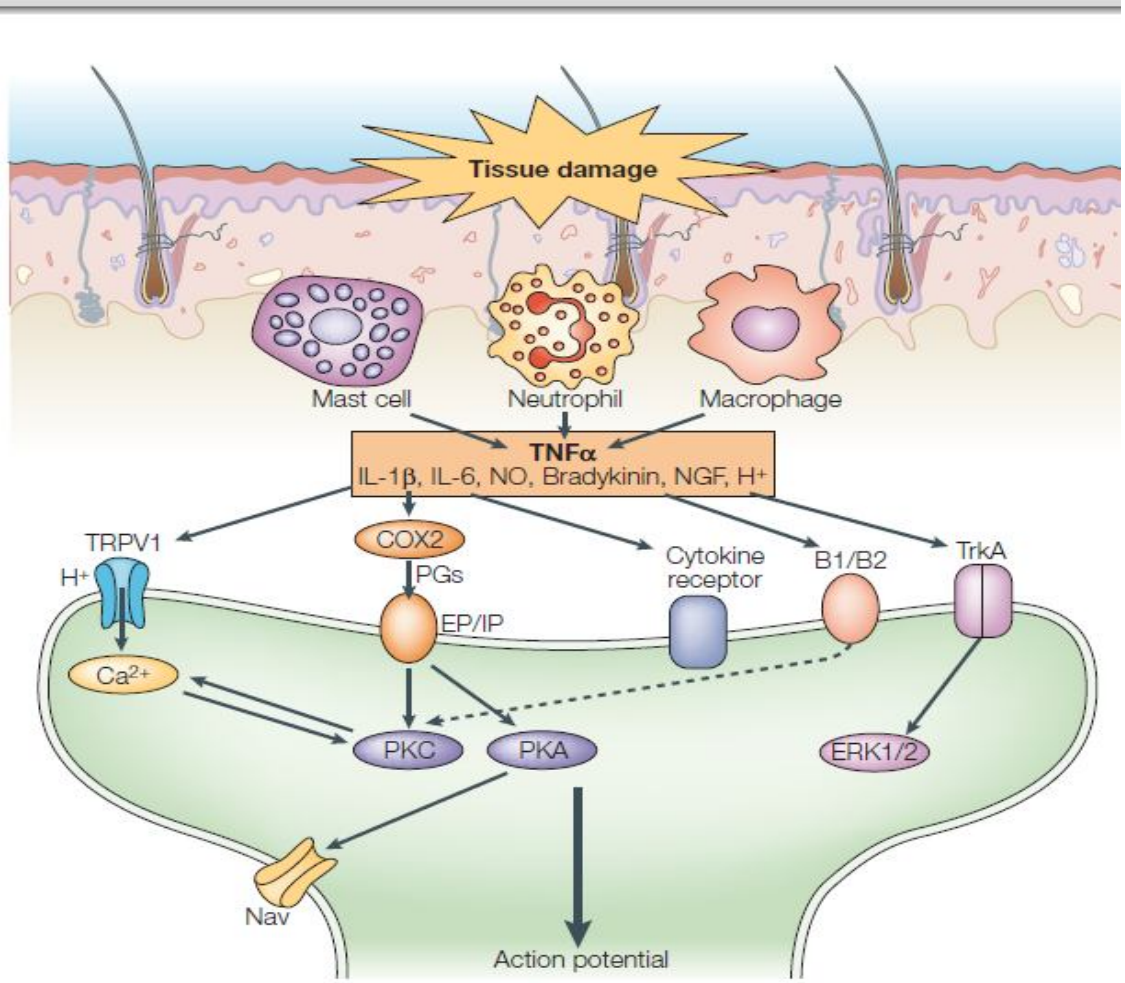
Konvansiyonel RF’de ısı ile doku hasarı oluşturulurken, pulse RF tekniği klinik olarak gözlemlendiği kadarıyla nondestrüktif bir uygulamadır. Konvansiyonel RF’de yeterli lokal anestezi uygulanmazsa girişim ağrılı olabilir, uygulamayı takip eden dönemde nörit benzeri reaksiyon gözlenebilir ve duysal kayıp ortaya çıkabilir. Uygulama bölgesi kemik komşuluğunda ise yada doku homojen değil ise lezyon boyutu beklenenden büyük olabilir. Ayrıca elektrodun yanlış bölgeye yerleştirilmesi durumunda istenmeyen hasarlar (ör: ön motor sinir hasarı) meydana gelebilir (46).

Pulse RF nondestrüktif bir yöntem olduğundan, konvansiyonel RF’in uygulanmadığı bazı durumlarda (nöropatik ağrı, C8’in arka kök ganglionu, motor lifleri olan periferik sinirler) uygulanabilir. Girişim genel olarak ağrı oluşturmaz, girişim sonrasında uygulama bölgesinde rahatsızlık hissedilse de bu konvansiyonel RF’e göre oldukça düşük düzeydedir. Pulse RF nörit benzeri reaksiyon ve duysal kayıp oluşturmaz. Uygulama bölgesinin kemik veya skar dokusu komşuluğunda olması pulse RF’in komplikasyon riskini arttırmaz. Pulse RF tekniği elektrot ucundan uzak bir bölgede etki oluşması istendiğinde uygun değildir. Çünkü ısı

çevreye yayıldığı halde elektromanyetik alan yayılmaz (ör: disk RF uygulaması) (47).

#### 4- SİTOKİNLER

Sitokinler molekül ağırlığı 30 kDa daha düşük olan küçük proteinlerdir. Duruma dayalı olarak üretilir ve salgılanırlar. Kısa yaşam süreleri vardır ve eğer kan dolaşımına salınmıyorlarsa kısa mesafe dolaşırlar. İmmün sistemde düzenleyici fonksiyonu ve birden çok etkisi olduğundan dolayı sitokinler klasik interlökinler ve kemotaktik kemokinler, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) veya fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri ve koloni stimule edici faktörlerine ek olarak düşünülmektedir. Sitokinlerin işleyişinin karmaşıklığına ve birçok etkisine rağmen belirli sitokinlerin spesifik etkileri ve endojen kontrol mekanizmaları ortaya çıkarılmıştır. Klasik proinflamatuvar sitokinlerin belirli lokal profilleri inflamatuvar hipersensitivite ile ilişkilidir ve TNF- alfa, İL-1-beta ve İL-6'nın erken ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. Yeni çıkmış sitokinlerin ve son zamanlarda keşfedilmiş kemokinlerin seviyelerindeki artış patolojik ağrı durumu ile ilişkilidir. Pro- veya anti- inflamatuvar gibi davranan mediatörlerin yanında artan kanıtlar sitokinlerin nosiseptör gibi hareket ettiğini göstermektedir. Nosiseptif sistem içinde bulunan nöronlar nöronal reseptörleri açığa çıkarırlar ve özellikle nöronal uyarılabilirlik, eksternal uyarıya duyarlılık ve sinaptik plastisiteyi düzenleyen sitokinler veya kemokinler bağlanmaktadır (48).



