

## NÖROMODÜLASYON

Süleyman ÖZYALÇIN\*, Selçuk DİNÇER\*\*

### NÖROMODÜLASYON UYGULAMALARI

Nöromodülasyon uygulamaları ağrı yollarının dinamik ve/veya fonksiyonel inhibisyonu temeline dayanır. Bu teknikler temelde elektrik akım aracılığıyla uygulanan stimülasyon yöntemleri ve spinal yoldan ilaç uygulamaları ile gerçekleştirilir. Bu makalede iki temel uygulamadan oluşan nöromodülasyon uygulamalarının etki mekanizmalarını ve kronik ağrı kontrolünde kullanım etkinliği ve güvenliği anlatılacaktır.

### STİMÜLASYON UYGULAMALARI

Ağrı tedavisi yöntemlerinin gelişiminde, elde edilen bilimsel temeller ve klinik bilgiler ışığında son 40 yılda uygulamaya başlayan nöromodülasyon teknikleri önemli bir yer tutmaktadır. Elektriksel uyaranlar kullanılarak; Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS), Spinal Kord Stimülasyonu (SCS), Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) ve Periferik Sinir Stimülasyonu (PNS) gibi yöntemlerle ve intraspinal analjezi ile ağrı iletiminin dinamik ve fonksiyonel olarak inhibe edilmesi nöromodülasyonu sağlamaktadır.

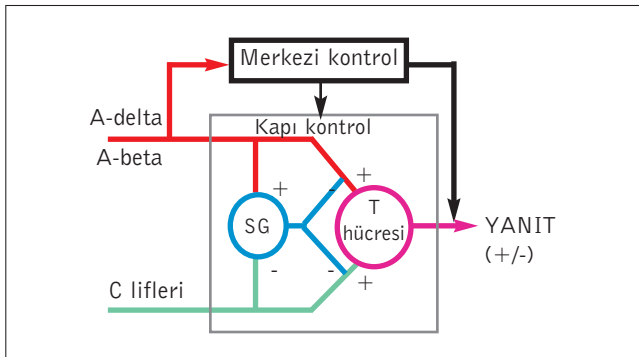
Sinir sisteminde ağrı sinyallerinin iletimi ve düzenlenmesi konusunda milat sayılan ve 1965 yılında Wall ve Melzack tarafından tanımlanan "kapı kontrol teorisi" nöromodülatör tekniklerin temelini oluşturmaktadır (1). Kapı kontrol teorisine göre miyelinli A-beta, A-delta lifleri ve miyelinsiz C lifleriyle omuriliğe taşınan impulslar, dorsal kolondaki lamina II ve III'te bulunan substantia gelatinoza (SG) ve lamina V'te bulunan T (transmisyon) hücrelerine iletilirler. Miyelinli ve miyelinsiz primer afferentler, ağrı transmisyon nöronları üzerinde doğrudan uyarıcı etki gösterirken,

SG nöronları T-hücreleri üzerinde inhibitör etki gösterirler. Miyelinli lifler, SG hücreleri üzerinde uyarıcı etki gösterirken, miyelinsiz lifler SG nöronlarını inhibe etmektedir. Tüm bu bağlantıların sonucunda kapı hücresi olarak ta adlandırılan SG nöronları presinaptik olarak ağrı uyaranının transmisyon hücrelerine iletimini engellemektedirler. Miyelinli afferentler SG inhibitör nöronlarını uyararak T hücrelerine girişi azaltmakta ve ağrıyı inhibe etmektedir. Bu durum kalın miyelinli liflerin selektif olarak uyarılmasının analjezi oluşturması ile gösterilmiştir. Miyelinsiz no-siseptörlerin harekete geçmesi inhibitör SG nöronunu inhibe etmekte ve T hücrelerinin çalışmasını sağlamaktadır (Şekil-1). Teorinin temelini dokunma ve titreşim gibi duysal bilgileri taşıyan (A-beta lifleri) miyelinli liflerin, ince liflerin getirdiği uyarılara karşı kapıyı kapalı tutması ve sonucunda analjezi sağlanması oluşturmaktadır.

TENS direkt olarak A-delta lifleri boyunca ağrı stimulusunun amplitüdünü ve iletimini azaltmaktadır. Konvansiyonel TENS uygulama alanında güçlü fakat konforlu bir parestezi sağlar ve postoperatif dönemde tercih edilir. Akupunktur TENS lokal kas kontraksiyonlarına eğilimi arttırdığından geç ve konforsuz bir analjezi sağlar. Akupunktur TENS'te sağlanan analjezik etkinin endorfin salgılanmasındaki artışa bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Naloksan ile akupunktur TENS'in analjezisi ortadan kaldırılabilmektedir (2).

