

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ

PROJE BAŞLIĞI

Nöropatik Ağrı Oluşturulan Tavşanlarda L4-L5 Dorsal Köke Aralıklı
Radyofrekans Uygulamasının Etkileri

Proje No: TSA-08-527

ID: 2354

Proje Türü

Araştırma

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Adı Soyadı

Yrd. Doç. Dr. Recep Aksu

Birimi/Bölümü

Tıp Fakültesi/ Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Araştırmacının Adı Soyadı

Yrd. Doç. Dr. Recep Aksu

Birimi/Bölümü

Tıp Fakültesi/ Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Ay 2010

KAŞSERİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	4
ABSTRACT	5
1. GİRİŞ	6
2. ARAÇ GEREÇ VE YÖNTEM	7
3. BULGULAR	10
4. TARTIŞMA	12
5. REFERANSLAR	15
6. TABLOLAR	18

Özet

Amaç: Bu çalışma tavşanlarda siyatik sinirde oluşturulan nöropatik ağrıya L₅-L₆ arka köke uygulanan pulsed RF in ağrı modülasyonu üzerine olan etkisini araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metod: Çalışmada 18 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanılarak 3 gruba ayrıldı. İşlem öncesi termal sensitivitesi Hot Plate Test (58,5°C) ile ayağını çekme süresi ve mekanik uyarıya ayağını çekme eşik değeri ise mekanik punktuat testi ile ölçüldü. Tavşanlara intramüsküler yolla 35 mg kg⁻¹ ketamin ve 5 mg kg⁻¹ xylazine vererek anestezi sağlandıktan sonra sol uyluğun yüksek seviyesinden trochanterin hemen distalinden küçük insizyonla girilerek sol siyatik sinir bulundu. Grup I ve Grup II'de 4-0 ipek sütür ile sıkıca bağlandı. Grup III ise sham grubu olarak alındı ve sol siyatik sinir bu grupta bağlanmadı. Her 3 grupta da cilt steril şekilde 3-0 ipek cilt sütürü ile kapatıldı.

10 gün sonra grupların her iki arka ayak plantar yüzünde termal ve mekanik uyarıya ayağını çekme süresi ve basınç eşik düzeylerine bakıldı.

Grup I tavşanların L₅ ve L₆ dorsal köküne puls RF kanülü yerleştirilerek ayrı ayrı 8 dk, 42 °C puls RF uygulandı. İşlemden sonra 4 hafta süreyle her hafta grupların ısı ve mekanik uyarıya yanıtlarına aynı yöntemlerle bakıldı.

Bulgular:

Sol siyatik sinir bağlandıktan 10 gün sonra Grup I ve Grup II'de Hot Plate ve mekanik uyarıya cevapları başlangıca göre düşüktü (p<0,005). Grup I tavşanlarda puls radiofrekans uygulandıktan 2 hafta sonra Hot Plate test ve 3 hafta sonra ise mekanik uyarıya cevapta başlangıca göre istatistiksel fark kalmamıştı (p>0,05). Grup II'deki düşüklük ise 4 hafta sonrasında da devam etti (p<0,001).

Sonuç: Tavşanlarda oluşturulan nöropatik ağrı sonucu oluşan hiperaljezi ve allodyninin puls RF uygulanması ile azaldığı görülmüştür. Puls RF injuri sinir fiberlerindeki ektopik nöronaldischarge 1 suprese ettiğini düşünmekteyiz.

Abstract

Background: Injury of a peripheral nerve may lead to neuropathic pain, a form of chronic pain that does not respond to traditional pain therapies. The aim of this study is to investigate the effect of pulsed radiofrequency applied to the L₅ and L₆ dorsal roots on the neuropathic pain which develops after sciatic nerve injury in rabbits.

Methods: In this study, 18 New Zealand rabbits were used. These were divided into three groups. In Group I and Group II, the left sciatic nerve was tightly ligated as a parsial ligation model with 4-0 silk sutures. Group III was used as a sham group. Pulsed radiofrequency was applied to Group I rabbits on both of the dorsal roots at 42⁰C for 8 minutes. The responses of all the groups to thermal and mechanical stimuli were measured for a period of four weeks following this process.