**Şekil 2. İnflamatuvar ağrı.** Doku hasarından sonra mast hücreleri ve makrofajlar aktive olur ve nötrofilleri kapsayan bazı kan- kemik immun hücreleri ortaya çıkabilir. Çeşitli mediatörler (TNF- alfa, İL-1 $\beta$ , İL-6, NO, bradikinin, sinir büyüme faktörü (nerve growth factor (NGF) ve protonlar gibi) analjezik etkilerini direk nosiseptörler üzerinden veya indirek olarak diğer mediatörlerin çoğunlukla prostanooidlerin salınımıyla ortaya koymaktadırlar. Nöronları aktive ve sensitize eden bu mediatörler tarafından nöriseptörlerde aktive olan intraselluler kaskadın hakkında gittikçe artan bilgiler vardır.COX2: siklooksijenaz 2, B1/B2: bradikinin reseptör, EP/IP: prostanooid reseptör, ERK 1/2 : ekstraselluler sinyal- düzenleyici kinaz, Nav: voltaj aktiviteli sodyum kanalları, PGs: prostaglandinler, PKA/PKC: protein kinaz A/C (95)

#### 4.1 TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR- ALFA

İnflamatuar yanıt sürecinde sitokinler, kemokinler ve büyüme faktör kaskadının aktivasyonunu başlatır ve bu nedenle genellikle prototipik proinflamatuar sitokin olarak kabul edilir. Elde edilen kanıtlar makrofaj sayısı, TNF- alfa üretim seviyesi ile inflamasyonda ve nöropatik hayvan modellerinde ısı-hiperaljezi gelişmesi arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermektedir (49,50). TNF- alfa tümör dokusunda sentezlenmekte ve salınmaktadır. Tümör bölgesinde innerve olan nosiseptörleri direk etkileyerek ağrı ve ısı hipersensitivitesi oluşturur. Bu nedenle bir Şekilde ağrılı hastalardaki refraktr ağrının anti-TNF-alfa ile tedavisi sürpriz değildir.( 51,52). Son zamanlarda TNF-alfa ile nöropatik ağrının gelişmesi ve oluşması arasında güçlü bağlantılar vardır (50, 53). Hayvan modellerinde TNF- alfa enjeksiyonu mekanik ve termal hipersensitivite oluşturmaktadır ( 54,55). TNF- alfa dorsal kök nöronlarında nöronal deşarj oluşturmakta ve hasarlanmış nöronlara oldukça iyi komşu olan hasarsız afferent nöronlarda TNF-alfa' ya karşı artmış sensitivite oluşmaktadır. TNF- alfa hücre membranında TNF reseptör 1 ve TNF reseptör 2' ye bağlanmaktadır. Her iki reseptör subtipide primer afferent nosiseptörler tarafından aēıėa çıkartılır (54,56).

#### 4.2 İNTERLÖKİN-1 BETA

İnflamasyon İL-1β salınımını tetikleyen TNF- alfa salınımının başlangıcıyla oluşan hipernosisepsiyonu artırır (57,58). İL-1β otoinflamatuar hastalıklardaki rolü nedeniyle İL-1 ailesinin en çok çalışılan üyesidir (59). Diğer birçok sitokin ailesinden daha fazla İL-1 ailesi doğal immun cevapla yakın ilişkilidir.(60) İL-1 ailesi 2 major agonistik proteinden oluşmaktadır. Bunlar inflamasyonda, immun yanıtta ve hemopoeziste birçok değişik etkisi olan İL-1β ve İL-1β' dir. Bunların salınan formları aynı reseptöre bağlanmaktadır ve aynı biyolojik etkiyi göstermektedir, fakat mikroçevre veya hücre retimiyile blmleşmelerinde farklılık vardır (61). Ağrı durumunda İL-1β' nin major hücre kaynakları makrofajlar, glial hücreler ve sempatik ve duyu nöronlarıdır (62,63).

Endojen İL-1 reseptör antagonistlerin deneysel uygulanımı inflamatuvar hiperaljeziyi önlemektedir ve deneysel nöropati oluşturulan sıçanlarda ağrı- ilişkili davranış İL-1 reseptörlerin antikorlarla nötralize edilmesiyle azalmaktadır (57,64). Birlikte tüm veriler ele alındığında İL-1 $\beta$ ' nin TNF-alfanın TRPV1 regulasyonundaki fonksiyonuna benzer periferel nosiseptör sensitizasyonunda önemli bir rolü vardır (48).

#### **4.3 İNTERLÖKİN- 6**

Klasik proinflamatuvar İL-6 önemli bir nöronal sağkalım ve nörit uzama faktörüdür (65,66) ve nosiseptör içeren nöronlar hücre membranında bulunan sinyal transduser komponentleri açığa çıkarır (67,68). İL-6 makrofaj, glial hücreler ve hatta nöronları içeren immün hücreler tarafından üretilir ve salınır (69). Artmış İL-6 seviyesi insanlarda hastalıklı davranış ile korelasyon göstermiştir ve tedavi ağrı, yorgunluk ve diğerleri gibi semptomlarla bağlantılıdır (70,71). İL-6 ağrı-hassas nöronların kapılarını direk regüle ederek inflamasyon, nöropati ve kanserle ilişkili ağrı ve hipersensitiviteden sorumlu olabilir. Nöropatili sıçanlarda sinir hasarı upregule İL-6 seviyesi ve termal hiperaljezi ve allodini gelişmesiyle iyi korelasyon göstermektedir ( 72,73). Birçok deneysel çalışma İL-6' nin proinflamatuvar ve pro-nösiseptif rolünü göstermektedir (7).

#### **4.4 İNTERLÖKİN- 13**

İnterlökin-13 (İL-13) otoimmün hastalıklarda inflamasyonun düzenlenmesinde anahtar bir rol oynamaktadır. T hücrelerinden üretilen İL-4' e yapıcı benzer ve antiinflamatuvar bir etki gösterir (91). İL-13 etkisi ile monositlerden salınan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını bloke eder (92). Ayrıca İL-13' ün B hücre proliferasyonunda önemli roller oynadığı bildirilmektedir (93,94). İL-13' ün aktifleşmesi makrofajlar üzerinde inhibitör etki yapar ve interferon gamayı inhibe eder (94). Bu durum inflamasyonda baskılayıcı rol oynar.

## 5. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ekim 2011 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji ünitesinde yapıldı. Prospektif olarak planlanan çalışmamızda, yerel etik kurul izni ve hastaların yazılı rızaları alınarak, 3 aydan uzun süreli kronik ağrı sendromu hastası olan ve pulsed RF işlemi yapılacak, 20-75 yaş arasında, 30 hasta çalışma kapsamına alındı.

Polikliniğe başvuran hastalardan anamnez alındı, fizik muayene yapılarak gerekli radyolojik görüntüleme yöntemleri istendi. Ağrıya neden olan mekanik faktörler dışlandı. Pıhtılaşma bozukluğu veya kan diskrazisi olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Ek opioid tedavi planlanmadı ve almamaları sağlandı.

Hastalara uygulama hakkında bilgi verildi, bu bilgilendirmeyi anlayabilecek kooperasyon düzeyinde olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalara işlem için randevu verildi.

Ameliyathanede yapılacak pulse radyofrekans uygulaması için hastalar 30 dakika önce preoperatif hazırlık odasına getirildi ve intravenöz (i.v) damar yolu açılarak bir rutin tüpe kan alındı.

Operasyon odasına alınan tüm olgularda, rutin monitorizasyon gerçekleştirildi. EKG, non-invaziv kan basıncı ve periferik arter saturasyonu (SpO<sub>2</sub>) takibi yapıldı. Monitorizasyondan sonra hastalara işlem için gerekli pozisyon verildi. İşlem sırasında görüntüleme için C-kollu skopi ve/veya ultrasonografi kullanıldı.

