

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

DİSKOJENİK AĞRI OLUŞTURULAN TAVŞANLARDA
İNTRADİSKAL PULSE RADYOFREKANS TERMOKOAGÜLASYON
VE
İNTRADİSKAL OZONUN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Proje No:
TSU-10-3252

Uzmanlık Tezi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:
Doç. Dr. Fatih Uğur
Anestezi ve Reanimasyon A.B.D.

Dr. Bilge Çetin
Anestezi ve Reanimasyon A.B.D.

Mayıs 2011
KAYSERİ

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamda ve uzmanlık eğitim süresince katkı ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emekleri olan, başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam

Prof. Dr. Adem Boyacı olmak üzere

tüm hocalarıma,

Tez çalışmam sırasında beni yönlendiren, katkıda bulunan, sürekli desteğini yakından hissettiğim kıymetli hocam, tez danışmanım

Doç. Dr. Fatih Uğur'a,

Arkadaşlık ve aile ortamını paylaştığım, çalışmama katkıda bulunan

tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman güleryüzleri ve yardımseverlilikleri ile mutlu ve huzurlu bir çalışma ortamında çalışmamı sağlayan

ameliyathane ve yoğun bakım personeline,

Çalışmanın yürütülmesi sırasında teknik donanım ve desteklerini esirgemeyen

Op. Dr. Mustafa Köseahmetoğlu'na,

Tüm eğitim hayatım boyunca bana anlayış ve sabır gösteren manevi ve maddi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, aldığım tüm kararlarda her zaman yanımda olan ve bugünlere gelmemde en büyük desteği sağlayan

Sevgili Anneme, Babama ve Kardeşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vii
TABLO ve GRAFİK LİSTESİ	ix
ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AĞRININ TANIMI	3
2.2. AĞRI SINIFLAMASI.....	4
2.2.1. Ağrının Süresine Göre Sınıflama	4
2.2.1.1. Akut Ağrı	4
2.2.1.2. Kronik Ağrı	4
2.2.2. Oluşum Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması.....	5
2.2.2.1. Nosisepatif Ağrı	5
2.2.2.3. Psikosomatik Ağrı (Psikojenik Ağrı)	5
2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması	6
2.2.3.1. Somatik Ağrı	6
2.2.3.2. Visseral Ağrı	6
2.2.3.3. Sempatik Ağrı	6
2.3. BEL AĞRISI.....	6
2.3.1. Spinal Ağrı Nedenleri	8
2.3.1.1. Strain	9
2.3.1.2. Dejeneratif değişiklikler.....	9
2.3.1.3. Travma	10
2.3.1.4. Cerrahi müdahale	10
2.3.2.Mekanik Spinal Ağrı	10
2.3.2.1. Faset Ağrısı	11
2.3.2.2. Diskojenik Ağrı.....	11
2.3.3. Nöropatik Spinal Ağrı	12
2.3.3.1. Akut Radiküler Ağrı.....	13

2.3.3.2. Nöropati	13
2.4. BEL AĞRILARINDA TEDAVİ.....	14
2.4.1. Farmakolojik Tedaviler.....	14
2.4.1.1. Asetaminofen	14
2.4.1.2. NSAİİ	15
2.4.1.3. Kas Gevşeticiler	15
2.4.1.4. Opioid Analjezikler	15
2.4.1.5. Ek Analjezikler.....	16
2.4.2. Nonfarmakolojik Tedaviler.....	16
2.4.2.1. Yatak İstirahati	16
2.4.2.2. Cerrahi Tedavi.....	17
2.4.2.3. Minimal İnvaziv Perkütan Girişimler	18
2.4.2.3.1. İntradiskal Kortikosteroid Enjeksiyonları	18
2.4.2.3.2. IDET (İntradiskal Elektrotermal Terapi)	19
2.4.2.3.3. Kemonükleolizis	20
2.4.2.3.4. Komunikan Ramus Bloğu	20
2.4.2.3.5. İntradiskal Radyofrekans Termokoagülasyon (RF)	20
2.4.2.3.5.1. Radyofrekans Uygulamalarının Tarihçesi.....	20
2.4.2.3.5.2. Konvansiyonel Radyofrekans (CRF)	21
2.4.2.3.5.3. Pulsed Radyofrekans (PRF)	23
2.4.2.3.5.4. CRF ve PRF Uygulamalarının Karşılaştırılması.....	24
2.4.2.3.6. İntradiskal Ozon Tedavisi	24
2.4.2.3.6.1. Ozonun Tanımı	24
2.4.2.3.6.2. Medikal Ozon ve Etki Mekanizması.....	25
2.4.2.3.6.3. Ozon Tedavisinin Klinikte Kullanımı	27
2.5. HAYVAN ARAŞTIRMALARINDA DENEYSEL AĞRI MODELLERİ	29
3. MATERİYAL VE METOD.....	31
3.1. DENEY HAYVANLARI	31
3.2. DAVRANIŞSAL TESTLER	32
3.3. DİSKOJENİK AĞRI MODELİNİN OLUŞTURULMASI	33
3.4. PRF ve OZON UYGULAMASI.....	36
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	40
4. BULGULAR.....	41
4.1. Hot Plate Testi ile Değerlendirilen Termal Hiperaleji	41

4.2. Elektronik Algometre ile Değerlendirilen Mekanik Hiperaljezi.....	44
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR	61

KISALTMALAR

IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
DEKAM	: Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi
PLL	: Posterior Longitudinal Ligament
NSAİİ	: Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar
COX	: Siklooksijenaz
COX-2	: Siklooksijenaz-2
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
KBA	: Kronik bel ağrısı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
RF	: Radyofrekans
PRF	: Pulse Radyofrekans Termokoagülasyon
CRF	: Konvansiyonel Radyofrekans Termokoagülasyon
IDET	: Intradiskal Elektrotermal Terapi
DDH	: Dejeneratif Disk Hastalığı
DMSO	: Kondroitin Sülfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
HT	: Otohemoterapi
N ₂ O ₂	: Nitrojen Dioksit
SH	: Sülfhidril
O ₂ ⁻	: Süperoksit
H ₂ O ₂	: Hidrojen Peroksit
VEGF	: <i>Vasoendothelial Growth Factor</i>
HClO	: Hipoklorik Asit
ROT	: Reaktif Oksijen Türevleri
LOP	: Lipid Oksidasyon Ürünü

HNE	: 4-hidroksi-2,3-trans nonenal
NO	: Nitrik Oksit
MMP-9	: Metalloproteinaz-9
HSP	: Isı Şok Proteinleri
MRSA	: Metisilin Rezistan Stafilococcus Aureus
MR	: Magnetik Rezonans
VAS	: <i>Visual Analog Skala</i>
OSW	: <i>Oswestry Low Back Pain and Disability Questionnaire</i>

TABLO ve GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1.	Bel Ağrısında Ayırıcı Tanı.....	11
Tablo 2.	Kronik Ağrı Çalışmalarında Kullanılan Davranışsal Testler	35
Tablo 3.	Termal uyarı uygulanan grupların Bakteri Enjeksiyonu Öncesi Bazal Değerleri ile Bakteri Enjeksiyonu Sonrası Kontrol Değerlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 4.	Grupların Hot Plate Testi ile Değerlendirilen Termal Uyarıya Pençe Çekme Eşik Değerlerinin Karşılaştırılması.....	48
Tablo 5.	Mekanik Uyarı Uygulanan Grupların Bakteri Enjeksiyonu Öncesi Bazal Değerleri ile Bakteri Enjeksiyonu Sonrası Kontrol Değerlerinin Karşılaştırılması	50
Tablo 6.	Grupların Elektronik Algometre ile Değerlendirilen Mekanik Uyarıya Pençe Çekme Eşik Değerlerinin Karşılaştırılması	51
Grafik 1.	Grupların Hot Plate Testi ile Saptanan Geri Çekme Eşik Değerlerinin Karşılaştırılması. (Dikey eksen, sn cinsinden süreyi göstermektedir.)	49
Grafik 2.	Grupların Elektronik Algometre ile Saptanan Geri Çekme Eşik Değerlerinin Karşılaştırılması (Dikey eksen, gram cinsinden uygulama şiddetini göstermektedir.).....	52

ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Şekil 1.	Diskojenik Ağrının Yayılım Alanları.....	15
Şekil 2.	Tavşan anatomisi, yakın plan intervertebral disk yerleşimi gösterilmiştir. .	35
Resim 1.	Deney hayvanlarının tutulduğu kafesler	37
Resim 2.	Hot plate cihazı	37
Resim 3.	Elektronik algometre	38
Resim 4.	Tavşanın lomber bölgesinin traş edilmesi.....	39
Resim 5.	Povidin iodin ile boyandıktan sonra örtülmesi.....	39
Resim 6.	C kollu floroskop klavuzluğunda intradiskal bakteri enjeksiyonu.....	40
Resim 7.	PRF lezyon jeneratörü, RF iğnesi ve Elektrokoter plağı.....	41
Resim 8.	Ozon jeneratörü	41
Resim 9.	Doz ayarlama ünitesi.....	41
Resim 10.	Silikonlu ozon toplama torbası.....	41
Resim 11.	Tavşana elektrokoter plağı ve PRF kanülünün yerleştirilmesi	42
Resim 12.	C kollu floroskop klavuzluğunda PRF iğnesinin intradiskal yerleşimi.....	43
Resim 13.	C kollu floroskop eşliğinde PRF uygulanması.....	44
Resim 14.	Ozona dayanıklı enjektör kullanılarak intradiskal ozon uygulaması	44
Resim 15.	C kollu floroskop klavuzluğunda intradiskal ozon uygulanması.....	44

**DİSKOJENİK AĞRI OLUŞTURULAN TAVŞANLARDA İNTRADİSKAL PULSE
RADYOFREKANS TERMOKOAGULASYON VE İNTRADİSKAL OZONUN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada; deneysel olarak diskojenik ağrı oluşturulan tavşanlarda, kronik bel ağrısı tedavisinde kullanılmakta olan yöntemlerden intradiskal pulse radyofrekans termokoagulasyon (PRF) ile intradiskal ozon enjeksiyonunun etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma, Yeni Zelanda türü, 27 erkek tavşan kullanılarak gerçekleştirildi. Tavşanların L5-6 disk aralığına C kollu floroskop klavuzluğunda ml'de 10^6 CFU içeren MRSA 1 ml enjekte edildi. Bakteri enjeksiyonundan 8 gün sonra Grup I (Sham Grubu) tavşanlara PRF kanülü yerleştirildi ve herhangi bir ısıtma işlemi uygulanmadan 8 dakika sonra PRF kanülü geri çekildi. Grup II (PRF Grubu) tavşanlara PRF kanülü yerleştirildi ve L5-6 dorsal sinir köküne 8 dk içinde 4 kez 42 °C PRF uygulandı. Grup III (Ozon Grubu) tavşanlara PRF kanülü yerleştirildi ve L5-6 intervertebral disc aralığına 1 ml 30 mikrogram/ml ozon uygulandı. Tüm grupların termal ve mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri aynı ölçüm metodları kullanılarak işlem sonrası 4 hafta süresince ölçülerek kaydedildi.

Bulgular: Hot plate testi ile termal hiperaljezi değerlendirildiğinde, tedavinin 21. gününde hem PRF Grubu hem de Ozon grubu Sham grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Grup II ve Grup III karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Elektronik algometre ile değerlendirilen mekanik hiperaljezi ve allodini değerlendirildiğinde, PRF ve ozon uygulamasının 7. gününde Grup I ile PRF uygulanan Grup II karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Aynı şekilde Grup I ile ozon uygulanan Grup III karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu. Grup II ve Grup III karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç: Diskojenik ağrı tedavisinde kullanımı gündemde olan intradiskal PRF ve intradiskal ozon enjeksiyonunun etkinliklerini karşılaştırdığımız çalışmamızda, her iki yöntemin de diskojenik ağrı üzerine etkin olduğunu ve etkinlikleri arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığı saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diskojenik ağrı, pulse radyofrekans termokoagülasyon, ozon, hot plate testi, elektronik algometre.

**COMPARISON OF EFFECTIVENESS OF INTRADISCAL PULSED
RADIOFREQUENCY THERMOCOAGULATION AND INTRADISCAL
OZONE IN AN EXPERIMENTAL RABBIT MODEL OF DISCOGENIC PAIN**

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to compare the effectiveness of intradiscal ozone therapy with intradiscal pulsed radiofrequency thermocoagulation (PRF) which are current methods for the treatment of discogenic low back pain in an experimental rabbit model of discogenic pain.

Materials and methods: This study was performed by using 27 female New Zealand rabbits. A total volume of 1 ml of MRSA with a concentration of 10^6 colony forming units (CFU) per milliliter was injected to the L5-6 intervertebral disc space of the rabbits under the guidance of C-arm fluoroscopy. Eight days after the injection of bacteria, PRF cannula was inserted into L5-6 intervertebral disc space in Group I (Sham Group) and the cannula was withdrawn after 8 minutes without heating. PRF cannula was inserted into L5-6 intervertebral disc space in Group II (PRF Group) and 42 °C PRF for a duration of 8 minutes was applied 4 times. PRF cannula was inserted into L5-6 intervertebral disc space in Group III (Ozone Group) and 1 ml ozone with a concentration of 30 microgram/ml was applied to L5-6 intervertebral space. The responses of all groups to thermal and mechanical stimuli were measured for a period of 4 weeks using same methods of measurement.

Results: When thermal analgesia was evaluated by the hot plate test, on day 21, when PRF group or Ozone groups were compared to Sham group, the differences were statistically significant. There was not a significant difference between groups II and III.

When mechanical hyperalgesia and allodynia were evaluated with electronic algometer, there was a statistically significant difference between Group I and Group II on day 7 of PRF and ozone treatment. There was also a significant difference between group I and III (ozone). When groups II and III were compared, there was not a statistically significant difference.

Conclusions: When the effectiveness of current modalities of treatment for discogenic pain, namely intradiscal PRF and ozone injection are compared, it was

found out that both modalities are effective on discogenic pain and that there was not a significant difference between the two treatment forms.

Keywords: Discogenic pain, pulsed radiofrequency thermocoagulation, ozone, hot plate test, electronic algometer.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrının tarihi insanoğlunun tarihi kadar eskidir. İnsanoğlu var olduğundan beri ağrı çekmektedir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP)'na göre ağrı, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşla gitmeyen duyuşsal ve emosyonel deneyimdir. Ağrı, bir duyum ve hoşla gitmeyen yapıda olduğundan her zaman öznelir. Bu nedenle ağrıyı değerlendiren hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenlerini birlikte değerlendirmek zorundayız (1).

Bel ağrısı tüm ülkelerde toplumların genelini ilgilendiren, toplumlarda iş görmezliğe ve sağlık hizmetlerinin sık olarak kullanılmasına neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diğer sağlık sorunlarıyla karşılaştırıldığında tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Gelişmiş toplumlarda, lökomotor sistemde fonksiyonel yetmezlik ve bel sakatlığı yapan en önemli nedenlerden birisi olarak kabul edilen bel ağrısı, aynı zamanda sebep olduğu iş gücü kaybı ve tedavi maliyetlerinin pahalılığı nedeniyle de önem arz etmektedir (2-5).

Bel ağrısı tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Kronik bel ağrısı tedavisinde algoritmaya uygun olarak çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. Tedavide kullanılan yöntemler; Medikal tedavi, fizik tedavi, perkütan minimal invaziv girişimler ve cerrahi girişim olarak sınıflandırılabilir (6).

Intradiskal pulse radyofrekans termokoagülasyon (PRF) ve intradiskal ozon uygulamalarının, diskojenik ağrı üzerine etkileri ile ilgili literatürde çok sayıda araştırma mevcut olmakla birlikte, iki yöntemin etkinliklerinin karşılaştırılması ile

ilgili herhangi bir çalışmaya yaptığımız literatür araştırması sonucunda rastlamadık (7).

Bu çalışmada diskojenik ağrı oluşturulan tavşanlarda, kronik bel ağrısı tedavisinde kullanımı gündemde olan iki yöntemin; intradiskal ozon enjeksiyonu ile intradiskal PRF'nin etkinliklerinin karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRININ TANIMI

Ağrı (pain) Latince “*poena*” (ceza, intikam, işkence) kelimesinden kaynaklanan, tanımı oldukça güç bir kavramdır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), Taksonomi Komitesi tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre “Ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoriyal olarak hoş olmayan bir duyum, davranış şeklidir” (8).

Ağrı her zaman subjektif bir duygudur. Her birey yaşamı boyunca karşı karşıya kaldığı ağrılı durumlar sonucu bu deneyimi kazanır. Birçok kişi doku harabiyeti ve fizyopatolojik değişiklik olmadan da ağrı duyduğunu belirtir. Bu ağrı vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan sensoryal bir duyuyu olarak algılanır ve emosyonel komponentler taşır. Bu duyumu doku harabiyeti ile birlikte olan duyumdan ayırt etmeye olanak yoktur. Eğer hasta bir duyuyu ağrı olarak tanımlıyorsa, hekim de bunu ağrı olarak kabul etmelidir (9).

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 (9).

Ağrı olayında değişik mekanizmalar rol alır. Bu mekanizmalar şu şekilde sınıflandırılabilir (9) :

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

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 (9).

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. Ancak son yıllarda bu kavram değişmiş ve beklenilenden daha uzun süren ağrı zaman kavramına bakılmaksızın kronik ağrı olarak kabul edilmeye başlanmıştır. Kronik ağrı hem nosiseptif hem de nöropatik komponentler taşıyan, uyarıcı işlevi geçtikten sonra kişinin hayat kalitesini değiştiren, gerek klinik tablo üzerinde, gerekse tedavinin etkinliğinde psikolojik etkenlerin rol oynadığı kompleks bir tablodur. Kronik ağrılı çoğu hastada, akut ağrıdaki kadar otonomik yanıtlar yoktur. Sempatik tonus artışı, nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir. Somatik yapılarda, iç organlarda, periferik sinir sisteminde uzun süreli fonksiyon bozukluğu, kronik patolojik hasar kronik ağrıya neden olur. Kronik ağrıda kişisel ve çevresel faktörlerin rolü vardır. Hastaya, ailesine, topluma ciddi emosyonel, fiziksel, ekonomik yük getirir. Akut ağrı bir semptom olarak değerlendirilirken kronik ağrı bir sendromdur (9,10).

2.2.2. Oluşum Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması

2.2.2.1. Nosiseptif Ağrı

Fizyopatolojik olayların deri, kas, bağ dokusu, iç organlarda yaygın olarak bulunan, nosiseptör adı verilen özel ağrı algılayıcılarını uyarması ile ortaya çıkar. Somatik veya iç organ doku hasarına bağlıdır. Somatik yapılardan kaynaklanan nosiseptif ağrı sızlama şeklinde, bıçak saplanır gibi, zonklama, basınç hissi şeklinde tarif edilir. İç organlardan kaynaklanan ağrı, obstrüksiyona bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülü ve mezenteri etkilemişse sızlama ve zonklama şeklindedir. Nosiseptif ağrılar opioid analjeziklere ve periferik sinir denervasyonuna iyi yanıt verirler (9,11).

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 amplitüd bakımından abartılı olabilir (hiperaljezi). Ağrı duyusu sağlam bölgelere yansıyabilir (9,11).

Genel olarak nöropatik ağrılar opioid ilaçlara, nörolitik işlemlere nosiseptif ağrıdan daha az yanıt verir. Tedavide her zaman adjuvan analjezik ilaçlar kullanılmalıdır. Sinir kompresyonuna veya enflamasyona bağlı mononöropati, şimşek çakar tarzda nevraljiler, diyabetik polinöropatiler, deafferentasyon ağrısı nöropatik ağrı modelleri arasında değerlendirilebilir (11,12).

2.2.2.3. Psikosomatik Ağrı (Psikojenik Ağrı)

Anksiyete ve depresyon gibi psişik 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 (9).

2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması

2.2.3.1. Somatik Ağrı

Somatik sinirlerden kaynaklanan ağrı ani başlar, keskindir, iyi lokalize edilir. Tanısı kolaydır. Sinir köklerinin yayılım bölgesinde batma, sızlama, zonklama tarzındadır (9).

2.2.3.2. Visseral Ağrı

Yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır. Lokalizasyonu güçtür. Kolik veya kramp tarzındadır. Başka bölgelerde yansıyan ağrı şeklinde ortaya çıkabilir (9).

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. Distofik değişiklikler vardır (9).

2.3. BEL AĞRISI

İnsan ömrünün giderek artması ve yaşam kalitesi kavramının gündeme gelmesi günümüzde omurga problemlerine daha fazla dikkat çekilmesine neden olmuştur.

Antik çağlardan beri bilinen bel ağrısı, halen toplumun en önemli sağlık problemlerinden birisidir. Bel ağrısı, tüm ülkelerde toplumların genelini ilgilendiren, iş görmezliğe ve sağlık hizmetlerinin sık olarak kullanılmasına neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Diğer sağlık sorunlarıyla karşılaştırıldığında da tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Bu yaygınlık işgücü kaybı nedenleri içinde solunum sistemi enfeksiyonlarının ardından gelmesiyle de kendini göstermektedir. Her birey mutlaka hayatının bir döneminde bel ağrısı ile karşı karşıya kalmaktadır ve bu sorun çoğu zaman tekrar etmektedir. Ne yazık ki bel ağrısının doğal süreci ve klinik hızı konusundaki veriler yeterli değildir ve çoğu zaman kafa karıştırıcıdır (2,3,13-15).

