



**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TRİGEMİNAL NEVRALJİ OLGULARINDA GAMMA KNİFE  
TEDAVİSİNİN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. NAZAR ÇİLTEM EK**

**DANIŞMAN**

**DR. ÖĞR. ÜYESİ ÜMİT AKIN DERE**

**DENİZLİ – 2024**

## ONAY SAYFASI

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde bilgisi, birikimi, tecrübesi ve yol göstericiliğiyle bana ışık olan ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam Dr.Öğr.Üyesi Ümit Akın DERE'ye,

Asistanlık eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini cömertçe bizlerle paylasan, cerrahi prensip ve meslek özgüvenimin oluşmasında büyük emeği geçen anabilim dalımızda görevli saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. M. Erdal COŞKUN, Doç. Dr. Emrah EGEMEN, Doç. Dr. Fatih YAKAR, Dr. Öğr. Üyesi Serkan CİVLAN, Dr. Öğr. Üyesi İlker KİRAZ ve Dr. Öğr. Üyesi Barış ALBUZ'a

Tecrübeleri ve bilirkişilikleri ile iş yükümü azaltan, desteklerini hiç esirgemeyen ameliyathane, servis, yoğun bakım ve klinikte hemşire ve personel arkadaşlarıma

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum benden önce uzmanlığını almış kendilerinden çok şey öğrendiğim Dr. Ozan Türkmenoğlu, Dr. Barış Albuz, Dr. Burak Eral, Dr. Yücel Doğruel, Dr. Defne Şahinoğlu, Dr. Ulaş Gökdeniz ve hala üniversitede çalışan asistan arkadaşlarım Dr. Mustafa Arıcı, Dr. Mustafa Kıvrak, Dr.Rasim Asar, Dr.Fatmanur Kaçmaz, Dr. İbrahim Yıldırım, Dr.Doğukan Erbek, Dr.Batuhan Topal ve diğer asistan arkadaşlarıma

Benimle birlikte bu yolda her zaman yanımda olan destekçilerim canım arkadaşlarım Saadet Bülüç, İrem Özcan ve Rabia Nur Doğan'a

Desteklerini benden hiçbir zaman esirgemeyen canım kardeşlerim Çağdaş Çiltemek, Uygur Çiltemek ve başarılarımdaki en büyük emeğin sahibi, onlarsız bu noktalara asla gelemeyeceğim canım annem Nurgül Çiltemek ve canım babam Ali Çiltemek'e,

Tüm içtenliğimle TEŞEKKÜR EDERİM...

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
ÖZET .....	ix
SUMMARY .....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TRİGEMİNAL NEVRALJİ.....	3
2.1.1. Trigeminal Nevralji Tanım ve Tarihçesi .....	3
2.1.2. Trigeminal Nevralji Epidemiyolojisi.....	6
2.1.3. Trigeminal Nevralji Etiyolojisi.....	7
2.1.4. Trigeminal Sinir ve Nevralji Anatomisi.....	8
2.1.4. Trigeminal Nevralji Sınıflama.....	13
2.1.4.1. <i>Tip 1 Trigeminal Nevralji (Tipik, Klasik, İdiopatik)</i> .....	14
2.1.4.2. <i>Tip 2 Trigeminal Nevralji (Atipik, Semptomatik)</i> .....	14
2.1.5. Trigeminal Nevralji Klinik.....	15
2.1.6. Trigeminal Nevralji Tanı ve Ayırıcı Tanı .....	16
2.1.7. Trigeminal Nevralji Tedavi.....	19
2.1.7.1. <i>Farmakolojik Tedavi</i> .....	19
2.1.7.2. <i>Botulinum Toksin A</i> .....	21
2.1.7.3. <i>Diğer Farmakolojik Tedaviler</i> .....	21
2.1.7.4. <i>Akut Alevlenmelerin Tedavisi</i> .....	22

2.1.7.5. Akupunktur.....	23
2.1.7.6. Cerrahi Tedavi .....	23
2.1.7.7. İnternal Nöroliz.....	24
2.1.7.8. Perkütanöz Nöroablasyon .....	25
2.1.7.9. Perkütanöz Radyofrekans Termokoagülasyon .....	25
2.1.7.10. Perkütanöz Balon Kompresyon .....	25
2.1.7.11. Kök Gliseroliz.....	26
2.1.7.13. Psikoterapi.....	27
2.1.7.14. Tedavide Yenilikler.....	27
<b>2.2. GAMMA KNİFE RADYOCERRAHİSİ .....</b>	<b>27</b>
2.2.1. Gamma Knife Genel Bilgiler .....	27
2.2.2. Gamma Knife Ünitesi ve Tarihsel Süreç.....	29
2.2.3. Gamma Knife Tedavi Aşamaları .....	34
2.2.3.1. Stereotaktik Çerçevenin Uygulanması.....	34
2.2.3.2. Görüntü Tespiti: .....	34
2.2.3.3. Doz Planlaması: .....	34
2.2.3.4. Planın Uygulanması.....	35
2.2.4. Gamma Knife Endikasyonları.....	35
2.2.5. Gamma Knife Komplikasyonları .....	36
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>39</b>
İstatiksel Yöntemler .....	40
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>42</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>67</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>72</b>
<b>7. KAYNAKÇA.....</b>	<b>75</b>

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

BNI: Barrow Nöroloji Enstitüsü

BT: Bilgisayarlı Tomografi

GKR: Gamma Knife Radyocerrahisi

IHS: International Headache Society

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS: Multipl Skleroz

MVD: Mikrovasküler Dekompresyon

PTTN: Travma Sonrası Trigeminal Nöropati

QST: Kantitatif Duyusal Test

RFTC: Perkütan Radyofrekans Termokoagülasyon

TN: Trigeminal Nevralji

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. <b>Trigeminal sinir anatomisi ve bazı dalları</b> .....	13
Şekil 2. <b>Gamma Knife Perfexion Cihazı</b> .....	37
Şekil 3. <b>Leksell Stereotaktik Frame</b> .....	37
Şekil 4. <b>Çivili Başlık(Frame) Hasta Üzerinde Uygulanmış Hali</b> .....	38

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 <b>Trigeminal Nevralji Tanı Kriterleri</b> .....	16
Tablo 2. <b>Hastaların Cinsiyet Dağılımına İlişkin Bulgular</b> .....	42
Tablo 3. <b>Hastaların Yaş Dağılımına İlişkin Bulgular</b> .....	42
Tablo 4. <b>Tutulan Yüz Tarafına İlişkin Bulgular</b> .....	42
Tablo 5. <b>Trigeminal Sinirin Tutulan Dalına İlişkin Bulgular</b> .....	43
Tablo 6. <b>Hastalık süresine İlişkin Bulgular</b> .....	44
Tablo 7. <b>Yan Etki Oluşmasına İlişkin Bulgular</b> .....	45
Tablo 8. <b>GKR Öncesi ve Sonrasında Ek Tedavi Varlığına İlişkin Bulgular</b> .....	45
Tablo 9. <b>Ek Patoloji Varlığına İlişkin Bulgular</b> .....	46
Tablo 10. <b>GKR Öncesi ve Sonrası VAS Skorlarının Karşılaştırılması</b> .....	46
Tablo 11. <b>GKR Öncesi ve Sonrası BNI Skorlarının Karşılaştırılması</b> .....	47
Tablo 12. <b>Cinsiyet ile GKR Öncesi ve Sonrası VAS değişimlerinin İlişkisi</b>	47
Tablo 13. <b>Cinsiyet ile GKR Öncesi ve Sonrası BNI Değişimlerinin İlişkisi</b>	49
Tablo 14. <b>Yaş Dağılımı ile GKR Öncesi ve Sonrası VAS değişimlerinin İlişkisi</b> .....	50
Tablo 15. <b>Yaş Dağılımı ile GKR Öncesi ve Sonrası BNI Değişimi</b> .....	51
Tablo 16. <b>Taraf Tutulumu ile GKR Öncesi ve Sonrası VAS Değişimlerinin İlişkisi</b> .....	52
Tablo 17. <b>Taraf Tutulumu ile GKR Öncesi ve Sonrası BNI Değişimi</b> .....	53



Tablo 18.	Dal Tutulumu ile GKR Öncesi ve Sonrası VAS Değişimi .....	54
Tablo 19.	Dal Tutulumu ile GKR Öncesi ve Sonrası BNI Değişimi .....	56
Tablo 20.	GKR Öncesi ve Sonrasındaki Ek Tedavi Varlığının VAS Değişimlerine Etkisi .....	57
Tablo 21.	GKR Öncesi ve Sonrasındaki Ek Tedavi Varlığının BNI Değişimlerine Etkisi .....	58
Tablo 22.	Hastalık Sürelerinin VAS Değişimlerine Etkisi .....	60
Tablo 23.	Hastalık Sürelerinin BNI Değişimlerine Etkisi .....	61
Tablo 24.	Yan Etki Varlığına Göre VAS Değişimlerine Etkisi .....	63
Tablo 25.	Yan Etki Varlığına Göre BNI Değişimlerine Etkisi .....	64
Tablo 26.	Yan Etki Varlığının Cinsiyete göre Dağılımı .....	65
Tablo 27.	Yan Etki Varlığının Yaş Gruplarına göre Dağılımı .....	65
Tablo 28.	Cinsiyetin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı .....	66

## ÖZET

### **Trigeminal nevralkji olgularında gamma knife tedavisinin etkisinin değerlendirilmesi**

Dr.Nazar ÇİLTEMER

Trigeminal nevralkji (TN), trigeminal sinirden kaynaklanan, şiddetli ve ani yüz ağrıları ile karakterize edilen bir nöropatik hastalıktır. TN, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve tedavisi zorlu bir hastalık olup, tedavi seçenekleri arasında farmakoterapi, cerrahi müdahaleler ve radyocerrahi yöntemler yer almaktadır. Gamma Knife radyocerrahisi (GKR), cerrahi tedaviye alternatif olarak son yıllarda TN tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmanın amacı, Pamukkale Üniversitesi Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı' na başvuran ve TN nedeniyle GKR tedavisi gören hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik verilerini inceleyerek tedavi etkinliğini değerlendirmektir.

Bu retrospektif çalışmada, 2019 ve 2024 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Beyin Cerrahisi ABD polikliniğine başvuran, TN nedeniyle GKR uygulanan 73 hasta incelenmiştir. Tedavi öncesinde hastaların nörolojik muayeneleri, Barrow Nöroloji Enstitüsü (BNI) Ağrı Skorlaması ve VAS (Visual Analog Scale) ağrı skorlamaları ile trigeminal sinirin en çok etkilenen dalı belirlenmiştir. Hastalar tedavi sonrası en az 6 ay en fazla 5 yıl boyunca izlenmiş ve tedavi sonuçları tekrar değerlendirilmiştir.

Çalışma bulgularına göre, GKR sonrasında hastaların ağrı seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Tedavi sonrası BNI skoru ve VAS skorlarında iyileşmeler kaydedilmiş, ayrıca tedaviye yanıt ve ağrı şiddeti açısından trigeminal sinir dallarına göre farklılıklar tespit edilmiştir. Yan etkiler arasında hipoestezi ve anestezi gibi geçici etkiler rapor edilmiştir. Ayrıca GKR, cerrahi müdahalelere göre daha düşük komplikasyon riski ile etkili bir tedavi seçeneği sunduğu belirlenmiştir.

Sonuç olarak, GKR TN tedavisinde etkili bir alternatif olarak ne çıkmaktadır. Bu alışma, GKR tedavisinin TN hastalarında ağrı yönetimi konusunda başarılı sonuçlar sunduğunu ve klinik pratiğe önemli katkılar sağladığını göstermektedir. GKR, cerrahi risklerden kaçınan veya cerrahinin uygun olmadığı hastalar için güvenli ve etkin bir tedavi yöntemi olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Trigeminal Nevralji, Gamma Knife Radyocerrahisi, Ağrı Yönetimi

## SUMMARY

Trigeminal neuralgia (TN) is a neuropathic disease characterized by severe and sudden facial pain originating from the trigeminal nerve. TN is a disease that negatively affects the quality of life and is difficult to treat, and treatment options include pharmacotherapy, surgical interventions and radiosurgery. Gamma Knife radiosurgery (GKR) has been widely used in the treatment of TN in recent years as an alternative to surgical treatment. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of the treatment by examining the pre- and post-treatment clinical data of patients who applied to the Pamukkale University Neurosurgery Department and received GKR treatment due to TN. In this retrospective study, 73 patients who applied to the Pamukkale University Neurosurgery Department outpatient clinic between 2019 and 2024 and received GKR due to TN were examined. The most affected branch of the trigeminal nerve was determined with the neurological examinations of the patients before the treatment, the Barrow Neurological Institute (BNI) Pain Scoring and VAS (Visual Analog Scale) pain scores. Patients were followed up for at least 6 months and at most 5 years after treatment and the treatment results were re-evaluated.

According to the study findings, a significant decrease in the pain levels of the patients was observed after GKR. Improvements were recorded in the BNI score and VAS scores after treatment, and differences were detected according to the trigeminal nerve branches in terms of response to treatment and pain intensity. Temporary effects such as hypoesthesia and anesthesia were reported among the side effects. It was also determined that GKR offers an effective treatment option with a lower risk of complications compared to surgical interventions.

As a result, GKR stands out as an effective alternative in the treatment of TN. This study shows that GKR treatment provides successful results in pain management in TN patients and makes important contributions to clinical practice. GKR can be considered as a safe and effective treatment method for patients who avoid surgical risks or for whom surgery is not appropriate.

Keywords: Trigeminal Neuralgia, Gamma Knife Radiosurgery, Pain Management

## 1. GİRİŞ

Trigeminal nevralji (TN), trigeminal sinir dallarının yayılım gösterdiği yüz bölgesinde bir ya da daha fazla kısmında aniden ortaya çıkan, tek taraflı elektrik çarpmasına benzer, batıcı, yanıcı tarzda ağrılarla belirgin bir nörolojik hastalıktır. Bu hastalık, zihinsel sağlığı önemli ölçüde etkileyebilir ve hastaların günlük yaşamlarını ciddi şekilde zorlaştırabilir (1). Baş ağrısı bozukluklarının dünya genelindeki sınıflandırmasına göre idiyopatik, klasik ve ikincil olarak ayrılabilir (2). İdiyopatik TN, tanı amaçlı muayenelerde belirgin bir anormallik göstermez. Klasik TN, trigeminal sinirdeki vasküler sıkışmanın manyetik rezonans görüntüleme (MR) tespit edilmesi ya da ameliyat esnasında gözlemlenmesi ile tanımlanır. İkincil TN, tümörler veya multipl skleroz (MS) gibi TN' yi tetiklediği bilinen altta yatan hastalıklarla ilişkilidir (3).

Trigeminal nevralji farmakolojik ve cerrahi tedavi seçenekleri olan bir hastalıktır. İlk tedavi seçeneği karbamazepin veya okskarbazepin ile farmakoterapidir (4). Klasik TN olgularında, mikrovasküler dekompresyon (MVD) ameliyatı, belirtilerin çabuk bir şekilde azaltılmasına yardımcı olabilir, fakat beyin sapında enfarktüs, ameliyat edilen tarafta duyma kaybı, beyin omurilik sıvısının kaçışı ya da yüzde uyuşma gibi önemli komplikasyonlara neden olabilir (5). GKR, ilaca yanıtız kalan hastalarda iyi bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır. Bu strateji, trigeminal siniri isabetli bir şekilde hedeflemek için yüksek çözünürlüklü MR veya bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarını kullanmaktadır (6).

Trigeminal nevralji hastalarında daha önceki yapılan pek çok araştırmada GKR tedavisinin cerrahi dekompresyon kadar etkili olduğu görülmüştür (7). Bu sayede komplikasyon riskinin görülme olasılığının cerrahiye oranla daha düşük olması sebebiyle daha tercih edilebilir yöntem olmasını sağlamıştır.

Gamma Knife radyocerrahisinin TN için en yaygın komplikasyonu hipoestezidir ve bu oran %2,5 ile %45 arasında rapor edilmektedir (8). Ancak, rahatsız edici hipoestezi oranı (BNI hissizlik skoru III veya IV olan) daha düşüktür ve %0 ile %17,0

arasında değişim göstermektedir (9). Diğer komplikasyonlar arasında kuru göz, disestezi, parestezi ve deafferentasyon ağrısı vardır (9).

Araştırmaların büyük kısmı, ağrıyı en fazla derecede azaltmak ve yan etkileri minimumda tutmak için 70-90 Gy' lik doz aralığını tavsiye etmektedir (6).

Cerrahi müdahalelerin zamanlaması konusunda kısıtlı veri bulunmaktadır. GKR uygulanan 121 hasta üzerinde yapılan geriye dönük bir inceleme, semptomların başlamasından itibaren 3 yıl içinde erken GKR' nin daha hızlı ağrı giderimi ve daha uzun süreli yeterli ağrı kontrolü sağladığını bulmuştur (10).

Gamma Knife radyocerrahisi, yüksek başarı oranları ve minimal komplikasyon oranları ile tıbbi olarak tedavi edilemeyen TN' yi yönetmek için etkili bir seçenektir. Tıbbi sağlık sorunları nedeniyle cerrahiye uygun olmayan veya cerrahi işlemlerin risklerinden kaçınan hastalar için MVD cerrahisinin yerine geçebilecek bir seçenek sağlar (6).

Bu çalışmadaki amaç GKR' nin TN hastalarındaki semptomlar üzerindeki etkisini değerlendirmek ve bu etkileri trigeminal sinir dallarına göre incelemektir. TN, yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen ve tedavi zorluğu olan bir durumdur. GKR, minimal invaziv bir seçenek olup, cerrahiye göre riskleri azaltabilir ve hasta konforunu artırabilir. Bu çalışma, daha fazla kanıt sağlayarak klinik uygulamalara rehberlik edebilir ve tedavi kararlarını destekleyebilir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. TRİGEMİNAL NEVRALJİ

#### 2.1.1. Trigeminal Nevralji Tanım ve Tarihçesi

Trigeminal nevralsi, trigeminal siniri etkileyen bir nörolojik hastalıktır (11). TN, beşinci kranial sinirin bir ya da daha çok dalının etkilediği alanda ani, tek taraflı, geçici, batıcı,yanıcı tarzda, elektrik çarpmasına benzer nöropatik yüz ağrısı şeklinde ifade edilebilen nöropatik bir hastalıktır (12). Bu ağrılar genellikle çigneme, konuşma, yutma veya diş fırçalama gibi zararsız uyarıcılara tepki olarak ortaya çıkar ve hastaların yaşam kalitesini önemli derecede etkiler (13). Bazen birkaç gün veya hafta boyunca saatte birkaç kez ataklar (1-3 defa) yaşanabilirken, bazen de çeşitli şiddet derecelerinde çok sayıda atak ile kötüleşebilir. Bu ataklar o kadar yıpratıcı olabilir ki yemek yemek, içmek, konuşmak ve hatta ağız yoluyla ilaç almak bile neredeyse imkânsız hale gelebilir (14).Bu ataklar belirgin bir işlevsel ve duygusal yetersizliğe yol açar (1). Bu durum sıvı kaybı, beslenme yetersizliği, kilo düşüşü ile tedaviye ara verilmesi riskini beraberinde getirir ve bu da atakların sıklığını artırabilir (15).

Klasik trigeminal nevralsi, genellikle periferik trigeminal sinir ile kökünün birleşim bölgesindeki sinir damar sıkışmasından ortaya çıkar. Kökteki arterler veya damarlarla doğrudan temas ana faktör olsa da arteriovenöz malformasyonlar, anevrizmalar, vestibüler schwannomalar, meningiomlar, çeşitli kist ve tümörler gibi diğer yapısal bozukluklar da sıkışmaya neden olabilir. Trigeminal sinire doğrudan uygulanan baskı hipotezine rağmen, bu mekanizmanın tam olarak anlaşılması hâlâ eksiktir (16).

Trigeminal nevralsiye bağlı ağrı, en yoğun ağrılardan biri olarak kabul edilir ve farklı semptomlar içermesi nedeniyle tedavi edilmesi oldukça güçtür. Bireylerin deneyimlediği ağrı atakları, yoğun ve devamlı olup, sıklıkla bir veya birkaç trigeminal sinir dalını etkileyen aralıklı batıcı, yanıcı veya elektrik çarpması benzeri hisler şeklinde tarif edilir. Zamanla ağrı hem sıklık hem de süre ve şiddet bakımından



kötülebilir ve sadece ilaçla kontrol altına alınamayacak bir seviyeye gelebilir (17,18).

Tarihçesine bakacak olduğumuzda Kapadokyalı Aretaeus, ikinci yüzyılda migren baş ağrısını ilk kez tanımlayan kişilerden biridir ve bu tanımın TN' yi ilk kez açıklayan olarak değerlendirildiği söylenmiştir (19-21). Ameli'nin belirttiğine göre, yaklaşık 900 yıl sonra (MS 1037) İbn-i Sina, iki farklı yüz sendromunu tanımlamıştır; bunlardan biri, "yüzün doğal olmayan bir şekilde çekildiği, normal görünümünün bozulduğu ve iki dudağın doğal olarak birleşmesinin zorlaştığı" bir hastalıktır. Bu, yüz felcinin açık bir tanımı olmuştur, ancak ikinci vakada, zonklayıcı, yırtıcı ve bıçak gibi saplanan ağrının, trigeminal nevraljiye uygun özellikler sergilediği görülmüştür (21). TN' nin başka bir hastalıkla karıştırılmadan net bir şekilde tanımlandığı ilk vaka, 1688 yılında İmparatorluk Leopold Doğa Bilimleri Akademisi sekreterleri Dr. Johannes Michael Fehr ve Dr. Elias Schmidt tarafından kaydedilmiştir (21). Onlar, Johannes Laurentius Bausch için yazdıkları methiyede, akademilerinin değerli kurucusunu ölümünden önceki 4 yıl boyunca sıkıntıya sokan ağrılı semptomları detaylı bir şekilde betimlemişlerdir. Bausch'un, sağ üst çenesinde birdenbire şimşek çakması gibi başlayan, şiddeti değişen, konuşmasını ve katı yiyecekler yemesini zorlaştıran keskin bir ağrı yaşadığı belirtilmiştir (21). 1665 yılının sonbaharında ağrı geçmiş, fakat aynı kışın başlarında tekrar başlamıştır. Bausch'un daha sonra çektiği ağrı onu yataktan kaldırmayacak kadar kuvvetli olmuştur. Nihayetinde, dayanılmaz ağrılar nedeniyle beslenme alımı sınırlı kaldığı için malnütrisyon yüzünden hayatını kaybetmiştir (22).

John Locke, tanınmış bir filozof ve doktor olarak, TN' nin tıp pratiğinde yapılan ilk ayrıntılı tanımını ve tedavi yöntemlerini sağlamıştır (23). 1677 yılında Paris'te bulunan Locke, yüzünde ve alt çenesinde şiddetli ağrılar çeken İngiliz büyükelçisinin eşi Northumberland Kontesi'ni muayene etmiştir (23,24). Locke, kış mevsimindeki hava koşulları nedeniyle laksatif tedavi yazıp yazmama konusunda tereddüt etmiş, soğuk hava ve hastasına yaşatacağı rahatsızlığa rağmen, sonunda çekincelerini aşip Kontes'i tamamen laksatif ile temizlemeye karar vermiştir. Kontes'in ağrısı birkaç hafta içinde düzelmiştir (21).

Bir yüzyıldan fazla bir süre sonra, bu hastalığın varlığını daha detaylı şekilde tanımlayan Nicolas André ve John Fothergill' in hazırladığı iki önemli klinik rapor yayımlanmıştır (24). 1756'da André, iki TN vakasını rapor etmiş ve bunlara tic douloureux ismini vermiştir (25,26). Hastalığı kasılmalar açısından tanımlamış ve gerçek tonik kasılmalar, tetanos ve klinik spazmların aynı hastalık yelpazesine dahil olduğunu savunmuştur. Tic douloureux terimi, şiddetli ve katlanılmaz ağrıyla birlikte görülen kasılmalar ve yüz ifadesi değişikliklerini ifade etmek için kullanılmıştır. André, nedenin sinirleri rahatsız eden ve acı veren şoklara neden olan "zararlı sinir sıvıları" olduğuna inanmıştır. Bu düşünceyle hareket eden André, o dönemin cerrahı Maréchal'in önerisini izleyerek, günlerce infraorbital foramen üzerindeki infraorbital sinire zarar verecek şekilde yöntemler uygulayıp siniri yok etmiştir (21,27).

1773'te, İngiliz doktor John Fothergill, yüzün ağrılı bir hastalığına ait 14 vakayı tanıtmıştır (28). TN tanımlaması, genellikle doğru ve anlaşılır bir tasvir olarak değerlendirilmiştir (21). Fothergill, tanımında aşağıdaki yorumları dile getirmiştir:

‘Bu rahatsızlık, yaşları ilerleyen kişilerde ve kadınlarda erkeklerden daha sık görülüyor gibi görünüyor... Ağrı aniden geliyor ve çok şiddetli; kısa süre, belki bir çeyrek ya da yarım dakika sürüyor ve ardından geçiyor; düzensiz aralıklarla tekrar ediyor, bazen yarım saat içinde, bazen de birkaç dakika içinde iki ya da üç kez tekrarlanıyor... Bazı kişilerde yemek yemek ağrıyı tetikliyor. Konuşmak ya da yüz kaslarının en ufak bir hareketi diğerlerini etkiliyor; hafif bir el veya mendil dokunuşu bazen ağrıyı başlatırken, kuvvetli bir basınç uygulamanın hiçbir etkisi olmuyor.’ (28).

Fothergill, TN' nin kasılma bozuklukları spektrumuna dahil olmadığını savunmuştur. Bunun yerine, bu hastalığın bir çeşit kanserin belirtisi olabileceğini varsayıp; sunduğu 14 vakadan ikisinde meme bölgesinde sert bir tümör tespit etmiştir. Klinik belirtileri ayrıntılı bir şekilde tanımladığı için, bu durum sonrasında “Fothergill hastalığı” olarak anılmaya başlanmıştır (21,27). Her ne kadar bu belirgin durumun tanımı 18. yüzyılın sonlarında yapılmış olsa da tic douloureux ve Fothergill hastalığının diğer koşullardan ayrılması 1820' lerde Charles Bell'in trigeminal ve yüz sinirlerinin ayrı işlevlerini ortaya koymasıyla mümkün olmuştur (29). Bell'in sağladığı

katkı, tic douloureux teriminin trigeminal sinire ait olduğunu belirlemeyi mümkün kıldı ve bu durum hastalığın trigeminal nevralji olarak adlandırılmasına neden oldu (29).

### 2.1.2. Trigeminal Nevralji Epidemiyolojisi

Yapılan araştırmalarda trigeminal nevraljinin yıllık görölme sıklığı 100.000 kişide yaklaşık 4.3–27 arasında değişirken, yaşam boyu görölme oranı 100.000 kişide 160–300 civarındadır (30). Kadınların TN' den etkilenme olasılığı erkeklerin iki katıdır ve klasik TN' nin başlangıç yaşı ortalama olarak 53 yıldır (31,32). 50 yaşından önce görölen başlangıçlar, altta yatan bir ikincil neden olabileceğini gösterir (30). Her ne kadar bazı aile içi izole vakalar bu hastalığın kalıtsal bir biçimini düşündürse de genetik temeli henüz yeterince anlaşılmış değildir (30).