Skopi ve ultrasound kontrolünde giriş yerleri tespit edilerek antiseptik solüsyonla temizlenip steril olarak hazırlandı. Hastanın işlem uygulanmayacak tarafına RF pedi yerleştirildi. Giriş yerlerine prilokain (5 cc'lik enjektör ile) hazırlanarak, cilt-cilt altına lokal anestezi uygulandı. Daha sonra skopi veya ultrasound kullanılarak, radyofrekans kanülü (22 G, 10 cm, 5 mm'lik aktif uçlu veya 5 cm, 2 mm'lik aktif uçlu elektrod) ile işleme başlayarak önceden tespit edilen bölgeye yerleştirildi. Daha sonra elektrot kanül içine yerleştirildi (Şekil 4). Empedans değerinin 300-700 ohm olduğu görüldükten sonra 50 Hz frekansta

elektrik stimülasyonu verilerek duyuşal test yapıldı. Testi yaparken hastaya iğnenin olduğu bölgede herhangi bir baskı, sıkıştırma, ağrıda herhangi bir artış olup olmadığı sorularak parestezi sorgulandı. 0,5 V altındaki bir değerde parestezi olduğuğunda doğru yerde olduğumuz kabul edildi. 2 Hz frekans ile motor uyarı verildi. 1,5 V üzerinde motor yanıt oluşmadı. Yerimiz skopi ve ultrasound ile de doğrulandıktan sonra Pulse RF işleme başlandı. Hastalara 42 °C' de 45 volt cihaz çıkıs gücü ile saniyede 2 kez 20 ms süreli RF akımı 360 saniye süre ile tedavi uygulandı (Şekil 3). İşlem bittikten sonra elektrod çekilerek giriş yeri steril bir spunch ile kapatıldı. Hastalar işlemleri takiben 1 saat içerisinde taburcu edildi

**Şekil 3. Radyofrekans cihazı**



**Şekil 4. RF kanülü ve elektrotu**



. Hastaların demografik özellikleri, ağrı süre ve özellikleri, daha önce uygulanan tedavi yöntemleri ve işlem öncesi VAS( visual analog skala) ve KAS( Kategorik ağrı skalası) değerleri kaydedildi. Hastalar 3 hafta sonra kontrole çağırılarak işlem sonrasını değerlendirmek için bir rutin tüpe tekrar kan alındı. Hastanın VAS değeri, KAS değeri ve memnuniyet derecesi kaydedildi.

Toplanan kanlar santrifüj yöntemi ile nüve nf 1200 marka cihazda dakikada 4000 devir çevrilerek kanın şekilli elemanları ve plazma ayrıldı (Şekil 5). Bu serumlar -80 santigrad derecede muhafaza edildi. Tüm hastalardan serumlar toplandıktan sonra Bender medSystems marka human TNF-alfa instant ELİSA BMS223INST kiti ile ELISA yöntemi ile ölçüm yapıldı.

Şekil 5. Santrifüj cihazı

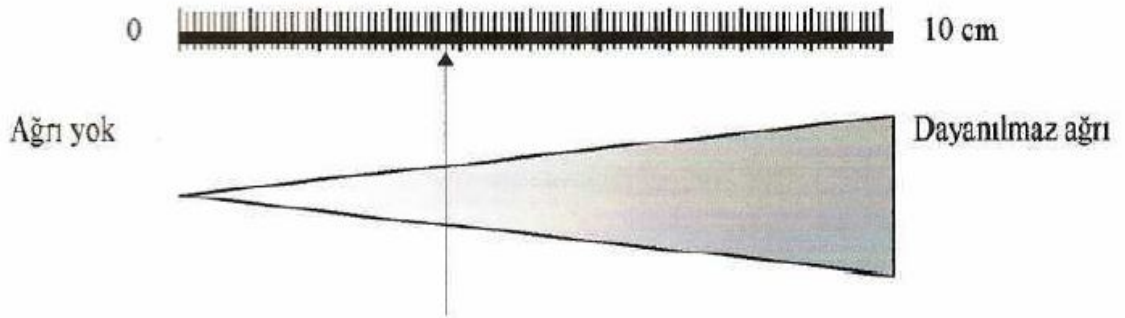


## 5.1. Hastaların Takibinde Kullanılan Skalalar

### 5.1.1. Vizüel Analog Skala (VAS)

Ağrı derecesinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden bir tanesidir. Ağrının şiddetinin yanında efektif komponentinin de ölçümü (hastanın ağrı dolayısıyla kendisini ne kadar kötü hissettiği) hakkında bilgi verir. VAS, yatay veya dikey ekseninde çizilmiş 10 cm (veya 100 mm) uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda “ağrı yok”, diğer ucunda “hayal edilebilen ya da olabilecek en kötü ağrı” kelimesi bulunur. Hastadan bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere işaret koyması istenir. En düşük VAS değerinden hastanın işaretine kadar olan mesafe cm veya mm cinsinden ölçülerek hastanın ağrı şiddetinin sayısal değeri belirlenir.(Şekil 6)

Şekil 6. Visual Analog Skala (VAS) cetveli



### 5.1.2 Kategorik Ağrı Skalası (KAS)

Ağrı derecesinin değerlendirilmesinde sözel olarak sorgulanan bir skaladır. Hastadan ağrı şiddetini tanımlayan sözcüğü seçmesi istenir. Ağrı yok, hafif ağrı, orta şiddette ağrı, şiddetli ağrı, çok şiddetli ağrı şeklinde 5 kategoriye ayrılır. (Tablo 1)

**Tablo 1. Kategorik Ağrı Skalası (KAS)**

|                |                    |
|----------------|--------------------|
| <b>0-2 cm</b>  | Ağrı yok           |
| <b>3-4 cm</b>  | Hafif Ağrı         |
| <b>5-6 cm</b>  | Orta Şiddetli Ağrı |
| <b>7-8 cm</b>  | Şiddetli Ağrı      |
| <b>9-10 cm</b> | Çok Şiddetli       |

### 5.1.3 Hasta Memnuniyet Derecesi

Hastanın yapılan işlemde memnun kalıp kalmadığını değerlendirmek amacıyla yapılır. İşlem sonrasında hastanın ağrısında önemli derecede azalma olup olmadığı, herhangi bir ek analjezik kullanıp kullanmadığı sorgulanır. 3 kategoriye ayrılır. Mükemmel, iyi, zayıf şeklindedir (Tablo 2)

**Tablo 2. Hasta Memnuniyet Derecesi**

|   |                       |
|---|-----------------------|
| Önemli derecede ağrı şiddetinde azalma ve günlük hareketlerinde gelişme | <b>Mükemmel ( 2 )</b> |
| Ağrı şiddetinde azalma fakat aralıklı analjezik gerekebilir             | <b>İyi ( 1 )</b>      |
| İşlem öncesine göre hiçbir değişikliğin olmaması yada daha kötü olması  | <b>Zayıf ( 0 )</b>    |

### 5.2. İstatistik ve Verilerin Sunumu

Veriler bilgisayar ortamına aktarıldıktan sonra SPSS 15.0 istatistik paket programı ile analizleri yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak frekans, yüzde, ortalama, standart sapma ve en küçük ve en büyük değerler verilmiştir. Verilerin normal dağılımına kolmogorov smirnov testi ile bakılmıştır. Sürekli verilerin öncesi ile sonrasının karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda t testi, kesikli değişkenlerin

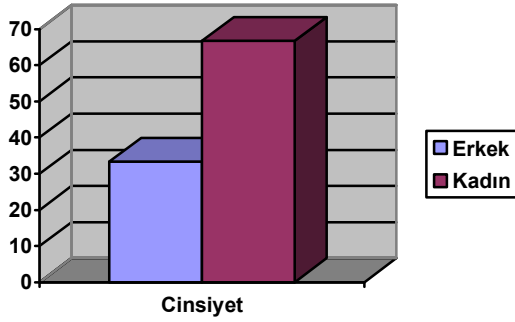
öncesi ile sonrası arasındaki karşılaştırılmasında ise mc neman testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  kabul edilmiştir.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Demografik Bulgular

Kronik ağrı sendromu tanısı almış ve pulsed radyofrekans tedavisi uygulanacak 30 hasta çalışma kapsamına alındı. Demografik özellikleri değerlendirilirken yaş ve cinsiyet göz önünde bulunduruldu. Hastaların yaş ortalaması  $51,00 \pm 20,155$  saptandı. Cinsiyetlerine baktığımızda hastaların %66,7 si kadın hastaydı. (Tablo 3)

Şekil 7. Cinsiyet Dağılım Grafiği



Tablo 3. Hastaların demografik bulguları

|            |       | Hasta grubu<br>(n=30) |
|------------|-------|-----------------------|
| Yaş*       |       | $51,00 \pm 20,155$    |
| Cinsiyet** | Erkek | %33,3 (n=10)          |
|            | Kadın | %66,7 (n=20)          |

\* Ortalama±standart sapma olarak verilmistir. \*\* Hasta Sayısı ve % olarak verilmistir.