Günümüz toplum bireylerinin % 70-90'nın yaşamının herhangi bir döneminde en az bir kez bel ağrısı çektikleri saptanmıştır. Endüstrileşmiş ülkelerde yaşam boyu bel ağrısı prevalansı %70'in üzerindedir. Herhangi bir zaman diliminde erişkinlerin % 15'inde bel ağrısı bulunmaktadır. Yine bel ağrısı yıllık prevalansı % 15-45, erişkinlerde bel ağrısı yıllık görülme sıklığı % 5 dolayındadır. Tepe prevalans değeri ise 35-55 yaşlarında gözlenmektedir (4,14).

Akut bel ağrısı olgularının % 75-85'i ilk akut atak sırasında, 6-8 hafta içerisinde herhangi bir tedaviye gerek kalmadan iyileşebilmelerine karşın, bunların % 38'inde bir yıl içinde ikinci atak, subakut bel ağrısı olanların % 41'inde ve kronik bel ağrısı olanların % 81'inde aynı yıl içinde yeni akut atak gelişebilmektedir. Burada önemli olan ilk akut atağı önleyebilmek ve hastalığın kronikleşmesine engel olabilmektir (16).

Bel ağrılı hastaların % 85'inde, özgül etyolojiyi tam olarak belirlemek, ağrının kaynağını ortaya çıkarmak mümkün değildir. Hastayı hekime götüren, fonksiyonel yetmezliğin nedeni olan ağrı ile, anatomopatolojik lezyon arasında tam bir ilişki bulunamamıştır. Lezyonu belirlemek çoğu zaman mümkün olmadığından tanıda vurgu, kaynağın mekanik olup olmadığına, tedavide ise ağrı ve fonksiyonel yetersizliğin iyileştirilmesine yönelik olmalıdır. Ayrıca tanıda, tanı ve tedaviye pratik yaklaşımda oldukça yararlı olan mekanik bel ağrısı deyimi kullanılmaktadır. Bu ağrıların büyük çoğunluğu bölgesel mekanik bir bozukluktan kaynaklanmaktadır. Mekanik bel ağrısı fiziksel aktivite ile uyarılır ve istirahatle hafifler. Mekanik olmayan bel ağrısı ise istirahatle artan, fiziksel aktivite ile azalan özelliktedir. Spesifik etyolojiyi belirlemek kolay olmamakla birlikte ağır yaşam koşulları, vücut mekaniklerinin yanlış kullanımı, tekrarlamalı hareketler, fiziksel kondüsyonun iyi olmaması gibi bazı faktörlerin bel ağrısı oluşumunda rol oynadıkları gösterilmiştir. Bel ağrısını mekanik bel ağrısı olarak tanımlayabilmek için inflamatuvar, enfeksiyöz, tümöral, fraktür ve iç organlardan yansıyan ağrılar gibi tüm organik nedenler dışlanmalıdır (17) (Tablo 1).

Tablo 1. Bel Ağrısında Ayırıcı Tanı

<i>Spinal Nedenler</i>	<i>Ekstras spinal nedenler</i>
Travma Kırık, Kas-bağ yaralanmaları Patolojik omurga kırığı Dejeneratif Spinal stenoz, Spondilolistezis Skolyoz, Diskojenik ağrı Enfeksiyon Diskitis, Osteomyelitis, Epidural abse İnflamatuvar Seronegatif spondiloartropati, Romatoid artrit Ankilozan spondilit Tümör Primer, Metastatik Metabolik hastalıklar Osteoporoz, Paget Konjenital anomaliler Sakralizasyon ve lumbalizasyon Omurganın konjenital anomalileri	Organ kaynaklı sorunlar Üriner sistem Gastrointestinal sistem Abdominal aort anevrizması Retroperitoneal tümörler Muskuloskeletal kaynaklı Miyofasiyal ağrılar Kalça artrozu Sakroiliak eklem patolojileri Psikosomatik nedenler Diğer Piyojenik Santral ağrı sendromu

2.3.1. Spinal Ağrı Nedenleri

Birçok olguda bel ağrısının nedeni belli değildir. Vakaların ancak çok küçük bir bölümünde, % 20'sinden daha azında altta yatan organik bir neden bulunmaktadır. Spesifik olmayan bel ağrıları, hastalığın tanısı ve tedavisi aşamasında önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bel ağrısı risk faktörleri de çok iyi anlaşılabilmiş değildir. Fakat yapılan çalışma sonuçlarına göre en sık rapor edilen risk faktörleri esneme, dönme, itme ve çekme hareketleri, tekrarlayıcı hareketler, vibrasyon ve statik duruştur. Ayrıca obezite, gebelikte kilo alımı, sigara içme, fizik kondüsyonun zayıf olması gibi etkenlerin yanısıra stres, anksiyete, depresyon, mesleki memnuniyetsizlik gibi psikososyal risk faktörlerinin de olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bel ağrılarının gelişimini anlayabilmek için bunlara ek olarak, son zamanlarda, genetik ve biyomekanik modellerde sürece dahil edilmiştir (5,14,18).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan bir araştırmada birinci basamak sağlık kuruluşlarına bel ağrısı yakınmasıyla başvuran hastaların % 90'ında sorunun

nedeni bilinmezken, % 4'ünde kompresyon kırığı, % 3'ünde spondilolistezis, % 0,7'sinde tümör veya metastaz, % 0,3'ünde ankilozan spondilit % 0.01'inde ise enfeksiyon saptanmıştır (19).

Spinal ağrı nedenleri halen tam anlamıyla bilinmemektedir. Bazı hastalarda ağrı sadece anatomik anormallikler ile değil geçirilmiş travma, anormal postür veya anormal iş yükü ile açıklanabilir. Ancak bazı hastalarda, ağrının temel dağılımı, muayene bulguları ve tedaviye yeterli cevabı spinal ağrıyı tamamıyla etkileyebilir. Spinal ağrı ile ilgili sebepler, tanımlanabildiği kadarıyla zorlanma, dejeneratif değişiklikler, travma ve geçirilmiş cerrahidir (20).

2.3.1.1. Strain

Yanlış postür, kaslarımızı yanlış kullanmamız veya eğrilikler zorlanmaya sebep olabilir. Uygun olmayan oturuş, bacak uzunluğunun farklılığı, arabada uzun süre oturmak, mesleki yaralanma, tüm bu faktörler bel ağrısı sebebi olabilir (21).

2.3.1.2. Dejeneratif değişiklikler

Dejeneratif değişiklikler evrelere ayrılırlar. Birinci evre, instabilite evresidir. Bu evre, bütün faktörlerin yanında tekrarlayan mikrotravmalar ile indüklenebilir. Başlangıçta, bu evre anatomik değişikliklerden hiç etkilenmeyebilir, ancak vertebrada küçük yıkımlar oluşur, lomber vertebrada zayıflık meydana gelebilir. Burada zorlanmanın dağılımı ile büyük değişiklikler, komşu disklerde yırtıklar ve annulus fibrosisde fissürler oluşabilir. Eğer annulus fibrosisin posterior bölümünde yıkım meydana gelmiş ise, bu evrede akut disk herniasyonu oluşabilir. Diskin anterior bölümündeki yırtıklar nükleus pulposusdaki inflamatuvar nöroaktif maddelerin yol açtığı inflamasyona neden olabilir. İkinci evrede, anatomik anormallikler vardır. Faset eklemler, eklem yüzeyleri arasındaki bağlantıyı sağladığı için, zorlama intervertebral disk boyunda kademeli olarak azalmaya sebep olur. Diskogramda, nükleus pulposusda giderek artan anormal parçalanma görüntüsü ve annuler yırtıklar olur. Bu evrede boş disk olur, disk materyalinin sürekli olarak epidural aralığa kaçıışı inflamasyon ve ağrı yapar. Son evrede bütün bu süreçler sona erer çünkü doğal füzyon başlar. İntervertebral disk düzleşir ve segment hareketliliğinde azalma olur. Diskojenik ağrı ve herni ağrılarının belirgin özellikleri azalır ancak farklı problemler ortaya çıkar. Disk aralığında daralma ve reaktif kemik

gelişiminden dolayı lateral ve/veya santral kemik kanalında daralma meydana gelir (21,22).

2.3.1.3. Travma

Travma, spinal ağrının önemli nedenidir. Travma, nosiseptif ve nöropatik ağrı sebebi olabilir. Faset eklemler, endplate veya annulus fibroziste mekanik yaralanmaya yol açabilir. Klinik olarak radiküler ağrı (sık sık tekrarlar), nörolojik defisit ve şekil anormallikleri ortaya çıkar (23).

2.3.1.4. Cerrahi müdahale

Cerrahi müdahale problemleri çözebilir fakat aynı zamanda da oldukça şiddetlendirebilir. Son yıllarda sırt cerrahisine karşı daha konservatif yöntemlerin kullanılmasına karşı bir eğilim vardır. Genel bir kural olarak sırt cerrahisi endikasyonları, artan oranda mevcut olan veya hazırda bekleyen sinir fonksiyon kaybı ile sınırlandırılmaktadır. Yine de disk cerrahisini takiben oluşan persistan veya rekürren alt sırt ve/veya siyatik ağrısının insidansı % 10-20 olarak hesaplanmıştır. Herhangi bir tedavi yönteminin sonuçları –takip eden cerrahi müdahale de dahil- bir kez cerrahi tedavi uygulandıktan sonra kötüdür (24).

Aşağıdaki faktörler büyük olasılıkla rol oynuyor olabilir:

- ✓ Epidural alanda fibrozis ve skar oluşumu
- ✓ Epidural alanda sirkülatuvar bozukluklar
- ✓ Ağrının santralizasyonu: İki aydan uzun süren bacak ağrısı elverişsiz bir disk cerrahisinin sonucu ile korelasyon gösterebilirken, bu durum cerrahiden önce bile ortaya çıkabilir. Eğer santralizasyon cerrahiden önce rol oynarsa, bunun persistan ağrısı olan postoperatif hastalarda daha önemli bir faktör olduğu güvenle kabul edilebilir (25-27).

2.3.2.Mekanik Spinal Ağrı

Mekanik spinal ağrı, hareket segmentlerinin hareketli parçalarından çıkan nosiseptif tip ağrıdır. Posterior kompartmanda (transvers proçesin arkasında kalan alan) faset eklemler sorumludur. Bu eklemlerin kapsülleri sinir sonlanmaları açısından zengindir. Dejeneratif eklemlerde bu lifler Substans-P immünoreaktivitesi pozitifdir. Faset eklem prevelansı % 15-40 olarak hesaplanmıştır (28-30).

2.3.2.1. Faset Ağrısı

Faset artrozundan, travma öyküsü olan hastalarda daha sık bahsedilir. Tipik bir faset ağrı olgusunda hiperekstansiyonda agreve olan, fleksiyonda ise oluşmayan lokal sırt ağrısı mevcuttur. Ağrılı eklemlerin üzerinde lokal hassasiyet mevcuttur. Nörolojik muayene dikkate değer değildir. Genellikle üst bacağın dış yüzüne vuran ağrı ile başvurulabilir. Alt bacak ağrısı ve ayak ağrısı ile başvuru nadirdir ancak olabilir. Bu durumun, siyatik sinire olduğu gibi faset eklemlere de projekte olan diskotomize aksonlarda bulunan anatomik bir temeli olabilir. Faset ağrısı açık bir biçimde diagnostik sinir bloklarına cevap verir ve herhangi bir radyolojik anormallik olmadığında da sonraki tedaviler gerçekleştirilebilir (31-33).

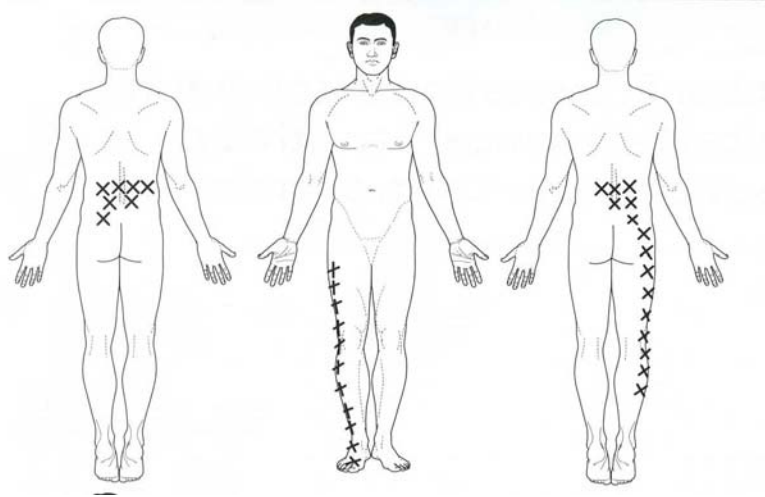
2.3.2.2. Diskojenik Ağrı

Anterior kompartman ağrısı annulus fibrosusdan, anterior ve posterior longitudinal ligamentlerden ve duranın anteriorundan kaynaklanabilir. Normal bir diskte annulus fibrosisın dış üçte biri sinir sonlanmalarını içerir. Patolojik koşullarda, annulusta yırtık olduğu zaman damarlar ve sinirler diskin içine ilerleyebilirler bunun sonucu olarak da diskin daha çok santral parçası innerve olur (34).

İnternal disk hasarının tanısı, ağrının provokasyon diskografisi ile çoğalmasını gerektirir ve bilgisayarlı disk diskografisi disk hasarını ortaya çıkarır. Diskografi, disk içine opak madde enjekte edilerek oluşan gerilimle ağrının uyarılması ve opak maddenin dağılımı ile disk patolojisinin direkt grafi veya BT ile ortaya konmasıdır. Diskografi endikasyonları, BT veya MRG ile saptanan disk patolojilerine ait bulguların güçlendirilmesi, birçok seviyede oluşan disk patolojileri arasında bulgu verenlerin ortaya konması, lateral disk hernisi tanısının konması, intrinsek disk ağrısının gösterilmesi, füzyon operasyonlarında seviye belirlenmesi ve daha önce opere edilen diskin değerlendirilmesidir. Suda çözünür opak madde enjekte edilir ve volüm, ağrı yanıtı, direnç ve radyolojik görünüm kaydedilir. Ayrıca diskojenik ağrı tanısı amacıyla, analjezik diskografi olarak adlandırılan, diske lokal anestetik madde enjeksiyonu ile analjezi sağlanması, bir yöntem olarak tanımlanmıştır. En az iki veya üç seviyeden yapılması önerilir. Bulgu veren diskin diğerleri ile kontrollü olarak tanısının konması sağlanır. Yeni yapılan bir çalışmada alt sırt ağrısı olan hastalardaki insidansı % 39 olarak bildirilmiştir. Annüler yırtığın

kenarı ile ağrının lokalizasyonu arasında bir ilişki olmadığı açığa çıktığından beri diskografi bulgularının anlamı ile ilgili sorular gittikçe artmaktadır (35).

Diskojenik ağrısı olan tipik bir hastada fleksiyonda agreve olan aksiyal veya tek taraflı sırt ağrısı bulunur. Fizik muayenede ağrılı seviyelerdeki spinöz proseslerin üzerinde sınırlı hassasiyet mevcuttur. Ağrının yansıması tahminen spinal korda pek çok disk innervasyonunun ulaştığı L1-L2 segmentlerinden kaynaklanarak, genellikle ipsilateral tarafta dize doğru yayılan bel ve bacak ağrısı şeklindedir (36) (Şekil 1).



Şekil 1. Diskojenik Ağrının Yayılım Alanları

2.3.3. Nöropatik Spinal Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği nöropatik ağrıyı “sinir sisteminin herhangi bir bölümünün hasarı ve/veya disfonksiyonundan kaynaklanan ağrı” olarak tanımlamaktadır. Nöropatik ağrının fizyopatolojisi henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Günümüze değin konu ile ilgili olarak çeşitli insan ve hayvan çalışmaları yapılarak fizyopatoloji açıklanmaya çalışılmış, tedavi seçenekleri geliştirilmiştir (37).

Nöropatik ağrı, nöronların kompresyonu, transeksiyonu, iskemisi, infiltrasyonu veya metabolik hasarı sonucunda oluşabilir (38).

Nöropatik ağrıları kaynaklandıkları bölgelere göre:

1. Santral kaynaklı nöropatik ağrı
2. Periferik kaynaklı nöropatik ağrı olarak sınıflandırabiliriz.

Klinik olarak periferik nöropati ve santral nöropati keskin sınırlar ile birbirlerinden ayrılamamaktadır. Zaman içerisinde periferik nöropatiler santralize olabilmektedir. Bu klinik saptama periferik sinir hasarı ile oluşan patofizyolojik değişikliklerin santral sinir sistemini direkt olarak etkilediğini ve sekonder periferik olaylara yol açtığını göstermektedir (37).

Tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), antidepresanlar, antikonvülzanlar, topikal anesteziik ilaçlar, antiaritmikler, opioidler, nörostimülasyon yöntemleri, santral, periferik ve sempatik bloklar, bir takım cerrahi yöntemler ve rehabilitasyon teknikleri kullanılmaktadır (11,37,39).

2.3.3.1. Akut Radiküler Ağrı

Akut radiküler ağrı, disk herniasyonu sonucu oluşur. Ancak sinir kök kompresyonu ile arasındaki ilişki görüldüğü kadar basit değildir. İntervertebral disk Fosfolipaz-A2, prostaglandinler, nitrik oksit ve çeşitli sitokinler gibi inflamatuvar nöroaktif maddeleri salgılayacak odak oluşturma kapasitesine sahiptir. Bu maddelerin üretimi disk herniye olduğunda upregüle olabilir. Bu maddeler sinir kökü etrafında inflamasyona neden olabilir ve dorsal kök ganglionunun eksitabilitesini arttırabilir. Bu maddelerin annüler yırtıktan sızıntısına bağlı sinir kök kompresyonu yokluğunda dahi yayılan ağrı olabilir (40-43).

Opere olmuş disklerin % 50'sinden biraz fazlasında başlıca makrofajlarda oluşan inflamatuvar bir infiltrat bulunur. Kalan hastalarda böyle bir inflamasyon bulunmaz. Bu nedenle esasen ağrıya sebep olan iki neden bulunur. İlginç olarak inflamatuvar tipte cerrahinin sonucu daha iyidir. Noninflamatuvar grupta hipoestezi ve alt düz bacak testinin daha yaygın olmasına rağmen ne yazık ki iki grubu ayıracak herhangi bir preoperatif indikatör yoktur. Herniye olmuş diskler rezorbsiyon sonucu kaybolabilir. Bunun sebebi muhtemelen inflamasyon bölgesindeki makrofajlar tarafından açığa çıkarılan doku sitokinlerinin aktivasyonudur (44-46).

2.3.3.2. Nöropati

Nöropatide sinir fonksiyon kaybı mevcuttur. Bu vasküler destek yetersizliğinden değil uzun süreli sinir kompresyonuna bağlı gelişir. Kompresyon hafif semptomatik herniye olmuş bir disk veya lateral stenoz tarafından oluşturulabilir. Diğer bir muhtemel sebep, inferior vertebranın hipertrofiye uğramış superior artiküler proçesi tarafından lateral foraminal çıkışın kompresyona uğramasıdır. Bu durum aynı

zamanda cerrahiyi takiben, muhtemelen skar formasyonu sonucu gelişen persistan veya rekürren ağrısı olan hastalarda da sık görülür. Fizik muayenede sinir fonksiyon derecesinin kaybına bağlı olarak dermatomda duysal kayıp da bulunabilir. Motor fonksiyon kaybı siktir. Nöropatik sinir mutlaka ağrıya neden olmaz. Bu durum, ağrısız bölgelerde elektrofizyolojik testler ile tesadüfen de bulunabilir. Eğer ağrılı ise genellikle ağrı, hissizlikten hiperesteziye kadar değışen duysal nitelik ile birlikte olan gerçekten nöropatik yapıya sahiptir. Santral sensitizasyon tahminen önemli bir rol oynamaktadır (47,48).

2.4. BEL AĞRILARINDA TEDAVİ

Bel ağrısı olan hastalarda tedavi programı, etyolojik faktörler ve lomber bölgede oluşan anatomik ve fonksiyonel değışiklikler sonucu oluşan ağrının özelliklerine göre düzenlenir. Çok farklı etyoloji ve patogeneze sahip olan bel ağrısında ana hedef, ağrının ortadan kaldırılmasıdır. Bel ağrılı hastaya multi-disipliner bir yaklaşım önemlidir.

Bel ağrısının tedavisinde yatak istirahati, medikal tedavi, paravertebral kas içi ve epidural steroid enjeksiyonları, sıcak ve soğuk uygulamaları, masaj, traksiyon, manüplasyon, akupunktur, minimal invaziv perkütan teknikler ve cerrahi yöntemler uygulanabilir (6).

Akut bel ağrısı olgularının % 75-85'i ilk akut atak sırasında, 6-8 hafta içerisinde herhangi bir tedaviye gerek kalmadan iyileşebilmelerine karşın, bunların % 38'inde bir yıl içinde ikinci atak, subakut bel ağrısı olanların % 41'inde ve kronik bel ağrısı olanların % 81'inde aynı yıl içinde yeni akut atak gelişebilmektedir. Kronik bel ağrılı hastanın tedavisinde önemli olan sonucu değil nedeni tedavi etmektir. Burada önemli olan ilk akut atağı önleyebilmek ve hastalığın kronikleşmesine engel olabilmektir (16,49).

2.4.1. Farmakolojik Tedaviler

2.4.1.1. Asetaminofen

Analjezik, antipiretik özelliktedir. Nötrofilleri inhibe etmeden, siklooksijenaz (COX) izoenzimlerini ve prostoglandin sentezini zayıf olarak inhibe eden, para-aminofen türevidir. Masif dozda verildiğinde, akut karaciğer hasarına neden olabilir. NSAİİ'lerden daha zayıf etkilidir. Fakat emniyetli ve maliyetinin düşük olması

nedeniyle seçilmektedir. Kronik bel ağrısında ise, asetaminofen, NSAİİ' lerin etkisine benzer etki göstermektedir (50,51).

