

## Kronik Bel Ağrısında Medikal Tedavi (Derleme)

### Medical Treatment In The Low Back Pain (Review)

Cengiz MORDENİZ<sup>1</sup>, Remziye SIVACI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Namık Kemal Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., Tekirdağ  
<sup>2</sup> Afyon Kocatepe Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD., Afyonkarahisar

**ÖZET:** Kronik bel ağrısı baş ağrısından sonra ikinci sırada en sık görülen nörolojik bir sorundur. 45 yaşından daha genç bireylerde aktivite kısıtlamasının en sık nedenidir. Genellikle, kronik bel ağrısı daha çok omurganın travmatik, dejeneratif ve malign hastalıklar sonucu gelişir. Travmatik ya da omurganın dejeneratif durumları kronik bel ağrısı en sık görülen nedenleri olmakla birlikte bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans(MR) değerlendirmelerinde disk protrüzyonu ve hernisi, siyatik nedenlere de rastlanmaktadır. Bel ağrısının tahmini yıllık görülme sıklığı ABD'de %5-20 ve Avrupa'da ise 25-45% dir. Ağrı tipine göre diskojenik, radiküler, sakroiliak, kas ve faset eklem ağrısı olarak sınıflandırılır. Epidemiyolojik olarak risk faktörleri arasında sigara, morbid obezite, özellikle öne eğilme ve bükülme pozisyonları, tekrarlayan ağır kaldırma sayılabilir. Kronik bel ağrısında, akut alevlenmelerde trisiklik antidepresanlar, antikonvülzan ilaçlarla paroksizmal veya nöropatik ağrı azaltılabilir. Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-adrenerjik antagonistler kompleks bölgesel ağrı sendromu ile ilişkili olduğu bel ağrısı tedavisinde yararlıdır. Acetaminofen, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, opioidler kronik ağrıda fonksiyon ve hareketliliği sağlamak için kullanılabilir

**Anahtar Kelimeler:** Kronik, bel ağrısı, medikal tedavi, analjezikler

**ABSTRACT:** Chronic low back pain (LBP) is the second most common neurological problem after headache. Chronic LBP is the most common cause of activity limitation in persons younger than 45 years.. Generally, Chronic LBP is results from traumatic and degenerative and malign diseases conditions of the spine. Traumatic or degenerative conditions of the spine are the most common causes of chronic LBP. Although disk protrusion and herniation have been popularized as causes of LBP and sciatica, asymptomatic disk herniations on CT and MRI are common. The estimated yearly prevalence of LBP is 5-20% in the United States and 25-45% in Europe. It is classified by the type of pain as discogenic, radicular, sacroiliac, muscular and facet- joint pain. Epidemiologic data suggest that risk factors include cigarette smoking; morbid obesity; occupations that require repetitive lifting, especially in forward bending and twisting positions. Principles for medical management in the chronic stages of LBP and disability differ in several ways from those in the acute phase. Tricyclic antidepressants are useful in chronic LBP Anticonvulsant medications may reduce paroxysmal or neuropathic pain. Calcium channel blockers and alpha-adrenergic antagonists are useful for treating LBP when it is associated with a complex regional pain syndrome. Acetaminofen, nonsteroidal antiinflamatuar drugs, narcotics may be used to maintain function and mobility in the chronic pain.

**Key Words:** Chronic, low back pain, medical treatment, analgesics

### GİRİŞ

Kronik bel ağrısı sınırlı aktivitenin yapıldığı endüstriyel çağda 45 yaş altı en sık karşılaşılan ağrı yakınmalarından ikinci sırada yer almaktadır. Sıklıkla travmatik ve dejeneratif seyreden spinal problemlerde görülmektedir. Bel ağrısı şikayeti olanların birçoğu tedaviye gereksinim duymazlar. Ancak, % 2-8 kadarı tıbbi tedaviye gereksinim duyar ve konservatif tedaviye oldukça iyi yanıt verirler (1). Tedaviyi yönlendirmek için ağrının karakterinin belir-

lenmesi gerekmektedir. Ağrının akut veya kronik olarak belirlenmesinde ağrının özelliği ve devam etme süresi belirleyici olmaktadır. Bel ağrısı transient, akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılır. Daha önceki yayınlarda 3-6 ay arasında iyileşmeyenler kronik bel ağrısı olarak kabul edilirken son yayınlarda bu süre 7-8 haftaya kadar inmiştir (2,3). Bu dönemde verimli ve üretken olmalarını oldukça kısıtlayan kronik bel ağrısı geleneksel tedavi yöntemlerine direnç gösterirler. Kronik bel ağrısında, nonspesifik bel ağrısı, radikülopati ile ilişkili bel ağrısı ve spinal stenoz gibi nedenlerin dışında %85 oranında hastalarda bu durumu açıklayacak spesifik hastalık veya spinal anormallik saptamak oldukça zordur. Ancak, hastaların %15-20 kadarında spesifik

bel ağrısı nedenleri belirlenebilmektedir. Bel ağrısı, basit bir ağrı yakınması olmasına rağmen, altında yatan çok sayıda ve heterojen dağılım gösteren hastalıkların bir göstergesi olabilir. Ağrı, spinal veya spinal dışı nedenlerden kaynaklanabilir. Spinal kaynaklı bel ağrılarının neden olan durumlar; kanser (%0.7), kompresyon kırığı (%4), spinal enfeksiyon(%0.01),ankilozan spondilit (%0,3-5), spinal stenoz (%3) ve cauda equina sendromu(%0.04)dur. Spinal dışı bel ağrısına nefrolitiazis, pankreatitis, aortik anevrizma, enfektif endokardit ve viral sendromlar neden olabilirler(3-4).

Kronik bel ağrısı hastaları genellikle depresif ve anksiyete içinde olurlar. Bel ağrılarının nedenlerinin birçoğu mekanik kökenli olup, idiopatik nedenlerden kaynaklanan bel ağrıları ise %18 ila %30 arasında değişmektedir. Mekanik kökenli ağrılar uzun süre oturmak veya ayakta kalmakla artar. Ağrı, sürekli pozisyon değiştirmek ve hareket halinde olmakla azalır. Sıklıkla, yatakta düz uzanmakla bir miktar rahatlama sağlanırken, vasküler ve visseral ağrılarda düz olarak yatak istirahati ile konforlu bir pozisyon sağlanamaz. Enfeksiyon ve kanser ağrısı ise ilerleyici nörolojik defisit ile seyreder (5). Mekanik nedenli bel ağruları yaklaşık olarak 12 haftalık bir süre içinde iyileşirler. Ancak, % 10 kadarı 12 haftadan uzun sürer. Bu hastalarda ağrı mekanik(%90) ve sistemik hastalıklar veya mekanik olmayan (%10) bozukluklara bağlı olabilir (6).

## BEL AĞRISI TİPLERİ

### a) Diskojenik ağrı

Fleksiyonda ve oturmakla ağrı artar, ayağa kalkmakla azalır.Yapılan birçok çalışmada, ağrının, intervertebral disk ve spinal hareketli segmentlerin yapısı ile ilgili olduğu, daha çok yumuşak doku veya eklem yaralanmasından kaynaklandığı gösterilmiştir. Yaşla birlikte proteoglikan sentezi yavaşlar. Spinal kordun dorsal gri maddesindeki nöropeptit olan somatostatin ise ağrının transmisyonunu ve nörojenik inflamasyonuna neden olur. Dorsal gangliyonlarda ağrının transmisyonu veya modülasyonu gerçekleştiren Substance P (SP), calcitonin gene-related peptide (CGRP) ve vasoactive intestinal peptide (VIP) vb nöropeptitler biyomekanik stresler, mikrotravma, vibrasyon gibi biyokimyasal ve çevresel faktörlerle proteazis, kollagenaz gibi degradasyon enzimleri, sitokinler ve prostaglandin E<sub>2</sub> gibi inflamatuvar ajanların sentez ve salınımını başlatırlar. Sitokinler, nerve growth factor, interleukin (IL)-1, IL-6, IL-10, ve tumor

necrosis factor-alpha (TNF-alpha)salınımında rol oynarlar (7).

