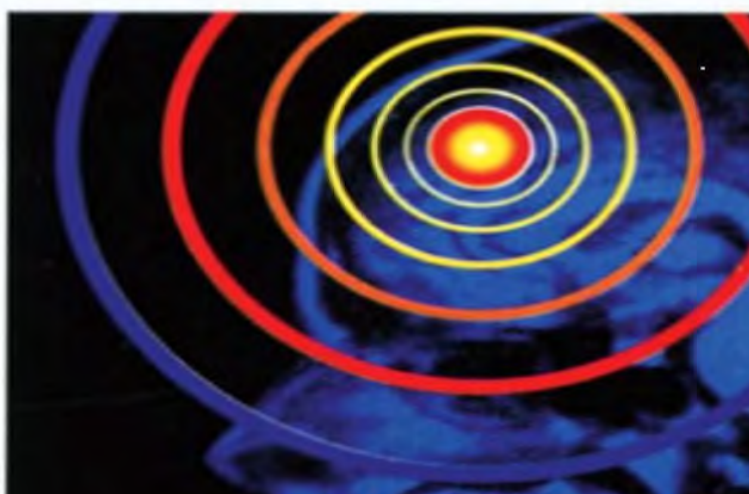


# Ağrı

*Çeviri Editörü: Doç. Dr. İlhan  
Uzm. Dr. Nihal*

STANNARD  
BOOTH

EVIER  
RCHILL  
GSTONE



CHURCHILL'S POCKETBOOKS

# Ağrı

2007

istanbul tıp kitabevi

©İstanbul Medikal Yayıncılık ÇEVİRİ ESERLER dizisi  
AĞRI / Cathy Stannard  
Çeviri: Prof. Dr. İlhan Karacan

1. Baskı 2007

ISBN - 975-6395-62-1

Yasalar uyarınca, bu yapıtın yayın hakları  
*istanbul medikal yayıncılık ltd.şti.*'ye aittir.  
Yazılı izin alınmadan ve kaynak olarak gösterilmeden,  
elektronik, mekanik ve diğere yöntemlerle  
kısmen veya tamamen kopya edilemez;  
fotokopi, teksir, baskı ve diğere yollarla çoğaltılamaz.

[www.istanbultip.com](http://www.istanbultip.com)

2007 İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.  
34104, Çapa-İstanbul-Türkiye

[www.istanbultip.com](http://www.istanbultip.com)  
e-mail: [info@istanbultip.com](mailto:info@istanbultip.com)

Merkez: Başvekil Cd. Çeşme Sk. No.3 Çapa, 34104-İstanbul  
Tel: 0212. 587 01 35 Faks: 0212. 584 20 61  
Şube: Millet Cd. No.151 Çapa, 34104-İstanbul  
Tel: 0212. 587 94 43 Faks: 0212. 587 94 45

#### UYARI

Medikal bilgiler sürekli değışmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değışikliklerin gerekli olabileceğı bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan her ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. *Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.*



yayına hazırlayan	istanbul medikal yayıncılık ltd. şti.
yazarlar	cathy stannard, sara booth
çeviri editörü	doç. dr. ilhan karacan
sayfa düzeni	özlem arabacı, emel pineci, özkan kaya
redaksiyon ve düzelti	doç. dr. ilhan karacan, dr. nihal özaras
kapak	imy tasarım / orjinalden adapte
baskı ve cilt	elma basım
	0212. 670 05 25

# Ağrı

**Cathy Stannard** FRCA

Ağrı Tıbbi Konsültanı, Frenchay Hastanesi,  
Bristol, İngiltere

**Sara Booth** FFARCSI

Macmillan Palyatif Tıp Konsültanı ve Palyatif Bakım  
Merkezi Direktörü  
Addenbrooke Hastanesi, Cambridge, İngiltere