Results: Ten days after ligation of the left sciatic nerve and before PRF application, neuropathic pain model occurred; the responses of Group I and Group II to the hot plate test and mechanical stimulus were lower ($p < 0.005$) when compared with the baseline values. There were no statistical differences between baseline values and Group I rabbits' responses to the hot plate test 2 weeks after the application of pulsed radiofrequency, or to mechanical stimulus 3 weeks after radiofrequency application. The decrease seen in Group II persisted even after 4 weeks ($p < 0.001$). **Conclusions:** The hyperalgesia which develops as a result of neuropathic pain in rabbits was observed to be reduced by pulsed radiofrequency application.

Giriş

Peripheral or central nerv injury result in neuropatic pain, manifesting tactile allodynia and hyperalgesia(1,2). Nöropatik ağrı tedavisinde birçok ilaç ve yöntem uygulanmaktadır. İlaçların çoğunun (trisiklik antidepresan ve gabapentin gibi) esas endikasyonları dışında nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılmaktadır (1,3). Uzun süre kullanılmasına bağlı ilaçların yan etkilerinin görülme olasılığında artmaktadır.

İlk kez 1965'te tanımlanan radyofrekans (RF) (4,5) ile ablatif tedavi günümüzde bir çok ağrılı hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.Tedavi alanlarından bazıları ise spinal kökenli servikal ve torasik kronik ağrılar, kordotomi, rizotomi ve spastik ağrılar şeklinde sıralanabilir **(1-3)**. Geleneksel RF uygulamasında RF elektrodu ucunda oluşan ısı artışı tedaviyi sağlayan mekanizma olarak kabul edilmekte idi (5). Elektrot ucundaki sıcaklığın 40 ve 67 derece olmasının sağlanan analjezi üzerine etkisinin benzer bulunmuştur (4). Akımın aralıklı (pulsed) olarak verilmesi gündeme gelmiş ve analjezide ısı artmasının değil oluşan electromagnetic field (alanın) etkili olduğu düşünülmüştür (6,7,8). This technique, in wich the target structure is exposed to the RF electric field without raising the mean tip temperature to neurodestructive levels, is regarded as a neuromodulatory technique rather than an ablative one (9,10). PRF is not associated with significant destruction of nerv tissue (7). PRF, as an alternative mode to administer RF energy, has genuine differential biological effects in cell morphology, synaptic transmission, and pain signaling, wich are minimally destructive and nontemperature dependent (9).

Çalışmamızda tavşanların siyatik sinirlerinde nöropatik ağrı oluşturarak L₅ ve L₆ arka köke pulsed RF uygulanmasının ağrı modülasyonu üzerine etkisine baktık,

ARAÇ GEREÇ VE YÖNTEM

1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışma 18 adet, ağırlıkları 2900-3200 gram arasında değişen beyaz erkek Yeni Zelanda tavşanlarında yapıldı. Rabbits were housed one per cage on a 12 h/12h light-dark schedule with food and water freely available. All the experiment were approved by the Animal Care and Use Committee at the Medical Faculty and were in accordance with the guidelines for the Care and Use of Laboratory Animals.

1.2. Davranış testleri

Deneyde kullanılan tavşanlar her grupta 8 tavşan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Deneyin ilk aşamasında gruptaki tavşanların ağırlıkları ölçüldü. Hayvan odasından alınan tavşanlar arka ayakları elektrikli traş makinesi ile traş edildi. Deneye başlamadan önce deney ortamında her bir tavşan 30 dk bekletilerek laboratuvar ortamına alışmaları sağlandı. Tavşanların bazal termal ve mekanik uyarıya cevaplarına üçer kez 2 dk aralıklarla bakılarak ortalamaları alındı. Termal sensitivite ölçmek için hot plate testi (may/ 9601 Analgesic Hot plate 220 V/ 50-60 Hz, dijital zaman sayıcılı) ile ayrı ayrı her iki arka ayak pençelerini geri çekme sürelerine bakıldı. Hot plate testi uygulanırken “cut-off time” 20 saniye, zemin ısısı 58,5 °C olarak ayarlandı (11).

Mekanik uyarıya eşik değerini belirlemek için tavşanların her iki arka ayak pençeleri iç yüzüne mekanik punctuat testi uygulandı. In order to overcome these limitations and still have a standardized measure, we have modified a mechanical device called a algometer(künt iğne uçlu) as Dong et al (12) mekanik hiperaljeziyi değerlendirmek için

geliştirdikleri elektronik von Frey aletinin işlevine benzer. The algometer exerts a range of calibrated and predetermined pressures from 0-1000 grams.

