

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON  
ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK FREKANSLI TRANSKUTANÖZ  
ELEKTRİKSEL SİNİR STİMÜLASYONU  
UYGULAMASININ SANTRAL AĞRI  
MODÜLASYONUNA ETKİSİNİN FONKSİYONEL  
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE  
ARAŞTIRILMASI**

**DR. FİGEN KOÇYİĞİT**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2008**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON  
ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK FREKANSLI TRANSKUTANÖZ  
ELEKTRİKSEL SİNİR STİMÜLASYONU  
UYGULAMASININ SANTRAL AĞRI  
MODÜLASYONUNA ETKİSİNİN FONKSİYONEL  
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. FİGEN KOÇYİĞİT**

**Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr Elif Akalın**

Bu proje DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 200796 sayı ile desteklenmiştir.

## **TESEKKÜR**

Asistanlık dönemim boyunca, bilgi birikimi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Özlen Peker, Sayın Prof. Dr. Sema Öncel, Sayın Prof. Dr. Serap Alper, Sayın Prof. Dr. Elif Akalın, Sayın Doç. Dr. Özlem Şenocak, Sayın Doç. Dr. Selmin Gülbahar, Sayın Doç. Dr. Özlem El, Sayın Doç. Dr. Çiğdem Bircan, Sayın Yrd. Doç. Dr. Ramazan Kızıl, Sayın Uz. Dr. Sezgin Karaca'ya ,

Uzmanlık tezimin her aşamasında gösterdiği yoğun çaba, verdiği büyük emek ve harcadığı değerli vaktiyle; bana bir araştırmanın projesinden son cümlesinin yazımına kadar tüm noktalarını titizlikle ve sabırla öğreten, danışman hocam Sayın Prof. Dr. Elif Akalın'a,

Projenin radyolojik görüntüleme aşaması sırasında, bu alanda sahip olduğu bilgi birikimi ve deneyimini paylaşarak çalışmaya yapmış olduğu büyük destekler nedeniyle Sayın Prof. Dr. Emel Ada'ya, görüntülerin analizinde büyük emeği olan Dr. Sinem Gezer ve Dr. Özge Orbay'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, mesleğimin inceliklerini öğrenirken, aynı zamanda hayatın her yönünü paylaştığım, bende iz bırakan Uz. Dr.Ebru Şahin, Uz. Dr. Meltem Baydar' a; asistan arkadaşlarıma, servis ve poliklinik hemşireleri ve çalışanlarıma,

Beni ben yapan ve bu günlere taşıyan, eğitim sürecimin yoğun dönemlerinde ayırabildiğim kısıtlı zamana rağmen sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen başta annem olmak üzere sevgili aileme,

Varlığıyla hayatıma anlam katan, bu zorlu dönemimde gösterdiği özveri ve anlayışıyla bana güç veren sevgili eşim Dr. Ali Koçyiğit ve oğlum Alp Koçyiğit'e,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimle...

## **İÇİNDEKİLER**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>i</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>ii</b>
<b>RESİM LİSTESİ</b>	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>v</b>
<b>1 ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2 SUMMARY</b>	<b>3</b>
<b>3 GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>5</b>
<b>4 GENEL BİLGİLER</b>	<b>7</b>
<b>4.1 AĞRI SINIFLAMASI</b>	<b>7</b>
<b>4.2 AĞRININ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ</b>	<b>9</b>
<b>4.3 AĞRININ GÖRÜNTÜLENMESİ</b>	<b>20</b>
<b>4.4 AĞRININ SANTRAL ALGILANMASI VE MODÜLASYONU</b>	<b>23</b>
<b>4.5 AĞRI TEDAVİSİ VE TRANSKUTANÖZ ELEKTRİKSEL SİNİR     STİMÜLASYONU</b>	<b>28</b>
<b>4.6 OMUZ SUBAKROMİAL SIKIŞMA SENDROMU</b>	<b>32</b>
<b>5 GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>36</b>
<b>6 BULGULAR</b>	<b>44</b>
<b>6.1 OLGU ÖRNEKLERİ</b>	<b>55</b>
<b>7 TARTIŞMA</b>	<b>60</b>
<b>8 SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>73</b>
<b>9 KAYNAKLAR</b>	<b>74</b>
<b>EK 1 BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU</b>	<b>83</b>
<b>EK 2 CONSTANT SKORLAMASI</b>	<b>86</b>

## **TABLO LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 1.</b> Periferik sinirde bulunan lifler ve özellikleri	<b>12</b>
<b>Tablo 2.</b> Fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleri ve özellikleri	<b>21</b>
<b>Tablo 3.</b> Ölçüm yapılan santral ilgili alanlar	<b>44</b>
<b>Tablo 4.</b> Gruplara ait demografik özellikler ve gruplar arası karşılaştırma için P değerleri	<b>46</b>
<b>Tablo 5.</b> Düşük frekanslı TENS uygulanan grupta kontralateral ilgili alanların birinci ve ikinci fMRG’de elde edilen Z skoru ortalama değerleri	<b>48</b>
<b>Tablo 6.</b> Düşük frekanslı TENS uygulanan grupta ipsilateral ilgili alanların birinci ve ikinci fMRG’de elde edilen Z skoru ortalama değerleri	<b>49</b>
<b>Tablo 7.</b> Düşük frekanslı TENS uygulanan grupta ilgili alanların Z skoru ortalamaları ve grup içi karşılaştırma P değerleri	<b>50</b>
<b>Tablo 8.</b> Sahte TENS uygulanan grupta kontralateral ilgili alanların birinci ve ikinci fMRG’de elde edilen Z skoru ortalama değerleri	<b>52</b>
<b>Tablo 9.</b> Sahte TENS uygulanan grupta ipsilateral ilgili alanların birinci ve ikinci fMRG’de elde edilen Z skoru ortalama değerleri	<b>53</b>
<b>Tablo 10.</b> Sahte TENS uygulanan grupta ilgili alanların Z skoru ortalamaları, grup içi karşılaştırma P değerleri, gruplar arası karşılaştırma P değerleri	<b>54</b>

## **SEKİL LİSTESİ**

### **Sayfa No**

- Şekil 1.** Kalın (A $\delta$ ) ve ince (C) nosiseptif lifler ile iletilen ağrı duyusunun, ilk ve ikinci ağrı şeklinde algılanması **11**
- Şekil 2.** Nosiseptif afferent liflerin, medulla spinalis arka boynuz girişleri (A) ve bu liflerin arka boynuz laminalarında sonlanışları (B) **15**
- Şekil 3.** Deriye uygulanan zararlı bir uyarının yarattığı periferik nosisepsiyon **17**
- Şekil 4.** Dorsal boynuz nöronları ve kapı kontrol mekanizmasının şematik görünümü **19**
- Şekil 5.** Olgu 1'in düşük frekanslı TENS uygulamasından önce yapılan fMRG'sinde kontralateral S1'deki aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri **55**
- Şekil 6.** Olgu 1'in düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra yapılan fMRG'sinde kontralateral S1'deki azalmış aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri **55**
- Şekil 7.** Olgu 1'in düşük frekanslı TENS uygulamasından önce yapılan fMRG'sinde kontralateral kaudal ACC'deki aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri **56**
- Şekil 8.** Olgu 1'in düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra yapılan fMRG'sinde kontralateral kaudal ACC'deki azalmış aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri **56**

## **SEKİL LİSTESİ**

### **Sayfa No**

- Şekil 9.** Olgu 2'nin düşük frekanslı TENS uygulamasından önce yapılan fMRG'sinde ipsilateral kaudal ACC 'deki aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri **57**
- Şekil 10.** Olgu 2'nin düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra yapılan fMRG'sinde ipsilateral kaudal ACC 'deki azalmış aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri **57**
- Şekil 11.** Olgu 3'ün düşük frekanslı TENS uygulamasından önce yapılan fMRG'sinde ipsilateral suplemer motor alandaki aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri **58**
- Şekil 12.** Olgu 3'ün düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra yapılan fMRG'sinde ipsilateral suplemer motor alandaki azalmış aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri **58**
- Şekil 13.** Olgu 4'ün sahte TENS uygulamasından önce yapılan fMRG'sinde kontralateral S1'deki aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri **59**
- Şekil 14.** Olgu 4'ün sahte TENS uygulamasından sonra yapılan fMRG'sinde kontralateral S1'deki artmış aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri **59**

## **RESİM LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Resim 1.</b> Düşük frekanslı TENS ve sahte TENS uygulanması sırasında hastanın pozisyonu ve elektrotların yerleşimi	<b>39</b>
<b>Resim 2.</b> Hastanın omzunun dinlenme periyodunda araştırmacı tarafından kavranması	<b>41</b>
<b>Resim 3.</b> Hastanın omzuna aktivite periyodunda araştırmacı tarafından eklem hareket açıklığının sonuna kadar pasif internal rotasyon yaptırılması	<b>41</b>
<b>Resim 4.</b> Hastanın çekimler sırasında gantry içindeki pozisyonu	<b>42</b>



## **KISALTMALAR**

<b>IASP:</b>	Uluslararası ağrı araştırmaları birliği
<b>EEG:</b>	Elektroensefalografi
<b>MEG:</b>	Magnetoensefalografi
<b>PET:</b>	Pozitron emisyon tomografisi
<b>SPECT:</b>	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
<b>TMS:</b>	Tanskranial manyetik stimölasyon
<b>fMRG:</b>	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntölleme
<b>MR:</b>	Manyetik rezonans
<b>TENS:</b>	Transkutanöz elektriksel sinir stimölasyonu
<b>WDR:</b>	<i>Wide dynamic range</i>
<b>CGRP:</b>	Kalsitonin geni ilişkili peptid
<b>BOLD:</b>	Kan oksijen seviyesi bağımlı
<b>EPI:</b>	<i>Echo-planar imaging</i>
<b>S2:</b>	Sekonder duyusal korteks
<b>ACC:</b>	Anterior singulat korteks
<b>S1:</b>	Primer duyusal korteks
<b>NMDA:</b>	N-metil D-aspartat
<b>VAS:</b>	Vizüel analog skala
<b>IR:</b>	<i>Inversion Recovery</i>
<b>SPM:</b>	<i>Statistical parametric mapping</i>
<b>ROI:</b>	<i>Region of interest</i>

## **1 ÖZET**

**AMAÇ VE HİPOTEZ:** Ağrı; tarihi insanlık tarihi kadar eski olan ve tedavisi için prehistorik dönemlerden beri mücadele edilen bir duydur. Ağrı kontrolü için nörostimülasyon tekniklerinin kullanımı da antik çağlarda başlamıştır. Günümüzde ağrı tedavisinde en sık kullanılan nörostimülasyon tekniklerinden biri transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)'tir. TENS, birçok kronik ya da akut ağrılı durumda kullanılan analjezik etkili, alçak frekanslı bir akımdır ve kullanılan akımın şiddeti ve frekansına göre farklı tipleri bulunmaktadır. TENS'in analjezik etkisini gösteren çok sayıda çalışma olmasına rağmen bu çalışmaların çoğunun kanıt değeri azdır. Ancak son yıllarda yapılan meta analiz ve derlemelerle bölgesel etkinliğini gösteren kanıtlar bildirilmeye başlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, omuz ağrısı modelinde düşük frekanslı TENS uygulamasının santral ağrı algılaması üzerine fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile gösterilebilir objektif bir etkisi olup olmadığının araştırılmasıdır.

**YÖNTEM:** Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na omuz ağrısı yakınması ile başvuran, hikaye ve fizik muayene ile omuz subakromiyal sıkışma sendromu tanısı konulan 20 hasta alındı. Tüm hastaların pasif omuz internal rotasyonu ağrılı idi. Hiçbir hasta daha önce fizik tedavi almamıştı. Hastalar iki gruba randomize edildi. Tüm hastalara ağrılı oldukları pasif omuz internal rotasyon pozisyonunda fMRG yapıldı. Daha sonra birinci gruba 30 dakika 250 µs, 3 Hz düşük frekanslı TENS; ikinci gruba da 30 dakika elektrotların bağlandığı ancak cihazın açılmadığı sahte TENS uygulandı. Uygulamalardan hemen sonra aynı pozisyonda ikinci fMRG yapıldı. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen verilerin analizi istatistiksel parametrik haritalama (statistical parametric mapping: SPM) kullanılarak radyologlar tarafından yapıldı. Literatürde ağrı algılamasında rolü olduğu bildirilen on santral ilgili alan seçilerek bilateral değerlendirildi. Hastaların görüntülemeler sırasında, ağrılı uyarın verildiğinde hissettikleri ağrı on milimetrik vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirildi.

**BULGULAR:** Düşük frekanslı TENS uygulanan grupta VAS değerlerinde, tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma oldu. Düşük frekanslı TENS uygulanan grupta, fMRG’de ilgili alandaki aktivasyon şiddetini gösteren Z skorlarının grup içi analizi yapıldığında kontralateral primer duyusal korteks, bilateral kaudal anterior singulat korteks, ipsilateral suplemer motor alan aktivitesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. VAS değerindeki değişim ile kontralateral talamus, prefrontal korteks ve ipsilateral posterior parietal korteks aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu. Sahte TENS uygulanan grupta VAS değerlerinde ve ilgili alanların aktivitelerinde anlamlı değişiklik bulunmadı.

**SONUÇ:** Bu çalışmada, omuz ağrısı olan hastalara tek seans düşük frekanslı TENS uygulaması ile ağrı VAS değerlerinde azalma sağlandı. Düşük frekanslı TENS uygulaması ile diskriminatif ağrı algısında rolü olduğu bilinen kontralateral primer duyusal korteks aktivitesinde azalma olduğu fMRG ile gösterildi. Bu bize TENS tedavisinin serebral düzeyde objektif olarak dökümente edilebilen bir analjezik etkisi olduğunu düşündürdü. Ağrı algılamasında diskriminatif ve affektif rolü olan anterior singulat korteks kaudal kesiminde bilateral; ağrıya oluşturulan motor yanıtı temsil eden suplemer motor alanda da ipsilateral azalma olması düşük frekanslı TENS uygulamasının; hissedilen ağrıda azalma ile birlikte santral ağrı algılamasının diskriminatif, affektif ve motor boyutunu etkilediğini düşündürdü.

**ANAHTAR KELİMELER:** Transkütanöz elektriksel sinir simulasyonu, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, ağrı.

## **2 SUMMARY**

**OBJECTIVE AND HYPOTHESIS:** The history of pain is as old as human history and its treatment is a struggle since prehistoric times. The use of neurostimulation techniques for the control of pain started in ancient ages. Nowadays one of the most frequently used neurostimulation techniques is transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Transcutaneous electrical nerve stimulation is a low frequency analgesic current that is used in many acute and chronic painful states. There are different subtypes of TENS according to intensity and the frequency of the current. Although there are many studies reporting analgesic effect of TENS, most of them have poor level of evidence. However recent meta-analyses and reviews have started to report evidence for local efficacy of TENS. The aim of this study is to investigate whether low frequency TENS has objective effect on central pain modulation that can be documented by functional magnetic resonance imaging (fMRI) on shoulder pain model.

**MATERIAL AND METHOD:** Twenty patients who applied Dokuz Eylül University Department of Physical Medicine and Rehabilitation with symptom of shoulder pain and diagnosed as shoulder subacromial impingement syndrome according to history and physical examination were enrolled in the study. None of the patients had physical treatment before. Patients were randomized in two groups. All the patients had fMRI while the affected shoulder was positioned in the painful internal rotation position. Then 250  $\mu$ s, 3 Hz low frequency TENS was applied to the patients in the first group for 30 minutes. For the second group 30 minutes sham TENS, where the electrodes were positioned and current was closed, was applied. Second fMRI was performed in the same position immediately after the low frequency TENS or sham TENS application. The data of the fMRI images were analysed by radiologists using statistical parametrical mapping (SPM). Ten central regions of interest that were reported to role in pain perception in literature were chosen and analysed bilaterally. Perceived pain intensity during fMRI was evaluated with ten millimeter visual analog scale (VAS).

**RESULTS:** In the low frequency TENS group there was statistically significant decrease in VAS values. The intergroup analysis of Z values which represent the

intensity of activation in the region of interest on fMRI images, revealed statistically significant decrease in the activity of contralateral primary sensory cortex, bilateral caudal region of anterior cingulate cortex and ipsilateral supplementary motor area. There was statistically significant correlation between the change of VAS value and change of activity in contralateral thalamus, prefrontal cortex and ipsilateral posterior parietal cortex. In the sham TENS group there was no significant change in VAS value and activity of regions of interest.

**CONCLUSION:** In this study one session low frequency TENS application caused statistically significant decrease in VAS values for pain in the patients having shoulder pain. Low frequency TENS application caused decrease in the activity of contralateral primary sensory cortex which is known to role in discriminative aspect of pain perception and this decrease was shown with fMRI. This finding led us to consider an objective documentable analgesic effect of TENS on cerebral level. The bilateral decrease in the activity of caudal region of anterior cingulate cortex which has discriminative and affective role in pain perception, and decrease in the activity of ipsilateral supplementary motor area which represents motor response to pain led us consider low frequency TENS affected discriminative, affective and motor aspects of central pain perception together with decrease in perceived pain.

**KEY WORDS:** Transcutaneous electrical nerve stimulation, functional magnetic resonance imaging, pain.

### **3 GİRİŞ VE AMAC**

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP) tarafından ağrı, var olan ya da olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duyuşsal ve emosyonel deneyim olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama ağrının objektif, fizyolojik duyu yönü ve subjektif, duyuşsal ve psikolojik bileşenleri arasındaki ilişkiyi tanımlamaktadır (1).

Akut ağrının iletilmesi kısaca şu şekilde tanımlanabilir: Akut doku hasarı olduğunda oluşan nörokimyasal reaksiyonlar bölgedeki özel serbest sinir sonlanmaları olan nosiseptörleri uyarır. Nosiseptörler tarafından algılanan afferent sinir uyarısı periferik sinir ile medulla spinalise taşınır ve orada üst sıra nöronlarla sinaps yapar. Daha sonra uyarı özel çıkan spinal yollar ile serebral merkezlere yorumlanmak üzere ulaştırılır. Duyusal uyarı, iletimi boyunca periferik sinir, medulla spinalis, orta beyin ve serebral korteks gibi değişik bölgelerde modüle edilebilir. Uyarının yorumlanması sonucu oluşturulan yanıt yine özel inen spinal yollar ile iletilir ve motor sinirler ile hasarlanma bölgesine ulaştırılır. Akut hasar ve ağrı duyusunun hissedilmesi arasındaki gecikme bu iletim sistemi nedeniyle olmaktadır (2).

Ağrı iletimi bu şekilde açıklansa da ağrı fizyolojisi, patolojik ağrı süreçlerinin gelişimi ve endojen analjezi sistemleri henüz net olarak bilinmemektedir. Elektroensefalografi (EEG), Magnetoensefalografi (MEG), Pozitron emisyon tomografisi (PET), single photon emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT), transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) manyetik rezonans (MR) spektroskopisi gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile ağrı alanındaki çalışmalarla gün geçtikçe yeni bilgiler elde edilmektedir(2).

Ağrı tedavisine yönelik araştırmalar 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından kapı kontrol teorisinin öne sürülmesi sonucu ağrı nörofizyolojisinin anlaşılması ile ivme kazanmıştır (3). Ağrı tedavisi için 20. yüzyılda sentetik kimya alanındaki gelişmeler sonucunda birçok yarı sentetik ve sentetik narkotik analjezikler ve parasetamolün de

içinde bulunduğu narkotik olmayan analjezikler geliştirilmiştir (4) .Çok karmaşık patofizyolojik süreçler sonunda ortaya çıkan ağrının tedavisi için günümüzde sıcak uygulama, soğuk uygulama, masaj, farmakolojik tedavi, nörostimülasyon teknikleri, cerrahi yöntemler gibi seçenekler bulunmaktadır (5).

Nörostimülasyon yöntemlerinden biri olan transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) birçok kronik ya da akut ağrılı durumda kullanılmaktadır (6). Kapı kontrol teorisinin ortaya atılmasından hemen sonra geliştirilen TENS'in kullanılan akımın şiddeti ve frekansına göre farklı tipleri bulunmaktadır (6). Düşük frekanslı TENS uygulamasının analjezik etkisinin A $\delta$  liflerinin uyarılması ile olduğu düşünülmektedir. Medulla spinaliste substansia jelatinozada A $\delta$  lifleri ile uyarılan ve enkefalin salgılayan internöronlar bulunmaktadır. Spinotalamik traktustaki A $\delta$  lifleri orta beyinde periakuaduktal gri cevhere kollateral dallar verirler. Buradan başlayan inen yollar rostral ventral medulladan geçerek medulla spinalis substansiya jelatinozaya ulaşırlar ve enkefalin salınımını arttıırırlar. A $\delta$  liflerinin düşük frekanslı elektriksel uyarımı C lifleri ile taşınan ağrıyı azaltacaktır. İğne batması ile A $\delta$  lifleri uyarıldığı için akupunkturun da arka boynuzdaki enkefalin mekanizması ile etki ettiği düşünülmektedir. Düşük frekanslı TENS uygulamasına benzer mekanizma ile analjezi sağladığı için akupunktur benzeri TENS de denilmektedir (7).

Bu çalışma, düşük frekanslı TENS uygulamasının analjezik etkisini ve TENS uygulamasından sonra santral ağrı algılamasındaki değişiklikleri fMRG ile incelemek amacıyla planlandı.

## **4 GENEL BİLGİLER**

Ağrı, var olan ya da olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duyuşsal ve emosyonel deneyim olarak tanımlanmıştır (1). Nosisepsiyon, ağrılı uyarının sinir sistemi tarafından tanımlanması ve işlenmesidir (8). Ağrı Latince zararı verme yaralama anlamına gelen *nosi* kelimesinden türetilmiştir. Nosisepsiyon travmatik veya ağrılı uyarana nöral yanıtı tanımlamak için kullanılır (3). Periferik primer afferent sistem, doku hasarını tanıyıp üst merkezlere iletmenin yanında, endojen analjezik mekanizmalar ile yanıtı baskılayabilir. Bu durum antinosisepsiyon olarak tanımlanmıştır (3).

Yirminci yüzyılın son çeyreğinde insanlığın 5000 yıllık ağrı tecrübesi ile ağrı aydınlatılmaya başlanmıştır. Yine de ağrı alanında çalışan önemli bilim adamlarından biri olan John J. Bonica 1956 yılında basılan ‘‘Ağrı Kontrolü’’ isimli kitabının önsözünde ‘birçok araştırmacı tarafından yürütölen ağrının tüm fazları ile ilgili çalışmalara ve şimdiye kadar elde edilen tüm başarılarla rağmen; halen ağrıyı anlama hedefimizden çok uzakta bulunmaktayız’ demektedir. (9).

### **4.1 AĞRI SINIFLAMASI**

Normal bir dokuya ağrılı uyarı verildiğinde akut fizyolojik nosiseptif ağrı yanıtı elde edilir. Bu ağrı, dokuyu ileri hasardan korumak içindir ve genellikle yanıt olarak geri çekilme refleksleri oluşturulur. İnflamasyon olan ya da hasarlı dokuda ise patofizyolojik ağrı oluşur. Bu ağrı spontan olabilir. Eşlik eden hiperaljezi ve allodini de görölebilir (8). Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliğı tarafından ağrılı uyarana artmış yanıt hiperaljezi; ağrılı olmayan uyarı ile ortaya çıkan ağrı allodini olarak tanımlanmıştır (10).

Nosiseptif ağrı dokudaki serbest sinir sonlanmalarının uyarılması sonucu ortaya çıkarken; periferik ya da santral sinir sistemindeki nöronların hasarı sonucu yanıcı ve elektriklenme benzeri özellikler gösteren nöropatik ağrı ortaya çıkar. Nöropatik ağrıya hiperaljezi, allodini eşlik edebilir; kalıcı ya da epizodik olabilir (8).



Kronik ağrı basitçe ağrının beklenen süre içinde iyileşmemesi olarak tanımlanabilir. Akut kronik ağrı ayırımının yapılmasında, net bir fikir birliği oluşmasa da ağrının devam ettiği süre göz önüne alınarak üç ya da altı aydan uzun süredir varolan ağrılar kronik ağrı olarak tanımlanmaktadır. Kronik ağrıda ağrı doku hasarının şiddetini yansıtmaz, psikososyal faktörlerden etkilenir (10).

Ağrı anatomik olarak bel ağrısı, başağrısı, pelvik ağrı şeklinde tanımlanabilir. Ağrıya yol açan mekanizmaya göre geçici ağrı, doku hasarı ağrısı, sinir sistemi hasarı ağrısı şeklinde sınıflandırılmıştır. Ağrılı durumların tanımlanmasında uzmanlar tarafından oluşturulmuş *International Classification of Diseases-10* gibi sınıflandırma sistemleri de kullanılabilir (10).

Bahsedilen tek eksenli sınıflandırma sistemleri kronik ağrıda yetersiz kalmış, IASP tarafından çok eksenli ağrı taksonomisi geliştirilmiştir. Ağrının beş eksende tanımlandığı bu sistemde birinci eksen ağrının yer aldığı vücut bölgesi, ikinci eksen ağrının etkilediği sistemler, üçüncü eksen oluşum sürecine bağlı ağrının karakteristik özellikleri, dördüncü eksen hastanın ifadesine göre ağrının şiddeti ve başladığından beri geçen süre, beşinci eksen ağrının etyolojisi değerlendirilmektedir (11,12). Bu taksonomi kullanılırken ağrılı durum için beş basamaklı bir kod oluşturulur. Bu taksonominin geçerlilik güvenilirliğini değerlendiren çalışma sayısı azdır. Yapılan bir çalışmada birinci eksen kullananlar arası güvenilirliği yeterli bulunurken beşinci eksen bu açıdan yetersiz bulunmuştur (13). Saygın bir kurum tarafından oluşturulan ve kronik ağrılı durumların sınıflandırılması gibi zor bir alanda başlangıç kabul edilen bu taksonominin kullanımı, psikososyal ve davranışsal değerlendirme olmaması, uygulanmasının uzmanlık gerektirmesi gibi nedenlerle değildir (10).

## 4.2 AĞRININ ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

### 4.2.1 Nosisseptör ve Çevresi

Dokularda inflamasyon, yaralanma, hastalık, operasyon ya da terapötik işlemler ile hasarlanma; hücre yıkımı ve biyokimyasal maddelerin salınımı ile sonuçlanır. Bu maddeler sıcak, soğuk, kimyasal ve mekanik uyarıya duyarlı olan nosisseptörleri uyarır. Nosisseptif süreçlerin başlangıç noktası primer afferent nosisseptörlerdir. Nosisseptörler mekanik, kimyasal ve termal uyarılara yanıt veren serbest sinir uçlarıdır (1). Duyu ile ilgili diğer serbest sinir uçlarının aksine özelleşmiş bir kapsüllü reseptörleri yoktur. Buldukları doku içinde geniş dallanmalar gösterirler. Nosisseptörler vücutta yaygın olarak bulunmalarına rağmen deri, periost, arter duvarları, dişler, eklemler, tentoryum ve falks dokularında daha fazla; derin dokularda daha az bulunurlar (2). Beyin dokusunda nosisseptör bulunmamaktadır (3).