2.4.1.2. NSAİİ

COX izoenzimlerini, değişik derecelerde, reversibl olarak inhibe ederek, araşidonik asidin prostoglandine dönüşümünü bloke ederler. Ayrıca, nötrofil fonksiyonu ve fosfolipaz C aktivitesini inhibe ederek, hücre içi kalsiyum seviyesini arttıırırlar ve araşidonik asitin metabolit yapımını inhibe ederler (52).

2.4.1.3. Kas Gevşeticiler

Genellikle, santral polisinaptik nöronal aktiviteyi inhibe ederler, iskelet kaslarında indirekt etki gösterirler. İskelet kas hastalıklarında ve spastisite tedavisinde FDA (*Food and Drug Administration*) onayı olan bu ilaçlardan tizanidin bel ağrısında kullanılmakla birlikte, baklofen ve dantrolenle ilgili bulgu çok azdır. Herhangi bir kas gevşeticisinin diğerine göre faydalı veya zararlı etkisiyle ilgili yeterli bilgi yoktur. Bu ilaçların, yan etkileri fazla olup, SSS yan etkileri vardır ama ciddi komplikasyon nadirdir (51).

2.4.1.4. Opioid Analjezikler

Bu grup ilaçlar; 1999 yılından itibaren seçilmiş kronik bel ağrısı (KBA) olgularında kullanılmaya başlanmıştır. Opioidler, santral sinir sistemi (SSS)'nde opioid reseptörlerine bağlanarak, nosiseptif uyarıların periferden omuriliğe geçişini inhibe ederler. Omuriliğe geçişi inhibe veya modüle eden inen yolları aktive ederler ve beyin aktivitesini değiştirirler. Uzun süreli kullanımlı olan opioidler, morfin, transdermal fentanil, oksikodon, oksimorfon, metadon, levorfanol, tramadol ve meperidindir. Hastalığın altta yatan nedeni tedavi edilemiyorsa, ağrı ciddi ve inatçı ise, hastanın belirgin psikolojik patolojisi yoksa opioid analjezik denenebilir. Bağımlılık açısından hastaların mutlaka değerlendirilmesi gereklidir. Yapılan meta-analizde, opioidlerin KBA'da kısa süreli kullanımda emin ve etkili bir tedavi olduğu, klinik ve istatistiksel olarak ağrıda düzelme yaptığı, plasebodan daha iyi olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Bununla birlikte uzun süre kullanıldığında etkilerinin devam etmesiyle ilgili çalışma yoktur. Yan etki nedeniyle bırakma oranı % 20-40'tır. Sonuç olarak, orta ve ciddi KBA'sı olan, genel rehabilitasyon, enjeksiyon, nonopioid analjeziklere yanıt vermeyen veya yapısal bozukluk ve hasta tercihi

nedeniyle başka türlü tedavi edilemeyen hastalarda ve fonksiyonel restorasyon uygulanan kişilerde opioidler kullanılabilir (53-55).

2.4.1.5. Ek Analjezikler

Bu grup ilaçlar, sık olarak kullanılan NSAİİ, kas gevşetici, basit analjezikler veya opioidlerden farklı olup, KBA’da ağrıyı rahatlatmak amacıyla verilir. Son yıllarda akut ve KBA’da ağrının geleneksel analjeziklerle çözülemediği durumlarda kullanılmaktadır. Ağrılı durumlarda antiinflamatuvarlar, özel inflamatuvar ağrı enzimlerinin aktivitesini bloke ederler. Buna karşın, kronik ağrıda, N-metil-D-aspartat reseptörlerinin aktivitesi dorsal boynuzda artarak “*windup fenomeni*” oluşur. Voltaj-bağlı geçit veren kalsiyum kanallarının aktivasyonu, *windup* daha artar ve gabapentin ve pregabalin bunları bloke eder. Kronik ağrı durumunda, omuriliğin modülasyonu santral sensitizasyon oluşur. Ağrı yollarında azalan inhibisyon, omurilik seviyesinde deprese edilir. Antidepresanlar (trisiklikler gibi), serotonin ve norepinefrin seviyesini arttırarak, azalan inhibisyonu arttırırlar. Karbamazepin gibi diğerleri ise, voltaj-bağlı geçit kanallarını bloke ederek, ektopik impulsları önleyerek sinirleri daha az uyarılır hale getirirler. Daha yeni olan antidepresanlar ise, ağrı yollarına birçok seviyede etki ederler. Kronik bel ağrısında antidepresanlar, ağrının rahatlamasında plaseboda daha etkili olmakla birlikte, trisiklik antidepresanlarda bu etki hafif-orta derecede iken, norepinefrin geri alım inhibisyonu yapmayanlarda plaseboda farklı etki yoktur. Bel ağrısı olan hastalarda, antiepileptik ilaçlarla ilgili sistematik derleme yoktur. Kronik bel ağrısında ek analjeziklerin kullanımı kısıtlı olmakla birlikte, ağrılı radiküler semptomları olan hastalarda trisiklik antidepresanlar, antiepileptikler (gabapentin), eğer bunlara yanıt olmazsa, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri ve yeni jenerasyon antiepileptikler kullanılabilir (56,57).

2.4.2. Nonfarmakolojik Tedaviler

2.4.2.1. Yatak İstirahati

Akut spinal ağrısı olanlarda, oturma ve ayakta durma yakınmaları alevlendirdiği için hastalar ağrılarını azaltmak amacıyla istirahat ederler. Bununla birlikte bu süre bel ağrısı için kısa süreli (2 gün) olmalı ve hastaya kontrollü fizik aktivite önerilmelidir. Verilen fizik aktivitelerin, semptomların geri dönmesine izin vermeyecek şekilde olması önemlidir. Disk hernili hastalarda 2 haftadan uzun süreli yatak istirahatinin

vücuda etkisi kötüdür. Yapılan bir çalışmada bel ağrısı olup, sedanter işi olan hastalardan yatak istirahati yapanların, tolere edebildiği kadar aktivite yapanlara göre, 6 ay içinde hasta olduğu gün sayısının daha fazla olduğu görülmüştür. Kronik bel ağrısında ise hasta kısa zaman için bile yatak istirahati yapmamalı, dolaşması için cesaretlendirilmeli, omurgaya yük bindirerek ağrı yapan hareketlerden kaçınarak aktif olması sağlanmalıdır. Verbunt ve ark. (58) tarafından yapılan çalışmada bel ağrısının erken döneminde uzun süreli yatak istirahati yapan kişilerde daha uzun süreli sakatlık durumunun olduğu ve bu kişilerin uzun süre yatmasını sağlayan nedenin katastrofik duygular ve ağrıdan korkan hastalar olduğu saptanmıştır. Hastanın aktivitesinin artması, kemik ve kas gücünü artırır, intervertebral disk ve kırıkdağın beslenmesini düzeltir, endorfin seviyesini artırır, ağrıya hassasiyetini azaltır (59).

2.4.2.2. Cerrahi Tedavi

Diğer invaziv tedavi yöntemleri gibi cerrahi de kesin başarıyı garanti etmez. Herniye olmuş bir diskte cerrahiye takiben rekürren veya persistan ağrı insidansı % 10-20'dir. Bu yüksek bir orandır ve cerrahiye takiben diğer tedavi yöntemlerinin başarı oranının oldukça düştüğünü göstermektedir. Özellikle sinir kök kompresyonu hafif veya orta derecede olan hastaların büyük bir kısmında konservatif tedavi yöntemleri tatmin edici sonuçlar sağlamaktadır. Bu durum tedavide öncelikle neden konservatif veya daha az invaziv tedavi yöntemlerinin tercih edilmesi gerektiğini açıklamaktadır. Eğer bacak ağrısı iki aydan daha uzun süre devam ederse cerrahinin başarı oranı düşeceği için denemelerin süresi sınırlı tutulmalıdır (60).

Alt sırt ağrısı için cerrahi görüşü tartışmalıdır. Opere olmamış diskogram pozitif alt sırt ağrısı olan hastalar, özellikle alt sırt ağrısı kısa süre önce ortaya çıktı ise sadece konservatif tedavi yöntemleri ile iyileşmeye eğilim göstermektedirler (61).

Laminektomi veya füzyon gibi bel cerrahisi sonrası bazı hastalar ağrı çekmeye devam ederler. Bunun nedeni hastadan hastaya değişir. Bazen tanı yanlış veya tam konulmamışsa cerrahi girişim bir yarar sağlamaz. Bazen de cerrahi girişim mevcut ağrıya yeni özellikler eklenmesine neden olur. Teknik olarak başarılı bir füzyon operasyonu bile daha kranial seviyeden yeni bir ağrı kaynağı doğurabilir. Cerrahi girişim nedeniyle segmental sinirin çıkış yerinin etrafında yapışıklık veya skar dokusu oluşabilir ya da operasyon sırasında kaza ile sinir yaralanması veya cerrahi

rizotomiye bağlı deaferantasyon ağrısı gibi gerçek iyatrojenik bir neden olabilir. Neden ne olursa olsun bu tür hastaları tedavi etmek, opere edilmemiş bel ağrılı hastalardan daha zordur. Kesin bir endikasyon yoksa cerrahi veya girişimsel bir yöntemi uygulamadan önce konvansiyonel tedavi (ilaç, egzersiz vs.) denenmelidir. Cerrahi girişim belirgin anatomik bir anormallik varlığında ve bu anormalliğin ağrı nedeni olduğuna dair açık kanıtların bulunması durumunda dşnlmelidir (60).

2.4.2.3. Minimal İnvaziv Perkütan Girişimler

Geçtiğimiz son üç dekattır bel ağrılarının tedavisinde, diğer tedavilere alternatif olarak uygulanan minimal invaziv prosedürlere, giderek artan bir ilgi bulunmaktadır. Bu artan ilgi, cerrahi travma ve cerrahi prosedürlerin potansiyel komplikasyonları ile ilgili olabilir. Perkütanöz prosedürler, hastanede kalış süresini kısaltırlar ve ayrıca rekürren ağrıya neden olabilen cerrahi skar oluşumu riskini önlerler. Bu prosedürlerin majör avantajı, maliyetin düşük olması ve geleneksel cerrahi yöntemlerle karşılaştırıldıklarında, uzun dönem yan etkilerinin daha az olmasıdır. Bu prosedürler ağrının kaynaklandığı diske perkütan ulaşım sağlar ve bu tekniklerle herniye disklerin dekompresyonu ve sinir kökleri üzerindeki artmış basıncın azaltılmasına olanak sağlamaktadırlar. Kullanılan bu prosedürler, intradiskal radyoferekans termokoagülasyon (RF), intradiskal ozon enjeksiyonu, intradiskal steroid enjeksiyonu, intradiskal elektrotermal terapi (IDET), kemonkleolizis, komunikan ramus bloğudur (7,62,63).

2.4.2.3.1. İntradiskal Kortikosteroid Enjeksiyonları

İntradiskal kortikosteroid enjeksiyonunda amaç, diskojenik ağrıya sebep olduğu düşünülen inflamasyonun azaltılmasıdır. Disk hernisinde ya da bombeleşme halinde, prostaglandin E, serotonin, histamin gibi nosiseptif ajanlar salınarak dem, enflamasyon ve sinir kökü irritasyonuna yol açar. İntradiskal steroid enjeksiyonu prostaglandin E oluşumunu önleyen fosfolipaz A₂ inhibitörünün biyosentezini arttırarak, enflamasyonu azaltıp yapışıklıkları çözer (64).

Yapılmış olan prospektif çalışmalarda, pozitif ve negatif sonuçlar mevcuttur. Buttermann ve ark. (65) yaptıkları bir çalışmada, dejeneratif disk hastalığı (DDH) ile beraber Modic Tip-1 end-plate inflamatuvar değişiklikleri olan bir grup hasta ile dejeneratif disk hastalığı olan fakat inflamatuvar değişiklikler bulunmayan diğer bir grup hastayı karşılaştırmışlardır. İntradiskal kortikosteroid enjeksiyonu sonrası

Modic Tip-1 değişiklikleri olan gruptan diğer gruba göre anlamlı derecede daha iyi sonuçlar alınmıştır. Klein ve ark. (66) yaptıkları bir pilot çalışmada, glukozamin ve kondroitin sülfat (DMSO) solüsyonunu hipertonic dekstroz ve dimetil sülfoksit ile kombine ederek intradiskal yolla uygulamışlar ve bu maddelerin enjeksiyonu ile kondrositlerde hipermetabolik yanıtının arttığını göstermişlerdir.

2.4.2.3.2. IDET (İntradiskal Elektrotermal Terapi)

Diskojenik ağrı tedavisi için IDET kullanımı, ilk olarak Saal ve Saal tarafından uygulanmıştır (67).

Diskografi sırasında anulusta görülen ağırlı radyal veya çevresel fissürler disk içi bozulmayı gösterir ve IDET endikasyonunu koydurur. IDET uygulamak için zorunlu olan 5 koşulun karşılanması gerekir:

1. Bel ağrısı olan hastanın 6 haftalık konservatif tedaviye yanıt vermemesi.
2. Diskojenik bel ağrısı ile uyumlu hikâyesi olması ve alt ekstremitesinde nörolojik kusur olmaması.
3. Disk yüksekliğinin % 50'den fazlasının korunması ve MR görüntülerinde T2 ağırlıklı kesitlerde siyah disk bulunması.
4. Provokatif diskografide orijinal ağrının tetiklenmesi.
5. Diskografi sonrasında çekilen Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de arka anulusta bozukluk görülmesi (68).

IDET ile tedavi edilen yaklaşık 400 hastanın 36 aylık takipleri sonucu yalnızca % 17'sinin spinal füzyon operasyonu gerektirdiği gösterilmiştir. IDET ile ilgili ilk yayınlardan hemen sonra işleme bağlı ciddi komplikasyonlar yayınlanmaya başlamıştır. Bunlar, kauda ekina sendromu, elektrodun kırılıp radikülopatiye neden olarak dura içine göç etmesi, işlemiden sonra ağrının daha da şiddetlenmesi, takip eden cerrahi sırasında kömürleşmiş disk materyalinin çıkarılması, septik ve aseptik diskittir. Kateterin anulustan çıkıp epidural bölge, dura veya sinir köküne yaklaşması ile uygulanan ısı radiküler tipte bir ağrıya neden olabilir. Dikkatli seçilmiş hastaların yarısı veya daha fazlası bu işlemiden yarar görebilir. Bazı hastalara füzyon operasyonu yapmak gerekebilir. Bu konu ile ilgili dikkatli yapılmış yayınlar işlemi destekleyen kanıtlar ortaya koymamaktadır (69,70).

2.4.2.3.3. Kemonükleolizis

Kemonükleolizis, konservatif tedaviye olumlu yanıt alınamayan ve laminektomi, disk eksizyonu uygulamalarına aday olan hastalarda uygulanabilir. Bu yöntem nükleus pulpozusun kimopapain, kollagenaz veya ozon ile nükleolizine dayanır. Kimopapaine bağlı allerjik reaksiyonlar % 2-12 oranında ortaya çıkmaktadır. Diğer ciddi fakat nadir görülen komplikasyonları, subaraknoid kanama ve paraplejidir. Kimopapain anafilaktik reaksiyon nedeniyle ölüme yol açtığı için 2000 yılında piyasadan kaldırılmıştır. Bu yöntemin daha önce uygulandığı hastalarda ve allerjisi olanlarda kontrendikedir. Ciddi nörolojik bozukluk, ankilozan spondilit, romatoid artrit tanısı olan, alkol, ilaç alışkanlığı bulunan hastalarda ve insüline bağımlı diyabetiklerde uygulanmamalıdır (71).

2.4.2.3.4. Komunikan Ramus Bloğu

Komunikan ramus bloğu, diskojenik ağrı tedavisinde kullanılan yöntemlerden bir diğeridir. Chandler ve ark. (72), vertebral kompresyon fraktüründen kaynaklanan ağrı tedavisinde komunikan ramus bloğunun etkili bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir. Bu işlemten sonra duysal kayıp ve sempatik blok olmaz. Post-op morbidite oranı faset denervasyonundan daha yüksektir. Kabaca hastaların % 30'u 2-3 hafta süre ile bel veya nadiren bacak ağrılarının arttığından yakınıdır (64).

2.4.2.3.5. İntradiskal Radyoferekans Termokoagülasyon (RF)

2.4.2.3.5.1. Radyofrekans Uygulamalarının Tarihçesi

Radyofrekans termokoagülasyon spinal kaynaklı ağrı tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan bir yöntemdir. Bir lezyon jeneratöründen çıkan, radyo ve televizyonlarda kullanılanlara benzeyen yüksek frekanslı elektrik akımı ile oluşturulan ısı RF elektrotlarıyla hedeflenen dokuya ulaştırılır (73).

Direkt akımı ilk kez 1965 yılında Mullan ve ark. (74), perkütan lateral kordotomi uygulaması ile kullanmış, aynı yıl Rosomoff ve ark. (75) aynı uygulamada RF akımını kullanmıştır. Sweet ve Wespice (76) 1974 yılında, trigeminal nevralji tedavisinde RF akımını kullanarak Gasser ganglionu lezyonu oluşturdukları tekniği tanımlamışlardır. Spinal ağrı tedavisinde RF kullanımına öncülük eden Shealy (77), lomber ve servikal bölgedeki faset eklemlerden kaynaklanan ağrıların tedavisinde medyal dal lezyonunu 1975 yılında tanımlamıştır. 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. 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 (78) 1993 yılında yayımladıkları çalışmalarında, servikal arka kök ganglionlarına 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 bağlanmaya çalışılmış, ancak yapılan yeni çalışmalar böyle bir etkiyi gösterememiştir. 1996 yılında ilk pulsed RF uygulamasını gerçekleştiren Sluijter (79), ilk sonuçlarını 1998 yılında yayımlamış ve ısı artışı oluşturmada elektromanyetik alan uygulamada, Slappendel ve ark.'nın (80) iddia ettiği gibi konvansiyonel RF'i düşük voltaj uygulayarak kullanmanın etkili olmadığını belirtmiştir (81).

2.4.2.3.5.2. Konvansiyonel Radyofrekans (CRF)

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 15mm 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 (82).

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. Isı artışı, akım yoğunluğunun en fazla olduğu aktif uç çevresinde en belirgindir. Dokudaki ısınma sonucu elektrot ucu da ısınır. Dokuda oluşan lezyon aktif ucun proksimalinde distale göre daha geniştir. Bu nedenle CRF uygulamalarında elektrodun sinir dokusuna paralel olarak yerleştirilmesi önerilmektedir (80,82,83).

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, akımölçerde okunan değer düşer, voltaj yükselir (74).

CRF uygulamasına bağlı oluşan ısı lezyonunun tanımlanması amacıyla Moringlane ve ark’nın (84) 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

Radyofrekans 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 (85).

2.4.2.3.5.3. Pulsed Radyofrekans (PRF)

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. PRF’te klinik etkiden sorumlu olduğu düşünülen elektromanyetik alan, elektrodun aktif ucundan çevreye doğru azimutal olarak, yani elektrot aksı çevresindeki çemberlere tanjansiyel şekilde yayılır (86).

PRF’in uygulanması sırasında CRF’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. PRF, ağrısız bir uygulama olduğu için lokal anesteziye gereksinim yoktur. Uygulama sırasında elektrot ucu sıcaklığının 43 °C’yi geçtiği görülürse çıkış gücü 40 volta düşürülür (86).

Doğru endikasyon koyularak, doğru teknikle yapılmış PRF 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 ya da 4 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 PRF uygulaması sonucunda da görüldüğü için elektromanyetik alan uygulamasına bağlanan rahatsızlıktır.

3.faz, klinik iyileşmenin gözleendiği faz: Bu fazın süresi hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar, konvansiyonel yöntem ile PRF yöntemi arasında 3. fazın süresi açısından farklılık bulunmadığını belirtirken bazıları da PRF uygulamasının daha kısa süreli iyileşme oluşturduğunu belirtmektedir.

4.faz, rekürrens fazı: Bu dönemde hastanın eski ağrısı yeniden ortaya çıkar (82).

2.4.2.3.5.4. CRF ve PRF Uygulamalarının Karşılaştırılması

CRF’de ısı ile doku hasarı oluşturulurken, PRF tekniği klinik olarak gözlemlendiği kadarıyla nondestrüktif bir uygulamadır. CRF’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 ya da doku homojen değil ise lezyon boyutu beklenenden büyük olabilir. Ayrıca elektrodun yanlış bölgeye yerleştirilmesi durumunda istenmeyen hasarlar (ör: ön motor sinir hasarı) meydana gelebilir (87).

PRF, nondestrüktif bir yöntem olduğundan, CRF’in uygulanamadığı 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 CRF’e göre oldukça düşük düzeydedir. PRF nörit benzeri reaksiyon ve duysal kayıp oluşturmaz. Uygulama bölgesinin kemik veya skar dokusu komşuluğunda olması, PRF’in komplikasyon riskini arttırmaz. (87).

2.4.2.3.6. İntradiskal Ozon Tedavisi

İntradiskal ozon tedavisi, diskojenik ağrı tedavisinde kullanılmakta olan minimal invaziv yöntemlerdendir. Medikal ozonun intradiskal olarak uygulanmasındaki terapötik amaç, herniye disk volümünün azaltılması ve böylelikle sinir kökü kompresyonunun azaltılmasıdır. Ayrıca medikal ozon, analjezik ve antienflamatuar etkileri ile disk herniasyonunun tedavisinde etkili olabilmektedir (62,88).