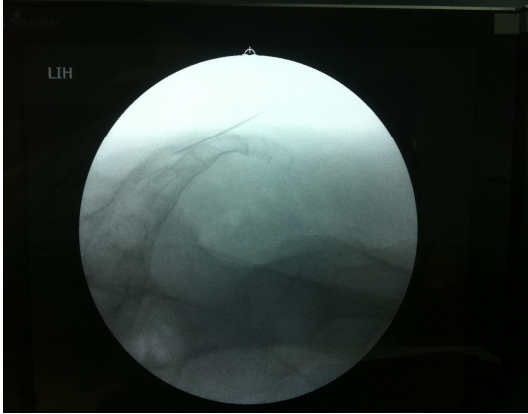
## 6.2. Kronik ağrılı hastalara uygulanan PRF işlemleri

Çalışmaya dahil edilen 30 hasta tanı konulan kronik ağrı sendromuna göre farklı şekilde PRF uygulanmasına tabi tutuldu.. Tüm olguların değerlendirilmesinde 5 farklı PRF tekniği uygulandı. Kaudal PRF % 50( n=15) oranıyla en fazla uygulanan işlem oldu.(Tablo 4)

**Tablo 4. Uygulan PRF işlemleri**

| Tanı                  | İşlem                         | Sayı (n)(%) |
|-----------------------|-------------------------------|-------------|
| Postherpetik nevralji | Torakal DRG PRF               | 1 (3,3)     |
| Morton nöroma         | İnterdigital PRF (Şekil 10)   | 8 (26,7)    |
| Koksigidinia          | Kaudal PRF (Şekil 8)          | 15 (50)     |
| Oksipital nevralji    | Oksipital PRF                 | 1 (3,3)     |
| Donuk omuz            | Supraklavikular PRF (Şekil 9) | 5 (16,7)    |

**Şekil 8. Kaudal PRF**



**Şekil 9. USG ile Supraskapular PRF**



**Şekil 10. İnterdigital PRF**



### **6.3. Vizüel Analog Skala (VAS) Değerlendirmesi**

Olguların tümünde işlem öncesi VAS değerleri ile işlem sonrası 3. hafta değerleri karşılaştırılmıştır. Ortalama VAS0 değeri  $8.00 \pm 1,531$  iken ortalama VAS3. HF. değeri  $3,40 \pm 2,417$  dir. 3. hafta VAS değerlerindeki işlem öncesi VAS değerlerine göre istatistiksel olarak yüksek anlamlı azalma olduğu saptandı ( $P < 0,001$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5. VAS skorlarının değerlendirilmesi**

| VAS<br>(işlem öncesi) | VAS<br>(işlem sonrası) | P         |
|-----------------------|------------------------|-----------|
| $8.00 \pm 1,531$      | $3,40 \pm 2,417$       | $< 0,001$ |

#### 6.4. Kategorik Ağrı Skalası (KAS) değerlendirmesi

Tüm olgularda işlem öncesi ve işlem sonrası 3 hafta KAS sonuçları karşılaştırıldı. Karşılaştırma yapılırken hafif ve orta şiddetli ağrı 1 olarak kabul edilirken şiddetli ve çok şiddetli ağrı 2 olarak kabul edildi. İşlem öncesi KAS sonuçlarına bakıldığında şiddetli ve çok şiddetli ağrısı olan hasta sayısı toplam 25 iken işlem sonrası 3. hafta KAS sonuçlarına bakıldığında bu sayı 7' e düşmektedir. Bir başka açıdan bakıldığında işlem öncesi KAS sonuçlarında hafif ve orta şiddetli hasta sayısı 5 iken işlem sonrası 3. hafta KAS sonuçlarında bu sayı 23'dür. 3. hafta KAS sonuçlarında işlem öncesi KAS Sonuçlarına göre istatistiksel anlamlı azalma olduğu saptandı ( $P<0,001$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6. KAS Bulgularının Karşılaştırılması**

|       |   | KAS3.HF. |   | Total |
|-------|---|----------|---|-------|
|       |   | 1        | 2 |       |
| KAS0  | 1 | 5        | 0 | 5     |
|       | 2 | 18       | 7 | 25    |
| Total |   | 23       | 7 | 30    |

### 6.5. İşlem sonrası hasta memnuniyeti

Hastaların işlem sonrası 3. haftada subjektif olarak işlemden memnuniyetleri sorgulandı. Hastaların çoğunluğunun (%63,3) uygulanan işlemden memnun kaldığı ortaya çıktı (Tablo 7)

**Tablo 7. Hasta Memnuniyeti Oranları**

| Memnuniyet   | Sayı (n)  | Oran (%)   |
|--------------|-----------|------------|
| yok          | 11        | 36,7       |
| var          | 19        | 63,3       |
| <b>Total</b> | <b>30</b> | <b>100</b> |

### 6.6. Serum TNF- alfa değerleri

Hastalardan işlem öncesi ve işlem sonrası 3. haftada kanları alınıp santrifuj edilerek serum halinde – 80 derecede saklandı. Toplam 30 hastanın işlem öncesi izinleri alınarak kanları alındı fakat işlem sonrası sadece 15 hasta tekrar kanlarının alınmasına izin verdi. Bu yüzden sadece 15 hasta üzerinden karşılaştırma yapılabilirdi. 15 hastanın alınan serumlarında yapılan ölçümler sonucunda TNF- alfa (işlem öncesi) ortalama değer  $5,230\pm 3,858$  iken TNF-alfa (işlem sonrası) ortalama değer  $12,763\pm 3,322$  olduğu tespit edildi. İşlem sonrası 3. haftadaki TNF- alfa değerlerinde işlem öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artma olduğu gözlemlendi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 8)

**Tablo 8. TNF- Alfa Sonuçların Değerlendirilmesi**

| TNF- alfa<br>(İşlem öncesi) | TNF- alfa<br>(işlem sonrası) | P        |
|-----------------------------|------------------------------|----------|
| 5,230±3,858                 | 12,763±3.322                 | < 0, 001 |

## 7- TARTIŞMA

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

Kronik ağrı nosiseptif veya nöropatik kaynaklı olabilir (12). Sıklıkla nosiseptif ağrının ciddiyeti doku hasarının yaygınlığıyla doğru orantılıdır, doku iyileşmesi gerçekleştiği için de ağrı zamanla azalma eğilimindedir. Aksine nöropatik ağrı nispeten minör bir fiziksel hasarla başlayabilir ve ağrının ciddiyeti doku hasarının büyüklüğüyle doğru orantılı değildir. Aslında ciddi sinir hasarına bağlı ciddi nörolojik defisiti olan bazı hastalar ağrı hissetmezken, diğerleri sinir fonksiyonu korunmuş olmasına rağmen ağrıdan şikayet edebilirler (75)

Ağrı tedavisi farmakolojik tedavi, girişimsel yöntemler, fizik tedavi ve psikolojik tedaviden oluşan kombine bir tedavidir. Son yıllarda girişimsel yöntemler ağrı tedavisinde büyük yer tutmaya başlamıştır. Bunlardan biri de radyofrekans uygulamasıdır.