### b) Radiküler Ağrı

Radiküler ağrının mekanizması hala tam bilinmemektedir. Fizyopatolojisinde aksonal disfonksiyon, iskemik, inflamasyon ve biyokimyasal etkenler ile nöral kompresyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Artan vasküler geçirgenlik nöronal ödem ve mekanik ağrıya neden olmaktadır (8). Nöronal ödem ve daha sonra perinöral fibrozis gelişir. Nöral ve vasküler oluşum yavaş yavaş mekanik deformiteye yol açarak semptomatik radikülopatiye neden olur. Sinir köklerinin veya bir spinal sinirin dorsal root gangliyonunun stimülasyonuna bağlı olarak alt ekstremitede distal yayılım gösterir. Bel ağrısı olmadan yalnız alt ekstremitede hissedilen ağrı nedenleri:

- Periferik vasküler hastalıklar
- Nörolojik hastalıklar
- Diz ve kalça eklemi sorunları
- Kas kökenli sorunlar

### c) Faset Eklem Ağrısı

Faset eklemlerde diğer sinoviyal eklemler gibi travma ve inflamasyonlar sonucu ağrı, disfonksiyon ve rijidite söz konusudur. Klinik araştırmalarda, faset eklem ağrısının %15-45 LBP de, % 54-67 oranında boyun ağrısı ve % 48 torasik ağrıya neden olduğu gösterilmiştir (9). Hafif sabah tutukluğu, yorulmakla artan ağrı sakroiliak eklem (SİE) 'de ağrı gün içinde azalır. Öksürmekle, öne eğilmekle ağrı olmazken fleksiyon pozisyonundan dik pozisyona geçerken ağrı olur. Hiperekstansiyon veya rotasyon ile ağrı artar ve hasta sırtüstü pozisyonda rahatlar.

### d) Sakroiliak Ağrı

Sakroiliak eklem problemleri % 2-30 oranında kronik bel ağrısına neden olmaktadır (10).

### e) Müsküler Ağrı

Kaslardaki ağrı reseptörleri mekanik bası, kesme ve sıkıya karşı hassas olup trigger noktaları içeren rijiditeye ve artan tonlarda ve kısa süreli ağrılara neden olmaktadır. Müsküler ağrı doku hasarı veya radiküler ve nöropatik ağrı sonucu görülmekte olup, mekanizması tam olarak ispatlanamamıştır (11).

## KRONİK BEL AĞRISI NEDENLERİ

Epidemiyolojik verilere göre kronik bel ağrısında risk faktörleri; sigara, morbid obezite, meslek

ile ilgili ileri derecede bükme ve büküm pozisyonları, titreşim, motorlu taşıt veya endüstriyel makine gibi ağır yük kaldırma sayılabilir (Tablo 1.)

**Tablo 1. Kronik Bel ağrısı Nedenleri**

**1. Eşlik Eden hastalıkların bulgusu olarak**

- \*Kemik tümörleri veya spinal kord tümörleri
- \*Lumbar metastaz
- \*Lumbar spinal enfeksiyon
- \*Renal hastalık
- \*Aort anevrizması
- \*Endometriozis
- \*Abdominal veya pelvik kanser

**2. Osteoporozis**

- \*Kompresyon kırıklarına sekonder olarak
- \*Kemik ağrısı

**3. Spondilitis**

- \*Romatoid artrit
- \*Ankilozan spondilit
- \*Psoriatik artrit
- \*Agromegalik spondilitis

**4. Miyofasial Ligamentus ağrısı**

- \*Miyofasial ağrı sendromu
- \*Aids/HIV ile ilişkili ağrılar

**5. Psikiyatrik hastalıkların semptomu olan ağrılar**

- \*Depresyon
- \*Somatiform hastalıklar
- \*Sizofreni
- \*Kişilik bozukluğu
- \*Anksiyete
- \*Erken bunama

**6. Diz hastalıkları**

**7. Periferik sinir hasarları**

- \*Piriformis
- \*Pudental sendrom
- \*Kalça Ağrısı

**8. Konjenital spinal anormallikler**

- \*Transvers fasetler
- \*Spondilolizis
- \*Miyelomeningosel
- \*Sakral kistler (Marfan sendromu)
- \*Ehler Danlos sendromu

**9. Sakral Anormallikler**

- \*Tümör (kordoma)
- \*Kırıklar
- \*Sakroiliak eklem hastalığı

Bu patolojilere ait klinik semptomlar uygun tanı yöntemleri ve görüntüleme teknikleri kullanılarak teşhis edilerek tedavi edilirler. Ancak kronik bel ağrısında durum her zaman bu kadar basit değildir. Bazı durumlarda akut bel ağrısına sebep olan hastalıklarda doku iyileşmesi için beklenen süre geçmesine rağmen hastanın şikayet ve bulguları devam eder. Bunun nedenleri araştırıldığında, birbiriyle içiçe geçmiş bir dizi problemin kronik ağrıya neden oldu-

ğu gözlenir. Akut bel ağrısına sebep olan patoloji doku hasarını yaratan nosiseptörler, başlangıçta, klinik olarak fiziksel bir problem olarak hastaya yansımaktadır. Periferik uyarının santral transmisyonu ile hasta akut bir bel ağrısı hisseder. Uygun medikal tedavi, fizik tedavi hatta gereken durumlarda cerrahi tedavi gören hastanın ağrısı geçer ve belirli bir süre içinde doku iyileşmesi gerçekleşir. Bu durumun gerçekleşmediği hallerde bir dizi olumsuz olay gelişir. Uzun süren ağrı sıkıntı, endişe, depresyon yaratır. Ağrı nedeniyle hareket kısıtlılığı oluşan kişilerin kondüsyonu ve direnci azalır. Aktif ve üretken bir kişi iken, kısıtlı ve başkalarına bağımlı yaşamak hastada kendine güvensizlik yaratır ve çevresindeki ve tıbbi bakımını üstlenen kişilere, ilaçlara vb. bağımlı davranış modelleri gelişir. Hasta artık, fiziksel problemleri nedeniyle sıkıntı ve endişe içinde olan, ağrı ve disabilite nedeniyle duygusal bir stres yaşayan bir kişidir.