After the 30 min acclimation period, baseline punctate withdrawal threshold were determined for each animal.(Tavşanların ayrı ayrı her iki arka pençesinin plantar yüzüne mekanik uyarı verilerek ayağını geri çektiği basınç değerleri eşik basınç değerleri olarak belirlendi).

1.3. Cerrahi işlemler

Gruplara intramüsküler yolla 35 mg kg⁻¹ ketamin (ketalar, 50 mg ml⁻¹, pfizer) ve 5 mg kg⁻¹ xylazine (rompum, 23,32 mg ml⁻¹, Bayer) verilerek anestezi sağlandıktan sonra uyluk, batın ve lomber bölge elektrikli alet ile tıraşlandı. pron pozisyonunda lomber bölge ve uyluk cildi The left hindlegs skin was sterilized with iodine and sol uyluğun yüksek seviyesinden trochanterin hemen distalinden küçük insizyonla girilerek(2) sol siyatik sinir bulundu. Grup I (n=8) ve Grup II (n=8)'de The left sciatic nevre was exposed, and approximately one-third to one-half the diameter of the nevre was tightly with 4-0 silk sture (silk, Carelife, China). Sciatic nerv ligation model of neuropathic pain used in this study has been described previously (Seltzer et al., 1990 (V10). Grup III (n=8) ise sham grubu olarak alındı ve sol syatik sinir bu grupta bağlanmadı. Her 3 gruptada cilt steril şekilde 3-0 ipek cilt sütürü ile kapatıldı.

Cerrahiden 10 gün sonra grupların he iki arka ayağının plantar yüzünün termal ve mekanik uyarı cevaplarına tekrar bakıldı ve kaydedildi. Grup I ve Grup II'de nöropatik ağrı oluştuğu belirlenince bu gruptaki tavşanlar aynı anestezi protokolü ile uyutuldu. L₅.L₆ dorsal kök seviyesinden cilt antiseptik solusyonla silindi. Küçük bir insizyondan sonra dokular diseke edilerek L₅ ve L₆ dorsal köke ulaşıldı. Grup I tavşanlara puls Radyo Frekans (puls RF) uygulandı.İşlem bitince cilt 3-0 ipek ile suture edilerek kapatıldı.

1.4. Puls Radyo Frekans Yöntemi

Puls Radyo Frekans (puls RF) cihazının (Neuro Therm NT 1000, UK) radyofrekans jeneratöründen voltaj çıkışı 40-60-V, frekansı 2-Hz, İmpedans aralığı bütün seviyelerde 150-400 ohms, 1 saniyede 20-ms puls verebilen ve 42 °C ısı derecesinde istenilen süre ayarlanıp uygulanabilen yeni bir yöntemdir (13).

Cerrahi olarak L₅ ve L₆ dorsal köke ulaşıldıktan sonra Grup I tavşanlarda puls RF cihazının topraklama elektrodu batına yapıştırıldı. L₅ ve L₆ dorsal köke puls RF kanülü (Neuro Therm, 22 GA, 5 cm, NL) sırayla yerleştirildi ve ayrı ayrı 8 dk, 42 C⁰ puls RF uygulandı (13). Grup II tavşanlara ise L₅ ve L₆ dorsal köke sırayla kanül girildi ancak puls RF işlemi yapılmadan 8 ‘ er dk tutulduktan sonra kanül geri çekildi. Grup III tavşanlara ise (sham grubu) hiçbir işlem yapılmadı. İşlemden sonra 4 hafta süreyle haftada bir grupların ısı ve mekanik uyarıya ayağını geri çekme yanıtına aynı metodlarla bakılarak nöropatik ağrı durumları değerlendirildi.

Post-hoc analysis for possible covariate interference with outcome variables was done. Primary outcome data were analysed on an intention-to-treat basis.

İstatistik: SPSS 15,0 istatistik programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal-Wallis Analizi kullanıldı. Fark çıkan gruplarda çoklu karşılaştırmalar için Tukey Testi yapıldı. Grup içi karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Grup içi fark çıkan gruplarda çoklu karşılaştırmalar için Fisher LSD yöntemi kullanıldı. p< 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tavşanların ortalama ağırlıkları Grup I'de 3150 ± 83 gr, Grup II' de 3050 ± 164 gr, Grup III'de ise 3033 ± 121 gr ve gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0,261$).