Trigeminal nevralji genel popölasyonun %0,3'ü olarak verilen yaşam boyu prevalansı, muhtemelen düşük bir tahmindir (33,34). TN' ye dair çoğu araştırma ve bilgi Kuzey Amerika, Çin ve Avrupa'dan elde edilmiştir, bu da TN' nin dünya genelindeki yaygınlığı hakkında eksik bir görüş sağlayabilir (30). TN için genetik bir zemin henüz ortaya konmamış olsa da böyle bir olasılık bulunmaktadır (35-38). İncelemelerin birçoğu genellikle klasik ve idiopatik TN' yi ayırt etmek için yapılır, ancak pek çoğu belirgin bir bulgu sunmaz ve kesin sonuç vermez (39). Addis Ababa, Etiyopya' da gerçekleştirilen bir gözlemsel çalışmada, TN teşhisi konmuş hastaların %90'ının nörolojik muayenesinin normal olduğu belirlenmiştir (40). Böyle sonuçlar, TN ağrısının başka bir kaynağa yanlılıkla bağlanmasıya yol açabilir. Abbottabad, Pakistan'daki 117 TN hastasını inceleyen bir çalışmada, hastaların %88'inin ağrıyı tedavi etmek amacıyla önceden diş çekimi yaptığı görölmüştür. Ancak, pek çok vakada bu tedavi ağrıyı gidermemiştir (41).

Sağ taraflı ağrı vakaların yaklaşık %60'ında görölür ve bilateral primer trigeminal nevralji vakalarının oranı %5'ten daha düşüktür (42,43).

Batı ülkelerinde trigeminal nevraljinin yaşam boyu görölme oranı %0.16 ile %0,3 arasında değişmektedir (44). TN genellikle nadir bir bozukluk olarak kabul

edilir, ancak bu durum aslında yeterince değerlendirilmemiş olabilir (34). Bu durum, kadınlarda erkeklere kıyasla biraz daha sık görülür, fakat Etiyopya'da yapılan küçük bir araştırma, erkeklerde kadınlardan biraz daha fazla rastlandığını göstermiştir (16). Bu durum çoğunlukla yaşlı bireyleri etkiler; Japonya'da gerçekleştirilen 133 klasik ve idiopatik TN hastası üzerinde yapılan çalışmada, katılımcıların ortalama yaşı  $60.4 \pm 15$  yıl olarak belirlenmiştir, ancak yaş ortalaması cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermiştir. Kadınların ortalama yaşı  $63.2 \pm 15$  yıl olarak bulunmuşken, erkeklerin ortalama yaşı ise  $55.3 \pm 14$  yıl olup, erkekler daha gençtir (45). Ancak, klasik TN ile idiopatik form ayrı ayrı incelendiğinde, klasik formun kadınlarda daha yaygın olduğu, idiopatik TN'in ise erkeklerde daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (46).

Sekonder trigeminal nevralji konusunda tam bir açıklama yapılmamıştır. TN oranı MS hastalarında genel nüfusa kıyasla daha yüksektir; TN'li kişilerin yaklaşık %2'sinde MS mevcuttur (47). Çoğu durumda MS, TN'den önce ortaya çıkar ve bu grup içinde iki taraflı ağrı daha sık görülür (48-50).

### **2.1.3. Trigeminal Nevralji Etiyolojisi**

Trigeminal nevralji, sinirin merkezi veya çevresel bileşenlerindeki bir bozulmadan kaynaklanır. Bu nedenle tedavi için çeşitli yöntemler uygulanır. Patogenetik mekanizmalar; vasküler, endokrin, metabolik ve bağışıklık sistemi faktörlerini içerir. Bu faktörler, nükleusların duyarlılığını değiştirir ve merkezi sinir sistemindeki patolojik aktivite merkezi belirlenir. Sonrasında, sinirin farklı dallarının innervasyon bölgelerinde hassas tetikleyici alanlar oluşur ve bu alanlar uyarıldığında yüz bölgesinde ağrı krizleri ortaya çıkar. Klasik nevraljide, sinir köküne dik olarak geçen bir arter halkası olarak vasküler faktör devreye girer. Vasküler temas, özellikle kan damarları ve sinir liflerinin sertleşmeye başladığı kişilerde önemli bir faktördür. Yaşlılarda TN durumunda bu, en sık karşılaşılan durumdur. Otoimmün süreçler, dış tedavisi ve soğuk algınlığı esnasında inflamatuvar reaksiyonlara sebep olur. Bu da TN ve ağrıya neden olur (51). TN, vasküler baskı dışında kitle oluşturan lezyonlar, MS ve travma gibi nedenlerden kaynaklanabilir. Travma, TN'nin duyuşal bileşenlerinde hasara ve ağrıya yol açtığında, %1,55 ile %3,3 arasında bir yaygınlık gösteren bir

dışlama tanısı olan travma sonrası trigeminal nöropati (PTTN) olarak adlandırılır (52-54).

Klasik hipertansiyonda nörovasküler kompresyona neden olan iki anatomik yapı trigeminal sinir kökü ve arterdir (en çok superior serebellar arter, daha nadir olarak inferior anterior serebellar arter ve baziller arter) (55). Nörovasküler kompresyonun oluşumu, bu yapıların kritik bir şekilde yaklaşması ve arterin trigeminal sinir kökü üzerindeki travmatik etkisinin artması ile ortaya çıkar. Arterin trigeminal sinir köküne çarpma gücü, akışkanlar mekaniği yasalarına bağlıdır. Ayrıca, endotel disfonksiyonu, damar duvarının artan sertliği ile aterosklerotik damar değişikliklerine yol açar (55).

Trigeminal nevrалjinin kökenine dair belirsizlikler nedeniyle, spinal trigeminal çekirdek ya da trigeminal yol olarak bilinen yapının patolojisi, potansiyel bir neden olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir (56,57). Son zamanlarda yayınlanan bazı vaka raporları, servikal omurgada oluşan dejeneratif rahatsızlıkların TN gelişimiyle olası bir ilişki içinde olduğunu belirtmiştir (58-62). Bu vakalardan bazıları, spinal kord sıkışması ile karakterize edilen dejeneratif servikal miyelopati nedeniyle servikal omurga cerrahisi geçiren hastaların, ameliyat sonrası TN semptomlarının hafiflediğini rapor etmiştir (59-62).

#### **2.1.4. Trigeminal Sinir ve Nevralji Anatomisi**

Yüz bölgesinin duyuşal sinir dağılımı, diğer vücut bölgelerine göre daha karmaşıktır. Bu sebeple trigeminal sinir geniş bir yapıya sahip olup, çok sayıda sinir hücrelerini barındırır (63).

Trigeminal sinir, ponsun ön yüzünden iki taraflı olarak çıkar. Sinir, arka kranial fossayı geçtikten sonra öne doğru devam eder. Orta kranial fossada, temporal kemiğin petröz kısmının üst yüzeyinin üzerinden uzanır. *Radix sensoria*, hilal biçiminde trigeminal ganglionu oluşturarak genişler. *Radix motoria*, *radix sensoria*'nın iç kısmına doğru hareket eder ve ganglionun altından geçer. Bu nedenle, *radix motoria*, trigeminal ganglion ile kemik arasında bulunur ve mandibular sinir ile foramen ovale aracılığıyla kafatasından çıkar (64-66). Trigeminal sinirin duyuşal kolu, trigeminal

ganglionna dönüşür. Bu ganglionda; ağrı, sıcaklık, basınç ve dokunma duyularını (proprioseptif sinirler hariç) ileten nöronların hücre gövdeleri yer alır (64). Trigeminal ganglion, her iki tarafta sfenoid kemiğin kavernöz sinüsünün arka ve yan kısmında bulunan Meckel's cavelere yerleşmiştir. Meckel's cave, araknoid bir kesecik olup posterior kranial fossadan uzanır ve beyin omurilik sıvısını barındırır. İnternal karotid arter, ganglionun medialinde, kavernöz sinüsün arka kısmında yer alır. İnterferiorda, petröz temporal kemiğin tepe noktasındaki kemik kanalda, internal karotid arter ve trigeminal sinirin motor kökü bulunur (67).

Trigeminal ganglion, duramatere duysal dallar verir ve sempatik lifler karotid pleksusundan gelir. Trigeminal gangliondan çıkan periferik uzantılar, üç ana dal şeklinde genişler. Bunlar sadece duysal olan oftalmik sinir ve maksiller sinir ile hem duysal hem de motor lifler içeren mandibular sinirdir (68,69).

Oftalmik sinir, superior orbital fissürü geçmeden önce üç ana dala ayrılır. Bu sinir, yüzün üst bölümünü, fissürden koronal sütün alanına kadar ve ön kafa derisinin yaklaşık üçte ikisini innerve eden duysal bir sinirdir (70,71). Orbitaya girdikten kısa bir süre sonra, lakrimal sinir, frontal sinir ve nazosilier sinir olarak üç dala ayrılır (72,73).

Maksiller dal, sadece duysal lifleri taşıyan ve yüzün orta bölümünden, alt göz kapaklarından, burun kenarlarından, üst dudak derisinden, nazofarenksten, maksiller sinüsten, yumuşak ve sert damaktan, üst dişlerden ve diş etlerinden duysal bilgi alan bir sinirdir (64-69). Kavernöz sinüsün alt kısmından doğar, duramaterin altına geçer ve foramen rotunduma kadar uzanır. Kafatasından foramen rotundum aracılığıyla çıkarak pterigopalatin fossaya geçer. Buradan inferior orbital fissür aracılığıyla orbitaya girer. Orbitaya girdikten sonra infraorbital sinir adını alır ve orbitanın tabanındaki sulkus infraorbitalis boyunca ilerler. İnterinfraorbital kanaldan geçtikten sonra yüz bölgesine ulaşır (74,75).

Mandibular sinir, trigeminal sinirin en kalın dalıdır ve diğer iki dalından farklı olarak motor lifler de içerir. Sinir, iki bölümde incelenebilir: kalın duysal kök ve ince motor kök. Trigeminal gangliondan lateral olarak çıkan mandibular sinir, motor kök

ile foramen ovaleden çıkar, kranial fossayı geçer ve infratemporal fossaya ulaşır. Kranial boşluktan çıktıktan hemen sonra motor kök, mandibular sinirle birleşir (69,76).

Trigeminal sinirin dallarıyla ilişkili parasempatik ganglionlar vardır. Siliyer ganglion; optik sinirle komşudur ve oftalmik sinirle bağlantılıdır. Edinger-Westphal nükleusundan gelen parasempatik visseral efferent lifleri alır; bu lifler okülomotor sinirin dalları aracılığıyla siliyer gangliona gelir. Postganglionik lifler, kısa lifler halinde orbitaya ulaşır. Pterigopalatine ganglion; maksiller sinirle bağlantılıdır ve pterigopalatin fossada yer alır. Parasempatik ve sempatik liflerin çoğu, büyük petrosal sinir ile derin petrosal sinirin birleşiminden oluşur ve gangliona pterigoid kanal aracılığıyla ulaşır. Submandibular ganglion, mandibular sinirle bağlantılıdır ve submandibular bezin üstünde, hyoglossus kasının üstünde ve lingual sinirin altında bulunur. Duyusal kök, lingual sinirle ilişkili liflerden meydana gelir. Sempatik lifler, fasyal arterin çevresindeki pleksustan gelir. Parasempatik kök, ara sinirden gelen postganglionik visseral efferent lifleri içerir ve bu lifler, lingual sinir aracılığıyla korda timpani üzerinden gangliona ulaşır. Otik ganglion; foramen ovalenin dış kısmında, mandibular sinirin medialinde yer alır. Sensoryal kökü yalnızca mandibular sinirden gelen liflerle oluşur. Sempatik kök, orta meningeal arterin etrafındaki pleksus tarafından sağlanan liflerden oluşur. Parasempatik kök ise büyük petrosal sinir tarafından oluşturulur (77).

Trigeminal sinir nükleusuna bakacak olduğumuzda; sinir hücrelerinin kümeler halinde toplandığı yerler nükleus olarak adlandırılır. Trigeminal sinir, birkaç nükleus içerir. Duyusal özellikte olanlar trigeminal sinirin spinal nükleusu, trigeminal sinirin ana nükleusu ve trigeminal sinirin mezensefalik nükleusudur. Motor özellikte olan ise trigeminal sinirin motor nükleusudur (78).

Trigeminal sinir duyusal nükleusu; dokunma ve basınç hissi için mekanoreseptör bilgilerini ileten ikinci sıradaki nöronların bulunduğu nükleustur. Dördüncü ventrikül seviyesinde, ponsun lateral tegmentumunda ve motor trigeminal sinir nükleusunun

posterolateralinde yer alır. Inferiora doğru trigeminal sinirin spinal nükleusu olarak devam eder (79).

Spinal nükleus; ponsa bulunan trigeminal sinirin ana duyu nükleusu ile ön tarafa doğru birleşir ve arka tarafa doğru spinal medullanın üst seviyelerine (C2-C4 seviyeleri) kadar devam eder (64). Ağrı ve sıcaklık duyularını trigeminal sinir aracılığıyla işler. Trigeminal sinirin spinal nükleusunun alt bölümleri, baş ve boyunla ilgili üst servikal sinirlerden de duyu girdileri alır ve bunları trigeminal sinir tarafından taşınan duyularla birleştirir. Ayrıca, dış kulak yolundan yüz siniri yoluyla, tonsillerden ve damağın arka kısmından glossofaringeal sinir aracılığıyla ve farenksin arka duvarından vagus siniri yoluyla duyu bilgileri alır (80). Bu nükleus üç bölüme ayrılır: pars interpolaris, pars oralis ve pars kaudalis. Pars oralis, ana duyusal nükleusa komşudur. Pars kaudalis spinal medullanın arka kısımlarının bir devamıdır ve yapısal benzerlikler taşır (81). Ciltten gelen ağrı ve sıcaklık duyularını taşıyan aksonlar ve kaslardan gelen ince çaplı afferent aksonlar, pars kaudalisin lamina I, II, V ve VI bölgelerinde sonlanır. Düşük eşik mekanosensoryal afferent aksonlar ise pars kaudalisin lamina III ve IV bölgelerinde ve kısmen pars rostraliste sonlanır (82). Pars interpolaris, pars kaudalis ile pars oralis arasında yer alan ve ventrolateral ile dorsolateral fonksiyonel alanlara bölünen bir yapıdır. Dorsolateral bölüm, aurikulotemporal sinirden sinyal alırken, ventrolateral bölüm, maksiller ve oftalmik sinirlerin diğer dallarından gelen afferent sinir liflerini kabul eder (81).

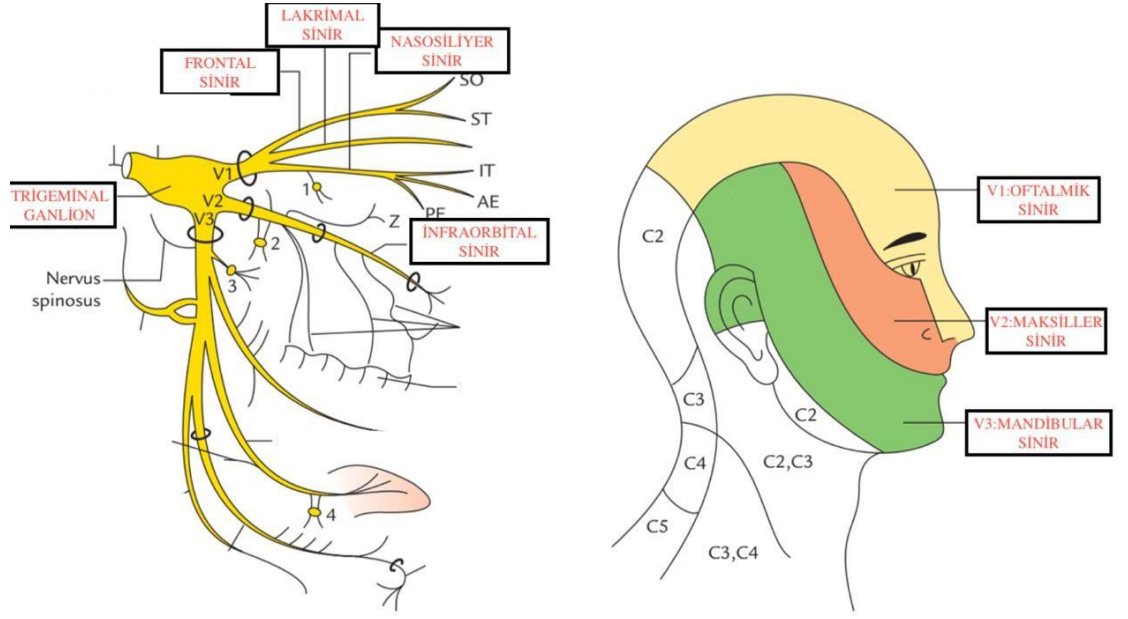
Mezensefalik nükleus; mezensefalonun alt kısmı ile ponsun üst kısmı arasında, dördüncü ventrikülün anterolateralinde bulunan bir bölgedir. Dişlerden, sert damaktan, temporomandibular eklemden ve çiğneme kaslarından proprioseptif bilgi alır. Bu bölgede yer alan nöronlar unipolardır ve trigeminal gangliyonun merkezî sinir sistemine göç etmiş hücrelerdir; bu nedenle merkezî nöronlardan farklıdır. Bu hücrelerin merkezî aksonları, trigeminal sinir nükleusundaki motor nöronlardan gelen afferent impulsları alarak çene hareketlerini kontrol eden monosinaptik arkı oluşturur. Ayrıca, afferent girişlerin, dış göz kasları ve dil kasları gibi kaslardan sağlandığı da kabul edilmektedir (83). Ponsun üst bölgelerinde, trigeminal sinirin ana duyusal çekirdeğinin anteromedialinde ve dördüncü ventrikülün lateral kısmının tabanında



bulunan bir bölgedir. Burada multipolar nöronlar ve internöronların hücre gövdeleri bulunur ve aksonları motor kökü meydana getirir. Bu çekirdeğin aksonları mandibular sinir ile birleşerek tensor veli palatini, milohiyoid, tensor timpani, çiğneme kasları ve diğastrik kasın ön kısmını innerve eder (82-84).

Trigeminal sinirlerin yaklaşık %20'sinde değişiklikler gözlemlenir ve bu değişiklikler genellikle mandibular sinir ve onun dallarıyla bağlantılıdır (85,86). Kadavra incelemelerinde, bukkal sinir ile inferior alveolar sinir arasında bir bağlantı dalı tespit edilmiştir ve bu dalın bukkal sinirin infraorbital sinirin bir dalı olan lateral superior labial sinir ile birleştiği rapor edilmiştir (87). Milohiyoid sinir, mandibular sinirin bir dalı olarak sıklıkla kökeninde anatomik farklılıklar gösterir. Bu tür farklılıklar anestezi uygulamalarında başarısızlıklara neden olabilir (88). Trigeminal ganglion genellikle 14-22 mm uzunlukta ve 4-5 mm kalınlıktadır, ancak boyut ve kalınlık açısından farklılıklar gösterebilir (89). Trigeminal sinirin yolundaki şekil değişiklikleri de kaydedilmiştir. Klinik açıdan önemli olmalarına rağmen, trigeminal sinir varyasyonları üzerine yapılan araştırmalar sınırlıdır (87-90).

Baş ve boyundaki geniş yayılımı nedeniyle trigeminal sinir birçok hastalığın etkisi altında kalabilir (91). Ayrıca, bu sinir enfeksiyon ve tümör durumlarında yayılma yolu olarak kullanılabilir. Bu nedenle, anatomisinin iyi bir şekilde anlaşılması büyük önem taşır. Şekil 1'de trigeminal sinir anatomisi ve dalları gösterilmiştir (92).



Şekil 1. Trigeminal sinir anatomisi ve bazı dalları

#### 2.1.4. Trigeminal Nevralji Sınıflama

Son yayınlarda tanımlanan klinik trigeminal nevralsi ve semptomatik trigeminal nevralsi tanı kriterleri, neden ve belirtilerin birlikte değerlendirilmesine dayanır (93). Bu birleşik terminoloji yanıltıcı ve karışık olabilir. Bu nedenle sınıflandırma, nedeni veya belirtileri ayrı ayrı ele alacak şekilde yapılmalıdır. Etiyolojik açıdan; TN birincil veya nedeni bilinmeyen TN ve ikincil veya semptomatik TN olarak sınıflandırılır. Birincil veya nedeni bilinmeyen TN' nin belirgin bir sebebi yoktur. İkincil veya semptomatik TN ise tümör, MS veya nörovasküler baskı gibi belirgin bir nedenden kaynaklanır. *International Headache Society*' nin (IHS) ilk baskısında sınıflandırma ve tanı kriterlerine göre, nörovasküler baskıya bağlı TN semptomatik TN olarak kabul edilir (94). Ancak, nörovasküler baskıyla ilişkili vakalar genellikle birincil veya nedeni bilinmeyen TN olarak sınıflandırılır. IHS' nin ikinci baskısındaki sınıflandırma ve tanı kriterlerine göre, nörovasküler baskıya bağlı TN semptomatik TN' den çıkarılmıştır. Semptomatik açıdan; TN tipik TN ve atipik TN olarak ayrılır.

#### **2.1.4.1. Tip 1 Trigeminal Nevralji (Tipik, Klasik, İdiopatik)**

Trigeminal sinirin merkezi veya periferik herhangi bir bölgesinde tespit edilemeyen bir uyarandan kaynaklanan ağrılardır. Uyarının bulunmaması, tipik TN' nin ayırt edici özelliğidir. Bazı durumlarda, şüphelenilen bir uyarıcı ortadan kaldırılabilir bu tür nevrалjinin devam ettiği gözlemlenir (95). IHS' nin tipik TN için belirlediği bazı tanısal belirteçler (96);

1. Yüzün ön kısmında birkaç saniyeden 2 dakikaya kadar süren ani ve kısa süreli ağrı atakları.

2. Aşağıdakilerden en az dördü bulunmalı;

- Ağrı, trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalında dağılır

- Ani, yoğun, keskin, bıçaklama, yüzeysel veya yanan tipte ağrı

- Şiddetli ağrı

- Konuşma, yemek yeme, yüz yıkama veya diş fırçalama gibi günlük aktiviteler sırasında ağrı ya da tetik noktası varlığı

- Ağrı atakları arasındaki semptomsuz dönemler

3. Nörolojik kayıp saptanmaması

4. Hastaya özgü şekilde tekrarlayan ağrı atakları

5. Hastanın öyküsü ve fizik muayenesi ile yüz ağrısının diğer nedenlerinin bulunmaması ve gerekiyorsa bu nedenlerin araştırılarak dışlanması

#### **2.1.4.2. Tip 2 Trigeminal Nevralji (Atipik, Semptomatik)**

Atipik trigeminal nevrалji genellikle tümörler, MS veya nörovasküler kompresyon gibi nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Beklenen sebepler arasında trigeminal sinirin enfeksiyonu, demiyelinizasyon ve aşırı hassasiyet bulunur. Ayrıca diş

tedavileri, enfeksiyonlar ve demiyelinizan hastalıklar da bu duruma yol açabilir (95-97). Atipik TN, genellikle şiddetli, acı veren, keskin ve yanıcı bir nevralji türü olarak tanımlanır. Hastalar genellikle ağrı krizleri yaşamaz; bunun yerine, yaşamlarının yaklaşık %50'sinde migren benzeri bir ağrı deneyimleyebilirler. Ayrıca, Tip 1'de görülen şoklar ve saplanma tarzı ağrılar da bu durumda ortaya çıkabilir (98). Ağrılar bazen hiçbir belirgin neden olmaksızın başlayabilir; ancak heyecan, yorgunluk veya çiğneme gibi durumlarda kötüleşebilir (98,99). Tip 1'e kıyasla daha nadir görüldüğü ve semptomlarının diğer hastalıklarla benzerlik taşıdığı için teşhisi oldukça güçtür. Semptomlar genellikle migren, temporomandibular eklem sorunları, kas-iskelet ağrıları ve hipokondriazis ile karışabilir (100). Bu tür, IHS tarafından henüz son hali belirlenmemiş '*International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) Beta Versiyonu*' sınıflamasında 'Klasik TN ve buna bağlı kalıcı yüz ağrısı' olarak tanımlanmıştır (101).

#### **2.1.5. Trigeminal Nevralji Klinik**

TN en sık olarak ikinci dal V2 ve üçüncü dal V3'ü etkiler (102,103). V2 ve V3 dallarından kaynaklanan semptomlar %19–33 oranında görülür. Yapılan çalışmalarda birinci dal V1' de ya da başka bir dal ile birlikte ağrı nadir rastlanan bir durumdur (V1 %3–4, V1 + V2 %4,5–10, V1 + V2 + V3 %0,8–13%) (104-106). Ağrı genellikle tek taraflı olup, yüzün sağ tarafında yoğunlaşır (107). Bilateral ağrı ise hastaların %3'ünde görülür ve genellikle ikincil bir durumdur (108,109). TN sırasında ağrı genellikle aralıklı ve tesadüfi bir özellik taşır. Hastaların %90'ından fazlasında, diğer baş ve yüz ağrılarında bulunmayan TN' ye özgü tetikleyiciler tarafından tetiklenir. Klasik türde ağrı krizi çiğneme, hafif bir dokunuş, diş fırçalama, yemek yeme, konuşma veya soğuk bir rüzgâr gibi tetikleyicilerle başlar (109). Daha az sıklıkla, yüksek sesler, stres, fiziksel çaba ve aynı taraftaki üst kolun hareketi de ağrıyı tetikleyebilir (105). Ağrı atakları arasında herhangi bir ağrı hissedilmez (dinlenme dönemi) (110). Hastalar, ağrıyı çoğunlukla elektrik çarpması hissi ile karşılaştırır ya da bıçak gibi batma, yırtıcı ve keskin olarak tanımlar ama her zaman sinirin etkilediği bölgeyle bağlantılıdır (106,111). Bazen yakıcı veya batıcı olabilir (112). Atığın süresi birkaç saniyeden iki dakikaya kadar değişebilir (113). Ağrının yeri, uyarımın uygulandığı bölgeyle her

zaman örtüşmez (114). Atağın sıklığı farklılık gösterebilir ve günlük 1 ila 50 arasında değişebilir (115). Hastaların yaklaşık %40'ı günde 10'dan fazla ağrı atağı geçirir (105). Zamanla, bu atakların sıklığı ve ağrı şiddeti artış gösterir (110). Bazı hastalarda ağrı o kadar yoğun olur ki, yemek yeme zorluğu veya yetersizliği nedeniyle kilo kaybına neden olur ve düzgün ağız bakımı yapılmasını engeller (111). Şiddetli ağrı, aynı taraftaki yüz kaslarında kasılmalarla birlikte görülebilir (110). Otonomik bozukluklar, hastaların yaklaşık %31'inde gözlemlenir; genellikle aynı tarafta gözyaşı ve bulbar konjunktival kanlanma şeklinde ortaya çıkar (105).