Dokuların çoğunda birçok uyarıyı tanıyan, inflamasyon ve doku iyileşmesi gibi doku homeostazına da etkili olan Aδ mekanotermal ve C polimodal reseptörleri bulunmaktadır. Yine dokular normal iken yanıtız olan ve inflamasyon ile aktive olan sessiz reseptörler de bulunmaktadır (14). Aδ lifleri ile 5-30 m/sn hız ile taşınan, uyarıları keskin, iğneleyici ve iyi lokalize edilebilen birinci ağrı denilen hızlı ağrı duyusu oluşturulur. Derin dokularda Aδ reseptör sayısı az olduğu için bu dokularda hızlı ağrı oluşmaz. Hızlı ağrı, ağrılı uyarının uzaklaştırılması ile sonlanır. C polimodal reseptörler, tüm nosisseptörlerin % 80'ini oluşturur ve kimyasal, mekanik ve termal uyarılara yanıt verirler. C liflerinin iletim hızı 0.5-2 m/sn dir ve ağrılı uyarandan bir saniye ya da daha uzun süre sonra hissedilen yavaş ağrıyı taşırlar. Yavaş ağrı künt ve zonklayıcı karakterdedir, ağrılı uyarın uzaklaştırılmazsa yoğunluğu giderek artar (14).

Nosisseptörlerin diğer reseptörlerin aksine adaptasyon yeteneği yoktur. Hatta ağrılı uyarın devam ettikçe nosisseptörlerin uyarılması daha da artar ve hiperaljezi oluşur. Hızlı Aδ ve yavaş C liflerinin uyum içinde çalıştığı bu ikili ağrı iletim sistemi ile ağrı duyusu keskin ve hızlı bir şekilde hissedilir ve yerini yanıcı derin yavaş ağrıya bırakır (Şekil 1) (2,15).

Ağrılı uyarın dört aşamada üst merkezlere doğru yol alır;

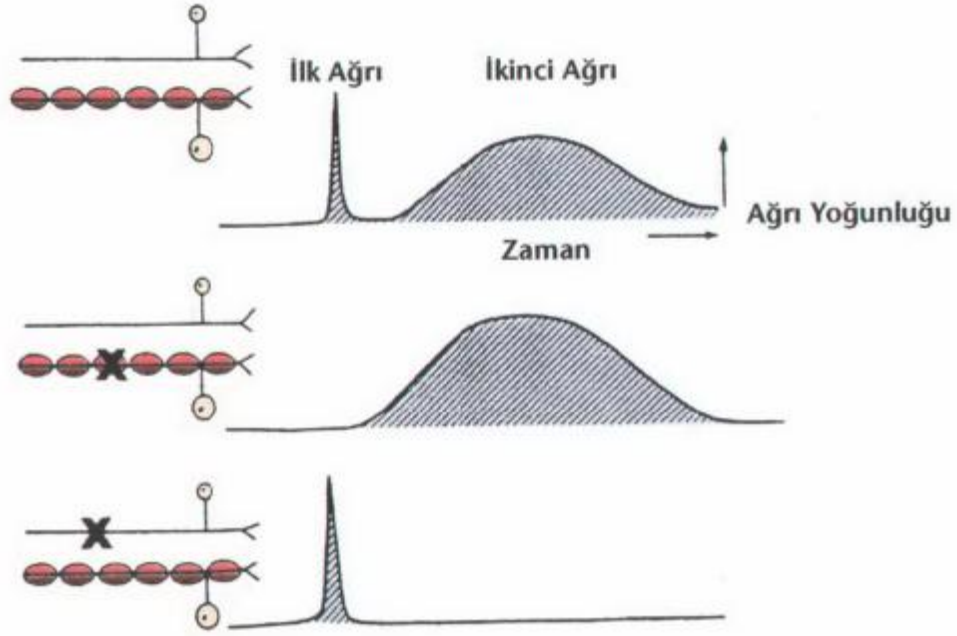
**Transdüksiyon:** Bir enerjinin başka bir enerjiye dönüşmesidir. Nosiseptör düzeyinde mekanik, termal ya da kimyasal uyarının ağrılı uyarana dönüştürülmesidir.

**Transmisyon:** Nosiseptörler tarafından algılanan ağrı bilgisinin daha üst merkezlere doğru iletilmesidir. Periferik sinir düzeyinde gerçekleşir. Bu iletimde Aδ ve C lifleri etkin rol üstlenirler.

**Modülasyon:** Başlıca medulla spinaliste meydana gelen bir olaydır. Ağrılı uyarının üst merkezlere iletilmeden önce fasilitasyon ya da inhibisyona uğramasıdır. 1965 yılında Melzack ve Wall tarafından öne sürülen kapı kontrol teorisi ile ağrılı uyarının medulla spinaliste ciddi bir engel ile karşılaştığı ortaya çıkmaktadır. Ağrılı uyarın bu düzeyde değişime uğramakta ve bu değişim sonunda üst merkezlere iletilmektedir.

**Persepsiyon:** Medulla spinalisten geçen uyarının çıkan yollar aracılığıyla üst merkezlere iletilip ağrının algılanmasıdır (1).

Nosiseptörlerin etrafındaki düz kaslar, kapillerler ve efferent sempatik sinir uçları, nosiseptör mikroçevresini oluştururlar. Çeşitli uyarınlarla nosiseptörlerin nasıl aktive olduğu yeterince anlaşılamamıştır. Birçok ağrı tipi primer afferent nöronların özellikle C polimodal nosiseptörlerin uyarılması ile başlar. Bu etkilenme bazen direkt olabildiği gibi bazen de endojen ağrı mediatörleri denilen biyokimyasal maddeler ile (histamin, serotonin, prostoglandinler, lökotrienler, bradikinin, H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, adenzin trifosfat) olmaktadır (3,16).



**Şekil 1.** Kalın (A $\delta$ ) ve ince (C) nosiseptif lifler ile iletilen ağrı duyusunun, ilk ve ikinci ağrı şeklinde algılanması

#### 4.2.2 Periferik Sinir

Periferik sinirler somatik motor, otonomik, somatik ve viseral afferent duysal aksonlar içerirler. Bir periferik sinirin kesit alanında miyelinizasyona göre farklı büyüklüklerde aksonlar bulunmaktadır. Schwann hücreleri aksonların miyelinizasyonu ve miyelinsiz aksonların desteklenmesi ve bir arada tutulmasından sorumludurlar. Periferik sinir içindeki liflerin özellikleri Tablo 1’de belirtilmiştir (14).

**Tablo1.** Periferik sinirde bulunan lifler ve özellikleri

<i>Lif</i>	<i>Çap(μm)</i>	<i>İletim hızı(m/sn)</i>	<i>Miyelin</i>	<i>Reseptör/Sonlanma tipi</i>
I-a	12-20	70-120	+	Kas içiği primer sonlanması
I-b	12-20	70-120	+	Golgi tendon organı
Aα	12-20	70-120	+	Ektrafuzal efferent kas hücreleri
Aβ	6-12	30-70	+	Meissner, Ruffini, Pacinian gibi kapsüllü sonlanmalar, intraepitelyal Merkel sonlanması, kas içiği sekonder sonlanması
Aγ	2-10	10-50	+	İntrafuzal efferent kas hücreleri
Aδ	1-6	5-30	+	Aδ spesifik nosiseptörler, Aδ polimodal reseptörler, soğuk reseptörleri, viseral reseptörler
B	<3	3-15	+	Preganglionik otonomik
C	<1.5	0,5-2	-	C nosiseptörler, C polimodal reseptörler, bazı mekanoreseptörler, viseral reseptörler

#### **4.2.3 Ağrı İletimi ile İlgili Traktuslar**

Duyusal somatik liflerin unipolar hücre gövdesi spinal sinirin arka kök ganglionunda bulunmaktadır. Aksonları periferdeki afferent reseptörlere ve arka boynuzdaki presinaptik terminallere uzanmaktadır. Viseral afferent uyarılar arka kök ganglionunun %10 u kadardır ve dokuzuncu, onuncu kranial sinirler ile taşınırlar (14). Arka boynuzda primer afferent nöronlar ikinci sıra nöronlar ile sinaps yaparlar. Bu nöronların aksonları ise orta hattı geçip kontralateral spinotalamik traktus ile talamusa

ulaşır ve talamusta bulunan üçüncü sıra nöronlar ile sinaps yaparlar. Üçüncü sıra nöronların internal kapsül ve korona radiatadan geçerek serebral korteksin postsantral girusuna ulaşan aksonları vardır.

Birinci sıra nöronların çoğu, aksonlarının proksimal ucunu medulla spinalise her bir servikal, torasik, lumbar ve sakral seviyede arka duysal spinal kök aracılığı ile ulaştırırlar. Bazı miyelinsiz C liflerinin medulla spinalise ventral sinir kökü ile girdiği de gösterilmiştir. Arka boynuzda ulaştıktan sonra ikinci sıra nöronları ile yaptıkları sinapsa ek olarak birinci sıra nöronları internöronlar, sempatik nöronlar ve ön boynuz motor nöronları ile sinaps yapabilirler. Ağrı lifleri, medulla spinalise girdikten sonra ipsilateral gri cevherdeki ikinci sıra nöronlar ile sinaps yapmadan önce *Lissauer* demeti içinde, birkaç segment çıkan veya inen yönde seyrederek ve çoğu zaman internöronlar aracılığıyla ikinci sıra nöronlarla iletişim kurarlar.

Medulla spinalisin gri cevheri *Rexed* tarafından on laminaya ayrılmıştır. İlk altı lamina arka boynuzu oluşturur ve tüm afferent nöral aktiviteyi alır. Lamina I lamina marginalis olarak da adlandırılır, kutanöz ve derin somatik ağrılı uyarılara yanıt verir (2). Lamina II substansia jelatinoza adını da alır, çok sayıda internöron içerir. Kutanöz nosiseptörlerden gelen nosiseptif uyarıların işlenmesi ve modülasyonunda rol oynadığı, opioidlerin esas etki bölgesi olduğu düşünülmektedir. Lamina III, IV nosiseptif olmayan duysal verileri alır. Viseral afferentler esas olarak lamina V de ve az miktarda lamina I de bulunmaktadır. Lamina V hem viseral ve viseral olmayan ağrılı uyarıları, hem de ağrılı ve ağrılı olmayan uyarıları aldığı için yansıyan ağrının kaynağı olduğu düşünülmektedir. Lamina VI mekanoseptörlerden gelen verileri alır. Lamina VII intermediolateral kolon olarak adlandırılır ve preganglionik sempatik hücre gövdeleri yer alır. Lamina VIII ve IX motor fonksiyonu olan ön boynuzu, lamina X da santral kanalı oluşturur (2).

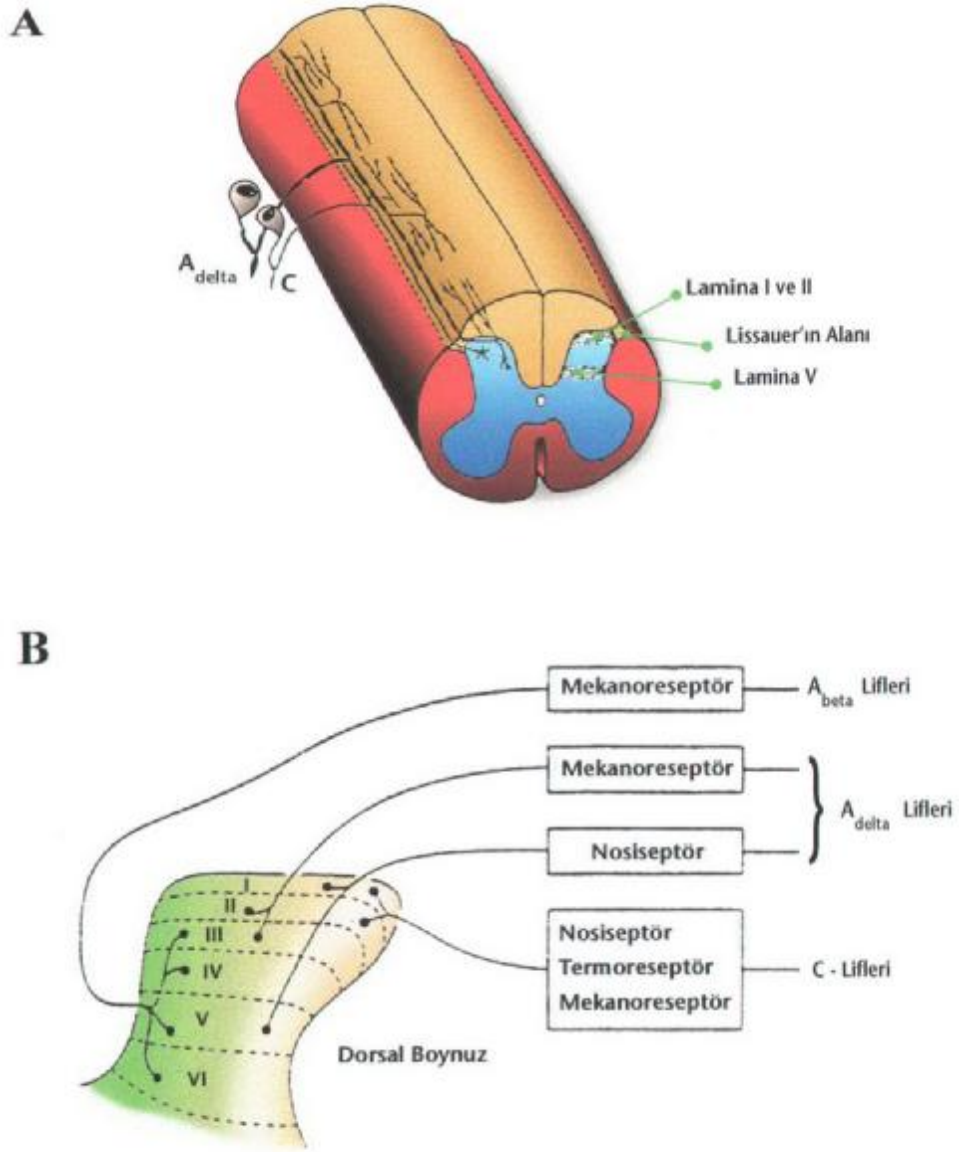
Ağrı duyusunun ikinci sıra nöronları nosiseptif spesifik ya da *wide dynamic range* (WDR) nöronlardır. Nosiseptif spesifik nöronlar somatotopik şekilde düzenlenmiş olarak lamina I de bulunurlar. Normalde sessizdirler, sadece yüksek eşikli ağrılı uyarılara cevap verirler, şiddeti ayırt etme yetenekleri çok zayıftır. Arka boynuzdaki en

sık rastlanan hücre tipi WDR nöronlardır ve en yaygın lamina V de bulunurlar . *Wide dynamic range* nöronları, A $\beta$ , A $\delta$  ve C liflerinden ağırlı olmayan uyarıları da alırlar. Tekrarlayan uyarılarda WDR nöronları uyarı şiddeti aynı kalsa da ateşleme hızını eksponansiyel olarak arttırlar. Her üç saniyede bir ya da daha düşük hızda tekrarlayan ağırlı uyarı kişinin giderek artan şiddette ağrı hissetmesine yol açabilir. Bu durum **Wind-up fenomeni** olarak tanımlanmıştır (10).

Nosiseptif C liflerinin çoğu lamina I-II de daha az olarak lamina V deki ikinci sıra nöronlara kollateraller gönderir veya orada sonlanırlar. A $\delta$  lifleri de lamina I-V ve daha az olarak lamina X da sinaps yaparlar (Şekil 2) (15,16).

Ağrı ile ilgili afferent sinyallerin medulla spinaliste taşınıp kortekse iletilmesinden sorumlu birkaç yol bulunmaktadır ve bunların en önemlisi spinotalamik traktustur. Bu çıkan traktusun lateral lifleri neospinotalamik traktus olarak adlandırılır ve hızlı ağrı iletiminden sorumludur. Medial spinotalamik traktus medial talamusa lifler yollar ve ağrının otonomik ve emosyonel algılmasına ait özellikler taşır.

Neospinotalamik traktusun ikinci sıra lifleri birkaç segment komşuluğundan anterior kommissuradan karşı tarafa geçer ve medulla spinalis anterolateralinde ilerler. Bu liflerin az bir kısmı retiküler formasyonda sonlanırken kalan lifler talamus ventrobazal nükleuslarına ulaşır. Buradan da üçüncü sıra nöronların aksonları ile ağrı duyusu somatik duyu korteks ve diğer beyin alanlarına ilerler. A $\delta$  lifleri yaralanma sırasında olan hem taktil hem ağırlı duyuyu taşıdığı için bu lifler ile taşınan ağrının yeri daha iyi lokalizedir. A $\delta$  liflerinin uzanımı olan neospinotalamik traktus yoğunluk, süre ve yer gibi ağrı duyusunun diskriminatif özelliklerinin taşınmasında rol almaktadır (2).



**Şekil 2.** Nosiseptif afferent liflerin, medulla spinalis arka boynuz girişleri (A) ve bu liflerin arka boynuz laminalarında sonlanışları (B)

Kronik ve yavaş ağrıyı ileten C lifleri medulla spinalis substansia jelatinoza da sonlanır. Bir ya da birkaç ara nöronla sinaps yaptıktan sonra lamina V e ulaşan lifler neospinotalamik traktus lifleri ile birlikte medialde paleospinotalamik traktusu oluşturur. Anterior kommissuradan karşıya geçerek medulla spinalis anterolateralinde ilerler.



Ağrının otonomik ve emosyonel özellikleri de paleospinotalamik traktus ile taşınır. Paleospinotalamik traktusun ana nörotransmitteri substans P dir ve sinaptik nöropeptid özelliklerini taşır: sinapsta yavaş yavaş salgılanır ve rezorbsiyonu yavaştır. Yavaş ağrının giderek artan yoğunlukta olması ve ağrılı uyaran uzaklaştırıldıktan sonra devam etmesi substans P nin bu özellikleri nedeniyledir. Paleospinotalamik traktus liflerinin % 10-25'i talamusta sonlanırken çoğu medulla, pons ve mezensefalondaki retiküler nükleuslarda sonlanır. Buradan da üçüncü nöronlar ile talamus, hipotalamus ve diğer beyin alanlarına ulaşılır (2). Spinomezensefalik traktus, ağrı duyusunun iletimi için zorunlu değildir ve ağrının modülasyonundan sorumludur. Ağrı kontrolü ile ilgili inen yolları ve endojen opioid sistemleri aktive ettiği düşünülmektedir. Bu yol lamina I deki nosiseptörlerden başlar ve orta beyin ve periakvaduktal gri cevherde sonlanır (2).

#### ***4.2.4.Ağrının Kimyasal Mediatörleri***

Doku hasarını takiben gelişen periferik nosisepsiyon olayları ve burada rol oynayan önemli birkaç mediatör örnek alınarak Şekil 3'de özetlenmiştir (15):

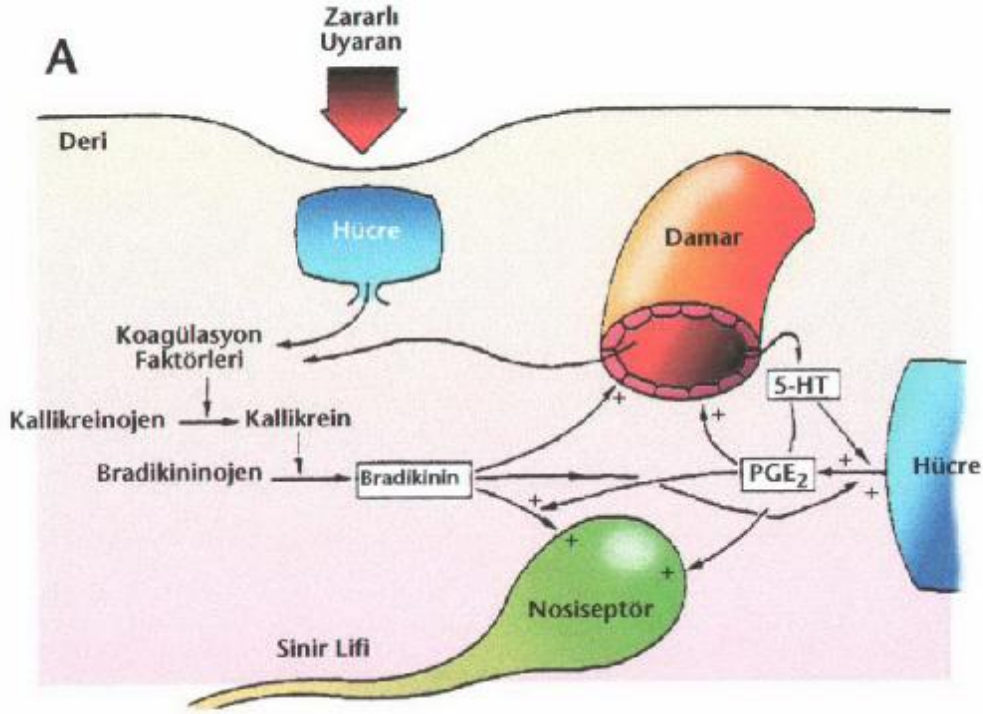
Mekanik uyaran, nosiseptörü doğrudan uyardığında bu uyarı çok hızlı bir şekilde Aδ lifleri ile götürülür. Böylece ağrının erken ve ani algılanması sağlanır.

Zararlı mekanik uyaran, o bölgedeki dokuların, hücre zarı geçirgenliği ve bütünlüğünü bozar. Lokal hücre yıkımı sonucu, bradikinin yapan öncül maddeler hücre dışına çıkar. Bu maddelerin hızlı ve zincirleme biyokimyasal reaksiyonu ile bradikinin oluşur. Bradikinin nosiseptörü doğrudan uyarır ve vazodilatasyon yaratır. Bradikinin hücre zarlarına olan etkisi ile de prostoglandinlerin oluşmasına katkıda bulunur.

Trombositlerden serotonin salgılanması doğrudan nosiseptörü uyurabildiği gibi, çevre hücre zarları üzerine etkili olarak prostoglandin salgılanmasına yardımcı olur.

Hücre yıkımı ile hücre dışına çıkan potasyum iyonları nosiseptörleri uyarır.

Gerek doğrudan doku travmasının gerekse serotonin ve bradikininin hücre membran fosfolipidlerine etkisi ile prostoglandinler ve lökotrienler serbest hale gelirler.



**Şekil 3.** Deriye uygulanan zararlı bir uyarının yarattığı periferik nosisepsiyon

Dokuda oluşan ağrı mediatörlerinin bir tipi nosiseptörü doğrudan uyarır ve aljezik mediatörler olarak adlandırılır. Histamin, serotonin gibi otokoid aminlerle; bradikinin, substans P ve anjiotensin gibi otokoid peptidler aljezik mediatörlerdir. Ağrı mediatörlerinin ikinci tipi ise, tek başına ağrı oluşturmaz, fakat nosiseptörlerin aljezik etkenlere karşı duyarlılığını artırır ve onların ağrı yapıcı etkilerini güçlendirir. Bu ikinci tip mediatörlere hiperaljezik ağrı mediatörleri denir. Hiperaljezik ağrı mediatörlerinin başında prostasiklin ve prostaglandinler gelir (15). Nitrik oksit de kronik hiperaljezik ağrıda önemli mediatörlerden biridir (17).

Primer afferent nöron ve spinotalamik traktus arasındaki sinaps, nosiseptif iletimin düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Burada rol oynayan transmitterler bütünüyle açık olmamakla birlikte başlıca iki tip nörotransmitter arka boynuz görev almaktadır.

Bunlardan bir tanesi olan glutamat, A $\delta$  terminal sinir uçları ve motor nöronlarla sinaps yapan IA afferentlerden salgılanan eksitator bir aminoasittir. Nositif bilgiyi taşıyan diğer nörotransmitter grubu ise özellikle C liflerinin uyarılması ile oluşan, projeksiyon nöronlarında çok yavaş ve çok uzun süreli depolarizasyona yol açan nöropeptidlerdir. Substans P, nörokinin A, kolesistokinin, kalsitonin geni ile ilişkili peptid (CGRP), somatostatin bu peptidlerdendir. Bu peptidler afferent liflerin hem periferik hem de santral terminallerinden salınırlar. C liflerindeki nöropeptidler özellikle medulla spinalise ağrı olayını ve devamını bildirirken, periferdeki C lifi ucundan da salgılanarak periferdeki dokunun bütünlüğünü korumaya ve savunmaya yönelik olayı tetiklerler (15).

#### ***4.2.5 Kapı Kontrol Teorisi ve Periferik Ağrı Modülasyonu***

Bugüne değin ağrı patofizyolojisi ile ilgili; spesifik teori, pattern teorisi ve kapı kontrol teorisi olmak üzere üç önemli teori öne sürülmüştür. Ağrının spesifik lifler ile santral sinir sisteminde spesifik bir alana taşındığını öne süren spesifik teorinin doğru olmadığı kanıtlanmıştır. Pattern teoriye göre uyarı medulla spinalise girdikten sonra uyarının birikmesi ve nöronun bir kollateralinin, nöronu yeniden uyarması gerekmektedir. Melzack ve Wall tarafından 1965'te öne sürülen kapı kontrol teorisi ise deriden gelen ağrılı uyarıların medulla spinalis ve beyinde modülasyona uğradığını öne sürmektedir (1). Ağrı iletimini daha iyi anlamak için arka boynuzda bulunan nöronları başlıca üç grupta toplamak gerekir (Şekil 4) (15).

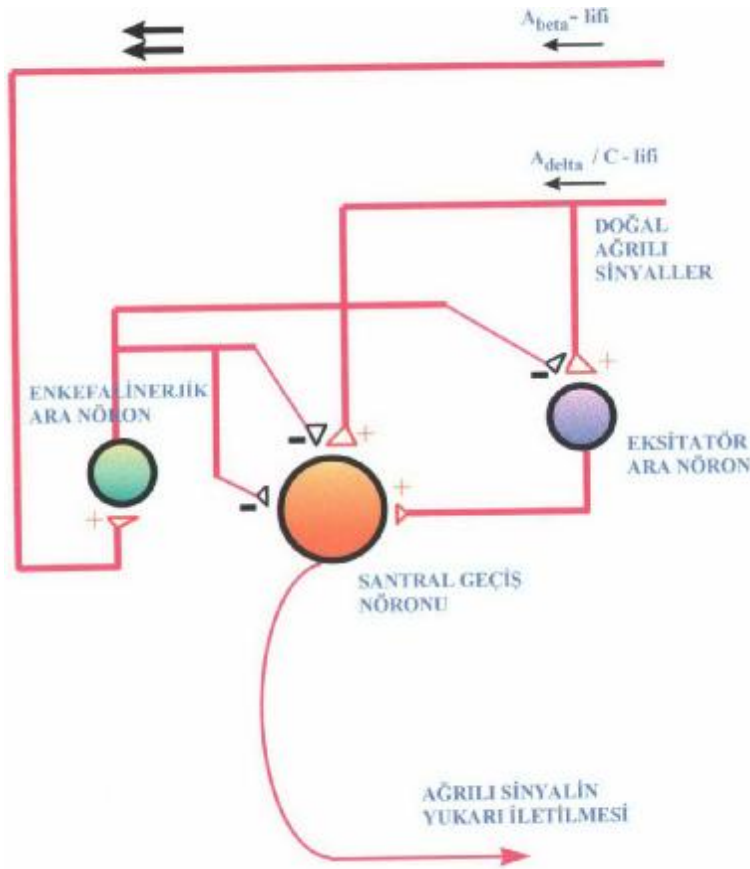
*Projeksiyon nöronları (santral geçiş hücreleri):* Bunlar uyarıldıkları zaman meydana gelen sinyaller anterolateral afferent sisteme geçer ve ağrı olayı üst merkezlerde algılanır. Bu nöronların etkinliği bir takım daha küçük ara nöronlar ile denetlenir.