Gruplar arası sağ ayak Hot Plate ayak çekme süreleri ve mekanik uyarıya yanıt basınç eşik değerleri arasında bazal değer, cerrahiden 1 hafta sonra, PRF den 1, 2, 3 ve 4 hafta sonra, gruplar arasında istatistiksel fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 1 ve 2) ve aynı testlerde sol ayak bazal değerlerde de gruplar arasında fark görülmedi (sırayla $p=0,632$ ve $p=0,909$).

Gruplar arası sol ayak Hot Plate ayak çekme süreleri cerrahiden 1 hafta sonra grup III'e göre Grup I ve Grup II'deki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$). Grup II'deki Grup III'e göre azalma PRF den 1 hafta sonra da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$). Gruplar arası PRF den 2, 3 ve 4 hafta sonra ki sol ayak çekme sürelerinde ise grup I ve Grup III'e göre Grup II'deki düşüklük devam etti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (power alfa=0,050:1,000) ($p<0,001$) (Tablo 1).

Gruplar arası sol ayak mekanik uyarıya yanıt basınç değerleri cerrahiden 1 hafta sonra ve PRF den 1 hafta sonra ise Grup III'e göre Grup I ve Grup II'deki düşüklük, istatistiksel olarak anlamlıydı (power alfa=0,050:1,000) ($p<0,001$). Grup II'de ki düşüklük PRF den 2, 3, 4 hafta sonra da devam etti ve Grup I ve Grup III'e göre istatistiksel olarak anlamlıydı (power alfa=0,050:1,000) ($p<0,001$) (Tablo 1).

Grup içi karşılaştırmalarda ise Grup I ve grup II sağ ayak Grup III ise sağ ve sol ayak Hot Plate ayak çekme süreleri arasında istatistiksel fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 1, 2).

Grup I sol ayak Hot Plate ayak çekme süreleri arasında ise bazal değere göre cerrahiden 1 hafta sonra ve PRF den 1 hafta sonra ki düşüklük, PRF den 2, 3 ve 4 hafta sonraya göre cerrahiden 1 hafta sonra ki ve PRF den 1 hafta sonra ki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$) (power alfa =0,050:1,000) (Tablo 1).

Grup I'in sol ayak mekanik uyarıya yanıt basınç değerlerinin karşılaştırılmasında ise cerrahiden 1 hafta sonra, PRF den 1 ve 2 hafta sonra ki düşüklük bazal değere göre, cerrahiden 1 hafta sonra ve PRF den 1 hafta sonra ki düşüklük PRF den 2, 3 ve 4 hafta sonraya göre istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,003$) (power alfa= 0,050:1,000) (Tablo 2).

Grup II'nin grup içi sol ayak Hot Plate ayak çekme sürelerinde ve mekanik uyarıya yanıt eşik basınç değerlerinin karşılaştırılmasında ise bazal değere göre cerrahiden 1 hafta sonra ve PRF den 1, 2, 3 ve 4 hafta sonra ki dşklklğn devam etmesi istatistiksel olarak anlamlıydı (power alfa=0,050:1,000) ($p=<0,001$). (Tablo 1 ve tablo 2).

Tartışma

İnsanlarda cerrahi sonrası torasik ağrı için interkostal sinir ve dorsal kök gangliyonuna puls RF uygulanmış vakalarda ağrının azaltılmasında iyi sonuçlar alınmıştır (2). Çalışmada da siyatik sinirde nöropatik ağrı oluşturulan tavşanlarda dorsal köke puls RF uygulanması ile mekanik hiperaljezi ve termal hipersensivitesinin azaldığı görüldü.

Deneyisel çalışmalarda periferel ve santral sinir injurileri nöropatik ağrıya neden olmaktadır (14,15). Nöropatik ağrı gelişmesinde bir çok mekanizma ileri sürülmektedir. Bunlardan Nöropatik ağrının ektobik neural discharge from the injured nerve fibers den meydana geldiği ileri sürülmektedir (14).