Ağrı tedavisinde çok daha yeni bir RF metodu, Sluijter ve ark. (46) tarafından tanımlanan RF sinyallerinin kısa atımlar şeklinde RF lezyon jeneratöründen çıkıp RF elektrotları ile nöral dokuya verildiği PRF' tir. PRF tedavisi saniyede her biri 20 milisaniyelik değişen akım doğuran 2 patlamadan oluşur. Değişen akımın frekansı 500 kHz' dir. 20 ms' lik aktif fazı 480 ms' lik bir sessiz periyot takip eder. Böylece ortaya çıkan ısının ortamdaki uzaklaşmasına izin verilir. Akım genellikle 45-50 voltur.

PRF' de RF akım süreleri yalnızca küçük zaman aralıklarındaki atımlardan oluştuğu için, ortalama doku ısısı aynı RF voltajlarında ve aynı elektrotlarla klasik RF' den daha düşük derecelere çıkar. Aynı sebepten dolayı, PRF' de, ortalama doku ısısı "lethal temperature range" (45-50°C)' e ulaşmaksızın klasik RF' den daha yüksek RF voltajları kullanılabilir. Bundan dolayı PRF nontermal veya nondestrüktif bir işlem olarak tanımlanır (77).

Birçok klinik çalışma çeşitli ağrı tiplerinde PRF' in etkisini araştırmıştır (Audette et al. 2005, Koçoğlu et al. 2002, Cahana et al., 2006, Malik ve Benzon, 2007). Bazı klinik çalışmalarda PRF uygulamasını takiben haftalar veya aylar

içinde ağrıda azalma olduğu yayınlanmıştır. Bu yayınlar DRG' ye (Hamann et al. 2002, Munglani 1999, Sluijter et al. 1998a, Van Zundert et al. 2003) veya periferel sinirlere (Cohen ve Foster 2003, Shah ve Racz 2003) kapalı olarak uygulanan PRF'in kullanıldığı tedavi rejimlerinde olduğu nöropatik ağrılı durumların tedavisini genişçe içermektedir. PRF işlemi doku hasarı oluşturmaksızın klinik olarak etkili olduğundan otoriteler tarafından kabul görmüştür (Sluijter et al. 1998b)(76).

Bizim yaptığımız çalışmada algoloji polikliniğinde görüp değerlendirdiğimiz ve farklı kronik ağrı sendromu tanısı almış 30 hastaya tanısına göre farklı PRF yöntemleri uygulandı. Hastaların işlem öncesi VAS değerleri ile işlem sonrası 3. hafta VAS değerlerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu saptandı ( $p < 0.001$ ). Aynı şekilde KAS değerlerine göre yaptığımız karşılaştırmada da işlem öncesi KAS sonuçlarında hafif ve orta şiddetli hasta sayısı 5 iken işlem sonrası 3. hafta KAS sonuçlarında bu sayı 23'dür. 3. hafta KAS sonuçlarında işlem öncesi KAS Sonuçlarına göre istatistiksel anlamlı azalma olduğu saptandı ( $P < 0,001$ ). Hasta memnuniyeti açısından baktığımızda işlem yaptığımız hastaların %63,3 yapılan işlem sonucu ağrı tedavisinden memnun kalmıştır. TNF- alfa (işlem öncesi) ortalama değer  $5,230 \pm 3,858$  iken TNF-alfa (işlem sonrası) ortalama değer  $12,763 \pm 3,322$  saptandı. İşlem sonrası 3. haftadaki TNF- alfa değerlerinde işlem öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı artma olduğu gözlemlendi ( $p < 0.001$ ).

PRF' in öngörülen etki mekanizması hücrel disfonksiyondan, yüksek elektromanyetik alan ve ısı patlamasından nöromodulasyon arasında değişmektedir (46,77). Higuchi ve ark, Van Zundert ve ark. ve Hamann ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmalar PRF'in nöronal aktivasyona sebep olduğunu göstermiştir. Erdine ve ark. tarafından yapılan çalışma ayrıca hücrel yapıda hasara sebep olabileceğini göstermiştir (78).

PRF'in analjezik etkinliğini sağlayan mekanizma halen tam olarak bilinmemektedir. Higuchi ve ark. PRF' in akut fazı boyunca elektromanyetik alan (EMF: electromagnetic field) oluşturduğunu ve bunun sonucunda moleküler ve hücrel seviyede nöromodulasyona sebep olarak ağrılı sinyallerin transmisyonunu azalttığını yayınlamışlardır (6). Bir başka çalışmada Hagiwara ve ark. PRF'in

analjezik etkinliğinin alfa2- adrenoreseptör antagonist, selektif 5-HT3 serotonin reseptör antagonist ve non-selektif 5-HT serotonin reseptör antagonisti olan üç ilaç tarafından inhibe edildiğini ve sonuç olarak PRF'in analjezik etkisini noradrenerjik ve serotonerjik inen ağrı inhibitör yolaklarını güçlendirerek oluşturduğunu belirtmişlerdir (76).

Birkaç çalışmada PRF uygulandıktan sonra hücre stress markerları ölçülmüştür. Higuchi ve ark. yaptığı bir çalışmada rat modelinde DRG' ye PRF uygulanmış ve 3 saat sonra yapılan ölçümlerde dorsal spinal boynuzların süperfisiyal laminalarında c- fos geni eksprese eden hücre sayısında önemli derece artış olduğu gözlemlenmiştir. Fakat aynı artışın 38°C' deki KRF' de gözlemlenmemiştir (6). Van Zundert ve ark. son zamanlarda yaptığı deneysel bir çalışmada PRF ve KRF'in her ikisinde de c-fos geni eksprese eden hücre sayısında artış olduğu gösterilmiştir. Yoğun c-fos gen ekspresyonu bazı ağrı inhibitör mekanizmalarının devamlı aktivasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir (79).

Richebe ve ark. PRF'in etkinliğini gösteren kontrollü çalışmaların az olduğu gibi tutarlı moleküler kanıtların yetersizliğine bağlı olarak c-fos geni teorisine karşı haklı olarak uyarmaktadır. Ayrıca c-fos değişikliklerinin birçok hücrel işlemlerde ilişkili olabileceği ve PRF de gözlenen c-fos upregülasyonunun terapötik etki mekanizması ile ilişkili olmayabileceğinin önemli olduğunu belirtmişlerdir (80).

Hamann ve ark. yaptığı bir çalışmada c- fos genine ek olarak hücrel stress indikatörü olarak aktive edici transkripsiyon faktör 3 (ATF3: activating transcription faktor 3)' ünde PRF sonrası arttığını göstermişlerdir. Bununla birlikte c-fos geninde olduğu gibi tam etkin rolü bilinmemektedir (81).

Göksal K. ve ark. yaptığı bir araştırmada kronik ağrı sendromlarından biri olan fibromiyaljili (FM'li) hastalarda antiinflamatuvar etkinlik gösteren İL-13 düzeylerine bakmışlar. İL-13 etkisi ile monositlerden salınan proinflamatuvar moleküllerin salınımı bloke edilir. Ayrıca makrofajlar üzerinde inhibitör etki yapar ve interferon gamayı inhibe eder. Bu durum İL-13'ün antiinflamatuvar etkinliğini gösterir. Bu araştırmada FM'li hastalarda semptomları 2 yıldan az olanlarda serum İL-13 seviyeleri düşük çıkmıştır. Bunun sonucunda henüz kompensatuvar

mekanizmaların çalışmadığının ve proinflamatuvar sitokinlerin arttığıının indirekt bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür (96).