Trigeminal nevroalji vakalarının %49'unda ağrı sürekli olarak görülür ve bu hastalar, sadece paroksizmal ağrı yaşayanlara göre daha sık duyuusal bozukluklar bildirirler. Eşlik eden sürekli ağrının, paroksizmal ağrıların uzun süreli tekrarlarının bir sonucu olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir (116).

### **2.1.6. Trigeminal Nevralji Tanı ve Ayırıcı Tanı**

Trigeminal nevroaljinin klinik tanısı, ayrıntılı bir görüşme ve fizik muayene, duyuusal testler dahil olmak üzere çeşitli testlerle yapılır. TN' nin karakteristik semptomu nöropatik ağrıdır (117). Klinik pratikte tanı, hastanın klinik durumu ve Uluslararası Baş Ağrısı Bozuklukları Sınıflandırması' nın 3. baskısında yer alan tanı ölçütlerine göre yapılır (118,119). Tanı kriterleri Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1 Trigeminal Nevralji Tanı Kriterleri**

---

Trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalında yayılma olmaksızın\* ve kriter B ve C' yi karşılayan, tekrarlayan tek taraflı yüz ağrısı nöbetleri.

---

A. Ağrı şu özelliklerin tümüne sahiptir:

1. Bir saniyeden 2 dakikaya kadar sürebilir\*\*
  2. Yoğun şiddette\*\*\*
  3. Elektrik çarpması gibi, ani, bıçak saplanır tarzda veya keskin karakterde
- 

B. Etkilenen trigeminal bölgede zararsız uyaranlar tarafından tetiklenir\*\*\*\*

## Tablo 1.Devam

---

C. ICHD-3' teki başka bir tanı ile daha iyi açıklanamaz.

---

\*Bazı hastalarda ağrı başka bir dala yayılabilir, ancak trigeminal sinirin dermatomları içinde kalır.

\*\* Süre zamanla uzayabilir, paroksizmalar daha uzun sürebilir. Az sayıda hasta, genellikle 2 dakikadan uzun süren ataklar bildirebilir.

\*\*\* Ağrı zamanla daha da şiddetlenebilir.

\*\*\*\* Bazı ataklar kendiliğinden olabilir ya da öyle görünebilir, ancak bu kriteri karşılamak için zararsız uyarılar tarafından tetiklenen ağrı öyküsü veya bulgusu bulunmalıdır. Muayene eden doktor, tetikleyici olguyu yeniden üreterek bu öyküyü doğrulamaya çalışmalıdır. Ancak, hastanın reddi, tetikleyici bölgenin zor anatomik konumu ve/veya diğer faktörler nedeniyle bu her zaman mümkün olmayabilir.

Trigeminal nevralji şüphesi olan her hastada, klasik TN ile ikincil nedenler arasında ayırım yapmak için görüntüleme yapılmalıdır. Günümüzde altın standart, nörovasküler basıyı ekarte etmek için yüksek çözünürlüklü sabit durumda yapıcı girişim sekansları, olası enfeksiyonel süreçleri belirlemek için T2 sekansları ve anjiyografi içeren MR' dır (11,120). Olası bir patolojik nörovasküler temas değerlendirilirken, (cerrahi müdahaleleri planlamak amacıyla) sinirin farklı lokalizasyonu ile sinir atrofisi arasında farkı gözetmek kritik öneme sahiptir (121). Araştırmalar, nüfusun %25-85' inde nörovasküler temas olduğunu, ancak bu durumun çoğu vakada TN' ye neden olmadığını ortaya koymaktadır (122). Önyargıyı engellemek amacıyla, bazı yazarlar radyoloğa etkilenen tarafı bildirmemenin uygun olacağını tavsiye etmişlerdir (123). Enflamatuar bir nedenin varlığı düşünülüyorsa, lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve panarteritis nodosa için immünolojik belirteçlerin test edilmesiyle birlikte tanısal bir lomber ponksiyon yapılmalıdır. Bunun yanı sıra, borrelia, toksoplazmoz ve HIV titreleri için testler, B12 vitamini seviyelerinin ölçülmesi de önerilir. Genellikle, klinik bulguların ve MR görüntülemenin bir arada kullanılması doğru tanıya ulaşmak için yeterli görülür. Ancak, tanıda belirsizlik olduğunda veya MR çekilemediğinde, trigeminal sinir dalının

etkilenmesini göstermek amacıyla nörofizyolojik tanı yöntemleri uygulanabilir (V2 ve V3'ü değerlendirmek için trigeminal somatosensoryal uyarılmış potansiyel (SEP); V1'i değerlendirmek için göz kırpmaya refleksi) (30).

Trigeminal nevrалjinin ikincil nedenlerini ekarte etmenin yanı sıra, nörogörüntüleme klasik ve idiyopatik formlar arasında ayırım yapmada da kritik bir rol oynar. Ancak, klasik tip nevrалjiye sahip hastaların %28'ine kadar olan kısmında beyin fonksiyonları ve yapısının görüntülenmesinde herhangi bir anomali tespit edilmediği göz önünde bulundurulmalıdır (124).

Nöropatik ağrının teşhisinde kullanılan araçlar arasında DN4 tarama anketleri (*Douleur neuropathique en 4 questions*) ile hastanın kendisi tarafından doldurulan I-DN4 (*Self-administered-DN4*) ve S-LANSS (*Self-completed Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*) bulunmaktadır. Bu araçlar hem hastalar hem de muayene eden kişiler için kullanımı kolay, güvenli ve büyük finansal kaynaklar gerektirmeyen araçlardır (117). Ek testler olarak kantitatif duyuşal test (QST) ve termal veya lazerle tetiklenen potansiyellerin ölçülmesi sayılabilir (117).

Klasik trigeminal nevrалjiden şüphelenilen bir hastada, trigeminal sinirin innervasyon bölgesinde nörolojik eksikliklerin varlığı veya iki taraflı nevrалji belirtilerinin görülmesi, klasik TN tanısını geçersiz kılar ve ikincil bir nevrалji formuna işaret eder. Böyle bir durumda, hastanın ağrısının diğere olası nedenleri araştırılmalıdır (125). TN, herpes zoster, migren, küme baş ağrısı, kronik paroksizmal hemikrania, glossofaringeal nevrалji ve Tolosa-Hunt sendromu gibi hastalıklardan ayırt edilmelidir (126). Otonom belirtilerin varlığı durumunda, SUNCT sendromu (kısa süreli tek taraflı nevrалjik ağrı ile konjunktival kızarıklık ve gözyaşı) ve SUNA sendromu (kısa süreli tek taraflı nevrалjik baş ağrısı krizleri ile otonom belirtiler) da göz önünde bulundurulmalıdır (127). Nevrалji, romatizmal hastalıklar (örneğin sistemik lupus eritematozus) ile ilişkili olan ve aynı zamanda travma sonucu ortaya çıkabilen trigeminal nöropatiden de farklılaştırılmalıdır. Ağrının süresi genellikle nevrалjiden daha uzun olup, dışsal bir tetikleyiciye bağılı değildir (114). Ayırım yapma, trigeminal reflekslerin nörofizyolojik kayıtlarının analizi ve uyarılmış potansiyellerin gözden

geçirilmesiyle kolaylaştırılır (123).

### **2.1.7. Trigeminal Nevralji Tedavi**

Trigeminal nevrojji yönetimi, Chong ve diğeri tarafından yayımlanan güncel klinik uygulama kılavuzlarına ve Avrupa Nöroloji Akademisi'nden uzmanların hazırladığı tavsiyelere dayanır (123,127).Tavsiye edilen tedavi yöntemlerine uyum şunları kapsar: invaziv olmayan yaklaşımlar (ilaç tedavisi, botulinum toksini A uygulaması); invaziv cerrahi işlemler (MVD); invaziv ablasyon yöntemleri (internal nöroliz, perkütan radyofrekans ile termal koagülasyon, perkütan balon kompresyonu, kök gliserolizisi); invaziv olmayan ablasyon (stereotaktik radyocerrahi) ve ayrıca psikoterapi.

#### **2.1.7.1. Farmakolojik Tedavi**

Yüksek ağrı seviyeleri dikkate alındığında, atakların sıklığını ve şiddetini azaltmak amacıyla önleyici tedaviye başlanması şarttır. Karbamazepin ve okskarbazepin gibi sodyum kanal blokörleri, TN' nin ilaç tedavisinde ilk tercih edilen tedavi yöntemleri olarak görülür (123). Günde 200–1200 mg dozunda kullanılan karbamazepinin etkinliği %68–100 arası olarak değerlendirilmektedir (128). Tedavi sürecinde, özellikle kadınlarda çeşitli yan etkiler görülebilir ve bu yan etkiler, ilacın sağladığı yararları geçersiz kılabilir (128). İlk yanıt oranı yaklaşık %90 civarındadır ve tedaviye başladıktan sonra birkaç hafta içinde genellikle yeterli ağrı hafiflemesi sağlanır. Ancak, uzun dönem etkisi %50'ye kadar düşer, bu da aynı klinik sonucu elde etmek için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulacağı anlamına gelir. Karbamazepinden okskarbazepine geçiş tavsiye edilir, özellikle etkinliğin yüksek olduğu ancak belirgin yan etkiler veya etkileşimlerin yaşandığı durumlarda (tedavi, karbamazepinin karşılık gelen dozuna doğrudan geçiş yapılarak uygulanabilir; karbamazepin-okskarbazepin dönüşüm oranı 1:1,5 olarak önerilmektedir) (118). Yan etkilerin riskini azaltmak amacıyla, her iki ilaçla tedaviye düşük dozda başlanmalı ve dozlar kademeli olarak artırılmalıdır. Günlük doz, en az iki seferde alınacak şekilde bölünmelidir. İlacın özelliklerine göre, hastaların %10'undan fazlası aşırı uyku hali, baş dönmesi, motor koordinasyon sorunları, döküntü ve karaciğer hasarı belirtilerini rapor etmektedir.



Karbamazepin tedavisinde ortaya çıkan yan etkiler nedeniyle, hastaların %40'ında tedavi durdurulmaktadır (129). Karbamazepin tedavisi, osteoporoz ve dozla ilişkili hiponatremi riskini daha az artırır (128). Bu ilacın kullanımına karşı olan kontrendikasyonlar, kardiyak iletim bozuklukları ve alerjik reaksiyonları içerir (128). Karbamazepin ile karşılaştırıldığında, okskarbazepin benzer bir etkinlik gösterir, daha düşük ilaç etkileşimi riski sunar ve daha az yan etkiye yol açar (123). Her iki ilaçta da en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, halsizlik ve bulantıdır. Hiponatremi ve lökopeni yaygın olarak görülmektedir. Bu nedenle, serum seviyelerinin izlenmesi (karbamazepin için: tedavi edici aralık 4 ila 12 µg/ml; toksik aralık >15 µg/ml) ve sodyum ile karaciğer değerlerinin laboratuvar takibi tedavi sürecinde zorunludur (tedavinin başlangıcında haftalık, ardından doz ayarlaması tamamlandıktan sonra her altı ayda bir). Tedavinin ilk haftalarında, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz gibi ciddi yan etkilerin ihtimali de dikkate alınmalıdır. Stevens-Johnson sendromu, ağrılı ülserler, yüksek ateş, vücut ağrıları ve epidermoliz ile toksik epidermal nekroliz gibi hayatı tehdit eden bir durumdur. Belirli genetik varyantlar, ciddi yan etkiler riskini artırır. Örneğin, Çinli popülasyonlarda (8/1.000.000 ya da Avrupa popülasyonuna göre 3–4 kat daha yaygın) özellikle sık görülen HLA aleli B1502, karbamazepin kaynaklı Stevens-Johnson sendromuna neden olabilir (130). Bilinen HLA aleli A3101'e sahip kişilerde (Kuzey Avrupa popülasyonunun %2–5'i), ciddi yan etkiler riski %5'ten %26'ya kadar artmaktadır (131). Genetik testler, yalnızca belirli bir şüphe oluştuğunda, örneğin etnik köken ya da benzer deri reaksiyonları geçmişi gibi durumlarda tavsiye edilmektedir.

Tek başına tedavi tercih edilmesine rağmen, hastaların yaklaşık %27'si çoklu tedaviye ihtiyaç duyar ya da karbamazepin veya okskarbazepini tolere edemez (11,132). Eğer birinci basamak ilaçlarla tedavi etkili olmazsa, pregabalin, gabapentin, lamotrijin ve baklofen gibi ikinci basamak ilaçlarla kombinasyon tedavisi (veya tek başına tedavi) göz önünde bulundurulmalıdır (123). Klinik gözlemler, gabapentin ve pregabalinin karbamazepin veya okskarbazepin kadar etkili olmadığını, fakat yan etkilerinin daha az olduğunu ortaya koymaktadır (128). Gabapentinin karbamazepine göre daha iyi bir etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğunu gösteren orta ve düşük

kaliteli kanıtlar da bulunmaktadır (133). Ancak, ilave gözlemler yapılması gerekmektedir. Spazm azaltıcı bir ilaç olarak baklofen, TN sırasında spazm tedavisinde, özellikle MS hastalarında kullanılmaktadır (128). İlaç türü ne olursa olsun, taşiflaksi gelişebilir; bu yüzden tedavi etkilerinin dikkatlice izlenmesi ve gerekirse ilaç tedavisinin ayarlanması önemlidir (134). Eğer bir ek tedavi etkili olmazsa, alternatif bir tedavi seçeneği değerlendirilebilir. Genellikle üç ya da daha fazla ilacın kombinasyonu tavsiye edilmez; fakat tedaviye dirençli TN vakalarında nadir durumlarda bu yaklaşıma başvurulabilir. İlaç tedavisine yanıt vermeyen ve günlük yaşamı kısıtlayacak bir engelleme nedeni olan ağrısı olan hastalar için cerrahi tedavi tavsiye edilmektedir.

#### **2.1.7.2. Botulinum Toksin A**

Avrupa Nöroloji Akademisi' nin güncel kılavuzları, botulinum toksinini etkili ve güvenli bir ikinci basamak tedavi olarak önermektedir. Yayınlanmış klinik çalışma verilerine göre, 25–75 IU botulinum toksin A genellikle cilt altına, ek olarak ağız içi ağrı için submukozal enjeksiyonlarla, ağrılı bölge üzerindeki 15 noktaya (her nokta için 2.5–5 IU) enjekte edilmiştir (135-137). Tedaviye verilen yanıt ilk olarak yaklaşık 1–2 hafta sonra gözlemlenmiştir. Sekonder TN, hastanın yaşına bakılmaksızın klasik ve idiyopatik formlarla benzer şekilde yanıt vermiştir(138,139). Yan etkiler genellikle hafif veya orta düzeydedir. Bu etkiler geçici yüz kası zayıflığı, yüz ve enjeksiyon bölgesinde şişlik ve bölgesel kas güçsüzlüğünü içerir. Şikayetler birkaç hafta içinde azalır (140).

#### **2.1.7.3. Diğer Farmakolojik Tedaviler**

Üçüncü basamak tedavi olarak levitirasetam, lakoamid, valproat ve kapsaisin ya da ambroksol kremi gibi lokal anestetiklerin kullanımı önerilmektedir. Ancak, bu tedavi yöntemleriyle ilgili deneyimler sınırlıdır ve etkinlikleri orta seviyede olarak değerlendirilmektedir. Yeni bir randomize deneye göre, kalsitonin geni ile ilişkili peptid antagonist olan erenumab, TN' nin tedavisinde etkili bulunmamıştır (141). TN tedavisi için şu anda faz 3 klinik denemelerinde olan yeni bir sodyum kanal blokörü bulunmaktadır: viksotrijin. Bu ilaç, voltaj kontrollü sodyum kanalı Nav1.7'yi seçici bir

şekilde hedefler ve klinik uygulamada doz ayarı yapmaya gerek kalmaz. Önceki araştırmalarda, yan etki oranı karbamazepin ve okskarbazepin ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur (142,143).

#### ***2.1.7.4. Akut Alevlenmelerin Tedavisi***

Alevlenmiş trigeminal nevrалjinin akut tıbbi tedavisini inceleyen randomize kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Yaygın ağrı kesiciler, yani nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ve opioidler genellikle etkili olmazken, bazı ilaçlar akut ağrının yönetiminde etkili olabilir ve bu amaçla sıklıkla endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır (144).

Trigeminal nevrалjinin şiddetli alevlenmelerinde, atak sıklığı ve ağrı şiddetinin arttığı durumlarda, intranazal lidokain spreyi (ağrı tarafına iki dozda 10 mg) ağrı kontrolünü iyileştirebilir. Ayrıca, trigeminal sinir dalına lokal anestetik ve vazokonstriktör kombinasyonu ile yapılan lokal blokaj uygulanabilir. Farmakolojik tedaviye dirençli TN vakalarında, randomize kontrollü çalışmalar, 6 mg subkutan sumatriptanın başlangıç dozu olarak etkin olduğunu ve bir hafta boyunca günde iki kez 50 mg dozunda devam edilmesini doğrulamıştır. Ağrı atakları sırasında, sistemik farmakoterapiye ek olarak intravenöz lidokain infüzyonu (1.5–5 mg/kg, 60 dakika) ve intravenöz infüzyon şeklinde 10 mg/kg dozunda fenitoin uygulanması faydalı olabilir (127,145). İlaç tedavisinin yanı sıra, hastanın yemek yiyip içmesini zorlaştıran şiddetli durumlarda, hastaya genellikle hastane ortamında yeterli sıvı ve beslenme desteği verilmelidir (128).

Trigeminal nevrалjinin akut belirtilerini tedavi etmek için en yaygın kullanılan ilaçlardan biri de intravenöz fenitoin'dir (144). Tedavi sürecinde, özellikle mevcut kalp ritim bozuklukları olan hastalarda asistol riskinin arttığını göz önünde bulundurmak önemlidir. Bu yüzden fenitoin; son 3 ay içinde miyokardiyal enfarktüs geçiren, sol ventrikül fonksiyonunda azalma olan veya ikinci ya da üçüncü derece AV blok bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. İlaç, düşük bir infüzyon hızında (en fazla 25 ml/dk) ve ayrı bir intravenöz hat aracılığıyla, kan basıncı ve elektrokardiyografi izlemleri altında uygulanmalıdır. Tedaviye yanıt vermeyen ağrılar için alternatif olarak

lidokain veya lakozamid tercih edilebilir. Son bazı çalışmalar, lakozamidin daha iyi tolere edilebileceğini ve uzun süreli ağrı hafifletmesi sağlayabileceğini ortaya koymuştur: ağrı azalması yaşayan hastaların oranı lakozamid ile %77,8 iken, fenitoin ile %72,8'dir (146,147). Hafif ila orta şiddetteki alevlenmelerde, acil bir tedbir olarak karbamazepin süspansiyonu (solüsyonu) kullanılabilir; ancak etki süresi intravenöz tedavi kadar hızlı olmayabilir ve genellikle etkisi yeterli olmayabilir. TN' nin akut alevlenmeleri için diğer, daha az yaygın tedavi yöntemleri arasında pimozid, klonazepam, levetirasetam veya trigeminal bölgeye ya da oksipital sinir üzerine subkutan sumatriptan veya lokal anesteziklerin uygulanması bulunur.

#### ***2.1.7.5. Akupunktur***

Trigeminal nevrалjinin tedavisi her zaman istenilen sonuçları vermeyebilir, özellikle sekonder TN durumunda bu durum gözükabilir. Kanıtların kalitesinin düşük olması nedeniyle, klasik TN tedavisinde uygulanan yöntemlere benzer bir tedavi önerilmektedir (108). Hem klasik hem de sekonder TN için bir diğer alternatif tedavi yöntemi akupunkturdur (148). Araştırmalar, TN hastalarının yaşam kalitesinde bir artış ve ağrı şiddetinde bir düşüş yaşadığını onaylamıştır (149). Akupunktur, idiopatik TN tedavisinde karbamazepin tedavisine destekleyici bir yöntem olarak da uygulanabilir (150). Akupunkturun kullanımı hakkında elde edilen veriler oldukça düşük güvenilirliktedir. Sonuçlar çok kısa bir süre içinde değerlendirilmiş ve akupunktur uygulamalarındaki standart eksiklikleri nedeniyle bu yöntem, mevcut TN tedavi önerilerine dahil edilmemiştir (151).

#### ***2.1.7.6. Cerrahi Tedavi***

Mikrovasküler dekompresyon; trigeminal nevrалji hastalarında en yaygın uygulanan cerrahi prosedürlerden biridir. Mevcut bulgular, klasik nevrалji türüne sahip hastalarda uzun vadeli olumlu sonuçların olduğunu göstermiş olup bu prosedür, bu hastalar için birincil tedavi seçeneği olmalıdır (152,153). Klasik TN' nin cerrahi tedavisi, öncelikle tıbbi tedaviye yetersiz yanıt veren veya önemli yan etkiler yaşayan vakalarda endike edilir. Ancak, cerrahiyi düşünmeden önce kaç ilacın denenmesi gerektiğini kesin olarak belirleyen bir çalışma şu anda mevcut değildir. Klinik açıdan

bakıldığında, başlangıçta karbamazepin ve okskarbazepinin denenmesi ve ardından cerrahi müdahaleyi düşünmeden önce en etkili ilacın gabapentin, pregabalin veya lamotrijin ile kombinasyonunun önerildiği tavsiye edilir (144). Klasik TN tedavisinde en etkili yöntem, Jannetta prosedürü olarak bilinen MVD' dir (144). Bu cerrahi müdahale, trigeminal sinir ile (çoğunlukla) superior serebellar arter arasındaki teması ortadan kaldırmayı amaçlar. Bunun için genellikle damar ile sinir arasına bir Teflon sünger yerleştirilir, böylece nüksün önüne geçilir. Ameliyat sonrası ilk yılda hastaların yaklaşık %84'ü ilave ilaç tedavisine ihtiyaç duymadan semptomlarından kurtulduklarını belirtirken, 5 yıl sonrasında bu oran %72–85 arasında değişmektedir (144). MVD, ağır yan hastalıkları bulunmadığı takdirde, her yaş grubundaki hastalara uygulanabilir (154). Yapılacak prosedürden önce, nevrалjinin damar kaynaklı olmayan nedenlerini ortadan kaldırmak için bir MR taraması yapılması tavsiye edilir (153,155). MVD hem aralıklı hem de sürekli ağrı çeken hastalar için etkili bir tedavi seçeneğidir (156). Bu yöntemin yüksek etkinliğine rağmen, yüz bölgesinde geçici veya kalıcı duyu bozuklukları, yüz kaslarında güçsüzlük, çift görme, aseptik ve bakteriyel menenjit, inme, operasyon sonrası hematoma, beyin omurilik sıvısı kaçağı ve işitme kaybı gibi komplikasyon riskleri bulunur. Nöroşirürjiyenin deneyimi, MVD işlemini uygularken bu komplikasyonların ortaya çıkma riskini önemli ölçüde azaltır (153,157). Diğer invaziv yöntemler arasında, ağrı liflerine basınç hasarı uygulayan perkütan balon kompresyonu, gliserol rizotomi ve termal hasar veren radyofrekans termokoagülasyon gibi yıkıcı teknikler bulunur. Bu yöntemler, ameliyat sırasında ve sonrasında daha düşük komplikasyon riski taşır, ancak trigeminal sinir bölgesinde kalıcı duyu bozukluk riski daha fazladır. Bu nedenle, yıkıcı işlemler genellikle daha yaşlı hastalara önerilir ve MS hastalarında da etkili olduğu gösterilmiştir (142,158). İlaç tedavisinin cerrahiye kadar aynı şekilde devam ettirilmesi ve ameliyattan sonra tedavinin kademeli olarak azaltılması, klinik standart uygulama haline gelmiştir.

#### ***2.1.7.7. Internal Nöroliz***

Nörovasküler kompresyon MR'da belirlenmezse, internal nöroliz adı verilen invaziv bir ablasyon prosedürü uygulanabilir. Bu işlem, retrosigmoid yaklaşım ile kraniyektomi yapılarak trigeminal sinir demetlerinin arka kafatası fossasında

kesilmesini içerir. Daha önce TN' ye yönelik herhangi bir cerrahi müdahalede bulunmamış hastalarda bu yöntem güvenli ve etkili bir cerrahi tedavi seçeneğidir (159).

#### **2.1.7.8. Perkütanöz Nöroablasyon**

Ayrı bir grup olarak, perkütan olarak uygulanan ablasyon teknikleri vardır. Gasserian ganglionu veya trigeminal sinir kökü, termal, mekanik veya kimyasal uyarılarla hasar görür. Perkütan nöroablasyon yöntemleri arasında perkütan radyofrekans termokoagülasyon (RFTC), perkütan balon kompresyonu ve kök gliserolizisi bulunur. Perkütan nöroablasyon, özellikle damar sıkışması olmayan hastalarda tercih edilen bir tedavi yöntemidir (160). Tedavi yöntemine bağlı olmaksızın sıklıkla nöks yaşayan MS hastaları için de bu yöntemler iyi bir tercih olabilir (161). Ablasyon yöntemleri sıklıkla yeniden cerrahi müdahale gerektirir; bu genellikle her 3–4 yılda bir olur (160).

#### **2.1.7.9. Perkütanöz Radyofrekans Termokoagülasyon**

Bu yöntem, foramen ovale aracılığıyla Meckel caveye bir iğne yerleştirmeyi ve ardından Gasserian ganglionunun kısmi termal ablasyonunu radyofrekans dalgalarıyla yapmayı kapsar (155). Tedavi sonuçları, RFTC' nin nöks riskinin daha yüksek olması nedeniyle MVD' ye göre daha olumsuzdur (162). MVD, daha geniş bir cerrahi müdahale gerektirir ve RFTC' ye göre daha yüksek bir ölüm riski taşır (163). RFTC yöntemi, yüzde dokunma hissinin azalması, kornea iltihabı, çığneme kaslarının güçsüzleşmesi gibi komplikasyonlarla ilişkilidir ve hastaların %1'inden daha azında prosedür sonrası ağrılı anestezi (*anesthesia dolorosa*) görülür (158).

#### **2.1.7.10. Perkütanöz Balon Kompresyon**

Kraniyektomi yapılamayan ve serebellopontin açığı tümörü nedeniyle sinir sıkışması yaşayan hastalarda, perkütan balon kompresyonu, trigeminal sinire mekanik hasar veren etkili bir tedavi seçeneğidir (164). Bu prosedür, foramen ovale aracılığıyla Meckel caveye bir Fogarty kateter balonu yerleştirmeyi ve balonu şişirerek trigeminal

sinir kökü ve Gasserian ganglionuna mekanik baskı ve hasar uygulamayı kapsar (161). İlk başta, ağrı hafifletme neredeyse tüm hastalarda başarılıdır, ancak uzun süreli gözlemlerde, hastaların %30'undan fazlasında ağrı tekrar eder (161). Ameliyat sonrası komplikasyonlar arasında şunlar bulunur: neredeyse tüm hastalarda görülen hipoestezi, %40 hastada uzun süre devam edebilen, bradikardi, düşük tansiyon, işitme kaybı, çiğneme kaslarının güçsüzleşmesi, yanak hematomu, menenjit ve ağrılı anestezi (158).