*Lokal eksitator ara nöronlar:* Bunlar A $\delta$  ve C liflerinden gelen sinyallerle, duyuşsal bilgiyi veya ağrılı sinyalleri projeksiyon nöronuna geçirir ve bu nöronların uyarılmalarına yol açar.

*İnhibitör ara nöronlar:* Bu nöronlar A $\beta$  afferent liflerle uyarılırlar ve sonuçta nositif sinyallerin daha yüksek merkezlere iletilmesini önlemiş olurlar. Bu

nöronlara *enkefalinerjik ara nöronlar* da denir ve supraspinal inen yollar tarafından da aktive edilir.

Periferden gelen yoğun afferent nosiseptif uyarılarla, eksitator ara nöron inhibe olmaktadır. Sonuçta bu aktivasyon, inhibitör ara nöronun inhibe olmasına ve projeksiyon nöronunun uyarılmasına neden olarak, ağırlı uyarının santral sinir sistemine geçişine neden olmaktadır. Aynı zamanda A $\beta$  grubu geniş miyelinli liflerin uyarılması ile inhibitör ara nöronlar aktive olarak projeksiyon nöronlarını inhibe etmekte ve ağırlı sinyallerin geçişini durdurmaktadır. Kapı kontrol teorisinde lamina II hücrelerinin



**Şekil 4.** Arka boynuz nöronları ve kapı kontrol mekanizmasının şematik görünümü

önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bu hücrelerin, afferent lifler ile spinotalamik traktus arasındaki iletimde inhibitör etkisi üstün gelen düzenleyici bir etkisi vardır. Lamina II

hem opioid peptidler, hem de opioid reseptörlerden zengindir ve morfine benzer ilaçlar için önemli bir etki yeridir (15).

Nosiseptörler tekrarlayan uyarıyı takiben sensitizasyon gösterirler. Sensitizasyon ağrılı uyarıya artmış yanıt olarak veya ağrılı olmayan uyarılar da dahil daha çok çeşitte uyarıya yeni kazanılmış yanıt verme durumu olarak ortaya çıkabilir. Primer hiperaljezi hasarlı dokulardan histamin, serotonin, bradikinin, prostoglandinler gibi ağrı mediatörlerinin salınımı ile olur. Nörojenik inflamasyona, sekonder hiperaljezi de denir ve esas olarak substans P nin ve CGRP nin primer afferent nöron aksonlarından antidromik salınımına bağlıdır. Substans P salınımı histamin ve serotonin degranülasyonuna, vazodilatasyon ve ödeme yol açar. Lökotrienlerin oluşumu indüklenir (3).

### **4.3 AĞRININ GÖRÜNTÜLENMESİ**

Günümüzden 20 yıl önce girişimsel olmayan beyin görüntüleme yöntemlerinin keşfedilmesine kadar santral ağrı algısının medulla spinalisten sonraki kısmı ile ilgili bilgi oldukça kısıtlıydı ve hayvan çalışmaları ve elektrofizyolojik çalışmalara dayanmaktaydı. Serebral korteksin ağrı algısındaki spesifik rolü henüz anlaşılamamıştı ve bazı araştırmacılar korteksin ağrı algısındaki rolünü sorgulamaktaydı. Bu alanda insan beyninin direkt olarak incelenmesine; normal kişiler ve klinik ağrılı durumlar arasında karşılaştırma yapılmasına olanak veren yeni yöntemler ile önemli bir devrim yaşanmıştır. Fonksiyonel beyin görüntüleme tekniklerinin bazı özellikleri Tablo 2’de verilmiştir (18).

Beynin ağrıya yanıtının fonksiyonel görüntülenmesini konu alan bir meta analizde; bu yöntemlerden en sık kullanılan PET ve fMRG kullanılan çalışmalar değerlendirilmiştir. Ağrı alanında PET kullanımına 1990’ların başında başlanmış ve ağrılı ve ağrılı olmayan uyarana yanıtların karşılaştırılması ile beyin normal ağrı algısının anlaşılmasına önemli katkısı olmuştur. Bu yöntemde doğal moleküller ile kan dolaşımına katılan ve beyne ulaşan radyoaktif izotopların konsantrasyonu ölçülür. Beyin aktivitesindeki hızlı değişimler ölçüleceği için, yarı ömrü kısa olan izotoplar tercih

edilir. Yarı ömrü iki dakika olan ve su, butanol gibi doğal moleküllerde bulunan  $O^{15}$  tercih edilen bir izotoptur. Çekim süresinin (50-120sn) ve çekim arası sürenin (10-15 dakika) kısa olması; birden fazla çekimin yapılmasına ve ardışık fonksiyonel durumların karşılaştırılmasına olanak sağlar.

**Tablo 2.** Fonksiyonel beyin görüntüleme teknikleri ve özellikleri

<i>Metod</i>	<i>Enerji Kaynağı</i>	<i>Uzaysal Çözünümler (mm)</i>	<i>Temporal Çözünümler (sn)</i>	<i>Kısıtlılıklar</i>	<i>Değerlendirilen parametre</i>	<i>Ağrı Çalışmalarında Kullanım</i>
fMRG	Radyo dalgaları	4-5	4-10	İmmobilizasyon, gürültü, kooperasyon	Serebral kan akımı	Özellikle beyin aktivitesinin lokalizasyonu için, en sık kullanılan metod
EEG MEG	İntrinsik elektriksel aktivite	10	0.001	Artefakt, yetersiz lokalizasyon	Beyin elektrofizyolojisi	Temporal sekansların saptanması
PET SPECT	Radyasyon	5-10	60-1000	Radyasyon, immobilizasyon	Fizyoloji, Nörokimya	Nörokimya alanına sınırlı kullanım
MR spektroskopisi	Radyo dalgaları	10	10-100	İmmobilizasyon, gürültü	Kimyasal madde yoğunlukları	Beyin kimyasındaki uzun dönem değişikliklerin saptanması için son zamanlarda artan kullanım

(EEG: Elektroensefalografi, MEG: Magnetoensefalografi, PET: Pozitron emisyon tomografisi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, TMS: Tanskraniyal manyetik stimülasyon, fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, MR: Manyetik rezonans)

PET çalışmalarının başlıca kısıtlılıkları:

- Ü Sinyal ortalamasının yaklaşık bir dakika olması nedeniyle düşük temporal çözünürlük
- Ü Anlamlı sonuçlar elde etmek için en az beş-altı kişinin verilerini havuzlanması ile elde edilen grup analizi ihtiyacının olması
- Ü Radyoaktif maddelerin hazırlanması için siklotron bulunması gerekliliği
- Ü Çekim sırasında intravenöz enjeksiyon gerekliliğidir.

Bu kısıtlılıkların giderilmesi açısından temporal çözünürlüğü daha iyi olan, radyoaktivite ve girişimsel işlem gerektirmeyen, tek kişinin sonuçlarının analizini mümkün kılan fMRG kullanımı gündeme gelmiştir (19). Dokudaki oksijen seviyesine direkt bağlı olmayan kan oksijen seviyesi bağımlı (BOLD) kontrasttaki değişiklikler deoksihemoglobin miktarı değişikliklerini yansıtır. Deoksihemoglobin, bir oksijen yıkım ürünüdür. Deoksihemoglobinin paramanyetik özelliği ana manyetik alanı etkiler ve ana alanın homojenitesinde lokal bir azalmaya yol açar. BOLD kontrastı genellikle T2\* ağırlıklı MR görüntüleme sekanslarında *echo planar imaging (EPI)* metodu ile elde edilir (20).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile ağrının; akut ağrılı durumlardaki serebral ağrı ağrının tanımlanması, farklı ağrı tiplerindeki kortikal aktivasyon paternleri, ağrının beyinde somatotopik organizasyonu, ağrının psikolojik modülasyonu, klinik ağrı olan durumlarda beyin aktivitesi, analjezik yöntemlerin etki mekanizmaları ve etkinliklerinin araştırılması alt başlıklarında çalışmalar yapılmıştır (18,19,21). Ağrıya karşı oluşturan hemodinamik yanıtın kognitif ve affektif bileşenlerden etkilendiğinin gösterilmesi; ağrı duyusunun diskriminatif, kognitif, affektif eksenlerin çok boyutlu entegrasyonunun sonucu olduğu görüşünü desteklemiştir. Ancak ağrı görüntülemesi ile ilgili bu yeni gelişme, verilerin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Önceden ağrıya bağlı olarak tanımlanan bir yanıtın; ağrının duyuşal (yoğunluk, süre, lokalizasyon), affektif (korku, hoşlanmama) ya da kognitif (dikkat, hafıza) bileşenlerinden hangisine ait olduğu sorusu doğmaktadır (19).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemenin ağrı dışında santral nörolojik hastalıklara da anlamlı katkıları olmuştur. Beynin çalışmasıyla ilgili hipotezlerin değerlendirilmesi için uygun bir yöntemdir. Hastalığın sınıflandırılması ve lokalizasyonu (baş ağrısı), hastalığın patogenezinin anlaşılması (parkinson hastalığı), reorganizasyon mekanizmalarının anlaşılması (inme ve multipl skleroz), hastalığın subklinik progresyonunun takibi (amyotrofik lateral skleroz) gibi alanlarda fMRG çalışmaları ile önemli veriler elde edilmiştir. Nörobilimin birçok alanında anlamlı katkıları olan bu yöntemin klinik kullanımı beyin lezyonlarında cerrahi öncesi haritalama yapılması ile sınırlıdır (22,23).

#### **4.4 AĞRININ SANTRAL ALGILANMASI VE MODÜLASYONU**

Ağrı somatik duysal olayların yer, zaman, yoğunluk ve tipine göre tanımlanmasını gerektiren çok boyulu bir deneyimdir. Elektrofizyolojik, nörofarmakolojik, davranışsal ve klinik veriler; birçok supraspinal yapıya nosiseptif bilginin ulaştığını ve bu yapıların ağrı algısında farklı rolleri olabileceğini düşündürmektedir. Beyin görüntüleme yöntemlerindeki anlamlı ilerlemelere rağmen periferik ve spinal nosiseptif mekanizmalara kıyasla, supraspinal mekanizmaların işleyişi ile ilgili veriler yetersizdir (24).

##### **4.4.1 Ağrının Santral Algılanması**

Santral ağrı algısında rolü olan bölgeler ve ağrı duyusuna katkıları literatürdeki son gelişmeler ışığında şu şekildedir:

###### ***a) Sekonder duysal korteks ve insular korteks***

Sekonder duysal korteks (S2), slyvian fissürün superiorunda; insular korteks ise slyvian fissürün içinde insulanın hemen posteriorunda yer almaktadır. Görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmaların % 50'sinde ağrılı uyaran ile S2 ve insular kortekste kan akımı artışı izlenmiştir (19). Bu bölgelerde ağrılı olmayan taktil ve elektriksel uyarılar ile de



artış olması öncelikle bu alanların genel duyuşal integrasyonda görevli olduğunu dűşündürmüştür. Ancak termal uyarı ağrılı olmaya başladığında, bu alanlardaki aktivitede anlamlı artış olmuştur. Bu da bu alanların ağrı yoğunluğunun algılanmasında görevli olduklarını dűşündürtmektedir.

Epilepsi hastalarında, S2'de anormal elektriksel aktivite ile birlikte hasta ağrı hissedebilmektedir. Bazı araştırmacılar insular korteksin, ağrıya selektif dikkat ile ilgisi olmadığını bildirmişlerdir (25). Ancak insular lezyonlar sonrasında ağrının diskriminatif özelliklerinde değişiklik olmazken, affektif boyutunda değişiklikler bildirilmiştir (26). Bu bilgiler ışığında insular korteksin ağrının affektif bileşenine katkısı tartışmalıdır.

#### ***b) Anterior singulat korteks***

Anterior singulat korteks (ACC) limbik sistemin motor, otonomik ve affektif davranışlarda görev alan, yüksek oranda opioid reseptörü bulunduran parçasıdır (24). Devinsky ACC'nin, ağrının affektif doğası, ağrılı uyarana motor yanıt oluşturulması, ağrının öngörülmesinin ve ağrıdan kaçınmanın öğrenilmesi gibi ağrı algısında farklı görevleri olduğunu öne sürmüştür (27). Anterior singulat korteksin uyarının lokalize edilmesi ve uyarın yoğunlunun belirlenmesinde rolü yoktur (19). Anterior singulat korteksin ağrılı uyarana yanıtı, ağrının *acı çekme boyutunu* yansıtmaktadır (28). Anterior singulat korteksin orta kısımları ağrının kognitif özellikleri, rostral kısmı da affektif özellikleri ile ilgilidir. Obsesif kompulsif bozukluk, posttravmatik stres ve fobik anksiyetesi olan hastalarda da rostral ACC'de anlamlı aktivite izlenmesi; ağrı nedeniyle oluşan hoşnutsuzluktan çok stres ve anksiyetenin bu bölgede ifade edildiğini dűşündürtmektedir (29-32). Böylece stres ve anksiyetenin daha fazla olduğu klinik ağrılı durumlarda bu bölgedeki aktivite artışının; öğrenme etkisi nedeniyle anksiyetenin azaldığı deneysel ağrılı durumlardaki artışa oranla belirgin olarak daha fazla olması açıklanabilmektedir.

Ağrının tetiklediği motor yanıtın oluşturulmasında serebellum, bazal ganglionlar ve motor korteks ile birlikte; motor planlama ve motor öğrenmede rolü olan ACC de görev almaktadır. Ağrı deneyimine ACC'nin farklı alanları, farklı görevlerle katılmaktadır.

### **c) Primer duyuşal korteks**

Primer duyuşal korteks (S1) postsantral giruşta yer alır ve yukarıda longitudinal serebral fissuradan aşağıda lateral sulkusa uzanır. Primer duyuşal kortekste nörönlör somatotopik olarak yerleşmiştir ve yüz ve eller gibi bazı vücut bölgeleri daha geniş alanlarda temsil edilmektedir. Kortikal temsil alanının bölgedeki duyuşal reseptör sayısı ile ilişkili olduğu düşünölmektedir (24). Görüntöleme çalışmalarında bazı çalışmalarda S1'de ağrıya bağlı anlamlı aktivite artışı saptanırken, çalışmaların bazılarında aktivite görölmemiştir. Primer duyuşal korteksin aktivasyonunda uzaysal birikimin etkili olabileceği düşünölmüştür. Primer duyuşal kortekste aktivasyon olan çalışmalardaki ortalama uyarılan alan 16300 mm<sup>2</sup> iken; aktivasyonun olmadığı çalışmalarda 6400 mm<sup>2</sup> bulunması bu görüşü desteklemektedir. Subkutan enjeksiyon ya da balon ile visseral distansiyon yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalarda ise sonuçların yorumlanması zor olmaktadır (33-36).

Bazı çalışmalarda temporal birikimin de aktivasyonda etkili olabileceği ile ilgili sonuçlar elde edilmiş ancak uzaysal birikim kadar etkili bulunmamıştır. Keshalo maymunlarda bilateral S1 lezyonu oluşturulmasının ağrılı termal uyarının farkedilmesini azalttığını göstermiştir (37). Beyin cerrahisi geçirecek hastalarda uyanırken serebral korteksin elektriksel stimölasyonu ile ağrı yanıtı elde edilememiştir (38,39). Primer duyuşal korteks aktivasyonunun da olduğu epileptik nöbetlerde ağrı olduğu bildirilmiştir (37).

### **d) Prefrontal ve posterior pariyetal korteks**

Bu alanların dikkat ve hedefe yönelik işlemlerde rol aldığı bilinmektedir. Ağrı algısında da uyarının kodlanması ile ilgili kognitif görevi olduğu düşünölmektedir (40,41). Bir çalışmada bu alanlardaki aktivasyonun uyarının verildiği taraftan bağımsız olarak sağ tarafta olduğu gösterilmiştir. (42).

### **e) Talamus**

Serebral kortekse iletilecek afferent duyu için bir geçiş kapısı olan talamus anatomik ve fonksiyonel olarak farklı çekirdeklere ayrılmıştır. Bu çekirdeklerin çoğu inen ve çıkan yollarla serebral korteks ve limbik sistem ile ilişki içerisinde. Jones talamusu üç

bölüme ayırmaktadır: a) epitalamus (anterior ve posterior paraventriküler nükleuslar ve habenula) b) dorsal talamus (ventrobazal ve intralaminar nükleuslar) c) ventral talamus (ventral talamus, ventral lateral genikulat nükleus ve zona incerta) (43). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında talamusun ağrılı uyarın sonrası sıklıkla ancak farklı şekillerde aktive olduğu görülmüştür. Ağrı ile ilgili çalışmalarda en çok üzerinde durulan ise dorsal talamustur (24). Ağrı duyusu ile ilgili hem diskriminatif hem de kognitif katılımı olduğu düşünülen talamusun genel olarak ağrıya karşı *uyanma yanıtını* yansıttığı söylenebilir (25).

#### **f) Diğer bölgeler**

Motor fonksiyonda rolü olan lentiküler ve kaudat nükleuslar, serebellum ve primer motor kortekste de ağrılı uyarın sonrasında dikkati çeken değişiklikler gözlenmiştir. Özellikle primer motor kortekste aktivasyonun S1'e yakınlığı nedeniyle mi gerçekleştiği ya da ağrı nedeniyle oluşturulan motor aktivasyon ya da inhibisyonu yansıtan bağımsız bir aktivasyon mu olduğu henüz netleşmemiştir (19).

### **4.4.2 Ağrının Santral Modülasyonu**

Ağrının santral modülasyonu, fasilitasyon ya da inhibisyon şeklinde olabilir.

#### **a) Santral fasilitasyon**

Sorumlu üç mekanizma tanımlanmıştır:

Aynı tekrarlayan uyarı ile ikinci sıra nöronlar olan WDR nöronlarının deşarj frekansı artar ve afferent C lifleri ile input sonlandıktan sonra da uzun süre deşarj izlenir. Bu olay *wind-up* fenomeni olarak tanımlanmıştır.

Arka boynuz nöronları reseptif alanlarını genişletirler ve yakındaki nöronlar da daha önce yanıt vermedikleri ağrılı ya da ağrılı olmayan uyarana da yanıt verir hale gelirler.

Hem ipsilatateral hem kontralateral fleksiyon reflekslerinde artış olur.

Santral sensitizasyonun nörokimyasal mediatörleri arasında substans P, CGRP, vazointestinal peptid, kolesistokinin, anjiyotensin, L-glutamat ve L-aspartat

bulunmaktadır. Bu maddeler nöronlar üzerindeki G-proteinle eşleşmiş membran reseptörleri ile etkileşerek membran eksitabilitesini tetiklerler ve intrasellüler ikinci mesajcıları aktive ederler. L-glutamat ve L-aspartat *wind-up* fenomeninde önemlidir ve N-metil D-aspartat (NMDA) ve NMDA olmayan reseptörlerin aktivasyonu ile santral sensitizasyonun indüksiyon ve idamesinde önemli rol oynarlar. İntrasellüler kalsiyum konsantrasyonunda artış NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun sonucudur. Artmış intrasellüler kalsiyum ile de fosfolipaz C ve fosfolipaz A<sub>2</sub> aktive olur. Fosfolipaz C aktivasyonu ile inositol trifosfat ve diasilgliserol oluşarak intrasellüler kalsiyumun artması ve intrasellüler protein katalizi sağlanır. Fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin aktivasyonu ile prostoglandinlerin yapımı indüklenir. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu aynı zamanda nitrit oksit sentetazı da da indükler. Hem nitrit oksit hem de prostoglandinler medulla spinaliste eksitator aminoasitlerin salınımı arttırlar (3,17).

#### **b) Santral inhibisyon**

İnhibisyon medulla spinalis düzeyinde segmental olarak ya da supraspinal merkezlerden inen nöral aktivite ile olabilir. Segmental inhibisyon kapı kontrol teorisi ile gerçekleşmektedir. Glisin ve gama-aminobütirik asit de segmental inihibisyonda rol almaktadır. Glisin ve gama-aminobütirik asitin antagonize edilmesi ile WDR nöronlarda, allodini ve hiperesteziye yol açan kuvvetli fasilitasyon izlenmiştir. Periaquaduktal gri cevher, retiküler formasyon, nükleus rafe magnus gibi supraspinal yapılar arka boynuzda ağrıyı inhibe etmek için medulla spinalise inen lifler gönderirler. Bu traktusların aksonları presinaptik olarak primer afferent nöronlar ya da postsinaptik olarak ikinci sıra nöronlar üzerinde etki gösterirler. Bu yollar antinosiseptif etkilerini  $\alpha$  adrenerjik, serotoninerjik ve opioid reseptör mekanizmaları ile oluştururlar.

İnhibitör adrenerjik yollar esas olarak periaquaduktal gri cevher ve retiküler formasyondan kaynaklanır. Norepinefrin bu etkiye presinaptik veya postsinaptik  $\alpha$  reseptör aktivasyonu ile aracılık eder. Endojen opioid sistemi metionin enkefalin, lösin enkefalin,  $\beta$ -endorfin aracılığı ile presinaptik etki göstererek primer afferent nöronlarda hiperpolarizasyon yapar ve substans P salınımını inhibe eder.

## 4.5 AĞRI TEDAVİSİ VE TRANSKUTANÖZ ELEKTRİKSEL SİNİR STİMÜLASYONU

Ağrı, çok karmaşık bir patofizyolojik sürece sahip olmasına rağmen tedavisi için birçok seçenek bulunmaktadır. Farmakolojik tedavinin ilk basamağı olan narkotik olmayan analjezikler, aspirin, parasetamol ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçları kapsamaktadır. Etkilerini ağrının başladığı çevre dokularda gösterebilirler de bir miktar santral etkileri olduğu da düşünülmektedir. Narkotik analjeziklerin aksine opioid reseptörlere bağlanmazlar ve kullanım sırasında fiziksel bağımlılık ve tolerans gelişmez (44).

Narkotik analjezikler olan opioidler, Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1986'da kanser ağrısı tedavisinin temeli olarak tanımlanmıştır. Etkinliklerine göre zayıf ya da güçlü olarak sınıflandırılabilirler. Klinikte kullanılan opioidlerin çoğu mü(μ) reseptör agonisti olsa da etki ettikleri reseptöre (mü, delta, kapp) göre de sınıflandırılabilirler. Tolerans gelişimi, ilaç bağımlılığı ve yan etki olarak gözlenebilen solunum depresyonu kullanımlarını kısıtlamaktadır (45). Lokal anestezi, antidepresan ilaçlar, antikonvülzan ilaçlar, nöroleptikler, kortikosteroidler, antiaritmikler, bifosfonatlar, kalsitonin ağrı tedavisi için mevcut diğer farmakolojik tedavi seçenekleridir (5). Terapötik ultrasonografi, kısa dalga, mikrodalga, lazer, yüzeysel sıcak ve soğuk uygulamaları gibi fiziksel ajanlar da genellikle yardımcı yöntemler olarak ve özellikle kas iskelet sistemi kaynaklı ağrının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (46). Ellerin ağrıyan bölge üzerine konulması bilinen en eski ve en evrensel ağrı tedavisi yöntemidir. Ağrı tedavisinde masaj ve manipülasyon yöntemlerinin kullanımı da oldukça uzun bir geçmişe sahiptir. Milattan önce 1000 yılına ait masaj ve manipülasyon uygulamalarını gösteren çizimler bulunmaktadır (47).

Ağrının girişimsel tedavi yöntemleri arasında lokal anestezi ve bölgesel bloklar, sempatik sinir blokları, arka kök gangliyonu eksizyonu, arka kök giriş zonu lezyonları, stereotaktik cerrahi sayılabilir. Ancak cerrahi tedavi öncesinde ağrının diğer tedavi yöntemlerine dirençli, geçmeyen ağrı olduğundan ve ağrıya yol açan durumun tedavisinin olmadığından emin olunmalıdır (5). Radyoterapi, kemoterapi, hormonal

tedavi ağrı kontrolünde antitümör tedaviler olarak yer alır. Kemik, sinir ve visseral yapıların tutulumunda ağrı direkt olarak tümör büyümesine bağlıdır. Hipertrofik pulmoner osteoartropatide olduğu gibi ağrı metastaza bağlı olmayabilir. Ağrı tümör tedavisinin yan etkisi olarak da ortaya çıkabilir (48).

Ağrı kontrolü için nörostimülasyon tekniklerinin kullanımı antik çağlardan beri uygulanmaktadır. Nörostimülasyon tekniklerinin, 1965 tarihinde kapı kontrol teorisinin yayınlanmasından sonra modern dünyada da klinik kullanımı başlamıştır. Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu, medulla spinalis uyarımı, derin beyin uyarımı, motor korteks uyarımı ve akupunktur nörostimülasyon yöntemleridir (5). Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu, ilk başta medulla spinalis uyarımının olası başarısını tahmin etmek için kullanılırken tek başına da fayda sağladığı gözlemlenmiştir ve en yaygın kullanılan elektroanaljezi yöntemidir (5). Kapı kontrol teorisinin ortaya atılmasından kısa süre sonra geliştirilmiştir. Kapı kontrol teorisine göre substansia gelatinozada yer alan nöronlar hem ağrılı hem de ağrısız yüzeysel uyaranlar ile uyarılmaktadır. Elektriksel stimülasyonla ağrısız duyuşal uyarı oluşturarak ağrı iletimini inhibe etmek için yapılan çalışmalarda TENS geliştirilmiştir. Kalın miyelinli A $\beta$  liflerini uyararak üzere monofazik veya bifazik kesikli akım kullanılır. Monofazik dalgalarda oluşan elektrolitik ve iyontoforetik etkilerin oluşumunu ve simetrik dalga şekillerinde gözlenen rahatsız edici duyuşal uyarımı önlemek için asimetrik bifazik akımlar tercih edilir. Kesintisiz akımlara duyarlı C liflerinin uyarılmasını engellemek için kesikli akımlar tercih edilir(6).

Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu akımının frekansı 1-200 Hz, atım süresi 10-400 mikrosaniye, akım şiddeti 1-100 miliamper arasında değiştirilebilir. Buna göre beş değişik tipte TENS uygulaması vardır (6).

**Konvansiyonel TENS:** En çok araştırılan TENS tipidir. Atım süresi 100 mikrosaniye, frekansı 50-100 Hz'dir (49). Optimal analjezik frekansı 60 Hz'dir. Tedavi süresi 30 dakika ile birkaç saattir. Kas kontraksiyonu oluşturmayan uyuşma karıncalanma hissi oluşturarak amplitüdde kullanılır ve akomodasyon geliştiği için amplitüd uygulama sırasında arttırılır. Analjezik etki 10-15 dakikada başlar ve 10-15 dakika sürer (6).

**Akupunktur benzeri TENS:** Düşük frekans, yüksek amplitüd ile karakterizedir. Atım süresi 200-300 mikrosaniye, frekansı 2-4 Hz'dir(49). Hastanın tolere edebileceği kadar şiddetli ritmik kas kontraksiyonu sağlayan akım amplitüdü kullanılır. Akomodasyon gelişimine daha dirençlidir. Kronik ağrıda konvansiyonel TENS'e göre daha etkilidir. Etkisi birkaç saat sürer (6).