İnflamasyonun en önemli semptomlarından biri olan ağrı kronik ağrı sendromlarından biri olan FM'de de en önemli semptomlardan biridir. Wallace ve ark. inflamasyonda rol alan bazı sitokinlerin FM'li hastalarda hiperaljeziden sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. Bazzichi ve ark. da sitokinlerin yaygın ağrının inflamatuvar ve nöropatik hiperaljezinin oluşumu ile ilgili olduğunu göstermişlerdir.(96)

Çeşitli sitokinlerin ağrı hissini algılanmasında katkısı bulunmaktadır. Bunlar arasında TNF- alfanın periferel ve santral sinir sistemindeki ağrı indüksiyonunda regülör olarak görev yaptığı düşünülür (83) Eksojen olarak uygulandığında ağrıya karşı artmış duyarlılığın (hiperaljezi) güçlü bir indükleyicisidir (84). TNF- alfanın görevi olarak hücreölüm, sağ kalım, proliferasyon ve differensiasyonu içeren doku hasarına cevap olarak oluşan immun cevabı yönettiği ve diğer sitokinlerin salınımını kontrol ettiği iyi bilinmektedir (85). Fakat immun cevap regülasyonunda TNF-alfa etkisinin esas rölü tam olarak anlaşılamamıştır.

Nöropatik ağrı bağlamında ratlarda siyatik sinir kronik konstriksiyon hasarının kullanılan standart modellerinde TN-alfa hasar bölgesinde saptanmıştır ve up- regülasyonu gösterilmiştir (86). Aynı sonuçlar insanlarda da gösterilmiştir. Ağrılı nöropatisi olan hastalardan alınan sinir biyopsilerinde yüksek TNF- alfa ekspresyon seviyeleri gösterilmiştir özellikle Schwann hücrelerinde (87). ratlara uygulanan intra-siyatik TNF- alfa injeksiyonu insanlarda olan nöropatik ağrıya benzer ağrı hipersensitivitesi oluşturmuştur (88).

TNF- alfa'nın spinal kord ve dorsal kök gangliyonundaki substance P ve calcitonin gene related peptide (CGRP) gibi nöropeptid ve inflamatuvar ajanların nöronal üretimini direkt indüklediği gösterilmiştir (89). Substance P ve CGRP' nin nöropatik ağrıdaki belgelenmiş etkileri iyi bilinmektedir. Ayrıca TNF- alfa'nın İL-1 beta, İL-6 ve İL-8' i içeren proinflamatuvar sitokin kaskadını indükleyerek indirekt olarak nosiseptif nöronları sensitize ettiği yayınlanmıştır. Bu sitokin kaskad immün hücrelerden prostoglandin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınmasına sebep

olur. TNF- alfa direkt olarak ağrıyı indükleyebilmektedir. Bunun kanıtı ise siyatik sinire enjekte edildiği zaman ağrılı nöropati oluşturmasıdır (90).

Bizde bu çalışmamızda Göksal K ve ark. nın (96) yaptığı çalışmadan yola çıkarak kronik ağrı sendromlarının birçoğunun tedavisinde kullanılan PRF'in ağrı oluşumunda anahtar rol oynayan ve proinflamatuvar sitokinlerin en önemlisi olan TNF- alfa seviyelerine bir etkisinin olup olmadığını araştırarak PRF' in etki mekanizmasına bir başka açıdan baktık. Hastaların işlem öncesi ve işlem sonrası 3. haftada aldığımız serumlardan yaptığımız TNF-alfa ölçümlerinin sonuçlarını karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı.( $p<0.01$ )

## 8- SONUÇ

Bu çalışmada kronik ağrı sendromunda uygulana tedavi yöntemlerinden biri olan PRF' in etki mekanizmasını ortaya koyabilmek için hasta grubundan işlem önesi ve işlemden sonra 3. haftada kan alarak serumdan ağrı ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerden biri olan TNF- alfa değerlerini inceledik. Elde edilen TNF- alfa sonuçlarını karşılaştırdığımızda işlem sonrası 3. hafta değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu tespit ettik.

Bilindiği gibi en önemli bulgusu ağrı olan inflamatuvar yanıt sürecinde proinflamatuvar sitokinler kadar anti- inflamatuvar sitokinlerde görev almaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre TNF- alfa değerlerinin artması sonucu inflamatuvar bir yanıt oluşturmuş gibi gözükmeğeyiz. Hastalardan elde edilen serumlardan anti- inflamatuvar sitokinleri çalışarak konunun yorumlanmasını tekrar yapmak hedefimizdir. Çünkü inflamatuvar sitokinlerin artışına anti-inflamatuvar sitokinlerin daha fazla artışla yanıt vermiş olabileceğini düşünüyöruz.

Sonuç olarak PRF kronik ağrı sendromlarının tedavisinde etkin bir yöntemdir. Nondestrüktif olması ve sinir hasarı oluşturmaması önemli bir avantaj sağlamaktadır. PRF' in bilinen etki mekanizması oluşturduğu elektromanyetik alanla nöromodulasyon yapmasıdır. Çalışmamıza başlarken amacımız PRF yönteminin anti-inflamatuvar etkinliğinin olup olmadığını değerlendirmekdi. PRF' in proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- alfa' yı provoke ettiğini tespit ettik. Antiinflamatuvar bir sitokin olan İL-13' ü hasta serumlarında değerlendirmek bu çalışmanın eksik kalan parçasıdır düşüncesindeyiz. Bu sonuçlarla beklentimizin aksine inflamatuvar bir süreç oluşturduğumuzu saptadık. Antiinflamatuvar süreci etkileyip etkilemediğimizi görmek ile konuyu bir basamak öteye taşıyacağımız kanaatindeyiz.

## 9- KAYNAKLAR

1. Ağrı, İkinci Baskı. Ed: Erdine, S. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002; 651- 664
2. Rosomoff, H. L., Carrol, F., Brown, J. Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy technique. J Neurosurg: 1965; 23: 639-643
3. Sweet, W.H., Wepsic, J.G. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibres. J Neurosurg: 1974; 40:143-56
4. Uematsu, S. Percutaneous electrothermocoagulation of spinal nevre trunj, ganglion and rootlets. In: Schmidel, H.H., Sweet, W.S., Grune and Stratton, eds. Current techique in operative neurosurgery. New York: 1977
5. Sluijter, M.E. Radiofrequency, Part 1: The lumbosacral region. FlivoPress. Switzerland: 2001; 50- 51
6. Higuchi, Y., Nashold, B.S. Jr, Sluijter, M., Comsan, E., Pearlstein, RD.Exposure of the dorsal root ganglion in rats to pulsed radiofrequency currents activates dorsal horn lamina I and II neurons. Neurosurgery 50(4): 850-855, 2002
7. Byrd, D., Mackey, S. Pulsed radiofrequency for chronic pain. Curr Pain Headache Rep. 12(1): 37-41, 2008
8. Andrade, P., Visser-Vandewalle, V., Hoffmann, C., Steinbusch, H., Daemen, M.A. Role of TNF- alpha during central sensitization in preclinical studies. Neurol Sci. 32:757-771, 2011
9. Merskey, H., Bogduk, N. Classification of Chronic Pain:Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. IASP Press Seattle:1994, S:394
10. Erdine, S. Ağrı (Nobel Tıp,İstanbul). 2000. S:12-19
11. Warren, K.A., Rothenberg, R. The Nature of Pain: Pathophysiology. JCR: J ClinRheumatol 11(2): 11-15, 2005
12. Galluzzi, K.E. Management of Neuropathic Pain. J Am Osteopath Assoc 105:12-19, 2005