#### **2.1.7.11. Kök Gliseroliz**

Gliseroliz, güvenli, iyi tolere edilen ve hastalar tarafından kabul gören bir yöntem olarak değerlendirilir, ancak nispeten en az sıklıkta yapılan tekniktir. Bu yöntem, multipl skleroz hastalarında TN tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (165). Gliseroliz, gliserolün foramen ovale aracılığıyla Meckel caveye enjekte edilmesini ve gliserolün hipertonic özellikleri nedeniyle Gasserian ganglionunun liflerine seçici hasar verilmesini içerir (163). Bu prosedür, kısa bir etkinlik süresi (ortalama 11 ay) ve postoperatif yüz derisinde %60'tan fazla bir duyuusal bozukluk oranı ile karakterizedir (153,166). Diğer komplikasyonlar arasında uyuşma, karıncalanma, bulantı, kusma, trigeminal sinirin duyuusal liflerinde zayıflama, hematomlar, menenjit ve optik sinir hasarı bulunur. Hipoestezi V1, kornea ülserine ve zayıflamış korneal reflekslere yol açabilir (163,166,167).

#### **2.1.7.12. Stereotaktik Radyocerrahi**

Hem mikrovasküler dekompresyon hem de perkütan nöroablasyon yöntemleri çoğu durumda beklenen tedavi etkisini sağlar, ancak bazı hastalarda bu etkiler yeterli olmayabilir. Teknolojik ilerlemelerle birlikte, trigeminal sinir kökü giriş bölgesini odaklanmış bir şekilde ışınlamaya olanak tanıyan invazif olmayan bir ablasyon yöntemi geliştirilmiştir (152). Bu yöntemler arasında Cyber Knife, lineer hızlandırıcılar ve GKR gibi seçenekler bulunur. Bu yöntemler içinde altın standart olarak GKR kabul edilir. Bu prosedür, trigeminal sinirin küçük bir bölümünü tek bir yüksek doz iyonize radyasyonla ışınlamayı ve Gasserian ganglionuna seçici olmayan hasar vermeyi içerir. TN tedavisinde bu tedavinin etkinliği yüksektir ve hastaların

yaklaşık %84'ünde neredeyse tam semptom rahatlaması sağlanmıştır (163,168). Ağrı rahatlaması 10 gün ile birkaç ay içinde başlar ve %22–32 kadar hastada 7 yıl boyunca semptomlar tamamen ortadan kalkar (157,168). Ortalama olarak hastaların %25'inde ağrı, tedaviden 6–48 ay sonra geri döner. Bu durumda, genellikle daha düşük dozda tekrar GKR uygulamak mümkündür. Ancak, bu durum yan etki riskini artırır ve etkinliği düşürebilir. GKR' nin en sık görülen yan etkisi, trigeminal sinir bölgesinde hipoestezi olup, hastaların ortalama %21'inde gözlemlenir. Kuru göz sendromu ve trigeminal sinir bölgesinde parestezi, *anesthesia dolorosa* da çok daha nadir görülen yan etkiler arasındadır (168).

### **2.1.7.13. Psikoterapi**

Tedavi başarısızlıkları, olumsuz duyguları yoğunlaştırabilir ve depresyon, anksiyete bozuklukları riskini artırabilir; aynı zamanda yaşam kalitesini düşürebilir (169). Avrupa Nöroloji Akademisi, psikolojik destek ve destek gruplarının önemli bir rol oynadığını vurgular. Bu tür aktiviteler, hastaların hastalık alevlenmeleriyle başa çıkma yöntemlerini kolaylaştırır ve dolayısıyla doktor ziyaretlerinin sıklığını azaltabilir (108).

### **2.1.7.14. Tedavide Yenilikler**

Tedavi yöntemlerinin bazı hastalarda yeterli etkinliği göstermemesi nedeniyle, gelecekte ağrı ataklarını daha iyi önleyebilecek yeni ilaçlar üzerine birçok çalışma yapılmaktadır. Bu ilaçlardan biri, %20 ambroksol içeren bir kremdir. Ambroksolün, standart tedaviye ek olarak günde 2–3 kez lokal olarak uygulandığı beş TN hastasında etkinliği doğrulanmıştır. Ambroksolün terapötik etkisi, Nav1.8 sodyum kanallarının engellenmesine bağlıdır (170).

## **2.2. GAMMA KNİFE RADYOCERRAHİSİ**

### **2.2.1. Gamma Knife Genel Bilgiler**

Gamma Knife radyocerrahisi, yüksek miktarda radyasyonun bir veya birkaç oturumda uygulandığı önemli bir stereotaktik radyocerrahi yöntemidir. İsveç'teki Karolinska Enstitüsü'nden Lars Leksell, 1950'lerin başında fonksiyonel nörocerrahi



için bir stereotaktik çerçeve tasarlamış ve bu yöntemi yoğunlaştırılmış ışınlama ile entegre etmeye çalışmıştır. 179 kobalt-60 kaynağı kullanılan GKR prototipi 1967 yılında geliştirilmiş ve bir hasta üzerinde uygulanmıştır. Bu sayede GKR kavramı, nörocerrahinin en erken dönemlerinde ortaya çıkmış ve yaklaşık yarım yüzyıl boyunca pek çok nörolojik hastalık tedavisinde kullanılmıştır. 2008 yılı itibariyle 500.000'den fazla işlem gerçekleştirilmiştir. İlk GKR geliştirilmesinden bu yana, donanım ve yazılıma yapılan iyileştirmeler tedavi sonuçlarını daha da iyileştirmiştir. Bunun yanı sıra, yoğunluk modülasyonlu radyoterapi, lineer hızlandırıcı radyocerrahi, görüntü tabanlı hedefleme sistemine sahip radyocerrahi cihazı ve yüklü parçacık tedavisi gibi yüksek doğrulukta ışınlama seçenekleri de mevcuttur. Beyin lezyonları için yüksek doğrulukta ışınlama gerektiğinde en uygun tedavi yöntemini seçilmelidir. Bu yüzden, GKR özelliklerini ve kısıtlamalarını bilmek, bu teknolojiyi hastaların tedavisine uygun şekilde entegre edebilmek için önem taşır (171).

Gamma Knife radyocerrahisinin sınırlamaları, erişim alanı, tedavi edilebilen lezyonların boyutu ve hastaların %5 ile %20' sinde görülen radyasyon kaynaklı olumsuz durumları içerir (172-175). İlki, gelişmiş cihazlar sayesinde erişilebilir alan genişletilmiştir (176). İkincisi, büyük lezyonlar tek bir fraksiyonlu radyocerrahi ile tedavi edilemez çünkü geniş lezyonlar için tek seansta yüksek doz ışınlama, çevredeki beyin dokusuna istenmeyen radyasyon etkilerini artırır. Bu sınırlamayı aşmak için çeşitli tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden biri doz fraksiyonlamasıdır. 10 cm<sup>3</sup>'den büyük çıkarılamayan beyin metastazları için uygulanan üç aşamalı GKR (2 hafta aralıklarla 10 Gy'lik marjinal dozu ile 3 fraksiyon) etkili bulunmuş ve 1 yıl sonunda tümör kontrol oranı %76 olarak gerçekleşmiştir (177).

Bir başka yöntem hacim aşamalamasıdır; burada lezyonun bir kısmı her seansta ışınlanır (178). Hacim aşamalı GKR uygulanan büyük ve kritik bölgelerdeki meningiomlarda tümör kontrolü yaklaşık %90 oranında sağlanmıştır (179,180). Hacim aşamalaması, büyük ve agresif arteriovenöz malformasyonlarda da uygulanmıştır (181,182).

Büyük lezyonları tedavi etmek için bir diğer yaklaşım ise cerrahi ile kombinasyondur. Güvenli cerrahi çıkarım ve stereotaktik radyocerrahiyi birleştiren yöntem, kafa tabanı meningiomları için hem güvenli hem de etkili bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmiştir (183-186). GKR sonrası tam olarak ortadan kaldırılamamış nidusun cerrahi olarak çıkarılması da etkili bir tedavi seçeneğidir; çünkü ışınlanmış nidusun cerrahi olarak çıkarılması hem uygulanabilir hem de güvenli bir yöntemdir (187). Radyasyon kaynaklı olumsuz etkileri azaltmak için bir diğer yöntem doz optimizasyonudur. Vestibüler schwannomaların tedavisinde dozun azaltılması, tümör kontrolünü korurken yüz felci ve işitme kaybı riskini etkili bir şekilde azaltmıştır (188). Düşük doz tedavi, kafa tabanı meningiomları için de uygulanmış ve düşük morbidite ile iyi bir tümör kontrolü elde edilmiştir (189). Optimal tedavi dozunun araştırılması önemlidir; ancak dozların azaltılması durumunda tümör kontrolünün uzun süre dikkatli bir şekilde izlenmesi gereklidir.

Biyolojik etki mekanizmasına bakacak olduğumuzda iki mekanizma dikkat çekmektedir; DNA üzerindeki nonproliferatif etki ve endoteldeki anjiyojenik uyarılma ile patolojik damar lümenlerinde tıkanmaya yol açmaz. Her iki mekanizmanın da birlikte rol aldığı lezyonlar da görülmektedir (40).

### **2.2.2. Gamma Knife Ünitesi ve Tarihsel Süreç**

Profesör Lars Leksell, ilk olarak ortovoltaj X-ray tüpünü ilk nesil yönlendirme cihazı ile birleştirerek ışınları Gasserian ganglionuna odaklamayı ve yüz ağrısını tedavi etmeyi başarmıştır. Daha sonra çapraz ateşlenmiş protonları ve erken nesil lineer hızlandırıcı (LINAC) kullanarak X-ray'leri radyocerrahi için incelemiştir. Leksell ve Larsson, en uygun foton radyasyon kaynağı olarak Kobalt-60'ı seçmiş ve GKR'ni geliştirmiştir (190).

İlk Gamma Knife radyocerrahisi, hareket bozuklukları ve dirençli ağrı yönetimi için uygun disk şeklinde bir lezyon oluşturmuştur. GKR ile klinik uygulamalara 1967 yılında İsveç'te başlamıştır. 1975'te, Stockholm'deki Karolinska Hastanesi'nde bir grup cerrahi öncüsü, intrakranial tümörler ve damar bozukluklarının tedavisinde yeniden tasarlanmış GKR'ni (sferoidal lezyon) kullanmaya başlamıştır. 1980'lerin

başlarında, Üniteler 3 ve 4 Buenos Aires ve Sheffield, İngiltere'ye kurulmuştur. Lunsford, Kuzey Amerika'ya ilk klinik 201 kaynaklı GKR ünitesini tanıtmıştır (dünyadaki beşinci gamma ünitesi). Lunsford, GKR' ni ilk defa Ağustos 1987'de Pittsburgh Üniversitesi Tıp Merkezi'nde uygulamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, mevcut literatüre dayanarak, daha fazla bilimsel belge beklenirken dikkatli bir yaklaşım benimsenmiştir. Benign tümörler ve damar anormallikleri için radyocerrahinin umut verici sonuçları, radyocerrahi vakalarının ve radyocerrahi cihazlarının satışlarının hızla artmasına yol açmıştır. Son yıllarda, metastatik beyin tümörleri radyocerrahinin en yaygın endikasyonu haline gelmiştir. Yoğun merkezlerde beyin metastazları artık radyocerrahi vakalarının %30-50' sini oluşturmaktadır (190).

İlk Gamma Knife ortaya çıkmasından itibaren ışınlama ekipmanında çeşitli iyileştirmeler yapılmıştır. İlk modellerde (Model U veya A) 201 Kobalt kaynağı yarı küresel bir düzenle yerleştirilmiştir. Bu ünitelerde Kobalt-60'ın yüklenmesi ve yeniden yüklenmesi zorlayıcı olmuştur. Yeniden yükleme işlemini kolaylaştırmak amacıyla ünite, kaynakların dairesel bir düzen içinde yer aldığı şekilde yeniden tasarlanmıştır (Model B, C ve 4C) (191,192).

İkinci nesil model B Gamma Knife geliştirildiğinde kolimator başlığı değiştirilmiş ve bilgisayar bazlı çalışma istasyonu tanıtılmıştır. Tedavi planlama istasyonu için Gamma Plan (Elekta Instrument AB, Stockholm, İsveç) yazılımının tanıtılması, doz planlamasını daha hassas hale getirmiştir (193). GKR genellikle tek veya çoklu izosentrlerin çeşitli ışın çapları kullanılarak hedefin üç boyutlu hacmine uygun bir tedavi planı oluşturulmasını içermektedir. Toplam izosentr sayısı hedefin boyutuna, şeklinde ve konumuna bağlı olarak değişebilmektedir. Her izosentr, üç boyutlu uzaydaki konumunu belirleyen, sabit bir stereotaktik çerçeve kullanılarak tanımlanan üç kartezyen (X, Y, Z) koordinatına sahiptir. Birden fazla izosentr kullanıldığında, stereotaktik koordinatlar ayrı ayrı ayarlanmalıdır (190).

1999 yılında Model C Gamma Knife tanıtılmış ve ilk kez Mart 2000'de Amerika Birleşik Devletleri'nde Pittsburgh Üniversitesi Tıp Merkezi'nde kurulmuştur. Üçüncü nesil Gamma Knife olan model C, ışınlama sırasında hastanın başını stereotaktik

çerçeve aracılığıyla hareket ettiren bir robot içeren otomatik bir pozisyonlama sistemiyle donatılmıştır. Bu model, daha kısa sürede daha uyumlu tedavi sağlamış ve önceki modellere göre hastalara istenmeyen radyasyon maruziyetini azaltmıştır (194-198). Bu teknoloji, doz planlamadaki yenilikleri robot teknolojisi ile birleştirmiştir. Ünite, her koordinata çerçeveyi taşımak için milimetrik altı hassasiyete sahip otomatik bir konumlandırma sistemi içermektedir. Bu teknoloji, çoklu izosentr planında her koordinat setini manuel olarak ayarlama gereksinimini ortadan kaldırmıştır. Robot, hastayı üniteden çıkarma, her izosentr için yeni koordinatları ayarlama ve hastayı üniteye geri yerleştirme süresini ortadan kaldırmıştır. Bu, prosedürün tamamlanma süresini önemli ölçüde azaltmış ve doğruluğu ile güvenliği artırmıştır (192).

2005 yılında dördüncü nesil Leksell Gamma Knife model 4C tanıtılmış ve ilk ünite Ocak 2005'te Pittsburgh Üniversitesi'nde kurulmuştur. Model 4C, iş akışını geliştirmek ve entegre görüntüleme işlevleri sağlamak amacıyla geliştirilmiş özelliklere sahiptir. Leksell Gamma Plan ile sunulan görüntüleme iyileştirmeleri, görüntü füzyon özelliği sunar (192). Bu görüntüler ayrıca bir CD-ROM'a kaydedilebilmekte, böylece yönlendiren doktor, referans ve takip amacıyla öncesi veya sonrası görüntüler alabilmektedir. Planlama bilgileri tedavi masanın her iki tarafında da görüntülenebilmektedir. Kolimatör başlığı değiştirici ve robotik Otomatik Konumlandırma Sistemi daha hızlı çalışır ve toplam tedavi süresini azaltır. Bu yenilik, çeşitli türdeki görüntü verilerinin tedavi planlamasına entegre edilmesini mümkün kılmıştır (199).

2006 yılında tanıtılan beşinci nesil Gamma Knife Perfexion (Elekta Instrument AB), mekanik tedavi aralığını önceki modellere göre genişleterek tedavi edilebilir alanın sınırlarını artırmıştır (176). Bu sistemde tamamen otomatik hasta pozisyonlama, özellikle birden fazla beyin metastazı olan hastalar için tedavi sürecini hem daha hızlı hem de hastalar için daha konforlu hale getirmiştir (200,201). Otomatik kolimatör yerleşimi, daha karmaşık tedavi planlamalarının yapılmasına olanak sağlamıştır (202). Toplam 192 adet 60 Co kaynağı, beş konsantrik halka halinde silindirik bir düzenle yerleştirilmiştir. Bu düzenleme, önceki yarı küresel düzenlemelerden önemli ölçüde farklı olup, her halka için odak uzaklıklarının 374 mm ile 433 mm arasında

değişmesine yol açmaktadır. Birincil ve ikincil kolimatörler, 120 mm kalınlığında tek büyük tungsten kolimatör halkası ile değiştirilmiştir. Bu nedenle PERFEXION sistemi için kolimatör başlıklarına gerek duyulmamaktadır. PERFEXION sistemi için üç farklı kolimatör mevcuttur. 4 mm ve 8 mm kolimatörler kullanılmaya devam ederken, yeni 16 mm kollimatör eski 14 mm ve 18 mm kollimatörlerin yerine geçmiştir. Tungsten kolimatör dizisi, her biri 72 kolimatör içeren sekiz benzer ama bağımsız sektöre ayrılmıştır (4 mm için 24 kolimatör, 8 mm için 24 kolimatör, 16 mm için 24 kolimatör). Her sektördeki kolimatör boyutu, seçilen kolimatör setine göre 24 kaynağın hareketiyle otomatik olarak ayarlanır. Her bir sektördeki 24 kaynak bağımsız olarak beş farklı pozisyona getirilebilir; 1.Sistem bekleme modundayken sektör ana pozisyonda, 2.4 mm kolimatör, 3.8 mm kolimatör, 4.16 mm kolimatör ve 5.Sektör kapalı pozisyon (4 mm ve 8 mm kolimatörler arasındaki konum olarak tanımlanır ve bu sektördeki tüm 24 ışının engellenmesini sağlar). Sektör hareketi, radyasyon ünitesinin arkasında bulunan lineer ölçeklere sahip kontrollü motorlar tarafından yapılır. Radyasyon boşluğu, önceki modellere göre %300'den fazla artırılmıştır. Ancak, gelişmiş kolimasyon sistemi (120 mm tungsten halkası) nedeniyle, kaynak ile odak arasındaki ortalama mesafe önceki modellere çok benzer kalmaktadır. Bu, önceki 18 mm ve yeni 16 mm uygulamalar için benzer bir performans sağlar. Radyasyon boşluğundaki hacmin üç katına çıkarılması, X/Y/Z eksenlerinde daha geniş bir mekanik tedavi aralığı sağlar. PERFEXION sistemi için bu aralık (160/180/220 mm) iken, diğer gamma knife modellerinde bu aralık (100/120/165 mm) olarak belirtilmektedir. Bu, neredeyse sınırsız kafa bölgesi erişimi sunar ve çoklu beyin metastazları olan hastaların tedavisinde son derece önemlidir. Şu ana kadar, miğfer çarpışmalarına bağlı herhangi bir sorunla karşılaşılmamıştır (203,204).

C ünitelerinde kullanılan Otomatik Konumlandırma Sistemi, Hasta Konumlandırma Sistemi (PPS) ile değiştirilmiştir. Bu yeni sistemde sadece baş değil, tüm tedavi masası önceden belirlenmiş stereotaktik koordinatlara hareket eder. Bu, hasta konforunu artırır ve çoğu radyocerrahiyi tek bir seansta tamamlamayı mümkün kılar. Hasta, standart stereotaktik Leksell G çerçevesine üç kaska ile bağlanan bir adaptör yardımıyla PPS' ye yerleştirilir. Adaptör, doğrudan PPS' ye bağlanır. Hasta,

70, 90 veya 110 derece gamma açıları ile üç farklı pozisyonda yerleştirilebilir; bu açılar boyun fleksiyonu veya ekstansiyonunu yansıtır. Gamma açısı, manuel olarak ayarlanması gereken tek tedavi parametresidir. PPS, 0.05 mm' den daha iyi bir tekrar edilebilirlik sağlar (203).

PERFEXION ünitesinin yeniden tasarlanan donanımı, Leksell Gamma Plan PFX (LGP PFX) yazılımını önemli ölçüde etkilemiştir; bu yazılım, Linux işletim sistemi üzerinde çalışan PC tabanlı yeni bir LGP sürümüdür. Tedavi planlamasında temel olarak üç yaklaşım vardır; birincisi, 4, 8 ve 16 mm izosentrlerinin klasik kombinasyonlarının kullanımı, ikincisi 4, 8 ve 16 mm veya engellenmiş sektörlerin kombinasyonlarını içeren bileşik atışların kullanımı ve üçüncüsü kritik yapılar olarak tanımlanan hacimleri korumak için engellenmiş seçilmiş sektörlerin dinamik şekillendirilmesidir. Tedavi planlamasındaki en büyük yenilik, farklı ışın çaplarından oluşan tek bir izosentr oluşturabilme yeteneğidir. Bu bileşik atış tasarımı, her bir atış için optimize edilmiş bir doz dağılımı sağlar. Herhangi bir sektörün, farklı kolimatör kombinasyonlarının veya engellemelerin ayarlanması yalnızca birkaç saniye sürer ve otomatik olarak gerçekleştirilir (203).

Yeni PERFEXION sistemi, hasta ve personel için radyasyon korumasında daha fazla iyileştirme sağlar. Sektörler, tedavi pozisyonunda hasta taşınırken, yeni stereotaktik koordinatlara geçiş sırasında, ara verme veya acil durum kesintilerinde her zaman kapalı olarak kalır. Bu, B ve C modellerine kıyasla hastaya verilen ekstrakranial radyasyonun önemli ölçüde (yaklaşık 5-10 kat) azaltılmasını sağlar. İlk karşılaştırma araştırmaları, ön beyin lezyonu olan bir hasta için diğer sistemlere kıyasla yaklaşık 1.5-2,0 saatlik bir zaman tasarrufu sağlandığını göstermektedir. Yeni Leksell Gamma Knife PERFEXION, mükemmel dozimetri performansı, sınırsız kafa bölgesi erişimi, hasta ve personel için geliştirilmiş radyasyon koruması, tedavi sürecinin tamamen otomasyonu ve önceki modellere göre daha iyi hasta ve personel konforu sunmaktadır. Bu nedenle, PERFEXION ünitesi, çoklu beyin metastazları, üst servikal omurgaya erişim ve kafa ve boyun diğer patolojileri gibi tedavi edilebilir durumların kapsamını genişletme potansiyeli sunar. Alt ve orta servikal omurga için kullanım ise yeni bir sabitleme cihazının geliştirilmesini gerektirecektir (204).

### **2.2.3. Gamma Knife Tedavi Aşamaları**

#### **2.2.3.1. Stereotaktik Çerçevenin Uygulanması:**

İşlemin ilk aşamasında, stereotaktik çerçevenin (frame) sabitlenmesi için gerekli vidaların yerleştirileceği bölgeye lokal anestezi ilaç uygulanır. Stereotaktik çerçeve, patolojik dokuyu ortalayacak şekilde yerleştirilmelidir. Birden fazla lezyonun bulunduğu durumlar, lezyonun periferde yer alması, lezyonun görme yolları gibi anatomik yapılara yakın olması, hastanın daha önce kraniyotomi geçirmiş olması, kısa boyunlu hastalardaki kafa tabanı patolojileri gibi durumlar, kolimatör içindeki alan dar olduğu için planlama sırasında sorun yaratabilirler. Bu nedenle, bu tür özel durumları olan hastalarda stereotaktik çerçeve 3 boyutlu düşünülerek yerleştirilmelidir.

#### **2.2.3.2. Görüntü Tespiti:**

Çerçevenin hastanın başına takılmasından sonra, gerekli görüntüleme yöntemine göre matriks çerçeveye yerleştirilir. Gerekli olan görüntüleme yöntemi (BT, MR, Beyin Anjiyografisi, PET, fonksiyonel MR) ile elde edilen radyolojik veriler, Gamma Knife ünitesine bilgisayar ağı ile aktarılır. Bazı merkezlerde tüm AVM vakalarında, ek olarak anjiyografi rutin olarak yapılmaktadır. Kemik infiltrasyonu gösteren kafa tabanı patolojilerinde MR'a ek olarak BT kullanılmaktadır. Neoplastik lezyonlarda kontrastlı tetkikler, AVM'lerde ise nidusu göstermeye yönelik MR incelemeleri önem kazanmaktadır. MR'da her hastada gerekli aksiyal ve koronal ölçümler yapılarak distorsiyon olup olmadığı kontrol edilmelidir. MR ve BT kesitleri mümkün olan en küçük aralıkla çekilmelidir. Ünitemizde lezyona özgü bir durum yoksa 15 mm'lik kesitler kullanılır (205,206).

#### **2.2.3.3. Doz Planlaması:**

Cerrahi nöroanatomik bilginin ve deneyimin tedavi sonucunu etkilediği bu aşama, tedavinin en önemli kısmını oluşturur. Bu aşama, Gamma Knife ünitelerinde bizzat Gamma Knife konusunda eğitim almış nöroşirürjiyenler tarafından gerçekleştirilir. Nöroşirürjiyenin mikrocerrahi alanında da uzmanlaşmış olması,

yalnızca geometrik açıdan değil, biyolojik açıdan da en iyi tedavinin yapılmasını sağlar. Bu aşamada, her birinin tedavi hacmi ve birbirleriyle geometrik etkileşimleri hesaplanan izodoz alanları bir arada kullanılarak, opere edilmiş kafa tabanı tümörleri gibi düzensiz hacme sahip yapılarda bile, submilimetrik bir hassasiyetle nöroanatomik planlama yapmak mümkün olmaktadır. Ancak, nöroanatomik planlamanın biyolojik etkinliğinin, geometrik kusursuzluktan daha önemli olduğu unutulmamalıdır (207-209).

#### **2.2.3.4. Planın Uygulanması:**

Yapılan 3 boyutlu nöroanatomik doz uygulama planı, hastaya tedavi sırasında lezyonun şekline ve kullanılan radyoaktif maddenin özelliklerine bağlı olarak dakikalar içinde uygulanır.

#### **2.2.4. Gamma Knife Endikasyonları**

Gamma Knife radyocerrahisi birçok nörolojik ve onkolojik beyin lezyonunda kullanılan bir radyocerrahidir. Bu lezyonlar damarsal patolojiler, benign ve malign tümörler ve fonksiyonel hastalıklardır.

Endike olduğu damarsal beyin patolojileri AVM ve kavernomlar olup; mikrocerrahinin kontrendike olduğu küçük lezyonlarda kullanılmaktadır (210). Cerrahinin yüksek risk taşıdığı ve nidusu da GKR için büyük olan tümörlerde ise GKR öncesinde uygulanacak embolizasyon, lezyonu GKR için uygulanabilir nöroanatomik pozisyona getirebilmektedir (211).

Benign beyin tümörleri arasında GKR uygulanabilen lezyonlar; menenjiom, vestibüler schwannom, hipofiz adenomlarıdır. GKR için ideal menenjiomun çapının 4 cm'den küçük, sınırlarının belirgin ve kranial sinirlere yeterli uzaklıkta olması gerekmektedir. Cerrahi rezeksiyon, yalnızca menenjiomun tam olarak çıkarılmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda menenjiomu GKR için daha uygun bir hale getirir (212). Vestibüler schwannomların tedavisinde başarı kriterleri, mortalitenin olmaması veya büyük bir nörolojik defisit görülmemesiyle değerlendirilmemektedir. Başarı



kriterleri, fasiyal sinir fonksiyonlarının korunabilmesi ve hatta (preoperatif dönemde mevcutsa) günlük yaşamda kullanılabilir işitmenin korunmasıdır (213). Hipofiz adenomlarında GKR tedavisi, cerrahi sonrasında kalan adenomun ilerlemesini engellemek veya hormon aktif adenomlarda cerrahi sonrası sağlanamayan biyokimyasal tedavi için kullanılmaktadır (214).