Hayvan modellerinde noropatik ağrı oluşturmak için hayvanların siyatik sinirleri farklı yollarla bağlanmaktadır. Xu ve ark.(19) nöropatik ağrı için fare (mice) lerin siyatik sinirini parsiyel olarak bağlarken, Pan ve ark.(20) ratlarda siyatik siniri total olarak sıkıca bağlamışlardır. Ma ve ark.(18) ise mice (farelerde) in siyatik sinirini gevşekçe kalça orta seviyeden 4 stürle bağlayarak kronik germe injurisi oluşturmuşlardır. Fakat bu uygulama ile yabancı materyalin(stür materyalinin) lezyon yerinde lokal inflamasyona neden olabileceği belirtilmektedir.

Çalışmamızda tavşanların sol siyatik sinir uyluğun yüksek seviyesinden sıkıca 4-0 ipek stürle bağlanarak nöropatik ağrı gelişmesi sağlandı.

Nöropatik ağrının değerlendirilmesi taktil allodiyni ve hiperaljezi ile gösterilebilmektedir (F1, F). Deneyisel çalışmalarda mekanik uyarı eşik değerini belirlemek için mice ve ratlarda değişen basınç aralıklı (0,166 g-50g) Von Frey filament kullanılırken, tavşanlarda rijit elektrovonfrey kullanılmış (12-19), termal hiperaljeziyi ise hot plate veya radyan ısıtıcı (45 °C- 58,5 °C ile değerlendirilmiştir.(11).

Çalışmamızda tavşanların termal sensitivitesi Hot Plate test ile 58,5 °C de değerlendirilirken, mekanik uyarıya cevabı ise standardize ettiğimiz dijital bir algometre ile değerlendirildi.

Xu ve ark.(19) normal mice(fare) lerde termal sensitiviteyi radyant ısı ve paw-flick test aparatı ile pençe çekme süresini 8-10 s bulunmuşlar.

Pan ve ark.(20) ratlarda Von Frey filament ile mekanik uyarıya cevap bazal eşik değerleri 32,4±2,1 g bulunmuşlar. Dong ve ark.(12) tavşanlarda mekanik uyarıya ayağını geri çekme bazal eşik değerlerini 67,64 ± 4,97 g olarak bulunmuşlardır.

Çalışmamızda ise grupların Hot Plate test ile hipertermiye bazal cevap süresi $8,69 \pm 1$ sn iken, mekanik uyarıya ayağını çekme bazal eşik değeri ise $63,8 \pm 7,7$ g olarak ölçüldü. Bu değerler Xu.(19) ve Dong.(12) un bazal değerleri ile benzer ölçülmüştür.

Nöropatik ağrı oluşturduktan sonra mekanik uyarıya cevap eşik değerleri tekrar ölçüldüğünde Pan ve ark.(20) ratlarda 32,4 g dan 4,1g' a, Dong ve ark.(12) ise tavşanlarda mekanik uyarıya bazal eşik cevabının 67,64 g dan 37,54 g 'a düştüğünü bulmuşlar ve bu değerlerin nöropatik ağrı gelişmesi olarak değerlendirmişlerdir.

Çalışmamızda siyatik sinir ligasyonu öncesi mekanik uyarı bazal eşik değeri 60 g olarak bulunurken, ligasyondan 10 gün sonra ise eşik değeri $29,33 \pm 9,09$ gr'a düşmüştür. Yine Hot Plate test ile hipertermiye ayağını çekme süreleri ise bazal değer $8,83 \pm 0,75$ sn den 4,500 (4,000-5,000) sn' yeye düşmesi nöropatik ağrı olarak değerlendirildi.

Nöropatik ağrının tedavisinde geçmiş yıllarda yaygın olarak kullanılan klasik (konvansiyonel) Radio Frekans yöntemi bir nörolitik teknik olup ısı ile kontrollü destrüksiyon yapılarak ağrı azaltıldığı bildirilmektedir.

Erdine ve ark (10) tavşanlarda arka kök ganglionunda aralıklı (puls) RF uygulamasının geleneksel RF ye göre nöronlar için daha az destrüktif olduğu histopatolojik olarak elektron mikroskopla göstermişlerdir (6,7). Goat (Keçilerin) dorsal root ganglionuna 67°C RF uygulandıktan 2 hafta sonra mikroskopik olarak doku hasarı tanımlanmasa da sinir fiberlerinin rejenerasyonu ve satellit hücre proliferasyonu tanımlanmış (22) .

