



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK BOYUN VE BEL AĞRISI OLAN
HASTALARDA FENTANİLİN AĞRI VE YAŞAM
KALİTESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Birsev KÜÇÜKOĞLU

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ

KASIM-2009

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK BOYUN VE BEL AĞRISI OLAN
HASTALARDA FENTANİLİN AĞRI VE YAŞAM
KALİTESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Birsev KÜÇÜKOĞLU

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

KRONİK BOYUN VE BEL AĞRISI OLAN HASTALARDA FENTANİLİN AĞRI VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİ

Dr. Birsev KÜÇÜKOĞLU

23.11.2009

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Ayşe Balat
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Ali Gür
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Özlem Altındağ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Prof. Dr. Ali GÜR
2. Prof. Dr. Mehmet SUBAŞI
3. Yrd. Doç. Dr. Ercan MADENCİ
4. Yrd. Doç. Dr. Ali AYDENİZ
5. Yrd. Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve deneyimlerini aktarmayı esirgemeyen değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Ali Gür, sayın Prof. Dr. Savaş Gürsoy, sayın Yrd. Doç. Dr. Ali Aydeniz, sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem Altındağ ve sayın Yrd. Doç. Dr. Ercan Madenci'ye teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde emeği geçen Gaziantep Üniversitesi Nöroloji, İç hastalıkları ve Ortopedi Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

5 yıllık asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, servis hemşirelerine, personellerine ve her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Birsev Küçükoğlu
Gaziantep 2009

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
TABLO LİSTESİ.....	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. AĞRI.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Sınıflandırma.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	5
2.1.4. Ağrı ve genetik.....	6
2.1.5. Ağrı mekanizmaları.....	6
2.1.5.1. Periferik mekanizmalar.....	7
2.1.5.1.1. Primer afferent nosiseptörler.....	7
2.1.5.1.2. Kapı kontrol teorisi.....	7
2.1.5.1.3. Periferik sensitizasyon.....	8
2.1.5.1.4. Periferik sinir harabiyeti.....	8
2.1.5.1.5. Sempatik sinir sistemi.....	8
2.1.5.1.6. Sessiz reseptörler.....	8
2.1.5.2. Santral mekanizmalar.....	9
2.1.5.2.1. Nörotransmitterler.....	9
2.1.5.2.2. Hücre içi olaylar.....	9
2.1.5.2.3. Santral sensitizasyon.....	9
2.1.6. Kronik ağrı sendromu.....	9
2.1.7. Kronik ağrılı hastada değerlendirme.....	10
2.1.8. Tedavi.....	10

2.1.8.1. Fizik tedavi ve rehabilitasyon.....	11
2.1.8.2. Farmakolojik tedavi.....	11
2.1.8.2.1. Trisiklik antidepresanlar.....	11
2.1.8.2.2. Gabapentinoidler.....	12
2.1.8.2.3. Lokal anestezi ve antiaritmikler.....	12
2.1.8.2.4. N metil D aspartat reseptör antagonistleri.....	13
2.1.8.2.5. Tramadol.....	13
2.1.8.2.6. Topikal ajanlar.....	13
2.1.8.2.7. Antispasmodikler.....	13
2.1.8.2.8. İnterlökin 2 gen tedavisi.....	13
2.1.8.2.9. Kortikosteroidler.....	13
2.1.8.2.10. Antihistaminikler.....	14
2.1.8.2.11. Bifosfonatlar.....	14
2.1.8.2.12. Opioidler.....	14
2.1.8.2.12.1. Opioidlerin etki mekanizması.....	14
2.1.8.2.12.1.1 Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	15
2.1.8.2.12.1.2. Solunum sistemi üzerine etkileri.....	15
2.1.8.2.12.1.3. Nörofizyolojik etkileri.....	15
2.1.8.2.12.1.4. Lökomotor sistem üzerine etkileri.....	15
2.1.8.2.12.1.5. Üriner sistem üzerine etkileri.....	15
2.1.8.2.12.1.6. Gastrointestinal sistem üzerine etkileri.....	15
2.1.8.2.12.1.7. Antitussif etkileri.....	15
2.1.8.2.12.1.8. Myozis yapıcı etkileri.....	16
2.1.8.2.12.1.9. Fiziksel ve psikik bağımlılık.....	16
2.1.8.2.12.1.10. Tolerans gelişimi.....	16
2.1.8.2.12.2. Opioidlerin kontrendikasyonları.....	16
2.1.8.2.12.3. Fentanil.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. İstatistiksel analiz.....	19
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇLAR.....	28

7. KAYNAKLAR.....29

ÖZET

KRONİK BOYUN VE BEL AĞRISI OLAN HASTALARDA FENTANİLİN AĞRI VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİNLİĞİ

Dr. Birsev KÜÇÜKOĞLU

Uzmanlık Tezi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Özlem Altındağ

Kasım 2009, 36 Sayfa

Ağrı, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşça gitmeyen duysal ve emosyonel bir deneyimdir. Kronik ağrı, beklenenden daha uzun süre veya doku iyileşme süreci tamamlandıktan sonra da devam eden ağrıdır. Bu süre farklı kaynaklarda 3 veya 6 ay olarak tanımlanmaktadır. Adjuvan analjezikler ve fentanil kronik ağrıda başvurulan tedaviler arasında sayılabilir.

Çalışmamıza, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniğine bel ve boyun ağrısı şikayetiyle başvuran, klinik ve radyolojik bulgulara göre servikal disk hernisi ya da lomber disk hernisi tanısı konulan 50 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, kullandıkları ilaçlar, dozları ve kullanma süreleri ile eşlik eden diğer hastalıkları sorgulandı. Yaşam kalitesi Kısa form 36 (KF 36), ağrı şiddeti ise Görsel Analog Skala (GAS) ile değerlendirildi. İlk değerlendirmeden sonra tüm hastalara transdermal fentanil 12 µg/saat dozunda uygulandı.

Bel ve boyun ağrısı olan iki grup hastada yaş ortalaması sırasıyla 43.6 ± 10.5 ve 48.7 ± 10.6 yıl olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, tedavi öncesi eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Servikal disk hernili hastalarda KF 36 ölçeğinin emosyonel rol kısıtlanması, fiziksel fonksiyonlar, fiziksel rol kısıtlanması ve ağrı alt başlık skorları ile GAS skorunda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı ($p = 0.020$, $p < 0.001$, $p = 0.005$, $p = 0.007$, $p < 0.001$).

Lomber disk hernisi olan hastaların KF 36 ölçeğinin sosyal fonksiyon, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması ve ağrı alt başlıkları ortalama skorları ile GAS skoru ortalama değerlerinde tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$, $p = 0.002$, $p = 0.045$, $p < 0.001$, $p < 0.001$).

Çalışma sonuçlarımız kronik boyun ve bel ağrısı tedavisinde 12 µg/saat dozunda kullanılan fentanilin hem ağrı şiddeti hem yaşam kalitesi üzerine etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir. Kronik ağrı tedavisinde konvansiyonel analjezik tedavilerle sonuç alınamadığında fentanil etkili bir tedavi seçeneği olarak kabul edilebilir.

Anahtar kelimeler: Kronik ağrı, Fentanil, Opioidler

ABSTRACT

EFFICACY OF TRANSDERMAL FENTANYL ON QUALITY OF LIFE AND PAIN IN PATIENTS WITH NECK AND LOW BACK PAIN

Dr. Birsev KÜÇÜKOĞLU

Residency Thesis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Özlem Altındağ

November 2009, 36 Pages

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage. Chronic pain is a pain that is expected to continue for longer or after tissue healing process. It has been suggested that the duration of chronic pain was 3 or 6 months. Adjuvant analgesics and fentanyl occasionally preferred in management of chronic musculoskeletal pain.

Study population included 50 subjects who were consecutively recruited from Gaziantep University Department of Physical Medicine and Rehabilitation among patients referred for screening of low back or neck pain. They were diagnosed as cervical or lumbar disc herniation according to their clinical and radiological findings. The demographical features, medications, duration of each medications, concomitant diseases, routine test results were recorded. The severity of pain, health related quality of life was evaluated by Visual Analogue Scale (VAS), Short Form 36 (SF 36) in respectively. Transdermal fentanyl was applied as 12 µg/h patch after the first evaluation.

Mean age of patients with low back pain and neck pain was measured as 43.6 ± 10.5 and 48.7 ± 10.6 years, respectively. There were no significant differences between two patients group in respect to age, gender, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and c-reactive protein (CRP) levels ($p > 0.05$).