13. Harden, R.N. Chronic Neuropathic Pain Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Neurologist* 11: 111-122, 2005
14. Woolf, C.J., Mannion, R.J. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 353: 1959–1964, 1999
15. Yegül. : Ağrı ve Tedavisi (Yapım Matbaacılık, izmir). 1993, S:1-15
16. Bonica, J.J. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain: The management of pain. Second edition. Bonica, J.J. (ed), Lea & Febiger, Philadelphia, 1990, p 28-94
17. Aydın, I: Ağrının Fizyopatolojisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 51(Özel Ek B): 8-13, 2005
18. Cerero, F., Mersky, H. What is a Noxious Stimulus? *Pain Forum* 5(3): 157-161, 1995
19. Erdine, S. Ağrı (Nobel Tıp, İstanbul). 2000. S:20-29
20. Kirschner, M. Zur Elektrochirurgie. *Arch Klin Chir*: 1931; 167: 761-5
21. Hunsperger, R.W., Wyss, O.A.M. Quantitative Ausschaltung von Nervengewebe durch Hochfrequenzkoagulation. *Helv Physiol Acta*: 1953; 11: 283-304
22. Mullan, S., Hekmatpanah, J., Dobbin, G. Percutaneous intramedullary cordotomy utilizing the unipolar anodal electrolytic lesion. *J Neurosurg*: 1965; 22: 548-53
23. Rosomoff, H.L., Carrol, F., Brown, J. Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy technique. *J Neurosurg*: 1965; 23: 639-44
24. Sweet, W.H., Wepsic, J.G. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibres. *J Neurosurg*: 1974; 40: 143-56
25. Uematsu, S. Percutaneous electrothermocoagulation of spinal nerve trunk, ganglion and rootlets. In: Schmidl, H.H., Sweet, W. S., Grune and Stratton, eds. *Current technique in operative neurosurgery*. New York: 1977
26. Shealy, C.N. Percutaneous radiofrequency denervation of the lumbar facets. *J Neurosurg*: 1975; 43: 448-51

27. Sluijter, M. E., Mehta, M. Treatment of chronic back and neck pain by percutaneous thermal lesions. In: Lipton S., Miles J., eds. Persistent pain, modern methods of treatment, Vol. 3. Academic Press. London, Toronto, Sydney: 1981; 141-79
28. Van Kleff, M., Spaans, F., Dingemans, W. A. A. M. Effects and side effects of a radiofrequency lesion of the dorsal root ganglion ( RF- DRG ) in patients with cervical pain syndrome. *Pain*. 1993; 52: 49-53
29. Letcher, F. S., Goldring, S. The effect of radiofrequency current and heat on peripheral nerve action potential in the cat. *J Neurosurg*: 1968; 29: 42-7
30. Hamann, W., Hall, S. Acute effect and recovery of primary afferent nerve fibres after graded RF- lesions in anesthetized rats. *Br J Anaesth*. 1992; 68: 443-5
31. De Louw, A. J. A., Vles, H.S.H., Freling, G. The morphological effects of a radio frequency lesion adjacent to the dorsal root ganglion (RF- DRG )\_ an experimental study in the goat. *European Journal of Pain*. 2001; 5: 1-6
32. Slappendel, R., Crul, B. J., Braak G. J. The efficacy of radiofrequency lesioning of the cervical spinal dorsal root ganglion in a double blind randomized study: no difference between 40 degrees and 67 degrees C treatments. *Pain*: 1997; 73: 159-63
33. Van, K.M. Radiofrequency lesions adjacent to the dorsal root ganglion. Thesis. Datawyse, Maastricht: 1996
34. Sluijter, M. E. Radiofrequency, Part 1. The lumbosacral region. Flivo Press, Switzerland: 2001; 50-1
35. Sluijter, M.E., Van, K.M. Characteristics and mode of action of radiofrequency lesions. *Current Review of Pain* 2. 1998; 143-50
36. Ruiz- Lopez, R. Radiofrequency for the treatment of chronic pain. In: Raj P. P., eds. *Textbook of Regional Anesthesia*. Churchill Livingstone, USA: 2002; 619- 45
37. Comsan, E. R., Comsan, B. J. Methods of making nervous system lesions. In: Wilkins R. H., Renchary S. S., McGraw- Hill, eds. *Neurosurgery*: New York: 1985; 2490-9

38. Comsan, E.R., Rittman, W.J. Physical aspects of radiofrequency energy applications. In: Huang S. K. S., eds. Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias. Basic Concepts and Clinical Applications. Futura Publishing Company Inc. New York: 1994; 13-23
39. Moringlane, J. R., Koch, R., Schafer, H. Experimental radiofrequency ( RF ) coagulation with computer- based online monitoring of temperature and power. Acta Neurochir: 1989; 96: 126-31
40. Comsan, E.R., Nashold, B.S., Ovelman- Levitt, J. Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal root entry zone. Neurosurgery: 1984;15: 945- 50
41. Bogduk, N., Macintosh, J., Marsland, A. Technical limitations to the efficacy of radiofrequency neurotomy for spinal pain. Neurosurg: 1987; 20: 529-35
42. Sanders, M. Application of radiofrequency lesions in patients suffering from chronic pain. ISBN: 90- 72816- 05- 6, 22-3
43. Fox, J. L. Experimental relationship of radiofrequency electrical current and lesion size for application to percutaneous cordotomy. J Neurosurg:1970; 33: 415-21
44. Sluijter, M.E. Radiofrequency, Part 1. The lumbosacral region. Flivo Press, Switzerland: 2001;56
45. Sluijter, M.E. Principles of RF lesions and strategy for treatment. Abstract. 1st Maastricht Workshop on Radiofrequency in the Treatment of Spinal Pain, Part 2, NTPP: 1997; 4: 70-3
46. Sluijter, M.E., Comsan, E., Ritman, W. The effect of pulsed radiofrequency fields applied to the dorsal root ganglion- a preliminary report. Pain Clin: 1998; 11: 109-17
47. Sluijter, M.E., Van, K.M. Characteristics and mode of radiofrequency lesions. Current Review of Pain 2: 1998; 143-50
48. Kress, M. Nociceptor sensitization by proinflammatory cytokines and chemokines. The Open Pain Journal, 2010,3,97-107

49. Inglis, J.J., Nissim, A., Lees, D.M., Hunt, S.P., Chernajovsky, Y., Kidd, B.L. The differential contribution of tumour necrosis factor to thermal and mechanical hyperalgesia during chronic inflammation. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R807-R816
50. Sommer, C., Schäfers, M. Painful mononeuropathy in C57BL/Wld mice with delayed Wallerian degeneration: differential effects of cytokine production and nerve regeneration on thermal and mechanical hypersensitivity. *Bain Res* 1998; 784: 154-62
51. Tobinick, E.L. Targeted etanercept for treatment-refractory pain due to bone metastasis: two case reports. *Clin Ther* 2003; 25: 2279-88
52. Tobinick, E.L., Davoodifar, S. Efficacy of etanercept delivered by perispinal administration for chronic back and/or neck disc-related pain: a study of clinical observations in 143 patients. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1075-85
53. Junger, H., Sorkin, L.S. Nociceptive and inflammatory effects of subcutaneous TNF alpha. *Pain* 2000; 85: 145-51.
54. Constantin, C.E., Mair, N., Sailer, C.A. Endogenous necrosis factor alpha [TNFalpha] requires TNF receptor type 2 to generate heat hyperalgesia in a mouse cancer model. *J Neurosci* 2008; 28:5072-81
55. Wacnik, P.W., Eikmeier, L.J., Simone, D.A., Wilcox, G.L., Beitz, A.J. Nociceptive characteristics of tumor necrosis factor-alpha in naive and tumor-bearing mice. *Neuroscience* 2005; 132: 479-91
56. Li, Y., Ji, A., Weihe, E., Schäfer, M.K. Cell-specific expression and lipopolysaccharide-induced regulation of tumor necrosis factor alpha [TNFalpha] and TNF receptors in rat dorsal root ganglion. *J Neurosci* 2004; 24: 9623-31
57. Cunha, T.M., Veri, W.A. Jr., Valério, D.A. Role of cytokines in mediating mechanical hypernociception in a model of delayed-type hypersensitivity in mice. *Eur J Pain* 2008; 12: 1059-68
58. Dinarello, C.A., Cannon, J.G., Wolff, S. Tumor necrosis factor [cachectin] is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. *J Exp Med* 1986; 163: 1433-50