Gamma Knife radyocerrahisi kullanılan malign tümörler ise metastazlar ve gliomlardır. Parkinson Hastalığı ve epilepsi ise GKR kullanımının endike olduğu fonksiyonel beyin lezyonları içerisinde (215). Bir diğer fonksiyonel hastalık ise çalışmamızda bahsedeceğimiz TN' dir.

İnsanda ışınlanmış trigeminal sinir hakkında sınırlı miktarda histolojik veri mevcuttur. Bazı vaka raporları, GKR geçiren TN hastalarının trigeminal sinirinde fibroz ve akson dejenerasyonu ile uyumlu histolojik değişiklikler göstermiştir (216,217). Radyasyonun etkileri doz bağımlıdır. Rhesus maymunlarında, 80 Gy'lik dozlar kısmi aksonal bozulmalara, 100 Gy'lik dozlar ise nekroza yol açmıştır. İnsanlarda ise, 70 Gy'lik bir radyasyon dozuyla histolojik değişiklikler gözlemlenmiştir (217,218).

### **2.2.5. Gamma Knife Komplikasyonları**

Trigeminal nevralji açısından en yaygın komplikasyon olan hipoestezi oranı %2,5 ile %45 arasında bildirilmiştir. Ancak, rahatsız edici hipoestezi oranı (BNI hissizlik skoru III veya IV) daha düşük olup %0 ile %17 arasında değişmektedir (219,220). Kuru göz, vakaların %22,4'üne kadar görülebilen önemli bir komplikasyondur (221). Diğer komplikasyonlar arasında disestezi, parestezi ve deafferantasyon ağrısı yer almaktadır.

İşlem sırasında ve sonrasında bazı hastalarda kusma, mide bulantısı, lokal ağrı, saçlı deride şişlik, saç dökülmesi ve baş ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Ancak, bu yan etkiler genellikle nadir görülür ve tedavi sonrası hafifler. Normal beyin dokusunun en az 10 cm<sup>3</sup>'ü 12 Gy'den daha yüksek dozlar aldığı radyonekroz riski %60'a kadar yükselebilir (6).

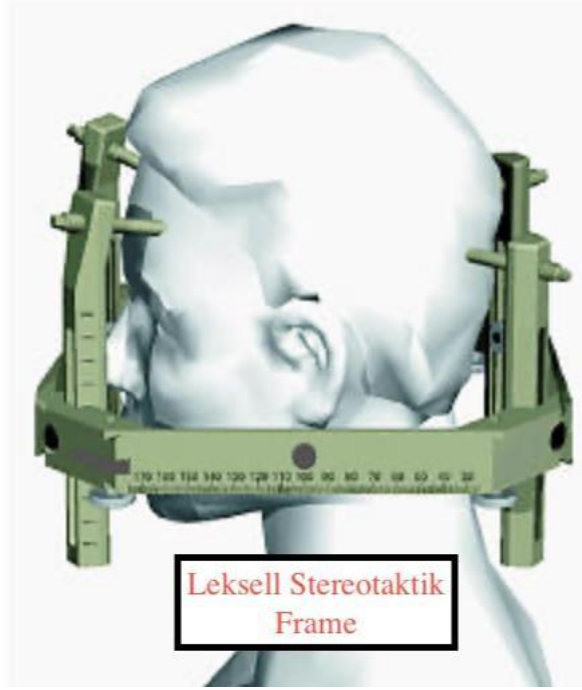
Şekil 2, 3 ve 4'te sırasıyla Gamma Knife perfexion cihazı, Leksell frameler gösterilmiştir (222-224).



Şekil 2. Gamma Knife Perfexion Cihazı



Şekil 3. Leksell Stereotaktik Frame



Şekil 4.Çivili Başlık(Frame) Hasta Üzerinde Uygulanmış Hali

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Ocak 2019 – Ocak 2024 yılları arasında 5 yıl boyunca Pamukkale Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi AD poliklinik ve Gamma Knife radyocerrahisi ünitesine yönlendirilen ve trigeminal nevralji tanısı sebebiyle Gamma Knife tedavisi alan hastaları kapsamaktadır.

Çalışmada hastaların GKR sonrasındaki rutin kontrol muayeneleri yapılmış ve hastaların tıbbi kayıtları, görüntüleme verilerine hastanenin sağlık kaydı yazılımı Probel sistemi kullanılarak retrospektif olarak incelenmiştir.

Trigeminal nevralji sebebiyle GKR için kliniğe başvuran hastaların tedavi öncesi rutin muayeneleri yapılmış ve not edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, ne zamandır ağrısının olduğu, ağrının hangi yüz tarafında ve trigeminal sinirin hangi dalının yayılım gösterdiği, daha önce herhangi bir tedavi alıp almadığı, ek bir patoloji varlığı sorgulanmıştır. Ardından GKR almış hastalar tedaviden en az 6 ay ve en fazla 5 yıl sonra olmak üzere kontrollere çağrılarak rutin muayeneleri not edilmiştir. Kontrol muayenelerinde tedavi öncesi değişkenlere ek olarak ek bir tedavi alıp almadığı, medikal tedavi varlığı, yan etki varlığı sorgulanmıştır. Yeni VAS ve BNI skorları da not edilmiştir. Daha sonra tedavi öncesi ve sonrası VAS ve BNI skorlarındaki değişimler baz alınarak GKR' nin TN' de yaş, cinsiyet, hastalık süresi, tutulan taraf, tutulan dal, yan etki varlığı, GKR öncesinde ve sonrasındaki tedavi varlığına göre sonuçlar karşılaştırılmıştır. Hastaların bazılarının (9 hasta) eks olması sebebiyle bazı bilgilerine erişilememiştir. Bu hastalar o değişkenlerin incelendiği gruptan çıkarılmıştır. Elde edilen veriler SPSS 23 programıyla değerlendirilmiştir.

#### **Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri**

Daha önce GKR almış olması ve/veya 18 yaşından büyük olması

#### **Araştırmadan Dışlama Kriterleri**

18 yaşından küçük olması

Tedavi sonrası kontrollere gelmemesi

Hastaların muayeneleri sırasında VAS ve BNI skorları ile ağrı şiddetlerini değerlendirdik. VAS'a göre hastaların ağrısının şiddetini 0'dan 10'a kadar derecelendirmesini istedik (0:hiç ağrının olmaması, 10:hayatındaki en şiddetli ağrı olması). Daha sonra bu puanları kendi aralarında İyi Durumda, Orta Halde, Şiddetli Ağrılı şeklinde gruplandırdık:

-0-3 arası puanda olanlar: İyi Durumda

-4-7 arası puanda olanlar: Orta Halde

-8-10 arası puanda olanlar: Şiddetli Ağrılı

Ardından aynı şekilde hastaların BNI skorlarını not ettik;

I. Ağrı yok, ilaca gerek yok

II. İlaç gerektirmeyen ara sıra olan ağrı

III. İlaçlarla kontrol altına alınabilen ağrı

IV. İlaçlarla yeterince kontrol altına alınamayan ağrı

V. Şiddetli ağrı

Daha sonra bunları da kendi aralarında gruplandırdık;

I-III derecede olanlar: İyi Durumda

IV-V derecede olanlar: Şiddetli Ağrılı

### **İstatiksel Yöntemler**

Bu çalışmada, verilerin analizinde çeşitli istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Verilerin dağılımı ve değişkenler arasındaki ilişkiler, SPSS 23 yazılımı kullanılarak

değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler için anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir. Çalışmada kullanılan başlıca istatistiksel yöntemler aşağıda sıralanmıştır:

1. Ki-Kare Testi (Chi-Square Test)
2. Wilcoxon İşaretili Sıralar Testi
3. Fisher's Exact Test
4. Binom Testi

Tüm bu istatistiksel yöntemler, çalışmanın amacına uygun olarak, GKR' nin TN hastalarındaki etkilerini belirlemek ve tedavi sonuçlarını anlamak için uygulanmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmanın bulguları bu bölümde verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların klinik verileri Tablo 2’de verildi. Hastaların toplamda 53’ü (%72,6) kadın, 20’si (%27,4) erkektir.

**Tablo 2. Hastaların Cinsiyet Dağılımına İlişkin Bulgular**

		n	%
Cinsiyet	Kadın	53	72.6
	Erkek	20	27.4

Hastaların yaş dağılımlarına göre oranları Tablo 3’te gösterilmiştir. Toplam 20-40 yaş arası 6 hasta (%8,2), 41-60 yaş arası 22 hasta (%30,1), 61 yaş ve üstü hasta sayısı ise 45 (%61,6)’tir.

**Tablo 3. Hastaların Yaş Dağılımına İlişkin Bulgular**

		n	%
Yaş	20-40 yaş	6	8.2
	41-60 yaş	22	30.1
	61 yaş ve üstü	45	61.6

Hastaların ağrıların olduğu yüz tarafına bakıldığında ise sol taraf tutulumu 38 hasta (%52,8), sağ taraf tutulumu 34 hastadır (%47,2). Tablo 4’de gösterilmiştir. (1 hastanın eks olduktan sonra taraf tutulumu bilgisine ulaşılamamıştır.)

**Tablo 4. Tutulan Yüz Tarafına İlişkin Bulgular**

		n	%
Tutulan taraf	Sol taraf tutulumu	38	52.8

Tablo 4.Devam

	n	%
Sağ taraf tutulumu	34	47.2

Hastaların ağrısının tutulan trigeminal sinir dalına göre dağılımına bakıldığında V1 dalı tutulumu olan hasta sayısı 24 (%35,3) olup bunlardan sadece V1 tutulumu olan 2 hasta (%2,9), V2 ile birlikte V1 tutulumu olan 8 hasta (%11,7), V3 ile birlikte V1 tutulumu olan 2 hasta (%2,9) vardır. Hastaların toplam 45'inde (%66,2) V2 dalı tutulmuştur. Bunların içinde sadece V2 tutulumu olan 13 hasta (%19,1), V3 ile birlikte V2 tutulumu olan 12 hasta (%17,6) vardır. V3 tutulumu olan toplam 45 hasta (%66,2) vardır. Bu 45 hastanın içinde sadece V3 tutulumu olan 19 hasta (%27,9) bulunmaktadır. Her üç dalın da birlikte tutulumunun olduğu hasta sayısı ise 12 (%16,6)dir. Bu bulgular Tablo 5'te verilmiştir. (4 hastanın eks olduktan sonra sinir dalı tutulumu bilgisine ulaşamamıştır.)

Tablo 5.Trigeminal Sinirin Tutulan Dalına İlişkin Bulgular

Tutulan Dal	n	%
V1 dalı	24	35.3
Sadece V1	2	2.9
V1+V2	8	11.7
V1+V3	2	2.9
V1+V2+V3	12	17.6
V2 dalı	45	66.2
Sadece V2	13	19.1
V2+V3	12	17.6



**Tablo 5.Devam**

Tutulan Dal	n	%
V3 dahil	45	66.2
Sadece V3	19	27.9

Hastaların tarafımızca uygulanan GKR öncesine kadar geçen ağırlı hastalık sürelerine bakıldığında 0-1 yıl arasında hastalık süresi olanlar 17 (%23,3), 2-5 yıl arasında hastalık süresi olanlar 31 (%42,5), 6-10 yıl arasında hastalık süresi olanlar 17 (%23,3), 11 yıl ve üstü hastalık süresi olanlar 8 hastadır (%11). Veriler Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.Hastalık süresine İlişkin Bulgular**

		n	%
Hastalık süresi	0-1 yıl	17	23.3
	2-5 yıl	31	42.5
	6-10 yıl	17	23.3
	11 yıl ve üstü	8	11

GKR sonrası hastalarda yan etkilerin görülüp görülmediğine bakıldı. Bu yan etkiler anestezi, hipoestezi, hiperestezi ve tat değişikliği olup anestezi görülen 7 hasta (%10,9), hipoestezi, tat değişikliği ve hiperestezi görülen 1'er hasta (%1,5) vardı. Toplam 10 hastada (%15,6) yan etki görülürken 54 hastada (%84,4) yan etki görülmediği ortaya çıktı. 9 hastada bu etkilerle ilgili eks olması ve herhangi bir hastane veritabanı bilgisine ulaşamadığı için bu değişkenden bu hastalar çıkarıldı. Veriler Tablo 7'de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Yan Etki Oluşmasına İlişkin Bulgular**

		<b>n</b>	<b>%</b>
Yan etki	Var	10	15.6
	Anestezi	7	10.9
	Hipoestezi	1	1.5
	Tat değişikliği	1	1.5
	Hiperestezi	1	1.5
	Yok	54	84.4

GKR öncesi ve sonrasında uygulanan medikal, cerrahi ve diğer minimal invaziv işlemlerin olup olmamasına göre hasta sayılarına bakıldı. GKR öncesinde herhangi bir tedavi alan hasta sayısı 31 (%48,4), almayan hasta sayısı 33 (%51,6)tür. GKR sonrası tedavi alan hasta sayısı 53 (%84,1), almayan hasta sayısı 11 (%15,9)dir. 9 hastada bu etkilerle ilgili eks olması ve herhangi bir hastane veritabanı bilgisine ulaşamadığı için bu değişkenden bu hastalar çıkarıldı. Veriler Tablo 8’de gösterilmiştir.

**Tablo 8.GKR Öncesi ve Sonrasında Ek Tedavi Varlığına İlişkin Bulgular**

		<b>n</b>	<b>%</b>
GKR öncesi tedavi	Var	31	48.4
	Yok	33	51.6
GKR sonrası tedavi	Var	53	84.1
	Yok	11	15.9

TN tanısıyla GKR yaptığımız bazı hastalarda ek patolojilere de rastlanmıştır. Bu patolojiler MS ve menenjiom olmuştur. Toplam 7 hastada (%10,9) ek patoloji görülürken bunların sadece 1'inde (%1,5) MS görülmüştür. 57 hastada (%89,1) herhangi bir ek patolojiye rastlanmamıştır. Veriler Tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9. Ek Patoloji Varlığına İlişkin Bulgular**

		<b>n</b>	<b>%</b>
Ek Patoloji	Var	7	10.9
	Yok	57	89.1

Hastaların GKR öncesi ve sonrası VAS skorlarına bakıldı. GKR öncesi tüm hastaların VAS skorları 8-10 aralığında olduğu görüldü. GKR sonrası ise VAS skoru 0-3 aralığına gerileyen 48 hasta (%75), 4-7 aralığına gerileyen 10 hasta (%15,6), 8-10 aralığında kalan ise 6 hasta (%9,4) olmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası VAS skorları karşılaştırıldığında tedavi yanıt açısından anlamlı bir farklılık olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Tablo 10'da veriler gösterilmiştir.

**Tablo 10. GKR Öncesi ve Sonrası VAS Skorlarının Karşılaştırılması**

		<b>n</b>	<b>%</b>
GKR öncesi VAS	8-10	64	100
	4-7	0	0
	0-3	0	0
GKR sonrası VAS	8-10	6	9.4
	4-7	10	15.6
	0-3	48	75

Hastaların GKR öncesi ve sonrası BNI skorlarına bakıldı. GKR öncesi BNI skoru I-III aralığında olan 3 hasta (%4,6), IV-V olan 61 hasta (%95,4) olduğu görüldü. GKR sonrası ise BNI skoru I-III aralığına gerileyen hasta sayısı 56 (%87,5) olurken IV-V olan 8 hasta (%12,5) vardı. 8-10 aralığında kalan ise 6 hasta (%9,4) olmuştur. P değeri hesaplandığında ( $p<0.05$ ) tedavi öncesi ve sonrası BNI skorları arasında anlamlı bir farklılık olduğu görüldü. Veriler Tablo 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 11. GKR Öncesi ve Sonrası BNI Skorlarının Karşılaştırılması**

		<b>n</b>	<b>%</b>
GKR öncesi BNI	IV-V	61	95.4
	I-III	3	4.6
GKR sonrası BNI	IV-V	8	12.5
	I-III	56	87.5

Cinsiyet ile GKR öncesi ve sonrası VAS değişimleri karşılaştırıldığında binom testi uygulanarak hesaplanan p değerlerine göre kadın ve erkekler arasında VAS skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (kadın  $p=0.95$ , erkek  $p=0.70$ ). Veriler Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12. Cinsiyet ile GKR Öncesi ve Sonrası VAS Değişimlerinin İlişkisi**

		<b>n</b>	<b>%</b>	
Kadın	GKR öncesi VAS	8-10	47	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	6	13

Tablo 12.Devam

	GKR sonrası VAS	4-7	8	17.4
		0-3	33	69.6
Erkek	GKR öncesi VAS	8-10	17	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
			<b>n</b>	<b>%</b>
	GKR sonrası VAS	8-10	0	0
		4-7	2	11.8
		0-3	15	88.2

Çalışmamızda, kadın ve erkek gruplarında BNI değişimlerinin cinsiyetler arasında anlamlı bir fark olup olmadığı analiz edilmiştir. Kadınlar arasında, GKR öncesi BNI IV-V kategorisindeki bireylerin büyük bir kısmı (95.7%) tedavi sonrası I-III kategorisine geçiş yapmıştır. Buna karşılık, GKR sonrası BNI sonuçlarında, kadınların %82,6'sı I-III kategorisine düşerken, yalnızca %17,4'ü IV-V kategorisinde kalmıştır. Bu değişim, kadınlarda tedavi sonrasında anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermektedir ( $p= 9.02 \times 10^{-16}$ ).

Erkeklerde ise, tüm bireyler (%100) GKR öncesi BNI IV-V kategorisindeyken, GKR sonrası BNI'de hiçbir birey IV-V kategorisinde kalmamış ve tamamı (%100) I-III kategorisine geçiş yapmıştır. Erkeklerdeki bu değişim de anlamlı bir iyileşme gösterdiği kadar, kadınlarla karşılaştırıldığında daha belirgin bir dönüşüm yaşanmıştır ( $p= 8.57 \times 10^{-10}$ ). Veriler Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Cinsiyet ile GKR Öncesi ve Sonrası BNI Değişimlerinin İlişkisi

			n	%
Kadın	GKR öncesi BNI	IV-V	45	95.7
		I-III	2	4.3
	GKR sonrası BNI	IV-V	8	17.4
		I-III	39	82.6
Erkek	GKR öncesi BNI	IV-V	17	100
		I-III	0	0
	GKR sonrası BNI	IV-V	0	0
		I-III	17	100

Yaş gruplarına göre GKR öncesi ve sonrası VAS değişimlerine bakıldığında 20-40 yaş grubunda, GKR öncesi yüksek (VAS:8-10) ağrı seviyelerine sahip olan bireylerin tamamı (%100) tedavi sonrası düşük (VAS:0-3) ağrı seviyesine geçmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda, bu değişim anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.0079$ ). 41-60 yaş grubunda ise, GKR öncesi yüksek (VAS:8-10) ağrı seviyelerinde olan bireylerin büyük kısmı tedavi sonrası düşük (VAS:0-3) ağrı seviyelerine geçmiştir. 21 kişilik bu gruptan sadece 3 kişi yüksek ağrı seviyesinde kalırken, diğerleri tedavi sonrası VAS:0-3 seviyelerine düşmüştür. Bu değişim, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve tedavi etkinliği bu yaş grubunda da gözlemlenmiştir ( $p = 7.03 \times 10^{-8}$ ). 61 yaş ve üzeri grupta da tedavi öncesi yüksek (VAS:8-10) ağrı seviyelerine sahip olan bireylerin büyük çoğunluğu, tedavi sonrası düşük ağrı seviyelerine inmiştir. Tedavi sonrası sadece 3 birey yüksek ağrı seviyesinde kalırken, geri kalan bireylerin tamamı düşük ağrı seviyelerine geçmiştir. Bu değişim, istatistiksel olarak son derece anlamlı bulunmuştur ( $p = 1.22 \times 10^{-16}$ ). Veriler tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14.Yaş Dağılımı ile GKR Öncesi ve Sonrası VAS değişimlerinin İlişkisi

			n	%
20-40 yaş	GKR öncesi VAS	8-10	5	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	0	0
		4-7	0	0
		0-3	5	100
41-60 yaş	GKR öncesi VAS	8-10	21	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	3	14.3
		4-7	4	19
		0-3	14	66.7
61 yaş ve üstü	GKR öncesi VAS	8-10	38	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	3	8.1
		4-7	6	16.2
		0-3	29	75.7

Yaş gruplarına göre BNI değişimlerinin yapılan analiz sonuçlarına göre 20-40 yaş grubunda BNI değişimi istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.0079$ ). GKR sonrası tüm bireyler I-III kategorisine geçmiştir, bu da tedavinin etkinliğini gösterir. 41-60 yaş grubunda da BNI değişimi anlamlıdır ( $p= 5.75 \times 10^{-6}$ ). GKR sonrası, yüksek BNI kategorisinde kalan 4 kişiye karşılık, 17 kişi I-III kategorisine geçmiştir. 61 yaş ve üzeri grupta da BNI değişimi son derece anlamlıdır ( $p= 3.25 \times 10^{-17}$ ). GKR sonrası, 34 kişi I-III kategorisine geçerken, yalnızca 4 kişi IV-V kategorisinde kalmıştır. Veriler Tablo 15’te gösterilmiştir.

**Tablo 15. Yaş Dağılımı ile GKR Öncesi ve Sonrası BNI Değişimi**

			<b>n</b>	<b>%</b>
20-40 yaş	GKR öncesi BNI	IV-V	5	100
		I-III	0	0
	GKR sonrası BNI	IV-V	0	0
		I-III	5	100
41-60 yaş	GKR öncesi BNI	IV-V	19	90.5
		I-III	2	9.5
	GKR sonrası BNI	IV-V	4	19
		I-III	17	81
61 yaş ve üstü	GKR öncesi BNI	IV-V	38	100
		I-III	0	0
	GK sonrası BNI	IV-V	4	10.8
		I-III	34	89.2



Çalışmamızda, TN tedavisinde uygulanan GKR etkisi, sol taraf tutulum ve sağ taraf tutulum gruplarına göre değerlendirildi. Her iki grup için de VAS skorlarındaki değişimler incelenmiş ve tedavi sonrası anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Sol Taraf Tutulumu: GKR öncesi yüksek ağrı seviyelerinde (VAS:8-10) olan tüm hastalar (%100) tedavi sonrası düşük ağrı seviyelerine (VAS:0-3) geçmiştir. Tedavi sonrası, sadece 3 hasta yüksek ağrı seviyesinde (VAS 8-10) kalırken, büyük bir kısmı (%66,7) VAS:0-3 seviyelerine inmiştir. İstatistiksel analiz sonucunda, bu değişim son derece anlamlı bulunmuş olup ( $p= 1.11 \times 10^{-13}$ ), tedavinin etkinliği net bir şekilde ortaya çıkmıştır. Sağ Taraf Tutulumu: GKR öncesi sağ tarafta yüksek ağrı seviyeleri (VAS:8-10) olan 30 hastanın tamamı tedavi sonrası ağrının azaldığını bildirmiştir. Tedavi sonrası, yalnızca 3 hasta yüksek ağrı seviyesinde (VAS:8-10) kalırken, 25 hasta (%83,3) düşük ağrı seviyelerine (VAS:0-3) düşmüştür. Sağ taraf tutulumda da benzer şekilde, VAS değişimi anlamlı olarak bulunmuş ve tedavinin sağladığı iyileşme doğrulanmıştır ( $p= 1.88 \times 10^{-13}$ ). Veriler tablo 16'da gösterilmiştir.

**Tablo 16. Taraf Tutulumu ile GKR Öncesi ve Sonrası VAS Değişimlerinin İlişkisi**

			n	%
Sol Taraf Tutulumu	GKR öncesi VAS	8-10	34	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	3	9.1
		4-7	8	24.2
		0-3	23	66.7
Sağ Taraf Tutulumu	GKR öncesi VAS	8-10	30	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0

Tablo 16.Devam

Sağ Taraf Tutulumu	GKR sonrası VAS	8-10	3	10
		4-7	2	6.7
		0-3	25	83.3

Hastaların taraf tutulumu GKR öncesi ve sonrasında karşılaştırılıp BNI değişimlerine bakıldığında; GKR öncesi, sol taraf tutulumlu hastaların büyük bir kısmı (%97) IV-V kategorisindeyken, GKR sonrası bu hastaların %87,9'u I-III kategorisine geçiş yapmıştır. Bu değişim, istatistiksel olarak son derece anlamlı bulunmuş olup ( $p=1.44 \times 10^{-13}$ ), tedavi sonrası sol taraf tutulumlu hastalarda belirgin bir iyileşme sağlanmıştır. GKR öncesi, sağ taraf tutulumlu hastaların %96,7'si IV-V kategorisindeyken, tedavi sonrası %86,7'si I-III kategorisine geçmiştir. Sağ taraf tutulumda da benzer şekilde, BNI değişimi anlamlı bulunmuş ve tedavi etkinliği bu grupta da gözlemlenmiştir ( $p=1.88 \times 10^{-11}$ ). Veriler Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 17.Taraf Tutulumu ile GKR Öncesi ve Sonrası BNI Değişimi

			n	%
Sol Taraf Tutulumu	GKR öncesi BNI	IV-V	33	97
		I-III	1	3
	GKR sonrası BNI	IV-V	4	12.1
		I-III	30	87.9
Sol Taraf Tutulumu	GKR öncesi BNI	IV-V	29	96.7
		I-III	1	3.3
	GKR sonrası BNI	IV-V	4	13.3
		I-III	26	86.7

Çalışmamızda, hastaların V1, V2 ve V3 dal tutulumlarına göre VAS skorlarındaki değişimler incelenmiş ve tedavi sonrası belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir. GKR öncesi, V1 dalı tutulumlu hastaların tamamı (%100) yüksek (VAS 8-10) ağrı seviyelerinde bulunurken, tedavi sonrası, %69,6'sı düşük ağrı seviyelerine (VAS 0-3) geçmiştir. Bu değişim, istatistiksel olarak son derece anlamlı bulunmuş olup ( $p=1.66\times 10^{-9}$ ), tedavi sonrası ağrı seviyelerinde büyük bir azalma sağlanmıştır. GKR öncesi, V2 dalı tutulumlu hastaların tamamı (100%) yüksek ağrı seviyelerinde (VAS 8-10) bulunurken, tedavi sonrası %67,5'i düşük ağrı seviyelerine (VAS 0-3) geçmiştir. VAS değişimi anlamlı olarak bulunmuş ( $p= 1.94\times 10^{-16}$ ) ve tedavi sonrası belirgin bir iyileşme sağlanmıştır. GKR öncesi, V3 dalı tutulumlu hastaların %100'ü yüksek ağrı seviyelerindeyken, tedavi sonrası %79,1'i düşük ağrı seviyelerine (VAS 0-3) inmiştir. VAS değişimi son derece anlamlı bulunmuş ( $p= 2.49\times 10^{-20}$ ) ve tedavi sonrasında belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir. Veriler Tablo 18'de gösterilmiştir.