Spinal Kord Stimülasyonu (SCS) ilk olarak 1967 yılında bir beyin cerrahı olan Dr. Norman Shealy ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Bu yeni uyarı tedavisinin uygulanmaya başlandığı yıllarda elektriksel stimülasyonun sadece medulla spinalisin dorsal boynuzunu etkileyeceği düşünüldüğünden "Dorsal Kolon Stimülasyonu" (DCS) adı verildi. Ancak ileriki yıllarda elektriksel uyarının medulla spinalisin her yerinde inhibisyon sağladığı ortaya konulduğunda bu işlemin adı Spinal Kord Stimülasyonu (SCS) olarak değiştirildi (3).

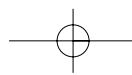
1901 yılında Japonyada Katawata şiddetli bel ağrısından yakınan iki hastada 10 mg morfini 20 mg eucaine ile birlikte subaraknoid aralığa vermiştir. Opioid reseptörlerinin bulunabilmesi için ise 70 yıl daha geçmesi gerekmiştir. Goldstein ve arkadaşları 1971 yılında opioid reseptörlerini buldu. 1973'te sinir dokusundan izole edilmesini, 1974



Şekil-1: Kapı Kontrol Teorisi

\* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı; Algoloji Bilim Dalı

\*\* Acıbadem Hastanesi Ağrı Tedavi Kliniği



yılında beyinden, 1976 yılında ise omurilikte izole edilme-leri izlemiştir. 1975'te endorfinler saptanmış, 1976'da opioidlerin doğrudan spinal etkinliği gösterilmiş ve 1979 yılında insanda önce epidural daha sonra subaraknoid aralıktaki etkinliği gösterilmiştir. 1981 de ise önce kanserli hastalardan başlayarak uzun süreli intraspinal kullanımı gündeme gelmiştir (4). Uzun süreli intraspinal ilaç kullanımı için geliştirilen implantasyon teknikleriyle birlikte, morfin, hidromorfon, sufentanil, fentanil, bupivakain, baklofenin gibi ilaçlar analjezik amaçla kullanılmıştır. Bunların yanı sıra neostigmin, midazolam, klonidin, ketamin, somatostatin analogları, kalsiyum kanal blokerleri, trisiklik antidepressanlar gibi adjuvan analjeziklerin de intraspinal kullanımına dair çalışmalar bulunmaktadır (4).

### SPİNAL KORD STİMÜLASYONU (SCS)

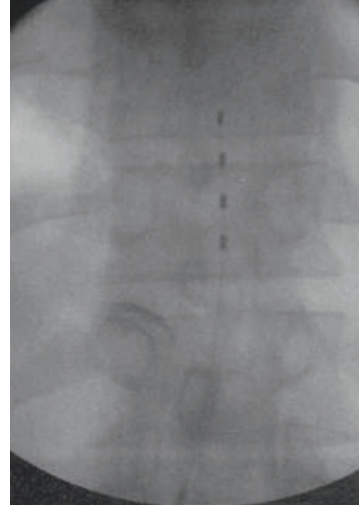
Stimülasyon uygulaması ile analjezik etkinin; spinal kord seviyesinde endojen opioid sistemin, serotonin gibi bazı nöromodulator nörotransmitterlerin artması ve sinaptik kapı sisteminin aktivasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. SCS uygulamasında hasta seçim kriterleri, yöntemin başarısı için çok önemlidir. Hastanın ağrısının organik bir nedeni bulunmalıdır. Ağrı şikayetleri çok sık ve şiddetli olmalı, diğer tedavi yöntemlerinden yeterli yanıt alınmamış olmalıdır. SCS uygulanması düşünülen hastalar psikiyatrik açıdan kontrol edilmeli ve majör psikiyatrik sorunlarının veya ilaç bağımlılıklarının olmadığı ortaya konmalıdır (5, 7). TENS uygulanan ve olumlu yanıt alınan hastalarda SCS uygulamasından da iyi sonuç alınabilir.

### Endikasyonlar

Spinal kord lezyonu, fantom ağrısı, periferik nöropati ve periferik vasküler hastalık, lomber radikülopati, başarısız bel cerrahisi sendromu, sempatik sisteme bağlı olan yada olmayan kompleks rejyonel ağrı sendromu, kronik ve inatçı ağrılar SCS uygulamasının özgün endikasyonlarıdır (6). Şiddetli kanser ağrılarında, vertebral metastaz bulunması durumunda SCS uygulanmaması önerilir. Son yıllarda spinal kord stimülasyonunu angina pectoris ağrılarında öneren klinisyenler de bulunmaktadır (6, 7). Ayrıca periferik sinir stimülasyonu ile periferik sinir nöropatilerinde ve okspital sinir nevraljisinde de kullanımı önerilmektedir. En yeni endikasyonlardan biri fekal ve üriner inkontinans olgularıdır. Bunun yanı sıra pelvik ağrı, intertisyel sistit ağrılarında sakral stimülasyon uygulamaları giderek yaygınlaşmaktadır.