Oldukça yeni teknik olan puls RF tekniğinde ise dokuları koagule etmeden aynı voltaj fluktuasyon görülmekte. Puls RF sinaptik evoked aktivitede geçici inhibisyon yaparken, konvansiyonelde ise inhibisyon devam etmektedir.

Puls RF in ağrı üzerine etki mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Higuchi ve ark.(7) ratların dorsal ganglionuna puls RF uygulanmış. ve dorsal hornun süperficial laminasında cFos immunoreaktif nöron sayısının arttığını görülürken, but no continuous RF application Van Zundert ve ark(24) ise Higuchi ve ark.nın aksine cFos immunoreaktif hücreleri puls RF, continuous RF ve sham RF'in her 3'ünde de ratların dorsal hornunda cFos immunoreaktif hücreleri artarken, spinal kordun ventral ve gray matter zonunda ise cFos immunoreaktif hücreleri görmediler. Hamann et al (25) ratlarda hem siyatik sinir hemde L₄ primary ventral ramus just distal to the intervertebral foramen puls RF uyguladıklarında tissue examination'(doku tetkikinde) de transcription factor 3 aktivasyonunda upregulasyon buldular. Bu da indicator of cellular stres, in L₄ dorsal root ganglion. This finding indicate

that pulas RF selectively targets neurons whose axons are composed of small diameter A delta and C fibers, which are intimately involved in nociception (13).

Cohen SP et al (13) insanlarda bir çok kronik ağrı türünde dorsal root ganglion ve interkostal sinire puls RF'i 40-60-V aralığında 2-Hz, 20-ms pulsud in a 1 second cycle,8 dk süreyle 42 °C ve impedans ise 150-400 Ohm arasında uygulamışlar ve farmakoterapiden daha iyi sonuç aldıklarını belirtmişlerdir..

Çalışmamızda puls RF in tavşanlarda nöropatik ağrıdaki etkinliğini Cohen SP et al (13) 'nın metoduna benzer şekilde her iki dorsal köke uyguladık

Tavşanların nöropatik ağrı oluşturulmadan önceki basal mekanik uyarıya ayağını çekme eşik değeri PRF uygulanan grupta medyan değeri 60 g iken , siyatik siniri bağlandıktan 10 gün sonra ortalama 29,33±9,09 g bulundu. PRF uyguladıktan 1 hafta sonra 40,16±6 g, 2 hafta sonra ise 52,00±5 g, 4 hafta sonra 56,83±4,16 g bulunmuştur. Siyatik siniri bağlanan ancak PRF uygulanmayan grupta bazal değer 62,500 (60,000-75,000) g, siyatik siniri bağlandıktan 10 gün sonra ortalama 34,16±6,14 g, 1 hafta sonra 30,16±11,85 g, 2 hafta sonra 33,16±6,67 g ve 4 hafta sonra 34,66±7,84 g olarak düşüklük devam etmiştir.

Yine hipertermiye ayağını çekme süreleri ise 1. grupta bazal değer ortalama 8,83±0,75 sn den siyatik siniri bağlandıktan 10 gün sonra medyan 4,500 (4,000-5,000) sn, PRF uyguladıktan 1 hafta sonra 6,500(6,000-7,000) sn, 2 hafta sonra 7,83±2 sn ve 4 hafta sonra ise 8,000 (8,000-8,000) sn olarak bulunurken, 2. Grupta ise bazal değer ortalama 9,00±1,26 sn, siyatik siniri bağlandıktan 10 gün sonra 4,000(4,000-5,000) sn, 1 hafta sonra 5,000(4,000-5,000) sn, 2 hafta sonra 4,33±1,21sn ve 4 hafta sonra 4,000 (3,000-5,000) sn olarak bulunmuştur. deneysel Nöropatik ağrı oluşturulan, puls RF uygulanmayan tavşanlarda 4 hafta boyunca nöropatik ağrı devam ederken, puls RF uygulanan tavşanlarda mekanik ve hipertermik uyarıya cevapta 2 hafta içinde düzelmeye başladığı ve 4 hafta sonra bazal değere ulaştığı görülmüştür.