*Katkılarıyla*

**Christopher Eccleston** PhD

Ağrı Tedavi Ünitesi, Bath Üniversitesi, Bath Üniversitesi,  
Bath, İngiltere

**Tony Pickering** MB ChB PhD FRCA

Anestezi Okutmanı, Bristol Üniversitesi,  
Bristol, İngiltere

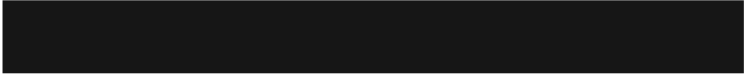
**Çeviri Editörü:**

Prof. Dr. İlhan KARACAN



CHURCHILL  
LIVINGSTONE

EDINBURGH LONDON NEW YORK OXFORD  
PHILADELPHIA ST LOUIS SYDNEY TORONTO 2004



**PAIN**

CHURCHILL LIVINGSTONE

An imprint of Elsevier Limited'den izin alınarak  
yayınlanmaktadır.

Orjinal ISBN: 0 443 07424 0

# ÖNSÖZ

Toplumun gözüyle kronik ağrılar gittikçe çoğalmaktadır. Tüm sebep olduğu sosyo ekonomik sıkıntı, sakatlık ve yetersizlik nedeniyle kronik ağrı bu kitabın son yayımlanmasından beri iyi epidemiyolojik yaşam beklentileriyle dikkat çekmektedir. Travma veya cerrahi ile ilişkili önceden tahmin edilebilen ağrıların tedavisinde eğitimin büyük avantajları vardır. Bu tür ağrıların tedavisinde en güzeli bütün halk sağlığı profesyoneller tarafından hastanın takip edilmesidir. Kronik ağrılı hastaların tedavisinde hâla çok sık olarak uygunsuz, sayısız etkileri olan, işin zorlukları

önemsenilmeden azaltıcı modellere başvurulmaktadır. Burada sağla eğitime ihtiyaç duyulduğuna dayanıyorum.

Bu kitapda kanser ve malign olmayan hastalıklarda kronik ağrının tedavisinden bahsedilmektedir ve ağrıyla başvuran hastaya bir çok metod ve yöntemlerle yardım etmeye amaçlar. Bu basılan yayınlımızda akut (postoperatif, travma veya yanıkla ilişkili) ağrı tedavisinden bahsetmedik. Akut ve kronik ağrı arasında belirgin önemli süregelen fark mevcuttur.


Bu kitap iki önemli bölüm içeriyor. Biri fonksiyonel görüntüleme alanını ortaya çıkarıyor. Diğeri ve önemlisi sıklıkla kanser olmayan ağrıların rahatlatılması için güçlü narkotik ilaç kullanımının yanlış anlaşılmasından bahsediyor. Ağrı hastayı

doktora götüren en yaygın semptomdur. Bütün ağrıları bu yayında tartışmaktık. Bilginler tarafından tedavi edilen özel ağrı servisinin bulunduğu durumların tedavisine yardım etmeye çalıştık. Son dekat boyunca tedavi edici müdahaleler için delillerde önemli ilgide artma mevcuttur. Çok az literatürlü dayanan şüpheli etkisi olan bir çok tedaviler hastaya önerildi. Bu cep kitabı delile dayalı kılavuz değildir. Tedavilerin nerede uygunluğundan bahsetmektedir.

Ağrı cep kitabı tarif kitabı veya kişisel talimatların yer aldığı kitab değildir. Kronik ağrı tedavisinin yetersizliği hariç bazı biomedikal etkileri önlemeyi amaçlar. Bu kitabın ağrı tedavisinde anlayış vereceğine ve ileri literatür incelemesi isteği dayanacağınızı umuyoruz.

Cathy Stannard  
Sara Booth

Bristol 2004  
Cambridge 2004



Bu kitap eşlerimiz Mark ve Nick'e ve çocuklarımız Jacob, Tobias,  
Nathaniel, Miriam ve Nick ve Olivia'ya ithaf edilmiştir.