### Teknik

Başlangıçta laminektomi ile yerleştirilen elektrotlar, günümüzde perkütan yerleştirilecek biçimde geliştirilmiştir (Resim-1). İmpuls jeneratörünün yerleştirilmesi iki şekilde yapılabilir. [1] Vücut dışında taşınan impuls jeneratörleri; kablo ile bir antene iletilen elektriksel impulslar implante edilmiş alıcıda radyo dalgalarına dönüştürülür. [2] İmpulse jeneratörleri; içinde pili ve jeneratörü olan vücut dışından bir bilgisayar modülü ile programlanabilir jeneratörlerdir. Jeneratörden kaynaklanan uyarılar, perkütan veya cerrahi olarak ağrılı segmentin epidural aralığına



Resim-1:  
Spinal kord  
stimülasyonu -  
Elektrot yerleşimi.

yerleştirilmiş olan bir dizi elektrot vasıtasıyla medulla spinalise aktarılırlar (5).

SCS uygulamasının en kritik ve önemli aşaması deneme sürecidir. Deneme için geçici elektrot takıldıktan sonraki takipte, ağrılarda yeterli gerileme olması, hastanın yaşam kalitesinde artış, uyku düzeninin iyileşmesi, kullanılan ilaç dozlarında azalma gibi etkenler yöntemin etkinliğini göstermektedir. Geçici elektrot ile 3-4 hafta izlenen hastadan alınan yanıt tatminkar olursa kalıcı sistem yerleştirilmesi için karar alınır.

Skopi altında yüzüstü pozisyonda veya yan yatar pozisyonda yatırılan hasta steril koşullarda girişim için hazırlanır (5). Hastanın ağrısına uygun dermatoma göre giriş yeri belirlenir (Tablo-1). İntervertebral aralıkta orta hatta küçük bir insizyon yapılır. İnsizyonun yanında elektrotun bağlantı kablolarının yerleştirilebileceği bir cep oluşturulur. Kanama kontrolü yapıldıktan sonra 14 G Touhy / 16 G R-K iğne ile paramedian ve 45° 'ye yakın açı ile epidural aralığa girilir. Epidural aralığa girilip girilmediği çok az miktarda radyopak madde verilerek kontrol edilir. Epidural iğne içerisinden öncelikle epidural bölgede elektrotun rahat girişini sağlamak amacı ile yönlendirici gönderilir. Daha sonra elektrot skopi kontrolü altında uygun dermatoma doğru ilerletilir. Bu noktada lateral skopide elektrotun ön veya arka epiduralde olup olmadığına dikkat edilmelidir. Epidural bölgede elektrotun arka epidural bölgede ve ağrılı tarafta bulunması gerekir. Değişik stimülasyon modları

Tablo-1: Ağrının yerine göre giriş düzeyleri.

Ağrı yeri	Giriş düzeyi	Ust sınır
Ayak	L2-L3	T11-L1
Alt ekstremité (kalça ve bel tutulumu dahil)	T12-L1	T9-T10
Üst göğüs duvarı (interkostaller)	T4-T6	T1-T2
Üst ekstremité	T1-T3	C3-C5

ile uyarın verilerek, iğnelenme hissinin, hastanın ağırlı alanını en uygun kapsadığı yer belirlenir ve elektrot cilt altına sabitlenir. Elektrotun ara bağlantıları cilt altından geçirilerek uzak bir noktadan çıkarılır. Deneme süresi sonunda başarılı bir sonuç alınmışsa, kalıcı sistemin yerleştirilmesi için intervertebral aralığa yerleştirilen parça kalıcı elektrotla bağlanarak sistem tamamlanır (7).

Birçok araştırmacıya göre başarılı sonuç oranı % 48-75 arasında değişmektedir. Yöntemin uzun süreli takibine ait, iskemik ağrıda %80-90, nöropatik ağrı da ise ortalama olarak % 50 başarılı sonuçlar alınmıştır.

#### Komplikasyonlar

Epidural implantasyonlarda görülebilen, dura rüptürü, spinal kök veya kord hasarı, kanama, enfeksiyon gibi erken komplikasyonların yanı sıra, en sık rastlanan komplikasyon elektrot dislokasyonu ve migrasyonudur. Bu komplikasyonlar ile sistem sonlandırılmaz ve çeşitli revizyonlar ile tekrar sürdürülebilir (5).