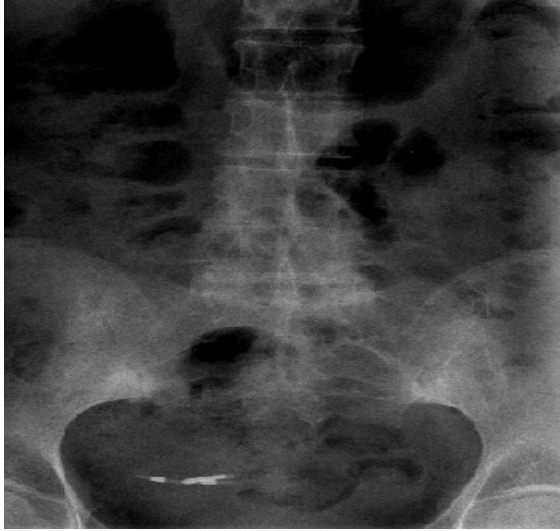
## FİZİK MUAYENE VE KLİNİK BULGULAR

Klinik bulguların belirtilerinin fizik muayene ile belirlenmesi çok önemlidir. Şekil ve postur bozukluğuna neden olan spinal skolyoz, kifoz ve bacaklardaki farklılıklar gözle incelenmelidir. Baş, boyun, torakal, lomber ve alt ekstremiteler muayene edilmelidir. Ciddi bel ağrılarında kas spazmı, küçük ağrılı nodüller ve segmentel instabilite olabilmektedir. Fizik bakıda fizyolojik ve anatomik muayene bulguları da değerlendirilmelidir. Radikülopati ve miyelopati olup olmadığını göstermekte nörolojik değerlendirme yardımcı olmaktadır. Rektal muayene ile anal sfinkter kontrolünün olup olmadığını belirlemek, miyelopatili hastalarda cauda equina sendromunun ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır. Bel ağrılı hastanın muayenesini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

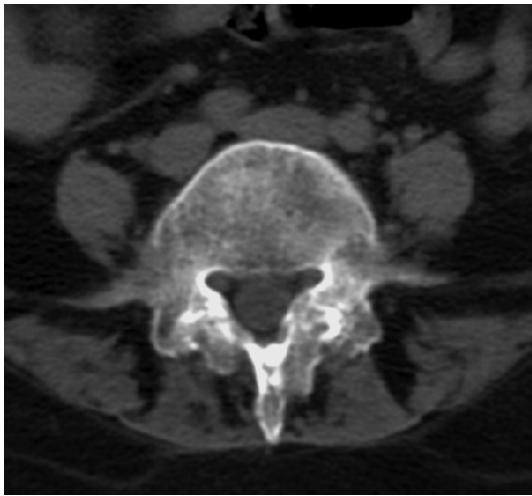
- a) Anamnez ve fizik muayene
  - İnceleme
  - Palpasyon
  - Eklem hareket genişliği
  - Alt ekstremitte muayenesi (kalça,diz,ayak bileği)
  - Nörolojik bakı
  - Spesifik testler
- b) İleri radyolojik incelemeler olarak
  - Direkt grafi,
  - Bilgisayarlı tomografi (BT)
  - Manyetik rezonans grafisi (MRG) istenmektedir.

Direkt grafi ile vertebral kolonun görüntülenmesi, geniş alanlarda vertebral dizilimi, korpus ve

posterior elemanları ve kanal boyutlarını değerlendirmek mümkündür. Direkt grafileri normal olup da ayakta çekilecek lateral fleksiyon-ekstansiyon grafileri ile fonksiyonel bel ağrılı hastaların yaklaşık %90'ında spinal orijinli mekanik nedenlerin sorumlu olduğu görülebilir (10). BT ile aksiyel kesitlerde kemik strüktür, kalsifikasyon ve yumuşak doku ayırt edilebilirken intradural lezyonlar atlanabilir ve görüntülenen planın dışındaki lezyonlar görülemez (Şekil 1. ve Şekil 2.). MRG de yüksek yumuşak doku rezolüsyonu, geniş alanlarda inceleme olanağı, postkontrast çalışmalarda patolojik dokuların incelenbilmesi gibi üstünlükler vardır. Ancak, kalsifikasyon ve kemik korteks iyi görüntülenemez (Şekil 3. ve Şekil 4.).



Şekil 1. Direkt grafi, sakroileitis



Şekil 2. BT, faset eklem hipertrofik dejenerasyonu

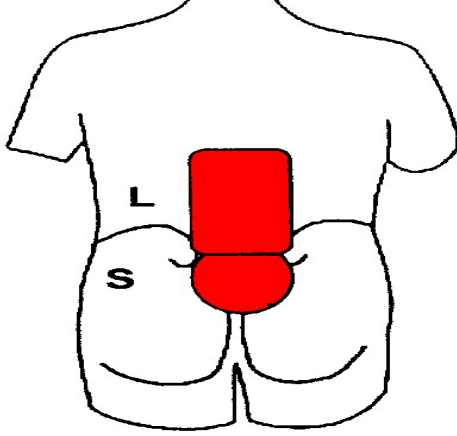


Şekil 3. MRG, Bening tümör L4

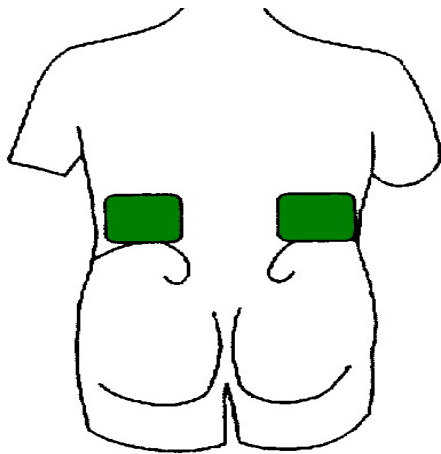


Şekil 4. MRG, Rüptüre dermoid tümör

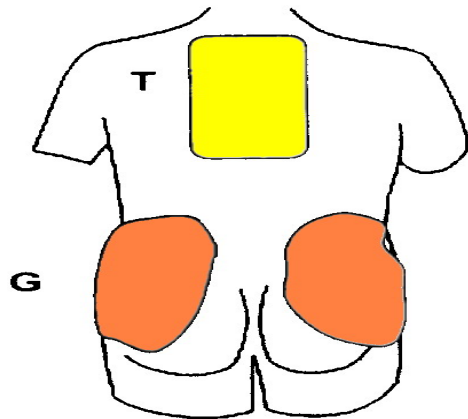
### Bel Ağrısının Lokalizasyonu



Şekil 5. Lomber spinal ağrı, Sakral spinal ağrı

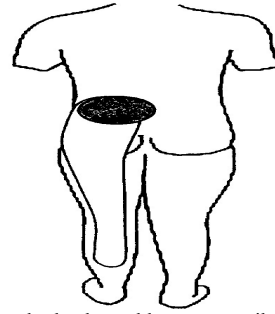


Şekil 6. Bel boşluğunda ağrı Lumbosakral spinal ağrı,  
Visseral yansıyan ağrı

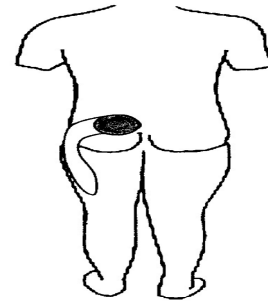


Şekil 7. Torasik spinal ağrı ve gluteal ağrı

Ağrının primer bölgesi bel muayenesi esnasında santral, unilateral/bilateral, lomber/sakral gibi topografik yerleşimine göre sorgulanmalıdır. Ağrının yayılımı da kaynaklandığı yeri göstermektedir. Kalça veya proksimal uylukta ağrının radiküler olma olasılığı düşüktür. Dizin altına inen ağrının da radiküler ağrı olması şart değildir. Somatik yansıyan ağrı geniş bir alanda yayılır, derinde hissedilir, kısmen sabit lokalizasyondadır. Radiküler ağrı alt ekstremité boyunca ince bir bant halinde (<5cm) distal yayılım gösterir. Radiküler ağrısı olan bir hastanın nörolojik özelliklerden yakınması şart değildir, ancak bu yakınmaların varlığı radiküler ağrı lehinedir. Somatik yansıyan ağrı derin sızı şeklindedir. Radiküler ağrı bıçak gibi batan, vurup geçen özelliktedir.