**Burst tipi TENS:** Konvansiyonel ve akupunktur benzeri TENS'in karışımı olarak düşünülebilir. Frekansı 0.5-4 Hz olan taşıyıcı akımla modüle edilmiş 60-100 Hz'lik akımdır. Periyodik olarak kas kasılması ve parestezi oluşturacak amplitüdde akım otomatik olarak verilir. Etkisi birkaç saat içinde başlar, saatlerce sürer (6).

**Kısa-yoğun TENS:**Yüksek frekans ve amplitüdde hem motor hem duyuşal lifleri uyaran akım kullanılır. Atım süresi 100-200 mikrosaniye, frekansı 50-150 Hz'dir. Tedavi süresi 15 dakikadır. Analjezi ilk dakikalarda başlar ve hızlı kaybolur (6).

**Modüle TENS:** Hastanın toleransını arttırmak ve akomodasyon gelişimini önlemek için son yıllarda geliştirilmiştir. Akımın karakteristiğini belirleyen frekans, amplitüd veya akım süresi parametrelerinin biri veya ikisinin modülasyonu yapılır. Modüle edilen parametrenin başlangıç değeri saniyede bir veya iki kez başlangıç değerinin % 60'ına otomatik olarak düşer ve sonra bu değere ulaşır(6,49).

Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunun ağrı kontrol edici etkisi; kapı kontrol teorisi, arka boynuzdaki enkefalin mekanizması ya da inen yollarla enkefalin mekanizması ile açıklanabilir (7). Deride bulunan düşük eşikli mekanoseptörlerden gelen uyarıları taşıyan A $\beta$  lifleri sinaps yapmadan medulla spinalis arka boynuzunda uzanırlar. Bu lifler ağrı duyusunu taşıyan A $\alpha$  ve C liflerine arka boynuz laminalarında kollateraller gönderirler. Bu kollateraller A $\alpha$  ve C liflerinin ağırlı uyarılarla uyarılabilirliğini azaltarak presinaptik (segmental) inhibisyon yaparlar. A $\beta$  liflerinin uyarılmasını sağlayan elektrik akımları ağrı algısını azaltmadada etkili olacaktır. Bu kalın çaplı lifler yüksek frekanslı düşük amplitüdü akımlar iken uyarılabilirler. Bu özellikleri taşıyan konvansiyonel TENS'in kapı kontrol teorisine göre etki gösterdiği düşünülmektedir (6). Medulla spinaliste substansia jelatinozada A $\delta$  lifleri ile uyarılan ve enkefalin salgılayan internöronlar bulunmaktadır. A $\delta$  liflerinin elektriksel uyarımı C lifleri ile taşınan ağrıyı azaltacaktır. İğne batması ile A $\delta$  lifleri uyarıldığı için akupunkturun arka boynuzdaki enkefalin mekanizması ile etki ettiği düşünülmektedir.

Aδ liflerinin düşük yoğunlukta aktivasyonu ile orta beyine ulaşıp, inen ağrı baskılama yolları ile tekrar medulla spinalise dönerek nosiseptif nöronu inhibe eden yanıtlar oluşmaktadır. Spinotalamik traktustaki Aδ lifleri orta beyinde periakvaduktal gri cevhere kollateral dallar verirler. Buradan başlayan inen yollar rostral ventral medulladan geçerek medulla spinalis substansiya jelatinozaya ulaşırlar ve enkefalin salınımını arttıırırlar (7).

Yüksek frekanslı elektrik akımı her iki periferik ağrı lifinde de fizyolojik blok yapabilir. Akım parametrelerine göre değişmekle birlikte TENS periferik sinirler üzerine direkt etki göstererek iletimi azaltıp ağrı algısında da azalmaya yol açar. Elektrik stimülasyonunun oluşturduğu karıncalanma hissi serebral korteksi uyarak plasebo etkisine de yol açabilir (7). Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunun en yaygın endikasyonu akut ve kronik ağrılardır. Duyu kaybı veya hiperestezi ile birlikte ağrı olan diabetik nöropati, santral ağrısı olan medulla spinalis yaralanması, talamik sendromu olan hastalarda TENS genellikle etkili değildir. Elektrotların yerleştirilmesi anatomik ve fizyolojik özellikler göz önünde tutularak değişik şekillerde yapılabilir. Motor nokta olarak bilinen deri direnci düşük sinirden zengin özel yerleştirme noktalarına, doğrudan doğruya ağrılı bölge üzerine, periferik sinir seyri boyunca ya da dermatomal olarak yerleştirilebilir. Kalp pili varlığında TENS kullanımı kontrendikedir. Karotis sinüse, gebelerde uterus üzerine, gözlere, mukozalara, serebrovasküler olay ya da epilepsi gibi nörolojik hastalık varlığında kranium üzerine uygulanmamalıdır (49).

Birçok kronik ya da akut ağrılı durumda TENS kullanılmaktadır . Literatürde iyi planlanmış yayınların az olması nedeniyle etkinliğini gösteren kanıtlar az olsa da son yıllarda yapılan meta analiz ve derlemelerle bölgesel etkinliği gösterilmeye başlanmıştır. Diz osteoartritinde TENS'in etkinliğini araştırmak için Cochrane tarafından yapılan derlemede en az dört hafta süre ile uygulanan TENS ve düşük frekanslı TENS uygulamasının, diz osteoartritinde ağrı ve eklem sertliğini gidermekte etkili olduğu belirtilmiştir. Ancak bu derlemede de yazarlar klinik çalışmaların katkısının; kullanılan TENS parametrelerinin ve sonlanma noktalarının farklı olması nedeniyle kısıtlı olduğunu bildirmektedir (50). Conn tarafından yapılan apendektomi sonrası TENS kullanımını değerlendiren bir çalışmada; TENS ve sahte TENS arasında ağrı skorları



açısından anlamlı fark bulunmamış ancak analjezik ihtiyacında TENS grubunda azalma saptanmıştır (51). Carroll tarafından yapılan derlemede, bu çalışma tedavi sonrası ağrı skorlarında değişiklik olmaması nedeniyle negatif etkili olarak yorumlanmıştır (52). Aynı yıl Reeve tarafından yapılan derlemede ise çalışmada analjezik ihtiyacında azalma olduğu için çalışma pozitif etkili olarak değerlendirilmiştir (53).

Klinik çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesindeki bu zorluklara rağmen objektif değerlendirmelerin yapıldığı ve TENS'in analjezik etki mekanizmalarını aydınlatan deneysel çalışmalar hayvan deneyleri ile sınırlıdır. Radhakrishnan ve ark., ratlarda düşük frekanslı TENS'in antihiperalezik etkisinde spinal 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerinin rol aldığını göstermişlerdir (54). Sluka ve ark.'da ratlarda yüksek frekanslı TENS uygulamasının medulla spinalis arka boynuzda aspartat ve glutamat salınımını azalttığını göstermişlerdir (55). Literatürde TENS tedavisinin etkilerini ve etkinliğini araştıran fMRG nin kullanıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

#### **4.6 OMUZ SUBAKROMİYAL SIKIŞMA SENDROMU**

Omuz ağrısı sık görülen kas iskelet sistemi morbidite ve özürlülük nedenlerinden birisidir. Literatürde omuz ağrı insidansı % 0.9-2.5, noktasal prevalansı % 6.9-26 arasında olarak bildirilmektedir (56). Genel olarak toplumda kas iskelet sistemi ağrıları arasında üçüncü sıklıkta omuz ağrıları görülmektedir (57).Yapılan bir çalışmada omuz ağrısının % 65 rotator manşon lezyonlarına, % 11 perikapsüler yumuşak doku ağrısına, % 10 akromiyoklavikuler eklem ağrısına ve % 5 servikal bölgeden yayılan ağrıya bağlı olduğu bildirilmiştir (58).

Rotator manşon lezyonlarından biri olan omuz subakromiyal sıkışma sendromu rotator manşon mekanizmasının glenohumeral eklem hareketleri ile özellikle fleksiyon ve rotasyonlar sırasında akromion, korakoakromial ligaman, korakoid çıkıntı ve/veya akromioklavikuler eklem arasında sıkışmasıyla oluşur. Subakromiyal aralığı daraltan yapısal ve fonksiyonel sebepler subakromiyal sıkışma sendromuna yol açar. Yapısal sebepler arasında akromiyoklaviküler eklem patolojileri, osteofitler, akut veya kronik bursa inflamasyonu, korakoakromiyal ligamanın kalınlaşması, akromionunu ön 1/3'ünün

yapısal değişiklikleri (özellikle çengel şeklindeki tip III akromion) ve proksimal humerus kırığının kaynamaması sayılabilir. Fonksiyonel sebepler torasik kifoz artışına bağlı anormal skapula ve omuz pozisyonu, rotator manşon zayıflığı, posterior kapsül gerginliği veya rotator manşon yırtığına bağlı oluşan glenohumeral depresyon kaybidir. Subakromiyal aralığı daraltan herhangi bir sebep sonunda kolun abdüksiyon ve öne fleksiyon hareketi ile rotator manşon, humerus başı ve akromial ark arasında sıkışır. Ödem, inflamasyon ve bursit meydana gelir. Tekrarlayan sıkışma ve inflamasyon atakları sonunda dejeneratif tendinit ve rotator manşon yırtığı görülebilir (59).

Omuz subakromiyal sıkışma sendromu Neer tarafından ilk olarak 1983 yılında tarif edilmiştir (60). Omuz subakromiyal sıkışma sendromunun en sık görülen semptomu ağrıdır ve sıklıkla omuzun anterior yüzüne yayılır. Kesin tanı, subakromiyal aralığa 3-5 ml lidokainin enjekte edilerek ağrıda en az % 50 rahatlama olması beklenen *Neer impingement* testi ile konur (59). Fizik muayenede girişimsel olmayan diğer subakromiyal sıkışma testleri de pozitif bulunur. Neer sıkışma bulgusu, *Hawkins* testi, horizontal addüksiyon testi, kol düşme testi, ağrılı ark testi, *Jobe* testi, *Yergason* testi kullanılabilecek provokatif testlerdendir.

**Neer sıkışma bulgusu:** Muayene edenin bir eli ile skapular rotasyon engellenirken, diğer elle hastanın kolu fleksiyon abdüksiyon arası açıda hızla tam elevasyona zorlanır. Ağrı olması halinde test pozitiftir. Testin duyarlılığı % 88.7, özgüllüğü % 30.5'tir (61).

**Hawkins testi:** Hastanın kolu iç rotasyonda 90 derece abdüksiyon ve öne fleksiyon yaptırılır. Bu manevra ile tuberkulum majus korakoakromiyal ligamanın altına itilir. Ağrı olması halinde test pozitiftir. Testin duyarlılığı % 92.1, özgüllüğü % 25'tir (61).

**Horizontal addüksiyon testi:** Hastanın dirseği fleksiyonda iken diğer omzuna doğru horizontal addüksiyona zorlanır. Ağrı olması halinde test pozitiftir. Testin duyarlılığı %82, özgüllüğü %27.7'dir (61).

**Kol düşme testi:** Hastadan kolunu 90 derece abdüksiyona getirdikten sonra yavaşça aşağı indirmesi istenir. Hastanın kolunda addüksiyon başladıktan sonra hızlı düşme olması durumunda test pozitiftir. Testin duyarlılığı % 82, özgüllüğü % 27.7'dir (61).

**Ağrılı ark testi:** Aktif omuz abduksiyonunun 60-110 dereceleri arasında ağrı olmasıdır. Testin duyarlılığı % 32.5, özgüllüğü % 80.5'dir (61).

**Jobe Testi:** Omuzun internal rotasyonda iken dirençli omuz abduksiyonu ile ağrı olmasıdır. Testin duyarlılığı % 37, özgüllüğü % 86.1'dir (61).

**Yergason Testi:** Dirsek 90 derece fleksiyonda, önkol pronasyonda iken hastaya dirence karşı supinasyon yaptırılır. Ağrı olması halinde test pozitiftir. Testin duyarlılığı % 82, özgüllüğü % 27.7'dir (61).

Çalış ve ark. bu testlerin tanı koymada faydalı olacağı için klinik değerlendirmede birlikte kullanımlarının önermişlerdir. Bu testlerin tümünün pozitif olması ile duyarlılığın düşük, özgüllüğün yüksek olacağı bildirilmiştir. Bu testlerin dördünün pozitif olması halinde duyarlılığın %69.6 özgüllüğün %66.6 olacağı rapor edilmiştir (61). Omuz subakromiyal sıkışma sendromu ile ilgili çalışmalarda radyolojik görüntüleme yöntemlerinin yanında provokatif testlerin kombinasyonları da tanı kriterleri olarak kullanılmaktadır (61).

Hastalığın tanısında omuz direk grafileri, ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme ve artrografi kullanılabilir. Direk grafilerde subakromiyal aralığı daraltan osteofitler ve kemik patolojiler görülebilir. Ultrasonografi uygulayanın tecrübesine bağlı olmakla birlikte omuz çevresindeki yumuşak dokuları değerlendirebilen girişimsel olmayan bir tekniktir. Manyetik rezonans görüntüleme rotator manşondaki değişiklikleri erken dönemde gösteren girişimsel olmayan bir tekniktir. Rotator manşon tam kat yırtığında artrografinin doğruluk oranı % 95'dir. (59).

**Ü Omuz subakromiyal sıkışma sendromunun üç evresi bulunur:**

**Evre 1-Ödem ve hemoraji:** Sıklıkla 25 yaş altındaki bireylerde, kolun baş üzerinde aşırı kullanılması sonucu oluşur. Travma sonucu supraspinatus tendonu ve subakromiyal bursada ödem ve hemoraji gelişir. Bu evrede istirahat ve konservatif tedaviye olumlu yanıt alınır.

**Evre 2-Fibrozis ve Tendinit:** Tekrarlayan travmalar sonucunda subakromiyal bursa ve supraspinatus tendonunda fibrozis ve kalınlaşma meydana gelir. Ağrı aktivite ile artar ve giderek günlük yaşam aktivitelerini kısıtlamaya başlar. Geceleri uyku kalitesini

bozacak kadar şiddetlenebilir. Omuz eklemi pasif ve aktif eklem açıklığı öncelikle internal rotasyon için olmak üzere ağırlı ve kısıtlıdır. Evre 1'de olduğu gibi konservatif tedavi uygulanır, yanıt alınmaz ise cerrahi tedavi seçilir.

**Evre 3- Kemik ve tendon lezyonları:** Genellikle aralıklı veya progresif omuz ağrısı yakınması olan 40 yaş üzerindeki bireylerde görülür. Rotator manşonda tam kat veya parsiyel yırtık, bisipital tendon yırtığı, akromion ve tuberkulum majusta kemik lezyonlar oluşabilir. Semptomlar aktivite ile ve gece artar. Eklem hareket açıklığında kısıtlanma oluşur. Bu hastalarda tipik olarak ağrının yanısıra özellikle abduksiyon ve eksternal rotasyonda güçsüzlük de bulunur. Kol düşme testi pozitifleşir. Kronik vakalarda omuz çevresinde atrofi görülür. Tedavisi genellikle cerrahi olarak yapılır (59).

Omuz subakromiyal sıkışma sendromunun ayırıcı tanısında rotator manşon yırtıkları, servikal radikülopatiler, servikal bölge neoplazmları, supraspinöz sinir lezyonu bulunur (59). Omuz subakromiyal sıkışma sendromu tedavisinde amaçlar hastalığın evresi göz önünde bulundurularak, inflamatuvar süreci durdurmak, ağrıyı azaltmak, normal eklem hareketinin devamını sağlamak ve ilerleyici dejeneratif değişikliklerin oluşmasını engellemektir (62). Konservatif tedavi yöntemleri istirahat, aktivite düzenlemesi, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, subakromiyal bölgeye uygulanan steroid enjeksiyonları, sıcak ve soğuk uygulamalar, çeşitli fiziksel ajanlar ve terapötik egzersizlerdir. Cerrahi tedavi seçenekleri anterior akromiyoplasti, rotator manşon tamiridir (59).

Bu çalışmada toplumda çok sık karşılaşılan kas iskelet sistemi problemlerinden biri olması ve fMRG sırasında ağrıyı ortaya çıkarabilecek provokasyon testleri uygulanabilmesi nedeniyle ağrı modeli olarak omuz subakromiyal sıkışma sendromu seçildi.

## **5 GEREK VE YÖNTEM**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniği'ne omuz ağrısı yakınması ile başvuran klinik ve fizik muayene ile omuz subakromiyal sıkışma sendromu tanısı konmuş 20 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tanısı literatürde de sıklıkla kullanılan provokatif testlerin kombine kullanılması ile konuldu. Tüm hastaların istirahatte omuz ağrısının olmamasına ve supin pozisyonda pasif omuz internal rotasyonunun ağrılı olmasına dikkat edildi. Pasif omuz internal rotasyonu ile omuz dışında, dirsek el bileği gibi başka bir bölgede ağrısı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar serebral dolaşımın yaş nedeniyle etkilenmeyeceği düşünülen yaş aralığından seçildi. Çalışma çift kör dizayn edildiği için daha önce elektroterapi almamış olan hastalar çalışmaya alındı.

### **Ü Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri;**

25-65 yaş arasında olması

Omuz ağrısı VAS 4 ve üzerinde olması

Pasif omuz internal rotasyonunun ağrılı olması

İstirahat halinde omuz ağrısının olmaması

Omuz subakromiyal sıkışma sendromu ile ilgili 4 provokatif testten (*Neer impingement* bulgusu, *Hawkins* testi, ağrılı ark testi, *Jobe* testi) en az üçünün pozitif olması

Hastaların daha önce elektroterapi almamış olması

Hastaların çalışmaya katılmayı kabul etmesi

### **Ü Çalışmadan Dışlanma Kriterleri;**

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme sırasında hastanın omuz dışında herhangi bir bölgesinde ağrısının olması

Supin pozisyonda pasif omuz internal rotasyonu ile omuz dışında başka bir bölgede (dirsek, el bileği) ağrı olması

Omuz bölgesinde kırık ya da dislokasyon varlığı

Geçirilmiş omuz cerrahisi

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeye önceki üç gün içinde kafa travması öyküsü, trankilizan veya analjezik ilaç kullanımı varlığı

Serebral perfüzyonu ve oksijenizasyonu etkileyebilecek lezyon (arteriovenöz malformasyon, tümör, vasküler stenoz) ya da ilaç kullanımının varlığı

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme yapılmasına ya da TENS tedavisine almayacağı engel olacak durumun olması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların detaylı öyküleri alındı, dominant ekstremiteleri kaydedildi. Omuz ağrısının şiddetini etkileyebilecek durumların varlığı açısından servikal omurga ve bilateral üst ekstremiteler muayenesi yapıldı. Spontan omuz ağrısı, pasif omuz internal rotasyonu sırasındaki omuz ağrısı için 10 milimetrelik vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. Tüm hastalar için *Constant* skoru hesaplandı (Ek 2).

Çalışmaya alınan hastaların rastgele sayılar tablosu kullanılarak iki gruba randomize edildi.

**Ü Birinci grup:** 30 dakika boyunca 250  $\mu$ s, 3 Hz düşük frekanslı akupunktur benzeri TENS uygulandı.

**Ü İkinci grup:** Elektrotlar yerleştirildikten sonra cihaz açılmayarak sahte TENS uygulandı.

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunun santral ağrı modülasyonuna etkisinin araştırıldığı bu çalışmada, akupunktura benzer mekanizma ile santral analjezi sağladığı düşünülen düşük frekanslı TENS uygulaması kullanıldı. Tedavi parametreleri 250  $\mu$ s, 3 Hz olarak seçildi. Akım şiddeti hastada gözle görülür kas kontraksiyonu sağlayan submaksimal değer olarak seçildi. Tedavi 30 dakika süre ile uygulandı. Tedavi boyunca hasta; elektrotların kas kontraksiyonu nedeniyle yerinden oynamaması, kas kontraksiyonların devamı ve akım şiddetinin submaksimal etkisinin devamı açısından gözetim altında tutuldu. Hiçbir hastada akım şiddetinin, kontraksiyonların durması ya da rahatsız edici düzeyde olması gibi nedenlerle değiştirilmesi gerekmedi.

Transkutanöz elektriksel sinir stimölasyonu iki çıkışlı, dört kanallı, taşınabilir *Sonopuls 491* cihazı ile karbon silikon elektrotlar kullanılarak yapıldı. Musluk suyu ile yıkanmış ıslak pedler içine yerleştirilen elektrotlar omuz anterior ve posterioruna yerleştirildi ve velcro bantlar kullanılarak sabitlendi. Tedavi oturur pozisyonda, omuz bölgesi çıplak iken uygulandı. Sahte TENS grubundaki hastalarda aynı hazırlık sürecini takiben elektrotlar aynı şekilde yerleştirilerek 30 dakika boyunca akım şiddeti açılmadan tedaviye alındı ve tedavi boyunca gözlem altında tutuldu (Resim 1).

Hastalara fMRG çekim günü en az dört gün önceden haber verildi. Hastalardan çekimden 72 saat önce analjezik, trankilizan ilaç kullanmamaları istendi. Çekim günü hastalar son üç gün içinde kafa travması varlığı ve ilaç kullanımını açısından tekrar sorgulandı ve hiçbir hastada travma ya da analjezik, trankilizan ilaç kullanımına rastlanmadı. Çekimden önce hastaların istirahatte omuz ağrılarının olmadığı ve supin pozisyonda pasif omuz internal rotasyonu ile sadece omuzda ağrı duydukları konfirme edildi.

Hastadan; çekimler sırasında pasif harekete katılımının olmaması, pasif hareket sırasında direnç göstermemesi, ağrı provokasyonu ile yüz buruşturma gibi mimiklerin olmaması, gözlerinin kapalı olması, vücudunu hareket ettirmemesi ve konuşmaması istendi.



**Resim 1.** Düşük frekanslı TENS ve sahte TENS uygulanması sırasında hastanın pozisyonu ve elektrotların yerleşimi

Çekim sırasında duyuşsal uyarın miktarının azaltılması için kulaklık kullanıldı, çekim yapılan odanın ışığı azaltıldı. T1 ağırlıklı görüntülerin elde edilmesinden sonra hastanın omzunda ağrı oluşmasına neden olacak manevrayı yapacak olan kimse (araştırmacı) çekim yapılan odaya girdi.

Araştırmacı MR odasında bir elini hastanın el bileği, diğeri elini hastanın kol ½ alt kısmına yerleştirdi. Araştırmacı ve radyoloji hekiminin iletişimi çekim odasının penceresi kullanılarak işaret yöntemi ile sağlandı. Araştırmacı radyoloji hekiminin verdiği komut üzerine, hastanın omuzuna eklem hareket açıklığının sonuna kadar pasif omuz internal rotasyonu yaptırdı ve komut ile sonlandırdı. Pasif hareketin yaptırılmadığı 30 saniyelik süreler boyunca da, sadece ağrı ile oluşan yanıtların kayıtlanması için ellerinin pozisyonunu değıştirmedi (Resim2,3,4).

Takiben, tanımlanan şekilde birinci gruba 30 dakika boyunca düşük frekanslı TENS uygulanması, ikinci gruba da elektrotlar yerleştirildikten sonra cihaz açılmayarak sahte



TENS uygulandı. TENS ve sahte TENS uygulamalarından hemen sonra çekim odasına alınarak ilk görüntünün elde edildiği pozisyonda omuz internal rotasyonu yaptırılırken fMRG tekrarlandı. Her iki görüntülemeden sonra da hastanın görüntüleme sırasındaki ağrısı on milimetrelik VAS ile değerlendirildi.



**Resim 2.** Hastanın omzunun dinlenme periyodunda araştırmacı tarafından kavranması (resim kavrama Őeklinin görülebilmesi için hasta *gantry* dışında iken elde edilmiştir)



**Resim 3.** Hastanın omzuna aktivite periyodunda araştırmacı tarafından eklem hareket açıklığının sonuna kadar pasif internal rotasyon yaptırılması (resim pasif hareketin görülebilmesi için hasta *gantry* dışında iken elde edilmiştir)



**Resim 4.** Hastanın çekimler sırasında *gantry* içindeki pozisyonu

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme fakültemiz Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda 1.5 Tesla MR cihazı (Philips Achieva-DRW-1, Eindhoven, Hollanda) ve "Sense-Head-8 coil"(baş sarmalı) kullanılarak gerçekleştirildi. İnceleme birbirini takip eden ve her biri 30 saniye süren 4 dinlenme 4 görev periyodunda elde olunan dinamik görüntülerden oluşmaktaydı. İncelemeye dinlenme periyodu ile başlanmakta olup, 4 dk 6 sn süren inceleme süresince 16 lokalizasyondan her biri için 80 görüntü olmak üzere toplam 1280 görüntü alındı.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme dinamik görüntüleri multislice gradient echo EPI sekansı ile aksiyal planda, verteks düzeyinden başlayıp subtalamik düzeyde sonlanacak şekilde 180° açı verilerek yapıldı. Dinamik görüntülerde, görüntüleme parametreleri; 3000/50 (Tekrar zamanı/Eko zamanı), flip açısı 90° 1 NSA, 230 mm görüntü alanı , 98 x 128 matriks, 4 mm kesit kalınlığı, 16 kesit ve 4 dk 6 sn inceleme süresi olarak belirlendi. Ayrıca fonksiyonel MR görüntülerinin birleştirileceği T1 ağırlıklı *Inversion Recovery* (IR) görüntüler fonksiyonel MR görüntülerinin alındığı lokalizasyonlardan elde edildi. T1 ağırlıklı IR sekans parametreleri 2658/15/350msn (Tekrar zamanı/Eko zamanı/İnversiyon zamanı), 1 NSA, 230 mm görüntü alanı, 384 x 512 matriks, 3.3 mm kesit kalınlığı, 0.7 mm gap, 16 kesit, 2 dk 36 sn inceleme süresidir.

Elde edilen verilerin analizi MR cihazına bağılı iş istasyonunda (View Forum R5.1V1L2 2007, Philips, Hollanda) görüntü analizi programı ile istatistiksel parametrik haritalama (*statistical parametric mapping: SPM*) kullanılarak yapıldı. Z skoru, standart sapma, *cross* korelasyon, -log p-değeri haritaları elde edildi. Analiz öncesi mask değeri seçilerek görüntü kirliliği düzeltildi ve hareket etkilerinin ortadan kaldırılması için hareketli kesitler çıkarıldı. Uzaysal yumuşatma (*spatial smoothing*), deneysel paradigmadan daha yavaş olan zamansal varyasyonların yumuşatılması (*temporal smoothing*) ve filtreleme işlemleri uygulandı.