There were significant healing in mean scores of role emotional, physical functioning, role physical, bodily pain subscales of SF 36 after treatment in cervical disc herniation group ($p = 0.020$, $p < 0.001$, $p = 0.005$, $p = 0.007$ respectively).

There were significant healing in mean scores of social functioning, physical functioning, role physical, bodily pain subscales of SF 36 after treatment in lumbar disc herniation group ($p < 0.001$, $p = 0.002$, $p = 0.045$, $p < 0.001$ respectively). Furthermore, the mean scores of VAS was lower than before the treatment in both groups ($p < 0.001$, for both).

Our findings were indicated that 12 µg/h transdermal fentanyl treatment was evidently effective on quality of life and pain in chronic neck and back pain. In conclusion transdermal fentanyl may be a good alternative in management of chronic musculoskeletal pain.

Key words: Chronic pain, Fentanyl, Opioids.

KISALTMALAR

BH4	: Tetrahidrobiyopterin
cGMP	: Siklik Guanilat Monofosfat
CGRP	: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid
COMT	: Katekolamin-O- Metiltransferaz
CRP	: C Reaktif Protein
DBK	: Düz Bacak Kaldırma
ESH	: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
FDA	: Food Drug Administration
GABA	: G-Aminobutirik Asit
GAS	: Görsel Analog Skala
GCH1	: GTP-Sklohidrolaz
GDNF	: Glial Hücre Kökenli Nörotrofik Faktör
IL	: İnterlökin
KF 36	: Kısa Form 36
LDH	: Lomber Disk Hernisi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
NE	: Noradrenalin
NO	: Nitrik Oksit
SDH	: Servikal Disk Hernisi
TDF	: Transdermal Fentanil
TENS	: Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
TSA	: Trisiklik Antidepresanlar
TTS	: Transdermal Terapotik Sistem

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ağrının sınıflaması

Tablo 2. Ağrı mekanizmaları

Tablo 3. Opioidlerin kontrendikasyonları

Tablo 4. Grupların demografik özellikleri

Tablo 5. Grup 1 ve grup 2 için tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan tez parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri

Tablo 6. Her iki grupta tedavi sonrası GAS ile KF 36 parametrelerinin korelasyonu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı'na göre ağrı, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoşa gitmeyen duyuşsal ve emosyonel bir deneyimdir ve bu duyuya karşı oluşan emosyonel bir reaksiyondur.

Ağrılar mekanizmalarına göre nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı, deafferantasyon ağrısı, reaktif ağrı, psikosomatik ağrı; süresine göre ise akut, kronik ve rekürren ağrı olarak sınıflandırılabilir.

Kronik ağrı, beklenenden daha uzun süre veya iyileşme sürecinden sonra devam eden ağrıdır. Bu süre farklı kaynaklarda 3 veya 6 ay olarak tanımlanmaktadır.

Dünya Sağlık Teşkilatı'nın Asya, Avrupa, Afrika ve Amerika'da birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında yaptığı çalışmada kronik ağrı sıklığı %21.5 olarak bildirilmiştir. Ağrı sıklığı kadınlarda erkeklere oranla %10 daha fazla bulunmuştur. En yaygın kronik ağrı sebebi bel ağrısıdır.

Bugüne kadar ağrı hassasiyeti ile ilişkili olabilecek 2 gen tanımlanmıştır. Bunlar GTP-siklohidrolaz (GCH1) ve katekolamin-o-metiltransferaz (COMT) genidir.

Ağrının ortaya çıkması ve devam etmesi, periferik ve santral mekanizmalar olarak bilinen iki fizyopatolojik mekanizma ile açıklanmaktadır. Periferik mekanizmalar: primer afferent nosiseptörler, kapı kontrol teorisi, periferik sensitizasyon, periferik sinir harabiyeti, sempatik sinir sistemi ve sessiz reseptörler üzerinden; santral mekanizmalar ise: nörotransmitterler, hücre içi olaylar, santral sensitizasyon, spinal düzeyde modülasyon (opioid reseptörleri, alfa adrenoreseptörler, GABA ve glisin), çıkan yollar, kortikal yapılar, inen inhibisyon, ağrı hafızası ve visseral ağrı üzerinden açıklanmaktadır.

Kronik ağrı sendromu gelişmesinde bazı predispozan faktörlerin rolü vardır. Geçmişte yaşanmış olan anksiyete, panik bozukluğu, depresyon, madde bağımlılığı gibi psikiyatrik hastalıklar; işsizlik, düşük entellektüel düzey gibi sosyal faktörler, hastanın daha önceki tedavilere yanıt vermemiş olması bu faktörler arasında sayılabilir. Kronik ağrı sendromunda devam eden ağrıya karşı yanlış adaptasyon paternleri geliştirilmiştir ve subjektif ağrı ve davranış değişiklikleri objektif doku hasarından sonra da devam eder.

Kronik ağrı tedavisinde fiziksel tıp ve rehabilitasyon yöntemleri, bilişsel-davranışsal tedavi, girişimsel tedaviler ve farmakolojik tedavilerden faydalanılabilir.

Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçların çoğu adjuvan analjezikler olarak tanımlanırlar yani primer endikasyonları analjezi olmayan ilaçlardır. Bu ilaçların Food Drug Administration (FDA) tarafından kullanım onayı olmamakla birlikte son yıllarda primer olarak ağrı tedavisinde yerini almıştır. Trisiklik antidepressanlar (TSA), gabapentinoidler, lokal anestezipler ve antiaritmikler, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri, tramadol, topikal ajanlar, antispasmodikler, kortikosteroidler, antihistaminikler, bifosfonatlar, interlökin-2 (IL-2) gen tedavisi ve opioidler kronik ağrıda başvuru edilen tedavilerdir.

Opioidler, spesifik olarak opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etki gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır. Doğal, sentetik ve yarı sentetik olmak üzere üç grupta incelenir.

Fentanil, tedavi edici indeksi yüksek olan bir opioiddir. Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır.

Bu çalışma, kronik boyun ve bel ağrılı hastalarda fentanilin ağrı ve yaşam kalitesi üzerine etkinliğinin araştırılması amacıyla planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI

2.1.1. Tanım

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği, ağrıyı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili olarak ortaya çıkan, hoş olmayan duyusal ve emosyonel deneyim olarak tanımlamaktadır. Ağrı, aynı zamanda bu duyuya karşı oluşan emosyonel bir reaksiyondur (1).

Ağrının ortaya çıkma aşamaları dört basamakta incelenebilir. Birinci basamakta mekanik, termal veya kimyasal uyarı ile doku hasarı oluşur ve sinir sistemine iletilir. İkinci basamakta santral sinir sisteminde uyarı algılanır. Üçüncü basamakta psikolojik faktörler bu tabloya eşlik eder. Dördüncü basamakta ağrı davranışları tablonun bir parçası olur (2).

2.1.2. Sınıflandırma

Ağrının sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir (3).

Tablo 1. Ağrının sınıflaması

Mekanizmalarına göre	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nosiseptif ağrı 2. Nöropatik ağrı 3. Deafferantasyon ağrısı 4. Reaktif ağrı 5. Psikosomatik ağrı
Süreye göre	<ol style="list-style-type: none"> 1. Akut 2. Kronik 3. Rekürren
Kaynaklandığı bölgeye göre	<ol style="list-style-type: none"> 1. Somatik 2. Visseral 3. Sempatik

Nosiseptif ağrı; fizyopatolojik olayların deri, kas, bağ dokusu ve iç organlarda yaygın olarak bulunan nosiseptör adı verilen özel ağrı algılayıcılarını uyarmasıyla ortaya çıkar. Somatik ve visseral ağrı alt grupları vardır.

Somatik ağrı, sinir uçlarının mekanik veya kimyasal iritasyon ile stimule olması veya inerve yapıların inflamasyonu nedeniyle oluşur.

Visseral ağrı, içi boş organların distansiyonu ile oluşur. Kardiak ağrının sol kol, diafragmatik ağrının sol omuza yansması klasik örneklerdir (4).

Nöropatik ağrı, periferik ve santral sinir sisteminde histopatolojik veya fonksiyonel bir değişim nedeniyle meydana gelir (5).

Deafferantasyon ağrısı, periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonrasında somatosensoryel uyarıların iletiminin merkezi sinir sistemine akışının kesilmesi ile ortaya çıkar. Talamik ağrılar, brakial pleksus avulsiyonu

sonrasında ortaya çıkan ağrılar, fantom ağrıları deafferantasyon ağrısına örnek olarak verilebilir (6).