\*Faset eklemlerden kaynaklanan somatik yansıyan ağrı



\*SIE kaynaklanan somatik yansıyan ağrı

### Şekil 8. Ağrının Lokalizasyonu

Bel ağrısı yüzeysel, derin, künt, keskin, yanıcı karakterde olabilir. Somatik ağrı: derin, künt, basınç benzeri ağrı özelliğindedir. Radiküler ağrı ise bıçak gibi batan, vurup geçen, elektrik çarpar niteliktedir.

## TEDAVİ

Kronik bel ağrısı fiziksel, psikolojik ve sosyal yönleriyle ele alınması gereken bir sendromdur. Bu nedenle, kronik bel ağrısında hastanın tedavideki rolü, akut bel ağrısına oranla çok daha aktiftir. Bu nedenle tedavide amacımıza ulaşmak için hastanın katılımının birçok olumlu yansımaları olacaktır. Hastanın ağrı şikayetinin süresi, yapısal sorunu ile davranış bozukluklarının ilişkisi, aktivite kaybına bağlı gelişen kondüsyon bozukluğunun derecesi organik lezyonu ne olursa olsun farklıdır. Dolayısıyla omurga rehabilitasyon programı her hasta için standart değildir. Hastanın kendine ait durumu, fiziksel kondüsyonu, kas gücü, enduransı, fonksiyonel kapasitesi, davranış bozukluğunun derecesi, endişe, depresyon, histeri, kişilik bozukluğunun derecesi ortaya konmalıdır. Kronik ağrının doğru değerlendirilip, tedavi edilmesi uyumlu bir tıp ve davranış bilimi yaklaşımı gerektirir. Tedavide ulaşmaya çalıştığımız hedeflerimizi sıralayacak olursak:

- Ağrıyı kontrol altına almak ve azaltmak
- Fonksiyonel fiziksel aktivitelerini arttırmak
- Disabiliteyi azaltmak
- Sıkıntı ve endişeyi gidermek
- Hastalık davranışını düzeltmek
- Kronik verimsizlik ve hastalık davranışını azaltmak
- Hastayı eğitmek olmalıdır.

Kronik bel ağrısında multidisipliner tedavi temel esastır. Tedavide hem farmakolojik hem de nonfarmakolojik yöntemler uygulanmaktadır. Burada davranışsal terapi de bu tedavilere destekleyici olarak önerilmektedir (12). Davranışsal terapi ile eğitim ve yoğun egzersizin birlikte kombine edilmesi önerilmektedir. Hastanın neden ağrı çektiği anlaşılabilir dikkati ağrıya değil, aktivitelere yöneltilmelidir. Hastaya aktivitelerini arttırdıkça psikolojik destek veilmelidir. Hastanın yakın çevresi ve ailesi bu konuda eğitilmelidir. Hastanın hoşlandığı hobileri ile uğraşması konusunda destek verilmelidir. Hastanın kendi kendine yapması gereken aktif hareketin devamlılığı, yüzeysel sıcak uygulaması ve el broşürleri ile talimatları uygulamak faydalı olmaktadır. Aktiviteyi kısıtlayan ciddi semptomlar var ise semptomlar hafifleyinceye kadar ciddi yatak istirahati önerilmektedir. Kendi kendine bakımın yanı sıra farmakoterapi önerilmektedir.

**Farmakolojik olarak;** asetaminofen, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI), kas gevşeticiler, antidepressanlar, benzodiazepinler, antiepileptikler, tramadol ve opioidler sıklıkla tercih edilmektedir. Kronik ağrıda, tramadol ve opioidler

asetaminofen ve NSAI ilaçlar ile birlikte kombine verilmesi önerilmektedir (11). İlaçların kombine kullanılması farklı mekanizmalarla ilaç etkinliklerinin artırılması hem de yan etkilerin azaltılması açısından önemlidir. Kombine ilaç kullanımında etkileri hızlı başlar, yan etkileri azalır ve daha uzun süre analjezik etki gösterirler. Bel ağrısında en sık asetaminofen, NSAI, iskelet kası gevşeticileri ve özellikle opioid analjezikler terapötik ve suboptimal dozda verilmektedir. Birçok hastada öncelikle asetaminofen veya NSAI ilaçlar seçilecek ilk ajanlardır. NSAI akut ve kısa süreli semptomları rahatlatmak için kullanılır. Ancak kronik bel ağrısında etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda ise, NSAI kullanımının spinal manipülasyon, fiziksel terapi ve yatak istirahatinden daha etkin olmadığı bildirilmiştir.

### Nonsteroidal Anti-inflamatuvar İlaçlar

Kronik bel ağrısında, 2002'de Amerikan Ağrı Derneği'nin yayınladığı tedavi kılavuzunda asetilsalisilik asit (aspirin), ibuprofen, naproksen gibi NSAI özellikle akut ve kısa süreli, orta düzeydeki ağrıların giderilmesinde tercih edilmektedir (13-14). Kas iskelet sisteminden (%18) veya siyatik ağrısından kaynaklanan bel ağrılarının tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (15). NSAI siklooksijenaz (COX) 1 ve 2 izoenzimini bloke ederek prostoglandin aktivitesini ve lökotrienlerin sentezini inhibe ederler. COX-1; dokuların çoğunda bulunur, mide epitelinde, böbrekte ve damar yüzeyinde koruyucu rol oynarlar. COX-2; inflamasyon olan bölgede indüklenir ve inflamasyonu arttırırlar. Selekoksisib ve rofekoksib gibi selektif COX 2 blokörlerin kullanımına bağlı olarak GİS ve KVS komplikasyonları nonselektif NSAI kullanımından daha az görülmektedir (31). NSAI yan etkileri; dispepsi, ülser oluşumu, kanama, böbrek hasarı, böbrek yetmezliği (PGI<sub>2</sub> ve E<sub>2</sub> inhibisyonu), bronkospazm, deri döküntüleri, alerji ve tinnitustür. Selekoksisib ve rofekoksib diğer NSAI için riskli hasta gruplarında (yaşlılar ve peptik ülseri olanlarda) tercih edilir (31). Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların antiinflamatuvar ve ağrı giderici etkilerinin yanısıra özellikle kardiyovasküler ve renal olumsuz yan etkileri olduğu ve arteriyel kan basıncını arttırdığı bilinmektedir. NSAİlerin kan basıncına etkilerinden sorumlu kesin mekanizmalar açık değildir. Ana mekanizma prostoglandin (PG) sentezinin inhibisyonu gibi görünmektedir. NSAİlar, arasıdonik asidin PGLere transformasyonu için gerekli bir enzim olan .siklooksijenazı inhibe ederek PG sentezini azaltırlar. Prostoglandinler renal ve