**Tablo 18. Dal Tutulumu ile GKR Öncesi ve Sonrası VAS Değişimi**

			<b>n</b>	<b>%</b>
V1 dalı tutulumu olanlar	GKR öncesi VAS	8-10	24	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	3	13
		4-7	4	17.4
		0-3	17	69.6
V2 dalı tutulumu olanlar	GKR öncesi VAS	8-10	45	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0

Tablo 18.Devam

			n	%
V2 dalı tutulumu olanlar	GKR sonrası VAS	8-10	5	12.5
		4-7	8	20
		0-3	28	67.5
V3 dalı tutulumu olanlar	GKR öncesi VAS	8-10	43	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
V3 dalı tutulumu olanlar	GKR sonrası VAS	8-10	2	4.7
		4-7	7	16.3
		0-3	34	79.1

Hastaların V1, V2 ve V3 dal tutulumlarına göre BNI skorlarındaki değişimler incelendiğinde GKR öncesi, V1 dalı tutulumlu hastaların tamamı (%100) IV-V kategorisindeyken, tedavi sonrası, %87'si I-III kategorisine geçiş yapmıştır. BNI değişimi son derece anlamlı bulunmuş olup ( $p = 6.32 \times 10^{-10}$ ), tedavi sonrası ağrı seviyelerinde büyük bir azalma sağlanmıştır. GKR öncesi, V2 dalı tutulumlu hastaların %97,5'i IV-V kategorisindeyken, tedavi sonrası %85'i I-III kategorisine geçiş yapmıştır. Bu değişim de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ( $p = 5.33 \times 10^{-15}$ ) ve tedavinin etkinliği doğrulanmıştır. GKR öncesi, V3 dalı tutulumlu hastaların %97,7'si IV-V kategorisindeyken, tedavi sonrası %90,7'si I-III kategorisine geçmiştir. BNI değişimi son derece anlamlı bulunmuş ( $p = 1.97 \times 10^{-18}$ ) ve tedavi sonrasında belirgin bir iyileşme gözlemlenmiştir. Veriler Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Dal Tutulumu ile GKR Öncesi ve Sonrası BNI Değişimi

			n	%
V1 dalı tutulumu olanlar	GK öncesi BNI	IV-V	23	100
		I-III	0	0
	GK sonrası BNI	IV-V	3	87
		I-III	20	13
V2 dalı tutulumu olanlar	GK öncesi BNI	IV-V	39	97.5
		I-III	1	2.5
	GK sonrası BNI	IV-V	6	15
		I-III	34	85
V3 dalı tutulumu olanlar	GKR öncesi BNI	IV-V	42	97.7
		I-III	1	2.3
	GKR sonrası BNI	IV-V	4	9.3
		I-III	39	90.7

Çalışmada GKR öncesi ve sonrasında ek tedavi alan ve almayan hastalar VAS değişimleri açısından değerlendirildiğinde ek tedavi almış grup için VAS değişimi son derece anlamlıdır ( $p = 5.21 \times 10^{-10}$ ). GKR sonrası, hastaların büyük bir kısmı (87.9%) düşük ağrı seviyelerine (VAS 0-3) geçmiştir. Ek tedavi almayan grupta da VAS değişimi son derece anlamlı bulunmuş ( $p = 3.95 \times 10^{-17}$ ) ve tedavi sonrası %100 oranında hastalar düşük ağrı seviyelerine (VAS 0-3) geçiş yapmıştır. Veriler Tablo 20’de gösterilmektedir.

Tablo 20. **GKR Öncesi ve Sonrasındaki Ek Tedavi Varlığının VAS Değişimlerine Etkisi**

			<b>n</b>	<b>%</b>	
GKR Öncesi Tedavi Almış olanlar	GKR öncesi VAS	8-10	30	100	
		4-7	0	0	
		0-3	0	0	
	GKR sonrası VAS	8-10	5	16.7	
		4-7	7	23.3	
		0-3	18	60	
	GKR Öncesi Tedavi Almamış olanlar	GKR öncesi VAS	8-10	33	100
			4-7	0	0
			0-3	0	0
GKR sonrası VAS		8-10	1	3	
		4-7	3	9.1	
		0-3	29	87.9	
GKR Sonrası Tedavi Almış olanlar		GKR öncesi VAS	8-10	53	100
			4-7	0	0
			0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	6	11.3	
		4-7	10	18.9	
		0-3	37	69.8	

Tablo 20.Devam

			n	%
GKR Sonrası Tedavi Almamış olanlar	GKR öncesi VAS	8-10	10	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
GKR sonrası VAS		8-10	0	0
GKR Sonrası Tedavi Almamış olanlar	GKR sonrası VAS	4-7	0	0
		0-3	10	100

Çalışmada GKR öncesi ve sonrasında ek tedavi alan ve almayan hastalar BNI değişimleri açısından değerlendirildiğinde ek tedavi alan grup için BNI değişimi son derece anlamlıdır ( $p=1.43 \times 10^{-9}$ ). GKR sonrası, IV-V kategorisinde olan hastaların büyük kısmı (83.3%) I-III kategorisine geçmiştir. Ek tedavi almayan grupta da BNI değişimi son derece anlamlı bulunmuş ( $p=1.98 \times 10^{-15}$ ) ve tedavi sonrası %90,9'u I-III kategorisine geçiş yapmıştır. Veriler Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21.GKR Öncesi ve Sonrasındaki Ek Tedavi Varlığının BNI Değişimlerine Etkisi

			n	%
GKR Öncesi Tedavi Var	GKR öncesi BNI	IV-V	28	93.3
		I-III	2	6.7
GKR sonrası Tedavi Var	GKR sonrası BNI	IV-V	5	16.7
		I-III	25	83.3

Tablo 21.Devam

			n	%
GKR Öncesi Tedavi Yok	GKR öncesi BNI	IV-V	33	100
		I-III	0	0
	GKR sonrası BNI	IV-V	3	9.1
		I-III	30	90.9
GKR Sonrası Tedavi Var	GKR öncesi BNI	IV-V	52	98.1
		I-III	1	1.9
	GKR sonrası BNI	IV-V	8	15.1
		I-III	45	84.9
GKR Sonrası Tedavi Yok	GKR öncesi BNI	IV-V	9	90
		I-III	1	10
GKR Sonrası Tedavi Yok	GK sonrası BNI	IV-V	0	0
		I-III	10	100

Hastaların GKR öncesine kadar geçen hastalık süresine göre VAS değişimlerine bakıldığında 0-1 yıl hastalık süresi olan grupta VAS değişimi anlamlıdır ( $p = 0.0047$ ). GKR sonrası, hastaların çoğu düşük ağrı seviyelerine (VAS 0-3) geçmiştir. 2-5 yıl hastalık süresi olan grupta da VAS değişimi son derece anlamlı bulunmuş ( $p = 9.47 \times 10^{-14}$ ) ve tedavi sonrası hastaların büyük kısmı düşük ağrı seviyelerine geçmiştir. 6-10 yıl hastalık süresi olan grup için de VAS değişimi anlamlı bulunmuş ( $p = 9.77 \times 10^{-7}$ ) ve tedavi sonrası hastaların çoğu düşük ağrı seviyelerine inmiştir. 11 yıl ve üstü hastalık süresi olan grupta da VAS değişimi son derece anlamlıdır ( $p =$



$2.54 \times 10^{-11}$ ) ve tedavi sonrası %100'ü düşük ağrı seviyelerine geçmiştir. Veriler Tablo 22'de gösterilmiştir.

Tablo 22. Hastalık Sürelerinin VAS Değişimlerine Etkisi

Hastalık süresi			n	%
0-1 yıl	GKR öncesi VAS	8-10	7	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	1	14.3
0-1 yıl	GKR sonrası VAS	4-7	1	14.3
		0-3	5	71.4
2-5 yıl	GKR öncesi VAS	8-10	31	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	2	8.5
		4-7	6	19.4
		0-3	23	74.2
6-10 yıl	GKR öncesi VAS	8-10	17	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	3	17.6

Tablo 22.Devam

			n	%
6-10 yıl	GKR sonrası VAS	4-7	1	5.9
		0-3	13	76.5
11 yıl ve üstü	GKR öncesi VAS	8-10	8	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	0	0
		4-7	2	25
11 yıl ve üstü	GKR sonrası VAS	0-3	6	75

Çalışmada hastaların GKR öncesine kadar geçen hastalık süresine göre BNI değişimlerine bakıldığında 0-1 yıl hastalık süresi olan grupta BNI değişimi anlamlıdır ( $p = 0.0047$ ). GKR sonrası, hastaların çoğu düşük ağrı seviyelerine (BNI 0-3) geçmiştir. 2-5 yıl hastalık süresi olan grupta BNI değişimi son derece anlamlıdır ( $p = 2.25 \times 10^{-13}$ ) ve tedavi sonrası hastaların büyük kısmı düşük ağrı seviyelerine geçmiştir. 6-10 yıl hastalık süresi olan grup için BNI değişimi anlamlıdır ( $p = 8.60 \times 10^{-5}$ ) ve tedavi sonrası hastaların çoğu düşük ağrı seviyelerine inmiştir. 11 yıl ve üstü hastalık süresi: Bu grupta da BNI değişimi son derece anlamlıdır ( $p = 0.00016$ ) ve tedavi sonrası %100'ü düşük ağrı seviyelerine geçmiştir. Veriler Tablo 23'te gösterilmiştir.

Tablo 23.Hastalık Sürelerinin BNI Değişimlerine Etkisi

Hastalık Süresi			n	%
0-1 yıl	GKR öncesi BNI	IV-V	7	100

Tablo 23.Devam

			n	%
			0	0
			1	14.3
			6	85.7
2-5 yıl	GKR öncesi BNI	IV-V	31	100
		I-III	0	0
	GKR sonrası BNI	IV-V	4	12.9
		I-III	27	87.1
6-10 yıl	GKR öncesi BNI	IV-V	15	88.2
		I-III	2	11.8
	GKR sonrası BNI	IV-V	3	17.6
		I-III	14	82.4
11 yıl ve üstü	GKR öncesi BNI	IV-V	8	100
		I-III	0	0
	GKR sonrası BNI	IV-V	0	0
		I-III	8	100

Çalışmada hastaların yan etki varlığına göre VAS değişimlerine bakıldığında yan etki görülen grup için VAS değişimi son derece anlamlı bulunmuş ( $p = 4.11 \times 10^{-5}$ ). GKR sonrası, hastaların çoğu düşük ağrı seviyelerine (VAS 0-3) geçmiştir. Yan etki görülmeyen grupta da VAS değişimi son derece anlamlı bulunmuş

( $p = 1.48 \times 10^{-24}$ ) ve tedavi sonrası hastaların büyük kısmı düşük ağrı seviyelerine geçmiştir. Veriler Tablo 24’te gösterilmiştir.

**Tablo 24. Yan Etki Varlığına Göre VAS Değişimlerine Etkisi**

			<b>n</b>	<b>%</b>
Yan Etki Görülenler	GKR öncesi VAS	8-10	9	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	0	0
		4-7	1	11.1
		0-3	0	0
Yan Etki Görülenler	GKR sonrası VAS	0-3	8	88.9
Yan Etki Görülmeyenler	GKR öncesi VAS	8-10	54	100
		4-7	0	0
		0-3	0	0
	GKR sonrası VAS	8-10	6	11.1
		4-7	9	16.7
		0-3	39	72.2

Hastaların yan etki varlığına göre BNI değişimlerine bakıldığında yan etki görülen grup için BNI değişimi anlamlıdır ( $p = 0.0034$ ). GKR sonrası, IV-V kategorisinde olan hastaların çoğu (88.9%) I-III kategorisine geçmiştir. Yan etki

görülmeyen grupta da BNI değişimi son derece anlamlıdır ( $p = 1.50 \times 10^{-24}$ ) ve tedavi sonrası %87'si düşük ağrı seviyelerine geçiş yapmıştır. Veriler Tablo 25'te gösterilmiştir.

**Tablo 25. Yan Etki Varlığına Göre BNI Değişimlerine Etkisi**

			<b>n</b>	<b>%</b>
Yan Etki Görülenler	GKR öncesi BNI	IV-V	8	88.9
		I-III	1	11.1
	GKR sonrası BNI	IV-V	1	11.1
		I-III	8	88.9
Yan Etki Görülmeyenler GKR öncesi BNI			53	98.1
Yan Etki Görülmeyenler	GKR öncesi BNI	I-III	1	1.9
		IV-V	7	13
		I-III	47	87

Yan etki varlığının cinsiyete göre dağılımına baktığımızda kadın hastaların %15,2'sinde erkek hastaların ise %16,7'sinde yan etki görülürken 39 kadın hastada (84.8), 15 erkek hastada (%83,3) yan etki görülmemiştir. Fisher's Exact Testi sonuçlarına göre yan etki görülen ve görülmeyen hastalar arasında cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p = 1.0$ ) Veriler Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Yan Etki Varlığının Cinsiyete göre Dağılımı

		n	%
Yan Etki Görülenler.	Kadın	7	15.2
	Erkek	3	16.7
Yan Etki Görülmeyenler	Kadın	39	84.8
	Erkek	15	83.3

Yan etki görülen ve görülmeyen hastaların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p = 0.00298$ ). Veriler Tablo 27’de gösterilmiştir.

Tablo 27. Yan Etki Varlığının Yaş Gruplarına göre Dağılımı

		n	%
Yan Etki Görülenler	20-40 yaş	3	60
	41-60 yaş	5	23.8

Tablo 24.Devam

		n	%
Yan Etki Görülenler	61 yaş ve üstü	2	5.3
Yan Etki Görülmeyenler	20-40 yaş	2	40
	41-60 yaş	16	76.2
	61 yaş ve üstü	36	94.7

Çalışmada cinsiyetin yaş gruplarına göre dağılımında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ( $p = 0.507$ ). Veriler Tablo 28’de gösterilmiştir.

**Tablo 28. Cinsiyetin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı**

		<b>n</b>	<b>%</b>
Kadın	20-40 yaş	4	7.5
	41-60 yaş	18	34
	61 yaş ve üstü	31	58.5
Erkek	20-40 yaş	2	10
	41-60 yaş	4	20
	61 yaş ve üstü	14	70

## 5. TARTIŞMA

Trigeminal nevralji, yüz bölgesinde şiddetli, keskin ağrılara yol açan bir hastalıktır ve genellikle trigeminal sinirin köklerinde meydana gelen vasküler sıkışmalar ya da sinir hasarları nedeniyle gelişir. TN' nin tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır; bunlar arasında ilaç tedavisi, MVD ve son yıllarda yaygınlaşan GKR bulunmaktadır. GKR, stereotaktik radyocerrahi bir tedavi yöntemi olup, noninvaziv olması nedeniyle cerrahi müdahaleye uygun olmayan hastalar için tercih edilmektedir.

Trigeminal nevralji , özellikle ağrı şiddeti ve hastaların yaşam kalitesine olan olumsuz etkileri nedeniyle literatürde en yoğun tartışılan nörolojik hastalıklardan biridir. TN' li hastalarda, ağrı yönetimi ve tedavi başarısı büyük ölçüde kullanılan yöntemin etkinliğine ve yan etki profilinin tolere edilebilirliğine bağlıdır. Farmakolojik tedavilerin genellikle başlangıç aşamasında etkili olduğu, ancak uzun süreli kullanımda etkinliğinin azaldığı ve yan etkilerin arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin, karbamazepin ve okskarbazepin, TN tedavisinde birinci basamak ilaçlar olarak öne çıkmaktadır; ancak bu ilaçların uzun dönem etkinliği %50'ye kadar düşebilmekte ve ciddi yan etkiler nedeniyle hastaların %40'ında tedavi bırakılmaktadır (128,129). Bu bulgular, farmakolojik tedaviye dirençli hastalar için cerrahi yöntemlerin gerekliliğini vurgulamaktadır.

Gamma Knife radyocerrahisi, TN tedavisinde giderek daha fazla tercih edilen bir yöntemdir ve invaziv olmayan doğası, yüksek etkinlik oranları ve minimal komplikasyon profili ile dikkat çekmektedir. Literatürde, GKR'nin TN tedavisindeki etkinliği hem ağrı yönetiminde hem de hastaların yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme sağladığını ortaya koymaktadır. Özellikle 70-80 Gy aralığında uygulanan radyasyon dozlarının, trigeminal sinirde fibroz ve akson dejenerasyonu gibi histolojik değişikliklere yol açarak ağrıyı hafiflettiği gösterilmiştir (217,218).

Gamma Knife prosedürlerinin uzun vadeli sonuçları değerlendirildiğinde, ağrı kontrol oranlarının işlem sonrası 1 yıl içinde %84'e kadar çıktığı, ancak 5 yıl sonunda bu oranın %72-85'e düştüğü görülmektedir (144). Literatürde, GKR'nin nüks oranının daha düşük olması ve cerrahi prosedürlere kıyasla komplikasyon riskinin daha az



olması, bu yöntemi farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen hastalar için öncelikli bir seçenek haline getirmiştir (157). Ancak, bazı hastalarda ağrının tedaviden aylar sonra geri dönmesi, nükslerin yönetimi konusunda ileri araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Gamma Knife radyocerrahisi ile ilgili mevcut literatür, klasik TN hastalarında başarı oranlarının daha yüksek olduğunu ve nüks oranlarının idiyopatik veya sekonder TN hastalarına göre daha düşük olduğunu vurgulamaktadır (124,153). Bunun yanı sıra, MS gibi altta yatan nörolojik patolojilere sahip hastalarda GKR'nin etkinliğinin sınırlı olabileceği ve daha sık tekrar prosedürü gerektirebileceği belirtilmektedir (161).

Gamma Knife radyocerrahisinin diğer yöntemlerle karşılaştırılması da literatürde tartışılmıştır. MVD cerrahisi ile karşılaştırıldığında, GKR'nin invaziv olmaması ve daha az komplikasyon riski taşıması önemli avantajlar olarak görülmektedir. Ancak MVD'nin, genç ve genel sağlık durumu iyi olan hastalarda daha kalıcı çözümler sunduğu bildirilmiştir (157). Bunun yanı sıra, radyasyon kaynaklı nörolojik yan etkilerin minimize edilmesi amacıyla GKR prosedürlerinde kullanılan radyasyon dozlarının optimize edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (168).

Literatüre bakıldığında yapılan önemli çalışmalarda, GKR'nin TN üzerindeki etkileri kapsamlı bir şekilde ele alınmış ve tedavi sonrası ağrı azalmasının yanı sıra yan etkilerin genellikle geçici olduğu ve güvenli bir tedavi alternatifi sunduğu bildirilmiştir (225,226). GKR, genellikle ilaç tedavilerine dirençli hastalar için etkili bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte, yan etkiler, çoğunlukla duyuşsal kayıplar veya geçici yüz felci gibi sorunlar olmakla birlikte, bu etkiler genellikle kısa süreli ve komplikasyona yönelik tedavi sonrası gerileyicidir (227).

Yapılan bir araştırma GKR'ni MVD gibi cerrahi müdahalelerle karşılaştırarak her iki yöntemin de ağrı yönetiminde etkili olduğunu belirtmiş, ancak GKR'nin daha az invaziv olduğunu vurgulamıştır (227). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda, GKR etkinliğinin zamanla azaldığı ve tedavi sonrası yeniden ağrı başlama oranlarının yüksek olabileceği bildirilmiştir (227).

Bu çalışmada, GKR' nin TN üzerindeki etkisi, hasta örnekleme üzerinden değerlendirilmiştir. Çalışmamızda, VAS ve BNI gibi ağrı ölçütlerine dayalı olarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişiklikler incelenmiştir. VAS skorlarındaki azalma, BNI skorlarındaki iyileşme, GKR' nin TN tedavisindeki etkinliğini destekleyen önemli bulgulardır.

Çalışmamızda, tüm hastaların (%100) GKR öncesi VAS skoru 8-10 arasında iken GKR sonrası bu oran %9,4'e düşmüş olup VAS skoru 0-3 olan hasta oranının %75 olduğu gözlemlenmiştir. Bu, önceki araştırmalar tarafından bildirilen bulgularla paralellik göstermektedir (225,226). Yapılan bir çalışmada tedavi sonrası hastaların büyük kısmı düşük ağrı seviyelerine (VAS:0-3) geçmiştir ve bu bulgular bizim çalışmamızla da tutarlıdır (225). BNI skorları açısından da benzer sonuçlar elde edilmiştir; tedavi sonrası BNI IV-V kategorisindeki hastaların oranı düşerken (%95,4'ten %12,5'a), BNI I-III kategorisindeki hastaların oranı belirgin bir şekilde artmıştır (%4,6'dan %87,5'a). Bu da GKR' nin, TN hastalarında etkili bir ağrı yönetimi sağladığını gösteren güçlü bir bulgudur.

Çalışmamızda, yaşın ve cinsiyetin tedaviye yanıt üzerindeki etkisi incelenmiş ve bu faktörlerin tedavi sonuçları üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir ( $p>0.05$ ). Literatürdeki diğer çalışmalarda da yaş ve cinsiyetin tedavi sonuçları üzerinde belirgin bir fark yaratmadığı bildirilmiştir (225). Yaş grupları ve cinsiyet arasında fark olmadan tedaviye yanıtın benzer olduğu, GKR' nin tüm yaş gruplarında etkili bir seçenek sunduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızdaki bulgulara göre trigeminal nevralji erkeklere oranla kadınlarda daha fazla görülmektedir (K:%72,6 E:%27,4). Literatürde de bu oran 2:1 şeklindedir (31). Çalışmamızda GKR öncesi ve sonrası VAS ve BNI değişimlerine bakıldığında ise erkekler ve kadınlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Her iki grupta da ağrı skorlarında belirgin azalmalar görülmüştür.

Hastaların yaş dağılımına bakılacak olduğunda trigeminal nevralji daha çok yaşlılarda görülmektedir. Çalışmamızda 61 yaş ve üstü TN görülme oranı %61,6 olup literatürde de ortalama görülme yaşı 53'tür (32). Hastaların GKR öncesi ve sonrası

VAS ve BNI değişimlerine bakıldığında ise çalışmamızdaki her üç yaş grubunda da anlamlı şekilde bir iyileşme olduğu görülmüştür. 20-40 yaş arası hasta grubunun tamamı şiddetli ağrı durumundan iyi hale geçmiş olup diğer yaş gruplarında da anlamlı derece iyileşme gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda incelenen trigeminal nevralkji hastalarında daha çok sol taraflı yüz ağrısına sebep olan TN görülmektedir (%52,8). Literatüre bakıldığında ise bu oran %40'lara düşmekte olup daha çok sağ tarafı tutan TN görülmektedir (42,43). Hem sağ taraflı hem sol taraflı yüz ağrısına neden olan TN hastaları incelendiğinde iki grupta da ağrı skorlarında belirgin düşmeler olduğu çalışmamızda görülmüştür. Ancak iki grup arasında iyileşme açısından istatistiksel analiz yapıldığında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Tutulan trigeminal sinir dalına bakıldığında literatürde en sık V2 ve V3'ü etkilendiği görülmüştür (104,106). Çalışmamızda da V2 tutulumu %66,2 yine aynı şekilde V3 tutulumu %66,2'dir. Her üç dalın birlikte tutulumunun görüldüğü hasta oranı ise %17,6'dır. Literatürde de bu oran %0,3-18 arasında değişmektedir (104-106). Çalışmamızda V1 dalını etkileyen TN hastalarında düşük ağrı skorundaki (VAS:0-3) oran %69,6, V2 dalını etkileyen TN hastalarında düşük ağrı skorundaki (VAS:0-3) oran %67,5 olup bu oran en fazla V3'te görülerek %79,1 olmuştur.

Çalışmamızda, yan etkiler literatüre benzer şekilde hipoestezi, dizestezi gibi belirtilerle sınırlı kalmıştır (228). Yan etki görülen grupta da görülmeyen grupta da ağrı skorlarında belirgin azalmalar görülmüş olup GKR' ninTN tedavisinde iyileşmede etkin tedavi olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda Gamma Knife radyocerrahisi öncesi ve sonrası hastanın ek bir tedavi alıp almamasına bakıldığında tedavi etkisine belirgin bir fark olmadığı görülmüş ( $p>0,05$ ) olup her iki grubun da GKR sonrası ağrı skorlarında belirgin düşmeler yaşanmıştır.

Hastalık sürelerine bakıldığında (0-1 yıl, 2-5 yıl, 6-10 yıl, 11 yıl ve üstü) tüm gruplarda VAS ve BNI değişimlerinde anlamlı değişimler gözükmemektedir.

Bu çalışmanın sınırlamaları arasında, hasta sayısının sınırlı olması, uzun dönemli takiplerin eksikliği ve farklı alt gruplara dair daha detaylı analizlerin eksikliği yer almaktadır. Çalışmamızda kullanılan VAS ve BNI gibi ağrı ölçütlerinin subjektif değerlendirmelere dayalı olması, bazı hastalar için değişken sonuçlar doğurmuş olabilir. Gelecekte yapılacak çalışmaların daha geniş örneklem gruplarıyla ve uzun dönemli takiplerle yapılması gerektiğini vurgulamaktayız.

Ayrıca, GKR'nin diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırılması daha doğru sonuçlar elde edilmesine olanak sağlayacaktır. MVD, periferik blokajlar veya radiosensitizer kullanımı gibi farklı tedavi yöntemlerinin GK ile karşılaştırılması, tedavi seçeneklerinin daha iyi optimize edilmesine yardımcı olabilir. Gelecekteki çalışmaların, farklı alt gruplarda tedaviye yanıtları inceleyerek, tedavi protokollerinin kişiselleştirilmesini sağlayabileceği düşünülmektedir.

## 6.SONUÇ

Bu çalışmada, trigeminal nevralji tanısı almış ve Gamma Knife tedavisi gören 73 hastanın tedavi öncesi ve sonrası durumu incelenmiştir. Çalışma bulguları, hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, ağrı şiddetleri, sinir dalı tutulumu, yan etkiler ve tedaviye yanıt açısından değerlendirilmiştir.

### Hastaların Demografik Dağılımı

**Cinsiyet Dağılımı:** Çalışmaya dahil edilen hastaların %72,6'sı kadın ve %27,4'ü erkek olmuştur (Tablo 2). Cinsiyetler arasındaki dağılımda belirgin bir farklılık gözlemlenmemiştir.

**Yaş Dağılımı:** Çalışmaya dahil olan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı 20-40 yaş (6 hasta, %8,2), 41-60 yaş (22 hasta, %30,1) ve 61 yaş ve üstü (45 hasta, %61,6) şeklinde olmuştur (Tablo 3). Yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında 61 yaş ve üstü hasta grubunda diğer hasta gruplarına oranla daha çok TN nedeniyle GKR yapıldığı görülmüştür.