Reaktif ağrı, motor yada sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Myofasial ağrılar reaktif ağrılar arasında sayılabilir (7).

Psikosomatik ağrı, ağrıya neden olabilecek yapısal veya fonksiyonel bir neden olmaksızın ortaya çıkan veya ağrı kaynağının oluşturabileceği ağrının çok ötesinde bir şiddette hissedilen ağrı duyusudur (5).

Sempatik ağrı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkar. Damarsal kökenli ağrılardır. Refleks sempatik distrofi örnek olarak verilebilir (8).

Akut ağrı ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte olan, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşmesi sürecinde giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur (9).

Kronik ağrı ise beklenenden daha uzun süre veya iyileşme sürecinden sonra devam eden ağrıdır. Bu süre farklı kaynaklarda 3 veya 6 ay olarak tanımlanmaktadır (1).

2.1.3. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Teşkilatı'nın Asya, Avrupa, Afrika ve Amerika'da birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında yaptığı çalışmada kronik ağrı sıklığı %21.5 olarak bulunmuştur (10). En yaygın kronik ağrı sebebi bel ağrısıdır (11). Ağrı sıklığı kadınlarda erkeklere oranla %10 fazla bulunmuştur (12). Farklılık hormonal faktörler ile açıklanmaya çalışılır. Ağrı duyarlılığı kadınlarda fazladır ve kadınlar daha sık tıbbi yardım için başvururlar (13). Amerika Birleşik

Devletleri'nde her üç kişiden birinde kronik ağrı sendromu olduğu ve bunların yarısında geçici veya kalıcı dizabilite geliştiği bildirilmiştir (12).

2.1.4. Ağrı ve Genetik

Ağrı hassasiyeti ile ilişkisi olduğu kabul edilen 2 gen tanımlanmıştır. Bunlar GTP-siklohidrolaz (GCH1) ve katekolamin-o- metiltransferaz (COMT) genidir.

GCH1, nöropatik ağrının ve enflamatuvar ağrının ana mediatörü olarak kabul edilmektedir. GCH1, tetrahidrobiopterin (BH4) üretiminde hız sınırlayıcı enzimdir. BH4 sentezi önlendiğinde ağrı azalmakta ve sinir hasarı önlenmektedir (14).

COMT geni, ağrı hassasiyetini belirleyen bir diğer genidir (15). Adrenalin, noradrenalin ve dopamini metabolize eden COMT enzimini kodlamaktadır. COMT enziminin aktivitesi düşünce ağrı hassasiyeti artmaktadır (16).

2.1.5. Ağrı Mekanizmaları

Ağrı mekanizmaları periferik ve santral mekanizmalar olarak ikiye ayrılır. Bu mekanizmalar Tablo 2'de gösterilmiştir (17).

Tablo 2. Ağrı mekanizmaları

Periferik mekanizmalar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primer afferent nosiseptörler 2. Kapı kontrol teorisi 3. Periferik sensitizasyon 4. Sempatik sinir sistemi 5. Periferik sinir harabiyeti 6. Sessiz reseptörler
Santral mekanizmalar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nörotransmitterler 2. Hücre içi olaylar 3. Santral sensitizasyon 4. Spinal düzeyde modülasyon <ul style="list-style-type: none"> • Opioid reseptörleri • Alfa adrenoreseptörler • GABA ve glisin 5. Çıkan yollar 6. Kortikal yapılar 7. İnen inhibisyon 8. Ağrı hafızası 9. Visseral ağrı mekanizmaları

2.1.5.1. Periferik Mekanizmalar

2.1.5.1.1. Primer Afferent Nosiseptörler

Primer afferent nosiseptörler; mekanik, termal ve kimyasal uyarılara yanıt veren sinir uçlarıdır. Nosiseptörün yanıt özelliklerine bağlı olarak spinal korda doğru bir yayılım meydana gelir (18).

2.1.5.1.2. Kapı Kontrol Teorisi

Bu teoriye göre, ağrılı uyarıların medulla spinalisteki kapıyı geçtikten sonra ağrı olarak algılanma işlemi beyinde gerçekleşmektedir. Nöromatriks adı verilen bu işlemler, beyine çeşitli yollardan ulaşan girdiler sayesinde olmaktadır. Bu girdilerin en önemlileri şunlardır :

1. Deri, visseral ve somatik reseptörlerden gelen duyuşal uyarılar
2. Kognitif durumu algılamaya yarayan görsel ve diğer duyuşal girdiler
3. Beyinin diğer bölgelerinden gelen bilişsel ve emosyonel uyarılar
4. Vücutun stres- regülasyon sistemlerinin regülasyonudur (19).

2.1.5.1.3. Periferik Sensitizasyon

Enflamatuvar sürecin bir parçası olarak tahrip olan bölgelerde makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli hücre içi maddeler salgılanır. Nosiseptif uyarının kendisi de nörojenik bir enflamasyon cevabı oluşturarak P maddesi, nörokinin A, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin salgılanması sensoriyel ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe, vazodilatasyona, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna ve enflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediatörler salgılanmasına yol açar. Bu şekilde K⁺, serotonin, P maddesi, nitrik oksit (NO), siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki enflamatuvar mediyatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyarak periferik sensitizasyon denilen olayı meydana getirir (20).

2.1.5.1.4. Periferik Sinir Harabiyeti

Periferik sinirlerdeki harabiyet çeşitli peptidlerin üretiminin artışına yol açar. Bunlar sinir büyüme faktörü (NGF) ve glial hücre kökenli nörotrofik faktör (GDNF)'dür. Bu mediatörler sensoriyel uyarılara karşı hassasiyetin artışında rol oynar (21).

2.1.5.1.5. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sisteminin kronik ağrının oluşumunda son derece önemli bir rolü vardır. Sinir harabiyeti, sempatik aktivitede bozukluğa yol açabilir. Bu da kompleks bölgesel ağrı sendromuna yol açar (20).

2.1.5.1.6. Sessiz Reseptörler

Çeşitli dokularda bulunan miyelinsiz primer afferent nöronlardır. Enflamasyon ve kimyasal sensitizasyon durumunda hassas hale gelirler ve ağrılı uyarılara yol açarlar (20).

2.1.5.2. Santral Mekanizmalar

2.1.5.2.1. Nörotransmitterler

Ağrı oluşumunda arka boynuzda çeşitli nörotransmitter ve nöromodülatörler rol oynamaktadır. Özellikle glutamat ve aspartat gibi eksitator aminoasitler arka boynuzda ağrılı uyarının iletiminde rol alırlar (20).

2.1.5.2.2. Hücre İçi Olaylar

N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu ile ağrılı uyarılara karşı hassasiyet artmaktadır. NMDA reseptör kanalı, dinlenme halinde magnezyum ile bloke edilmektedir. NMDA reseptörünün harekete geçmesi; nörokinin reseptörlerinin hareketine ve magnezyum blokajının ortadan kalkarak hücre içerisine kalsiyum girmesine, nitrik oksit (NO) ve sekonder messengerlerin sentezine, fosfolipaz, polifosfoinosit, siklik guanilat monofosfat (c GMP), eikosanoidler ve protein kinaz C gibi maddelerin aktivasyonuna yol açar (20).

2.1.5.2.3. Santral Sensitizasyon

Periferik sinir hasarı sonrası aşırı miktardaki sensoriyal uyarılar santral sinir sistemine ulaşarak dorsal boynuz reseptif alanında değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler sonucu hipereksitabl hale gelen nöronlar spontan aksiyon potansiyeli oluştururlar ve ağrıya katkıda bulunur (22).

2.1.6. Kronik Ağrı Sendromu

Kronik ağrı sendromunda ağrı ve ağrı davranışları devam eden doku hasarına bağlı bir semptom olmaktan çok bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Kronik ağrı ve kronik ağrı sendromları farklı özelliklere sahiptir. Kronik ağrıda

süregelen bir hastalığa veya doku hasarına uyumlu fonksiyon ve davranış değişiklikleri vardır. Kronik ağrı sendromunda ise devam eden ağrıya karşı yanlış adaptasyon paternleri geliştirilmiştir ve subjektif ağrı ve davranış değişiklikleri objektif doku hasarından sonra da devam eder. Kronik ağrılı hastaların tümünde kronik ağrı sendromu yoktur (5).

Kronik ağrının algılanmasında psikolojik faktörlerin rolü bilinmektedir. Ağrının da kişinin psikolojik durumu üzerine olumsuz etkisi vardır. Kronik ağrıda %30-87 oranında depresif belirtiler görülür (23).