sistemik vasküler dilatasyonun, glomerular filtrasyon, tuz ve suyun tübüler sekresyonu, adrenajik nörotransmisyonu ve renin-angiotensin-aldosteron sistemin (RAAS) normal işleyişi açısından çok önemlidir (20). Siroz, konjestiv kalp yetersizliği, nefrotik sendrom, kan kaybına bağlı kan hacmi azalması, ekstrarenal sıvı kaybı olanlarda veya diüretik kullananlarda PGler vazodilatasyon, renin sekresyonu, ve tuz ve su atılımı gibi renal fonksiyonda önemli rollere sahiptir. İndometazin ve naproksen kan basıncında en büyük artışlara neden olurken, piroksikam, aspirin, sulindak ve ibuprofenin ise önemli bir etkisi bulunmamaktadır (14). Selekoksisib ve rofecoxibin kan basıncı üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada rofekoksibin ACE inhibitörleri veya beta bloker kullananlarda en fazla sistolik kan basıncı artışına neden olduğu, oysaki her iki ilaçtan birini kullanan kalsiyum kanal antagonistleri veya diüretik monoterapi uygulanan olgularda kan basıncında anlamlı bir değişiklik meydana gelmemiştir (16). COX-2 metabolitlerinin renal kan akımını sürdürülmesi, renin serbestlenmesi ve sodyum atılımının düzenlenmesinde rol oynamaları nedeniyle, COX-2 inhibisyonu bazı bireylerde geçici olarak idrarda sodyum atılımını azaltabilir ve kan basıncı artışına neden olabilir. Buna ilave olarak, intravasküler hacim azalması ve/veya renal hipoperfüzyon durumlarında COX-2 aktivitesine engel olmak renal kan akımı ve glomerular filtrasyon hızının sürdürülmesinde zararlı etkiler oluşturabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, NSAİların, tiazid ve loop diüretiklerin, beta ve alpha adrenajik blokerlerin ve angiotensin-konverting enzim inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini bloke edebildiklerini, santral olarak etki eden alpha agonistler veya kalsiyum kanal blokerleriyle etkileşim göstermediğini bildirmektedir (15-18). Hipertansiyonlu hastalarda NSAİ ile hastanın hangi antihipertansif ilacı kullandığının bilinmesi önemlidir. NSAİlar, prostaglandin sentezini inhibe edici etkileri konjestif kalp yetersizliğine eğilimi olan olgularda kardiyovasküler homeostazi olumsuz yönde etkileyebilirler. Su ve sodyum retansiyonu, renal kan akımı ve glomerular filtrasyon hızında azalmalar bu hastalarda zaten stabil olmayan kardiyovasküler homeostazi etkileyerek kardiyak dekompanseasyona neden olabilir (19). Hem konvansiyonel NSAİlar ve hem de COX-2 selektif inhibitörleri renal fonksiyonlarda benzer etkilere sahip olmaları nedeniyle eğilimli hastalarda kalp yetersizliği riskini arttırabilirler. Bu nedenle uzun süre ilaç kullanımından kaçınılmalıdır. Özellikle koroner arter hastalıklarının profilaksisinde antitrombotik etkisi

nedeniyle yaygın olarak kullanılan aspirinin, az da olsa arteriyel tansiyonu arttırıcı etkileri belirlenmiştir (20). Profilaktik dozda kullanılan aspirin (100mg/gün) kan basıncını arttırmamaktadır. NSAİlar renal hastalığı ve dehidratasyonu olanlarda ve böbreğin yaşlanmasıyla birlikte daha baskın olarak COX-1 ve potansiyel olarak COX-2 enzim aktivitesiyle gerçekleşen renal prostaglandin üretiminin yeterliliği kompensatuvar renal hemodinamiğin aktivasyonunda önem kazanır. Bu durumlarda NSAİ kullanımıyla renal PG üretiminin inhibisyonu potansiyel olarak sıvı ve elektrolit düzensizlikleri, akut renal disfonksiyon, nefrotik sendrom, interstisyel nefrit ve renal papiller nekroz gibi birçok ciddi böbrek problemlerine yol açabilir (21). NSAİların serum lityum konsantrasyonlarını arttırdığı bildirilmiştir. NSAİ tedavisi başlangıcında serum lityum konsantrasyonları dikkatle izlenmeli ve COX-2 inhibitörlerinin lityum toksisitesine neden olabileceği bilinmelidir.

#### **Parasetamol (asetaminofen)**

Asetaminofen NSAİ ilaçlardan etkinlik olarak daha zayıf olmasına rağmen güvenli, yan etkisi az ve ucuz olması nedeniyle tercih edilmektedir. 100 yıl önce bulunmuş olup 50 yıldır tedavide kullanılmaktadır. Asetaminofen 325mg /tramadol 37.5 mg (ZALDIAR®Abdi İbrahim, İstanbul) ve kodein/asetaminofen kombinasyonları kronik bel ağrısında tercih edilmektedir. Terapötik dozda oldukça güvenli, tolerabilitesi yüksek, ateş düşürücü etkisi NSAİlardan daha güçlüdür (16,22). Parasetamol periferik bir hasarda ağrı mediatörlerini hem inhibitör hem de modülatör rol oynar. SSS'de hem spinal, hem de supraspinal seviyede etki eder. Periferik siklooksijenazlara hemen hemen hiç etki yapmazken, santral prostoglandin H<sub>2</sub> ve E<sub>2</sub> inhibisyonu ile santral analjezi sağlarlar. Parasetamol, nitrik oksit sentetaz bloğu yaparak N-metil -D-aspartat ve substans P ile indüklenen spinal hiperaljezi inhibisyonu yaparak, indirekt spinal serotonin yolunu stimüle eder. Ancak, maks. doz 4gr/dl olup ,10 gr/dl üzerinde ise aminotransferazların yükselmesine neden olduğundan, karaciğer enzimleri yüksek olan hastalarda dikkatli kullanılması gerekmektedir (18,23). NSAİ ilaçların kullanımı asetaminofenden daha etkili olmasına rağmen, gastrointestinal ve renal yan etkileri daha fazladır. Ayrıca kardiyovasküler ve gastrointestinal şikayetleri mevcut olan bireylerde düşük dozda ve kısa süreli kullanılması önerilmektedir. Yan etkileri azaltmak için proton pompa inhibitörleri ile birlikte verilmektedir. Siklooksijenaz -2 selektif veya nonselektif NSAİ ile

miyokardiyal enfaktüs oluşma riskinde artış görülebilmektedir.

### Tramadol

Tramadol (Contramal®, Abdi İbrahim, İstanbul) parasetamolün yetersiz analjezi sağladığı durumlarda zayıf opioid olarak tercih edilir. Sentetik ve santral etkili bir opioid olan tramadolün kronik ağrıda iki mekanizmayla ağrıyı giderdiği ileri sürülmektedir:

- μ reseptörlerine bağlanarak opioid etki sağlar.
- Serotoninerjik ve adrenerjik yolların etkililiklerinin güçlendirilmesi,
- 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir.

Tramadol, zayıf opioid dışında atipik santral etkili analjezik olarak da kabul edilmektedir. Diğer opioidlere göre daha az konstipasyon, sedasyon ve immün supresyon yapması, solunum depresyonu ve bağımlılık riskinin çok düşük olması, tramadolün kanser dışı kronik ağrının opioidlerle kontrolünde sıklıkla kullanılmasına neden olmuştur. Günde 2-4 kez tramadol (50mg) kapsüller kullanılması kronik bel ağrısında önerilmektedir. Tedavi süresi olarak 3-10 günlük periyodlarla kullanılması ve uzun süre kullanıldığında tolerans gelişebildiğinden 3 aydan fazla önerilmemektedir. Tramadol ve parasetamol kombinasyonu ile saf tramadole göre daha az etkili ama supraadditiv sinerjistik analjezik etki sağlanmaktadır. Özellikle, asetaminofen/tramadol kombinasyonu fibromiyaljiya ve osteoartritte tercih edilmektedir. Tramadolün diğer opioidlerden daha az ağız kuruluğu, iştah kaybı, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı-kusma, kabızlık, GIS şikayetleri, kaşıntı ve somnolansa yol açtığı bilinmektedir (21-24). Tramadol epilepsi öyküsü olanlarda ya da nöbet eşiğini düşüren ilaç alanlarda nöbet riskini artırır. Tramadolün diğer serotoninerjik ilaçlarla (özellikle SSRI) birlikte kullanılması durumunda serotoninerjik sendrom (miyoklonus, rijidite, hiperrefleksi, titreme, konfüzyon, ajitasyon, huzursuzluk, koma, otonom dengesizlik, ateş bulantı, ishal, kızartı, çok seyrek de olsa rabdomyolizis ve ölüm) gelişebileceğine dikkat edilmelidir. Yaşlı hastalarda doz düşük tutulmalı (50 mg) ve tolere edilebilecek düzeye göre doz yükseltilmelidir.