# İÇİNDEKİLER

## Bu kitabın kullanımı ix

### BÖLÜM 1

#### Ağrı Tedavisinin İlkeleri

1. Ağrının anatomisi ve fizyolojisi 3
2. Görüntüleme 13  
*Tony Pickering*
3. Klinik farmakoloji 19
4. Opioidler 45
5. Opioidler ve kanser dışı ağrı 77
6. Non-opioid analjezikler 83
7. Lokal anestezipler 103
8. Antidepresanlar ve antikonvülsanlar 117
9. Ağrı kontrolünde kullanılan muhtelif ilaçlar 141
10. Nörostimülasyon 157
11. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi 169

### BÖLÜM 2

#### Kanser ve Geç dönem HIV hastalığında Ağrı

12. Kanser ağrısı 181
13. Ağrı ve ileri dönem HIV hastalığı 249

### BÖLÜM 3

#### Kronik Ağrı Sendromları

14. Bel ve boyun ağrısı 259
15. Kas ağrıları 281
16. Skar ağrısı 289
17. Nöropatik ve santral ağrı 293
18. Yüz ağrısı 317
19. Kronik pelvik ağrı 327

### BÖLÜM 4

#### Psikoloji ve ağrı

20. Psikoloji ve ağrı 337  
*C. Ecdeston*

#### Önerilen kitaplar ve faydalı web siteleri 353

#### İndeks 355





## BU KİTABIN OKUMA YÖNTEMİ

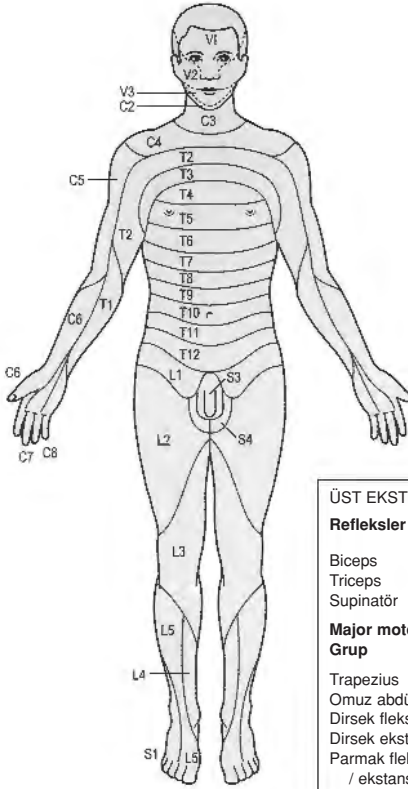
Kronik ağrısı olan hasta tedavisinde bu kitabın içeriğini bilmek tabiki yeterli değildir. Hastaların durumları ve klinik ihtiyaçları herbirinin farklıdır. Bu kısa kitapta herbir hasta için klinisyenin tedavi planına inşa edecek bilgi çatısını sağlamayı niyetlendik. Daha da önemlisi bununla birlikte bilgiler uygun filozofik yaklaşımla alttan desteklenmelidir. Ağrıyı kontrol etmenin doğru yöntemi yoktur. Tecrübeli halk sağlığı profesyonelleri, kendilerinin hastayla etkileşimde olduğu yolu geliştirmeye devam etmektedir. Bu hastalarla ilgilenen diğer yardımcı doktorların tecrübesi çok önemlidir ve diğer alanlarda iletişime devam etmenin önemini vurgular. Bizim kendi tecrübemizden ortaya çıkan bazı önemli durumları listeledik.