2.1.7. Kronik Ağrılı Hastada Değerlendirme

Ağrının ölçümünde, sadece şiddet değil süre, lokalizasyon, somatosensoryel özellikler ve eşlik eden emosyonel belirtiler de dikkate alınmalıdır (24).

Ağrı ölçümlerinin düzenli aralıklar ile, tedavi öncesinde ve sonrasında, ayrıca tedavi değişikliklerinde uygulanması önerilir. Tek boyutlu yöntemler daha çok ağrının şiddeti ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Çok boyutlu ölçütler ise ağrının duyusal, emosyonel ve bilişsel özelliklerini değerlendirir. Kronik ağrı ölçümü akuta oranla daha zordur, geçerli bir laboratuvar modeli yoktur. Kalp hızı, kan basıncı, kortikal uyarılmış potansiyeller gibi fizyolojik değişiklikler akut ağrı ölçümünde yararlı bulunmuştur ancak kronik ağrıdaki değeri konusunda yeterli veri yoktur (24). Ağrının fiziksel olduğu kadar psikolojik bileşenleri de vardır (25).

Psikolojik değerlendirmenin başlıca amaçlarından biri ağrının hastanın fonksiyonları ve psikolojik durumu üzerindeki etkisini araştırmaktır (26). Kronik ağrıya depresyonun sıklıkla eşlik ettiği, depresyonu olan hastalarda ise ağrının daha şiddetli hissedildiği rapor edilmektedir (27).

2.1.8. Tedavi

Kronik ağrı tedavisinde fiziksel tıp ve rehabilitasyon, bilişsel-davranışsal tedavi, girişimsel tedavi ve farmakolojik tedavi kullanılmaktadır.

2.1.8.1. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Rehabilitasyon, hastaların ağrı başlamadan önce sahip oldukları fiziksel, psikolojik ve sosyal becerilerin kaybına optimal biçimde adapte olmalarına yardımcı olur. Kronik ağrı tedavisinde, mobilite ve bağımsızlığı artırmak için egzersiz programları uygulanabilir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ile birlikte masaj, sıcak ve soğuk dahil olmak üzere fizik tedavi seçenekleri kullanılabilir (28).

2.1.8.2. Farmakolojik Tedavi

Kronik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu adjuvan analjezikler olarak tanımlanırlar yani primer endikasyonları analjezi olmayan ilaçlardır. Bu ilaçların FDA tarafından kullanım onayı olmamakla birlikte son yıllarda primer olarak ağrı tedavisinde yerini almıştır (30).

2.1.8.2.1. Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar, bugün için en iyi bilinen kronik ağrı tedavisi seçeneklerindedir (31). Presinaptik noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe ederler. Ancak bu ilaçlar aynı zamanda NMDA reseptör antagonisti olarak hareket ederler ve iyon kanallarını da bloke ederler (32). Değişik oranlarda kolinerjik, histaminerjik, alfa 1 adrenerjik ve serotonerjik reseptörlerde antagonist etki gösterirler (28). Amitriptilin, en yaygın kullanılan antidepresandır. Presinaptik sonlanmalardan hem serotonin hem noradrenalin geri alımını inhibe ederler (33). Genellikle 10mg dozlarla yanıt alınmaktadır (28). Desipramin, noriptilin ve venlafaksin; amitriptilin kadar etkilidirler fakat daha az antikolinerjik yan etki gösterirler ve anlamlı ölçüde daha az sedasyon yaparlar (34).

2.1.8.2.2. Gabapentinoidler

Bu ilaçlar, Na ve Ca kanallarını nonspesifik olarak bloke ederler, membran stabilizan etkileri ile uyarılma eşiğini yükseltirler ve hipereksitabiliteyi azaltırlar. Fenitoin, karbamazepin, valproik asit birinci kuşak; lamotrijin, gabapentin, pregabalin ikinci kuşak antiepileptiklerdir (35).

Karbamazepin, hızlı analjezik etkilidir (36). Trigeminal nevralji tedavisinde kullanılır (37). Fenitoin, sodyum kanalı üzerine etkili bir ilaç olup nöronal eksitabiliteyi azaltır. Ağrılı diyabetik nöropatide kullanılabilir (28).

Gabapentin, g-aminobutirik asit (GABA) analogu olarak geliştirilmişse de GABA-erjik reseptörlere etkisi olmadığı belirlenmiştir (38). Kalsiyum kanallarına yüksek oranda bağlanır, sodyum kanallarını inhibe eder, nörotransmitter düzeylerinde değişiklik yapar (39). Gabapentinin yan etkileri halsizlik, uyku hali, somnolans, sersemlik hissi, ataksi ve yorgunluktur (28).

Lamotrijin, sodyum kanallarını stabilize ederek etkili olmaktadır. Yaşlılarda oluşan nöropatik ağrı tedavisinde etkinliği olduğu olgu çalışmaları ile bildirilmiştir (40). Valproik asit, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır (41). Topiramet, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilir (38).

Pregabalinin etkisi gabapentin ile benzerdir. Pregabalinin, voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ subunitine gabapentinden daha fazla afinitesi vardır. Metabolize edilmediği için ilaç-ilaç etkileşimleri oluşabilir (42).

2.1.8.2.3. Lokal Anestezikler ve Antiaritmikler

Lidokain ve diğer lokal anestezikler (markain, bupivakain ve diğerleri) akut nöropatik ağrıda oldukça etkilidirler (43). Lokal anestezikler, ciddi yan etkileri olması nedeniyle hiç bir kronik ağrıda ilk tercih değildir (44).

2.1.8.2.4. N-Metil D-Aspartat Reseptör Antagonistleri

Bu ilaçlar santral sensitizasyondan sorumlu olduğu düşünölen eksitatör reseptörleri bloke ederler. NMDA reseptörleri bloke etme özellikleri olan maddeler ketamin, dekstrometorfan, memantin ve amantidin'dir (45).

2.1.8.2.5. Tramadol

Tramadol, norepinefrin ve serotonin geri alım inhibitörü olarak hareket eder. Akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılan merkezi etkili bir analjeziktir. Sık bilinen yan etkileri sersemlik hissi, baş dönmesi, bulantı, konstipasyon, başağrısı ve somnolanstır (46).

2.1.8.2.6. Topikal Ajanlar

Nöropatik ağrıda kullanılan topikal ajanlar lokal anestezipler, kapsaisin ve non steroid antiienflamatuar ilaçlardır (28).

2.1.8.2.7. Antispasmodikler

Analjezik adjuvanlar arasında yer alan antispasmodikler diazepam, klonazepam veya diğer benzodiyazepinler, tizanidin ve baklofen'dir (47).

2.1.8.2.8. İnterlökin-2 Gen Tedavisi

IL-2 hem santral hem periferik sinir sisteminde analjezik etkilidir. İn vivo yaşam süresi çok kısadır. Küratif etkiye ulaşmak için IL-2 sürekli alınmalıdır (48).

2.1.8.2.9. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, ağrı oluşumunda önemli payı bulunan dokuda inflamasyona yol açan sitokinlerin, lenfokinlerin, lökotrienlerin ve prostaglandinlerin oluşumunu inhibe etmektedirler (49).

2.1.8.2.10. Antihistaminikler

Adjuvan analjezik olarak araştırmalarda yer alan antihistaminikler; difenhidramin, hidrosizin, orfenadrin, pirilamin, feniltoloksamin, prometazin, metdilazin ve tripeleminamin'dir (50).

2.1.8.2.11. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, osteoklastik aktiviteyi inhibe eden inorganik pirofosfat analogudurlar. Kemik metastazlı malignitede, Paget Hastalığında, kemik ağrısı tedavisinde önemlidir (51).

2.1.8.2.12. Opioidler

Opioidler, spesifik olarak opioid reseptörlerine bağlanarak opioid agonist etki gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır. Doğal, sentetik ve yarı sentetik olmak üzere üç grupta incelenir (52).

2.1.8.2.12.1. Opioidlerin Etki Mekanizması

Opioidlerin 5 tip reseptörü vardır. Mu (μ) reseptörü, supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori, fiziksel bağımlılıktan; kappa (κ) reseptörü, spinal analjezi, myozis, sedasyondan; sigma (σ) reseptörü, disfori, halüsinasyon, solunum ve vazomotor merkezin stimülasyonundan; delta (δ) reseptörü, motor

etkiler ve idrar retansiyonundan; epsilon (ϵ) reseptörü ise hormonal etkilerden sorumludur (53).