### Ağrı Durumu ve Trigeminal Sinir Dalı Tutulumu

**Ağrı Durumu:** Hastaların tedavi öncesindeki VAS skorları 8-10 arasında olup, tedavi sonrası çoğunluğu 0-3 aralığındaki ağrı seviyelerine gerilemiştir (Tablo 10). Bu değişim, GKR' nin ağrı üzerindeki etkinliğini güçlü bir şekilde desteklemektedir. Wilcoxon testi ile yapılan analizde, tedavi öncesi ve sonrası VAS skorları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

BNI skorları da tedavi öncesinde çoğunluğu IV-V (şiddetli ağrılı) kategorisinde yer alan hastaların tedavi sonrası I-III (iyi durumdaki) kategorilere geçiş yaptığı görülmüştür (Tablo 11). Ki-kare testi ile yapılan analizde, tedavi öncesi ve sonrası BNI skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

**Trigeminal Sinir Dalı Tutulumu:** V1, V2 ve V3 sinir dallarındaki tutulumu göre hastaların tedaviye yanıtları incelenmiştir. V1 dalı tutulumu olan hastalar, tedavi

sonrası %87'si düşük ağrı seviyelerine inmiştir. Benzer şekilde, V2 ve V3 dalı tutulumu olan hastalar için de tedavi sonrası ağrı seviyelerinde anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir (Tablo 18 ve Tablo 19). Bu bulgular, GKR' nin TN' nin tüm sinir dallarındaki etkisini önemli ölçüde azalttığını göstermektedir.

### **Hastalık Süresi ve Tedavi Yanıtı**

**Hastalık Süresi:** Hastaların hastalık sürelerine göre yapılan analizde, 0-1 yıl hastalık süresi olan grup, tedavi sonrası ağrı seviyelerinde anlamlı bir iyileşme göstermiştir (p = 0.0047). 2-5 yıl ve 6-10 yıl hastalık süresi olan gruplarda da benzer şekilde tedavi sonrası ağrı şiddetinde düşüş yaşanmıştır (p<0.05) (Tablo 22 ve Tablo 23).

### **Yan Etkiler**

GKR sonrasında yan etki görülme oranı %15,6 olarak belirlenmiştir. Anestezi, hipoestezi, tat değişikliği ve hiperestezi gibi yan etkiler gözlemlenmiştir (Tablo 7). Yan etki görülen hastaların çoğunun geçici olduğu gözlemlenmiştir. Yan etki görülen grupta VAS skorlarında %88,9'luk bir iyileşme yaşanırken, yan etki görülmeyen grupta bu oran %72,2 olarak kaydedilmiştir .

### **Ek Tedavi Alan ve Almayan Gruplar**

**Ek Tedavi Varlığı:** Ek tedavi alan hastalar, tedavi sonrası ağrı seviyelerinde daha belirgin bir azalma yaşamıştır (Tablo 20 ve Tablo 21). BNI değişimi ve VAS değişimi açısından ek tedavi alan grup ile almayan grup arasında yapılan karşılaştırmalar, ek tedavi alan hastaların tedaviye yanıtının daha belirgin olduğunu göstermektedir (p<0.05) .

### **Ek Patolojiler**

Çalışmada, TN nedeniyle GKR gören hastalarda ek patolojiler de incelenmiştir. MS ve menenjiom gibi ek patolojiler, tedavi sürecinde etkili olabilecek faktörler olarak

kaydedilmiştir. %10,9 hastada ek patoloji görülürken, çoğu hastada herhangi bir ek patoloji gözlemlenmemiştir (Tablo 9).

### **Sonuç ve Öneriler**

Bu çalışma, GKR TN tedavisindeki etkinliğini ve güvenliğini kanıtlamaktadır. Tedavi öncesi ve sonrası ağrı düzeylerinde önemli iyileşmeler gözlemlenmiştir. BNI ve VAS skoru değişimlerine dayalı olarak yapılan değerlendirmeler, tedavi sonrası ağrı seviyelerinin anlamlı bir şekilde düştüğünü ortaya koymaktadır. Ayrıca, yan etkilerin geçici ve yönetilebilir düzeyde kalması, GKR' nin güvenli bir tedavi alternatifi sunduğunu göstermektedir.

Geçici yan etkiler ve hastalık süresinin tedavi yanıtı üzerindeki etkisi gibi faktörler, daha geniş örneklem gruplarında yapılacak çalışmalarla daha iyi anlaşılabilir. Gelecekteki araştırmalar, tedaviye yanıtı etkileyen diğer genetik, çevresel ve klinik faktörleri daha ayrıntılı incelemelidir.

## 7.KAYNAKÇA

1. Zakrzewska, J. M., Wu, J., Mon-Williams, M., Phillips, N., & Pavitt, S. H. (2017). Evaluating the impact of trigeminal neuralgia. *Pain*, 158(6), 1166-1174. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000901>.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018). The international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
3. Warnick, R. E., Paddick, I., Mathieu, D., Adam, E., Iorio-Morin, C., Leduc, W., & Kondziolka, D. (2024). The relevance of biologically effective dose for pain relief and sensory dysfunction after Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: An 871-p.
4. Bendtsen, L., Zakrzewska, J. M., Abbott, J., Braschinsky, M., Di Stefano, G., Donnet, A., & Cruccu, G. (2019). European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *European Journal of Neurology*, 26(6), 831-849. <https://doi.org/10.1111/ene.1392>.
5. Cruccu, G., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., Scholz, J., Sindou, M., Svensson, P., & et al. (2016). Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*, 87(3), 220-228. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000000>.
6. Kim, J., Yu, J. W., Rim, J., Chang, W. S., & Jung, H. H. (2024). The role of Gamma Knife radiosurgery in trigeminal neuralgia management and technical considerations. *Neurofunction*, 20(1), 1-8.
7. Kondziolka, D., Perez, B., Flickinger, J. C., Habeck, M., & Lunsford, L. D. (1998). Gamma knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: results and expectations. *Archives of neurology*, 55(12), 1524-1529.



8. Régis, J., Tuleasca, C., Resseguier, N., Carron, R., Donnet, A., Gaudart, J., & et al. (2016). Long-term safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: A 497-patient historical cohort study. *Journal of Neurosurgery*, 124(4), .

9. Régis, J., Tuleasca, C., Resseguier, N., Carron, R., Donnet, A., Gaudart, J., & et al. (2016). Long-term safety and efficacy of Gamma Knife surgery in classical trigeminal neuralgia: A 497-patient historical cohort study. *Journal of Neurosurgery*, 124(4), .

10. Mousavi, S. H., Niranjani, A., Huang, M. J., Laghari, F. J., Shin, S. S., Mindlin, J. L., & et al. (2015). Early radiosurgery provides superior pain relief for trigeminal neuralgia patients. *Neurology*, 85(24), 2159-2165. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000000>.

11. Gambeta, E., Chichorro, J. G., & Zamponi, G. W. (2020). Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Molecular Pain*, 16. <https://doi.org/10.1177/1744806920901890>.

12. Teshome, A. A., Walle Ayehu, G., Ashagrie, B. K., Baye, N. D., Ayenew, A. A., Mengstie, M. A.,..... & Abate, A. W. (2024). Systematic review on the frequency of occurrence in nerve branches and the side of the face involved in trigeminal neuralgia and its .

13. Tölle, T., Dukes, E., & Sadosky, A. (2006). Patient burden of trigeminal neuralgia: Results from a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in six European countries. *Pain Practice*, 6(3), 153-160. <https://doi.org/10.1111/j>.

14. Juniper, R. P., & Glynn, C. J. (1999). Association between paroxysmal trigeminal neuralgia and atypical facial pain. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 37, 444-447. <https://doi.org/10.1054/bjom.1999.0135>.

15. Xu, R., Xie, M. E., & Jackson, C. M. (2021). Trigeminal neuralgia: Current approaches and emerging interventions. *Journal of Pain Research*, 14, 3437-3463. <https://doi.org/10.2147/JPR.S331036> .
16. Chen, Q., Yi, D. I., Perez, J. N. J., Liu, M., Chang, S. D., Barad, M. J., & et al. (2022). The molecular basis and pathophysiology of trigeminal neuralgia. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7). <https://doi.org/10.3390/ijms23073604>.
17. Gronseth, G., & et al. (2008). AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *European Journal of Neurology*, 15(10), 1013-1028. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02259.x>.
18. Spina, A., Mortini, P., Alemanno, F., Houdayer, E., & Iannaccone, S. (2017). Trigeminal neuralgia: Toward a multimodal approach. *World Neurosurgery*, 103, 220-230. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.03.126>.
19. Rose, F. C. (1993). European neurology from its beginnings until the 15th century: An overview. *Journal of the History of the Neurosciences*, 2(1), 21-44.
20. Rose, F. C. (1994). The neurology of ancient Greece—An overview. *Journal of the History of the Neurosciences*, 3(3), 237-260.
21. Stookey, B., & Ransohoff, J. (1959). *Trigeminal neuralgia: Its history and treatment*. Springfield, IL: Charles C. Thomas.
22. Dewhurst, K. (1957). A symposium on trigeminal neuralgia: With contributions by Locke, Sydenham, and other eminent seventeenth century physicians. *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences*, 12(1), 21–36.
23. Lewy, F. (1938). The first authentic case of major trigeminal neuralgia and some comments on the history of the disease. *Annals of Medical History*, 10(4), 247–250.

24. Rose, F. C. (1999). Trigeminal neuralgia. *Archives of Neurology*, 56(10), 1163–1164.
25. André, N. (1756). Observations pratiques sur les maladies de l'urètre et sur plusieurs faits convulsifs, & la guérison de plusieurs maladies chirurgicales, avec la décomposition d'un remède propre à réprimer la dissolution gangréneuse & conseruse, & à la .
26. Brown, J. A., Coursaget, C., Preul, M. C., & et al. (1999). Mercury water and cauterizing stones: Nicolas Andre and tic douloureux. *Journal of Neurosurgery*, 90(6), 977–981.
27. Pearce, J. M. (2003). Trigeminal neuralgia (Fothergill's disease) in the 17th and 18th centuries. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(12), 1688.
28. Fothergill, J. (1773). Of a painful affection of the face. In *Society of Physicians in London (Eds.), Medical observations and inquiries (Vol. 5, pp. 129–142)*. London: T. Cadell.
29. Wilkins, R. H., & Brody, I. A. (1969). Bell's palsy and Bell's phenomenon. *Archives of Neurology*, 21(6), 661–662.
30. Kolakowski, L., Pohl, H., Stieglitz, L., De Vere-Tyndall, A., Soyka, M. B., Räber-Jäggy, P., ... & Wegener, S. (2024). Interdisciplinary strategies for diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia. *Swiss Medical Weekly*, 154(7), 3460-3460.
31. El, Claudino, R. F., Piovesan, E. J., & Chichorro, J. G. (2020). Trigeminal neuralgia: Basic and clinical aspects. *Current Neuropharmacology*, 18(2), 109–119. <http://dx.doi.org/10.2174/1570159X17666191010094350>.
32. Maarbjerg, S., Gozalov, A., Olesen, J., & Bendtsen, L. (2014). Trigeminal neuralgia—a prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache*, 54(10), 1574–1582. <http://dx.doi.org/10.1111/head.12441>.

33. Mueller, D., Obermann, M., Yoon, M. S., et al. (2011). Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: A population-based study. *Cephalalgia*, 31(12), 1542–1548. <https://doi.org/10.1177/0333102411424619>.
34. Maarbjerg, S., Di Stefano, G., Bendtsen, L., & Cruccu, G. (2017). Trigeminal neuralgia—Diagnosis and treatment. *Cephalalgia*, 37(7), 648–657. <https://doi.org/10.1177/0333102416687280>.
35. Bendtsen, L., Zakrzewska, J. M., Heinskou, T. B., et al. (2020). Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *Lancet Neurology*, 19(9), 784–796. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30233-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30233-7).
36. Maarbjerg, S., Gozalov, A., Olesen, J., & Bendtsen, L. (2014). Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia-Evidence for different subtypes. *Headache*, 54(7), 1173–1183. <https://doi.org/10.1111/head.12384>.
37. Rasmussen, P. (1990). Facial pain II. A prospective survey of 1052 patients with a view of: Character of the attacks, onset, course, and character of pain. *Acta Neurochirurgica*, 107(2), 121–128. <https://doi.org/10.1007/BF01405790>.
38. Katusic, S., Beard, C. M., Bergstralh, E. J., & Kurland, L. T. (1990). Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Annals of Neurology*, 27(1), 89–95. <https://doi.org/10.1002/ana.410270114>.
39. Noguchi, T., Shimamoto, Y., & Fukuda, K. I. (2021). Clinical characteristics of trigeminal neuralgia in a dental hospital. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 21(5), 431–440. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2021.21.5.431>.
40. Ayele, B. A., Zewde, Y. Z., Degefa, M. T., & Mengesha, A. T. (2021). Data set for demography, clinical characteristics, and risk factors of trigeminal neuralgia patients in Addis Ababa, Ethiopia. .

41. Rehman, A., Abbas, I., Khan, S. A., Ahmed, E., Fatima, F., & Anwar, S. A. (2013). Spectrum of trigeminal neuralgia. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, 25(2), 168–171.
42. Lambriu, G., Zakrzewska, J., & Matharu, M. (2021). Trigeminal neuralgia: A practical guide. *Practical Neurology*, 21(5), 392–402. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002782>.
43. Jainkittivong, A., Aneksuk, V., & Langlais, R. P. (2012). Trigeminal neuralgia: A retrospective study of 188 Thai cases. *Gerodontology*, 29(1), e611–e617. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2011.00530.x>.
44. Hall, G. C., Carroll, D., Parry, D., & McQuay, H. J. (2006). Epidemiology and treatment of neuropathic pain: The UK primary care perspective. *Pain*, 122(1), 156–162. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.01.030>.
45. Ayele, B. A., Mengesha, A. T., & Zewde, Y. Z. (2020). Clinical characteristics and associated factors of trigeminal neuralgia: Experience from Addis Ababa, Ethiopia. *BMC Oral Health*, 20, 244. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01227-y>.
46. Noguchi, T., Shimamoto, Y., & Fukuda, K. I. (2021). Clinical characteristics of trigeminal neuralgia in a dental hospital. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine*, 21(5), 431-440. <https://doi.org/10.17245/jdapm.2021.21.5.431>.
47. Araya, E. I., Claudino, R. F., Piovesan, E. J., & Chichorro, J. G. (2020). Trigeminal neuralgia: Basic and clinical aspects. *Current Neuropharmacology*, 18(1), 109-119. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666191010094350>.
48. Katusic, S., Beard, C. M., Bergstralh, E. J., & Kurland, L. T. (1990). Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Annals of Neurology*, 27(1), 89-95. <https://doi.org/10.1002/ana.410270114>.

49. Rozen, T. D. (2004). Trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia. *Neurologic Clinics*, 22(1), 185-206. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(03\)00094-x](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(03)00094-x).
50. Hooge, J. P., & Redekop, W. K. (1995). Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology*, 45(7), 1294-1296. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.7.1294>.
51. Ziyodullayevna, HS (2024). TRİGEMİNAL NEVRALJİ, ETİYOLOJİ, KLİNİK, MUAYENE YÖNTEMLERİ VE TEDAVİ. *Tıp ve Yaşam Bilimi Dergisi* , 2 (4), 25-30.
52. Benoliel, R., Kahn, J., & Eliav, E. (2012). Peripherally painful traumatic trigeminal neuropathies. *Oral Diseases*, 18, 317–332.
53. Polycarpou, N., Ng, Y. L., Canavan, D., Moles, D. R., & Gulabivala, K. (2005). Prevalence of persistent pain after endodontic treatment and factors affecting its occurrence in cases with complete radiographic healing. *International Endodontic Journal*, 38,.
54. Baad-Hansen, L., & Benoliel, R. (2017). Neuropathic orofacial pain: Facts and fiction. *Cephalalgia*, 37, 670–679.
55. Kamolovich, K. K. (2024). Trigeminal Nerve at the Level of Exit Cranial Openings in the Pathogenesis of Classical Trigeminal Neuralgia. *International Journal of Integrative and Modern Medicine*, 2(6), 551-553.
56. Turk, B. U., Boluk, C., Ozdemir, A., & Diğerleri. (2021). Cervical discopathy in idiopathic trigeminal neuralgia: More than coincidence? *Egyptian Spine Journal*, 40, 53-64.
57. Chu, E., Trager, R., & Chen, A. (2022). Concurrent Bell's palsy and facial pain improving with multimodal chiropractic therapy: A case report and literature review. *American Journal of Case Reports*, 23, e937511.

58. Gotoh, S., Iwasaki, M., Kawabori, M., Niiya, Y., & Mabuchi, S. (2018). A case of onion-skin hemifacial dysesthesia caused by ossification of the cervical posterior longitudinal ligament. *No Shinkei Geka*, 46, 783-787.
59. Francois, E. L., Clark, N. J., & Freedman, B. A. (2019). Facial numbness and paresthesias resolved with anterior cervical decompression and fusion: A report of 3 cases. *JBJS Case Connector*, 9, e0294.
60. Kuraishi, K., Mizuno, M., Furukawa, K., & Suzuki, H. (2016). Onion-skin hemifacial dysesthesia successfully treated with C2–4 anterior cervical decompression and fusion: A case report. *NMC Case Reports Journal*, 3, 45-47.
61. Kawabori, M., Hida, K., Yano, S., & Iwasaki, Y. (2009). Cervicogenic headache caused by lower cervical spondylosis. *No Shinkei Geka*, 37(5), 491-495.
62. Fredriksen, T. A., Salvesen, R., Stolt-Nielsen, A., & Sjaastad, O. (1999). Cervicogenic headache: Long-term postoperative follow-up. *Cephalalgia*, 19(12), 897-900.
63. Moore, K. L., & Agur, A. M. (2015). *Moore's essential clinical anatomy* (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
64. Drake, T., Vogl, W., & Mitchell, A. (2014). *Gray's anatomy for students* (4th ed.). Elsevier.
65. Go, J. L., Kim, P. E., & Zee, C. S. (2001). The trigeminal nerve. In *Seminars in ultrasound, CT and MRI* (pp. 502-520). WB Saunders.
66. Shankland, W. E., II. (2001). The trigeminal nerve. Part IV: The mandibular division. *Cranio*, 19(3), 153-161.
67. De Marco, J., & Hesselink, J. (1993). Trigeminal neuropathy. *Neuroimaging Clinics of North America*, 3, 105-128.

68. Al-Mefty, O., Ayoubi, S., & Gaber, E. (2002). Trigeminal schwannomas: Removal of dumbbell-shaped tumors through the expanded Meckel cave and outcomes of cranial nerve function. *Journal of Neurosurgery*, 96(3), 453-463.
69. Taner, D., Atasever, A., & Durgun, B. (2002). *Fonksiyonel nöroanatomi*. Ankara: Özkan Matbaacılık.
70. Edvinsson, J. C. A., Vigano, A., Alekseeva, A., Alieva, E., Arruda, R., De Luca, C., et al. (2020). The fifth cranial nerve in headaches. *The Journal of Headache and Pain*, 21(1), 65.
71. Bähr, M., Frotscher, M., & Duus, P. (2005). *Duus' topical diagnosis in neurology: Anatomy, physiology, signs, symptoms (4th completely revised ed.)*. Stuttgart; New York: Thieme. xiv, 517 p.
72. Joo, W., Yoshioka, F., Funaki, T., Mizokami, K., & Rhoton, A. L., Jr. (2014). Microsurgical anatomy of the trigeminal nerve. *Clinical Anatomy*, 27(1), 61-88.
73. Yıldırım, M. (2013). *Resimli sistematik anatomi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 789-791 p.
74. Kamel, H. A., & Toland, J. (2001). Trigeminal nerve anatomy: Illustrated using examples of abnormalities. *AJR American Journal of Roentgenology*, 176(1), 247-251. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.1.1760247>.
75. Mariniello, G., Anecchiarico, H., Sardo, L., Buonamassa, S., & de Divitiis, E. (2000). Connections of sympathetic fibres inside the cavernous sinus: A microanatomical study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 102(1), 1-5. <https://doi.org/10.1016/S0303->
76. Dere, F. (2000). *Nöroanatomi: Fonksiyonel nöroloji*. Nobel Tıp Kitabevi.
77. Dandy, W. E. (1935). Concerning the cause of trigeminal neuralgia. *Journal of Surgery*, 24, 447-455.



78. Woolfall, P., & Coulthard, A. (2001). Pictorial review: Trigeminal nerve: Anatomy and pathology. *British Journal of Radiology*, 74(881), 458–467.
79. Walker, H. K., Hall, W. D., & Hurst, J. W. (1990). *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*.
80. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (2000). *Principles of neural science* (4th ed.). New York: McGraw-Hill, Health Professions Division. xli, 1414 p.
81. Henssen, D. J., Kurt, E., Kozicz, T., van Dongen, R., Bartels, R. H., & van Cappellen van Walsum, A. M. (2016). New insights in trigeminal anatomy: A double orofacial tract for nociceptive input. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10, 53.
82. Standring, S., Ellis, H., Healy, J., Johnson, D., Williams, A., Collins, P., & Wigley, C. (2005). *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice*. *American journal of neuroradiology*, 26(10), 2703.
83. Carpenter, M. (Ed.). (2003). The pons. In M. B. Carpenter (Ed.), *Core text of neuroanatomy* (4th ed.).
84. Patestas, M. A., & Gartner, L. P. (2006). *A textbook of neuroanatomy* (pp. ix, 454). Blackwell Publishing.
85. Ghatak, R. N., Helwany, M., & Ginglen, J. G. (2024). Anatomy, head and neck, mandibular nerve. In StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing.
86. Voirol, J., Strothmann, K., Zandian, A. V., & JA. (2016). Cranial nerves N–VI. In Bergman’s comprehensive encyclopedia of human anatomic variation (Vol. 2, p. 371). John Wiley & Sons.
87. Ferreira, B. C., Freire, A. R., Junqueira, J. A., Botacin, P. R., Prado, F. B., & Rossi, A. C. (2021). Case report of an anatomic variation of the buccal nerve (branch of trigeminal nerve-V3). *European Journal of Anatomy*, 25, 509-513.

88. Kini, S., Somayaji, K., Acharya, S., & Sampath, S. (2020). Anomalies and clinical significance of the mylohyoid nerve: A review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*, 12, 429-436.
89. Chui, M., Tucker, W., Hudson, A., & Bayer, N. (1985). High resolution CT of Meckel's cave. *Neuroradiology*, 27(5), 403-409.
90. Alwardian, M., Chrysikos, D., Samolis, A., Papachristou, A., Spartalis, E., Piagkou, M., & Troupis, T. (2021). Trigeminal neuralgia and potential correlations with anatomical variations of the trigeminal nerve. *Acta medica academica*, 50(2), 292-299.
91. Bathla, G., & Hegde, A. N. (2013). The trigeminal nerve: an illustrated review of its imaging anatomy and pathology. *Clinical radiology*, 68(2), 203-213.
92. Earth's Lab. (n.d.). Trigeminal nerve. Retrieved November 11, 2024, from <https://www.earthslab.com/anatomy/trigeminal-nerve/>.
93. Olesen, J. (2004). The international classification of headache disorders (2nd ed.). *Cephalalgia*, 24(Suppl 1), 1-160.
94. Olesen, J. (1988). Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain (1st ed.). *Cephalalgia*, 8(Suppl 7), 1-96.
95. Jurge, S. (2016). Pain. Part 7: Trigeminal neuralgia. *Dental Update*, 43(138-140), 43-46, 49.
96. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. (2004). The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, 24(Suppl 1), 9-160.
97. Toda, K. (2008). Operative treatment of trigeminal neuralgia: Review of current techniques. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 106(6), 788-805.e1-6.

98. Zakrzewska, J. M., & Linskey, M. E. (2015). Trigeminal neuralgia. *BMJ*, 350, h1238.
99. Zakrzewska, J. M. (2002). Diagnosis and differential diagnosis of trigeminal neuralgia. *Clinical Journal of Pain*, 18(1), 14-21.
100. Quail, G. (2005). Atypical facial pain—A diagnostic challenge. *Australian Family Physician*, 34(8), 641-645.
101. Headache Classification Committee of the International Headache Society. (2013). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*, 33(9), 629-808.
102. Bennetto, L., Patel, N. K., & Fuller, G. (2007). Trigeminal neuralgia and its management. *British Medical Journal*, 334(7583), 201-205.
103. Sindou, M., Howeidy, T., & Acevedo, G. (2002). Anatomical observations during microvascular decompression for idiopathic trigeminal neuralgia (with correlations between topography of pain and site of the neurovascular conflict): A prospective study in a s.
104. Katusic, S., Beard, C. M., Bergstralh, E. J., & Kurland, L. T. (1990). Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia. *Neurology*, 27(1), 89-95.
105. Maarbjerg, S., Gozalov, A., Olesen, J., & Bendtsen, L. (2014). Trigeminal neuralgia—A prospective systematic study of clinical characteristics in 158 patients. *Headache*, 54(9), 1574-1582.
106. Hong, J. H., Lee, J. Y., Kim, S. J., & Seo, K. H. (2023). Retrospective analysis of clinical features in trigeminal neuralgia. *Pain Physician*, 26(1), 39-44.
107. Neto, H. S., Camilli, J. A., & Marques, M. J. (2005). Trigeminal neuralgia is caused by maxillary and mandibular nerve entrapment: Greater incidence of right-sided facial symptoms is due to the foramen rotundum and foramen ovale being narrower on the righ.

108. Bendtsen, L., Zakrzewska, J. M., Abbott, J., et al. (2019). European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *European Journal of Neurology*, 26(7), 831-849.
109. Majeed, M. H., Arooj, S., Khokhar, M. A., Mirza, T., Ali, A. A., & Bajwa, Z. H. (2018). Trigeminal neuralgia: A clinical review for the general physician. *Cureus*, 10(11), e3750.
110. Olesen, J. (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders (3rd ed.). *Cephalalgia*, 38(1), 1-211.
111. Zakrzewska, J. M., & McMillan, R. (2011). Trigeminal neuralgia: The diagnosis and management of this excruciating and poorly understood facial pain. *Postgraduate Medical Journal*, 87(1024), 410-416.
112. Akhter, F. (2023). Examining the clinical characteristics of trigeminal neuralgia at a dental hospital: A prospective study. *Cureus*, 15(1), e34862.
113. Lambriu, G., Zakrzewska, J., & Matharu, M. (2021). Trigeminal neuralgia: A practical guide. *Practical Neurology*, 21(6), 392-402.
114. Cruccu, G., Di Stefano, G., & Truini, A. (2020). Trigeminal neuralgia. *New England Journal of Medicine*, 383(8), 754-762.
115. Cruccu, G., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., et al. (2016). Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology*, 87(2), 220-228.
116. Maarbjerg, S., Gozalov, A., Olesen, J., & Bendtsen, L. (2014). Concomitant persistent pain in classical trigeminal neuralgia – Evidence for different subtypes. *Headache*, 54(7), 1173-1183.
117. Truini, A., Aleksovska, K., Anderson, C. C., Attal, N., Baron, R., Bennett, D. L., ... & Veluchamy, A. (2023). Joint European Academy of Neurology–European

Pain Federation–Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the St.