### Opioidler

Kanser ve kanser dışı kronik bel ağrısında, konservatif yaklaşımların yanı sıra opioid kullanımından da söz etmek mümkündür. Özellikle ağrının azaltılması ve hareket kısıtlılığının önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (12,25). Elektroensefalografik değişiklikler, analjezi, sersemlik, emetik etkileri ve baş dönmesi gibi etkileri vardır.

Analjezik etkileri afferent yolların blokajı, uyarı iletiminin engellenmesi ve mental cevapta azalma sonucu olmaktadır. Beyin ve spinal korddaki opioid reseptörlerini daha çok, periferik sinir sistemini ise minimal etkiler. Spinal kordda substansia gelatinosada bol miktarda bulunan opioid reseptörlerinin blokajı ile analjezi sağlanmaktadır (26-28). Opioidlerin tümünde eksitasyon ve konvülsiv etkileri vardır. Özellikle meperidinin normeperidine dönüşmesiyle konvülsiyon yapıcı etkisi ortaya çıkmaktadır. Opioidler KTZ yi uyarak bulantı ve kusmaya neden olurlar. Morfin benzeri ilaçlar daha çok vestibüler duyarlılığı artırır. Medülladaki vagal nükleusların stimülasyonu ile bradikardi olur. Bu etki atropin ile geri döndürülebilir. Klinik dozlarda fazla olmamakla birlikte morfin SA nodu direkt olarak etkiler. Yüksek dozlarda tüm opioidler direkt miyokardiyal depresyonu yaparlar. Tüm opioidler doza bağlı solunum depresyonu yaparlar. Kodein morfine göre daha az solunum depresyonu yapar. Opioidler beyinde artan CO<sub>2</sub>'e solunum merkezinin duyarlılığını azaltırlar. Solunum depresyonu yapıcı etkisi inhalasyon anesteziikleri, barbitüratlar, sedatif-hipnotikler ve alkol gibi maddeler ile artar(29-32). Yaşlılarda farmakokinetik etkileşimine bağlı olarak daha düşük doza ihtiyaç duyarlar. Opioidler antidiüretik hormon salınımına neden olurlar. Gromerüler filtrasyon hızı azalır ve idrar outputu düşer. Opioidlerin KC. fonksiyonları üzerine direkt etkisi olmamakla birlikte morfin oddi sfinkterini büzer ve biliyer sistemin basıncını artırır. Opioidler konstipasyon yaparlar. Opioidler hipotalamik releasing hormonların salınımını inhibe eder. Opioidler teratojenitesi olmayan ilaçlar olduğundan erken gebelik döneminde kullanılabilir. Genel olarak güvenlik sınırı yüksek olan ilaçlardır. Koma, nokta pupil, solunum depresyonu yüksek dozda görülebilir.

### Morfin

Papaver somniferum, bitkisinin kapsülünden elde edilir. Doğal bir opioid olup su solübilitesi diğer opioidlerden daha fazladır. Santral sinir sistemi üzerine depresan ve stimulan etkileri vardır. Morfin daha çok kronik devam eden ağrılarda çok daha etkilidir. Direkt medüller merkezi deprese ederek solunum depresyonu yaparlar. Normal sırt üstü yatan bir hastada kan basıncı üzerine çok az etkisi olur. Ama vazodilatör ilaç alanlarda ve hipovolemik hastalarda santral depresyon yapıcı etkisi, periferik arterioller ve venöz diltasyon sonucu ve aynı zamanda histamin salınımı ile hipotansiyona neden olurlar (33). Bradikardi ise vagal stimülasyon sonucu oluşur. KT2'nu stimüle ederek ( 4. Ventrikül tabanında ) tedaviden bir süre sonra bulantı kusmaya neden olup,



6-8 saat kadar devam edebilir. Bu dopamin benzeri etkileri antidopaminerjik ilaçlarla ( butirofenon-fenotiyazinler ) veya etkili antiemetik ilaçlar ile giderilebilir. Morfin peristaltizmi azaltır ve kabızlığa yol açar. Oddi sfinkterinden kontraksiyona yol açarak safra yolları basıncını azaltır. Aynı şekilde üreter ve mesane sfinkterini de büzer. Bronkospazm yapması nedeniyle astım bronşiale tanısı olanlarda kullanılmamalıdır. ADH salınımı yapmasının yanında ACTH, FSH ve LH salınımını inhibe ederler. Morfinin %35'i proteine bağlanır, yarılanma ömrü 20-25 dakikadır. Dealkilasyon ve glukronid ile konjugasyon ile karaciğerde metabolize olur. Eliminasyon yarılanma ömrü; 2-4 saattir. İki metabolitlerinden biri morfin-6-glukuronid hem aktif, hem de yüksek konsantrasyonda bulunur. Morfinin oral etkili dozu 20-40 mg dır.

#### **Petidin**

Sentetik opioid olup, analjezik potansi morfinin 1/10 u kadardır. Orta derecede kaslarda gevşeme, ve kolinerjik etki gösterir. Sedasyon ve öforik etkisi daha azdır. Solunum depresyonu yapar ama öksürük refleksi üzerine etkisi yoktur. Petidin kinidin benzeri etki yapıp, miyokardiyal uyarılmayı ve ventriküler aritmi insidansını azaltır. Bu petidinin lokal anestezi etkisinden kaynaklanabilir. Normalde arteriyel kan basıncına etkisi olmamakla birlikte hipovolemik ve hipotansif hastalarda venöz ve arteriyel dilatasyon sonucu hipotansiyon yapar. Renal ve gastrointestinal düz kaslarında gevşeme yaparlar. Renal kolikli hastalarda spazmı azalttığı için faydalıdır. Histamin salınımı da az olduğu için astımlı hastalarda kullanılabilir. Böbrek yetmezlikli hastalarda yüksek dozda kullanıldığında norpetidin metaboliti birikebilir.

#### **Buprenorfin**

Sentetik analjezik olan tebin alkaloid opium derivesidir. Mü respötörleri için parsiyel agonist etki gösterir. Bağımlılık yapma özelliği düşüktür. Eliminasyon yarı ömrü 2-4.5 saattir. Etki süresi 6-8 saattir, çünkü mü respötörlerinden çok yavaş ayrılırlar. Buprenorfin 0.4 mg ve 10 mg morfin ile birlikte kullanılıncaya çok uzun süreli analjezi sağlanır.

#### **Fentanil**

Yapı olarak petidine benzer. Morfinden 100 kat daha potent olup, lipid solübilitesi yüksek olduğu ve opioid reseptörleri hızla tutar.