- Hastanın görüşüyle ağrı algılanmalı, bizim için önemli olan ağrıyı ifade eden tek şeydir. Yetersizliğe mahkum beklentiler ve hastanın anlayışlarıyla tedavi yöntemleri uymayabilir.
- Hastanın ateşi (ailesi)yle birlikte tedavi kararları alınmalı. Tedavi hakkında duyarlı seçim yapma gerektirir. İzolasyon hiçbir tedavi tamamen yeterli değildir ve isteksiz hastalarda tedavi kararını empose etmek için mazeret yoktur.
- Tedavi sonuçlarıyla ilgili kararlarda hastayla işbirliği yapmak. Tedavinin başlangıcında tedavinin hedefleri kabul edilmezse bu başarı sonucu mümkün değildir. Hastanın hedefleri sizin tahmin ettiğinizden daha farklı olabilir.
- Kendi tedavisi için kanıt ve önemi anlamak. Hasta, ağrıyla yaşamak için çok çaba sarfeden insandır ve ne kadar ağrıyla yaşayabileceğine, ağrının kontrol edilmesine karşın ne tür risklerin beklediğini sadece hasta karar verebilir.
- Hasta üzerindeki diğer sıkıntılar ve hastalığın etkisi ve ağrının şiddeti görmezlikten gelinmemeli. Aile ve önemli olan diğerleri kronik ağrısı olanlara destek ve yardım edebilirler.
- Başarılı ağrı tedavisinin kalbi çok disiplinli ve profesyonel çalışmaktır. Kronik ağrı tedavisi çok fazla hünere gerektirir. Herbir hasta için özel çalışma ve çok fazla tecrübe gerektirir.
- “Ekip” aynı problemlere sahip insan topluluğudur. Mutsuz bir ekibin üyesi olmak, zor problemleri olan hastalarla çalışmaktan daha zordur. Bu ekip başarılı olduğu koşullarda hasta ve ailesi o yükün bölünerek zamanla

azalmasına neden olur. Ekibin bir bütün yapı halinde çalışmaya ihtiyacı vardır. Bu yapı kişilerin (hastalar, aileleri ve doktorları) problemleri dağıtarak, hastaya uygun tedavi verimine sebep olur.

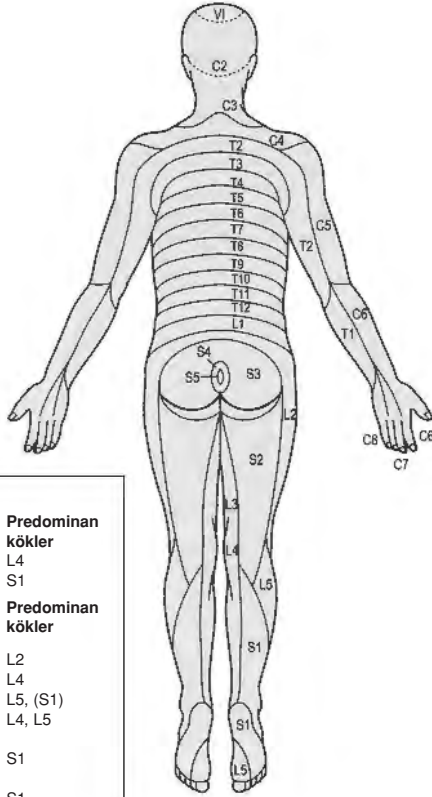
- İşinizi sevin. Çok az hasta klinisyenin sürekli bakımı altında bir yük olmaktan hoşlanır. Başarılı ağrı tedavisi hasta üzerinde kişisel ilgi gerektirir ve bu yük bazen çok ağır görünebilir. Bunalmadan önce yardım etmeye çalışmalıyız.





ÜST EKSTREMİTE	
<b>Refleksler</b>	<b>Predominan kökler</b>
Biceps	C5, C6
Triceps	C7
Supinatör	C6
<b>Major motor Grup</b>	<b>Predominan kökler</b>
Trapezius	C3, C4
Omuz abdüksiyonu	C5
Dirsek fleksiyonu	C5, C6
Dirsek ekstansiyonu	C7
Parmak fleksiyonu	C8
/ ekstansiyonu	
Elin intrinsik kasları	T1

**Dermatomların dağılımı, reflekslere ve major motor gruplara ait spinal kökler**



#### ALT EKSTREMİTE

##### Refleksler

Diz

Ayak bileği

##### Major motor gruplar

Kalça fleksiyonu

Diz ekstansiyonu

Diz fleksiyonu

Ayak bileği

dorsifleksiyonu

Ayak bileği

plantarfleksiyonu

Ayak bileği eversiyonu

Ayak bileği inversiyonu

##### Predominan kökler

L4

S1

##### Predominan kökler

L2

L4

L5, (S1)