2.4.2.3.6.1. Ozonun Tanımı

Ozon üç oksijen atomundan oluşan gaz halinde bir moleküldür. Oksijen molekülünün (O_2) kararlı haline karşın, ozon (O_3), kararsız bir moleküldür. Ozon gazını Alman kimyacı Christian Friedrich Schönbein 1839 yılında keşfetmiştir. Ozon renksiz ve keskin kokulu bir gazdır. Keşfinden sonraki ilk yıllarda dezenfeksiyon amacıyla kullanılmıştır. 1860 yılında Monaco şehrinin su arıtma tesisinde dezenfeksiyon amacıyla ozon kullanılmaya başlanmıştır. Ozonun bu dezenfekte edici etkisi güçlü okside edici özelliğinden kaynaklanmaktadır. Sadece virüs ve bakterileri öldürmekle kalmaz, tüm mikroorganizmalar ve toksinlerini de okside edebilir. Ozon ayrıca fenoller, pestisitler, deterjanlar, kimyasal atıkları ve aromatik bileşikler de etkili şekilde nötralize edebilir. Ozon kimyasal yapısı itibarıyla radikal özelliği

taşınamakla birlikte, florin ve persülfattan sonra, bilinen üçüncü en güçlü oksidan maddedir (89,90).

Ozon özellikle atmosferin üst tabakalarında oldukça bol bulunan bir moleküldür. Atmosferdeki ozonun % 90'ına yakını, yer yüzeyinden yaklaşık 20-50 km yüksekte bulunan stratosfer tabakası içinde yer alır. Geri kalan % 10'luk ozon miktarı ise 10-15 km'ler arasındaki troposfer tabakası içinde bulunmaktadır. Atmosferde stratosfer tabakası içerisinde bulunan ozon, ultraviyole radyasyonunun etkisiyle bir taraftan oluşurken, öbür taraftan da yok edilmektedir. Bu işlem ultraviyole radyasyonun değişik frekanslarında meydana gelir (91).

Ozon oluşumunu gösteren tepkime aşağıda gösterilmiştir.



Çok reaktif bir gaz olan ozon canlılar için toksiktir. Akciğer ve gözler ozonun toksik etkisine en hassas organlardır. Gözdeki irritasyonu ve akciğere etkileri konsantrasyon, sıcaklık, nem ve maruz kalınan süreye bağlı olarak değişir. Düşük konsantrasyonda ozon inhalasyonu, boğazda irritasyon ve buna bağlı öksürüğe neden olabilir. Yüksek konsantrasyonlardaki inhalasyon ise bronşiyal mukoza ve pnömosit hücresi hasarına bağlı akciğer ödemiye neden olabilir (92).

2.4.2.3.6.2. Medikal Ozon ve Etki Mekanizması

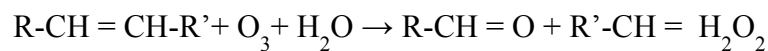
Ozonun tıbbi amaçla kullanımının ilk olarak 1880 yılında Dr. John Harvey Kellogg (Battle Creek/Michigan/ABD) tarafından gerçekleştirildiğini yazan kaynaklar bulunmakla birlikte daha yaygın görüşe göre kabul edilen, ilk tıbbi kullanımın Birinci Dünya Savaşı sırasında Alman askerlerinin gangren ve benzeri ciddi yaralanmalarını tedavi eden Dr. Albert Wolff'a dayandığıdır. Bilimsel bir toplantıda ozonun tedavi edici bir ajan olarak gündeme alındığı ilk önemli organizasyon ise 1935 yılında Berlin'de toplanan 59. Alman Cerrahi Birliği (*59th Meeting of the German Surgical Society*) toplantısı olup, burada Dr. Erwin Payr "Cerrahide Ozon Uygulamaları" başlığı altında kendi vakalarından oluşan derleme türünde bir sunum yapmıştır. Bu tarihten sonra 80'li yıllara kadar, ozon tedavisini bireysel olarak uygulayan çeşitli hekimler ve araştırmacılar bulunmaktadır. 1980'li yıllardan itibaren ise tıbbi amaçla ozon kullanımına yönelik gerek bilimsel çalışmalar, gerekse vaka serileri literatürde artmaya başlamıştır. Ozon tedavisi belirli bir miktarda oksijen/ozon karışımının vücut boşluklarına ya da dolaşım sistemine uygulanmasıdır;

bu karışım intravenöz, intramüsküler, intraartiküler, intraplevral, intrarektal ve intradiskal uygulanabildiği gibi topikal de uygulanabilir. Ozon tedavisinin klasik uygulaması haline gelmiş olan yöntem 1974 yılında Wolff tarafından tarif edilmiştir. Bu yöntemde bir miktar kan (50–270 ml) vücut dışına alınarak, ozona dayanıklı bir şişede 5-10 dakika oksijen/ozon karışımıyla temas ettikten sonra tekrar aynı kişiye geri verilir (ototransfüzyon). Bu uygulama şekli majör otohemoterapi (HT) olarak adlandırılmaktadır. Bu tarihten günümüze, daha çok Avrupa’da olmak üzere milyonlarca ozon ototransfüzyon tedavisi yapılmıştır (90,93,94).

Ozon reaktif bir molekül olduğu için tıbbi amaçlı kullanımında dikkat edilmesi gereken bazı durumlar vardır:

Ozon, hiçbir zaman saf olarak verilmemeli ve belli oranda oksijenle karıştırılarak uygulanmalıdır. Bu karışımda oksijen % 95’den az, ozon % 5’ten fazla olmamalıdır. Normal atmosfer havasının bu karışıma girmesi engellenmelidir. Çünkü ozonun reaktif özelliğinden dolayı hava ile teması sonucu toksik bir gaz olan nitrojen dioksit (N_2O_2) oluşabilmektedir. Ayrıca emboliye sebep olmaması için ozon, gaz olarak damar sistemi içerisine verilmemelidir. Tüm işlemler sırasında ozona dayanıklı malzemenin (paslanmaz çelik, nötral cam ve teflon) kullanılması gerekmektedir (90).

Ozon, diğer gazlar (O_2 , CO_2) gibi suda çözünür. Ozon oksijene göre 1,6 kat daha yoğun ve suda çözünürlüğü 10 kat daha fazla olan bir moleküldür. Saf suda diğer gazlar gibi Henry kanununa göre çözünür. Çözünmesi ısıya, konsantrasyonuna ve basınca bağlıdır. Biyolojik sıvılarda ise ozon oksijenden farklı olarak hızlıca biyomoleküller ile reaksiyona girer. Dolayısı ile HT esnasında uygulanan ozon/oksijen karışımındaki ozon afinite sırasıyla çoklu doymamış yağ asitleriyle, antioksidanlarla ve sistein gibi sülfhidril (SH) grubu taşıyan tiyol bileşikleriyle reaksiyona girer. Ozonun miktarına bağlı olarak karbonhidratlar, proteinler (dolayısıyla da enzimler), deoksi ribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) da bu reaksiyondan etkilenebilir. Tüm bu bileşikler ozon karşısında elektron donörü gibi davranarak oksitlenirler. Sonuçta süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hipoklorik asit (HClO) gibi reaktif oksijen türevleri (ROT) oluşur. Bu reaksiyonlardan en önemlisi doymamış yağ asitlerinin oksidasyonudur. Ana reaksiyon aşağıdaki gibidir (90):



Bu reaksiyonda her hidrojen peroksit ile birlikte iki de lipit oksidasyon ürünü (LOP) oluşmaktadır. LOP için en iyi bilenen örnekler şunlardır; lipoperoksil radikalleri, hidroperoksitler, malondialdehit, izoprostan, alkenaller ve 4-hidroksi-2,3-trans nonenal (HNE)'dir (95,96).

Ozonun biyolojik etkilerinin ortaya çıkması için serbest radikallerin varlığı önemlidir. Serbest radikaller, çeşitli patolojik süreçlerin gerek başlatıcısı, gerek ara basamaklarda işe karışabilen, gerekse sonucunda ortaya çıkabilen reaktif maddelerdir. Bunlar, organizmada aerobik solunum sırasında mitokondride ve fagositlerde solunum patlaması gibi çeşitli fizyolojik durumlarda da oluşabilmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda oksidatif stresin bilinenin tersi etkilerinin de olabileceği görülmüştür. Bu çalışmalarda oksidasyon/redüksiyon (redox) reaksiyonlarının başta hücre içi haberleşme olmak üzere biyolojik mekanizmalarda rol aldığı gösterilmiştir. Artık açık olarak biliniyor ki, gerek reaktif moleküller gerekse bunların çeşitli biyolojik moleküllerle reaksiyona girmesi sonucu ortaya çıkan oksidasyon ürünleri düşük konsantrasyonlarda (fizyolojik düzeylerde) hücrede önemli roller üstlenmektedir (97,98).

Ozon, oluşturduğu serbest oksijen radikalleri ile çeşitli fizyolojik cevapların doğmasına neden olur; nitrik oksit (NO) salınımını arttırarak vazodilatasyona, dolayısıyla da dokuların kan akımında artışa yol açar, dokulara kan akımını arttırması nedeniyle genel olarak metabolizmayı artırır, serbest oksijen radikallerinin artması antioksidan enzim seviyelerinde ve bağışıklık sisteminin aktivitesinde değişikliğe yol açar, lökosit ve endotel hücrelerinde interferon, interlökin ve büyüme faktörlerinin yapımını indükler. Ozon tedavisi bu etkileri nedeniyle inflamatuvar sürecin yoğun olduğu ve bağışıklık sisteminin tetiklendiği fizyopatolojik durumlarda tedavi amacıyla kullanılabilir (99).

2.4.2.3.6.3. Ozon Tedavisinin Klinikte Kullanımı

Ozon tedavisi, ürettiği serbest oksijen radikalleri nedeniyle akut ve kronik bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonlarında ve enfekte olmuş yaraların dezenfeksiyonunda kullanılmaktadır. Aftöz ülser, yanık, apse, fistül, fissür gibi zor iyileşen enfekte yaralarda topikal tedaviden fayda görülebilmektedir. İskemik hastalıklar, diyabet, immünosupresyon ve malnütrisyonu bağlı oluşabilecek kronik ülserlerin tedavisinde

ozonun faydalı olabileceği düşünülmektedir. Yara bölgesinde bulunan makrofaj ve nötrofillerden salınan H_2O_2 ve diğer oksidanlar *vasoendothelial growth factor* (VEGF) salınımını artırarak anjiogenesis oluşumunda ana rol oynamaktadırlar. Ozon, VEGF salınımını arttırarak yara iyileşmesini stimüle etmektedir. Ozon uygulaması aynı zamanda, inflamatuvar yanıtın oluşmasında ve sonuçta yara iyileşmesinin tamamlanmasında önemli role sahip olan transkripsiyon faktörü *nuclear factor kappa B* (NF-kB) aktivasyonu ile yakından ilişkilidir (100,101).

Yapılan bir çalışmada ise ozonun platelet agregasyonunu arttırarak kanamayı durdurduğu, *Transforming growth factor beta* (TGFβ) salınımını arttırdığı ve böylece doku yapılanmasında olumlu rol oynadığı bildirilmiştir (102).

Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında geçerli olan tedavilere ek olarak ozon tedavisi uygulanmasının faydalı olabileceği ile ilgili hipotezler bulunmasına rağmen, bu faydayı gösteren herhangi bir randomize çalışma bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda ise ozonun solunum sistemi dokularında *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF-alfa), İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-8 (IL-8) gibi proinflamatuvar mediatör salınımını arttırdığı bunların da metalloproteinaz-9 (MMP-9) artışı ve m-RNA yı aktive ettiği belirtilmiştir (103).

Deri, diğer organlara göre ozonun etkilerine daha dayanıklı bir organ olmasına rağmen, deri üzerine ozon uygulandığında lipid ve protein oksidasyonunda artma, antioksidan seviyelerinde ise azalma ortaya çıkmaktadır. Deriye ozon uygulamasının COX-2 ekspresyonun artırarak deride inflamasyona yol açtığı ve ısı şok proteinlerini (*heat shock proteins*-HSP) arttırdığı gösterilmiştir. Isı şok proteinleri hücre çoğalması, apoptozis ve inflamatuvar cevap gibi pek çok fizyolojik süreç içinde yer almaktadırlar. Ozonun, bazal membranı parçalayarak yara iyileşmesinde ve tümör gelişiminde rol alan MMP-9'u da arttırdığı bulunmuştur. MMP'lar derinin yaşlanmasından ve kırıxık oluşumundan sorumlu tutulmaktadırlar. Ozonun deride farklılaşmayı etkileyerek keratinosit yapımını ve farklılaşmasını arttırdığı da gösterilmiştir. Ozonun deriye doğrudan uygulanmasının yarattığı bu olumsuz etkiler tedavide kullanımını kısıtlamaktadır. Diğer yandan ozonlanmış yağlar antimikrobiyel etkileri nedeniyle enfekte yaralarda kullanılmaktadır. Ozonlanmış zeytinyağının ozonu kararlı bir ozonide çevirerek hapsedtiği, daha sonra da yavaşça salarak akut ve kronik deri enfeksiyonlarında yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (104,105).

Disk hernisi nedeniyle sırt ağrısı olan hastalarda ozon tedavisinin etkin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Tedavi, ozon/oksijen karışımının intradiskal veya perigangliyonik bölgeye direkt enjeksiyonu ya da paravertebral kaslara intramüsküler enjeksiyonu şeklinde uygulanmaktadır. İtalya’da son 6 yılda disk hernisi olan 30.000’den fazla hastaya uygulanmış ve % 62 ile % 80 arasında değişen oranlarda başarı elde edilmiştir. Ozonun disk hernisi tedavisinde yaklaşık % 70 oranında ağrı kesici, dekonjestan, ödem çözücü ve hastanın hareket yeteneğini arttıran klinik sonuçlarla karşılaştığı rapor edilmiştir (100,106,107).

2.5. HAYVAN ARAŞTIRMALARINDA DENEYSEL AĞRI MODELLERİ

Kronik ağrı, sadece başlangıcı ve süresi ile değil ayrıca altta yatan mekanizmaları ile de akut ağrıdan farklılık gösterir. Kronik ağrının en iyi tedavisi, persistan ağrıya neden olan sebebin iyi anlaşılmasını ve değişik tedavi protokollerinin değişik koşullarda test edilmesini gerektirir. Hayvan modelleri, kronik ağrı çalışmaları için uygun ve elverişli çalışma koşulları sağlayabilmektedir. İnsanlarda görülen ağrılı koşulları taklit eden ve hastalık oluşturarak veya travmatik hasar yaratılarak oluşturulmuş birçok hayvan modeli geliştirilmiştir (108).

Hayvan modelleri, periferik ve santral sinir sistemi hasarını takiben gelişen nörolojik disfonksiyon mekanizmalarının kavranmasında yardımcıdır. Bu araştırmalardan elde edilen bilgiler nöropatik ağrı kontrolünde yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesine olanak sağlar. Hayvan araştırmalarında, total ve parsiyel denervasyon, santral sinir sistemi ve sistemik ilaç uygulamaları ile geliştirilen modeller nöropatik ağrı modelleri olarak kullanılmaktadır (109).

Periferik sinir hasarı sıklıkla spontan ağrı, hiperaljezi ve allodini ile karakterize nöropatik ağrı tablosunun oluşumuna neden olur. Son on yılda periferik sinir hasarı ile oluşturulan birçok nöropatik ağrı modeli geliştirilmiştir. Bunlar arasında siyatik sinirin kronik konstriksiyon hasarı, parsiyel siyatik sinir ligasyonu, L5 ve L6 spinal sinir ligasyonu ve inflamatuvar diskit modelleri en yaygın olarak kullanılan metotlar arasındadır (108).

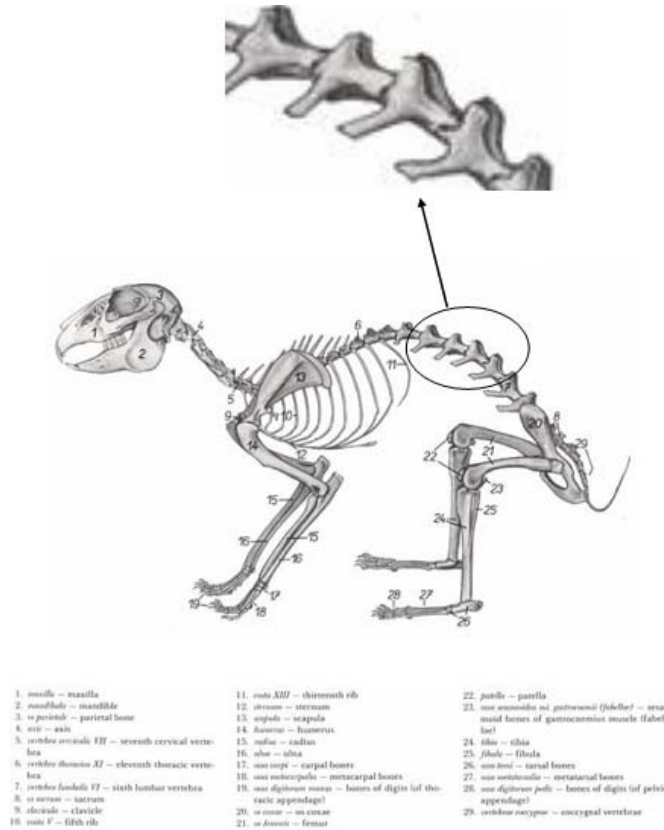
Periferik nöropatilerin yaklaşık olarak yarısının inflamasyon veya travma harici infeksiyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Zymosan, ölü bakteri enjeksiyonu, carrageenan ve proinflamatuvar gut sütürü yerleştirilmesi bu amaçla kullanılan

yöntemlerdir. Bu metotlar, hayvan modellerinde belirgin hiperaljezi ve allodini gelişimine neden olmaktadır (110-112).

Hayvanlarda spontan ağrıyı direkt olarak değerlendirebilmek mümkün değildir. Pençe sakınma, pençe kaldırma, yürürken aksama, aşırı saldırganlık, arayış davranışlarındaki değişiklikler ve ağırlık verme gibi davranışsal değişiklikler spontan ağrının belirtileri olarak değerlendirilir. Bunun yanı sıra, hayvan modellerinde termal ve mekanik uyarı ile allodini ve hiperaljezi gözlemlenebilir (108) (Tablo 2).

Tablo 2. Kronik Ağrı Çalışmalarında Kullanılan Davranışsal Testler

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



Şekil 2. Tavşan anatomisi, yakın plan intervertebral disk yerleşimi

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde (DEKAM) yapılmıştır. Tüm işlemler Uluslararası Hayvan Hakları Evrensel Beyannamesine uygun olarak, Erciyes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulunun onayı (Tarih 10/05/2010 No: 10/40) alındıktan sonra veteriner hekim kontrolünde gerçekleştirilmiştir. Bu proje Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (TSU-10-3252).

3.1. DENEY HAYVANLARI

Çalışma, Erciyes Üniversitesi Klinik ve Deneysel Araştırma Merkezi (DEKAM) laboratuvarlarında yetiştirilen ve ağırlıkları 2900-3200 gram arasında değişen 30 adet erkek cins Yeni Zellanda türü tavşan kullanılarak gerçekleştirildi. Hayvanlar her biri tek olacak şekilde tabanı 3-6 cm talaş ile örtülü kafeslerde 12 saat karanlık 12 saat aydınlık olacak şekilde tutuldular. Hayvanların serbest bir şekilde su ve yiyecek almalarına izin verildi (Resim1).



Resim 1. Deney hayvanlarının tutulduğu kafesler

3.2. DAVRANIŞSAL TESTLER

Girişim yapılacak lomber disk bölgesi önceden belirlendi. Tavşanların arka ayakları ve girişim yapılacak lomber bölgeleri elektrikli traş makinesi ile traş edildi. Deney hayvanlarının adaptasyonu sağlandıktan sonra termal ve mekanik uyarıya tavşanların bazal cevapları 2'şer dakikalık aralıklarla 3'er kez ölçüldü ve ortalamaları alınarak bazal değerler olarak kaydedildi. Termal uyarıya sol bacak çekme sürelerinin ölçümü ile termal hiperaljezi varlığını belirlemek için 58.5°C bazal ısıda hot plate testi (20Y64°C, 220 V/50Y 60 Hz, with a digital time meter; Analgesic Hot plate, AHP 9601; Commat Ltd, Ankara, Türkiye) uygulandı (Resim 2) (113).



Resim 2. Hot plate cihazı

Mekanik stimölasyona ayak çekme eşiği Dong ve ark. (114) tarafından geliştirilen von Frey filamentleri ile benzer olan Aksu ve ark. (115)'nın geliştirdiği elektronik algometre ile değeriendirildi (Resim 3). von Frey filamentleri ile 1, 5, 9, 15 ve 75 gram aralıklarında basınç uygulanabilmektedir. Bu metodla 75 gramın üzerindeki değerielerde ölçüm yapılamamaktadır. Bu limitasyonun üstesinden gelebilmek için geliştirilen elektronik algometre ile 3000 grama kadar basınç uygulanabilmektedir. Tavşanların lomber bölgelerinden uyarı verilerek pençe çekme eşik değeri 2'şer dakikalık aralıklarla 3'er kez ölçüldü ve ölçümlerin ortalamaları alınarak bazal değeri olarak kaydedildi. Mekanik ve termal uyarıya sol bacak çekme sürelerinin ölçümüne, işlem öncesi ve işlem sonrası toplam 4 hafta boyunca devam edildi.