#### **İskelet kası gevşeticiler**

Bu grup ilaçlar spastisite ve kas-iskelet sistemi ile ilgili durumlarda önerilmektedir. Antispastisite için sıklıkla tizanidin kullanılmasına rağmen baklofen veya dantrolen de tercih edilebilir (17). İskelet kası gevşeticileri yan etkileri açısından değerlendirildiğinde karisoprodol meprobomata metabolize olduğundan kötüye kullanım ve aşırı doz riski vardır. Dantrolen ise ciddi hepatotoksisite riski taşıması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Tizanidin ve klorzaksazon ise hepatotoksik etkisi hafif ve reversibldır (11).

#### **Antidepresanlar**

Kronik ağrı sendromlarında sıklıkla depresyon eşlik etmekte veya ağrının komplikasyonu olarak görülmektedir. Depresyon oluşumunda beyindeki nörotransmitter seviyesinde ve salınımında değişiklikler, düzensizlikler veya ağrıda kullanılan ilaçların yan etkileri sorumlu tutulmaktadır (34). Kronik ağrıda trisiklik antidepresanların kullanımı ile ilgili herhangi bir kontrendikasyon literatürde bildirilmemiştir. Antidepresan kullanımı ile analjezik etki hızlanmakta ve antidepresan ilaç dozunda düşme olmaktadır. Bu etkinin oluşmasında iki mekanizmadan söz edilmektedir: a) nörotransmitter olarak norepinefrin (NE) ve serotonin(5-HT) miktarını artırarak ağrıya inen yollardaki inhibitör liflerin aktivasyonu b) ağrının periferden santral sinir sistemine (SSS) iletilmesini yavaşlatırlar. Bu nörotransmitterler spinal kordda substans P ve glutamat sentez ve salınımını azaltırlar. Bazı antidepresanlar ise SSS'deki opioid etkisini artırırılar. Örneğin; amitriptilin, klomipramin, imipramin setralin, fluoksetin nefazodon ile morfin analjezisi potansiyalize olmaktadır. TSAlar SSS de sempatik olarak aktive edilen ve nöropatik ağrılarda sodyum kanal blokaj etkilerini kontrol ederler. TSA esas etkilerini NE ve 5-HT geri alımını inhibe ederek oluştururlar. Bu etkiler, amitiptilin ve imipraminde desipramine göre daha fazladır. Desipramin NE geri alımında, klomipramin ise 5-HT gerialımında daha etkindir. Antidepresan kullanımının bel ağrısında 4-8 hafta süre ile uygulanmasının yeterli olduğu ve placebo çalışmalara göre antidepresan kullanımının daha fazla rahatlama sağladığı gösterilmiştir. Ancak, antidepresanların serotonin (trazodon) ve serotonin-norepinefrin (duloksetin ve venlafaksin) reuptake inhibitörlerinin kronik bel ağrısında etkisi henüz değerlendirilememiştir. Bir başka çalışmada ise, serotonin- noradrenerjik reuptake inhibitor (SNRI) olan venlafaksin ve duloksetinin kronik ağrıda somatik şikayetler ve anksiyete durumunun düzeltil-

mesi için diğer trisiklik anti-depresanlardan daha yararlı olduğu rapor edilmiştir. Burada, venlafaksin ilk seçenek olarak düşünülmelidir. Ancak, venlafaksin yüksek farmakodinamik ve farmakokinetik profile rağmen kolayca ateş artışına ve düşüşüne neden olmaktadır. Fiziksel ve psikiyatrik orjinli ağrılarda venlafaksin kullanımı tartışmalıdır (35-36).

Antidepresanların yan etkileri çok sık olmakla birlikte baş dönmesi, uyku hali, ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme gibi şikayetlere neden olabilir. Ayrıca, yüksek doz kullanımı, suisid grışimi ve aritmiler de görülebilir. Radikülopatisi olan hastalarda antiepileptik ilaçların etkisi olmamasına rağmen, kısa süreli ve düşük dozda gabapentin kullanılan hastalarda etkisinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, nöropatik ağrıda azalmaya neden olurlar. Antiepileptik ilaçlardan daha çok **gabapentin ve topirammat** kullanımı önerilmektedir. Ayrıca, son yıllarda pregabalinin (Lyrica, Pfizer, 150-300mg) nöropatik ağrı oluştuktan sonra tek başına bile bu şikayetleri giderdiği bir çok çalışmada bildirilmiştir (11).

### **Benzodiazepinler**

Benzodiazepinler, iskelet kası gevşeticilere benzer kas gevşemesi etkisinden dolayı ağrıda kısa süreli rahatlama sağlamaktadır. Benzodiazepinler santral sinir sistemi bulguları, somnolens, yorgunluk hali ve baş dönmesine neden olabilirler (37,38).

Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa adrenerjik antagonistler kompleks rejyonel ağrı sendromlarında etkili olurlar. Sistemik kortikosteroid kullanımı etkisi olmaması nedeniyle önerilmemektedir. Bitkisel tedavi kronik ağrının akut alevlenmelerinde orta düzeyde etki göstermektedir. Hidromorfon HCL (Jurnista, Jansen 8-32 mg), diğer ilaçların etkisiz olduğu durumlarda morfenden önce denenebilir. Transdermal fentanyl flaster (12-100 mcg/sa) (Durogesic, Jansen) dozlarında lokalize ağrılarda etkili olmaktadır. Spray, jel ve kremler de bir çok durumda diğer yollara göre kullanımı daha basit olduğunda tercih edilebilir veya kombine edilebilir.

### **Nonfarmakolojik Terapi**

Nonfarmakolojik tedavide ise spinal manipülasyonlar, egzersiz terapi, masaj, akupunktur, yoga, kognitif-davranışsal terapi progresif relaksasyonlar ve yoğun multidisipliner rehabilitasyon sayılabilir (30). Ancak nonfarmakolojik tedavi kronik bel ağrısında orta düzeyde etki göstermektedir. Spinal stenoz veya radikülopati varlığında ise etkisi daha da azdır. Yapılan bir çalışmada, %65 masaj,

%55 terapötik ultrasonografi ve %22 oranında spinal manipülasyonlar kronik bel ağrısı tedavisinde uygulama alanı bulmuştur (37). Bir başka çalışmada ise, %38 oranında fiziksel terapi ve diğer uygulamalar adı altında psikoterapi, yoga, interdisipliner terapi uygulamalarından faydalanılmıştır. Spinal manipülasyonların kauda equina ve ciddi lumbal disk hernisinde faydalı olmadığı ve hatta zararlı etkileri olduğu yapılan araştırmalarda bildirilmiştir (38). Masaj egzersizler ve eğitimsel aktiviteler ile tedaviden 1 ay sonrasına kadar devam edilmesi önerilmektedir. Akupunktur uygulamasının 6 hafta ile 3 ay arasında bir süre kadar orta düzeyde etkisi olduğu gösterilmiştir. Akupunkturun hafif iğne ağrısı, kanama, senkop ve pnömotorax gibi seyrek görülen komplikasyonları olabilir (39). Kognitif davranışsal terapiden klasik egzersiz, normal aktivite ve gelecekteki tedaviden daha fazla faydalı olmaktadır. Bunun yanı sıra, progresif relaksasyon, egzersiz, interdisipliner rehabilitasyon, fonksiyonel restorasyon ve spinal manüplasyonun etkili olduğu literatürlerde bildirilmiştir. Yoğun multidisipliner biyofizikososyal rehabilitasyonun fonksiyonel restorasyonda ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Fiziksel aktivitesini kısıtlamadan aktif egzersiz programları ile daha hızlı çalışma hayatına dönebilmektedir. Transkutenoz elektriksel stimülasyon(TENS) ve aralıklı veya sürekli traksiyon uygulanmasının kronik bel ağrısında etkisi gösterilememiştir (40). Düşük seviyeli lazer terapi, kısa dalga diatermi ve ultrasonografi gibi tedavilerin de etkisi az olmaktadır. Traksiyon uygulamasının kronik bel ağrısında etkisini gösteren bir çalışma yoktur. Ayrıca nörolojik bulgu ve semptomları artırdığı yönünde birtakım yan etkileri mevcuttur.