2.1.8.2.12.1.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Opioidler, doza bağımlı olarak medulladaki vagus çekirdeklerini uyarırlar ve bradikardiye neden olurlar. Kan basıncını sıklıkla düşürürler (52).

2.1.8.2.12.1.2. Solunum Sistemi Üzerine Etkileri

Opioidler doza bağımlı olarak solunumda depresyona neden olurlar. Bu etki opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır (53).

2.1.8.2.12.1.3. Nörofizyolojik Etkileri

Opioidler genellikle serebral metabolik hızı, serebral kan akımını ve intrakranial basıncı azaltarak anestezi oluştururlar (54).

2.1.8.2.12.1.4. Lokomotor Sistem Üzerine Etkileri

Opioidler kas tonusunu arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Genelde ilk bulgusu el bileğinde fleksiyondur (55).

2.1.8.2.12.1.5. Üriner Sistem Üzerine Etkileri

Tüm opioidler genitoüriner sistem düz kaslarında kasılmaya neden olarak, detrusor kası ve sfinkter tonusunun artmasıyla idrar retansiyonuna neden olabilirler (53).

2.1.8.2.12.1.6. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkileri

Opioidler kemoreseptör trigger zonu stimule ederek emetik etki gösterirler. Gastrointestinal sistem salgılarını, mide ve barsak motilitesini azaltırlar (56).

2.1.8.2.12.1.7. Antitussif Etkileri

Öksürük refleksinin inhibisyonu, sekresyon birikimi ve atelettaziye yol açabilir (56).

2.1.8.2.12.1.8. Myozis Yapıcı Etkileri

Bütün opioidler pupillalarda konstrüksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı tolerans gelişmez ve opioid zehirlenmesinin en iyi belirtisidir (54).

2.1.8.2.12.1.9. Fiziksel ve Psşik Bağımlılık

Tekrallanan dozlarda kullanıldığında fiziksel bağımlılık gelişebilir. İlacın ani kesilmesi veya antagonistinin verilmesi yoksunluk sendromuna neden olabilir. Opioidlere karşı şiddetli ilaç alma tutkusu ile karakterize psikolojik bağımlılık da gelişebilir (53).

2.1.8.2.12.1.10. Tolerans Gelişimi

Opioidlerin analjezi, solunum depresyonu ve sedasyon etkilerine karşı hızla tolerans gelişir. Miyozis etkisine karşı ise tolerans gelişmez (56).

2.1.8.2.12.2. Opioidlerin Kontrendikasyonları

Opioidlerin kontrendikasyonları Tablo 3'de gösterilmiştir (53).

Tablo 3. Opioidlerin kontrendikasyonları

1. Tam agonist bir opioid'in agonist-antagonist özellikteki opioid ile birlikte kullanılması
2. Kafa travmaları
3. Kronik obstruktif akciğer hastalığı ve status astmatikus
4. Hipovolemi
5. Karaciğer yetmezliği
6. Endokrin yetmezlikler
7. Monoaminooksidaz inhibitörü alanlar
8. Akut kolesistit
9. Prostat hipertrofisi
10. Glokom
11. Gebelik

2.1.8.2.12.3. Fentanil

Fentanil, tedavi edici indeksi yüksek olan bir opioiddir. Morfinden 100-300 kez daha güçlüdür ve yan etkileri daha azdır (54). Etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 30 dakika sürer (57).

Fentanil; kan-beyin bariyerini hızla geçebilir, dolayısıyla etki başlama süresi kısadır, ancak adipoz dokuda ve iskelet kası gibi inaktif dokularda büyük miktarlarda birikmesi yavaş salınım etkisi yapar. Bu durum fentanil'in eliminasyon yarı ömrünün 2-4 saat olmasına yol açar (58).

Fentanil analjezik dozlarında, zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren neden olur. Miyokard kontraktilitesinde çok az değişiklik yapar (52).

Fentanil eşit dozdaki dolantin ve morfinden çok daha çabuk ve daha kısa süreli bir solunum depresyonu oluşturur. Fentanilin histamin salıcı etkisi, bulantı, kusma yapıcı etkisi, bronkokonstrüksiyon ve solunum yolu salgılarında artış etkisi morfinden daha azdır. Bu nedenle astmatik veya bronkospastik hastada en iyi opioid analjeziktir. Fentanil esas olarak karaciğerde metabolize olur. Primer metaboliti norfentanil'dir (53).

Fentanil, düşük moleküler ağırlığı, yüksek etkisi ve lipide çözünürlüğü nedeniyle kolaylıkla transdermal tedavi sistemine (TTS) adapte edilmiştir. Bu sistemde 12-100 µg/saat arasında dozlar içeren fentanil flasterleri, ciltten emilip kana yayılarak etki gösterecek şekilde tasarlanmıştır (59).

Transdermal fentanil (TDF), cilde uygulandıktan sonra, fentanilin serum konsantrasyonu yavaş yavaş artmakta ve 12-24. saatlerde kanda en üst düzeye çıkmaktadır ve 48. saatten sonra etkisi yavaş yavaş azalarak ortadan kalkmaktadır (60).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniğine bel ve boyun ağrısı şikayetiyle başvuran, klinik ve radyolojik bulgulara göre servikal disk hernisi ya da lomber disk hernisi tanısı konulan 50 hasta (10 erkek, 40 kadın) cinsiyet farkı gözetilmeksizin dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri sorgulandı. Hastalardan ve dosyalarından alınan bilgilere göre kullandıkları ilaçlar, ilaç dozları ve kullanma süreleri ile eşlik eden diğer hastalıkları öğrenildi ve kaydedildi. Çalışmaya alınan tüm hastaların kas ve iskelet sistemi muayeneleri aynı hekim tarafından yapıldı. Boyun ve bel ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar ayrı ayrı değerlendirildi ve fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme bulguları kaydedildi. Kas ve iskelet sistemi muayenesinde eklem hareket açıklıkları, nörolojik değerlendirmenin yanı sıra boyun ağrısı olan hastalara servikal kompresyon, distraksiyon ve spurling testleri; bel ağrısı olan hastalara düz bacak kaldırma (DBK), laseque ve ters laseque testleri uygulandı.

Hastaların ilk değerlendirmelerinde rutin kan testleri (tam kan, biyokimya, serolojik testler) ile birlikte 4 yönlü servikal grafileri, 2 yönlü lumbosakral grafileri, servikal ve lomber manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları fizik muayeneyi yapan hekim ve bir uzman radyolog tarafından değerlendirildi. Her kontrolde kan tetkikleri tekrarlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar disk hernisinin lokalizasyonuna göre 2 grupta incelendi.

Grup 1 (12 hasta); servikal disk hernili hastalar (SDH)

Grup 2 (38 hasta); lomber disk hernili hastalar (LDH)

Çalışmaya dahil edilen hastaların 18-65 yaş arasında olmasına, en az 3 aydır devam eden ve istirahatte de var olan bel ya da boyun ağrısı şikayeti

olmasına, 3 ay süreyle analjezik-antiinflamatuvarlar, antidepresanlar, antikonvülzanlar gibi farklı ilaçlardan fayda görmemiş olmasına dikkat edildi.

Akut bel ve boyun ağrısı, malign hastalıklara bağlı ağrı, opioidlere karşı alerji veya hipersensitivite, herhangi bir psikiyatrik hastalık, madde bağımlılığı, sistemik metabolik hastalık öyküsü olanlar ve gebe olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamıza ilişkin fakültemizin etik kurulundan 30.06.2008 tarihli ve 06-2008/131 karar ile onay alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların gönüllü olur formları alındı.

Hastalar ağrı şiddeti açısından görsel analog skala (GAS) ve yaşam kalitesi açısından kısa form 36 (KF 36) ölçeği ile değerlendirildi.

Görsel Analog Skala (GAS); likert tipi bir ölçektir. Hastadan 0-10, 0-20 veya 0-100 arasında ağrı şiddetini puanlanması istenir.

Kısa form 36 (KF 36) ölçeği; fiziksel fonksiyonlar, sosyal fonksiyonlar, ağrı, vitalite, fiziksel rol kısıtlanması, emosyonel rol kısıtlanması, mental sağlık ve genel sağlık alt başlıkları altında sekiz kategoride 36 sorudan oluşur. Her bir alt ölçek için ayrı ayrı toplam puan hesaplanır. Alt ölçeklerin puanları 0-100 arasında değişir. Yüksek puan iyi sağlık durumunu gösterir.