Ağrılı uyaran sırasında oluşan kortikal aktivite değişikliklerini incelemek üzere her iki serebral hemisferde ağrı ile ilgili derlemelerde en çok aktivasyon saptanan on ayrı ilgili alandan (*Region of interest-ROI*) simetrik olarak karşı hemisferden yapılan ölçümler sonucunda parametrik istatistiksel değerler (Z skoru, standart sapma, *cross* korelasyon, -log p-değeri) elde edildi (Tablo 3). Komutlar ve sinyal değişimleri daha sonra bir grafikte kontrol edildi. Grafiğin X eksenini zamanı, Y eksenini sinyal yoğunluğunu göstermektedir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çekimleri araştırmalar için ayrılan çekim günlerinde rutin işleyişi bozmayacak şekilde yapıldı. Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 200796 proje numarası ile desteklenmiştir. Yapılan 40 fMRG'nin ücreti Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı tarafından karşılanmıştır. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. Hastaların çalışma için planlanan görüntülemeleri ve tedavileri tamamlandıktan sonra şikayetlerine yönelik takip ve tedavilerine hastaların da rızasıyla Anabilim Dalı'mızda devam edilmiştir.

Her iki grup için tedavi öncesi ve sonrası Z skorları ve fMRG sırasında hissedilen omuz ağrısı için VAS değerleri grup içi *Wilcoxon* işaret testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırma için önce seçilen ilgili alanlardaki tedavi öncesi ve sonrası aktivasyon değişikliğinin yüzdesi hesaplandı. Gruplar arasında, demografik özellikler, *Constant* skoru, yakınma süresi ve fMRG sırasında hissedilen omuz ağrısı için VAS parametreleri, ilgili alanların birinci fMRG'deki Z skorları ve Z skorlarındaki değişikliğin yüzdesi açısından bağımsız gruplar arası *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırma yapıldı. İki

grupta VAS değerinde olan değişikliğin yüzdesi *Spearman* korelasyon testi kullanılarak ilgili alanların Z skorundaki değişikliğin yüzdesi ile korele edildi.

Tüm istatistiksel işlemler SPSS istetistik programı ile (SPSS Inc, USA, Windows istatistik software 11 versiyonu) yapılmıştır.

**Tablo 3.** Ölçüm yapılan santral ilgili alanlar

ALAN NO:	LOKALİZASYON
Alan 1	Primer duyuşal korteks
Alan 2	Kaudal anterior singulat korteks
Alan 3	Rostral anterior singulat korteks
Alan 4	Talamus
Alan 5	Sekonder duyuşal korteks
Alan 6	Suplemitter motor alan
Alan 7	Posterior pariyetal korteks
Alan 8	Prefrontal korteks
Alan 9	İnsular korteks
Alan 10	Kaudat nükleus

## **6 BULGULAR**

Çalışmaya klinik testler ve öykü ile omuz subakromiyal sıkışma sendromu tanısı konulan 20 hasta alınarak iki gruba randomize edildi. Birinci gruptaki hastalara düşük frekanslı TENS, ikinci gruptaki hastalara sahte TENS uygulandı. Çalışma çift kör dizayn

edildiği için fMRG görüntülerinin analizini yapan radyologlar ve hastalar uygulanan tedaviyi bilmiyorlardı.

Birinci grupta beş erkek, beş kadın olmak üzere on hasta bulunmaktaydı. Hastaların yaşı 45-55 arasında değişmekteydi, grubun yaş ortalaması 49.2 idi. Hastaların eğitim düzeyi incelendiğinde iki hasta ilköğretim, dört hasta lise, dört hasta da yüksekokul ve üniversite mezunuydu. Birinci gruptaki hastaların hepsi sağ elini kullanmaktaydı. Hastaların dördünde sağ (% 40), altısında sol (% 60) omuzda omuz subakromiyal sıkışma sendromu mevcuttu. Gruptaki hastaların *Constant* skorları 30-76 arasında değişmekteydi, ortalama *Constant* skoru 57.4'tü. Hastaların yakınma süresi 1.5-12 ay arasında değişmekteydi, ortalama yakınma süresi 5.5 aydı. Birinci fMRG sırasındaki omuz ağrısı için VAS değeri 18-78 mm arasında değişmekteydi, ortalama VAS değeri 52.8 idi.

İkinci grupta yedi kadın, üç erkek olmak üzere on hasta bulunmaktaydı. Hastaların yaşı 24-64 arasında değişmekteydi, grubun yaş ortalaması 44.7 idi. Hastaların eğitim düzeyi incelendiğinde beş hasta ilköğretim, üç hasta lise, iki hasta da yüksekokul ve üniversite mezunuydu. İkinci gruptaki hastaların sekizi sağ, ikisi sol elini kullanmaktaydı. Hastaların yedisinde sağ (% 70), üçünde sol (% 30) omuzda omuz subakromiyal sıkışma sendromu mevcuttu. Gruptaki hastaların *Constant* skorları 47-68 arasında değişmekteydi, ortalama *Constant* skoru 56.5 idi. Hastaların yakınma süresi 1-24 ay arasında değişmekteydi, ortalama yakınma süresi 7.8 aydı. Birinci fMRG görüntüleme sırasındaki omuz ağrısı için VAS değeri 28-93 mm arasında değişmekteydi, ortalama VAS değeri 63.7 mm idi. Grupların demografik özellikleri ve gruplar arası demografik değerlendirme tablo 4'de gösterilmiştir.

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, dominant taraf, tutulan taraf, *Constant* skoru, yakınma süresi ve birinci fMRG sırasında hissedilen omuz ağrısı için VAS parametreleri açısından bağımsız gruplar arası *Mann-Whitney U* testi ile karşılaştırma yapıldı. Parametrelerin tümü için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

**Tablo 4.** Gruplara ait demografik özellikler ve gruplar arası karşılaştırma için P değerleri

	<i>Grup 1 (n:10)</i>	<i>Grup 2 (n:10)</i>	<i>P değeri</i>
Yaş	40-55 (ortalama 49.2)	24-64 (ortalama 44.7)	0.6
Kadın / Erkek oranı	5/5	7/3	0.38
Eğitim düzeyi (Ortaöğretim/ Lise/Yüksekokul veya üniversite)	2/4/4	5/3/2	0.218
Dominant taraf (sağ/sol)	10/0	8/2	0.146
Tutulan taraf (sağ/sol)	4/6	7/3	0.189
<i>Constant</i> skoru	30-76 (ortalama 57.4)	47-68 (ortalama 56.5)	0.677
Yakınma süresi (ay)	1.5-12 (ortalama 5.5)	1-24 (ortalama 7.8)	1.0
Birinci fMRG sirasındaki ağrı için VAS (mm)	18-78 (ortalama 52.8)	28-93 (ortalama 63.7)	0.241

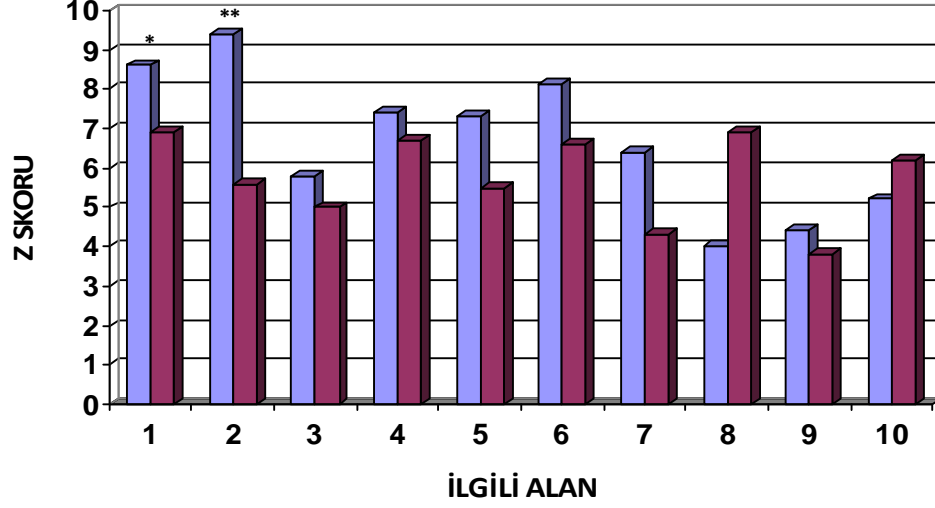
Ağrının fonksiyonel anatomisini değerlendiren çalışmalarda beynin birçok bölgesinde ağrılı uyaran ile aktivasyon gösterilmiştir. Analjezik etkisi olan düşük frekanslı TENS uygulaması sonrasında santral ağrı algılamasındaki değişikliklerin araştırıldığı bu çalışmada fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında en çok aktivasyonu gösterilen on ilgili alan incelendi. Primer ve sekonder duyuşal korteks, kaudal ACC, rostral ACC, talamus, suplementer motor alan, posterior paryetal korteks, prefrontal korteks, insular korteks ve kaudat nükleusun bilateral analizi yapıldı.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeyle elde edilen, seçilen ilgili alandaki aktivasyon şiddetini yansıtan Z skorları istatistiksel analizde kullanıldı. Her iki grup için tedavi öncesi ve sonrası Z skorları ve fMRG sırasında hissedilen omuz ağrısı için VAS değerleri; grup içi *Wilcoxon* işaret testi ile değerlendirildi. Gruplar arasında seçilen ilgili alanların birinci fMRG sırasındaki Z skorları gruplar arası iki bağımsız grup *Mann-Whitney U* testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırma için önce seçilen ilgili alanlardaki tedavi öncesi ve sonrası aktivasyon değişikliğinin yüzdesi hesaplandı. Bu değerler gruplar arası iki bağımsız grup *Mann-Whitney U* ile değerlendirildi.

Birinci grupta fMRG sırasında hissedilen ağrı için VAS değeri ortalama 58.3 mm (18-93) idi. Düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra yapılan ikinci fMRG de hissedilen ağrı için VAS değeri ortalaması 49.6 (12-95) mm idi. VAS değerinde tedavi sonrası izlenen bu azalma istatistiksel olarak anlamlı idi (P değeri: 0.015). Birinci gruptaki hastaların fMRG'leri incelendiğinde düşük frekanslı TENS uygulanmasından sonra kontralateral prefrontal korteks, insular korteks, kaudat nükleus ve ipsilateral sekonder duyuşal korteks Z skoru ortalamasının arttığı, diğer tüm alanlarda Z skoru ortalamasının azaldığı görüldü (Tablo 5-7).



**Tablo 5.** Düşük frekanslı TENS uygulanan grupta kontralateral ilgili alanların birinci ve ikinci fMRG’de elde edilen Z skoru ortalama değerleri



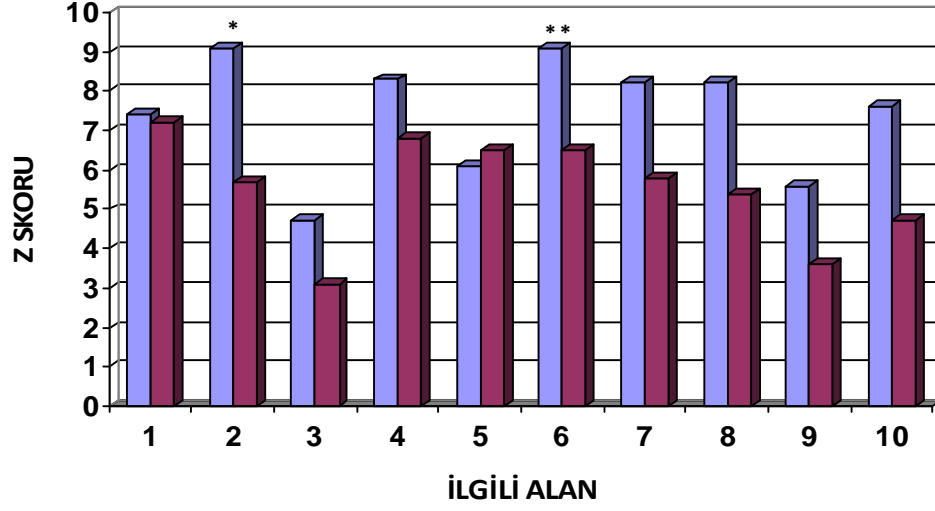
■ Birinci fMRG sırasındaki Z skoru ■ İkinci fMRG sırasındaki Z skoru

\*P değeri: 0.022

\*\*P değeri:0.009

(İlgili alanların numaralandırılması şu şekilde yapılmıştır: 1:Primer duyuşal korteks, 2:Kaudal anterior singulat korteks, 3:Rostral anterior singulat korteks, 4:Talamus, 5:Sekonder duyuşal korteks, 6:Suplementer motor alan, 7:Posterior paryetal korteks, 8:Prefrontal korteks, 9:İnsular korteks, 10:Kaudat nükleus)

**Tablo 6.** Düşük frekanslı TENS uygulanan grupta ipsilateral ilgili alanların birinci ve ikinci fMRG’de elde edilen Z skoru ortalama değerleri



■ Birinci fMRG sırasındaki Z skoru ■ İkinci fMRG sırasındaki Z skoru

\*P değeri: 0.037

\*\*P değeri: 0.047

(İlgili alanların numaralandırılması şu şekilde yapılmıştır: 1:Primer duyuşal korteks, 2:Kaudal anterior singulat korteks, 3:Rostral anterior singulat korteks, 4:Talamus, 5:Sekonder duyuşal korteks, 6:Suplementer motor alan, 7:Posterior pariyetal korteks, 8:Prefrontal korteks, 9:İnsular korteks, 10:Kaudat nükleus)

Grup içi analiz yapıldığında bu değışikliklerden kontralateral S1 (P değeri 0.022), kontralateral kaudal ACC (P değeri: 0.009), ipsilateral kaudal ACC (P değeri: 0.037), ipsilateral suplementer motor alan (P değeri: 0.047) aktivitesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Düşük frekanslı TENS uygulanan grupta ilgili alanların Z skoru ortalamaları ve Z skorlarındaki grup içi değışimi karşılaştıran iki bağımlı grup *Wilcoxon* işaret testi ile elde edilen P değeri tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Düşük frekanslı TENS uygulanan grupta ilgili alanların Z skoru ortalamaları ve grup içi karşılaştırma p değerleri

	<i>Birinci fMRG Z skoru</i>	<i>İkinci fMRG Z skoru</i>	<i>Grup içi karşılaştırma için P değeri</i>
Kontralateral S1	8.6	6.9	<b>0.022.</b>
İpsilateral S1	7.4	7.2	0.68
Kontralateral kaudal ACC	9.4	5.6	<b>0.009</b>
İpsilateral kaudal ACC	9.1	5.7	<b>0.037</b>
Kontralateral rostral ACC	5.8	5.0	0.799
İpsilateral rostral ACC	4.7	3.1	0.139
Kontralateral talamus	7.4	6.7	0.445
İpsilateral talamus	8.3	6.8	0.241
Kontralateral S2	7.3	5.6	0.126
İpsilateral S2	6.1	6.5	0.919
Kontralateral suplementer motor alan	8.1	6.6	0.575
İpsilateral suplementer motor alan	9.1	6.5	<b>0.047</b>
Kontralateral posterior parietal korteks	6.4	4.3	0.241
İpsilateral posterior parietal korteks	8.2	5.8	0.284
Kontralateral prefrontal korteks	4.0	6.9	0.241
İpsilateral prefrontal korteks	8.2	5.4	0.114
Kontralateral insular korteks	4.4	3.8	0.721
İpsilateral insular korteks	5.6	3.6	0.445
Kontralateral kaudat nükleus	5.2	6.2	0.594
İpsilateral kaudat nükleus	7.6	4.7	0.059
fMRG sırasında hissedilen ağrı için VAS	58.3	49.6	<b>0.015</b>

(S1:Primer duyuşal korteks, ACC: anterior singulat korteks S2: Sekonder duyuşal korteks VAS: Vizüel analog skala)

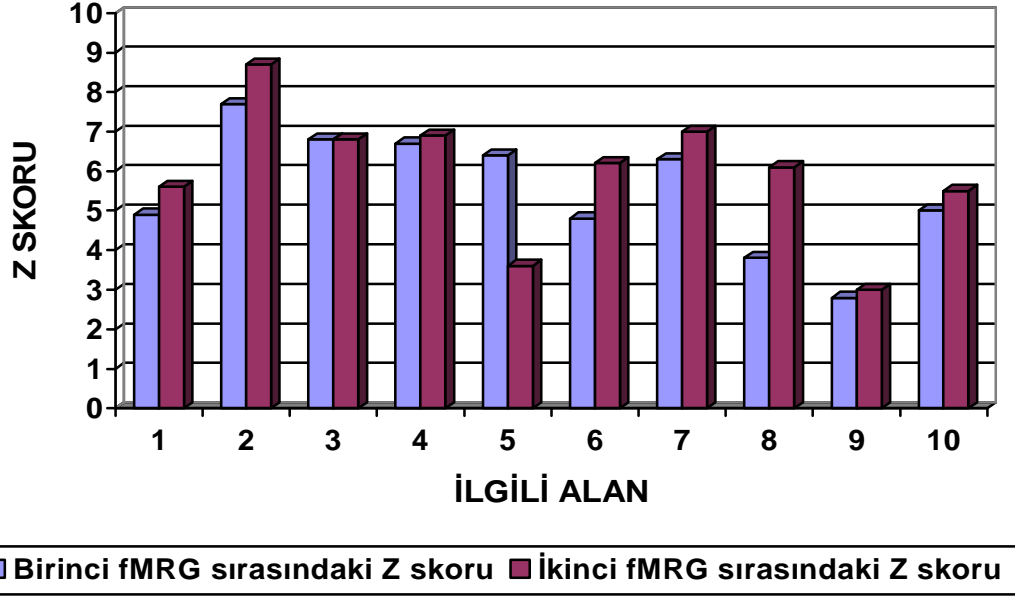
Düşük frekanslı TENS uygulanan grupta VAS değerinde olan değişikliğin yüzdesi *Spearman* korelasyon testi kullanılarak ilgili alanların Z skorundaki değişikliğin yüzdesi ile korele edildi. Kontralateral talamus (korelasyon katsayısı: 0.636, P değeri: 0.048), kontralateral prefrontal korteks (korelasyon katsayısı: 0.733, P değeri: 0.016), ipsilateral posterior parietal korteks (korelasyon katsayısı: -0.842, P değeri: 0.002) Z skoru değişikliği ile VAS değerindeki değişiklik arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu.

İkinci grupta fMRG sırasında hissedilen ağrı için VAS değeri ortalama 63.7 mm. (28-93) idi. Sahte TENS uygulamasından sonra yapılan ikinci fMRG de hissedilen ağrı için VAS değeri ortalaması 64.5 (38-95) mm idi. VAS değerinde tedavi sonrası izlenen değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi (P değeri: 0.624).

İkinci gruptaki hastaların fMRG'leri incelendiğinde, kontralateral S2; ipsilateral S1, kaudal ACC, posterior parietal korteks ve insular kortekste Z skoru ortalamasının azaldığı; ipsilateral rostral ACC aktivitesinin değişmediği, diğer tüm alanlarda Z skoru ortalamasının arttığı görüldü (Tablo 8-10). Grup içi analiz yapıldığında bu değişikliklerden hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Sahte TENS uygulaması sonrası tüm ilgili alanların aktivitesindeki değişimi karşılaştıran iki bağımlı grup *Wilcoxon* işaret testi ile elde edilen P değerleri tablo 10'da gösterilmiştir.

Sahte TENS uygulanan grupta VAS değerinde olan değişikliğin yüzdesi *Spearman* korelasyon testi kullanılarak ilgili alanların Z skorundaki değişikliğin yüzdesi ile korele edildi. VAS değeri değişikliği ile ilgili alanların Z skoru değişikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

**Tablo 8.** Sahte TENS uygulanan grupta kontralateral ilgili alanların birinci ve ikinci fMRG’de elde edilen Z skoru ortalama değerleri

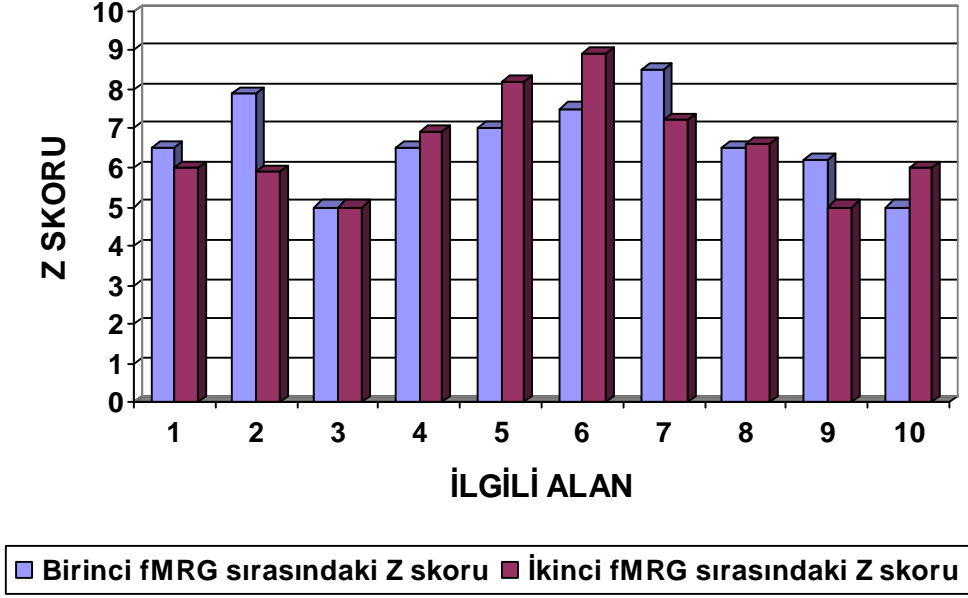


(İlgili alanların numaralandırılması şu şekilde yapılmıştır: 1:Primer duyuşal korteks, 2:Kaudal anterior singulat korteks, 3:Rostral anterior singulat korteks, 4:Talamus, 5:Sekonder duyuşal korteks, 6:Suplementer motor alan, 7:Posterior pariyetal korteks, 8:Prefrontal korteks, 9:İnsular korteks, 10:Kaudat nükleus)

Gruplar arasında seçilen ilgili alanların birinci fMRG sırasındaki Z skorları gruplar arası karşılaştırıldığında düşük frekanslı TENS grubunda kontralateral S1 aktivitesinin daha fazla olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (P değeri: 0.019). Diğer ilgili alanlarda anlamlı farklılık izlenmedi.

Düşük frekanslı TENS uygulanan gruptaki ortalama Z skoru değışiklikleri daha belirgindi. Gruplararası karşılaştırma yapmak için ilgili alanların tedavi sonrasındaki Z skorlarında olan değışikliğin yüzdesi hesaplandı. Karşılaştırma iki bağımsız grup *Mann-Whitney U* testi ile birinci ve ikinci grup Z skoru değışiklik yüzdeleri arasında yapıldı. Kontralateral kaudal anterior singulat korteksteki aktivite değışikliği gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu (P değeri: 0.001). Diğer ilgili alanlardaki aktivite değışiklikleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu. Gruplararası karşılaştırmaya ait P değerleri tablo 10’da gösterilmektedir.

**Tablo 9.** Sahte TENS uygulanan grupta ilgili alanların ipsilateral birinci ve ikinci fMRG’de elde edilen Z skoru ortalama değerleri



(İlgili alanların numaralandırılması şu şekilde yapılmıştır: 1:Primer duyusal korteks, 2:Kaudal anterior singulat korteks, 3:Rostral anterior singulat korteks, 4:Talamus, 5:Sekonder duyusal korteks, 6:Suplementer motor alan, 7:Posterior pariyetal korteks, 8:Prefrontal korteks, 9:İnsular korteks, 10:Kaudat nükleus)

**Tablo 10.** Sahte TENS uygulanan grupta ilgili alanların Z skoru ortalamaları, grup içi karşılaştırma P değerleri, gruplararası karşılaştırma P değerleri

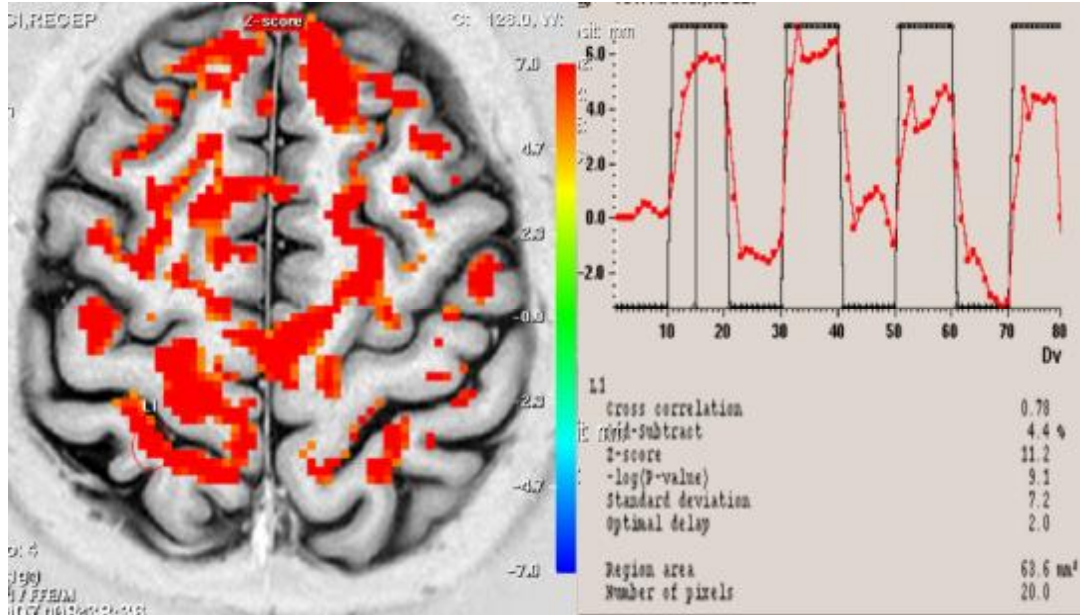
	<i>Birinci fMRG</i> <i>Z skoru</i>	<i>İkinci fMRG</i> <i>Z skoru</i>	<i>Grup içi</i> <i>P değeri</i>	<i>Grup1-2</i> <i>P değeri</i>
Kontralateral S1	4.9	5.6	1.0	0.450
İpsilateral S1	6.5	6.0	0.959	0.821
Kontralateral kaudal ACC	7.7	8.7	0.110	<b>0.001</b>
İpsilateral kaudal ACC	7.9	5.9	0.185	0.597
Kontralateral rostral ACC	6.8	6.8	0.386	0.821
İpsilateral rostral ACC	5.0	5.0	0.878	0.597
Kontralateral talamus	6.7	6.9	0.878	0.450
İpsilateral talamus	6.5	6.9	0.878	0.969
Kontralateral S2	6.4	3.6	0.114	0.705
İpsilateral S2	7.0	8.2	0.919	0.762
Kontralateral suplementer motor alan	4.8	6.2	0.646	0.821
İpsilateral suplementer motor alan	7.5	8.9	0.284	0.070
Kontralateral posterior pariyetal korteks	6.3	7.0	0.799	0.226
İpsilateral posterior pariyetal korteks	8.5	7.2	0.333	0.597
Kontralateral prefrontal korteks	3.8	6.1	0.646	0.364
İpsilateral prefrontal korteks	6.5	6.6	0.799	0.364
Kontralateral insular korteks	2.8	3	0.919	0.821
İpsilateral insular korteks	6.2	5.0	0.878	0.364
Kontralateral kaudat nükleus	5.0	5.5	0.919	0.762
İpsilateral kaudat nükleus	5.0	6.0	0.333	0.112
fMRG sırasında hissedilen ağrı için VAS	63.7	64.5	0.624	<b>0.019</b>

(S1: Primer duyuşsal korteks, ACC: Anterior singulat korteks S2: Sekonder duyuşsal korteks  
VAS: Vizüel analog skala)

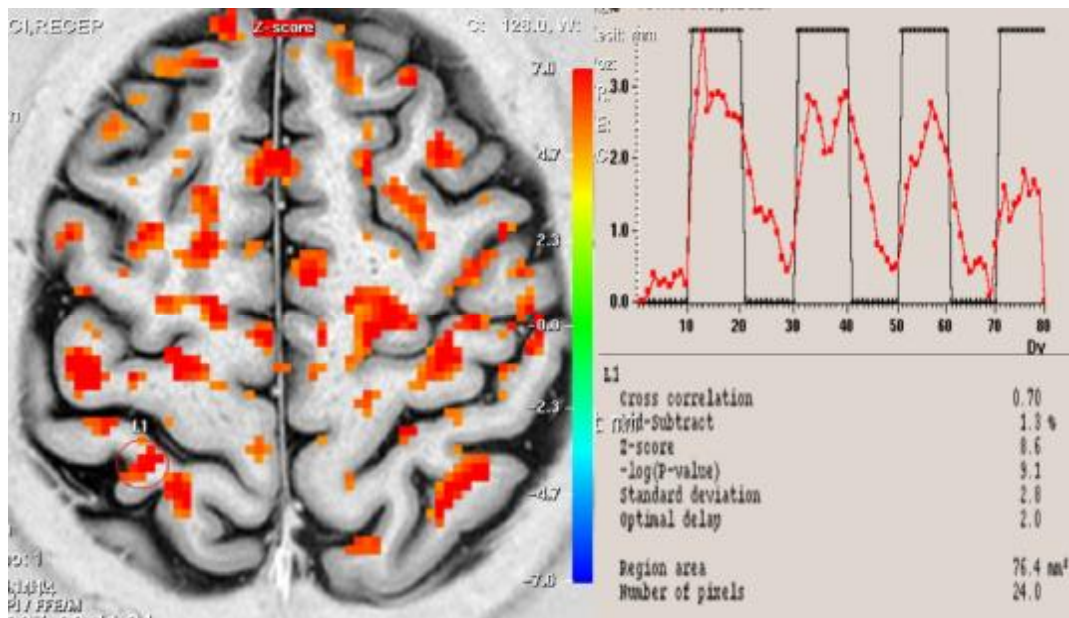
## 6.1 OLGU ÖRNEKLERİ

### 6.1.1 Olgu 1

55 yaşında erkek hastada, sol omuz subakromiyal sıkışma sendromu tanısıyla düşük frekanslı TENS uygulaması ile kontralateral S1 (Şekil 5,6) ve kontralateral kaudal ACC (şekil 7,8) için fMRG görüntüleri, sinyal grafikleri ve Z skoru değerlerinde elde edilen azalma gösterilmektedir.