L4, L5

S1

S1

L5

**Dermatomların dağılımı, reflekslere ve major motor gruplara ait spinal kökler**



KISIM 1

# AĞRI TEDAVİSİNİN İLKELERİ





# AĞRININ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Periferel reseptörler	4
Primer afferent iletim	5
Dorsal horn (arka boynuz)	5
Üst merkezlere çıkan yollar	8
Beyin	9
İnici sistem modülasyonu	9
Viseral ağrı	10
Sempatik sinir sistemi	10
Nosisepsiyonda görev alan kimyasallar	11
Yaralanma doku hasarına yanıtın değişimi	11

Ağrı bilinç durumu ile ilişkili duyuşal ve duygusal bir deneyimdir. Bir bireyin ne düzeyde ağrı hissedeceği hoş gitmeyen uyarıların oluşturduğu ağrı uyarısı ve bu ağrıyı düzenleyen süreçlerin birbirleri ile etkileşimlerinin sonucudur. Ağrı deneyimini, nosisepsiyondan ayırt etmek önemlidir. Ağrı deneyimi hoş gitmeyen uyarıların, ağrı şekline dönüşümünde görev alan nöral süreçleri tanımlar. Ağrı ve doku hasarı arasındaki ilişki çoğu hasta ve hekim tarafından yanlış anlaşılmaktadır. Daha fazla doku hasarının daha yoğun ağrı hissi uyandıracığı varsayımı sezgiseldir: inatçı ağrısı olan hasta zaman içinde ağrı şikayeti üzerine yoğunlaşır ve muayene eden hekim bu ağrı şikayetine yol açabilecek herhangi bir bulgu genellikle bulamaz ve hasta gözünde güvenilmez hale gelir. Doku hasarı derecesi ile ağrı şiddeti arasında basit bir doğrusal ilişki olmadığının anlaşılması ve ağrı deneyiminin karmaşıklığının ve birçok etkenden etkilendiğinin kavranması ağrı ile baş etmede hem hasta hem de hekimler için yararlı olacaktır.

Bu bölümde ağrının “anatomisi” tanımlanacaktır ve aşağıdaki başlıklar altında ele alınacaktır:

- Periferel reseptörler
- Primer afferent iletim
- Arka boynuz
- Üst merkezlere çıkan yollar ve kortikal projeksiyonlar
- Beyin
- Ağrıyı kontrol eden inisiyasyon sistemi
- Visceral ağrı
- Sempatik sinir sisteminin rolü
- Ağrı iletiminde rol alan kimyasallar
- Sinir sisteminin hasara cevabı



Ağrı olarak algılanan sinyal ağrı yolağının herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilir.

### Periferel reseptörler

Ağrılı (doku hasarı oluşturan) uyarılar dokulardaki spesifik ağrı reseptörlerini (nosiseptörler) aktive ederler ve bu reseptörler hoş olmayan uyarıları elektrik sinyallerine çevirirler. İki tip nosiseptör vardır: Miyelinsiz (C) ve miyelinli (Aδ) nöronlarının serbest uçları. Yüksek eşik değerli mekanoreseptörler (HTM- high threshold mechanoreceptor) mekanik deformasyonlara cevap verirken polimodal nosiseptörler (PMN) çeşitli zararlı uyarılara cevap verir. PMN'lerin uyarılması ve duyarlaştırılmasında birçok kimyasal görev alır bunlar;

**TABLO 1.1 Primer afferent liflerin özellikleri**

Lif tipi	Aδ (miyelinli)	C (miyelinsiz)
Lif çapı	2-5 µm	< 2 µm
İletim hızı	5-15 m/sn	0.5-2 m/sn
Dağılımı	Vücut yüzeyi, kas, eklemler	Çoğu dokuda
Uyarımının yol açtığı ağrı şekli	Hızlı, keskin, iyi lokalize	Yavaş, yaygın, künt

hidrojen iyonları, bradikinin, histamin, prostaglandin, lökotrienler, 5HT ve sitokinlerdir. Bu reseptör protipleri Tablo 1.1 de özetlenmiştir.