#### SAKRAL SİNİR STİMÜLASYONU

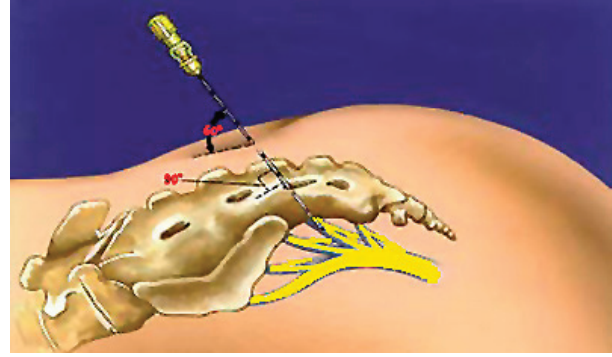
Pelvik tavan, mesane, üriner ve anal sfinkterler ile kolon ve rektumu innerve eden sakral sinirlerin uyarılması temelinde dayanan sakral sinir stimülasyonu ile idrar ve dışkı kontrolü sağlanmaktadır. Tıbbi tedaviden ve biofeedback uygulamalarından başarılı sonuç alınamayan fekal inkontinens olgularında sakral sinir stimülasyonu etkin ve güvenli bir seçenektir. Psikolojik değerlendirmeleri sonucunda psikolojik instabilitesi olmayan ve mental yetersizliği bulunmayan olgular sakral sinir stimülasyonu için uygun adaylardır. Genel durumu ağır olan, sepsis veya girişim yerinde lokal iltihabı bulunan hastalarda, barsakta enflamatuvar hastalık olması durumunda, rektal prolapsus veya proidentia saptanmasında, gebelikte, ventriküler stimülatör veya implantable defibrilatör gerektiren kardiyak hastalıkta uygulama kontrendikedir. Ayrıca yöntemin seyrine ilişkin sorgulamaları ve takip kriterlerini kendi başına sürdürebilecek kooperasyonun kurulmadığı küçük veya ileri yaşta hastalarda da sakral sinir stimülasyonu uygulanmamalıdır (8). Girişim spinal kord implantasyonunda olduğu gibi interlaminar epidural yaklaşımla ancak sefaladdan kaudale doğru yönelimle olabileceği gibi doğrudan sakral foramenler geçilerek de uygulanabilir. Burada daha kolay olan sakral foramenlerden girişim anlatılacaktır. Ancak bu yöntemde elektrotun yer değiştirmesi olasılığı daha fazladır. Son yıllarda geliştirilen tırnaklı elektrotlar ile bu sorun da kısmen önlenmiştir.

#### Teknik

Sakral sinir stimülasyonu iki aşamalı olarak uygulanmaktadır. Test döneminde geçici elektrot ile uygulamanın etkinliği değerlendirildikten sonra olumlu etki elde edilebilirse ikinci basamak olarak kalıcı stimülasyon elektrotu ve pil yerleştirilir (8).

#### Test uygulaması (Birinci safha)

Hasta operasyon masasına yüzüstü pozisyonda yatırılır.



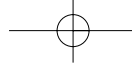
Resim-2: Sakral sinir stimülasyonu; şematik iğne girişi ve elektrod yerleşimi.

Sakrum horizontal kalacak şekilde, kalça ve dizler hafif bükülü pozisyonda, kalçaya ve ayaklara yastık yerleştirilir. Bel ve kalça alanı temizlenerek steril koşullarda hazırlanır. Stimülasyonun gözlenebilmesi için anüs gereğinde görülebilecek şekilde ve ayaklar açıkta bırakılır. Hafif sedasyon yeterlidir. Gluteal pli, süperior posterior iliyak çıkıntı (SPİÇ) işaretlenir. Orta hatta gluteal pli işaretinin 1.5 cm yanından geçen iki paralel çizgi üzerinde, önce SPİÇ'in 1.5 cm inferiorunda bu çizgilere denk gelen noktada S2 işaretlendikten sonra bu noktanın 1.5 cm altında diğer sakral foramenler işaretlenir. Ayrıca skopi kullanılarak bu noktanın doğruluğu anterior-posterior (AP) ve lateral görüntüleme ile izlenir (8).

İğne girişimi S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub>, ve S<sub>4</sub> foramenlerden tercihan S<sub>3</sub>'den gerçekleştirilir. Foramen saptandıktan sonra lokal anestetik injeksiyonunu takiben 20 G stimülasyon iğnesi cilde 600 (sakruma yaklaşık 900) açı ile ilerletilerek skopi kontrolünde sakrum ön ucunda çıkışı izlenir (Resim-2). İğnenin dışta kalan kısmı alligatör ile tutturularak uyarın verilir. Periferik sinirin erken değerlendirilmesinde bacak kalça rotasyonu, ayakta plantar fleksiyon yanıtı ve kalf kontraksiyonu S<sub>2</sub> forameni, perineumda körüklenme, ayak ve bacakta yanıtız kalınması S<sub>4</sub> forameni ve perineumda körüklenme, başparmakta nadiren diğer parmaklarda plantar fleksiyon ise S<sub>3</sub> forameni gösterir. Stimülasyon sonucu yer kesinleşince iğnenin mandreni çıkarılarak geçici elektrot ilerletilerek aynı stimülasyon yanıtı tekrarlanır. Daha sonra elektrotun dışta kalan kısmı cilde tutturularak eksternal stimülatörle birleştirilerek, Hasta subakut dönemde 1-8 haftalık süre içerisinde değerlendirilir. Değerlendirmede stimülasyon parametreleri olarak volt (0.5 – 2 volt arasında), atım frekansı (15 Hz) ve atım genişliği (210 mikrosaniye) kullanılır (8).