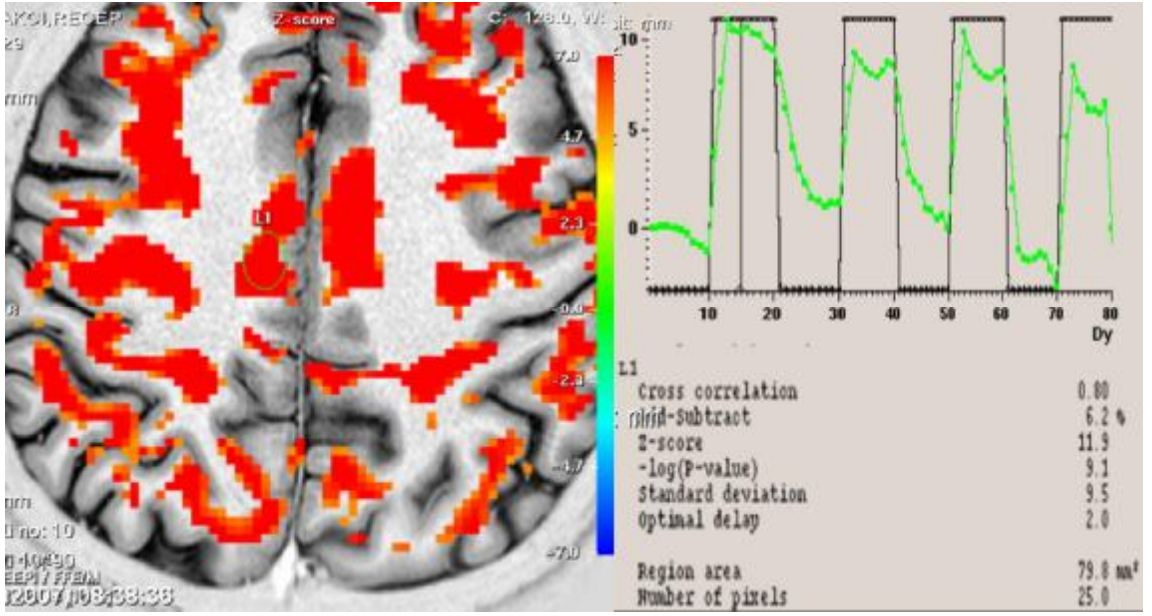


Şekil 5. Olgu 1'in düşük frekanslı TENS uygulamasından önce yapılan fMRG'sinde kontralateral S1(kırmızı halka)'deki aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri

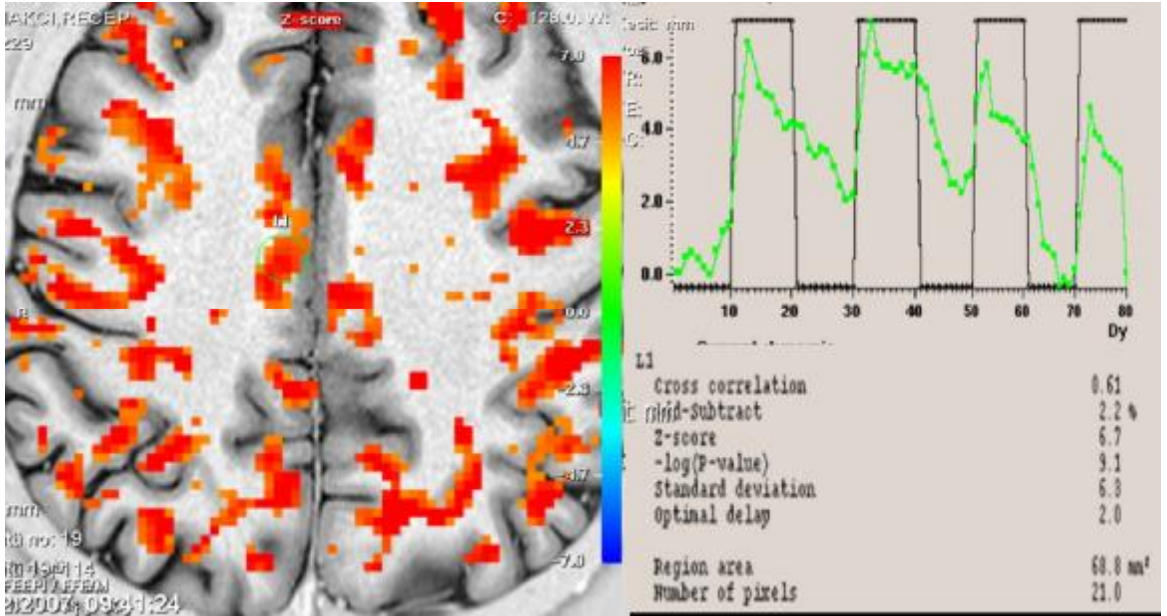


Şekil 6. Olgu 1'in düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra yapılan fMRG'sinde kontralateral S1(kırmızı halka)'deki azalmış aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri





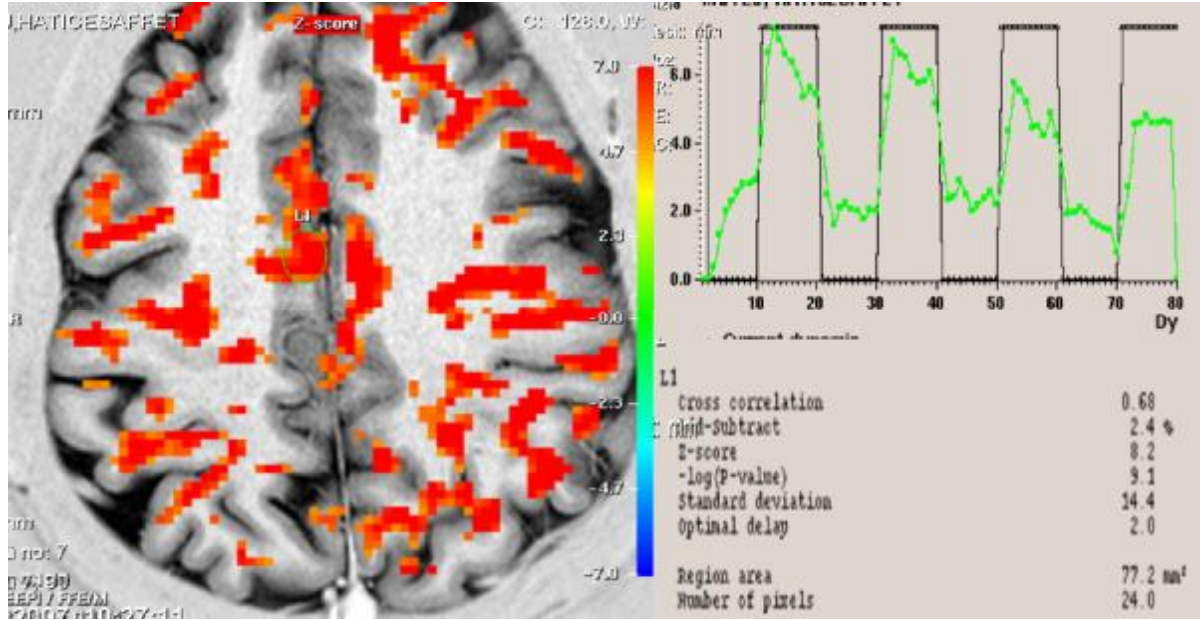
**Şekil 7.** Olgu 1'in düşük frekanslı TENS uygulamasından önce yapılan fMRG'sinde kontralateral kaudal ACC (yeşil halka)'deki aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri



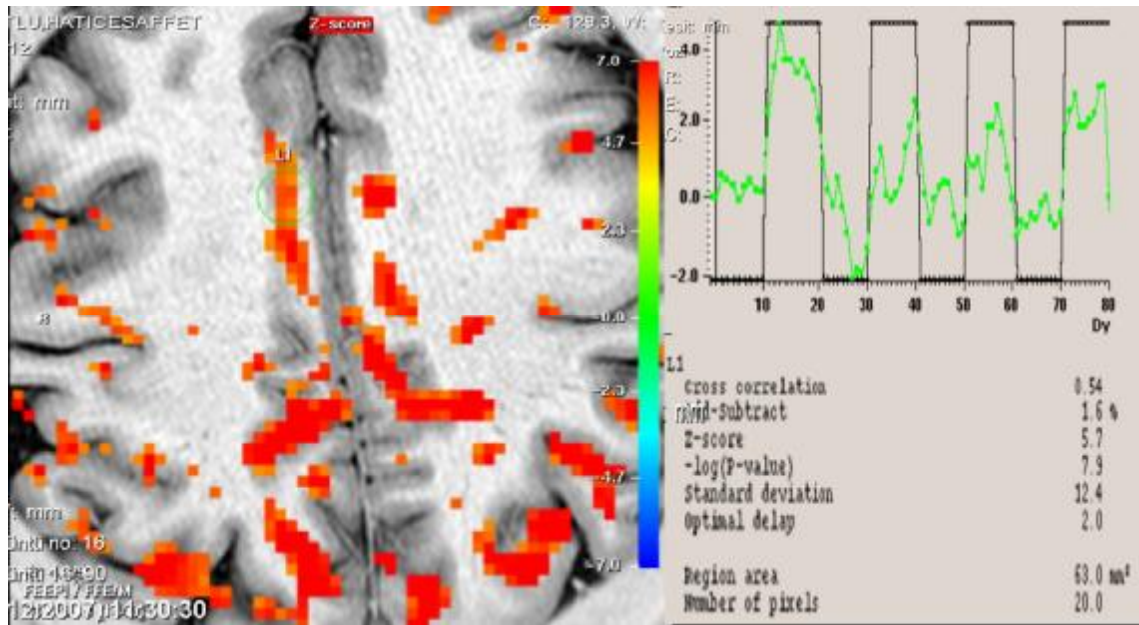
**Şekil 8.** Olgu 1'in düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra yapılan fMRG'sinde kontralateral kaudal ACC (yeşil halka)'deki azalmış aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri

## 6.1.2 Olgu 2

49 yaşında kadın hastada, sağ omuz subakromiyal sıkışma sendromu tanısıyla düşük frekanslı TENS uygulaması ile ipsilateral kaudal ACC için fMRG görüntüleri, sinyal grafikleri ve Z skoru değerlerinde elde edilen azalma şekil 9 ve şekil 10'da gösterilmektedir



**Şekil 9.** Olgu 2'nin düşük frekanslı TENS uygulamasından önce yapılan fMRG'sinde ipsilateral kaudal ACC (yeşil halka)'deki aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri

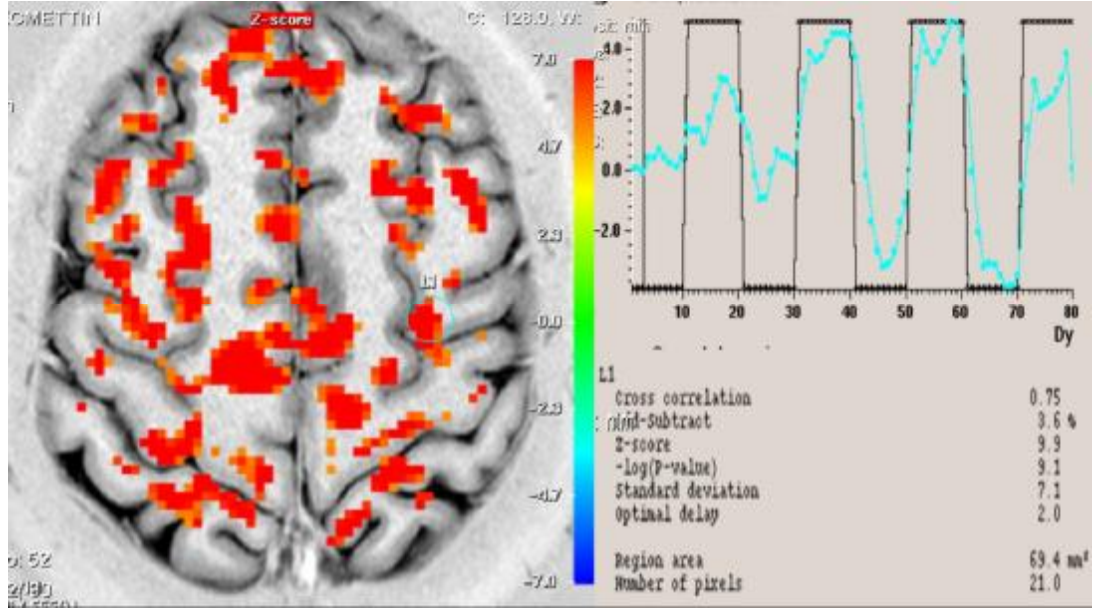


**Şekil 10.** Olgu 2'nin düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra yapılan fMRG'sinde ipsilateral kaudal ACC (yeşil halka)'deki azalmış aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri

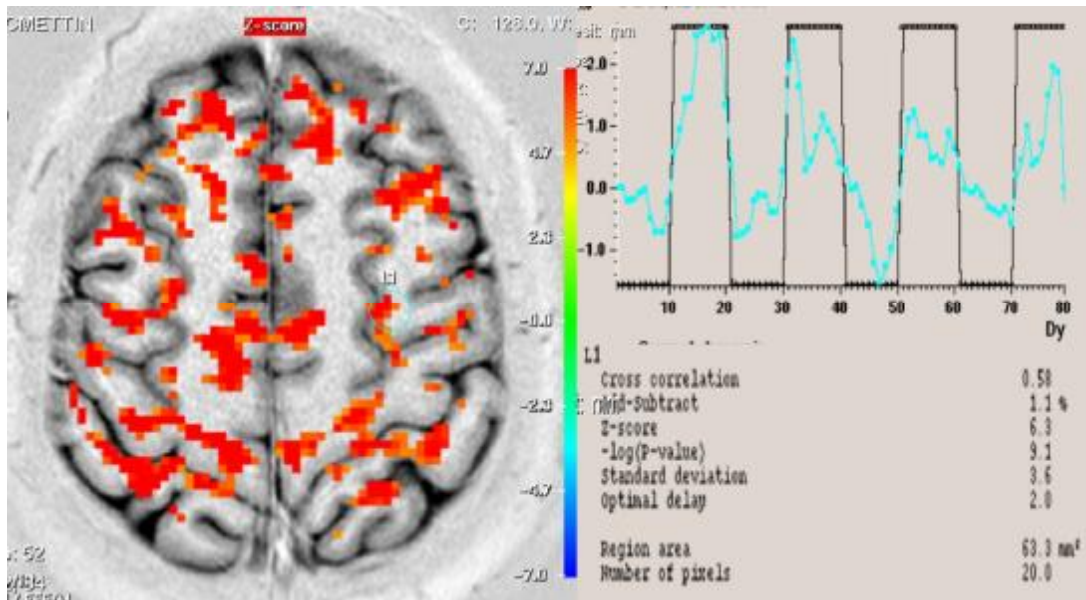


### 6.1.3 Olgu 3

52 yaşında erkek hastada, sol omuz subakromiyal sıkışma sendromu tanısıyla düşük frekanslı TENS uygulaması ile ipsilateral suplemer motor alan için fMRG görüntüleri, sinyal grafikleri ve Z skoru değerlerinde elde edilen azalma şekil 11 ve şekil 12’de gösterilmektedir.



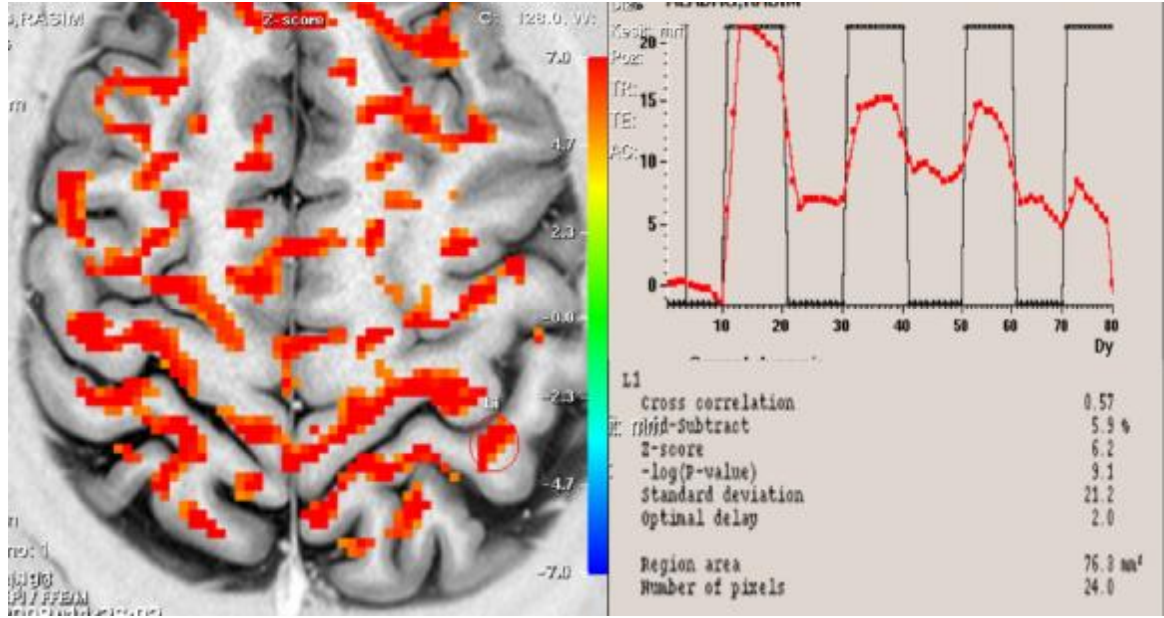
**Şekil 11.** Olgu 3’ün düşük frekanslı TENS uygulamasından önce yapılan fMRG’inde ipsilateral suplemer motor alan (mavi halka)’daki aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri



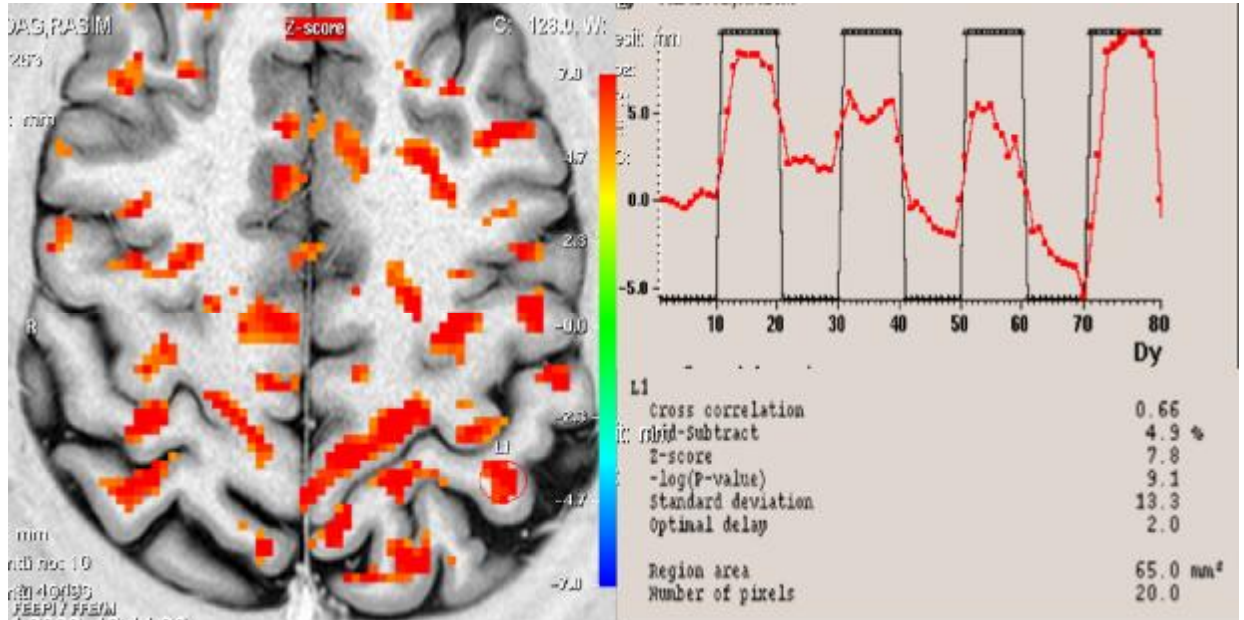
**Şekil 12.** Olgu 3’ün düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra yapılan fMRG’inde ipsilateral kaudal ACC (yeşil halka)’deki azalmış aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri

#### 6.1.4 Olgu 4

50 yaşında erkek hastada, sağ omuz subakromiyal sıkışma sendromu tanısıyla sahte TENS uygulaması ile kontralateral S1 için fMRG görüntüleri, sinyal grafikleri ve Z skoru değerlerinde elde edilen artma şekil 13 ve şekil 14'te gösterilmektedir.



**Şekil 13.** Olgu 4'ün sahte TENS uygulamasından önce yapılan fMRG'sinde kontralateral S1 (kırmızı halka)'deki aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri



**Şekil 14.** Olgu 4'ün sahte TENS uygulamasından sonra yapılan fMRG'sinde kontralateral S1 (kırmızı halka)'deki artmış aktiviteyi gösteren fMRG kesiti, sinyal eğrisi ve Z skoru değeri

## **7 TARTISMA**

Transkutanöz elektriksel sinir stimölasyonu, birçok kronik ya da akut ağrılı durumda kullanılan analjezik etkili, alçak frekanslı bir akımdır. Cochrane tarafından yapılan derlemede TENS ve akupunktur benzeri TENS uygulamasının, diz osteoartritinde ağrı ve eklem sertliğini gidermede etkili olduğu belirtilmiştir. Ancak bu derlemede de yazarlar klinik çalışmaların katkısının; kullanılan TENS parametrelerinin ve sonlanma noktalarının farklı olması nedeniyle kısıtlı olduğunu bildirmektedir (50).

Klinik çalışmaların sonuçlarının değerlendirilmesindeki bu zorluklara rağmen objektif değerlendirmelerin yapıldığı ve TENS'in analjezik etki mekanizmalarını aydınlatan deneysel çalışmalar hayvan deneyleri ile sınırlıdır (54,55). Bu noktada son 15 yıldır kullanılan ve ağrı patofizyolojisinin aydınlatılmasına katkısı oldukça artan fonksiyonel görüntüleme yöntemleri faydalı olabilir.

Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinden biri olan fMRG kullanılarak akut ve kronik ağrı mekanizmalarının ortaya konması, deneysel ağrı modelleri ile endojen ağrı ve analjezi sistemlerinin değerlendirilmesi, plasebo yanıtının incelenmesi, analjezik etkinin değerlendirilmesi gibi ağrı patofizyolojisinin farklı alanlarında çalışmalar yapılmıştır (21). Ancak bu çalışmaların çoğu sağlıklı gönüllülerde akut deneysel ağrı oluşturularak yapılmıştır (63).

Bilindiği kadarı ile literatürde TENS'in santral ağrı modölasyonuna etkisinin ve analjezik etkinliğinin fMRG kullanılarak araştırıldığı başka çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada düşük frekanslı TENS uygulamasının omuz ağrısı olan kişilerde santral ağrı modölasyonuna etkisi fMRG ile araştırıldı. Düşük frekanslı TENS uygulanan grupta, tedavi sonrasında fMRG sırasında hissedilen ağrı için VAS değerleri anlamlı olarak azaldı. Beyinde aktivitesi değişen ilgili alanlardan kontralateral S1, bilateral kaudal ACC ve ipsilateral suplemer motor alandaki aktivitede tedavi sonrasında anlamlı azalma oldu.

Primer duyuşal korteks postsantral girusta yer alan Broadman 3,2,1 nolu alanlarından oluşur (64). S1'in ağrı algısındaki rolü uzun süre tartışılmıştır. Yirminci yüzyılın başında

uzun süredir kortikal lezyonu olan hastalarda ağrı algısında değişiklik olmamasından yola çıkılarak, ağrının kortikal bir duyu olmadığı ve talamusun ağrı algısının son durağı olduğu öne sürülmüştür (65). Epilepsi cerrahisi geçiren hastalarda S1'in stimülasyonu ile ağrı bildiren olgu sayısı da oldukça az olmuştur. Bu nedenle başlangıçta S1'in ağrı algılamasına katkısının olmadığı düşünülmüştür. Bir süre sonra kortikal lezyonlu hastaların ağrı algısında belirgin olmasa da bozukluklar saptanmıştır. Primer duyuusal korteksi tutan epileptik odağı olan hastalarda ağrılı nöbetler olduğu bildirilmiştir (66). Memelilerde yapılan anatomik çalışmalarda talamusun nosiseptif nöronları içeren bölgelerinden S1'e projeksiyonlar olduğu gösterilmiştir (67-69). 1990'ların başında ağrı ile ilgili yapılan ilk fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında S1 aktivasyonu ile ilgili çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Çalışmalardan birinde ağrılı uyarın ile kontralateral S1'de anlamlı aktivite artışı (70), birinde aktivite yokluğu (71), birinde de anlamlı aktivite azalması saptanmıştır (72). Peyron tarafından yapılan derlemede fonksiyonel görüntüleme yöntemleri ile ağrı yanıtının değerlendirildiği 24 çalışmadan 15'inde, toplam vakaların da % 50'sinde S1 aktivasyonu saptanmıştır (19).