Sonuç olarak, kronik bel ağrısında belli protokole bağlı kalınarak 3 aydan 2 yıla kadar tedavi gerekebilir. Noninvaziv girişimlerin yetersiz olduğunda invaziv girişimler uygulanabilmektedir.

### **KAYNAKLAR**

1. Klenerman L, Slade PD, Stanley IM, Pennie B, Reilley JP, Atchison LE. The Prediction of chronicity in patients with an acute attack of low back pain in a general practice setting. *Spine* 1995; 20(4):478-84.
2. Mooney V. Rehabilitatiton of the Spine. In *Ortopaedic Rehabilitation*. Ed. Nickel. Williams and Wilkins 1991:765-78.
3. Kermond W, Gatchel RJ, Mayer TG. Functional Restoration Treatment for Chronic Spinal Disorder orFailed Back Surgery. in *Contemporary and Conservative Care for Painful Spinal Disorders*. Eds.

- Mayer TG, Mooney V, Gatchel RG. Philadelphia, Lea-Febiger, 1991, 473-481.
4. Atkinson JH, Slater MA: Behavioral Medicine Approaches to Chronic Low Back pain. In: The Spine. Eds. Rotman RH, Simeone FA. vol. II. Philadelphia, 1992: 1961-81.
  5. Deyo RA. Practice variations, treatment fads, rising disability. Do we need a new clinical research paradigm? Spine 1993;18:2153-62.
  6. Underwood MR, Dawes P. Inflammatory back pain in primary care. Br J Rheumatol 1995;34:1074-77
  7. Deyo RA, Rainville J, Kent DL. What can the history and physical examination tell us about low Back pain? JAMA. 1992;268:760-5.
  8. Borenstein DG. Chronic Low Back Pain. Rheum Dis Clin North Am 1996; 22(3): 439-56.
  9. Wall DP, Melzack R. Textbook of pain. Fourth edition. Churchill livingstone 1999, pp539-558.
  10. Waddell G. and Frymoyer JW. Acute and Chronic Pain. In: Occupational Low Back Pain. Assessment, Treatment and Prevention. Eds. Pope MH, Andersson GBJ. St. Louis. Mosby Year Book, 1991:71-93.
  11. Schnitzer TJ. update on guidelines for the treatment of chronic musculoskeletal pain. Clin Rheumatol. 2006;25 (Supp):222-29.
  12. Manchikanti L, Derby R, Wolfer L, Singh V, Datta S, Hirsch JA. Evidence-Based Medicine, Systematic Reviews, and Guidelines in Interventional Pain Management. Pain Physician 2009;12:929-963.
  13. Dean BZ., Williams FH, King JC, Goddard MJ. Pain Rehabilitation 4. Therapeutic Options in Pain Management. Arch Phys Med Rehabil 1994; 75(5): 27.
  14. Stevinson C, Ernst E. Risks associated with spinal manipulation. Am J Med 2002;112:566-71.
  15. Freburger JK, Carey TS, Holmes GM. Physician referrals to physical therapists for the treatment of spine disorders. Spine J 2005; 5: 530-41.
  16. Fordyce WE: Contingency Management. In: Pain. Vol II. Bonica 1990. 1702-1810.
  18. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. Br Med J 2000;321:1183-7.
  19. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. Am J Med. 2006;119:624-38.
  20. Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2003:CD004257.
  21. Van Tulder MW, Scholten RJ, Koes BW, Deyo RA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. Spine. 2000;25:2501-13.
  22. Wegman A, van der Windt D, van Tulder M, Stalman W, de Vries T. Nonsteroidal antiinflammatory drugs or acetaminophen for osteoarthritis of the hip or knee? A systematic review of evidence and guidelines. J Rheumatol. 2004;31:344-54.
  23. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2004;63:901-7.
  24. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Wong WM. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. Am J Med. 2005;118:1271-8.
  25. Chorti A.G., Chortis A.G., Strimpakos N, McCarthy C.J, and Lamb S.E. The Prognostic Value of Symptom Responses in the conditions: a systematic review. J Pain Symptom Manage. 2004;28:140-75.
  26. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. Arch Intern Med. 2003;163:2433-45.
  27. Wormgoor MEA, Indahl A, van Tulder MV, Kemper HCG.. The impact of aerobic fitness on functioning in chronic back pain. Eur Spine J 2008 ; 17(4): 475-483.
  28. Cochrane Back Review Group. Muscle Conservative Management of Spinal Pain. A Systematic review. Spine 2009;34:2686-99.
  29. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal relaxants for nonspecific low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration. Spine. 2003;28:1978-92.
  30. Guzman J, Esmail R, Karjalainen K et al. Multidisciplinary rehabilitation for chronic back pain: systemic review. BMJ 2001;322:1511-16.
  31. Chou R, Loeser JD, Owens DK, Rosenquist RW, Atlas SJ, Baisden J, et al. Interventional therapies, surgery, and interdisciplinary rehabilitation for low back pain: an evidence-based clinical practice guideline from the American Pain Society. Spine. 2009;34(10):1066-77.
  32. Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, Rosenquist RW. Nonsurgical interventional therapies for low back pain: a review of the evidence for an American pain society clinical practice guideline. Spine. 2009;34(10):1078-93.
  33. DiIorio D, Henley E, Doughty A. A survey of primary care physician practice patterns and adherence to acute low back problem guidelines. Arch Fam Med. 2000;9:1015-21.
  34. Oral A. Yaşlılarda osteoartrit tedavisinde nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar: yan etkiler ve ilaç etkileşimleri. Türk Geriatri Dergisi 2004; 7 (3): 166-72.
  35. Ernst E. Prospective investigations into the safety of spinal manipulation. J Pain Symptom Manage. 2001;21:238-42.

36. Uyar M, Eyigör C. Nöropatik ağrı tedavisinde non-opioid ve opioid ajan kullanımı. Ağrı.2008;20(4):6-16.
37. Leo R.J, Barkin RL. Antidepressant Use in Chronic Pain Management: Is There Evidence of a Role for Duloxetine? Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2003; 5(3): 118–23.
38. Barkin RL, Barkin S. The role of venlafaxine and duloxetine in the treatment of depression with decremental changes in somatic symptoms of pain, chronic pain, and the pharmacokinetics and clinical considerations of duloxetine pharmacotherapy. Am J Ther 2005;12(5):431-8
39. H. Özyuvacı, D. Fırat, E. Özyuvacı, M. Yaltrık, S. Erdine, Ö. Doğan, A. Ilıcalı, T. Kalaycı. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) on pain control in oral surgery. Ağrı. 2001; 13(1): 44-8.
40. Franklin GM, Rahman EA, Turner JA, Daniell WE, Fulton-Kehoe D. Opioid Use for Chronic Low Back Pain. Clin J Pain 2009;25:743–51.