#### Kalıcı sakral sinir stimülasyon uygulaması (İkinci safha)

Kalıcı sistem için hasta geçici uygulamada olduğu gibi operasyon masasına yüzüstü pozisyonda yerleştirilir. Uygulama genel anestezi altında veya sedasyon ve lokal anestezi uygulaması ile gerçekleşir. Sakrum üzerinde vertikal insizyon ile cilt, cilt altı, adale tabakası sakral foramen gö-



rülene dek doku katları açılır. Kalıcı elektrot insizyondan sakral foramene ulaştırılır ve skopi kontrolü altında sakral sinire ilerletilir. Periferik sinir değerlendirmesi yapıp yerleşim kesinleşince elektrot periost üzerine sabitleştirilir. Cilt altı tünel ile elektrot ve pil yerleştirileceği alana ilerletilir. Pil için en uygun yer batin alt kadranı olacağından tünel vücut yan tarafına ve oradan batin alt kadranına ilerletilecek şekilde iki basamaklı olabilir. Sakral bölgede işlem tamamlanınca hasta yan yatar pozisyona getirilir. Pilin gireceği cilt altı yuva cerrahi olarak hazırlanır ve pil ile elektrot birleştirilir. Cilt dikişleri tamamlanır. Stimülasyon uygulamasına implantasyondan 1 gün sonra başlanır ve hastaların uygun parametrelerinin saptanması, cihazı tam olarak kullanabilmesi için bir kaç gün hastanede kalmaları gerekebilir. Kalıcı sistem yerleştirildikten sonra taburcu edilen hastalar daha sonra düzenli aralarla yaşam kalitesi skorları, inkontinans skorları ile takip edilirler (8).

Bu uygulamada infeksiyon, sinir hasarı, mesane ve rektum hasarı gibi sorunlar oluşabilir. Ayrıca zamanla uygulamaya bağlı ağrı yakınmaları da gelişebilir.

#### PERİFERİK SİNİR STİMÜLASYONLARI (PNS)

Periferik sinir stimülasyonu, mononöropatik ağrıların tedavisinde kullanılabilen bir yöntemdir (9, 10). Ayrıca refleks sempatik distrofi, kozalji, postherpetik nevralsi gibi kronik ağrı sendromlarının tedavisinde de kullanılabilir. Periferik sinirlere yakın olarak implante edilen elektrotlar aracılığıyla uygulanan stimülasyon tekniğidir. PNS için sık kullanılan sinirler arasında N. Medianus, N. Ulnaris, N. Radialis, N. Peroneus communis, N. Tibialis posterior sayılabilir (9, 10). Tek bir travmatize periferik sinir dağılımındaki ağrı, PNS için en iyi endikasyondur. Buna rağmen iki sinir implantı ile birlikte iyi sonuçlar bildirilmiştir. TENS veya lokal anestetiklerle yapılan sinir bloklarından fayda gören hastalarda PNS ile daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Ancak TENS ile hastanın ağrıları gerilemiyorsa bu durum hastayı PNS aday olmaktan dışlamaz (10).

#### DERİN BEYİN STİMÜLASYONU (DBS)

Bu teknik uzun süreli ağrısı olan hastalarda kullanılmakta olan ileri tedavi seçeneklerinden biridir. Bilgisayarlı tomografi veya manyetik görüntüleme yöntemlerinden biriyle beyindeki hedef bölge belirlenir ve cerrahi olarak beyin içine elektriksel uyarı bu bölgelere iletecek özelliklerdeki uyarıcı cihazlar yerleştirilir. Bu sistemin diğer ucu cilt altına yerleştirilerek dışarıdan gerekli programlama ayarları yapılır. Bu yöntem uygulanan hastalarda ortaya çıkabilecek yan etkiler; baş ağrısı, enfeksiyon, beyin içine yerleştirilen iletken cihazın kırılması, kullanılan uyarıcı sistemin işlevlerinde ortaya çıkabilecek bozukluklar, epilepsi, bulanık görme, beyin içi kanama olarak sayılabilir (11).

#### İNTRASPİNAL ANALJEZİ

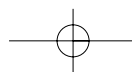
Geçtiğimiz otuz yıl içerisinde intraspinal opioidlerin kullanımına girmesi ile ağrı kontrolünde yeni bir dönem açılmış

tır. Başlangıçta yalnız kanser ağrıları için kullanılan bu yöntem daha sonra diğer tedavi yollarına cevap vermeyen kanser dışı ağrılarda da kullanılır hale gelmiştir (12).