Hastalara transdermal fentanil (TDF) tedavisi 12 µg/saat dozunda 1 ay süreyle aynı hekim tarafından sağ kol lateraline uygulandı. Hastalar yan etkiler ve tedavinin devamı konusunda bilgilendirildi.

Hastalar, 15 gün sonra tedaviye cevap ve yan etkiler açısından sözel olarak değerlendirildi ve yeniden bilgilendirildi. İlaçları tekrar reçete edildi. Uygulamadan 1 ay sonra fizik muayeneleri tekrar yapıldı ve klinik ölçekler yeniden uygulandı. Sonuçları kaydedildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistik değerlendirmelerinde gruplar kendi içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası etkinlik açısından karşılaştırıldı. Bel ağrılı hastaların karşılaştırılmasında parametrik eşleştirilmiş t testi, boyun ağrılı hastaların karşılaştırılmasında vaka sayısı az ve dağılım normal olmadığı için non parametrik Wilcoxon Rank testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson

Korelasyon testi uygulandı. İstatistik değerlendirmelerinde $p<0.05$ anlamlılık sınırı olarak belirlendi.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 50 hasta (12 servikal disk hernili ve 38 lomber disk hernili hasta)'nın demografik özellikleri Tablo 4'de görülmektedir. Bel ve boyun ağrısı olan iki grup hastada yaş ortalaması sırasıyla 43.6 ± 10.5 ve 48.7 ± 10.6 yıl olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet dağılımı, tedavi öncesi ESH ve CRP değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4. Grupların demografik özellikleri

Parametre	Gruplar	Ortalama \pm standart sapma
YAŞ	Servikal disk hernisi	43.6 ± 10.5
	Lomber disk hernisi	48.7 ± 10.6
CİNSİYET K/E	Servikal disk hernisi	9/3
	Lomber disk hernisi	31/7
ESH	Servikal disk hernisi	10.5 ± 4.5
	Lomber disk hernisi	12.6 ± 5.4
CRP	Servikal disk hernisi	3.6 ± 1.0
	Lomber disk hernisi	4.1 ± 2.0

SDH'lı hastalarda KF 36 ölçeğinin mental sağlık, sosyal fonksiyonlar, genel sağlık, vitalite alt başlık skorları ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla tedavi öncesinde 19.9 ± 3.9 , 5.1 ± 1.6 , 8.6 ± 5.0 , 14.4 ± 3.7 ve tedavi sonrasında 17.6 ± 6.1 , 6.3 ± 2.2 , 10.2 ± 4.1 , 14 ± 5.1 olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

SDH'lı hastalarda KF 36 ölçeğinin emosyonel rol kısıtlanması, fiziksel fonksiyonlar, fiziksel rol kısıtlanması, ağrı alt başlık skorları ortalama ve

standart sapma değerleri sırasıyla tedavi öncesinde 3.2 ± 0.4 , 22.7 ± 3.2 , 4.3 ± 0.8 , 4.0 ± 1.6 ve tedavi sonrasında 4.3 ± 1.3 , 26.5 ± 2.5 , 5.9 ± 1.6 , 6.9 ± 2.2 olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında anlamlı fark saptandı ($p=0.020$, $p<0.001$, $p=0.005$, $p=0.007$, sırasıyla).

SDH'lı hastalarda GAS skoru tedavi öncesinde 7.08 ± 1.3 ve tedavi sonrasında 4.2 ± 1.1 olarak hesaplandı. Her iki değer karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

LDH'lı hastalarda GAS skoru tedavi öncesinde 7.4 ± 1.0 ve tedavi sonrasında 4.8 ± 1.4 olarak hesaplandı. Her iki değer karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$).

LDH'lı hastalarda KF 36 ölçeğinin sosyal fonksiyonlar, fiziksel fonksiyonlar, fiziksel rol kısıtlanması, ağrı alt başlık skorları ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla tedavi öncesinde 4.7 ± 1.8 , 19.8 ± 3.7 , 4.2 ± 0.6 , 3.4 ± 1.4 ve tedavi sonrasında 5.9 ± 1.7 , 21.7 ± 4.2 , 4.6 ± 1.2 , 6.0 ± 2.0 olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında anlamlı fark görüldü ($p<0.001$, $p=0.002$, $p=0.045$, $p<0.001$, sırasıyla).

LDH'lı hastaların KF 36 ölçeğinin mental sağlık, emosyonel rol kısıtlanması, genel sağlık, vitalite alt başlık skorları ortalama ve standart sapma değerleri sırasıyla tedavi öncesinde 16.5 ± 6.9 , 3.2 ± 0.6 , 8.7 ± 4.7 , 11.0 ± 4.4 ve tedavi sonrasında 15.9 ± 6.3 , 3.5 ± 1.0 , 9.4 ± 4.4 , 11.3 ± 4.7 olarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Her iki grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama ve standart sapma ve p değerleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Grup 1 ve grup 2 için tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan tez parametrelerinin ortalama ve standart sapma değerleri

Parametre	Gruplar	Tedavi öncesi Ortalama \pm standart sapma	Tedavi sonrası Ortalama \pm standart sapma	p değeri
KF 36 mentalsağlık	SDH	19.9 \pm 3.9	17.6 \pm 6.1	$p>0.05$
	LDH	16.5 \pm 6.9	15.9 \pm 6.3	$p>0.05$
KF 36 emosyonelrol kısıtlanması	SDH	3.2 \pm 0.4	4.3 \pm 1.3	$p=0.020$
	LDH	3.2 \pm 0.6	3.5 \pm 1.0	$p>0.05$
KF 36 sosyal fonksiyonlar	SDH	5.1 \pm 1.6	6.3 \pm 2.2	$p>0.05$
	LDH	4.7 \pm 1.8	5.9 \pm 1.7	$p<0.001$
KF 36 fiziksel fonksiyonlar	SDH	22.7 \pm 3.2	26.5 \pm 2.5	$p<0.001$
	LDH	19.8 \pm 3.7	21.7 \pm 4.2	$p=0.002$
KF 36 fiziksel rol kısıtlanması	SDH	4.3 \pm 0.8	5.9 \pm 1.6	$p=0.005$
	LDH	4.2 \pm 0.6	4.6 \pm 1.2	$p=0.045$
KF 36 ağrı	SDH	4.0 \pm 1.6	6.9 \pm 2.2	$p=0.007$
	LDH	3.4 \pm 1.4	6.0 \pm 2.0	$p<0.001$
KF 36 genel sağlık	SDH	8.6 \pm 5.0	10.2 \pm 4.1	$p>0.05$
	LDH	8.7 \pm 4.7	9.4 \pm 4.4	$p>0.05$
KF 36 vitalite	SDH	14.4 \pm 3.7	14 \pm 5.1	$p>0.05$
	LDH	11.0 \pm 4.4	11.3 \pm 4.7	$p>0.05$
GAS	SDH	7.08 \pm 1.3	4.2 \pm 1.1	$p<0.001$
	LDH	7.4 \pm 1.0	4.8 \pm 1.4	$p<0.001$

Tedavi sonrası GAS skoru ile KF 36 ölçeği karşılaştırıldığında; GAS skoru ile KF 36 ölçeğinin ağrı, sosyal fonksiyonlar, fiziksel fonksiyonlar ve fiziksel rol kısıtlanması alt başlık skorları arasında negatif korelasyon saptandı. Tablo 6'da bu parametreler ile ilgili p ve r değerleri gösterilmiştir.

Tablo 6. Her iki grupta tedavi sonrası GAS ile KF 36 parametrelerinin korelasyonu

Parametre	GAS
Ağrı	<i>p<0.001</i> <i>r=-0.758</i>
Sosyal fonksiyonlar	<i>p<0.001</i> <i>r=-0.536</i>
Fiziksel fonksiyonlar	<i>p=0.008</i> <i>r=-0.377</i>
Fiziksel rol kısıtlanması	<i>p=0.019</i> <i>r=-0.333</i>

5. TARTIŞMA

Kronik ağrının tedavisinde; trisiklik antidepresanlar, gabapentinoidler, lokal anestezipler ve antiaritmikler, NMDA reseptör antagonistleri, tramadol, topikal ajanlar, antispasmodikler, kortikosteroidler, antihistaminikler, bifosfonatlar, IL-2 gen tedavisi ve opioidler kullanılabilir. Bunlar, adjuvan analjezikler olarak tanımlanırlar. Bu ilaçların FDA onayı olmamakla birlikte son yıllarda ağrı tedavisinde kullanılmaktadır.

Çalışmamızda kronik boyun ve bel ağrısı olan hastalarda fentanilin ağrı ve yaşam kalitesi üzerine etkinliğini araştırdık.