Sonuç olarak PRF nin deneysel nöropatik ağrıların tedavisinde etkili olduğu görüldü. PRF yönteminin deneysel ve klinik daha ileri çalışmalarla uzun zaman sürecindeki etkinliklerinin değerlendirilmesi dirençli kronik nöropatik ağrıların tedavisine ve nöropatik ağrı mekanizmalarına ışık tutacağını düşünmekteyiz.

References

1. O'Connor AB. Neuropathic Pain: Quality-of-Life Impact, Costs and Cost Effectiveness of Therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 95-112.
2. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990; 43: 205-18
3. Suzuki R, Kontinen VK, Matthews E, Williams E, Dickenson AH. Enlargement of the receptive field size to low intensity mechanical stimulation in the rat spinal nerve ligation model of neuropathy. *Exp Neurol* 2000;163:408-13.
4. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain*. 1997;73:123-39.
5. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med*. 2005;2:e164. Epub 2005 Jul 26.
6. Yoon YW, Na HS, Chung JM. Contributions of injured and intact afferents to neuropathic pain in an experimental rat model. *Pain* 1996;64:27-36.
7. 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.
8. Haider N, Mekasha D, Chiravuri S, Wasserman R. Pulsed radiofrequency of the median nerve under ultrasound guidance. *Pain Physician* 2007;10:765-70.

9. Cahana A, Vutskits L, Muller D. Acute differential modulation of synaptic transmission and cell survival during exposure to pulsed and continuous radiofrequency energy. *J Pain* 2003; 4: 197-202.
10. Erdine S , Yucel A , Cimen A , Aydin S, Sav A, Bilir A. Effects of pulsed versus conventional radiofrequency current on rabbit dorsal root ganglion morphology. *Eur J Pain* 2005; 9: 251-6.
11. Abbadie C, Lindia JA, Cumiskey AM, et al. Impaired neuropathic pain responses in mice lacking the chemokine receptor CCR2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:7947-52.
12. Dong H, Sun H, Magal E, at 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.
13. Cohen SP, Sireci A, Wu CL, Larkin TM, Williams KA, Hurley RW. Pulsed radiofrequency of the dorsal root ganglia is superior to pharmacotherapy or pulsed radiofrequency of the intercostal nerves in the treatment of chronic postsurgical thoracic pain. *Pain Physician* 2006; 9: 227-35.
14. Johansson A, Bennett GJ. Effect of local methylprednisolone on pain in a nerve injury model. A pilot study. *Reg Anesth* 1997; 22: 59-65.
15. Devor M, Wall PD. Plasticity in the spinal cord sensory map following peripheral nerve injury in rats. *J Neurosci*. 1981 Jul;1(7):679-84.
16. Behbehani MM, Dollberg-Stolik O. Partial sciatic nerve ligation results in an enlargement of the receptive field and enhancement of the response of dorsal horn neurons to noxious stimulation by an adenosine agonist. *Pain* 1994;58:421-8.
17. Cumberbatch MJ, Carlson E, Wyatt A, Boyce S, Hill RG, Rupniak NM. Reversal of behavioural and electrophysiological correlates of experimental peripheral neuropathy

- by the NK1 receptor antagonist GR205171 in rats. *Neuropharmacology* 1998;37:1535-43.
18. Ma W, Eisenach JC. Chronic constriction injury of sciatic nerve induces the up-regulation of descending inhibitory noradrenergic innervation to the lumbar dorsal horn of mice. *Brain Res* 2003; 970: 110-8.
 19. Xu M, Bruchas MR, Ippolito DL, Gendron L, Chavkin C. Sciatic nerve ligation-induced proliferation of spinal cord astrocytes is mediated by kappa opioid activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Neurosci* 2007; 27: 2570-81.
 20. Pan HL, Eisenach JC, Chen SR. Gabapentin suppresses ectopic nerve discharges and reverses allodynia in neuropathic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 1026-30.
 21. 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.
 22. de Louw AJ, Vles HS, Freling G, Herpers MJ, Arends JW, Kleef M. 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.
 23. Wu H, Groner J. Pulsed radiofrequency treatment of articular branches of the obturator and femoral nerves for management of hip joint pain. *Pain Pract* 2007; 7: 341-4.
 24. Van Zundert J, de Louw AJ, Joosten EA, et al. Pulsed and continuous radiofrequency current adjacent to the cervical dorsal root ganglion of the rat induces late cellular activity in the dorsal horn. *Anesthesiology* 2005; 102: 125-31.
 25. Hamann W, Abou-Sherif S, Thompson S, Hall S. Pulsed radiofrequency applied to dorsal root ganglia causes a selective increase in ATF3 in small neurons. *Eur J Pain* 2006; 10: 171-6.