İntraspinal opioidlerin etkisi genellikle Melzack ve Wall'un kapı kontrol teorisine dayandırılmaktadır. Periferik ve merkezi bir çok etken omuriliğin arka boynuzuna etki ederek afferent uyarılar üzerinde bir modülasyon oluşturmaktadır. Opioid reseptörleri genellikle arka boynuzda pre ve postsinaptik olarak bulunmalarına rağmen yaklaşık % 75'i presinaptik olarak yer almaktadır. Presinaptik opioid reseptörlerinin aktivasyonu primer nosiseptif afferentten nörotransmitterlerin salgılanmasında azalmaya neden olmaktadır. Ancak enflamasyon ve nöropati sırasında meydana gelen birçok olay opioid hassasiyetinde azalmaya yol açabilir. Bu mekanizmalar, opioid analjezisine kolesistokininin etkili olması, presinaptik opioid reseptörlerinin kaybı, morfin antagonisti olarak hareket eden morfin metaboliti morfin 3 glukronid oluşumu olarak sayılabilir. Opioidlere karşı tolerans gelişmesinde NMDA reseptörlerinin de rolü vardır (13, 14).

İntraspinal ilaç uygulama sistemleri ile opioidlerin yanı sıra adjuvan analjeziklerde uygulanabilir. Asetilkolin esteraz inhibitörü olan neostigmin kolinesteraz inhibisyonu yoluyla asetilkolin geri alımını önleyerek veya yavaşlatarak sinaptik aralıkta asetil kolin miktarının artışına bağlı spinal analjezi sağlar. Sonuç olarak ikinci nosiseptör nöronlar düzeyinde devam eden inhibitör nörotransmisyonun etkisini uzatır (4). Midazolam hidroklorid, gamma-amino-butirik asit üzerinden etki göstermektedir. İntraspinal infüzyon için uygun olmamakla birlikte spinal uygulamalarda özellikle akut postoperatif ağrının tedavisinde gelecek vaat eden ajanlardandır (4). Alfa-2 adrenerjik agonist olan klonidin, kanser ağrısında, nöropatik ağrıda ve spinal kord yaralanmasına bağlı ağrıda spinal yoldan kullanılabilen etkili bir ajandır. Substans-P salınımının inhibisyonu ve nosiseptif nöronlar üzerine olan etkisi ile analjezi sağladığı bildirilmektedir. Klonidinin en önemli yan etkilerinden biri sistemik hipotansiyondur (4). Klasik N- metil D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti olan ketaminin klinik bileşiklerinin en önemli iki fonksiyonu opioid toleransını önlemesi ve nöropatik ağrının tedavisi olarak görülmektedir. Somatostatin analogları içerisinde en çok çalışma yapılan oktreotid ve vapreotid'dir. Her ikisi de kanser hastalarında çalışılmış ve spinal uygulamada opioidlere alternatif olarak umut vaat eden klinik sonuçlar alınmıştır. SNX-111 (zikonotid) en iyi çalışılan kalsiyum kanal blokeridir. Presinaptik terminalde kalsiyum akışını bloke ederek nörotransmitter vezikülün membran ile füzyonunu önleyerek birinci nöronun ikinci nörona nörotransmisyonu engellemektedir. Trisiklik antidepresanların spinal tedavisi için çalışmalar yapılmış ve etkisinin norepinefrin ve serotonin geri alım inhibisyonu üzerinden yaptığını düşünülmektedir (4).

İntraspinal ilaç uygulama sisteminin başarısı öncelikle hastanın doğru seçimine bağlıdır. Oral yol ve diğer daha basit yollar etkisini yitirmişse, spinal yolla ağrı kontrolü

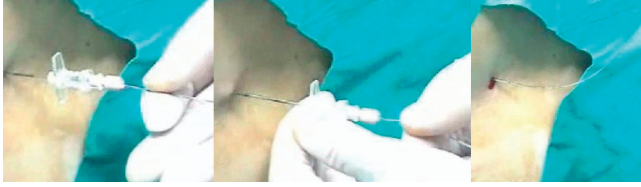


daha etkin sağlanabiliyor ve yaşam kalitesini artırıyor, deneme sürecinde yöntemin etkinliği kanıtlanmışsa, hastanın genel ve psikolojik durumu cihazı kullanmaya uygunsa, hastanın çevresindeki insanlar bu cihazı kullanabileceklerse, kullanılacak intraspinal ilaç uygulama sistemi gerektiğinden pahalı değilse kullanılabilir (15).

İntraspinal ilaç uygulama sistemleri sistemin yerleştirildiği yere, yerleştirme şekline ve kullanılan sistemin özelliklerine göre değişen yöntemlerle kullanılabilir (15).

- Perkütan epidural ve spinal kateterler
- Subkutan epidural ve spinal kateterler
- Subkutan epidural ve spinal port sistemleri
- Subkutan mekanik pompalar
- Subkutan infüzyon pompaları
- Eksternal pompalar olarak sıralanabilir.

Perkütan epidural kateterler genellikle anestezi amacıyla çok kısa süreli olarak kullanılır. Yaşam süresi çok kısa kanserli hastalarda da epidural kateterler kullanılabilir. Perkütan kateterler ayrıca deneme döneminde hastaya uygulanması gereken yöntem değerlendirilirken de kullanılır (Resim-3).