Ağrılı uyarınla S1 aktivasyonunun değişiklik göstermesi bazı nedenlerle açıklanabilir. Ağrılı uyarın sırasında hastanın dikkatinin ağrılı uyarından uzaklaştırılması ile S1 aktivasyonun azaldığı gösterilmiştir (65). S1 aktivitesinin kognitif modülasyonu ağrılı uyarın sırasındaki aktivitesinin farklı olmasına neden olabilir.

Yine kişiler arası sulkus anatomisinin farklılık göstermesi, S1'de ağrı duyusunun somatotopik olarak düzenlenmiş olması nedeniyle görüntülerin işlenmesi sırasında veri kaybına yol açıyor olabilir. Ağrılı uyarının S1'in taktıl duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (73) Taktıl ağrılı uyarın verilmesi halinde S1'de eksitator ve inhibitör verilerin kombinasyonu S1 aktivitesini etkiliyor olabilir (65).

Primer duyuusal korteks aktivitesindeki değişikliklerin nedenini Peyron da uzaysal ve temporal birikim ile açıklamıştır. Ağrılı uyarın ile kontralateral S1 aktivasyonun görüldüğü çalışmalarda uyarılan vücut alanı ortalaması 16300 mm<sup>2</sup> iken, ağrılı uyarın ile S1'de aktivasyon olmayan çalışmalarda uyarılan vücut alanı ortalama 6400 mm<sup>2</sup> bulunmuştur (19). Sonuç olarak uzaysal birikim ağrılı uyarın ile S1 aktivitesinde artış

yapan önemli faktörlerden biri olarak kabul edilebilir. Temporal birikim, yani ağırlı uyarının aralıklı ya da devamlı olması da uzaysal birikim kadar olmasa da S1 aktivasyonun belirleyen faktörlerden biridir (19).

Bu çalışmada omuz eklemi çevresinde yani geniş bir alanda ağırlı oluşturulmuş olması uzaysal birikimin sağlanması için yeterli olmuştur. Hastalarda ağırlı uyarının sürekli olarak uygulanması da temporal birikim için yeterli olmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde tedavi öncesi ve sonrasında S1 aktivasyonu saptanmıştır.

Bu bilgiler ışığında S1'in ağırlı algılamasında esas fonksiyonun ağırlının diskriminatif özelliklerinin tanınması olduğu düşünülmektedir. Ancak, dikkatin ağırlı uyarana yönlendirilmesi ile S1 aktivasyonunun artması S1'in kognitif ağırlı algılamasına da katkısının olduğunu göstermektedir (65).

Becerra tarafından daha önce opioid kullanmamış sağlıklı gönüllülerde morfin kullanımının santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada 1.5 tesla fMRG kullanılmıştır. Sekiz sağlıklı gönüllüye çapraz dizayn yöntemi ile bir hafta ara ile salin ya da morfin infüzyonu yapılan ve sonrasında fMRG uygulanan bu çalışmada fMRG sırasında hem mekanik taktıl, hem de termal ağırlı uyarın uygulanmıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülerinin analizi için FSL 3.1 analiz sistemi kullanılmıştır. Ağırlı olmayan ve fırça ile uygulanan mekanik uyarın gruplar arasında anlamlı farklılık yaratmamış ve hem morfin hem de salin uygulanan grupta beklenen şekilde bilateral S1 aktivasyonuna yol açmıştır. Bu bulgu ile küçük dozlarda mekanik duyuyu etkilemediği bilinen morfinin global serebral kan akımına etkisinin olmadığı görülmüştür. Morfin infüzyonu ile nükleus akkumbens, putamen, amigdala, hipotalamus, subtalamik nükleusta aktivite artışı; ventral tegmentum ve periakuaduktal gri cevherde aktivite azalması anlamlı bulunmuştur. Bilinen analjezik etkisi olan morfinin infüzyonundan sonra termal ağırlı uyarın ile S1'de aktivasyon olmaması ve morfin ile plaseboya göre VAS değerinde anlamlı azalma olması bu alanın ağırlı algılamadaki fonksiyonunu göstermektedir (74).

Bu çalışmada düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra hastaların hissettikleri ağırlının ve kontralateral S1 aktivitesinin anlamlı olarak azalması S1'in ağırlı

algılamasındaki diskriminatif rolünü desteklemektedir. S1 aktivitesi hastaların ağrı şiddetinin azalması ile birlikte azalmıştır.

Bu sonuç düşük frekanslı TENS uygulamasının analjezik etkinliği açısından değerlendirildiğinde ise, ağrının şiddeti gibi diskriminatif özelliklerini yansıtan S1 aktivitesinde tedavi sonrası meydana gelen anlamlı azalma TENS'in ağrı azaltıcı etkisi olduğu objektif olarak ortaya koymaktadır.

Hastaların tedavi sonrasında ağrı için VAS değerlerinin değişim yüzdesi *Spearman* korelasyon testi ile S1 aktivitesindeki değişimin yüzdesi ile korele edilmiş ve anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bu veri de S1'in ağrı algılamasındaki rolünün sadece diskriminatif olmadığını, daha önceden de öne sürülen kognitif rolünün de olabileceğini desteklemesi açısından anlamlıdır.

Anterior singulat korteks, Vogt tarafından Broadmann 25, 24 ve singulofrontal geçiş zonu olan 32 nolu alanlar olarak tanımlanmıştır (75). Anterior singulat korteksin duysal, motor ve kognitif sinyallerin işlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir (76-78). Anterior singulat korteksin medial talamustan lifler aldığı için affektif ağrı algısında rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak insanlarda yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda Broadmann 24 nolu alan ile uyumlu ACC'de nosiseptif nöronlar da saptanmıştır (79). Kronik dirençli kanser ağrısında singulotomi ile ağrı azalması sağlanmıştır (80).

Peyron tarafından yapılan derlemede ACC'nin ağırlı uyaran ile ikinci sıklıkta aktive olan beyin bölgesi olduğu belirtilmiştir. Aynı derlemede rostral ACC'nin ağrı hoşnutsuzluğunun, yani ağrının affektif boyutunun algılanmasında önemli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu derlemede uyarının ağırlı ya da ağrısız olmasından bağımsız olarak dikkatin uyarana yönlendirilmesi ile orta ACC (Broadmann 32 nolu alan)'de aktivite artışı da saptanmıştır (19).

Davis tarafından yapılan çalışmada hafif ağırlı uyaran ile ACC'de aktivasyon izlenmezken, orta yoğunlukta ya da şiddetli ağrı ile Broadmann 24 nolu alanın posteriorunda yani kaudal ACC'de aktivasyon saptanmıştır. Burada saptanan aktivite



değişikliği hastanın duyduğu ağrının şiddeti ile uyumlu bulunmuştur. Aynı çalışmada ACC rostral kısmının da dikkat gerektiren kognitif görevler ile aktive olduğu gösterilmiştir (81).

Zhang tarafından yapılan soğuk ağrısının elektroakupunktur uygulaması ile santral modülasyonun araştırmak için planlanan bir çalışma sekiz sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmış ve ACC'de bu çalışmadakine benzer aktivasyon saptanmıştır. Çalışmada fMRG 1.5 tesla MR cihazı ile yapılmış ve verilerin analizinde SPM99 programı kullanılmıştır. Görüntülerin incelenmesinden sonra daha homojen aktivite değişikliği saptanan altı santral ilgili alan seçilerek istatistiksel analizi yapılmıştır. Tüm gönüllülere bir hafta ara ile elektroakupunktur ya da sahte elektroakupunktur uygulanmıştır. Uygulama öncesi ve sonrasında sol el tenar bölgesine soğuk ile ağırlı uyaran verilirken fMRG yapılmıştır. Hastaların ağrı VAS değerlerinde elektroakupunktur uygulamasından sonra anlamlı azalma olmuştur. Elektroakupunktur sonrasında kontralateral kaudal ACC ve S1'de anlamlı aktivite azalması; kontralateral rostral ACC, bilateral S2 ve medial prefrontal kortekste anlamlı aktivite artışı saptanmıştır (82).

Daha önce analjezik ve antihiperaljezik etkisi gösterilen parekoksib ve asetilsalisilik asitin etkilerinin fonksiyonel görüntüleme ile de ortaya konulmasını hedefleyen son dönemlerde yayınlanan bir çalışma da Maihöfner tarafından gerçekleştirilmiştir. Randomize plasebo kontrollü çift kör dizayn edilen bu çalışmada 14 sağlıklı gönüllüye en az iki hafta ara ile üç kez fMRG yapılmıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeye 1.5 Tesla MR cihazı, görüntülerin analizinde Brain Voyager 2000 sistemi kullanılmıştır. İlacın ya da plasebonun infüzyonundan sonra mekanik ağırlı ya da ultraviyole-B ile oluşturulan deneysel hiperaljezik uyarılar sırasında fMRG yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan ilaçların analjezik ve antihiperaljezik etkilerine eşlik eden kaudal ACC, S1, S2, ve pariyetal kortekste anlamlı aktivite azalması gösterilmiştir (83).

Bu çalışmada da düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra kaudal ACC'de bilateral anlamlı aktivite azalması saptanmıştır. Anterior singulat kortekste az miktarda bulunan nosiseptif nöronların yer aldığı düşünülen ve diğer çalışmalarda da ağrı şiddetindeki azalma ile birlikte aktivite azalması saptanan bu bölgedeki tedavi sonrası

olan aktivite azalması yine TENS uygulamasının analjezik etkinliğini objektif olarak göstermektedir (81,82).

Anterior singulat korteksin anatomik varyasyonların sıklığı ve ağrı algılamasındaki diskriminatif, affektif ve kognitif rolü nedeniyle bu bölgeden elde edilen verilerin yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır. Bu bölgenin yanıt seçimi (84), motor öğrenme (85,86) ve motor planlamada da (84) rol aldığı gösterilmiştir.

Wall ağrının basit bir duyu olmadığını açlık gibi bir ihtiyaç durumu olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle ağrılı uyarandan kaçma ihtiyacı ile birlikte santral motor alanlarda aktivasyon olabilir (87). Ağrı ile tetiklenen motor reaksiyonların oluşturulmasında da serebellum, bazal ganglionlar, suplementer motor alan, motor korteks ile birlikte ACC'nin de rolü olduğu düşünülmektedir (19). Hasta ağrılı uyarana verilen tarafını çalışma nedeniyle hareket ettirmesi zor olduğu için ve harekete katılmaması konusunda uyarıldığı için motor yanıt ipsilateral olarak geliştirebilir. Ağrılı uyarının şiddetinin azalması ile birlikte motor fonksiyonu olan alanlar da aktivite azalması olacaktır. Bu çalışmada saptanan kontralateral kaudal ACC aktivite azalması ağrı şiddetinin azalmasını temsil ederken, ipsilateral yanıt azalması da ağrının azalması ile birlikte baskılanan motor yanıtı temsil ediyor olabilir.

Bu olası motor yanıt gelişimini destekler şekilde düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra ipsilateral suplementer motor alanda da anlamlı aktivite azalması saptanmıştır (P değeri: 0.047).

Peyron tarafından 1999 yılında yapılan meta analizde S2 ve insular korteksin fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında ağrılı uyarana sonrası en sık aktivasyon saptanan bölgeler olduğu ve ağrı şiddetinin algılamasında rol aldıkları belirtilmiştir (19). Apkarian'ın 2005 yılında yaptığı meta analizde S2 için daha farklı sonuçlar vermektedir. Ağrılı uyarana ile santral aktivasyonunun fMRG ile değerlendirildiği ve S2'nin de incelendiği 26 çalışmadan 21'inde, toplam vakaların da % 81'inde S2'de aktivasyon artışı saptanmıştır. Bu oran insular korteks için % 100 iken, ACC ve talamus için de % 81'dir (19). Yapılan yeni çalışmaların sonuçları ile S2, Peyron'un rapor ettiği gibi en sık aktive olan alan değil, sık aktive olan alanlardan biri haline gelmiştir. Yine Apkarian

meta analizinde bölgesel aktivasyonları, deneysel ağırlı uyaran ve klinik ağırlı uyaran varlığında elde edilmelerine göre tekrar değerlendirmiştir. Bu değerlendirme sonunda deneysel ağırlı uyaran ile fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında saptanan S2 aktivasyonu % 75 iken klinik ağırlı durumlarda vakaların sadece % 20'sinde S2 aktivasyonu olmuştur. Anterior singulat korteks, S1, talamus ve insular korteks gibi bölgelerde de klinik ağırlı uyaran ile aktivasyon oranı azalmıştır ancak en belirgin azalma S2'de olmuştur (19). Bu durum meta analizde klinik ağırlı durumlarda S2'nin ağrı algısına katkısının daha az olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Bu çalışmada düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra hastaların ağrısında azalma ile birlikte, kontralateral S2 aktivasyonu da hastaların çoğunda azalmıştır. Tedavi öncesi kontralateral S2 için ortalama Z skoru 7.2 iken düşük frekanslı TENS uygulanmasından sonra 5.5'e düşmüştür. Ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildir (P değeri: 0.126). Bu çalışmadaki hastalarda klinik ağırlı bir durumun olması S2'nin ağrı algısındaki rolünü azaltmış olabilir.

Talamus kortikal afferent veriler için bir geçiş merkezidir. Lateral talamusun somatotopik organizasyon gösterdiği ve S1 ve S2'ye ulaşan projeksiyonlarının olduğu düşünülmektedir. Lateral ağrı sistemine dahil edilen lateral talamus ağırlı uyaranın yer, şiddet ve süre gibi diskriminatif özelliklerinin algılanmasında görev alır (88). Medial talamus, medulla spinalisten gelen birçok çıkan yoldan ve retiküler formasyondan veriler alır ve medial ağrı sisteminin yapısına katılır. Literatürdeki çalışmalarda ağırlı uyaran ile elde edilen talamus aktivasyonları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Bu heterojen ve karmaşık bir yapı olan talamusun, sadece belli bir kısmında ağrıya bağlı yanıtlar oluşturulabilmesi ve bunun da anatomik olarak varyasyon göstermesi ile açıklanabilir (89).

Apkarian tarafından yapılan meta analizde talamusun akut ağırlı durumlarda insular korteks, S1, S2 ve ACC ile birlikte en çok aktive olan beyin alanlarından biri olduğu belirtilmiştir. fMRG kullanılarak akut ağrıya bağlı santral değişikliklerin araştırıldığı 36 çalışmadan 16'sında talamusun aktivitesi incelenmiş ve 13 çalışmada akut ağrı ile

aktivitenin arttığı görülmüştür. Toplam vakaların % 81'inde talamusta aktivite artışı saptanmıştır (18).

Talamusta ağrılı uyarana sekonder gelişen aktivite değişikliği ağrının süresine bağlı değişiklik göstermektedir. Kronik ağrısı bulunan hastalarda talamusta ağrılı uyarana yanıt olarak gelişen aktivitede azalma olduğu saptanmıştır (18).

Kronik nöropatik ağrısı olan hastalarda talamus kan akımının azaldığı (90), yine mononöropatiye bağlı kronik nöropatik ağrısı olan hastalarda ksilokain injeksiyonu ile talamik kan akımının arttığı gösterilmiştir (91).

Bu çalışmada da düşük frekanslı TENS uygulanan grupta tedavi sonrasında talamus aktivitesi hastaların çoğunda bilateral azaldı. Ortalama Z skorlarında da bilateral azalma oldu. Ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tedavi sonrasında ağrı için VAS değerindeki değişiklik ile kontralateral talamus aktivitesindeki değişiklik arasında anlamlı korelasyon bulundu (korelasyon katsayısı:0.636, P değeri: 0.048). Ağrı algısında affektif ve kognitif rolü kadar diskriminatif rolü de olan talamus aktivitesinde; düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra ağrı şiddetinde azalma ile korele azalma olması TENS'in analjezik etkisini destekleyen bir diğer bulgudur.

Prefrontal korteks genel olarak denetleyici ve düzenleyici fonksiyonu olan bir bölgedir (88). Prefrontal korteksin dikkat gerektiren ve hedefe dayalı işlevlerde aktive olduğu gösterilmiştir (92-94). Posterior parietal korteks ile birlikte uyarının kaydedilmesi gibi ağrının kognitif boyutunda rol aldığı düşünülmektedir.

Apkarian tarafından yapılan meta analizde prefrontal korteksin, akut ağrılı uyarana ile beşinci sıklıkta aktive olan (insular korteks, ACC, S2, talamus, S1'den sonra) bir alan olduğu belirtilmiştir. Prefrontal korteksin normal kişilerde deneysel ağrılı uyarana % 55 oranında aktive olduğu saptanırken, klinik ağrı varlığında ağrılı uyarana prefrontal korteks aktivitesi artışının % 81 olduğu saptanmıştır (18).

Dorsolateral prefrontal kortekste değişikliklerin akut ağrı ile ilgili olduğu ve ağrıya yanıt olarak oluşturulan motor yanıtta katıldığı düşünülmektedir (95). Inferior lateral

prefrontal korteksin kognitif, emosyonel ve düzenleyici rolünün olduğu düşünülmektedir. Ventromedial prefrontal korteksin de ACC ile birlikte limbik sistem ile ilişki içinde inhibitör kontrol oluşturduğu düşünülmektedir (88).

Ağrı, tüm santral sinir sistemini etkileyen ve basit reflekslerden planlı davranışlara kadar farklı yanıtlar ortaya çıkaran bir uyarandır. Ağrının ruh hali değişiklikleri yani frontal kortikal aktivite değişiklikleri de ortaya çıkarması beklenen bir sonuçtur (96,97). Ağrılı uyarın ile izlenen prefrontal korteks aktivitesi bu ruh hali değişikliğini yansıtan bir değişim de olabilir.

Borras tarafından nalokson infüzyonu sonrasında hafif ağrılı termal uyarın ile oluşan santral sinir sistemi yanıtının araştırıldığı bir çalışma on sağlıklı erkek üzerinde yapılmıştır. Çalışmada çapraz dizayn kullanılmış, hastalara 1 hafta ara ile randomize olarak salin ya da nalokson infüzyonu sonrasında ağrılı sıcak uyarın verilirken fMRG yapılmıştır. fMRG çekimlerinde 3 Tesla MRG cihazı, görüntü analizi için FSL 3.4 programı kullanılmıştır. Hastaların ağrı yoğunluğu ve hoşnutsuzluğunu değerlendiren VAS değerleri nalokson grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Nalokson infüzyonu ile dorsolateral ve lateral prefrontal korteks, globus pallidus, insular korteks ve perigenual singulat girusta aktivite artışları olmuştur. Naloksonun endojen ağrı inhibisyonundan sorumlu mekanizmaları inhibe ettiği bilinmektedir. Nalokson infüzyonu sonrasında aktivite değişikliği olan bu bölgelerin endojen inhibitör etkileri olduğu düşünülebilir (98).

Zhang tarafından elektroakupunktur sonrası soğuk ile oluşturulan ağrılı yanıtta olan santral değişikliklerin araştırıldığı çalışmada da ağrı yanıtında azalma ile birlikte bilateral medial prefrontal kortekste aktivite artışı saptanmıştır (82).

Görüldüğü gibi prefrontal korteks ağrılı uyarın ile sıklıkla aktive olan bölgelerden biri olmasına rağmen, farklı bölümlerinin ağrı algısındaki rolleri henüz net olarak tanımlanamamıştır. Bu çalışmada da düşük frekanslı TENS uygulanmasından sonra fMRG sırasında hissedilen ağrı için VAS değerlerinin değişim yüzdesi *Spearman* korelasyon testi ile kontralateral prefrontal korteks aktivitesindeki değişimin yüzdesi ile korele edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur (korelasyon

katsayısı: 0.733, P değeri: 0,016). Bu sonuç ağrı şiddetindeki azalma ile birlikte aktivite artışı olan prefrontal korteksin, endojen inhibitör etkilerini desteklemektedir.

Paryetal loblar polimodal birleşme merkezi olarak kabul edilir. Özellikle sağ posterior paryetal kortekste lezyonu olan kişilerde duyu ihmal sendromu gibi dikkat bozukluğu sendromları saptanmıştır (99). Posterior paryetal kortekste bilateral duyu alanı olan ve bilateral S2 de temsil edilen nosiseptif nöronlar bulunmaktadır (100). Posterior paryetal korteksin deneysel ağrıda (101) , kronik nöropatik ağrıda (91) ve travmatik nöropatik ağrıda (91) aktive olduğu gösterilmiştir. Posterior dikkat sisteminin bir parçası olan posterior paryetal korteks kişinin duyu uyarana oryente olmasına da katkıda bulunuyor olabilir (102). Prefrontal korteks ve ACC gibi posterior paryetal korteksin alt birimlerinin ağrı algısına katkısı henüz netleşmemiştir. Bu çalışmada da düşük frekanslı TENS uygulamasından sonra ipsilateral posterior paryetal korteks aktivitesi ortalama % 33 azaldı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (P değeri: 0.284).

Düşük frekanslı TENS uygulanmasından sonra fMRG sırasında hissedilen ağrı için VAS değerlerinin değişim yüzdesi *Spearman* korelasyon testi ile ipsilateral posterior paryetal korteks aktivitesindeki değişimin yüzdesi ile korele edildiğinde ise istatistiksel olarak oldukça anlamlı korelasyon bulundu (korelasyon katsayısı: -0.842, P değeri: 0,002). Bu verilere göre ağrı şiddetindeki azalma ile birlikte ipsilateral posterior paryetal korteks aktivitesi de azalır. Ancak korelasyon katsayısının negatif olması ağrı azalması fazla olan kişilerde ipsilateral posterior paryetal korteks aktivitesindeki azalmanın daha az olduğunu gösterir. Bu bulguları mevcut literatür bilgileri eşliğinde yorumlamak oldukça güçtür. Primer duyu kortekste ağrılı uyarının taktik uyarıyı baskıladığından daha önce bahsedilmişti. Benzer bir mekanizma ipsilateral posterior paryetal kortekste de bulunuyor olabilir. Ağrı şiddeti azaldıkça, yani VAS değerindeki değişimin yüzdesi arttıkça; taktik uyarı ile olan aktivitenin inhibisyonu azalacak ve posterior paryetal korteks aktivitesindeki azalma daha az olacaktır. Ağrı gibi oldukça karmaşık bileşenleri olan bir duyu için bu açıklama basitleştirilmiş kalabilir. Ancak daha fazla yorum yapabilmek için posterior paryetal korteksin farklı bölgelerinin ağrı algılamasına katkısının araştırılmasına olanak sağlayan yöntemler geliştirerek yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sahte TENS uygulanan kontrol grubundaki hastaların gerek VAS değerlerinde gerekse seçilen ilgili alanların aktivasyonlarında sahte TENS uygulanmasından sonra anlamlı farklılık gözlenmedi. Bu beklediğimiz bir sonuçtu. Bu gruptaki hastalara aslında 30 dakika ara ile, iki kez ağırlı uyaran verilerek fMRG yapılmıştı. Çekim koşullarında değişiklik yapılmadığı ve hiçbir tedavi uygulanmadığı için; sahte TENS uygulanmasından sonra hastaların hem hissettikleri ağrıda hem de ağrı ile oluşan santral aktivasyonlarında değişiklik olmaması olağandı. Ancak kontrol grubunda plasebo yanıtına benzer aktivite değişiklikleri izlenebilirdi. Plasebo ile özellikle koşullandırma iyi yapıldığında oldukça etkili analjezi sağlandığı ve santral aktivite değişikliklerinin oluştuğu gösterilmiştir (103). Plasebonun ağrı algılamasının affektif boyutu üzerine etki ederek beyin sapındaki inen inhibitör yolların aktivitesini etkilediği ve endojen opioid sistemleri aktive ettiği düşünülmektedir (104). Anterior ve posterior insular korteks, ACC orta kısmı, prefrontal korteks ve suplementer motor alanda plasebo uygulanması sonrası aktivite değişiklikleri saptanmıştır (105). Bu çalışmada hastalar daha önce hiç elektroterapi almamıştı. Hastalar bilgilendirilirken de; randomize edilerek ya analjezik TENS tedavisi alacakları ya da cihaz hiç açılmadan sadece elektrotların bağlanacağı açıklanmıştı. Plasebo yanıtı ile ilgili olduğu gösterilen santral bölgelerdeki aktivitede sahte TENS uygulamasından sonra anlamlı değişiklik saptanmadı.

Çalışmada grup içi analizlerden sonra gruplar arasında VAS değerleri ve seçilen ilgili alanlardaki Z skorlarının değişim yüzdeleri karşılaştırıldı. VAS değerinde düşük frekanslı TENS uygulaması sonrasında olan azalma (P değeri: 0.019) ve kontralateral orta ACC aktivitesindeki azalma (P değeri: 0.001) istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu anlamlı değişiklikler düşük frekanslı TENS uygulamasının analjezik etkinliğini hem subjektif hem de objektif olarak ortaya koymaktadır. Birinci grupta grup içi analizde anlamlı değişiklik saptanan ipsilateral kaudal ACC, kontralateral S1 ve suplementer motor alandaki değişikliğin gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel anlamını yitirmesi hasta sayısının az olması nedeniyle olabilir.

1969 yılında Reynolds farelere anestezi vermeden perakuaduktal gri cevher stimülasyonu altında abdominal cerrahi uyguladığını bildirmiştir (106). Bu çalışmadan sonra endojen analjezi sistemleri ile ilgili araştırmalar oldukça artmıştır. Endojen

analjezi ağrıyı azaltan nöronal ağ tarafından sağlanır. Yüksek kortikal (anterior singulat girus), ve subkortikal (hipotalamus,amigdala) bölgelerden beyin sapı nükleuslarına; oradan da omurilik arka boynuza iletilen verilerle endojen analjezi sağlanır (107). Orta beyinden başlayıp medulla spinalis arka boynuzda sonlanan inen inhibitör sistemler başlıca iki yol içerir. Periakuaduktal gri cevherin elektriksel ya da kimyasal uyarımı ile pons noradrenerjik nükleuslardan köken alan yollar ve rostral ventromedial medulladan köken alan serotoninerjik yollar aktive olur. Medulla spinaliste serotoninerjik, adrenerjik, kolinerjik ve opioid reseptörlerinin aktivasyonu ile inen inhibisyon antinosisepsiyona dönüşür. Benzer şekilde TENS'in analjezik etkisi de spinal serotoninerjik, kolinerjik ,opioid reseptörleri ve rostral ventromedial opioid reseptörleri ile sağlanır (108). Liu tarafından yapılan bir çalışmada da sağlıklı yedi kişiye akupunktur uygulanmış ve cevherde 15-20 dakikadan sonra daha net izlenen aktivite artışı saptanmıştır (109). Liu'nun bildirdiği verilerden yola çıkarak bu çalışmada da akupunktur benzeri TENS uygulaması ile gri cevherdeki aktivite değişikliğinin araştırılması planlandı. Ancak çalışmada kullandığımız MR cihazı ile fMRG kesit sayısının 16'dan fazla olamaması nedeniyle periakuaduktal gri cevher hastaların hiçbirinde fMRG sırasında görüntülenemedi.