### Primer afferent iletim

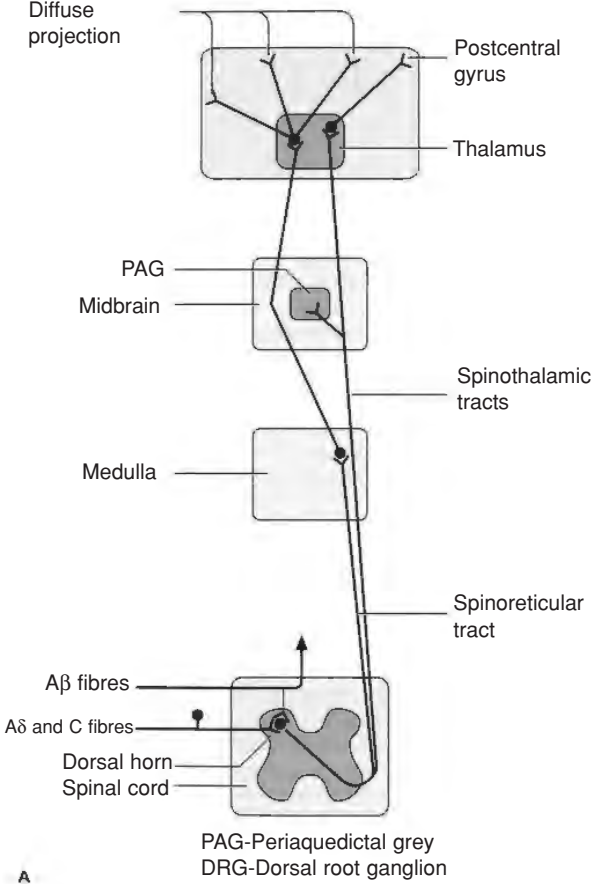
Nosiseptörlerin terminalleri aksonları oluşturmak üzere bileşirler ve bu aksonların hücre gövdeleri dorsal kök veya trigeminal ganglionda bulunur. Bu aksonların özellikleri Tablo 1.1' de özetlenmiştir.

Bu lifler spinal kord arka boynuzda sonlanır (Şekil 1).

Liflerin büyük çoğunluğu, daha büyük çaplı miyelinize Aβ lifleri ile birlikte dorsal kökün ventrolateral demetleri ile arka boynuzda giriş yapar. Fakat miyelinsiz liflerin santral uzantılarının % 30 'u kadarı spinal korda ventral kökten giriş yapar ve bunlar da spinal kord arka boynuzda sonlanırlar. Spinal korda giren kökler ascending (çıkan) ve descending (inen) dallara ayrılırlar ve bu dallar, spinal korda giriş yaptığı segmentin bir ya da iki segment yukarısından veya aşağısından arka boynuzda katılabilirler.