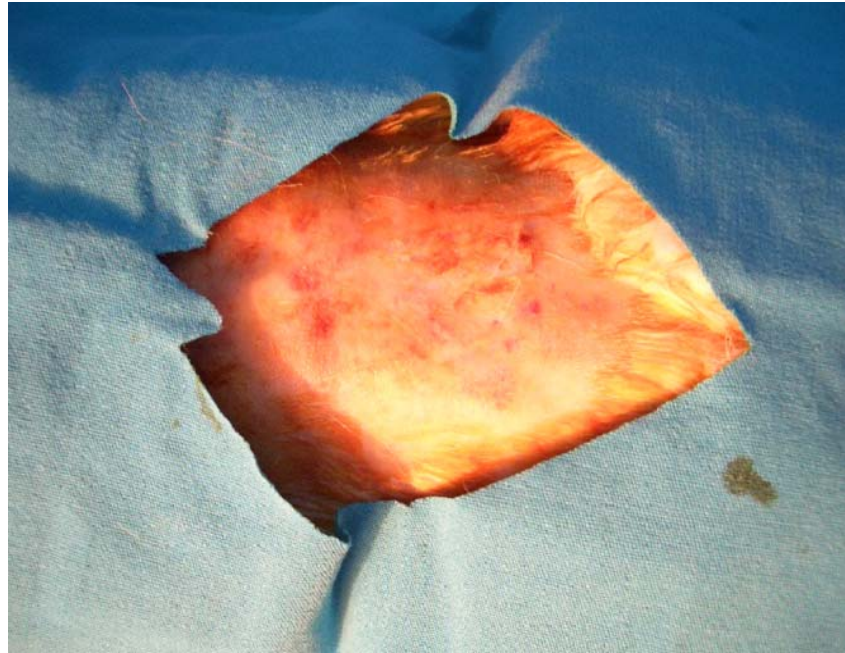
Resim 3. Elektronik algometre

3.3. DİSKOJENİK AĞRI MODELİNİN OLUŞTURULMASI

Bazal değeri alındıktan sonra geceden aç bırakılan hayvanlara intramüsküler yolla 40 mg/kg Ketamin (*Ketalar 50 mg/ml, Pfizer Inc, New York, USA*), ve 3 mg/kg Xylazine (*Rompun 23.32 mg/mL; Bayer, Mefar İlaç San AS, İstanbul, Türkiye*) verilerek anestezi uygulandı. Hayvanlar, sırt bölgeleri elektrikli traş makinesi ile traşlanarak (Resim 4) povidon iodine ile temizlenip cilt sterilizasyonu sağlandıktan sonra pron pozisyonuna alındı (Resim 5).



Resim 4. Tavşanın lomber bölgesinin traş edilmesi



Resim 5. Povidin iodin ile boyandıktan sonra örtülmesi

Diskojenik ağrı oluşturmak için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı tarafından hazırlanan ml'de 10^6 CFU içeren Metisilin Dirençli Stafilococcus Aureus (MRSA) deney hayvanının L5-6 disk aralığına, C kollu floroskop (Siemens Siremobil 2000, Germany) klavuzluğunda 24 gauge spinal iğne ile girilerek, her bir hayvana 1 ml enjekte edildi (Resim 6) (116).



Resim 6. C kollu floroskop klavuzluğunda intradiskal bakteri enjeksiyonu

İşlem sonrası deney hayvanları, rastgele her biri 9 tavşandan oluşan üç gruba ayrıldı.

Grup I (Sham Grubu)= RF kanülü konularak ısıtma işlemi yapılmadan 8 dk sonra RF kanülü geri çekilen hayvanlar (n=9).

Grup II (PRF Grubu)= RF Kanülü konularak L5-6 disk aralığına 8 dk içinde 4 kez 120 saniye 42 °C RF uygulanan hayvanlar (n=9).

Grup III (Ozon Grubu)= RF kanülü konularak L5-6 disk aralığına 1 ml 30 mikrogram/ml ozon uygulanan hayvanlar (n=9).

Enjeksiyonları yapıldıktan sonra deney hayvanları, her biri için ayrılmış kafeslere tek tek konuldu. Deney hayvanlarının bakımı aynı odada, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık olacak şekilde, ortam ısısı ve beslenme rejimleri aynı olmak kaydıyla, optimum yaşam koşullarında sağlandı.

Bakteri solüsyonu disk aralığına enjekte edildikten 1 hafta sonra deney hayvanları hem hot plate testi hem de elektronik algometre ile allodini, hiperaljezi, normoaljezi ve hipoaljezi yönünden karşılaştırılarak diskojenik ağrı gelişip gelişmediği değerlendirildi; 2. ölçümde bulunan değer ile bazal değer arasındaki farka bakıldı. Her 3 grupta diskojenik ağrı geliştiği belirlendi.

3.4. PRF ve OZON UYGULAMASI

Bakteri enjeksiyonunun 8. gününde, termal ve mekanik uyarıya cevapları alındıktan sonra, geceden aç bırakılan hayvanlara aynı şekilde anestezi sağlanarak PRF ve ozon uygulandı.

PRF uygulaması, radyofrekans dalgaları üreten bir lezyon jeneratörü (*NeuroTherm, Morgan Automation, UK*), uç kısmındaki 5 mm uzunluğunda alan (aktif uç) dışında yalıtılmış 5 cm' lik 22 Gauge RF iğnesi (*NeuroTherm 22 GA, Medipoint, Germany*) ve topraklamayı sağlamak için kullanılan elektrokoter plağı ile gerçekleştirildi (Resim 7).



Resim 7. PRF lezyon jeneratörü, RF iğnesi ve Elektrokoter plağı

Ozon, deney sırasında ozon jeneratöründen (ozonosan®) temin edildi (Resim 8). İnsanlarda uygulandığı şekilde konsantrasyonu UV spektrometre ile 254 nm emilim bandında jeneratör üzerinde istenilen konsantrasyonda ayarlandı (Resim 9). Daha sonrasında elde edilen ozon, ozon rezerv taşıma kabı (Resim 10) ile taşındı ve 5 ml ozona dayanıklı enjektör kullanılarak tavşanlara uygulandı.



Resim 8. Ozon jeneratörü



Resim 9. Doz ayarlama ünitesi



Resim 10. Silikonlu ozon toplama torbası

Hayvanlar anestezi sonrası, pron pozisyonunda yatırıldıktan sonra, elektrokoter plağı hayvanın kulağına yapıştırıldı (Resim 11). Lomber bölge elektrikli traş makinası ile traş edildikten sonra deney hayvanının L5-6 disk aralığına C kollu floroskop (Siemens Siremobil 2000, Germany) klavuzluğunda 5 mm'lik 22 Gauge PRF iğnesi intradiskal olarak yerleştirildi (Resim 12).



Resim 11. Tavşana elektrokoter plağı ve PRF kanülünün yerleştirilmesi



Resim 12. C kollu floroskop klavuzluğunda PRF iğnesinin intradiskal yerleşimi

Grup II (PRF Grubu)'deki tavşanlara Cohen ve ark. (117)'nin uyguladıkları metod kullanılarak L5-6 dorsal sinir köküne 8 dk içinde 4 kez 42 °C PRF uygulandı. Grup I (Sham Grubu)'deki tavşanlara ise RF iğnesi aynı sürelerde uygulanmasına rağmen akım verilmedi. Grup III (Ozon Grubu)'deki tavşanlara RF kanülü konularak Kim ve ark. (118)'nin uyguladıkları yöntem ile L5-6 dorsal sinir köküne 1 ml 30

mikrogram/ml ozon intradiskal olarak uygulandı. Tüm işlemler C kollu floroskop eşliğinde gerçekleştirildi (Resim 13, Resim 14, Resim 15).



Resim 13. C kollu floroskop eşliğinde PRF uygulanması



Resim 14. Ozona dayanıklı enjektör kullanılarak intradiskal ozon uygulaması



Resim 15. C kollu floroskop klavuzluğunda intradiskal ozon uygulanması

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

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS (version 15.0, SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) ve Sigma-Stat 3.5 paket programları ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Tek yönlü Varyans analizi ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırmalarında Post Hoc testlerinden Tukey HSD ve Tamhane testleri kullanıldı.

Tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında ise Tek yönlü Varyans analizi ve Friedman testleri kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerin ikili karşılaştırmalarında ise Post Hoc testlerinden Holm-Sidak ve Student-Newman-Keuls Metodları kullanıldı.

$P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tavşanların ortalama ağırlıkları karşılaştırıldığında; Grup I'de 3023.75 ± 60.52 gram, Grup II'de 3065.00 ± 93.37 gram ve Grup III'de 3030.00 ± 63.29 gramdı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($P= 0.470$).

4.1. Hot Plate Testi ile Değerlendirilen Termal Hiperaleji

Bakteri enjeksiyonu öncesi alınan bazal değerler karşılaştırıldığında; Hot Plate testine sol pençe çekme süreleri, Grup I'de 15.49 ± 1.08 saniye, Grup II'de 14.25 ± 2.04 saniye ve Grup III'de 13.57 ± 2.06 saniyeydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.091$) (Tablo 3).

Bakteri enjeksiyonu sonrası 8. günde alınan ilk kontrol ölçümlerinde; Hot Plate testine sol pençe çekme süreleri, Grup I'de 3.71 ± 1.11 saniye, Grup II'de 3.67 ± 1.16 saniye ve Grup III'de 3.06 ± 0.95 saniyeydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.370$) (Tablo 3).

Bakteri enjeksiyonu öncesi alınan bazal değerler ile bakteri enjeksiyonu sonrası alınan kontrol ölçümleri karşılaştırıldığında; Hot Plate testi ile termal uyarıya pençe çekme süreleri bakteri enjeksiyonu öncesi Grup I'de 15.49 ± 1.08 saniyeden bakteri enjeksiyonu sonrası 3.71 ± 1.11 saniyeye, Grup II'de 14.25 ± 2.04 saniyeden 3.67 ± 1.16 saniyeye ve Grup III'de ise 13.57 ± 2.06 saniyeden 3.06 ± 0.95 saniyeye düşmüştü. Her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.005$), (Tablo 3) ve bu diskojenik ağrı gelişimi lehine yorumlandı.

Tablo 3. Termal uyarı uygulanan grupların Bakteri Enjeksiyonu Öncesi Bazal Değerleri ile Bakteri Enjeksiyonu Sonrası Kontrol Değerlerinin Karşılaştırılması

	Bakteri Enjeksiyonu Öncesi Bazal Değerler (sn)	Bakteri Enjeksiyonu Sonrası Kontrol Değerleri (sn)	P
Grup I	15.49±1.08	3.71±1.11	<0.05
Grup II	14.25±2.04	3.67±1.16	<0.05
Grup III	13.57±1.16	3.05±0.95	<0.05

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

PRF ve Ozon uygulaması sonrası 1. günde Hot Plate testine pençe çekme süreleri, Grup I'de 3.75±1.40 saniye, Grup II'de 4.58±2.61 saniye ve Grup III'de 4.32±2.68 saniyeydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.762) (Tablo 4).

PRF ve Ozon uygulaması sonrası 7. günde Hot Plate testine pençe çekme süreleri, Grup I'de 3.64±1.71 saniye, Grup II'de 4.92±1.61 saniye ve Grup III'de 4.48±1.43 saniyeydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.260) (Tablo 4).

PRF ve Ozon uygulaması sonrası 14. günde Hot Plate testine pençe çekme süreleri, Grup I'de 2.83±0.98 saniye, Grup II'de 5.93±1.76 saniye ve Grup III'de 4.92±2.20 saniyeydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0.005), (Tablo 4). Grup I ortalamaları Grup II ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0.04). Grup I ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.054) ve Grup II ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.450) (Tablo 4).

PRF ve Ozon uygulaması sonrası 21. günde Hot Plate testine pençe çekme süreleri, Grup I'de 3.40±1.25 saniye, Grup II'de 6.19±1.68 saniye ve Grup III'de 6.33±1.75 saniyeydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0.001) (Tablo 4). Grup I ortalamaları Grup II ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0.004) (Tablo 4). Grup I ortalamaları

Grup III ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0.003$) (Tablo 4). Grup II ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.980$) (Tablo 4).

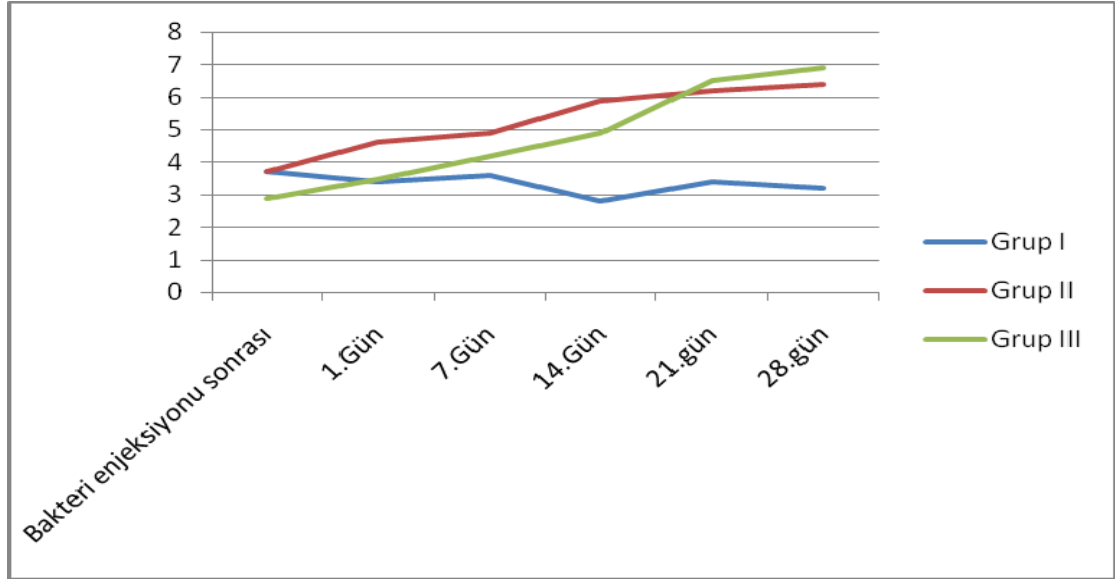
PRF ve Ozon uygulaması sonrası 28. günde Hot Plate testine pençe çekme süreleri, Grup I'de 3.22 ± 1.19 saniye, Grup II'de 6.43 ± 1.49 saniye ve Grup III'de 6.77 ± 1.35 saniyeydi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$) (Tablo 4). Grup I ortalamaları Grup II ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$) (Tablo 4). Grup I ortalamaları Grup III ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$) (Tablo 4). Grup II ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.863$) (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların Hot Plate Testi ile Değerlendirilen Termal Uyarıya Pençe Çekme Eşik Değerlerinin Karşılaştırılması

		Grup I (n=9) (Sham Grubu) (sn)	Grup II (n=9) (RF Grubu) (sn)	Grup III(n=9) (Ozon Grubu) (sn)	P (I-II)	P (I-III)	P (II-III)
Bakteri Enjeksiyonu Sonrası Kontrol Değerleri		3.71 ± 1.11	3.67 ± 1.16	3.06 ± 0.95	0.996	0.415	0.464
PRF ve Ozon sonrası (gün)	1	3.75 ± 1.40	4.58 ± 2.61	4.32 ± 2.68	0.749	0.870	0.971
	7	3.64 ± 1.71	4.92 ± 1.61	4.48 ± 1.43	0.237	0.529	0.823
	14	2.83 ± 0.98	5.93 ± 1.76	4.92 ± 2.20	0.004	0.054	0.450
	21	3.40 ± 1.25	6.19 ± 1.68	6.33 ± 1.75	0.004	0.003	0.980
	28	3.23 ± 1.19	6.43 ± 1.49	6.77 ± 1.35	<0.001	<0.001	0.863

$P<0.005$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup içi değerlendirmelerde; Grup I verileri bakteri enjeksiyonu sonrası alınan kontrol değerine benzer olarak bulundu (Tablo 4) (Grafik I). PRF uygulanan Grup II'de PRF uygulamasının 14. Gününden itibaren antihiperalezik etki ortaya çıkarak, bakteri enjeksiyonuna göre PRF sonrası 14, 21 ve 28. gün ölçümleri belirgin olarak artmış bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4) (Grafik 1). Ozon uygulanan Grup III'de ise Ozon uygulamasının 21. gününden itibaren antihiperalezik etki ortaya çıkarak, bakteri enjeksiyonu sonrası değerlere göre 21 ve 28. gün ölçümleri belirgin olarak artmış bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4) (Grafik 1).



Grafik 1. Grupların Hot Plate Testi ile Saptanan Geri Çekme Eşik Değerlerinin Karşılaştırılması. (Dikey eksen, sn cinsinden süreyi göstermektedir.)

4.2. Elektronik Algometre ile Değerlendirilen Mekanik Hiperaleji

Bakteri enjeksiyonu öncesi alınan bazal değerler karşılaştırıldığında Pençe çekme eşik değerleri, Grup I'de 11.74 ± 0.82 gram, Grup II'de 12.84 ± 1.33 gram ve Grup III'de 12.55 ± 1.47 gramdı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.172$) (Tablo 5).

Bakteri enjeksiyonu sonrası 8. günde alınan ilk kontrol ölçümlerinde Pençe çekme eşik değerleri, Grup I'de 3.65 ± 1.17 gram, Grup II'de 3.30 ± 0.47 gram ve Grup III'de 3.64 ± 0.47 gramdı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.570$) (Tablo 5).

Bakteri enjeksiyonu öncesi alınan bazal değerler ile bakteri enjeksiyonu sonrası alınan kontrol ölçümleri karşılaştırıldığında Elektronik algometre ile mekanik uyarıya pençe çekme süreleri, bakteri enjeksiyonu öncesi Grup I'de 11.74 ± 0.82 gramdan bakteri enjeksiyonu sonrası 3.65 ± 1.17 grama, Grup II'de 12.84 ± 1.33 gramdan 3.30 ± 0.47 grama ve Grup III'de ise 12.55 ± 1.47 gramdan 3.64 ± 0.47 grama düşmüştü. Her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.005$) (Tablo 5) ve bu diskojenik ağrı gelişimi lehine yorumlandı.

Tablo 5. Mekanik Uyarı Uygulanan Grupların Bakteri Enjeksiyonu Öncesi Bazal Değerleri ile Bakteri Enjeksiyonu Sonrası Kontrol Değerlerinin Karşılaştırılması

	Bakteri Enjeksiyonu Öncesi Bazal Değerler (gr)	Bakteri Enjeksiyonu Sonrası Kontrol Değerleri (gr)	P
Grup I	11.74±0.82	3.65±1.17	<0.05
Grup II	12.84±1.33	3.30±0.47	<0.05
Grup III	12.55±1.47	3.64±0.47	<0.05

P<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

PRF ve Ozon uygulaması sonrası 1. günde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri, Grup I'de 6.01±1.70 gram, Grup II'de 7.82±3.07 gram ve Grup III'de 7.50±2.14 gramdı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.280) (Tablo 6).

PRF ve Ozon uygulaması sonrası 7. günde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri, Grup I'de 5.40±1.31 gram, Grup II'de 11.37±2.65 gram ve Grup III'de 11.97±2.16 gramdı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.001) (Tablo 6). Grup I ortalamaları Grup II ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.001). Grup I ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.001) ve Grup II ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.824) (Tablo 6).

PRF ve Ozon uygulaması sonrası 14. günde pençe çekme eşik değerleri, Grup I'de 5.91±1.58 gram, Grup II'de 13.06±1.86 gram ve Grup III'de 12.90±2.32 gramdı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.001) (Tablo 6). Grup I ortalamaları Grup II ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.001). Grup I ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.001) ve Grup II ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.984) (Tablo 6).

PRF ve Ozon uygulaması sonrası 21. günde pençe çekme eşik değerleri karşılaştırıldığında, Grup I'de 5.83±1.02 gram, Grup II'de 12.98±3.19 gram ve Grup III'de 14.63±1.25 gramdı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.001) (Tablo 6). Grup I ortalamaları Grup II ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0.001) (Tablo 6). Grup I

ortalamları Grup III ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$) (Tablo 6). Grup II ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.239$) (Tablo 6).

PRF ve Ozon uygulaması sonrası 28. günde pençe çekme eşik değerleri karşılaştırıldığında, Grup I'de 5.74 ± 0.79 gram, Grup II'de 12.39 ± 3.04 gram ve Grup III'de 14.24 ± 2.13 gramdı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$) (Tablo 6). Grup I ortalamaları Grup II ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$) (Tablo 6). Grup I ortalamaları Grup III ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$) (Tablo 6). Grup II ve Grup III ortalamaları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.206$) (Tablo 6).