Literatürde analjezi ile ilgili fMRG çalışmaları henüz az sayıdadır ve bu çalışmalarda kullanılan analjezi metodu genellikle ilaçtır (74, 98, 110-112). Remifentanilin farmakodinamik özelliklerini ortaya koymak için Wise tarafından yapılan çalışmada insular kortekste infüzyon sonrası oluşan aktivite azalması izlenerek ilacın etki başlangıç ve bitimi ortaya konmaya çalışılmıştır. Bu çalışma ile ilk kez santral etkili olduğu bilinen bir ilacın temporal farmakolojik parametreleri ölçülmüştür. Fentanil için dengeye ulaşma yarı ömrü ve yıkanma yarı ömrü hesaplanan bu çalışma santral etkili analjezik ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin ölçülmesinde fMRG etkisini ortaya koymaktadır (110).

Iannetti tarafından gabapentinin normal ve santral sensitizasyon olan durumlardaki santral ağrı modülasyonuna etkisinin araştırıldığı bir çalışma 12 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada çapraz dizayn kullanılmış, her gönüllüde oral gabapentin ya da plasebo aldıktan sonra kapsaisin ile oluşturulan santral sensitizasyon varlığında ya da normal cilt üzerine mekanik ağırlı uyaran verilmiştir. Bu dizayna



dayanarak her gönüllüye 3 Tesla fMRG ile 4 kez (plasebo veya gabapentin alındığında, normal ve santral sensitizasyon olan cilde ağrılı uyaran uygulanarak) görüntüleme yapılmış, görüntülerin analizinde FEAT analiz program kullanılmıştır. Çalışmada 11 santral ilgili alan seçilerek bu alanlardaki aktivasyon incelenmiştir. Sekonder hiperaljezi oluşturulduktan sonra bilateral talamus, ACC ve beyin sapında aktivite artışı saptanmıştır. Gabapentinin oral kullanımından sonra normal cilde uygulanan mekanik ağrılı uyaran varlığında, plaseboya göre bilateral insular korteks ve bilateral S2 de anlamlı aktivite azalması saptanmıştır. Sekonder hiperaljezi varlığında plasebo ve gabapentin ile elde edilen görüntüler karşılaştırıldığında sadece beyin sapında gabapentin ile oluşan aktivite azalmasının anlamlı olduğu görülmüştür. Çalışmada saptanan en anlamlı değişim beyin sapında izlenen bu aktivite azalmasıdır. Bu çalışmada gönüllülerin subjektif ağrı algısı değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar gabapentinin analjezik etkisinin de olduğunu ancak, ancak antihiperaljezik etkisinin daha belirgin olduğunu ve beyin sapı düzeyindeki mekanizmalarla gerçekleştiğini göstermektedir (111).

Çalışmada kullanılan fMRG paradigmasının, çalışmaların amaçlarının, fMRG görüntü analizi yöntemlerinin farklılık göstermesi nedeniyle aktivasyon izlenen alanlar da farklılık göstermektedir. Ancak S1, S2, ACC, prefrontal korteks aktivasyon değişikliklerinin daha sık izlendiği söylenebilir. Bu çalışmada da analjezi çalışmalarının sonuçları ile benzer şekilde kontralateral S1 ve bilateral ACC'de anlamlı aktivite azalması bulundu.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan biri kullanılan fMRG cihazı ile 16'dan fazla kesit alınamaması ve düşük frekanslı TENS uygulamasından etkilendiği düşünülen periakvaduktal gri cevherin görüntülenememesidir.

Ağrılı uyaranı veren araştırmacının kör olmaması çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır. Bu durum ağrılı uyaranın aynı şekilde verilmesine engel olabilir. Ağrılı uyaran verilmesi sırasında omuz internal rotasyonunun eklem hareket açıklığı sonuna kadar yapılması ile bu kısıtlılık giderilmeye çalışıldı.

Çalışmadaki hasta sayısı literatürde fMRG ile yapılan ağrı ve analjezi çalışmalarına benzer olmakla birlikte hasta sayısının artırılması ile daha iyi sonuçlar alınabilir.

## **8 SONUC VE ÖNERİLER**

Bu çalışma, omuz ağrısı modelinde düşük frekanslı TENS uygulamasının santral ağrı algılaması üzerine fMRG ile gösterilebilir objektif bir etkisi olup olmadığının araştırılması amacıyla planlanmış randomize kontrollü çift kör bir çalışmadır. Çalışmanın sonunda:

1. Tek seans düşük frekanslı TENS uygulamasının omuz ağrısı VAS değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalmaya sebep olduğu gösterildi. Düşük frekanslı TENS uygulamasının hemen ardından yapılan fMRG ile ağrı şiddetinin algılanmasında önemli rolü olduğu bilinen kontralateral S1 ve bilateral kaudal ACC'de anlamlı aktivite azalması gösterildi. Bu sonuç düşük frekanslı TENS tedavisinin serebral düzeyde objektif olarak dökümente edilebilen bir analjezik etkisi olduğunu gösteren bir bulgu olarak değerlendirildi. Ağrının santral düzeyde algılanması ve analjezik yöntemlerin etkinliğinin araştırıldığı fMRG çalışmaları içinde ilk kez bu çalışma ile düşük frekanslı TENS uygulamasının analjezik etkisi fMRG ile gösterilmiştir.

2. Çalışmanın bir diğer sonucu düşük frekanslı TENS uygulanmasının ardından ağrılı uyarana sekonder oluşturulan motor yanıt katkısı olan ipsilateral suplemer motor alan aktivitesinin de anlamlı olarak azalmasıdır. Ağrı algılamasında diskriminatif ve affektif rolü olan anterior singulat korteks kaudal kesiminde bilateral; ağrıya oluşturulan motor yanıtı temsil eden suplemer motor alan da ipsilateral azalma olması düşük frekanslı TENS uygulamasının; santral ağrı algılamasının diskriminatif boyutu yanında affektif ve motor boyutunu da etkileyebileceğini göstermektedir.

3. Çalışmanın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Literatürde de benzer şekilde ağrı ve fMRG çalışmalarında denek sayıları çok azdır. Henüz yeterli sayıda olmayan ancak her geçen gün yenisi eklenen konu ile ilgili literatüre bakıldığında bu tip çalışmaların çoğunlukla deneysel ağrı modellerinde yapıldığı görülmektedir. Çalışmamız bu anlamda gerçek ağrı modelinde yapılmış olması sebebiyle literatüre katkı sağlayacak olmakla birlikte hasta sayısının artırılması ile sonuçların daha anlamlı olacağı bir gerçektir.

## **9 KAYNAKLAR**

1. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları. Ağrı (1. baskı)'da. Erdine S ed., Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:20-29.
2. Fink WA. The pathophysiology of acute pain. Emerg Med Clin North Am 2005;23:277-84.
3. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Pain Management. In: Clinical Anesthesiology. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds), 3<sup>rd</sup> ed., New York: Lange Medical Books / McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002:309-58.
4. Erdine S. Tarihçe. Ağrı (1. baskı)'da. Erdine S ed., Nobel Tıp Kitabevleri, 2000:3-11.
5. Stannard C, Booth S. Ağrı. İstanbul Tıp Kitabevi, 2007, İstanbul.
6. Koyuncu H, Karacan İ. Temel elektroterapi. Tıbbi Rehabilitasyon'da. Oğuz H, Dursun E, Dursun N. Nobel Tıp Yayınevi, 2004:411-32.
7. Low J, Reed A. Electrical stimulation of nerve and muscle. In: Electrotherapy explained, Principles and Practice. Elsevier Limited, 2000:53-140.
8. Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. Langenbecks Arch Surg 2004;389:237-43.
9. Bonica JJ, Loeser JD, History of pain concepts and therapies. In: Bonica's management of pain. Loeser JD ed. 3<sup>rd</sup> ed. Lipincott Williams and Wilkins, 2001:3-16.
10. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of pain. In: Bonica's management of pain. Loeser JD ed. 3<sup>rd</sup> ed. Lipincott Williams and Wilkins, 2001:17-25.
11. Merskey H. Classification of chronic pain. Description of chronic pain syndromes and definitions. Pain 1986;3:345-56.
12. Merskey H, Bugduk N. Classification of chronic pain. In: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2<sup>nd</sup> ed. Seattle,WA:IASP Pres, 1994.
13. Turk DC, Rudy TE. Towards a comprehensive assesment of chronic pain patients. Behav Res Ther 1987;25:237-49.

14. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In: Bonica's management of pain. Loeser JD ed. 3<sup>rd</sup> ed. Lipincott Williams and Wilkins, 2001:27-72.
15. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi'nde. Yegül İ ed. Yapım Matbaacılık, 1996:1-18
16. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Analgesic drugs. In: Pharmacology. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, 3<sup>rd</sup> ed. Churchill Livingstone, 1995:609-33.
17. Önal A, Ağrıda nitrik oksidin rolü, Ege Üniversitesi, uzmanlık tezi, 1998,78-80.
18. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. Eur J Pain 2005;9:463-84.
19. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrera L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis. Neurophysiol Clin 2000;30:263-88.
20. Norris DG. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. J Magn Reson Imaging 2006;23:794-807.
21. Borsook D, Becerra L. Breaking down the barriers: fMRI applications in pain, analgesia and analgesics. Mol Pain 2006;18;2-30.
22. Weiller C, May A, Sach M et al. Role of functional imaging in neurological disorders. J Magn Reson Imaging 2006;23:840-50.
23. Harel N, Uğurbil K, Uludağ K, et al. Frontiers of brain mapping using MRI. J Magn Reson Imaging 2006;23:945-57.
24. Chudler EH, Bonica JJ, Okifuji A. Supraspinal mechanisms of pain and nociception. In Bonica's management of pain. Lipincott Williams and Wilkins, 3<sup>rd</sup> ed, 2001:153-79.
25. Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC et al. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. Brain 1999;122:1765-79.
26. Berthier ML, Starkstein SE, Leiguarda RC. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. Ann Neurol 1988;24:41-49.
27. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA, .Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. Brain 1995;118:279-306.
28. Jones AK, Derbyshire SW. Cortical and thalamic imaging in normal volunteers and patients with chronic pain. In: Forebrain areas involved in pain processing. Besson JM, Guilbaud G, Ollat H, Eds. John Libbey Eurotext, 1995:229-38.

29. Breiter H, Rauch SL, Kwong KK, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:595-606.
30. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and Positron Emission Tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:62-70.
31. Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, et al. A Positron Emission Tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:20-28.
32. Rauch SL, Van der Kolk BA, Fisler RE, et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using Positron Emission Tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:380-87.
33. Aziz Q, Andersson JL, Valind S et al. Identification of human brain loci processing oesophageal sensation using positron emission tomography. *Gastroenterology* 1997;113:50-59.
34. Baciú MV, Bonaz BL, Papillon E et al. Central processing of rectal pain: a functional MR imaging study. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1920-24.
35. Hsieh JC, Hagermark O, Stahle-Backdahl M et al. Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol* 1994;72:3004-08.
36. Hsieh JC, Bäckdahl MS, Hägermark Ö et al. Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain* 1995;64:303-14.
37. Kenshalo DR, Willis WD. The role of cerebral cortex in pain sensation. In: *Cerebral Cortex*. Peters A ed. Plenum, 199:153-212.
38. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Little Brown, 1954.
39. Penfield W, Boldrey E. Somatic sensory and motor representation in cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389-443.
40. Derbyshire SW, Jones AK. Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. *Pain* 1998;76:127-35.

41. Derbyshire SW, Jones AK, Devani P et al. Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1166-72.
42. Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE. A PET study of visuospatial attention. *JNeurosci* 1993;3:1202-26.
43. Jones EG. *The thalamus*. Plenum press,1995.
44. Sunshine A, Olson NZ, Nonnarcotic analgesics, Wall PD, Melzack R, *Textbook of pain*, Churchill Livingstone, 1994,923-42 .
45. Twycross RG, Opioids, Wall PD, Melzack R, *Textbook of pain*, Churchill Livingstone, 1994, London, 943-62 .
46. Lehmann JF, De Lateur BJ, Ultrasound,shotrwave, microwave,laser, siperficial heat and cold in the traetmat of pain, Wall PD, Melzack R, *Textbook of pain*, Churchill Livingstone, 1994, London, 1237-49 .
47. Haldeman S, Manipulation and massage for the relief of back pain, Wall PD, Melzack R, *Textbook of pain*, Churchill Livingstone, 1994, 1251-62.
48. Hoy AM, Lucas CF, Radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy : treatment for pain. In: *Textbook of pain*. Wall PD, Melzack R ed. Churchill Livingstone, 1994, 1279-94.
49. Akyüz G. Transkutan elektrik sinir stimülasyonu. *Elektroterapi'de*. Nobel Tıp Kitabevleri, 2.baskı, 2001:163-76.
50. Osiri M, Welch V, Brosseau, Shea B. Transcutaneous electrical nerve stimulation for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;4:CD002823.
51. Conn IG, Marshall AH, Yadav SN, Daly JC, Jaffer M. Transcutaneous electrical nerve stimulation following appendectomy: the placebo effect. *Ann R Coll Surg Engl* 1986;68:191–202.
52. Carroll D, Tramer M, McQuay H et al. Randomization is important in studies with pain outcomes: systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation in acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 1996;77:798–803.
53. Reeve J, Menon D, Corabian P. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS): a technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 1996;12:299–324.

54. Radhakrishnan R, King EW, Dickman JK et al. Spinal 5-HT(2) and 5-HT(3) receptors mediate low, but not high, frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Pain* 2003;105:205-13.
55. Sluka KA, Vance CGT, Lisi TI. High-frequency, but not low-frequency, transcutaneous electrical nerve stimulation reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. *J Neurochem* 2005;95(6):1794-801.
56. Luime JJ, Koes BW, Hendriksen IJ, Burdorf A et al. Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2004;33:73-81.
57. Urwin M, Symmons D, Allison T et al. Estimating the burden of musculoskeletal disorders in the community: the comparative prevalence of symptoms at different anatomical sites, and the relation to social deprivation . *Ann Rheum Dis* 1998;57:649-55.
58. Vecchio P, Kavanagh R, Hazleman BL et al. Shoulder pain in a community-based rheumatology clinic. *Br J Rheumatol* 1995;34:440-42.
59. Sarpel T. Omuz Ağrısı. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon'da*. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y. Güneş Kitabevi, 2000:1437-48.
60. Neer CS. Impingement lesions. *Clin Orthop Rel Res* 1983;173:70-77.
61. Çalış M, Akgün K, Birtane M, Karacan I, Çalış H, Tüzün F. Diagnostic values of clinical diagnostic tests in subacromial impingement syndrome. *Ann Rheum Dis* 2000 Jan;59:44-7.
62. Taşçıoğlu F, Dalkıran İ, Öner C. Parsiyel supraspinatus tendon rüptürü olan subakromiyal sıkışma sendromlu hastalarda düşük doz lazer tedavsinin etkinliği. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2003;49:18-22.
63. Maihöfner C, Ringler R, Herrndobler F, Koppert W. Brain imaging of analgesic and antihyperalgesic effects of cyclooxygenase inhibition in an experimental human pain model; a functional MRI study. *Eur J Neurosci* 2007;26:1344-56.
64. Unusoff KG, Popratiloff A, Schmitt O, Wree A. *Functional neuroanatomy of pain*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006:44-47.

65. Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK et al. Pain perception: Is there a role for primary sensory cortex? *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:7705-09.
66. Young GB, Blume WT. Painful epileptic seizures. *Brain* 1983;106:537-54.
67. Gingold SI, Greenspan JD, Apkarian AV. Anatomic evidence of nociceptive inputs to primary sensory cortex: relationships between spinothalamic terminals and thalamocortical cells in squirrel monkeys. *J Comp Neurol* 1991;308:467-90.
68. Kenshalo DR, Giesler GJ, Leonard RB, Willis WD. Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1980;43:1594-614.
69. Rausell E, Jones G. Histochemical and immunocytochemical compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys and their relationship to the representational map. *J Neurosci* 1991;11:210-25.
70. Talbot JD, Marrett S, Evans AC et al. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991;251:1355-58.
71. Jones AK, Brown WD, Friston KJ et al. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc Biol Sci* 1991;244:39-44.
72. Apkarian AV, Sta RA, Manglos SH et al. Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans. *Neurosci Lett* 1992;140:141-47.
73. Apkarian AV, Stea RA, Bolanowski SJ. Heat-induced pain diminishes vibrotactile perception: a touch gate. *Somatosens Mot Res* 1994;11:259-67.
74. Becerra L, Harter K, Gonzalez GB, et al. Functional magnetic resonance imaging measures of the effects of morphine on central nervous system circuitry in opioid-naive healthy volunteers. *Anesth Analg* 2006;103:208-16.
75. Vogt BA, Nimchinsky EA, Vogt LJ, et al. Human cingulate cortex : surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J Comp Neurol* 1995;359:490-506.
76. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118:279-306.
77. Paus T, Petrides M, Evans AC, et al. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J Neurophysiol* 1993;70:453-69.



78. Vogt BA, Sikes RW, Vogt LT. Anterior cingulate cortex and medial pain system. In: *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: a comprehensive Handbook*. Vogt BA, Gabriel M (eds). Birkhauser, 1993:313-44.
79. Hutchison WD, Dostrovsky JO, Davis KD, Lozano AM. Single unit responses and microstimulation effects in cingulate cortex of an awake patient (abstract). IASP 7th World Congress on pain 1993,461.
80. Davis KD, Hutchison WD, Lozano AM, et al. Altered pain and temperature perception following cingulotomy and capsulotomy in a patient with schizoaffective disorder. *Pain* 1994;59:189-99.
81. Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, et al. Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J neurophysiol* 1997;77:3370-80.
82. Zhang WT, Jin Z, Huang J et al. Modulation of cold pain in human brain by electric acupoint stimulation: evidence from fMRI. *Neuroreport* 2003;14:1591-96.
83. Maihöfner C, Ringler R, Herrndobler F, et al. Brain imaging of analgesic and antihyperalgesic effects of cyclooxygenase inhibition in an experimental human pain model; a functional MRI study. *Eur J Neurosci* 2007;26:1344-56.
84. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118:279-306.
85. Grafton ST, Woods RP, Tyszka M. Functional imaging of procedural motor learning: relating cerebral blood flow with individual subject performance. *Hum Brain Map* 1994;1:221-34.
86. Jueptner M, Frith CD, Brooks DJ et al. Anatomy of motor learning. II. Subcortical structures and learning by trial and error. *J Neurophysiol* 1997;77:1325-37.
87. Wall P. *Your Pain, Pain: the science of suffering*, Columbia UP, 2000:141-157.
88. Ingvar M. Pain and functional imaging. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999;354:1347-58.
89. Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, et al. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 1994;372:770-73.
90. Iadarola MJ, Max MB, Berman KF et al. Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 1995;63:55-64.

91. Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, et al. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995;63:225-36.
92. Casey BJ, Cohen JD, Ocraven K et al. Reproducibility of fMRI results across four institutions using a spatial working memory task. *Neuroimage* 1998;8:249-61.
93. Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, et al. A PET study of visuospatial attention. *JNeurosci* 1993;13:1202-26.
94. Coull JT, Nobre AC. Where and when to pay attention: the neural systems for directing attention to spatial locations and to time intervals as revealed by both PET and fMRI. *J Neurosci* 1998;18:7426-35.
95. Hsieh, JC; Hägermark, O; Ståhle-Bäckdahl M et al. Urge to scratch represented in the human cerebral cortex during itch. *J Neurophysiol* 1994;72:3004–08.
96. Derbyshire SW, Jones AK, Brown WD, et al. Cortical and subcortical responses to pain in male and female volunteers. *J Cerebr Blood-Flow Metab* 1993;13:546-55.
97. Derbyshire SW, Vogt BA, Jones AK. Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex. *Exp Brain Res* 1998;118:52–60.
98. Borras MC, Becerra L, Ploghaus A, et al. fMRI measurement of CNS responses to naloxone infusion and subsequent mild thermal stimuli in healthy volunteers. *J Neurophysiol* 2004;91:2723-33.
99. Heilman KM, Watson RT. The neglect syndrome-a unilateral defect of orienting response. Harnad S, Doty RW, GoldsteinL, Jaynes J, Krauthamer G. New York Academic Pres, 1977.
100. Dong WK, Salonen LD, Kawakami Y, et al. Nociceptive responses of trigeminal neurons in SII-7b cortex of awake monkeys. *Brain Res* 1989;484:314–3
101. Coghill, RC; Talbot, JD; Evans, AC; Meyer, E; Gjedde, A; Bushnell, MC; Duncan, GH. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci.* 1994 ;14(7):4095–4108.
102. Posner MI, Raichle ME, *Images of mind*, New York, Scientific American Library.

103. Kong J, Gollub RL, Rosman IS, et al. Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2006;26:381-8.
104. Seminowicz DA. Believe in your placebo. *J Neurosci* 2006;26:4453-54.
105. Craggs JG, Price DD, Verne GN, et al. Functional brain interactions that serve cognitive-affective processing during pain and placebo analgesia. *Neuroimage* 2007;4:720-29.
106. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 1969;164:444-45.
107. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355-474.
108. Radhakrishnan R, Sluka KA. Deep tissue afferents, but not cutaneous afferents, mediate transcutaneous electrical nerve stimulation-induced antihyperalgesia. *J Pain* 2005;6:673-80.
109. Liu WC, Feldman SC, Cook DB, et al. fMRI study of acupuncture-induced periaqueductal gray activity in humans. *Neuroreport* 2004;15:1937-40.
110. Wise RG, Williams P, Tracey I. Using fMRI to quantify the time dependence of remifentanyl analgesia in the human brain. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:626-35.
111. Iannetti GD, Zambreanu L, Wise RG et al. Pharmacological modulation of pain-related brain activity during normal and central sensitization states in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:18195-200.
112. Maihöfner C, Ringker R, Herrndobler F, Koppert W. Brain imaging of analgesic and antihyperalgesic effects of cyclooxygenase inhibition in an experimental human pain model: a functional MRI study. *Eur J Neurosci* 2007;26:1344-56.

## **EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU**

Omuz ağrıları kas iskelet sistemi kaynaklı ağrılar arasında üçüncü sırada yer almaktadır. Omuz sıkışma sendromu da omuz ağrısı sık görülen omuz ağrısı nedenlerindedir.

Omuz sıkışma sendromu için cerrahi olmayan tedavi yöntemleri; istirahat, aktivite düzenlemesi, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar, omuz bölgesine uygulanan enjeksiyonlar, sıcak-soğuk, çeşitli fizik tedavi uygulamaları ve tedavi edici egzersizleri içerir. Ağrı kesici fizik tedavi uygulamalarından biri olan TENS in ağrı kesici etkisinin beyindeki ağrı yolları üzerinden olduğu düşünülür.

Bu çalışmanın amacı omuz sıkışma sendromu olan hastalarda ağrılı uyarı ile oluşan beyin aktivitesinde 30 dakikalık TENS uygulamasının sonrasında oluşan değişiklikleri fonksiyonel beyin manyetik rezonans görüntüleme yaparak araştırmaktır. Çalışmaya toplam 20 hasta alınacaktır.

Çalışmanın başlangıcında öykü alınıp fizik muayene yapılacaktır. Ağrı, fonksiyonel durum, uyku kalitesi, eklem hareket açıklığı gibi hastalığa ait belirtilerinizin derecesi bir muayene formu ile değerlendirilecektir. İlk değerlendirmeden sonra fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme aşamasına geçilecektir. Bu teknikte insan kanında bulunan oksijen kullanım ürünü olan deoksihemoglobin miktarından faydalanarak beyin aktivite olan bölgeleri gösterilmektedir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme sırasında işlemden kaynaklanan ağrı ya da herhangi bir zararlı ışın maruziyetiniz olmayacaktır.

Sıkışma sendromu tanısı konan omzunuza iç rotasyon yaptırılarak (dirsek düz iken, başparmak yeri gösterir şekilde omzun pozisyonlanması) aktivite olan beyin bölgeleri görüntülenecektir. İlk çekimden sonra omuz bölgenize ya 30 dakika boyunca TENS (ciltten elektriksel sinir uyarımı) uygulanacak ya da TENS cihazının elektrotları yerleştirilip tedavi edici akım açılmayacaktır. TENS ciltten uyarım yoluyla sinirleri etkileyerek ve beyindeki ağrı önleyici merkezleri uyararak ağrı kesici etkiler gösteren elektrik akımı türüdür. Farklı uygulama yöntemleri olsa da bu çalışmada akupunktur benzeri TENS uygulaması kullanılacaktır. Uygulama esnasında uygulama bölgesinde

ağrınız olmayacaktır. TENS tedavisi size anabilim dalımız cihazları kullanılarak, hekim tarafından günlük uygulamalarda kullanılan doz ve sürede 1 seans verilecektir. TENS uygulamasından hemen sonra ağrılı omzunuza ilk çekimdeki gibi iç rotasyon yaptırılarak ikinci fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme yapılacaktır.

TENS tedavisinin bilinen bir yan etkisi bulunmamaktadır. Hasta TENS tedavisine bağlı olduğunu düşündüğü tüm durumlarda doktoruna aşağıda belirtilen telefonlardan ulaşabilir ve gerekli tıbbi yardımı alabilir.

İkinci görüntüledikten sonra bu çalışma ile ilgili izlemeniz sona erecek; size uygun tedaviye anabilim dalımızda devam edilecek ve iyileşme sağlanana kadar takiplerinizi sürecektir. Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

**Hastanın;**

**Adı:**

**Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

**Olur Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin;**

**Adı:**

**Soyadı:**

**Tarih:**

**İmza:**

**Araştırma Yapan Araştırmacının;**

**Adı: Figen**

**Soyadı: Koçyiğit**

**Tel: 02324213951**

**Tarih:**

## EK 2. CONSTANT SKORLAMASI

### A-AĞRI

Yok	15
Hafif	10
Orta	5
Ciddi	0

B-İş yapabilmesi (4 puan tam iş için)

C-Spor yapabilme (4 puan tam aktivite için)

D-Uyku (düzenli uykuya 2 puan)

### E-Pozisyon

Bel altı	2
Bel ile ksifoid arası	4
Ksifoid boyun arası	6
Boyun baş arası	8
Baş üstü	10

### F-ROM

	Öne elevasyon	Lateral elevasyon	Puan
0-30			
31-60			
61-90			
91-120			
121-150			
151-180			

### G-Ekstrenal rotasyon

El, kafa arkası-dirsek önde	2
El, kafa arkası-dirsek arkada	4
El,kafa tepesi-dirsek önde	6
El,kafa tepesi-dirsek arkada	8
Tam elevasyon	10

#### H-İnternal rotasyon

El dorsumu uyluk kenarında	0
El dorsumu kalçada	2
El dorsumu sakroiliak eklemdede	4
El dorsumu belde	6
El dorsumu T12 vertebrada	8
El dorsumu İnterskapular bölgede	10

#### I-Güç

12 kg (25 p)=25 puan