118. Bendtsen, L., Zakrzewska, J. M., Heinskou, T. B., Hodaie, M., Leal, P. R. L., Nurmikko, T., ... & Maarbjerg, S. (2020). Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *The Lancet Neurology*, 19(9), 784-796.

119. Scotton, W. J., Botfield, H. F., Westgate, C. S., Mitchell, J. L., Yiangou, A., Uldall, M. S., ... & Sinclair, A. J. (2019). Topiramate is more effective than acetazolamide at lowering intracranial pressure. *Cephalalgia*, 39(2), 209-218.

120. Ruscheweyh, R., Lutz, J., & Mehrkens, J. H. (2020). Trigeminal neuralgia: modern diagnostic workup and treatment. *Der Schmerz*, 34, 486-494.

121. Masur, H., Papke, K., Bongartz, G., & Vollbrecht, K. (1995). The significance of three-dimensional MR-defined neurovascular compression for the pathogenesis of trigeminal neuralgia. *Journal of neurology*, 242, 93-9.

122. Peker, S., Dinçer, A., & Necmettin Pamir, M. (2009). Vascular compression of the trigeminal nerve is a frequent finding in asymptomatic individuals: 3-T MR imaging of 200 trigeminal nerves using 3D CISS sequences. *Acta neurochirurgica*, 151, 1081-1088.

123. Bendtsen, L., Zakrzewska, J. M., Abbott, J. A., Braschinsky, M., Di Stefano, G., Donnet, A., ... & Cruccu, G. (2019). European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia. *European journal of neurology*, 26(6), 831-849.

124. Tai, A. X., & Nayar, V. V. (2019). Update on trigeminal neuralgia. *Current treatment options in neurology*, 21, 1-11.

125. Gronseth, G., Cruccu, G., Alksne, J., Argoff, C., Brainin, M., Burchiel, K., ... & Zakrzewska, J. M. (2008). Practice Parameter: The diagnostic evaluation and

treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Sub.

126. Majeed, M. H., Arooj, S., Khokhar, M. A., Mirza, T., Ali, A. A., & Bajwa, Z. H. (2018). Trigeminal neuralgia: a clinical review for the general physician. *Cureus*, 10(12).

127. Chong, M. S., Bahra, A., & Zakrzewska, J. M. (2023). Guidelines for the management of trigeminal neuralgia. *Cleveland Clinic journal of medicine*, 90(6), 355-362.

128. Lambrou, G., Zakrzewska, J., & Matharu, M. (2021). Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Practical neurology*, 21(5), 392-402.

129. O'Callaghan, L., Floden, L., Vinikoor-Imler, L., Symonds, T., Giblin, K., Hartford, C., & Zakrzewska, J. M. (2020). Burden of illness of trigeminal neuralgia among patients managed in a specialist center in England. *The journal of headache and pain*, 21, 1.

130. Chung, W. H., Hung, S. I., Hong, H. S., Hsieh, M. S., Yang, L. C., Ho, H. C., ... & Chen, Y. T. (2004). A marker for Stevens–Johnson syndrome. *Nature*, 428(6982), 486-486.

131. McCormack, M., Alfirevic, A., Bourgeois, S., Farrell, J. J., Kasperavičiūtė, D., Carrington, M., et al. (2011). HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *New England Journal of Medicine*, 364(12), 1134–1143. <http://dx.do>.

132. O'Callaghan, L., Floden, L., Vinikoor-Imler, L., & et al. (2020). Burden of illness of trigeminal neuralgia among patients managed in a specialist center in England. *The Journal of Headache and Pain*, 21, 130. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01141-2>.

133. Zhao, X., & Ge, S. (2023). The efficacy and safety of gabapentin vs. carbamazepine in patients with primary trigeminal neuralgia: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 14, 1045640.

134. Cheshire, W. P. (2007). Trigeminal neuralgia: for one nerve a multitude of treatments. *Expert review of neurotherapeutics*, 7(11), 1565-1579.

135. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, et al. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia*.

136. Zúñiga C, Piedimonte F, Díaz S, Micheli F. Acute treatment of trigeminal neuralgia with onabotulinum toxin A. *Clinical Neuropharmacology*. 2013;36(5):146–50. <http://dx.doi.org/10.1097/WNF.0b013e31829cb60e>.

137. Morra ME, Elgebaly A, Elmaraezy A, Khalil AM, Altibi AM, Vu TL, et al. Therapeutic efficacy and safety of botulinum toxin A therapy in trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Headache and*

138. Liu J, Xu YY, Zhang QL, Luo WF. Efficacy and safety of botulinum toxin type A in treating patients of advanced age with idiopathic trigeminal neuralgia. *Pain Research and Management*. 2018;2018:7365148. Published 2018 Apr 5. <http://dx.doi.org/10.1155/2018/>.

139. Asan F, Gündüz A, Tütüncü M, Uygunoğlu U, Savrun FK, Saip S, et al. Treatment of multiple sclerosis-related trigeminal neuralgia with onabotulinumtoxinA. *Headache*. 2022 Nov;62(10):1322–8. <http://dx.doi.org/10.1111/head.14414>.

140. Zhang H, Lian Y, Ma Y, et al. Two doses of botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: observation of therapeutic effect from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Headache and Pain*. 2014;15:65.

141. Schott Andersen AS, Maarbjerg S, Noory N, Heinskou TB, Forman JL, Cruccu G, et al. Safety and efficacy of erenumab in patients with trigeminal neuralgia in Denmark: a double-blind, randomised, placebo-controlled, proof-of-concept study. *The Lancet Neurology*.

142. Ruscheweyh R, Lutz J, Mehrkens JH. Trigeminalneuralgie: Moderne Diagnostik und Therapie [Trigeminal neuralgia: Modern diagnostic workup and treatment]. *Schmerz*. 2020 Dec;34(6):486–94. <http://dx.doi.org/10.1007/s00482-020-00496-4>.

143. Gambeta, E., Chichorro, J. G., & Zamponi, G. W. (2020). Trigeminal neuralgia: An overview from pathophysiology to pharmacological treatments. *Molecular Pain*, 16, 1744806920901890.

144. Bendtsen, L., Zakrzewska, J. M., Heinskou, T. B., Hodaie, M., Leal, P. R., & Nurmikko, T., et al. (2020). Advances in diagnosis, classification, pathophysiology, and management of trigeminal neuralgia. *The Lancet Neurology*, 19(9), 784–796. <https://doi.org>.

145. Moore, D., Chong, M. S., Shetty, A., & Zakrzewska, J. M. (2019). A systematic review of rescue analgesic strategies in acute exacerbations of primary trigeminal neuralgia. *British journal of anaesthesia*, 123(2), e385-e396.

146. Masrour, S. (2022). Lacosamide for refractory trigeminal neuralgia and other facial pain: Case report. *Headache*, 62(9), 1227–1230. <https://doi.org/10.1111/head.14367>.

147. Muñoz-Vendrell, A., Teixidor, S., Sala-Padró, J., Campoy, S., & Huerta-Villanueva, M. (2022). Intravenous lacosamide and phenytoin for the treatment of acute exacerbations of trigeminal neuralgia: A retrospective analysis of 144 cases. *Cephalalgia*, 42(10).



148. Su, X., Qian, H., Chen, B., et al. (2021). Acupuncture for acute low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10, 3924–3936.
149. Gao, J., Zhao, C., Jiang, W., Zheng, B., & He, Y. (2019). Effect of acupuncture on cognitive function and quality of life in patients with idiopathic trigeminal neuralgia. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 207(3), 171–174.
150. Ichida, M. C., Zemuner, M., Hosomi, J., et al. (2017). Acupuncture treatment for idiopathic trigeminal neuralgia: A longitudinal case-control double-blinded study. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 23, 829–836.
151. Ang, L., Kim, H. J., Heo, J. W., et al. (2023). Acupuncture for the treatment of trigeminal neuralgia: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 52, 101763. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2023.101763>.
152. Cruccu G, Di Stefano G, Truini A. Trigeminal neuralgia. *N Engl J Med*. 2020;383(8):754-762.
153. Degen J, Brennum J. Surgical treatment of trigeminal neuralgia: Results from the use of glycerol injection, microvascular decompression, and rhizotomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(12):2125-2132.
154. Sun J, Wang M, Zhang L, Yu Y. A meta-analysis of the effectiveness and safety of microvascular decompression in elderly patients with trigeminal neuralgia. *J Clin Neurosci*. 2022;99:22-34.
155. Tai AX, Nayar VV. Update on trigeminal neuralgia. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21(5):42.
156. Eide PK, Sandell T. Effect of microvascular decompression in trigeminal neuralgia patients with or without constant pain. *Neurosurgery*. 2008;63(1):93-99.

157. Bick SKB, Eskandar EN. Surgical treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Clin N Am.* 2017;28(4):429-438.
158. Bick SK, Eskandar EN. Surgical treatment of trigeminal neuralgia. *Neurosurg Clin N Am.* 2017 Jul;28(3):429-438. doi:10.1016/j.nec.2017.02.009.
159. Ko AL, Ozpinar A, Lee A, Raslan AM, McCartney S, Burchiel KJ. Long-term efficacy and safety of internal neurolysis for trigeminal neuralgia without neurovascular compression. *J Neurosurg.* 2015;122(5):1048-1057.
160. Lambrou G, Zakrzewska JM, Matharu MS. Trigeminal neuralgia: a practical guide. *Pract Neurol.* 2021;21(5):392-402.
161. Missios S, Mohammadi AM, Barnett GH. Percutaneous treatments for trigeminal neuralgia. *Neurosurg Clin N Am.* 2014;25(4):751-762.
162. Yan C, Zhang Q, Liu C et al. Efficacy and safety of radiofrequency in the treatment of trigeminal neuralgia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Belg* 2022; 122: 1019-1030.
163. Radoš I. Treatment options for trigeminal neuralgia. *Acta Clin Croat.* 2022;61(1):96-102.
164. Jiang, C., Jia, Y., Chong, Y., Wang, J., Xu, W., & Liang, W. (2022). Percutaneous balloon compression for secondary trigeminal neuralgia caused by cerebellopontine angle tumors. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 164(12), 2975-2979. <https://doi.org/10.1007/s000>.
165. Pickett, G. E., Bisnaire, D., & Ferguson, G. G. (2005). Percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy in the treatment of tic douloureux associated with multiple sclerosis. *Neurosurgery*, 56(3), 537-543. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000152135.14337.A4>.
166. Fujimaki, T., Fukushima, T., & Miyazaki, S. (1990). Percutaneous retrogasserian glycerol injection in the management of trigeminal neuralgia: Long-

term follow-up results. *Journal of Neurosurgery*, 73(2), 212-216.  
<https://doi.org/10.3171/jns.1990.73.2.0212>.

167. Smulders, P. S. H., Terheggen, M. A. M. B., Geurts, J. W., & Kallewaard, J. W. (2021). Percutaneous radiofrequency treatment of the gasserian ganglion for trigeminal neuralgia complicated by trochlear nerve palsy: A case report. *Regional Anesthesia & Pain*.

168. Tuleasca, C., Régis, J., Sahgal, A., et al. (2018). Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: A systematic review. *Journal of Neurosurgery*, 130(3), 733-757. <https://doi.org/10.3171/2017.8.JNS17134>.

169. Melek, L. N., Devine, M., & Renton, T. (2018). The psychosocial impact of orofacial pain in trigeminal neuralgia patients: A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(7), 869-878. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.02>.

170. Kern, K. U., Schwickert-Nieswandt, M., Maihöfner, C., & Gaul, C. (2019). Topical ambroxol 20% for the treatment of classical trigeminal neuralgia – A new option? Initial clinical case observations. *Headache*, 59(3), 418-429. <https://doi.org/10.1111/head.13>.

171. Koga, T., Shin, M., & Saito, N. (2010). Role of gamma knife radiosurgery in neurosurgery: past and future perspectives. *Neurologia medico-chirurgica*, 50(9), 737-748.

172. Andrade-Souza, Y. M., Zadeh, G., Scora, D., Tsao, M. N., & Schwartz, M. L. (2005). Radiosurgery for basal ganglia, internal capsule, and thalamus arteriovenous malformation: Clinical outcome. *Neurosurgery*, 56(1), 56-64.

173. Flickinger, J. C., Kondziolka, D., Lunsford, L. D., Pollock, B. E., Yamamoto, M., Gorman, D. A., ... & Liscak, R. (1999). A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology*.

174. Pollock, B. E., Gorman, D. A., & Brown, P. D. (2004). Radiosurgery for arteriovenous malformations of the basal ganglia, thalamus, and brainstem. *Journal of neurosurgery*, 100(2), 210-214.

175. Sasaki, T., Kurita, H., Saito, I., Kawamoto, S., Nemoto, S., Terahara, A., ... & Takakura, K. (1998). Arteriovenous malformations in the basal ganglia and thalamus: management and results in 101 cases. *Journal of neurosurgery*, 88(2), 285-292.

176. Kano, H., Niranjana, A., Novotny Jr, J., Bhatnagar, J., Flickinger, J. C., & Lunsford, L. D. (2009). Radiosurgery for desmoplastic melanoma of the head and neck using the Leksell Gamma Knife Perfexion technology: A case report. *Stereotactic and Functional* .

177. Higuchi, Y., Serizawa, T., Nagano, O., Matsuda, S., Ono, I., Sato, M., Iwadate, Y., & Saeki, N. (2009). Three-staged stereotactic radiotherapy without whole brain irradiation for large metastatic brain tumors. *International Journal of Radiation Oncology*, .

178. Pollock, B. E., Kline, R. W., Stafford, S. T., Foote, R. L., & Schomberg, P. J. (2000). The rationale and technique of staged-volume arteriovenous malformation radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 48(3), 817-824. ht.

179. Haanlsberger, K., Maior, T., Dominikus, K., Holl, E., Kurschel, S., Ofner-Kopeinig, P., & Unger, F. (2009). Staged gamma knife radiosurgery for large critically located benign meningiomas: Evaluation of a series comprising 20 patients. *Journal of Neurolog*.

180. Iwai, Y., Yamanaka, K., & Nakajima, H. (2001). Two-staged gamma knife radiosurgery for the treatment of large petroclival and cavernous sinus meningiomas. *Surgical Neurology*, 56(5), 306-314. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(01\)00434-4](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(01)00434-4).

181. Pollock, B. E., Jacob, J. T., Brown, P. D., & Nippoldt, T. B. (2007). Radiosurgery of growth hormone-producing pituitary adenomas: Factors associated with biochemical remission. *Journal of Neurosurgery*, 106(5), 833-838. <https://doi.org/10.3171/jns.2007.10>.

182. Sirin, S., Kondziolka, D., Niranjan, A., Flickinger, J. C., Maitz, A. H., & Lunsford, L. D. (2008). Prospective staged volume radiosurgery for large arteriovenous malformations: Indications and outcomes in otherwise untreatable patients. *Neurosurgery*, 62(.

183. Kurita, H., Sasaki, T., Kawamoto, S., Taniguchi, M., Terahara, A., Tago, M., & Kirino, T. (1997). Role of radiosurgery in the management of cavernous sinus meningiomas. *Acta Neurologica Scandinavica*, 96(5), 297-304. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.199>.

184. Maruyama, K., Shin, M., Kurita, H., Kawahara, N., Morita, A., & Kirino, T. (2004). Proposed treatment strategy for cavernous sinus meningiomas: A prospective study. *Neurosurgery*, 55(5), 1068-1075. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000140773.27947.08>.

185. Shin, M., Kurita, H., Sasaki, T., Kawamoto, S., Tago, M., Kawahara, N., Morita, A., Ueki, K., & Kirino, T. (2001). Analysis of treatment outcome after stereotactic radiosurgery for cavernous sinus meningiomas. *Journal of Neurosurgery*, 95(3), 435-439. <http>.

186. Takanashi, M., Fukuoka, S., Hojyo, A., Sasaki, T., Nakagawara, J., & Nakamura, H. (2009). Gamma knife radiosurgery for skull-base meningiomas. *Progress in Neurological Surgery*, 22, 96-111. <https://doi.org/10.1159/000211304>.

187. Sanchez-Mejia, R. O., McDermott, M. W., Tan, J., Kim, H., Young, W. L., & Lawton, M. T. (2009). Radiosurgery facilitates resection of brain arteriovenous malformations and reduces surgical morbidity. *Neurosurgery*, 64(2), 231-238. <https://doi.org/10.1227/0>.

188. Niranjan, A., Lunsford, L. D., Flickinger, J. C., Maitz, A., & Kondziolka, D. (1999). Dose reduction improves hearing preservation rates after intracranial acoustic tumor radiosurgery. *Neurosurgery*, 45(5), 753-762. <https://doi.org/10.1097/00006123-1999>.

189. Iwai, Y., Yamanaka, K., & Ikeda, H. (2008). Gamma Knife radiosurgery for skull base meningioma: Long-term results of low-dose treatment. *Journal of Neurosurgery*, 109(5), 804-810. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/109/11/804>.

190. Ammar, A. (1993). Lars Leksell's vision: Radiosurgery. *Acta Neurochirurgica*, 122, 1-9.

191. Kondziolka, D., Maitz, A. H., Niranjan, A., Flickinger, J. C., & Lunsford, L. D. (2002). An evaluation of the Model C Gamma Knife with automatic patient positioning. *Neurosurgery*, 50(2), 429-431; discussion 431-432. <https://doi.org/10.1097/00006123-200202>.

192. Kuo, J. S., Yu, C., Giannotta, S. L., Petrovich, Z., & Apuzzo, M. L. (2004). The Leksell Gamma Knife Model U versus Model C: A quantitative comparison of radiosurgical treatment parameters. *Neurosurgery*, 55(1), 168-172; discussion 172-173. <https://doi.org>.

193. Cheung, Y. C., Yu, K. N., Ho, R. T. K., & Yu, C. P. (2000). Stereotactic dose planning system used in Leksell Gamma Knife model-B: EGS4 Monte Carlo versus GafChromic films MD-55. *Applied Radiation and Isotopes*, 53(3), 427-430. <https://doi.org/10.1016/S096>.

194. Horstmann, G. A., & Van Eck, A. T. (2002). Gamma knife model C with the automatic positioning system and its impact on the treatment of vestibular schwannomas. *Journal of Neurosurgery*, 97(5 Suppl), 450-455. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.97.5.0450>.

195. Kondziolka, D., Maitz, A. H., Niranjan, A., Flickinger, J. C., & Lunsford, L. D. (2002). An evaluation of the Model C Gamma Knife with automatic patient

positioning. *Neurosurgery*, 50(2), 429-431. <https://doi.org/10.1097/00006123-200202000-00024>.

196. Kuo, J. S., Yu, C., Giannotta, S. L., Petrovich, Z., & Apuzzo, M. L. (2004). The Leksell Gamma Knife Model U versus Model C: A quantitative comparison of radiosurgical treatment parameters. *Neurosurgery*, 55(1), 168-172. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000>.

197. Regis, J., Hayashi, M., Porcheron, D., Delsanti, C., Muracciole, X., & Peragut, J. C. (2002). Impact of the Model C and automatic positioning system on Gamma Knife radiosurgery: An evaluation in vestibular schwannomas. *Journal of Neurosurgery*, 97(5 Suppl).

198. Tlachacova, D., Schmitt, M., Novotny, J. Jr., Novotny, J., Majali, M., & Liscak, R. (2005). A comparison of the Gamma Knife Model C and the automatic positioning system with Leksell Model B. *Journal of Neurosurgery*, 102(Suppl), 25-28. <https://doi.org/10.3>.

199. Koga, T., Maruyama, K., Igaki, H., Tago, M., & Saito, N. (2009). The value of image coregistration during stereotactic radiosurgery. *Acta Neurochirurgica (Wien)*, 151(4), 465-471. <https://doi.org/10.1007/s00701-008-0212-3>.

200. Niranjana, A., Novotny, J. Jr., Bhatnagar, J., Flickinger, J. C., Kondziolka, D., & Lunsford, L. D. (2009). Efficiency and dose planning comparisons between the Perfexion and 4C Leksell Gamma Knife units. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 87(4), 19.

201. Regis, J., Tamura, M., Guillot, C., Yomo, S., Muracciole, X., Nagaje, M., Arka, Y., & Porcheron, D. (2009). Radiosurgery with the world's first fully robotized Leksell Gamma Knife Perfexion in clinical use: A 200-patient prospective, randomized, controlled.

202. Lindquist, C., & Paddick, I. (2007). The Leksell Gamma Knife Perfexion and comparisons with its predecessors. *Neurosurgery*, 61(3 Suppl), 130-140. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000287510.67290.d7>.

203. Régis, J., Tuleasca, C., & Levivier, M. (2019). Leksell Gamma Knife radiosurgery. In J. Régis & C. Tuleasca (Eds.), *Radiosurgery* (pp. 63–78). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-16924-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-030-16924-4_5)

204. Lunsford, L. D., Flickinger, J., Lindner, G., & Maitz, A. (1989). Stereotactic radiosurgery of the brain using the first United States 201 cobalt-60 source gamma knife. *Neurosurgery*, 24(2), 151-159. <https://doi.org/10.1227/00006123-198902000-00001>.

205. Ehrlicke, H. H., Schad, L. R., Godemann, L., et al. (1992). Use of magnetic resonance angiography for stereotactic planning. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 16(1), 35-40. <https://doi.org/10.1097/00004728-199201000-00007>.

206. Kondziolka, D., Dempsey, P. K., Lunsford, L. D., et al. (1992). A comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography for stereotactic coordinate determination. *Neurosurgery*, 30(3), 402-407. <https://doi.org/10.1227/00006123-199203000-000>.

207. Flickinger, J. C. (1989). An integrated logistic formula and prediction of complications from radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 17(5), 879-885. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(89\)90120-8](https://doi.org/10.1016/0360-3016(89)90120-8).

208. Flickinger, J. C., Lunsford, L. D., Kondziolka, D., et al. (1992). Radiosurgery and brain tolerance: An analysis of neurodiagnostic imaging changes after Gamma Knife radiosurgery for arteriovenous malformations. *International Journal of Radiation Oncology*.

209. Flickinger, J. C., Maitz, A. H., Kalend, A., Lunsford, L. D., & Wu, A. (1990). Treatment volume shaping with selective beam blocking using the Leksell



Gamma Knife. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 19(3), 783-789. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2000.06.007>.

210. Sekmen, H., Güner, Y. E., & Kantarcioğlu, E. (2018). Radyocerrahi. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 28(3), 340-344. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.20627-18.1>.

211. Wikholm, G., Lundqvist, C., & Svendsen, P. (1996). Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part I—Technique, morphology, and complications. *Neurosurgery*, 39(3), 448-459. <https://doi.org/10.1097/00006123-199609000-00007>.

212. Goyal-Honavar, A., Pateriya, V., Chauhan, S., Sadashiva, N., Vazhayil, V., Konar, S., ... & Natesan, P. (2024). Factors influencing long-term outcomes of single-session Gamma Knife radiosurgery in large-volume meningiomas > 10 cc. *Stereotactic and Functio*.

213. Wang, S., Ebner, F., Rizk, A., van Eck, A., Horstmann, G., Tatagiba, M., & Naros, G. (2023). Comparing Gamma Knife radiosurgery with microsurgery and their risk-benefit ratio of tumor control and facial deterioration in large vestibular schwannomas (KOOS .

214. Park, J. H., Rim, J., Kim, J. H., Jung, H. H., Yu, J. W., & Chang, W. S. (2024). Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma. *Neurofunction*, 20(1), 9-14. <https://doi.org/10.12965/nf.2024.0007>.

215. Pereira, G. M., Soares, N. M., de Mello Rieder, C. R., & Alva, T. A. P. (2024). Stereotactic radiosurgery for the treatment of motor symptoms in Parkinson's disease: A systematic review. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. <https://doi.org/10.1016/j.jmir.2024.100007>.

216. Al-Otaibi, F., Alhindi, H., Alhebshi, A., Albloushi, M., Baesa, S., & Hodaie, M. (2014). Histopathological effects of radiosurgery on the human trigeminal

nerve. *Surgical Neurology International*, 4, S462-S467. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.139840>.

217. Szeifert, G. T., Salmon, I., Lorenzoni, J., Massager, N., & Levivier, M. (2007). Pathological findings following radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Progress in Neurological Surgery*, 20, 244-248. <https://doi.org/10.1159/000110410>.

218. Zhao, Z. F., Yang, L. Z., Jiang, C. L., Zheng, Y. R., & Zhang, J. W. (2010). Histopathological changes caused by Gamma Knife irradiation in the trigeminal nerves of rhesus monkeys. *Journal of Neurosurgery*, 113(1), 39-44. <https://doi.org/10.3171/2009.12.JN>.

219. Longhi, M., Rizzo, P., Nicolato, A., Foroni, R., Reggio, M., & Gerosa, M. (2007). Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: Results and potentially predictive parameters: Part I—Idiopathic trigeminal neuralgia. *Neurosurgery*, 61(6), 1254-1261. [htt](http://).

220. Sheehan, J. P., Ray, D. K., Monteith, S., Yen, C. P., Lesnick, J., Kersh, R., ... & Agazaryan, N. (2010). Gamma Knife radiosurgery for trigeminal neuralgia: The impact of magnetic resonance imaging-detected vascular impingement of the affected nerve. *Jour*.

221. Young, B., Shivazad, A., Kryscio, R. J., St. Clair, W., & Bush, H. M. (2013). Long-term outcome of high-dose Gamma Knife surgery in the treatment of trigeminal neuralgia. *Journal of Neurosurgery*, 119(5), 1166-1175. <https://doi.org/10.3171/2013.7.JNS13138>.

222. Gamma Knife Center. <https://www.gammaknife.com.tr/gamma-knife-tedavisi-ve-hizmeti#gallery-1>. Erişim tarihi: 12 Kasım 2024.

223. . Thieme Connect. [https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.4103/ajns.AJNS\\_237\\_19.pdf](https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.4103/ajns.AJNS_237_19.pdf). Erişim tarihi: 12 Kasım 2024.

224. Low Back Pain. <http://www.lowback-pain.com/gammaknife.htm>. Erişim tarihi: 12 Kasım 2024.

225. De Salles, A. A., Ebrahimi, A., & Linskey, M. E. (2007). Stereotactic radiosurgery for trigeminal neuralgia: A review of the literature. *Journal of Neurosurgery*, 106(6), 1063-1071. <https://doi.org/10.3171/jns.2007.106.6.1063>.

226. Linskey, M. E., Kestle, J. R. W., & Kondziolka, D. (2010). Radiosurgery for trigeminal neuralgia: Outcomes, complications, and role in treatment. *Neurosurgical Focus*, 28(5), E4. <https://doi.org/10.3171/2010.3.FOCUS1020>.

227. Kahraman, S., Cihangir, A., & Batur, A. (2014). Gamma Knife radiosurgery in the management of trigeminal neuralgia: A single center experience. *Turkish Neurosurgery*, 24(3), 311-318. <https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.14460-14.2>.

228. Fathi, A. R., Niazi, S., & Saleh, M. (2012). Comparison of outcomes of Gamma Knife radiosurgery and microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Journal of Clinical Neuroscience*, 19(9), 1244-1247. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.01.016>.