Resim-3: Perkütan epidural kateter uygulaması.

Subkutan olarak yerleştirilen epidural ve spinal kateterler genel sağlık durumu bozuk, yaşam süresi çok kısa kanserli hastalarda kullanılır. İnjektasyonun kolay olması, kolay yerleştirilmesi, eksternal bir pompaya bağlanabilmesi gibi özellikleri vardır. Yerinden kolay çıkması, tıkanması, enfeksiyon, sürekli olarak hastanın bandajlı dolaşması, hijyen zorlukları gibi dezavantajları vardır. Subkutan olarak yerleştirilmiş kateterler genellikle epidural bölgeye yerleştirilmekle birlikte çok seyrek de olsa spinal uygulamalar da bulunmaktadır.

Port sistemleri subkutan yerleştirilmiş kateterlere göre çeşitli üstünlükler taşımaktadır. Daha uzun süreli kullanılabilirler, sistemin yerinden çıkması daha zordur. Ancak port sistemlerinde de enfeksiyon riski, hastanın cildinin küçük bir bölgesinden defalarca injeksiyon yapılması, tıkanması veya yerinden çıktığı taktirde yeniden cerrahi girişim gerekmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır (Resim-4).

Spinal aralığa yerleştirilen mekanik pompalar yaşam süresi uzun hastalarda kullanılabilir. Mekanik pompaların ayda bir doldurulan bir deposu vardır. İnjektasyon sayısı daha azdır. Bu sistemlerin de herhangi bir komplikasyon halinde çıkarılması için cerrahi girişim gerekir. Bu pompalar



Resim-4: Spinal portun yerleştirilmesi.

her seferinde 1-1.5 ml solüsyonu spinal aralığa pompalarlar. Mekanik pompalarda düğmelerin kullanılmasında zaman zaman zorluklar yaşanmaktadır. Bir sorun çıktığı taktirde pompanın cerrahi bir girişimle yerinden çıkarılması gerekir.

İnfüzyon pompaları mekanik pompalara göre daha büyük üstünlük taşımaktadır. Özellikle yaşam süresi uzun kanser dışı ağrılardan yakınan hastalarda spinal infüzyon pompalarının kullanılması daha doğru olacaktır. İnfüzyon pompaları da sabit ayarlı pompalardan istenildiği biçimde ayarlanabilen pompalara kadar değişkenlik göstermektedir. İnfüzyon ile daha düşük dozda ilaçla daha uzun süreli analjezi sağlamak mümkün olmaktadır.

Subkutan yerleştirilen pompaların yanı sıra eksternal pompalar da portlara bağlanarak kullanılabilir. Eksternal pompalar genellikle hasta kontrollü analjezi biçiminde kısa süreli ağrılarda kullanılmaktadır.

Cihazların kullanımında maliyet unsuru da önemlidir. Gereksiz yere yaşam süresi çok kısa bir hastada en pahalı cihazın kullanılması doğru değildir. Yapılan araştırmalar uzun süreli kullanıldığı taktirde infüzyon pompalarının maliyetinin sanıldığı kadar çok olmadığını göstermektedir. İntraspinal analjezide başlangıçta tercih edilen yol epidural yaklaşımdı. Ancak epidural yolun kullanımında genellikle 3 ay içerisinde gelişebilen kateter ucunda fibrozis ve enflamasyona bağlı injeksiyon sırasında yanma gibi dezavantajların bulunması spinal yolun daha fazla tercih edilmesine sebep olmuştur. Hastanın yaşam süresi, ağrısının niteliği, kanser yada kanser dışı ağrılar, morfine yanıt gibi özellikler yine de epidural ve spinal yolun tercihinde önemli rol oynar. Epidural yolun avantajları ağrıya uygun dermatoma yerleştirilebilmesi, spinal sıvı akıntısı olmaması, duranın delinmesine bağlı baş ağrısı olmaması olarak sıralanabilir. Dura bir engel teşkil eder. Bu nedenle enfeksiyon riski azdır. enfeksiyon genellikle cihazın yerleştirilmesi için hazırlanan cilt altı cepte görülür.

Spinal yolun avantajları ise kateter tıkanma riskinin az olması, fibrozis ya da injeksiyon sırasında yanma riski olmaması, daha uzun süreli analjezi, daha düşük dozda opioid kullanımı olarak sayılabilir. Spinal yol tercih edildiğinde kullanılan opioid dozu epidural yolun onda biri kadardır. Spinal yolun dezavantajları uygulamanın başlangıcında sıklıkla görülen baş ağrıları, idrar retansiyonu, bulantı ve kusma sayılabilir. Ayrıca uzun bir süre uygulamadan sonra kateter çıkarılmak zorunda kalınırsa nadir de olsa su-

baraknoid fistül oluşabilir. Bu fistülün tedavisi zordur ve menenjit riski taşımaktadır.