59. Barksby, H.E., Lea, S.R., Preshaw, P.M., Taylor, J.J. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 217-25
60. Dinarello, C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 519-50
61. Apte, R.N., Voronov, E. Is interleukin-1 a good or bad 'guy' in tumor immunobiology and immunotherapy? *Immunol Rev* 2008; 222: 222-41
62. Copray, J.C., Mantingh, I., Brouwer, N. Expression of interleukin-1beta in rat dorsal root ganglia. *J Neuroimmunol* 2001;118: 203-11
63. Freidin, M., Bennett, M.V., Kesler, J.A. Cultured sympathetic neurons synthesized and release the cytokine interleukin-1beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10440-3
64. Sommer, C., Petrusch, S., Lindenlaub, T., Toyka, K. Neutralizing antibodies to interleukin 1-receptor reduce pain associated behavior in mice with experimental neuropathy. *Neurosci Lett* 1999; 270: 25-8
65. Schäfer, K.H., Mestres, P., März, P., Rose-John, S. The IL-6/sIL-6R fusion protein hyper-IL-6 promotes neurite outgrowth and neuron survival in cultured enteric neurons. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 527-32
66. Cafferty, W.B.J., Gardiner, N.J., Das, P., Qiu, J., McMahon, S.B., Thompson, S.W.N. Conditioning injury-induced spinal axon regeneration fails in interleukin-6 knock-out mice. *J Neurosci* 2004; 24: 4432-43
67. Gardiner, N.J., Cafferty, W.B., Slack, S.E., Thompson, S.W.,. Expression of gp130 and leukaemia inhibitory factor receptor subunits in adult rat sensory neurones: regulation by nerve injury. *J Neurochem* 2002; 83: 100-9
68. Obreja, O., Biasio, W., Andratsch, M. Fast modulation of heat-activated ionic current by proinflammatory interleukin 6 in rat sensory neurons. *Brain* 2005; 128: 1634-41
69. Jütler, E., Tarabin, V., Schwaninger, M. Interleukin-6 [IL-6]: a possible neuromodulator induced by neuronal activity. *Neuroscientist* 2002; 8: 268-75

70. Vollmer-Conna, U., Fazou, C., Cameron, B. Production of proinflammatory cytokines correlates with the symptoms of acute sickness behaviour in humans. *Psychol Med* 2004; 34: 1289-97
71. Wang, X.S., Williams, L.A., Cleeland, C.S. Serum interleukin-6 predicts the development of multiple symptoms at nadir of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2008;113: 2102-9
72. Murphy, P.G., Ramer, M.S., Borthwick, L., Gauldie, J., Richardson, P.M., Bisby, M.A. Endogenous interleukin-6 contributes to hypersensitivity to cutaneous stimuli and changes in neuropeptides associated with chronic nerve constriction in mice. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 2243-53
73. DeLeo, J.A., Colburn, R.W., Nichols, M., Malhotra, A. Interleukin-6-mediated hyperalgesia/allodynia and increased spinal IL-6 expression in a rat mononeuropathy model. *J Interferon Cytokine Res* 1996; 16: 695-700
74. Oka, T., Oka, K., Hosoi, M., Hori, T. Intracerebroventricular injection of interleukin-6 induces thermal hyperalgesia in rats. *Brain Res* 1995; 692: 123-8
75. Stacey, B.R. Management of Peripheral Neuropathic Pain. *Am J Phys Med Rehabil* 84: 4–16, 2005
76. Hagiwara, S., Iwasaka, H., Takeshima, N., Noquchi, T. Mechanisms of analgesic action of pulsed radiofrequency, *Eur J Pain* 2008
77. Comsan, E.R.Jr., Comsan, E.R.Jr. Electric and thermal field effect in tissue around radiofrequency electrodes. *Pain Med.* 2005;6:405-24
78. Erdine, S., Yücel, A., Çimen, A. Aydın, S., Sav A., Bilir, A. Effects of pulsed versus conventional radiofrequency current on rabbit dorsal root ganglion morphology. *Eur j Pain* 2005;9:251-6
79. Van, Z.V., de Louw, A.J., Joosten, E.A., Kessels A.G. Pulsed and continuous radiofrequency current adjacent to the cervical dorsal root ganglion of the rat induces late cellular activity in the dorsal horn. *Anesthesiology.* 2005;102:125-131
80. Richebe, P., Rathmell J.P., Brennan T.J. Immediate early genes after pulsed radiofrequency treatment: neurobiology in need of clinical trials. *Anesthesiology.* 2005;102:1-3

81. Hamann, W., Abou-Sherif, S., Thompson, S., Hall, S. Pulsed radiofrequency applied to the dorsal root ganglia causes a selective increase in ATF3 in small neurons. *Eur J Pain* 2006;10:171-176
82. Racz, G.B., Ruiz-Lopez, R. Radiofrequency Procedures. *Pain Practice* 6(1): 46-50, 2006 41.
83. Andrade, P., Visser-Vandewalle, V., Philippens, M., Daemen, M.A. TNF-alpha levels correlate with postoperative pain severity in lumbar disc hernia patients: opposite clinical effects between tumor necrosis factor receptor 1 and 2. *Pain* 2011;152:2645-2652
84. Wagner, R., Mayers, R.R. Endoneurial injection of TNF-alpha produces neuropathic pain behaviors. *Neuroreport* 1996;7:2897-901
85. Wajant, H., Pfizenmaier, K., Scheurich, P. TNF signaling. *Cell Death Differ* 2003;10:45-65
86. George, A., Schmidt, C., Weishaupt, A., Toyka, K.V., Sommer, C. Serial determination of TNF- alpha content in rat sciatic nerve after chronic constriction injury. *Exp. Neurol* 1999;160:124-132
87. Empl, M., Renaud, S., Erne, B., Fuhr, P., Straube, A., Schaeren-Wiemers, N., Steck, A.J. TNF-alpha expression in painful and nonpainful neuropathies. *Neurology* 2001;56:1371-1377
88. Sorokin, L.S., Doom, C.M. Epineurial application of TNF elicits an acute mechanical hyperalgesia in the awake rat. *J Peripher Nerv Syst* 2000;5:96-100
89. Ohtori, S., Takahashi, K., Moriya, H., Myers, R.R. TNF-alpha and TNF-alpha receptor type 1 upregulation in glia and neurons after peripheral nerve injury: studies in murine DRG and spinal cord. *Spine* 2004;29:1082-1088
90. Myers, R.R., Sekiguchi, Y., Kikuchi, S., Scott, B., Medicherla, S., Protter, A., Campana, W.M. Inhibition of p38 MAP kinase activity enhances axonal regeneration. *Exp Neurol* 2003;184:606-614.
91. Coetzer, P., Lockyer, I., Schorn, D., Boshoff, L. Quantitative disability evaluation of syndromes presenting with chronic fatigue. *S afr Med J* 2000; 90: 1034-1052

92. Spadaro, A., Rinaldi, T., Ricciari, V., Taccari, E., Valesini, G. Interleukin-13 in autoimmune rheumatic diseases.relationship with autoantibody profile. Clin Exp Rheumatol 2002;20: 213-216
93. Punnonen, J., Aversa, G., Cocks, B.G., McKenzie, A.N., Menon, S., Zurawski, G. Interleukin-13 induces interleukin-4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells, but not on T cells. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:3730-3734
94. McKenzie, A.N., McKenzie, A.N., Culpepper, J.A., Punnonen, J. Interleukin-13, a T-cell derived cytokine that regulates human monocyte and B-cell function. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90:3735-3739
95. Fabien, M., Perretti, M., McMahon, S.B. Role of the immune system in chronic pain. Nature reviews/neuroscience volume 6, July 2005
96. Keskin G., İnal A., Keskin D., Muşabak U., Şengül A., Köse K. Fibromiyaljili hastalarda serum interlökin-13(İL-13) düzeyleri. Gülhane Tıp Dergisi 2008;50:257-260