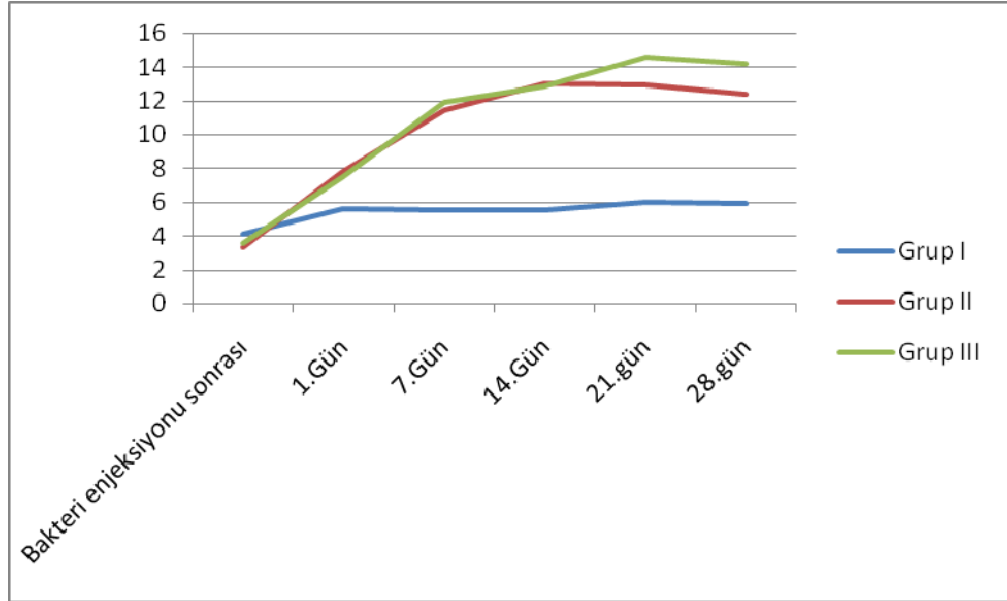
Tablo 6. Grupların Elektronik Algometre ile Değerlendirilen Mekanik Uyarıya Pençe Çekme Eşik Değerlerinin Karşılaştırılması

		Grup I (n=9) (Sham Grubu) (sn)	Grup II (n=9) (RF Grubu) (sn)	Grup III(n=9) (Ozon Grubu) (sn)	P (I-II)	P (I-III)	P (II-III)
Bakteri Enjeksiyonu Sonrası Kontrol Değerleri		3.65±1.17	3.30 ± 0.47	3.64 ± 0.47	0.622	1.000	0.633
PRF ve Ozon sonrası (gün)	1	6.01±1.70	7.82 ± 3.07	7.50 ± 2.14	0.287	0.423	0.957
	7	5.40±1.31	11.37± 2.65	11.97 ± 2.16	<0.001	<0.001	0.824
	14	5.91 ± 1.58	13.06 ± 1.86	12.90 ± 2.32	<0.001	<0.001	0.984
	21	5.83 ± 1.02	12.98 ± 3.19	14.63 ± 1.25	<0.001	<0.001	0.239
	28	5.74 ± 0.79	12.39 ± 3.04	14.24 ± 2.13	<0.001	<0.001	0.206

$P< 0.005$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grup içi değerlendirmelerde; Grup I verileri bakteri enjeksiyonu sonrası alınan kontrol değerlerine benzer olarak bulundu. PRF uygulanan Grup II'de PRF uygulamasının 7. gününden itibaren antihiperalezik etki ortaya çıkarak, bakteri enjeksiyonuna göre PRF sonrası 7, 14, 21 ve 28. gün ölçümleri belirgin olarak artmış bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6) (Grafik 2). Ozon uygulanan Grup III'de ise Ozon uygulamasının 7. gününden itibaren antihiperalezik etki ortaya çıkarak, bakteri

enjeksiyonu sonrası değerlere göre 7, 14, 21 ve 28. gün ölçümleri belirgin olarak artmış bulundu ($p<0.05$) (Tablo 6) (Grafik 2).



Grafik 2. Grupların Elektronik Algometre ile Saptanan Geri Çekme Eşik Değerlerinin Karşılaştırılması (Dikey eksen, gram cinsinden uygulama şiddetini göstermektedir.)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, intradiskal bakteri enjeksiyonu yöntemi ile diskojenik ağrı oluşturulmuş tavşanlarda, intradiskal olarak uygulanan PRF ve ozonun, antihiperaljezik ve antiallodinik etkinlikleri araştırılmıştır. Temel bulgu olarak, intradiskal olarak uygulanan PRF tedavisinden 14 gün ve ozon tedavisinden 21 gün sonra antihiperaljezik ve antiallodinik etkinlik saptanmıştır. Takip sürecinin sonucunda antihiperaljezik ve antiallodinik etkinlik açısından, her iki yöntem arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmadığı gösterilmiştir.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği, nöropatik ağrıyı “sinir sisteminin herhangi bir bölümünün hasarı ve/veya disfonksiyonundan kaynaklanan ağrı” olarak tanımlamaktadır (8). Nöropatik ağrıya yol açan sinir sistemi lezyonu veya disfonksiyonu, periferik veya santral sinir sistemindeki nöron hücre gövdesinde mekanik veya metabolik travmaya, kesiye, iskemiye, infiltrasyona ya da bunların kombinasyonuna bağlı olabilir (38).

Bu çalışmanın yapılaş amacı, diskojenik bel ağrısı tedavisine ışık tutabilmektir. Kronik diskojenik bel ağrısı, toplumda % 35-75 prevalans ile görülen ciddi kişisel ve toplumsal maliyetlere sebep olabilen yaygın bir nöropatik ağrı türüdür. Bu nedenle son yıllarda risk faktörlerinin belirlenmesi, kronik hastalıkların özelliklerinin tanınması, tanı ve tedavideki tıbbi gelişmeler önem kazanmıştır (119-121).

Bel ağrısı tedavisinde multidisipliner yaklaşım önemlidir. Tedavide kullanılan yöntemler, medikal tedavi, fizik tedavi, perkütan invazif girişimler ve cerrahi girişim olarak sınıflandırılabilir (6).

Ne yazık ki günümüze kadar diskojenik bel ağrısı mekanizması tam olarak anlaşılamamış, buna bağlı olarak da tedavide tatmin edici gelişmeler elde edilememiştir. Konunun klinik olarak araştırılması, tedavi maliyetlerinin yüksekliği, homojen grup temininin zor olması, yeterli parametrelerin sağlanamaması, kavramın nispeten subjektif yargılara dayanması gibi nedenlerden ötürü zor olmaktadır. Bu alandaki klinik gelişmelerin ancak hayvan deneyleri ile sağlanabileceği saptanmış, kronik bel ağrısı mekanizmalarının irdelenmesi, ağrıyı arttıran ve azaltan uyaranların saptanması, uygun tedavi seçeneklerinin geliştirilebilmesi amacıyla günümüze dek çeşitli hayvan modelleri oluşturulmuştur. Önceki yapılmış çalışmalar, tavşanlarda oluşturulan disk dejenerasyon modellerinin hem radyolojik görüntüleme yöntemleri ile hem de diskin çıkarılmasından sonra çıplak gözle insanlardaki bulgulara benzediğini göstermiştir (108,122).

Lipson ve Muir (123) yaptıkları çalışmada, tavşanlarda disk dejenerasyon modeli oluşturmuşlar ve disk materyal içeriğini incelemişlerdir. Araştırmacılar, tavşan diskindeki su konsantrasyonu, proteoglikan oranı gibi birçok faktörün insanlardakine çok benzer olduğunu ve dejenerasyon sonrası dönemde de insanlardakine benzer değişiklikler meydana geldiğini göstermişlerdir. Biz de bu bulguları göz önünde bulundurarak, tavşanlar üzerinde çalışmayı uygun bulduk.

Dejeneratif diskit, sıklıkla spontan ağrı, hiperaljezi ve allodini ile karakterize nöropatik ağrı tablosunun oluşumuna neden olur. Son 10 yılda dejeneratif diskit ile oluşturulan birçok nöropatik ağrı modeli geliştirilmiştir (108,124).

Çalışmamızda, kronik bel ağrısı tedavisinde kullanılan minimal invazif yöntemlerden olan intradiskal PRF ve intradiskal ozon tedavisinin etkinliklerini karşılaştırabilmek için, bel ağrısı tablosu oluşturmak amacıyla, bir inflamatuvar diskit tablosu oluşturmayı uygun bulduk.

Çalışmamızda, Conaughty ve ark.'nın (116) kullandıkları diskitis modelini kullanarak, intradiskal olarak ml'de 10^6 CFU içeren MRSA deney hayvanının L5-6 disk aralığına C kollu floroskop klavuzluğunda enjekte ettik. Wang ve ark. (125) yaptıkları bir çalışmada, 30 adet tavşanın L4-5 intervertebral disk aralıklarına perkütanöz olarak 0.2 ml 10^4 /ml MRSA enjekte etmişler ve işlemiden 2 hafta sonra intervertebral disk enfeksiyonunu Magnetik Rezonans (MR) görüntüleme yöntemiyle tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda bakteri enjeksiyonundan 8 gün sonra başlayan

hiperaljezi ve allodini gelişmiştir. Bakteri enjeksiyonundan yaklaşık 28 gün sonra bile Sham grubundaki tavşanların uygulanan davranışsal testlerle diskojenik ağrı semptomları gösterdikleri saptanmıştır.

Hayvan modellerinde spontan ağrı bulgularının yanı sıra uyarı sonucu gelişen bazı davranış bozukluklarının, ağrı karakteri ve mekanizmasına yönelik araştırmalarda ve yeni tedavi uygulamalarının değerlendirilmesinde çok önemli yeri vardır. Temel olarak hiperaljezi ve allodini olarak tanımlanan bu davranış bozukluklarının kaydedilmesi için bazı mekanik, soğuk ve sıcak uyarı sağlayan düzenekler geliştirilmiştir. Normal ağrısız uyarının oluşturduğu ağrı (allodini) ve ağırlı uyarana abartılmış veya uzamış ağrı yanıtı (hiperaljezi veya hiperpati) olarak tanımlanmaktadır (109).

Buna benzer hayvan çalışmalarında, davranışsal değişiklikleri ölçebilmek için hayvanın yeterli derecede sakinleştirilmesi gerekmektedir. Ancak yeteri kadar sakinleşmemiş bir hayvanda bunun bir tedirginlik hareketi mi yoksa dokunmaya allodinik bir cevap mı olduğu anlaşılamamaktadır. Ayrıca literatürdeki tavşanlarda allodini tespitinde benzer mekanizma kullanılmamıştır ve allodini sonuçları bizce tartışmalıdır.

Choi ve ark. (126), ratlarda sol L5 ve L6 dorsal sinir köklerini bağlamak suretiyle oluşturdukları deneysel hayvan modelinde thalidomide ve morfinin etkinliklerini karşılaştırmışlar, von Frey filamentlerini kullanarak antiallodinik etkinliği değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, bu metodu kullanarak 4 gr ve altındaki değerleri allodini olarak kabul etmişlerdir. Benzer şekilde Lee ve ark. (127) peroneal ve tibial sinirleri bağlayarak oluşturdukları ağrı modelinde, deksametazon ve bupivacainin etkinliklerini karşılaştırmışlar ve antiallodinik etkinliği değerlendirmek için von Frey filamentlerini kullanmışlardır; bu çalışmada cerrahi öncesi bazal değerler, cerrahi sonrası değerler ile karşılaştırılmıştır ve 4 gr ve altındaki değerler, allodini olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, Lee ve ark. (128) yaptıkları çalışmada, disk aralığına Freud's adjuvanı enjekte ederek oluşturdukları diskojenik ağrı modelinde von Frey filamentlerini kullanarak allodiniyi değerlendirmişler ve bazal değerlere göre Freud's adjuvanı enjeksiyonu sonrası aldıkları ölçümlerde % 50 oranında düşüşü allodini olarak kabul etmişlerdir. Benzer şekilde, Aksu ve ark. (115) tavşanlarda yaptıkları çalışmada, siyatik sinirin bağlanması yöntemiyle nöropatik ağrı modeli oluşturmuşlar ve mekanik stimulusa pençe çekme süresini operasyon

öncesi ve postoperatif 4 hafta boyunca ölçmüşlerdir. Aksu ve ark. operasyon öncesi 63.5 gramdan operasyon sonrası 29.3 grama düşüşü allodini ve hiperaljezi olarak kabul etmişlerdir. Biz çalışmamıza başlamadan önce yapmış olduğumuz pilot çalışmada, elektronik algometre ile 4 gr ve altındaki uyarıların ağrı stimulusu oluşturmadığını belirledik. Çalışmanın bundan sonraki aşamalarında da allodini tespitinde yeterince sakinleştirilmiş hayvanlarda 4 gr ve altındaki uyarıya verilen cevabı allodini olarak kabul etmeyi uygun bulduk.

Hayvan modellerinde termal hiperaljezi, radyant ısı testi (45-58.5 °C) ve hot plate testi ile ölçülebilir (113). Biz çalışmamızda, termal uyarıya pençe çekme sürelerini değerlendirebilmek için hot plate testini kullandık. Aksu ve ark. (115), 18 adet tavşanla yaptıkları bir çalışmada, tavşanların sol siyatik sinirlerini bağlamak yoluyla nöropatik ağrı oluşturmuşlardır. Yaptıkları bu çalışmada, cerrahi uygulanmadan önce hot plate testi ile ölçülen bazal değerleri 8.83 ± 0.75 saniye iken cerrahi uygulanmasından 10 gün sonra 4.50 ± 0.5 saniyeye düşmüştür ve nöropatik ağrı gelişimi lehine değerlendirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde bakteri öncesi hot plate testi ile alınan değerler sırasıyla Grup I'de 15.48 ± 1.07 saniye, Grup II'de 14.24 ± 2.04 saniye ve Grup III'de 13.56 ± 2.06 saniyeydi ve bu değerler bakteri enjeksiyonu sonrası 8. günde alınan ilk kontrol ölçümlerinde; Grup I'de 3.71 ± 1.11 saniye, Grup II'de 3.66 ± 1.15 saniye ve Grup III'de 3.05 ± 0.94 saniyeye düşüş gösterdi ve bu bulgular diskojenik ağrı gelişimi lehine değerlendirildi.

Çalışmamızda, mekanik hiperaljeziyi ve allodiniyi değerlendirmek amacıyla Aksu ve ark. (115) tarafından geliştirilen elektronik algometre kullanılmıştır. Bu elektronik algometre, mekanik hiperaljezi ve allodininin değerlendirilmesinde kullanılan von Frey filamentlerinin otomatikleştirilmiş bir versiyonudur. Daha subjektif bir yöntem olarak değerlendirebileceğimiz klasik von Frey' in aksine bu cihaz araştırmacıya ait faktörleri en aza indirmek ve ölçümleri 3000 grama kadar 0.1 gramlık bir hassasiyetle kaydedebilmektedir. Dong ve ark. (114) yaptıkları bir çalışmada, cargeenan kullanarak tavşanlarda inflamatuvar bir ağrı modeli oluşturmuşlar ve mekanik uyarıya pençe çekme süreleri bazal değerlerle kıyaslandığında cargeenan uygulaması sonrası değerler arasında anlamlı fark gözlemlemişler (67.64 'den 37.54 grama) ve bu bulguyu diskojenik ağrı gelişimi lehine yorumlamışlardır. Benzer şekilde Aksu ve ark. (115) tavşanların sol siyatik sinirlerini bağlamak suretiyle oluşturdukları nöropatik ağrı modelinde, geliştirdikleri elektronik algometre ile

mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerlerini cerrahi öncesi ve cerrahi sonrası 10. günde ölçmüşler ve 63.50 ± 8.1 gramdan 29.33 ± 9 grama yaklaşık %50 düşüş saptamışlar, bunu da nöropatik ağrı gelişimi lehine değerlendirmişlerdir. Çalışmamızda da bu bulgulara benzer şekilde mekanik uyarıya pençe çekme eşik değerleri, bakteri öncesi bazal değerler ve bakteri sonrası kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında Grup I'de 11.74 ± 0.82 gram, Grup II'de 12.83 ± 1.32 gram ve Grup III'de 12.55 ± 1.47 gramdan sırasıyla Grup I'de 3.64 ± 1.17 gram, Grup II'de 3.30 ± 0.47 gram ve Grup III'de 3.63 ± 0.47 grama düşüş göstermiş ve bu bulgular diskojenik ağrı gelişimi lehine değerlendirilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızda her iki yöntemle de elde ettiğimiz sonuçlar doğru orantılı olarak saptanmıştır.

Geçtiğimiz son on yıldır kronik bel ağrısı tedavisinde minimal invaziv perkütan tekniklerin kullanımına giderek artan bir ilgi mevcuttur. Bu artan ilgi, cerrahi travma ve cerrahi yöntemlere bağlı potansiyel komplikasyonlarla ilişkili olabilir. Perkütan prosedürler hastanede kalış süresini kısaltırlar ve ağrının tekrarlamasına neden olabilen cerrahiye bağlı skar dokusu oluşumunu önlerler (62,129).

Biz bu çalışmamızda diskojenik ağrı oluşturulan tavşanlarda, kronik bel ağrısı tedavisinde kullanımı gündemde olan iki yöntem olan intradiskal ozon enjeksiyonu ile intradiskal PRF'in etkinliklerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

İntradiskal ozon uygulaması, halen kullanılmakta olan minimal invaziv perkütan tedavi prosedürlerinden birisidir. Herniye disk volümünde azalma ve buna bağlı sinir kök kompresyonunun azalması, medikal ozonun intradiskal olarak uygulanmasındaki terapötik amaçtır. Disk hacminin azalması, damarlar üzerindeki disk basısının neden olduğu venöz stazı azaltmak suretiyle lokal mikrosirkülasyonu düzeltir ve oksijenizasyonu arttırır. Sinir köklerinin hipoksiye oldukça duyarlı olduğu düşünülürse bu etki, ağrı üzerine olumlu bir etki yaratabilir. Disk herniasyonunun tedavisinde medikal ozonun kullanılmasının diğer sebepleri, ozonun analjezik ve antienflamatuar etkileridir (88,130).

İntradiskal ozon uygulamalarında, ozon 1 mikrogram/ml'den 40 mikrogram/ml'ye kadar değişen konsantrasyonlarda güvenli bir şekilde kullanılabilir (131). İliakis ve ark. (132) in vivo tavşanlarda ve in vitro rezeke edilen insan diskleri ile yaptıkları deneysel çalışmalarla intradiskal ozon uygulamasının en uygun konsantrasyonunun 27-32 mikrogram/ml olduğunu göstermişlerdir. Bu konsantrasyonlarda ozon, diskin

nükleus pulposusunu oluşturan proteoglikanları aktive ederek 5 hafta içerisinde fibröz doku ile yer değiştiren matrix hücre rejenerasyonunu başlatır ve yeni kan hücreleri oluşumları görülür. Tüm bu olaylar hep birlikte disk volümünde azalma ile sonuçlanır. Bununla birlikte, Tian ve ark. (133) yaptıkları bir çalışmada, domuzlara intradiskal olarak 90 mikrogram/ml ozon uygulamışlar ve hayvanları 4 gruba ayırarak 1. günde, 1. haftada, 1. ayda ve 3. ayda hem davranışsal değişiklikleri hem de serebrospinal sıvıyı ve spinal kordu histopatolojik olarak incelemişlerdir. Araştırmacılar, herhangi bir davranışsal anormallik ve serebrospinal sıvı ve spinal kordun histopatolojisinde herhangi bir anormallik görülmediğini rapor etmişler ve intradiskal ozon uygulamasının bu yüksek konsantrasyonlarda dahi güvenilir olduğunu göstermişlerdir. Biz  alışmamızda etkinliği ve güvenilirliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmış olan dozlarda, 30 mikrogram/ml konsantrasyonda intradiskal ozon kullanmayı uygun bulduk.

Andreula ve ark. (88) medikal ozonun etkisini, 27 mikrogram/ml intradiskal ozon uygulandıktan sonra cerrahi mikrodisektomi uygulanan 5 hastadan alınan histolojik disk örneğini inceleyerek göstermişlerdir. Bu çalışmada spesifik bulgu olarak nükleus pulposus matriksinde dehidratasyon, kollajen fiberlerin oluşumu ve disk mumifikasyonunda gerileme olarak gözlemlenmiştir.

D'Erme ve ark. (134) yaptıkları bir çalışmada, lomber disk herniasyonu nedeniyle kronik bel ağrısı şikayeti olan 1000 hastaya 20-30 mikrogram/ml konsantrasyonda 12 ml medikal ozon uygulamışlardır ve tedavi sonuçlarını klinik olarak ve BT ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 3 haftalık izlem sonunda yapılan BT ile hastaların % 82'sinde radyolojik olarak düzelme ve % 68'inde ise klinik olarak düzelme rapor edilmiştir. Oh ve ark. (135), yaptıkları bir diğer çalışmada lomber disk herniasyonu olan 68 hastaya 30 mikrogram/ml 10 ml intradiskal ozon uygulamışlar ve tedavi sonuçlarını 6 ay sonra klinik olarak ve MR görüntüleme yoluyla değerlendirmişlerdir. İşlem sonrası 6 ay sonra yapılan değerlendirmede klinik memnuniyet oranı % 80.9 idi ve bulgular MR bulguları ile korelasyon göstermekteydi.

Gallucci ve ark. (136) kronik bel ağrısı şikayeti olan 159 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, intradiskal ve intraforaminal steroid ve lokal anestezi enjeksiyonu tedavisinin etkinliği ile bu tedaviye eklenen intradiskal ve intraforaminal ozon tedavisinin etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Birinci gruptaki 77 hastaya, 1 ml

epidural alana ve 1 ml intradiskal bölgeye olmak üzere toplam 2 ml triamcinolone acetonide (40 mg/ml Kenakort) ve 2 ml epidural alana ve 1 ml intradiskal bölgeye olmak üzere 2-4 ml % 2'lik ropivacaine enjekte edilmiştir. İkinci gruptaki 82 hastaya ise bu tedaviye ek olarak 28 mikrogram/ml konsantrasyonda 5-7 ml intraforaminal ve 5-7 ml intradiskal ozon enjekte edilmiştir. Tedavi sonuçları 6 ay sonra değerlendirilmiş ve birinci gruptaki hastalarda başarı oranı % 47 iken ozon uygulanan ikinci grupta bu oran % 74 olarak tespit edilmiştir.