Kronik nonmalign ağrının tedavisinde opioidlerin daha rasyonel kullanımı ile ilgili, çok merkezli bir çalışma olan 8 maddelik Amsterdam önerileri yayımlanmıştır. Bunlar içinde en önemlileri; diğer tedavilere yanıt vermeyen nöropatik, nosiseptif ağrılarda opioidlerin seçilebileceği, yavaş salınımlı opioidlerin kullanılabilirliği ve bu hastaların yakın izlem altında tutulmasının gerekliliğini belirten maddelerdir (61).

Simpson ve arkadaşlarının (62) yaptığı kronik bel ağrılı 68 hastanın katıldığı bir çalışmada hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası GAS skoru incelenmiş olup tedavi sonrasında anlamlı düzelme kaydedilmiştir.

Bizim sonuçlarımıza göre her iki grup hasta için GAS skorlarında tedavi sonrası anlamlı ölçüde iyileşme olduğu görüldü.

Kanser dışı kronik ağrılı 236 hastanın katıldığı benzer bir çalışmada hastalar 6 ay süresince 25 µg/saat fentanil uygulanmış ve hastaların tedavi sonrası GAS skorlarında ilk 3 ayda anlamlı iyileşme saptanmıştır. Ancak uzun dönemde iyileşmenin devam etmediği görülmüştür. Aynı çalışmada fentanil ile gözlenen en sık yan etkiler samnolans, baş dönmesi ve kusma olmuştur (63).

Bizim çalışmamızda ilk kontrolde servikal disk hernili 1 hastada bulantı ve kusma; lomber disk hernili 1 hastada bulantı görüldü ama bu yan etkiler

fentanil dozu 12 µg/saat ile sınırlı tutulduğundan tedaviyi bıraktıracak düzeyde değildi.

TDF ve oral morfinin kıyaslandığı 256 hastanın katıldığı bir çalışmada %65.1 hasta TDF'yi, %27.8 hasta morfin tableti tercih etmiştir. Aynı çalışmada fentanil ve oral morfin kullanan hastaların KF 36 ölçekleri karşılaştırılmış ve fentanil kullanan grupta KF 36 ölçeğinin ağrı, vitalite, sosyal fonksiyonlar ve mental sağlık alt başlık skorlarında anlamlı derecede düzelleme saptanmıştır. Aynı çalışmada TDF kullanan grupta daha fazla bulantı ve daha az sıklıkta konstipasyon görülmüştür. Oral morfin kullanan 1 hastada ise hipoventilasyon gözlenmiştir (64).

Milligan ve arkadaşlarının (65) çalışmasında kanser dışı kronik ağrılı 532 hastaya uygulanan fentanil tedavisi sonrasında hastaların KF 36 ölçeğinin ağrı ve sosyal fonksiyonlar alt başlık skorlarında anlamlı düzelleme görülmüştür.

Kanser ve kanser dışı kronik ağrılı 1320 hastanın katıldığı TDF ve oral morfinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, TDF nin daha etkili olduğu görülmüştür. Bu etki, kanser dışı kronik ağrılı hastalarda daha belirgindir (66).

Mystakidou ve arkadaşlarının (67) yaptığı 529 hastanın katıldığı başka bir çalışmada TDF'nin 28. günde yaşam kalitesini arttırdığı ve 48. saatte ağrı kontrolünü sağladığı gözlenmiştir.

Çalışma planlanırken fentanilin ağrı ve bu parametredeki değişime paralel olarak yaşam kalitesi üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

Lomber disk hernili hastalarda KF 36 ölçeğinin sosyal fonksiyon, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması ve ağrı alt başlık skorları ile GAS skoru ortalama değerlerinde tedavi sonrasında iyileşme olduğu görüldü. Ayrıca, servikal disk hernili hastaların KF 36 ölçeğinin emosyonel rol kısıtlanması, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, ağrı alt başlık skorları ile GAS skorları ortalamalarında tedavi sonrası anlamlı iyileşme olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre kronik boyun ve bel ağrılı hastalarda ağrı şiddetinin yaşam kalitesi üzerine doğrudan etkili olduğu ve belki ağrı kronikleştikçe sosyal izolasyon, mesleki ve toplumsal aktivitelerde yetersizlik ve hatta hastalık ilerledikçe günlük yaşam aktivitelerinde yetersizlik nedeni olabileceğini

düşündürmektedir. Ağrı üzerine etkili olabilecek tedavilerle yaşam kalitesinde de düzelme sağlanabilmektedir.

KF 36 ölçeğinin alt başlıklarından vitalite, hastanın kendisini ne kadar yorgun veya ne kadar aktif hissettiğini; genel sağlık, sağlığın kötü olduğuna ve giderek kötüleşeceğine veya sağlığının mükemmel olduğuna inandığını; mental sağlık ise sakin, sinirli, mutlu veya rahat hissettiğini sorgular. Çalışmamızda her iki hasta grubunda KF 36 ölçeğinin mental sağlık, genel sağlık ve vitalite alt başlık skoru ortalamalarında tedavi sonrası anlamlı düzelme saptanmadı. Bu sonuçlar, kronik ağrıda psikiyatrik komponentin de rolü olduğu, ağrı süresi uzadıkça hastanın ağrı davranışını benimseyerek tedaviye direnç kazanmış olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Kas iskelet sisteminin şiddetli ağrı ile seyreden romatizmal hastalıklarında ağrının kronik karakter kazanmadan zamanında tedavi edilmesi ve hekimlerin analjezik tercihlerinde gerektiği zaman opioidlere de yer vermesi gerektiği düşüncesindeyiz. Transdermal fentanil tedavisi kronik bel ve boyun ağrılarında güçlü bir analjezik alternatifi olarak kabul edilebilir.

Opioidlerin non malign ağrıdaki kullanımını kısıtlayan en önemli etken bu ilaçları kullanacak olan hekimlerin kimi zaman opiofobiye dek ulaşan çekingenlikleridir.

Oysa ki Winkelmuller ve arkadaşlarının (68) yapmış olduğu bir çalışmada opioid kullanımına bağlı tolerans gelişme oranı %0-6 olarak bildirilmiştir.

Nöropatik ağrılı hastalarda TDF kullanımının incelendiği bir çalışmada 48 hastada ilk 12 haftada hiç tolerans gelişmezken, sadece 1 hastada iki yıllık izlemde tolerans gözlenmiştir (69).

Daha önceden fiziksel psikolojik bağımlılık öyküsü olmayanlarda bu klinik tablonun gelişme olasılığı çok zayıftır (70).

Bizim çalışmaya aldığımız hastalarımızda benzer bir yan etki gözlenmemiştir ancak daha uzun süreli, çok sayıda olgulu serilerinin bu konuda daha iyi bir kanaat oluşturabileceği düşüncesindeyiz.

Vaka sayısının kronik kas iskelet sistemi ağrıları için genelleme yapılabilecek kadar yeterli olmaması, hastalık sürelerinin farklı olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

6. SONUÇLAR

1. Kronik boyun ve bel ağrısı tedavisinde 12 µg/saat dozunda kullanılan fentanilin hem ağrı şiddeti hem yaşam kalitesi üzerine etkili bir tedavi olduğunu göstermiştir.
2. Kronik ağrı tedavisinde konvansiyonel analjezik tedavilerle sonuç alınamadığında fentanil etkili bir tedavi seçeneği olarak kabul edilebilir.
3. Kronik kas iskelet sistemi ağrılarında fentanilin kullanımıyla ilgili daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Turk DC, Okifuji A. Pain terms and taxonomies of pain. In: Loeser JD, editor. Bonica's Management of Pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 17-25.
2. Jacobsen L, Mariano AJ. General considerations of chronic pain. In: Loeser JD, editor. Bonica's Management of Pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 241-54.
3. Erdine S. Ağrının Tanımı: Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2. baskı. İstanbul: Gizben Matbaacılık, 2003:1-6.
4. Benjamin WJ. Pain Mechanisms: Anatomy, Physiology and Neurochemistry. In: Raj PP (ed). Practical Management of Pain, 3 ed., Missouri: Mosby Inc., 2000:117-45.
5. Bloodworth D, Cavillo O, Smith K, Grabois M. Chronic pain syndromes: Evaluation and treatment. In: Braddom RL, editor. Physical Medicine and Rehabilitation. Philadelphia: WB. Saunders Company; 2000. p. 913-33.
6. Portenoy RK, Kanner RM. Definition and assesment of pain : Pain Management:Theory and practise. Philadelphia.F.A. Davis,1996 3-18.
7. Meskey H, Bogduk N. Classification of Chronic pain (2nd edition). Seattle:IASP Press,1994.
8. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçümü. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir:Yapım Matbaacılık, 1993: 18-19.
9. Frischenschlager O, Pucher I. Psychological management of pain. Disability and rehabilitation 2002;24(8):416-422.