1998 Brüksel Konsensus toplantısında spinal yolun birinci tercih olması gerektiği vurgulanmıştır. Epidural ve spinal yol tercihinde aşağıdaki ilkelerin göz önünde tutulması yararlı olacaktır.

a. Yaşam süresi kısa hastalarda perkütan kateter, cilt altına yerleştirilen epidural kateter veya port sistemleri ile epidural yol tercih edilebilir.

b. Yaşam süresi uzun olan kanserli hastalarda eğer deneme döneminde opioidlere olumlu yanıt alınmışsa spinal yolun tercih edilmesi gerekir.

c. Opioidlere tek başına olumlu yanıt alınamamışsa epidural yoldan verilebilecek lokal anestetik ve klonidin gibi ilaçların da kullanımı gündeme geleceğinden epidural yol tercih edilebilir. Ancak son zamanlarda spinal yoldan bupivakain de kullanılabilir.

d. Kanser dışı ağrılarda kullanılması gereken tek yol spinal yoldur.

e. Manuel ve infüzyon pompalarının kullanılabilmesi için yine tercih edilmesi gereken yol spinal yoldur.

## SONUÇ

Nöromodülasyon uygulamaları son yıllarda kronik ağrı kontrolünün temel tedavi modaliteleri arasında yer almaktadır. Teknolojik gelişmeler sonucunda yeni elektrot ve jeneratör olanakları nörostimülasyon uygulamalarının alanını oldukça genişletmiştir. Bu sayede günümüzde sakral bölge ağrıları da dahil olmak üzere fekal ve üriner inkontinans olgularından, inatçı anjina pektoris ağrılarına kadar bir çok ağrı sendromunda stimülasyon uygulamaları gerçekleştirilmektedir. Ayrıca son yıllarda geliştirilen programlanabilen ilaç pompalarının implante edilmesi ve spinal opioid ve adjuvan ilaç kullanımı ile kanser ve kanser dışı kronik ağrı kontrolünde önemli adımlar atılmıştır. Her ne kadar henüz bu tedavi seçeneklerinin etkinliği, güvenilirliği ve karlılığı ile ilgili yeterli sayıda uzun süreli karşılaştırmalı araştırmalar bulunmasa da mevcut bilgiler gelecek için umut vermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Melzack R, Wall P: Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965; 150: 971-978.
2. Gadsby JG, Floerdegew MW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(1):CD00210
3. Krames ES., Mechanisms of Action of Spinal Cord Stimulation. *Interventional Pain Management*, Waldman S.D. (eds), W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace and Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2001; 561-565.
4. Garber JE., Hassenbusch S., Spinal administration of nonopioid analgesics for pain management, *Interventional Pain Management*, Waldman S.D. (eds), W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace and Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2001; 621-626.
5. Bedder M.D., Implantation Techniques for Spinal Cord stimulation, *Interventional Pain Management*, Waldman S.D. (eds), W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace and Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2001; 571-578.
6. Krames ES., Spinal Cord Stimulation and Intractable Pain: Patient selection. *Interventional Pain Management*, Waldman S.D. (eds), W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace and Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2001; 566-570.
7. Willis KD., Avoiding difficulties in Spinal Cord Stimulation, *Interventional Pain Management*, Waldman S.D. (eds), W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace and Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2001; 579- 587.
8. Özyalçın NS., Talu GK., Balık E., Bulut T. Sacral nevre stimulation in fecal incontinence; efficacy and safety. *Ağrı*. 2004 Jul; 16(3): 35-44.
9. Shetter AG., Racz GB., Levis R., Heavner JE., Peripheral nevre stimulation. In North RB, Levy RM. (eds): *Neurosurgical management of pain*. Newyork, springer Verlag. 1997; pp 261-270.
10. Heavner JE., Racz G., Raj PP., Peripheral nevre stimulation: Current concepts, *Interventional Pain Management*, Waldman S.D. (eds), W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace and Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2001; 588- 592.
11. Yoon MS., Munz M., The role of neurosurgery in the management of intractable pain, *Interventional Pain Management*, Waldman S.D. (eds), W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace and Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2001; 671- 675.
12. Krames ES., Intraspinal analgesia for nonmalignant pain. *Interventional Pain Management*, Waldman S.D. (eds), W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace and Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2001; 609-621.
13. Reynolds L., Kedlaya D., Spinal administration of opioids for pain of malignant origin. *Interventional Pain Management*, Waldman S.D. (eds), W.B. Saunders Company, A Division of Harcourt Brace and Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 2001; 605-608.
14. Williams AR., Beaulaurier KL., Seal DL., Chronic cancer pain management with the Du Pen epidural catheter. *Cancer Nuts*. 1990; 13: 176-182.
15. Rathmell JP., Implantation of spinal drug delivery systems, *Atlas of regional anesthesia*, Brown DL. (ed), Elsevier Saunders, Philadelphia, 2006; 341-353.