Tablo I: Grupların Hot Plate test süreleri

	T0 Mean±SD Median (25%-75%)	T1 Mean±SD Median (25%-75%)	T2 Mean±SD Median (25%-75%)	T3 Mean±SD Median (25%-75%)	T4 Mean±SD Median (25%-75%)	T5 Mean±SD Median (25%-75%)	p
Grup I sağ ayak	9,000 (8,000- 9,000) *	9,16±0,75	8,33±0,81	8,500 (8,000- 10,000) *	8,66±0,81	8,000 (8,000- 8,000) *	0,103
Grup I sol ayak	8,83±0,75	4,500(4,000- 5,000) *°	6,500(6,000- 7,000) *	7,83±1,83	7,83±0,75	8,000 (8,000- 8,000) *	<0,001
Grup II sağ ayak	9,000(8,000- 11,000) *	8,66±0,81	9,16±0,75	8,500 (8,000- 9,000) *	8,83±1,16	9,000 (7,000- 9,000) *	0,186
Grup II sol ayak	9,00±1,26	4,000(4,000- 5,000) *°	5,000(4,000- 5,000) *°	4,33±1,21 ^a	4,50±1,37 ^a	4,000 (3,000- 5,000) * ^a	<0,001
Grup III sağ ayak	8,000(7,000- 8,000) *	8,50±0,54	8,00±0,89	8,000 (8,000- 8,000) *	8,00±0,89	7,500- (7,000- 8,000) *	0,421
Grup III sol ayak	8,50±0,54	8,000(8,000- 8,000) *	9,000(8,000- 9,000) *	7,83±0,75	8,16±1,16	8,000 (8,000- 9,000) *	0,201

° Grup III sol ayağa göre istatistiksel olarak anlamlı düşük (p< 0,05)

^a Grup I ve III sol ayağa göre istatistiksel olarak anlamlı düşük (p< 0,05)

* Median (25%-75%)

T0: Bazal değer

T1: Cerrahiden 1 hafta sonra

T2: PRF den 1 hafta sonra

T3: PRF den 2 hafta sonra

T4: PRF den 3 hafta sonra

T5: PRF den 4 hafta sonra

Tablo II: Grupların mekanik uyarıya yanıt oluşan basınç değerleri

	T0 Mean±SD Median (25%-75%)	T1 Mean±SD Median (25%-75%)	T2 Mean±SD Median (25%-75%)	T3 Mean±SD Median (25%-75%)	T4 Mean±SD Median (25%-75%)	T5 Mean±SD Median (25%-75%)	p
Grup I sağ ayak	63,66±7,99	65,16±6,01	64,83±6,67	61,50±9,35	62,16±6,79	60,50±4,55	0,251
Grup I sol ayak	60,000 (60,000- 61,000) *	29,33±9,09°	40,16±5,9°	52,00±5,62	56,66±5,16	56,83±4,16	<0,001
Grup II sağ ayak	66,66±6,05	65,33±11,69	65,83±3,76	60,83±6,30	63,83±6,58	63,66±3,26	0,471
Grup II sol ayak	62,500 (60,000- 75,000) *	34,16±6,14°	30,16±11,85°	33,16±6,67 ^a	33,83±6,67 ^a	34,66±7,84 ^a	<0,001
Grup III sağ ayak	61,50±8,59	61,50±10,27	62,50±10,54	56,50±7,81	59,50±4,50	62,33±3,67	0,219
Grup III sol ayak	62,000 (59,000- 70,000) *	62,66±5,16	60,66±7,65	59,66±5,27	59,83±4,49	60,16±3,86	0,566

° Grup III sol ayağa göre istatistiksel olarak anlamlı düşük (p< 0,05)

^a Grup I ve III sol ayağa göre istatistiksel olarak anlamlı düşük (p< 0,05)

* Median (25%-75%)

T0: Bazal değer

T1: Cerrahiden 1 hafta sonra

T2: PRF den 1 hafta sonra

T3: PRF den 2 hafta sonra

T4: PRF den 3 hafta sonra

T5: PRF den 4 hafta sonra