Bonetti ve ark.'nın (137) steroid enjeksiyonu tedavisi ile ozonun etkinliklerini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada, 150 hasta steroid enjeksiyonu ile, 156 hasta ise intradiskal ozon enjeksiyonu ile tedavi edilmiştir. Bu hasta grupları kısa (1 hafta), orta (3 ay) ve uzun (6 ay) dönem sonuçları açısından değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, kısa, orta ve uzun dönem sonuçları açısından oksijen-ozon tedavisinin steroid tedavisine göre daha etkin olduğunu rapor etmişlerdir.

Muto ve ark. (138) disk hernisi nedeniyle kronik bel ağrısı şikayeti olan 2200 hastaya 30 mikrogram/ml konsantrasyonda 3-4 intradiskal ve 10 ml intraforaminal ozon enjeksiyonu uygulamışlardır. Hastalara tedavi öncesi en az 2 ay süreyle ilaç tedavisi ve fizik tedavi uygulanmıştır. Ozon tedavisi sonrası modifiye Mac Nab metodu ile değerlendirilen tedavi sonuçlarına göre 6. ayda % 80 olan başarı oranı, 18. ayda % 75 oranına düşmüştür. BT görüntüleme ile hastaların % 63'ünde disk herniasyonunun boyutunda azalma tespit edilmiştir. Hastaların kısa ve uzun dönem değerlendirmelerinde herhangi bir nörolojik veya enfeksiyöz komplikasyon rapor edilmemiştir. Araştırmacılar, intradiskal ozon tedavisinin kronik bel ağrısı tedavisinde güvenilir ve etkin bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır ve % 20 başarısız olunan hasta grubunda ise başarısızlığın en çok kalsifiye herniye diski, rekürren herniye diski ve spinal kanal stenozu olan hastalarda görüldüğünü tespit etmişlerdir.

Ozon tedavisine bağlı gelişen komplikasyonlar nadirdir. Bununla birlikte, Lo Giudice ve ark. (139), disk herniasyonu sebebiyle intradiskal ozon uygulaması sonrası gelişen bileteral görme kaybı ve retinal hemoraji vakasını rapor etmişlerdir. Ginanneschi ve ark. (140), kronik bel ağrısı şikayeti nedeniyle 10 mikrogram/ml intradiskal ozon uyguladıkları bir hastada gelişen ventral ve dorsal kök yaralanması olgusunu rapor etmişlerdir.

Gazzeri ve ark. (141) 57 yaşında erkek hastaya, lumbar disk herniasyonu nedeniyle intradiskal ozon uygulamışlardır; tedaviden 3 gün sonra hastada fulminan septisemi tablosu gelişmiştir. Araştırmacılar bu tabloyu, işlem esnasında mevcut olan lokal enfeksiyondan direkt inokülasyona bağlamışlardır. Yapılan çalışmalarda rapor edilen bu nadir komplikasyonlara rağmen, ozon tedavisine bağlı gelişen komplikasyonlar nadirdir ve intradiskal kortikosteroid uygulaması gibi diğer minimal invaziv prosedürler ile karşılaştırıldığında etkinliğinin daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu sebeplerden, biz çalışmamızda kronik bel ağrısı tedavisinde kullanılan yöntemlerden olan intradiskal PRF uygulaması ile intradiskal ozon uygulamasının etkinliklerini karşılaştırmayı uygun bulduk.

Radyofrekans termokoagulasyon (RF), trigeminal nevralji, kronik bel ağrısı, postherpetik nevralji ve kompleks rejyonel ağrı sendromu gibi bir çok kronik ağrılı durumda ağrıyı azaltmak amacıyla 25 yılı aşkın bir süredir klinik olarak kullanılan minimal invazif tedavi prosedürlerinden bir diğeridir. RF, kronik ağrı kontrolünde selektif sinir harabiyeti oluşturmaının en etkili yollarından birisidir. Klinikte kullanılan iki çeşit RF yöntemi bulunmaktadır. CRF’de ısı ile doku hasarı oluşturulurken, PRF tekniği klinik olarak nondestrüktif bir uygulamadır. Literatürde, PRF ve CRF ile yapılan birçok çalışma bulunmakla birlikte her iki yöntemin de etkinlikleri halen tartışmalıdır (121,142).

Chao ve ark. (143) disk herniasyonu ve geçirilmiş başarısız cerrahi nedeniyle servikal ve lumbar radiküler ağrısı olan 154 hastada yaptıkları çalışmada, hastalara 120 sn 42 °C PRF uygulamışlardır. Hastalar bir yıllık dönem boyunca hem nörolojik açıdan hem de *Visual Analog Skala* (VAS) esas alınarak klinik düzelme açısından değerlendirilmişlerdir. Değerlendirmenin her döneminde hastaların % 50’sinden fazlasında klinik düzelme saptanmıştır ve en iyi sonuçlar postoperatif 1. aydaki değerlendirme sonuçlarında rapor edilmiştir. İşleme bağlı herhangi bir komplikasyon rapor edilmemiştir. Araştırmacılar, PRF uygulamasının servikal ve lumbar radiküler ağrı tedavisinde güvenilir ve etkin bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varmışlardır.

Kroll ve ark. (144) yaptıkları çalışmada, kronik bel ağrısı şikayeti olan 50 hastayı randomize olarak iki gruba ayırmışlar, bir gruba 75 sn 80 °C CRF, diğer gruba ise 120 sn 42 °C PRF uygulamışlardır ve CRF uygulaması ile PRF uygulamasının etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Hastalar işlem öncesi ve sonrasında 3. ayda VAS ve *Oswestry Low Back Pain and Disability Questionnaire* (OSW) esas alınarak

linik düzelme açısından değerlendirilmiştir. VAS ve OSW skorları değerlendirildiğinde, her iki grupta da anlamlı düzelme gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, her iki yöntemin de kronik bel ağrısı tedavisinde etkin olduğunu ve PRF uygulaması ile CRF uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını rapor etmişlerdir.

Tsou ve ark. (145) yaptıkları çalışmada, disk hernisi ve başarısız bel cerrahisi nedeniyle kronik bel ağrısı şikâyeti olan 127 hastaya PRF uygulamışlardır ve postoperatif 3 yıllık dönem süresince hastaları VAS ile değerlendirmişlerdir. VAS ile değerlendirilen araştırma sonuçlarına göre en iyi sonuçların 3. aydaki değerlendirmede olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar, PRF uygulamasının kronik bel ağrısı tedavisinde güvenli ve etkin bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır.

Bu bulgularla çelişkili olarak, Kvarstein ve ark. (146) kronik bel ağrısı şikâyeti olan 20 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastaları iki gruba ayırmışlardır ve bir gruba RF uygulamışlar, diğer gruba ise RF kanülü yerleştirmişler ancak herhangi bir işlem yapmamışlardır. Hastalar 12 aylık dönem boyunca OSW esas alınarak klinik açıdan değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, RF grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

Radyofrekans termokoagülasyon yönteminin kronik ağrı tedavisindeki yeri halen tartışmalı olmakla birlikte, başarısını net olarak ortaya çıkaran randomize kontrollü çalışmalar henüz yeterli değildir. Biz çalışmamızda, diskojenik ağrı tedavisindeki etkinliği daha yüksek olduğu çalışmalarla gösterilen PRF yöntemini kullanmayı tercih ettik.

RF, ısıyı kullanarak kontrollü doku destrüksiyonu (termokoagülasyon) yapar ve böylece sinir hasarının klinik işaretlerine sebep olmaksızın ağrı transmisyonunu modüle ederek ağrıyı azaltır. Uygun medikal ve fiziksel tedaviye cevap vermeyen ağrılı hastalar için perkütan, minimal invazif bir yöntem olarak sınıflandırılır. Ancak bu prosedür, dokunun termal destrüksiyonunu içerdiğinden dolayı, bitişik nöral dokuda uzun süreli ve hatta kalıcı sensöryal ve motor kayıp riskini beraberinde getirmektedir. Bu sorun mümkün olduğunca C liflerine selektif olarak RF tedavisi yapılması ve miyelinli liflerin korunmasıyla sınırlandırılmaya çalışılmıştır. Ancak buna rağmen RF tedavisi sonrası nadiren de olsa nöropatik ağrı oluşumuna neden olabilmektedir (73,147,148).

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 (78) yayımladıkları bir çalışmada servikal arka kök gangliyonlarına CRF 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 miyelinsiz ve miyelinli sinir lifleri üzerindeki selektif etkisine bağlanmaya çalışılmış, ancak yapılan yeni çalışmalar ile böyle bir etki gösterilememiştir (149).

Önceki çalışmalarda, CRF uygulamasının miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinde ya da her ikisinde birden yapısal bazı hasarlara sebep olduğuna dair bulgular vardır. Erdine ve ark. (150) tavşan dorsal root ganglionu üzerinde CRF ve PRF etkilerini araştırdıkları çalışmalarında CRF, PRF, kontrol ve Sham olmak üzere 4 grup oluşturmuşlardır; CRF 67 °C 60 saniye ve PRF 120 saniye ile, oluşan ısı 42 °C geçmemek koşuluyla uygulamışlardır. Uygulamadan 2 hafta sonra yapılan incelemelerde, ışık mikroskopide hiç bir lenf bezi hücresi, miyelinli ve miyelinsiz sinir hücresinde hasara rastlamamışlardır. Podhajsky ve arkadaşları (151) yaptıkları bir çalışmada, dorsal kök ganglionlarına ve siyatik sinirlerine 42 °C PRF uyguladıkları ratları histopatolojik olarak incelemişlerdir. Araştırmacılar, fibroblast aktivasyonu, kollajen birikimi ve endonöral ödemle karakterize subklinik değişiklikler gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte bu bulgular siyatik sinir spesmenlerinde 7 gün sonra ve dorsal kök ganglion spesmenlerinde ise 21 gün sonra normale dönmüştür.

De Louw ve ark. (149), keçilerin dorsal kök ganglionlarına 67 °C CRF uygulamışlardır. Araştırmacılar, 2 hafta sonra doku örneklerini incelemişler ve sinir liflerinde rejenerasyon ve satellit hücre proliferasyonuna ait bulgular gözlemlemişlerdir; bununla birlikte doku hasarı bulgularına rastlamamışlardır.

Bu sonuçlarla çelişkili olarak Tun ve ark. (152) ratlarda yaptıkları bir çalışmada, CRF ve PRF' in histopatolojik etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar ratları gruplara ayırarak 120 sn 42 °C PRF, 120 sn 42 °C CRF ve 60 sn 70 °C CRF uygulamışlardır. Sonuç olarak, miyelinsiz sinir lifleri tüm gruplarda normal olarak değerlendirilmiş, miyelinize aksonlar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde ise en iyi sonuçlar PRF grubunda görülürken 70 °C CRF grubunda ise Grade 4 (en kötü) sonuçlar gözlenmiştir. PRF grubunda hiç bir miyelinize aksonda ciddi dejenerasyon

gözlenmezken, en ciddi değişiklik myelin konfigürasyonunda ayrışma olarak rapor edilmiştir. Araştırmacılar, 120 sn 42 °C PRF' in güvenilir olduğunu, bu derecelerde dahi PRF' in myelin aksonlarında ayrışmaya neden olabileceğini, bununla birlikte tüm bu değişikliklerin reversible olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bulguları göz önünde bulundurularak biz de çalışmamızda 120 sn 42 °C PRF uygulamayı uygun bulduk.

Slappandel ve ark. (80), dorsal kök ganglionuna RF uygulaması yapılan 61 hastanın (29 hastaya 40°C ve 32 hastaya 67°C) 3 ay sonra VAS esas alınarak yapılan ağrı sorgulamasında, ağrının her iki grupta da benzer düzeyde azaldığını izlemişlerdir. Her gruptan hastaların % 50'sinde VAS 2 puan azalmıştır. Bu çalışma RF uygulamalarının analjezik etkinliğinin ısının yarattığı doku hasarından kaynaklanmayabileceğini ilk olarak akla getirmiş ve PRF tekniğinin bulunmasına kadar giden araştırmaları başlatmıştır.

Sluijter ve ark. (79) tarafından tanımlanan, RF sinyallerinin kısa atımlar şeklinde RF lezyon jeneratöründen çıkıp RF elektrotları ile nöral dokuya verildiği PRF' tir. PRF tedavisi 1 saniyede her biri 20 milisaniyelik değişen akım doğuran 2 patlamadan oluşur. Değişen akımın frekansı 500 kHz' dir; 20 ms' lik aktif fazı 480 ms' lik bir sessiz periyot takip eder. Böylece ortaya çıkan ısının ortamdan uzaklaşmasına izin verilir. Akım genellikle 45-50 voltur fakat elektrot uç ısı 42 °C'yi geçerse hücre hasarını engellemek için düşürülür (153).

Biz bu çalışmamızda, 50 voltluk akım kullandık ve hiçbir denekte elektrot uç ısı 42°C' nin üzerine çıkmadı. PRF' de RF akım süreleri yalnızca küçük zaman aralıklarındaki atımlardan oluştuğu için, ortalama doku ısı aynı RF voltajlarında ve aynı elektrotlarla klasik RF' den daha düşük derecelere çıkar. Aynı sebepten, PRF'de, ortalama doku ısı *“lethal temperature range”* (45-50°C)' e ulaşmaksızın klasik RF' den daha yüksek RF voltajları kullanılabilir. Bundan dolayı PRF nontermal veya nondestrüktif bir süreç olarak tanımlanır (154).

PRF tedavisinin ağrı üzerindeki etki mekanizması halen net olarak aydınlatılamamıştır. Higuchi ve ark. (73) ratların dorsal kök gangliyonlarına PRF uygulamışlar ve dorsal kök gangliyonuna 120 sn uygulanan PRF' in spinal kord gri madde süperfisyal laminada c-fos ekspresyonunu aktive ettiğini göstermişlerdir. CRF uygulamasında ise bu etki görülmemiştir. Bununla birlikte, Van Zundert ve ark.

(153) da dorsal kök gangliyonuna 120 sn ve 8 dk uygulanan PRF uygulamışlar ve spinal kord gri cevherde c-fos ekspresyonu görülmediğini ve nöronal aktivite yönünden fark olmadığını saptamışlardır.

PRF'in hangi endikasyonlarda ve bölgelerde ne kadar sürelerde uygulanacağına yönelik, randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmiş net bir bilgi yoktur. Fakat klinik pratikte 120 sn süresince uygulanması yaygındır. Munglani (155) ise nöropatik ağrılı hastalarında 120 sn süre ile dorsal kök gangliyonuna uyguladığı PRF ile klinik etkinlik sağlamıştır. Cohen ve ark. (117), torakotomi sonrası nöropatik ağrısı olan hastalarda PRF ile farmakoterapinin etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla 42 °C 120 sn ve 8 dk PRF uygulamışlardır. Araştırmacılar, PRF ile farmakoterapiye göre daha iyi sonuçlar elde edildiğini göstermişlerdir; 120 sn PRF' in nöronlar üzerindeki morfolojik ve histopatolojik etkileri incelendiğinde ise, minimal destrüktif olduğu gözlemlenmiştir (150,151). Bu sebeplerden dolayı biz çalışmamızda 120 sn' lik PRF süresini uygun bulduk ve uygulama sonrası PRF grubunda 14. gün ve ozon grubunda 21. günden itibaren başlayan ve giderek artan antihiperalezik ve antiallodinik etkinlik gözlemledik. Daha kısa veya daha uzun sürelerde ortaya çıkabilecek antihiperalezik etkinlik ise, ileri çalışmalarla araştırılması gereken bir konudur.

Sonuç olarak, diskojenik ağrı tedavisinde kullanımı gündemde olan intradiskal PRF ve intradiskal ozon enjeksiyonunun etkinliklerini karşılaştırdığımız çalışmamızda, her iki yöntemin de diskojenik ağrı üzerine etkin olduğunu ve etkinlikleri arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığını gözlemledik.

6. SONUÇLAR

- 1.** İntradiskal pulse radyofrekans termokoagülasyon yönteminin diskojenik ağrı tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu saptanmıştır.
- 2.** İntradiskal ozon enjeksiyonu diskojenik ağrı tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi olduğu saptanmıştır.
- 3.** Minimal invaziv tedavi prosedürlerinden olan intradiskal pulse radyofrekans termokoagülasyon ve intradiskal ozon enjeksiyonunun diskojenik ağrı tedavisinde birbirlerine herhangi bir üstünlükleri bulunmadığı saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007. s. 651- 664.
2. Dijken CB, Wiklund AF, Hildingson C. Low back pain, lifestyle factors and physical activity: A population- based study. J Rehabil Med 2008; 40:864-9.
3. Tsuji T, Matsuyama Y, Sato K et al. Epidemiology of low back pain in elderly: correlation with lumbar lordosis. J Orthop Sci 2001; 6:307-311.
4. Krismer M, van Tulder M. Low back pain (non-spesific). Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007; 21:77-91.
5. Ehrlich GE. Low back pain. Bulletin of World Health Organization 2003; 81:671-6.
6. Borenstein DG. Chronic low back pain. Rheum Dis Clin North Am. 1996; 22:439-456.
7. Kallewaard JW, Terheggen MAMB, Groen GJ et al. Discogenic low back pain. Pain Practice 2010; 10:560-79.
8. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. IASP Press Seattle 1994. p. 394.
9. Erdine S. Ağrı. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2000. s. 12-9.
10. Warren KA, Rothenberg R. The nature of pain: Pathophysiology. JCR: J Clin Rheumatol 2005; 11:11-5.
11. Harden RN. Chronic neuropathic pain mechanisms, diagnosis and treatment. Neurologist 2005; 11:111-22.
12. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet 1999; 353:1959-64.
13. Jermyn RT. A nonsurgical approach to low back pain. JAOA 2001; 101:6-11.
14. Tulder M, Becker A, Bekkering T et al. European guidelines for the management of acute non-specific low back pain in primary care. Eur Spine J 2006; 15:169-91.

15. de Vet HCW, Heymans MW, Dunn KM et al. Episodes of low back pain. *Spine* 2002; 27:2409-16.
16. Erdine S. Ağrı. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2007. s. 423.
17. Özcan Yıldız E. Bel Ağrısı. In: Beyazova M., Gökçe- Kutsal Y, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi, Ankara 2000. s. 1465-83.
18. Manek NJ, MacGregor AJ. Epidemiology of back disorders: prevalence, risk factors and prognosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17:134-40.
19. Koes BW, van Tulder MW, Thomas S. Diagnosis and treatment of low back pain. *BMJ* 2006; 332:1430-4.
20. Karababa AO. Epidemiology of low back pain. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics* 2010; 3:1-7.
21. Adams MA, Freeman BJ, Morrison HP, Nelson IW, Dolan P. Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration. *Spine* 2000; 25:1625-36.
22. Jaffray D, O'Brien JP. Isolated intervertebral disc resorption. A source of mechanical and inflammatory back pain? *Spine* 1986; 11:397-401
23. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve-injured rats. *Pain* 1983; 17:321-39.
24. Davis RA. A long-term outcome analysis of 984 surgically treated herniated lumbar discs. *J Neurosurgery* 1994; 80:415-20.
25. Nygaard OP, Kloster R, Dullerud R, Jacobsen EA, Mellgren SI. No association between peridural scar and outcome after lumbar discectomy. *Acta Neurochir.* 1997; 139:1095-100.
26. Vogelsang JP, Finkenstaedt M, Vogelsang M, Markakis E. Recurrent pain after lumbar discectomy: The diagnostic value of peridural scar on MRI. *Eur Spine J* 1999; 8:475-9.
27. Nygaard OP, Kloster R, Solberg T. Duration of leg pain as a predictor of outcome after surgery for lumbar disc herniation a prospective cohort study with 1-year follow up. *J Neurosurg.* 2000; 92:131-4.

28. Beaman DN, Graziano GP, Glover RA, Wojtys EM, Chang V. Substans P innervation of lumbar spine facet joints. *Spine* 1993; 18:1044-9.
29. Schwarzer A, Wang S, Bogduk N, McNaught P, Laurent P. Prevalance and clinical features of lumbar zygoapophyseal joint pain: A study in an Australian population with chronic low back pain. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54:100-6.
30. Schwartz AC, Aprill CN, Derby R, Kine J. The false-positive rate of uncontrolled diagnostic of lumbar zygoapophyseal joints. *Pain* 1995; 58:195-200.
31. Peterson CK, Bolton JE, Wood AR. A cross-sectional study correlating lumbar spine degeneration with disability and pain. *Spine* 2000; 25:218-23.
32. Fukui S, Ohseto K, Shiotani M et al. Distribution of reffered pain from the lumbar zygoapophyseal joints and dorsal rami. *Clin J Pain* 1997; 13:303-7.
33. Samedá H, Takahashi Y, Takahashi K et al. Primary sensory neurons with dichotomizing axons projecting to the facet joint and the sciatic nerve in rats. *Spine* 2001; 26:1105-9.
34. Coppes MH, Marani E, Thomeer RT, Groen GJ. Innervation of “painful” lumbar discs. *Spine* 1997; 22:2342-9.
35. Slipman CW, Patel RK, Zhang L et al. Side of symptomatic annular tear and site of low back pain. Is there a correlation? *Spine* 2001; 26:165-9.
36. Schwartz AC, Aprill CN, Derby R, Fortin J, Kine G, Bogduk N. The prevalence and clinical features of internal disc disruption in patients with chronic low back pain. *Spine* 1995; 20:1878-83.
37. Erdine S. Ağrı. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2000. s. 372-8.
38. Galluzzi KE. Management of Neuropathic Pain. *J Am Osteopath Assoc* 2005; 105:12-9.
39. Jackson KJ. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain. *Pain Practice* 2006; 6:27-33.
40. Piperno M, le Graverand MPH, Reboul P et al. Phospholipase A2 activity in herniated lumbar discs. *Spine* 1997; 22:2061-5.

41. Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin I, Stefanovic-Racic M, Evans CH. Herniated cervical intervertebral disc spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6 and prostaglandin E2. *Spine* 1995; 20:2373-8.
42. Nygaard OP, Mellgren SI, Osterud B. The inflammatory properties of contained and noncontained lumbar disc herniation. *Spine* 1997; 22:2484-8.
43. Harrington JF, Messier AA, Bereiter D, Barners B, Epstien MH. Herniated lumbar disc material as a source of free glutamate available to affect pain signals through the dorsal root ganglion. *Spine* 2000; 25:929-36.
44. Rothoerl RD, Woertgen C, Holzschuh M, Rueschoff J, Brawanski A. Is there a clinical correlate to the histological evidence of inflammation in herniated lumbar disc tissue? *Spine* 1998; 23:1197-200.
45. Woertgen C, Rothoerl RD, Brawanski A. Influence of macrophage infiltration of herniated lumbar disc tissue on outcome after disc surgery. *Spine* 2000; 25:871-5.
46. Haro H, Shinomiya K, Komori H et al. Upregulation expression of chemokines in herniated nucleus pulposus resorption. *Spine* 1996; 21:1647-52.
47. Maher CO, Henderson FC. Lateral exit-zone stenosis and lumbar radiculopathy. *J Neurosurg.* 1999; 90:52-8.
48. Albeck MJ, Taher G, Lauritzen M, Trojaborg W. Diagnostic value of electrophysiological tests in patients with sciatica. *Acta Neurol Scand* 2000; 101:249-54.
49. Glomsrod B, Lonn JH, Soukup MG et al. "Active back school", prophylactic management for low back pain: Three-year follow-up of a randomized, controlled trial. *J Rehabil Med* 2001; 33:26-30.
50. Malanga G, Wolff E. Evidence-informed management of chronic low back pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, and simple analgesics. *The Spine J* 2008; 8:173-84.

51. Chou R, Huffman LH. Medications for Acute and Chronic Low Back Pain: A Review of the Evidence for an American Pain Society/American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2007; 147:505-14.
52. Roelofs PDDM, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJPM, van Tulder MW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: An updated Cochrane review. *The Spine J* 2008; 33:1766-74.
53. Schofferman J, Mazanec D. Evidence-informed management of chronic low back pain with opioid analgesics. *The Spine J* 2008; 8:185-94.
54. Berry P, Covington E, Dahl J, Katz J, Miaskowski C. Pain: Current understanding of assessment, management, and treatments. National Pharmaceutical Council (NPC) Monograph, 2001. P. 1-6. Webadres: http://www.npcnow.org/App_Themes/Public/pdf/Issues/pub_related_research/pub_quality_care/Pain-Current-Understanding-of-Assessment-Management-and-Treatments.pdf (Erişim tarihi: 19 Nisan 2011)
55. Maclaren JE, Gross RT, Sperry JA, Boggess JT. Impact of opioid use on outcomes of functional restoration. *Clin J Pain* 2006; 22:392-8.
56. Gorman DJ, Kam PA, Brisby H, Diwan AD. When is spinal pain “neuropathic”? *Orthop Clin North Am* 2004; 35:73-84.
57. Chang V, Gonzales P, Akuthota V. Evidence-informed management of chronic low back pain with adjunctive analgesics. *The Spine J* 2008; 8:21-7.
58. Verbunt JA, Sieben J, Vlaeyen JWS, Portegijs P, Knottnerus JA. A new episode of low backpain: who relies on bed rest? *Eur J Pain* 2008; 12:508-16.
59. Rozenberg S, Delval C, Rezvani Y et al. Bed rest or normal activity for patients with acute low back pain: a randomized controlled trial. *Spine* 2002; 27:1487-93.
60. Postacchini F. Results of surgery compared with conservative management for lumbar disc herniations. *Spine* 1996; 21:1383-7.
61. Smith SE, Darden BV, Rhyne AL, Wood KE. Outcome of unoperated discogram-positive low back pain. *Spine* 1995; 20:1997-2000.

62. Gautam S, Rastogi V, Jain A, Singh AP. Comparative Evaluation of Oxygen-Ozone Therapy and Combined Use of Oxygen-Ozone Therapy with Percutaneous Intradiscal Radiofrequency Thermocoagulation for the Treatment of Lumbar Disc Herniation. *Pain Practice* 2011; 11:160-6.
63. Zhou YL, Abdi S. Diagnosis and minimally invasive treatment of lumbar discogenic pain: A review of the literature. *Clin J Pain* 2006; 22:468–81.
64. Yegül İ. Bel ağrısında perkütan girişimler. *Türkiye Klinikleri J Neurosurg-Special Topics* 2010; 3:102-10.
65. Buttermann GR. The effect of spinal steroid injections for degenerative disc disease. *Spine J.* 2004; 4:495-505.
66. Klein RG, Eek BC, O'Neill CW et al. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study. *Spine J.* 2003; 3:220-6.
67. Saal JA, Saal JS. Intradiscal electrothermal treatment for chronic discogenic low back pain: a prospective outcome study with minimum 1-year follow-up. *Spine* 2000; 25:2622-7.
68. Kloth DS, Fenton DS, Andersson GBJ, Block JE. Intradiscal Electrothermal Therapy (IDET) for the Treatment of Discogenic Low Back Pain: Patient Selection and Indications for Use. *Pain Physician* 2008; 11:659-68.
69. Andersson GB, Mekhail NA, Block JE. Treatment of Intractable Discogenic Low Back Pain. A Systematic Review of Spinal Fusion and Intradiscal Electrothermal Therapy (IDET). *Pain Physician* 2006; 9:237-48.
70. Manejias EM, Hu J, Tatli Y, Lutz GE. Lumbar Zygapophyseal Joint Radiofrequency Denervation: a Long-Term Clinical Outcome Study. *HSSJ* 2008; 4:180-7.
71. Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, Rosenquist RW. Nonsurgical Interventional Therapies for Low Back Pain. A Review of the Evidence for an American Pain Society Clinical Practice Guideline. *Spine* 2009; 34:1078-93.
72. Chandler G, Dalley G, Hemmer J, Seely T. Gray ramus communicans nerve block: novel treatment approach for painful osteoporotic vertebral compression fracture. *South Med J.* 2001; 94:387-93.

73. Higuchi Y, Nashold BS Jr, Sluijter M, Cosman E, Pearlstein RD. Exposure of the dorsal root ganglion in rats to pulsed radiofrequency currents activates dorsal horn lamina I and II neurons. *Neurosurgery* 2002; 50:850-5.
74. Mullan S, Hekmatpanah J, Dobbin G et al. Percutaneous intramedullary cordotomy utilizing the unipolar anodal electrolytic lesion. *J Neurosurgery* 1965; 22:548-53.
75. Rosomoff HL, Carrol F, Brown J et al. Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy technique. *J Neurosurgery* 1965; 23:639-44.
76. Sweet WH, Wepsic JG. Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibres. *J Neurosurgery* 1974; 40:143-56.
77. Shealy CN. Percutaneous radiofrequency denervation of the lumbar facets. *J Neurosurgery* 1975; 43:448-51.
78. Van Kleff M, Spaans F, Dingemans WAAM et al. Effects and side effects of a radiofrequency lesion of the dorsal root ganglion in patients with cervical pain syndrome. *Pain* 1993; 52:49-53.
79. Sluijter ME, Cosman ER, Rittman WB, van Kleef M. The effects of pulsed radiofrequency field applied to the dorsal root ganglion: A preliminary report. *Pain Clinic* 1998; 11:109-17.
80. Slappendel R, Crul BJ, Braak GJ et al. 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.
81. Letcher FS, Goldring S. The effect of radiofrequency current and heat on peripheral nerve action potential in the cat. *J Neurosurgery* 1968; 29:42-7.
82. Van Kleff M. Radiofrequency lesions adjacent to the dorsal root ganglion for Cervicobrachial Pain: A Prospective Double Blind Randomized Study. *Neurosurgery* 1996; 38:1127-32.
83. Bogduk N, Macintosh J, Marsland A. Technical limitations to the efficacy of radiofrequency neurotomy for spinal pain. *Neurosurgery* 1987; 20:529-35.

84. Moringlane JR, Koch R, Schafer H et al. Experimental radiofrequency (RF) coagulation with computer-based online monitoring of temperature and power. *Acta Neurochir* 1989; 96:126-31.
85. Urrutia G, Kovacs F, Nishishinya MB, Olabe J. Percutaneous Thermocoagulation Intradiscal Techniques for Discogenic Low Back Pain. *Spine* 2007; 32:1146-54.
86. Ruiz- Lopez R. Radiofrequency for the treatment of chronic pain. In: Raj PP, eds. *Textbook of Regional Anesthesia*. Philadelphia, Churchill Livingstone, USA 2002. p. 619-45.
87. Rosenthal R. Use of Pulsed Radiofrequency in Clinical Practice. *Pract Pain Management* 2009; 9:11-23.
88. Andreula CF, Simonetti L, De Santis F et al. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Am J Neuroradiol*. 2003; 24:996-1000.
89. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm*. 2004; 13:3-11.
90. Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy. state of the art. *Arch Med Res*. 2006; 37:425-35.
91. Rowland FS. Stratospheric ozone depletion. *Philos Trans R Soc Lond Biol sci*. 2006; 361:769-90.
92. Wright ES, Dziedzic D, Wheeler CS. Cellular, biochemical and functional effects of ozone: new research and perspectives on ozone health effects. *Toxicol Lett*. 1990; 51:125-45.
93. Rubin MB. The history of ozone. *Bull Hist Chem*. 2001; 26:40-56.
94. Travagli V, Zanardi I, Silvietti A, Bocci V. Physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. *Int J Biol Macromol*. 2007; 4:1504-11.
95. Mustafa MG. Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Radical Biol Med*. 1990; 9:245-65.
96. Schaur RJ. Basic aspects of the biochemical reactivity of 4-hydroxynonenal. 2003; 24:149-59.

97. Trachootham D, Lu W, Ogasawara MA, Nilsa RD, Huang P. Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal*. 2008; 10:1343-74.
98. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001; 54:176-86.
99. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: Release of factors from human endothelial cells. *Mediators Inflamm* 2000; 9:271-6.
100. Bocci V. *Ozone. A New Medical Drug*. Dordrecht, The Netherlands 2005. p. 37-66.
101. Khanna S, Roy S, Bagchi D. Up Regulation Of Oxidant-Induced VEGF Expression In Cultured Keratinocytes By A Grape Seed Proanthocyanidin Extract *Free Radic. Biol. Med* 2001; 31:31-42.
102. Sakazaki F, Kataoka H, Okuno T. Ozonated olive oil enhances the growth of granulation tissue in a mouse model of pressure ulcer *Ozone. Science & Engineering* 2011; 29:503-7.
103. Valacchi G, Pagnin E, Okamoto T et al. Induction of stress proteins and MMP-9 by 0.8 ppm of ozone in murine skin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 305:741-6.
104. Thiele JJ, Traber MG, Tsang K, Cross CE, Packer L. In vivo exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin. *Free Radic Biol Med* 1997; 23:385-91.
105. Valacchi G, Fortino V, Bocci V. The dual action of ozone on the skin. *Br J Dermatol*. 2005; 153:1096-100.
106. Wu Z, Wei LX, Li J et al. Percutaneous treatment of non-contained lumbar disc herniation by injection of oxygen-ozone combination with collagenase. *Eur J Radiol* 2009; 72:499-504.
107. Gracer RI, Bocci V. Can the combination of localized ‘proliferative therapy’ with minor ozonated autohemotherapy restore the natural healing process. *Med Hypotheses* 2005; 65:752-9.
108. Wang LX, Wang ZJ. Animal and cellular models of chronic pain. *Adv Drug Deliv Rev*. 2003; 55:949-65.

109. Önal A. Algoloji Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004. s. 308-20.
110. Gazda LS, Milligan ED, Hansen MK et al. Sciatic inflammatory neuritis (SIN): Behavioral allodynia is paralleled by peri-sciatic proinflammatory cytokine and superoxide production. *J Peripher Nerv syst.* 2001; 6:111-29.
111. Chacur M, Milligan ED, Gazda LS et al. A new model of sciatic inflammatory neuritis (SIN): Induction of unilateral and bilateral mechanical allodynia following acute unilateral peri-sciatic immune activation in rats. *Pain* 2001; 94:231-44.
112. Eliav E, Herzberg U, Rudaa MA, Bennett GJ. Neuropathic pain from an experimental neuritis of the rat sciatic nerve. *Pain* 1999; 83:169-82.
113. Abbadie C, Lindia JA, Cumiskey AM et al. Impaired neuropathic pain responses in mice lacking the chemokine receptor CCR2. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100:7947-52.
114. Dong H, Sun H, Magal E et al. Inflammatory pain in the rabbit: A new, efficient method for measuring mechanical hyperalgesia in the hind paw. *J Neurosci Methods* 2008; 168:76-87.
115. Aksu R, Ugur F, Bicer C et al. The Efficiency of Pulsed Radiofrequency Application on L5 and L6 Dorsal Roots in Rabbits Developing Neuropathic Pain. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35:11-5.
116. Conaughty JM, Chen J, Martinez OV et al. Efficacy of Linezolid Versus Vancomycin in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Discitis: A Controlled Animal Model. *Spine* 2006; 31:830-2.
117. Cohen SP, Sireci A, Wu CL et al. Pulsed Radiofrequency of the Dorsal Root Ganglia is Superior to Pharmacotherapy or Pulsed Radiofrequency of the Intercostal Nerves in the Treatment of Chronic Postsurgical Thoracic Pain. *Pain Physician* 2006; 9:227-36.
118. Kim YS, Jeon BC, Kwon KY. Ozone Chemonucleolysis on the Lumbar Intervertebral Disc of the Rabbit. *J Korean Neurosurg Soc.* 2003; 34:570-4.
119. Carey TS, Garrett JM, Jackman A, Hadler N. Recurrence and care seeking after acute back pain. Results of a long term follow up study. *Medical Care* 1999; 37:157-64.

120. Wahlgren DR, Atkinson JH, Epping-Jordan JE et al. One-year follow-up of first onset low back pain. *Pain* 1997; 73:213-21.
121. Barrero LH, Hsu YH, Terwedow H et al. Prevalence and physical determinants of low back pain in a rural Chinese population. *Spine* 2006; 31:2728-34.
122. Weinstein JN, Gordon SL. Low Back Pain. A Scientific and Clinical Overview. California 1995. p. 479-90.
123. Lipson SJ, Muir H. Vertebral osteophyte formation in experimental disc degeneration: Morphologic and proteoglycan changes over time. *Arthritis Rheum* 1980; 23:319-24.
124. Obata K, Yamanaka H, Dai Y et al. Contribution of degeneration of motor and sensory fibers to pain behavior and the changes in neurotrophic factors in rat dorsal root ganglion. *Exp Neurol* 2004; 188:149-60.
125. Wang F, Ni B, Zhu Z et al. Intradiscal vancomycin-loaded PLGA microsphere injection for MRSA discitis: an experimental study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011; 131:111-9.
126. Choi J, Kim WM, Yoon MH, Lee HG. Antiallodynic Effect of Thalidomide and Morphine on Rat Spinal Nerve Ligation-induced Neuropathic Pain. *Korean J Pain* 2010; 23:172-8.
127. Lee BJ, Choi SS, Ahn EH et al. Effect of Perioperative Perineural Injection of Dexamethasone and Bupivacaine on a Rat Spared Nerve Injury Model. *Korean J Pain* 2010; 23:166-71.
128. Lee M, Kim BJ, Lim EJ et al. Complete Freund's Adjuvant-Induced Intervertebral Discitis as an Animal Model for Discogenic Low Back Pain. *Anesth Analg*. 2009; 109:1287-95.
129. Welch WC, Gerszten PC. Alternative strategies for lumbar discectomy: intradiscal electrothermy and nucleoplasty. *Neurosurg Focus* 2002; 13:7-19.
130. Suguro T, Degema JR, Bradford DS. The effects of chymopapain on prolapsed human intervertebral disc. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 213:223-31.

131. Alexandre A, Coro L, Azuleos A et al. Intradiscal injection of oxygen-ozone gas mixture for the treatment of cervical disc herniations. *Acta Neurochir Suppl* 2005; 92:79-82.
132. İliakis E, Valadakis V, Vynios DH, Tisiganos CP, Agapitos E. Rationalization of the activity of Medical ozone on Intervertebral disc: A histological and biochemical study. *Riv Neuroradiol* 2001; 14:23-30.
133. Tian JL, Zhang JS, Xiao YY et al. Changes of CSF and Spinal pathomorphology after High Consantration Ozone injection into the subarachnoid Space: An Experimental Study in Pigs. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:1051-4.
134. D'Erme M, Scarchilli A, Artale AM. Ozone therapy in lumbar sciatic pain. *Radiol Med* 2000; 95:21-4.
135. Oh HS, Jeon BC, Park YS, Chun TS, Kim NK. Outcome Assesment of Ozone Chemonucleolysis Using Magnetic Resonance Image Scan in the Patients with Lumbar Disc Herniation. *Kor J Spine* 2005; 2:262-5.
136. Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L et al. Sciatica: Treatment with Intradiscal and Intraforaminal Injections of Steroid and Oxygen-Ozone versus Steroid Only. *Radiology* 2007; 242:907-13.
137. Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B et al. Intraforaminal O₂-O₃ versus Periradicular Steroidal Infiltrations in Lower Back Pain: Randomized Controlled Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26:996-1000.
138. Muto M, Andreula C, Leonardi M. Treatment of herniated lumbar disc by intradiscal and intraforaminal oxygen-ozone (O₂-O₃) injection. *J Neuroradiol*. 2004; 31:183-9.
139. Lo Giudice G, Valdi F, Gismondi M, Prosdocimo G, de Belvis V. Acute Bilateral Vitreo-retinal Hemorrhages Following Oxygen-ozone Therapy for Lumbar Disk Herniation. 2004; 138:175-7.
140. Ginanneschi F, Cervelli C, Milani P, Rossi A. Ventral and dorsal root injury after oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Surg Neurol*. 2006; 66:619-21.

141. Gazzeri R, Galarza M, Neroni M, Esposito S, Alfieri A. Fulminating septicemia secondary to oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation. *Spine* 2007; 32:121-3.
142. Mortimer M, Wiktorin C, Pernol G, Svensson H, Vingard E. Sports activities, body weight and smoking in relation to low-back pain: a population-based case-referent study. *Scand J Med Sci Sports* 2001; 11:178-84.
143. Chao SC, Lee HT, Kao TH et al. Percutaneous pulsed radiofrequency in the treatment of cervical and lumbar radicular pain. *Surg Neurol*. 2008; 70:59-65.
144. Kroll HR, Kim D, Danic MJ et al. A randomized, double-blind, prospective study comparing the efficacy of continuous versus pulsed radiofrequency in the treatment of lumbar facet syndrome. *J Clin Anesth* 2008; 20:534-7.
145. Tsou HK, Chao SC, Wang CJ et al. Percutaneous pulsed radiofrequency applied to the L2 dorsal root ganglion for treatment of chronic low-back pain: 3-year experience. *J Neurosurg Spine* 2010; 12:190-6.
146. Kvarstein G, Mawe L, Indahl A et al. A randomized double-blind controlled trial of intra-annular radiofrequency thermal disc therapy-A 12-month follow-up. *Pain* 2009; 145:279-86.
147. Racz GB, Ruiz-Lopez R. Radiofrequency Procedures. *Pain Practice* 2006; 6:46-50.
148. Kornick C, Kramarich SS, Lamer TJ, Todd Sitzman B. Complications of lumbar facet radiofrequency denervation. *Spine* 2004; 29:1352-4.
149. de Louw AJ, Vles HS, Freling G et al. The morphological effects of a radio frequency lesion adjacent to the dorsal root ganglion (RF-DRG)-an experimental study in the goat. *Eur J Pain* 2001; 5:169-74.
150. Erdine S, Yucel A, Cimen A et al. Effects of pulsed versus conventional radiofrequency current on rabbit dorsal root ganglion morphology. *Eur J Pain* 2005; 9:251-6.
151. Podhajsky RJ, Sekiguchi Y, Kikuchi S, Myers RR. The histologic effects of pulsed and continuous radiofrequency lesions at 42 degrees C to rat dorsal root ganglion and sciatic nerve. *Spine* 2005; 30:1008-13.

152. Tun K, Cemil B, Gurcay AG et al. Ultrastructural evaluation of pulsed radiofrequency and conventional radiofrequency lesion in rat sciatic nerve. *Surg Neurol.* 2009; 72:496-500.
153. Van Zundert J, de Louw AJA, Joosten EAJ et al. Pulsed and continuous radiofrequency current adjacent to the cervical dorsal root ganglion of the rat induces late cellular activity in the dorsal horn. *Anesthesiology* 2005; 102:125-31.
154. Cosman ER, Cosman ER. Electric and thermal field effects in tissue around radiofrequency electrodes. *Pain Medicine* 2005; 6:405-24.
155. Munglani R. The longer term effect of pulsed radiofrequency for neuropathic pain. *Pain* 1999; 80:437-9.

T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Bilge ÇETİN'e ait " Diskojenik Ağrı Oluşturulan Tavşanlarda İntradiskal PRF ve İntradiskal Ozonun Etkinliklerinin Karşılaştırılması " adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :...../...../2011

İmza

Başkan : Prof. Dr. Adem BOYACI

Üye : Prof. Dr. Aliye ESMAOĞLU

Üye : Prof. Dr. Halit MADENOĞLU

Üye : Prof. Dr. Kudret DOĞRU

Üye : Doç. Dr. Fatih UĞUR