10. Gureje O, Von Korff M, Simon GE. Persistent pain and well-being: A World Health Organization study in primary care. *JAMA*,1998;280:147-51.

11. Crook J, Rideout E, Browne G. The prevalence of pain complaints in a general population. *Pain*,1984;18:299-314.

12. Gerdle B, Bjork J, Henriksson C, Bengtsson A. Prevalence of current and chronic pain and their influences upon work and healthcare-seeking: a population study. *J Rheumatol*,2004;31:1399-406.

13. LeResche L. Gender, cultural and environmental aspects of pain. In: Loeser JD, editor. *Bonica's Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 191-5.

14. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, Abele A, Belfer I, Schmidt H et al. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med*,2006;12:1269-1277.

15. Tenhunen J, Salminen M, Lundstrom K, Kivilinto T, Savolainen R, Ulmanen I et al. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. *Eur J Biochem*,1994;223:1049-1059.

16. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, Fillingim RB, Maixner W. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*,2006;125:216-24.

17. Erdine S. Ağrının Tanımı: Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2. baskı.istanbul : Gizben Matbaacılık,2003:1-42.

18. Ertekin C. Ağrının nöroanatomi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir:Yapım Matbaacılık,1993:1-18.
19. Melzack R. From gate to neuromatrix. Pain,1999;82(suppl 6):121-126
20. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları: Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2. baskı. İstanbul: Gizben Matbaacılık,2003:33-42.
21. Nakamura A, Shiomi H. Recent Advances in Neuropharmacology of Cutaneous Nociceptors. Jpn J Pharmacol,1999;79:427-31.
22. Attal N, Bouhassaria D. Mechanism of pain in peripheral neuropathy. Acta Neurol Scand,1999;100(suppl 173):12-24.
23. Keefe FJ, Rumble ME, Scipio CD, Giordano LA, Perri LM. Psychological aspects of persistent pain: Current state of the science. J Pain, 2004;5:195-211.
24. Chapman CR, Syrjala KL. Measurement of pain. In: Loeser JD, editor. Bonica's Management of Pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 310-28.
25. Seres JL. Evaluating the complex chronic pain patients. Neurosurg Clin N Am,2003;14:339-562.
26. Lewandowski W. Psychological factors in chronic pain: A worthwhile undertaking for nursing. Arch Psychiatr Nurs,2004;18:97-105.
27. Wörz R. Pain in depression-depression in pain. Pain Clinical Updates, 2003;11:1-4.
28. Ahmad M, Goucke CR. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. Drugs Aging,2002;19:929-45.

29. Ferrell BR. Patient education and nondrug interventions. In: Ferrell BR, Ferrell BA. (Eds). Pain In The Elderly. IASP Press, Seattle, 1996:35-44.

30. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks G, Chemy N, et al. (Eds.), Oxford Textbook of Palliative Medicine, Third Edition. Oxford University Pres, Oxford, England, 2003. pp.349-377.

31. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: An update and effect related to mechanism of drug action. Pain,1999;83:389-400.

32. Eisenach JC, Gebhart GF. Intratechal amytriptyline acts as an N-methyl-D-aspartate antagonist in the presence of inflammatory hyperalgesia in rats. Anesthesiology,1995;83:1046-54.

33. Bowsher D. The management of central post stroke pain. Postgrad Med J,1995;71:598-604.

34. Taylor K, Rowbotham MC. Venlafaxine hydrochloride and chronic pain. West J Med,1996;165:147-8.

35. Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic uses in chronic pain states. Drugs Aging,1996;8:459-76.

36. Watson CB, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: A randomized trial. Neurology,1998;51:1166-71.

37. Baron R. Neuropathic pain-The long path from mechanisms to mechanism-based treatment. Intern J Pain Med Palliative Care,2001;1:2-14.

38. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. BMJ,1995;311:1047-52.

39. Mao J, Chen LL. Gabapentin in pain management. *Anesth Analg*,2000;91:680-7.

40. Canavero S, Bonicalz V. Lamotrigine control of central pain. *Pain*,1996;68:179-81.

41. Drewes AM, Andreasen A, Poulson LH. Valproat for treatment of chronic central pain after spinal cord injury: a double-blind, crossover study. *Paraplegia*,1994;32:565-9.

42. Irving GA. Contemporary assessment and management of neuropathic pain. *Neurology*,2005;64:S21-S27.

43. Chabal C, Russell LC, Burchiel KJ. The effect of intravenous lidocaine, tocainide, and mexiletine on spontaneously active fibers originating in rat sciatic neuroma. *Pain*,1989;38:333-8.

44. Glazer S, Portenoy RK. Systemic lokal anesthetics in pain control. *J Pain Symptom Manage*,1991;6:30-39.

45. Eide K, Stubhaug A, Oye I, Breivik H. Continous subcutaneous administration of the N-metil-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain*,1995;61:221-8.

46. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*,1998;50:1842-6.

47. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist*,2004;9:571-591.

48. Yao MZ, Gu JF, Wang JH, Sun LY, Lang MF, Liu J et al. Interleukin-2 gene therapy of chronic neuropathic pain. *Neuroscience*,2002;112(2):409-16.

49. Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage*,1994;9:442-445.

50. Rumore MM, Schlichting DA. Analgesic effects of antihistaminics. *Life Sci*,1985;36:403-416.

51. Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C, Ripamonti C. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bonedisease: a review of phase III trials. *Pain*,1998;78:157-169.

52. Erdine S. Opioid Analjezikler. *Ağrı*,2000:494-509.

53. Kayaalp O. Narkotik(Opioid) Analjezikler. *Tıbbi Farmakoloji. Altıncı baskı*, 1992 cilt 2;1987-2030.

54. Stoelting RK. Opioid Agonist And Antagonist. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice 3 th edition*, Lippincot-Raven, Philadelphia 1999;77-111.

55. Miller RD. *Anaesthesia*,5th edition. Churcill Livingstone NY 2000; Vol. 1,273-77.

56. Morgan GE, Mikhail MS. Nonvolatil Anesthetic Agents. *Clinical Anaesthesiology 2 th edition* Apleton& Lange, Stamford,1996;137-41.

57. Derbyshire DR, Chimelewski A, Fell D, Vater M, Achola K, Smith G. Plazma catecolamine responses to tracheal intubation. *Br.J.Anesthesia*,1993;55:855-59

58. Collins VJ. *Intravenoz Anesthesia; Narcotic and Neuroleptic Agents. Principles of Anesthesia; 3 th edition*, Lea Febirger, Philedelphia, 1993;Vol.1,Second 26:701-734.

59. Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs*, 1997;53(1):109-38.

60. Southam MA. Transdermal fentanyl therapy: system design, pharmacokinetics and efficacy. *Anticancer Drugs*, 1995;6 Suppl 3:29-34.

61. Kalso E, Allan L, DelleMijn PL, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS et al. 2002 European Federation of Chapters of the International Association for the Study of Pain: Recommendations for using opioids in chronic non cancer pain. *European J Pain*, 2003;7:381-386.

62. Simpson RK, Edmondson EA, Constant CF, Collier C. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *Pain Symptom Manage*, 1997; 14:218-224.

63. Franco ML, Seoane A. Usefulness of transdermal fentanyl in the management of nonmalignant chronic pain. *Pain Clinic*, 2002;14:99-112.

64. Allan L, Hays H, Jensen NH, de Waroux BL, Bolt M, Donald R et al. Randomized crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non cancer pain. *BMJ*, 2001;322:1154-1158.

65. Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K, Helmers H, Donald R, Kress HG et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain. *J Pain*, 2001;2:197-204.

66. Clarck AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GLA, Richarz U et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin*, 2004; 20:1419-1428.

67. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Mavromati A, Smyrniotis V, Georgaki S et al. Long term management of noncancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *J Pain*, 2003;4:298-306.

68. Winkelmuller M, Winkelmuller W. Long term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg*, 1996;85:458-467.

69. DelleMijn PL, van Duijn H, Vanneste JAL. Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*, 1998;16:220-229.

70. Moulin DE, Iezzoni A, Amirch R. Randomised trial of oral morphine for chronic non- cancer pain. *Lancet*,1996;347:143-147.