### Arka boynuz

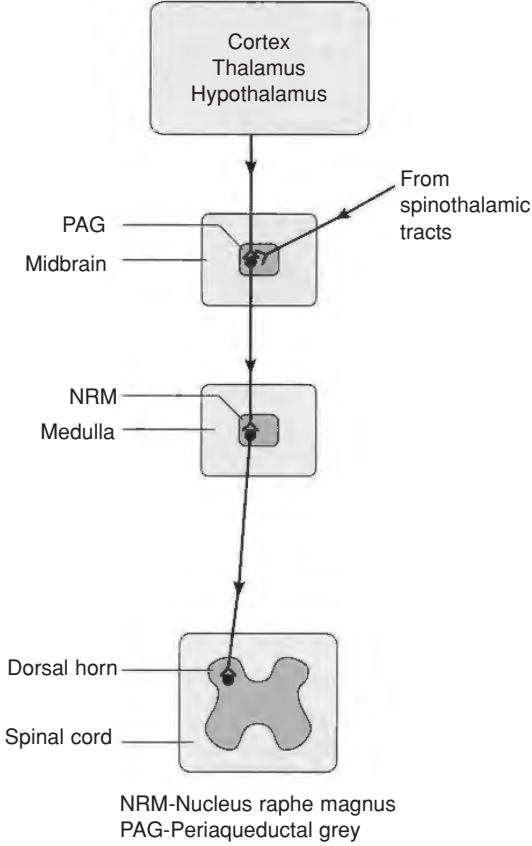
Arka boynuz histolojik görünümüleri baz alınarak laminalara bölünmüştür. Laminalar arasında çok sayıda bağlantı olmasına rağmen ağrı uyarısının izlenmesinde farklı fonksiyonları vardır. Lamina II- substantia gelatinosa- medulladaki trigeminal nükleustan filum terminaleye uzanır. C lifleri lamina II'de sonlanırlar. Aδ lifleri lamina I ve V'te sonlanır. Vibrasyon ve hafif dokunma gibi ağrısız uyarılara yanıt veren Aβ lifleri spinal korda, arka boynuzun medialinden girer ve sinaps yapmadan dorsal kolona geçer; bununla birlikte dorsal boynuzdan özellikle lamina III-V ve daha derin laminalarda birkaç kollateral dal verir. Aynı zamanda lamina II'de C lif terminalleri ile direkt sinaps yapar. Hem küçük hem de büyük çaplı liflerden afferent girdiler(input) alan laminalar (ör. Lamina II ve V) ağrı modülasyonu ve lokalizasyonu için önemli bölgelerdir. Lamina III ve daha derin laminalarda, periferden ve daha dorsal laminalardan gelen uyarılar toplanır. Arka



**Şekil. 1.1** A çıkan B inen ağrı yolları

boynuzda 3 tip nöron bulunmaktadır:

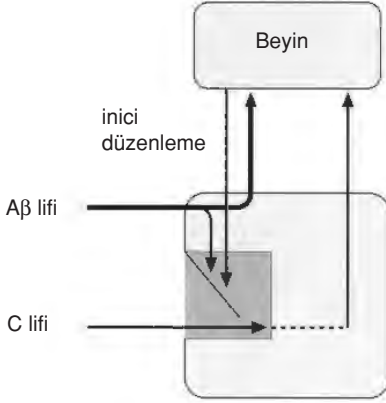
- Nosiseptif spesifik (NS)- yalnız ağrılı uyarılara yanıt verir
- "wide dynamic range" nöronları (WDR)-çeşitli duyuşsal uyarılara yanıt verir



**Şekil. 1.1 B**

- Düşük eşikli (LT-low treshold)-sadece ağrısız uyarılara yanıt verir.

Ağrılı periferel uyarıların merkeze ne ölçüde iletileceği (ve ağrı olarak algılanacağı), arka boynuzda iletimi kontrol eden “Kapıyı” iki ana düzenleyici mekanizmanın ne derece kapalı tuttuğuna bağlıdır (Şekil 1.2):



**Şekil. 1.2** Arka boynuz kapı mekanizması. Nosiseptif (C lifi) aktivitesinin iletimi, dorsal boynuzdaki “kapının” ne derece açık olduğuna bağlıdır. Kapı, Aβ kollaterallerinin aktivitesi ve inici düzenleyici mekanizma ile kapatılır.

- Büyük çaplı afferent (Aβ) liflerin aktivitesi arka boynuz yüzeysel laminalarda mevcut olan inhibitör devreler aracılığı ile küçük çaplı myelinsiz C liflerinin iletimini baskılar
- Daha yüksek merkezlerin inhibitör kontrolü

Nosiseptif trafiğin modülasyonu spinal düzeyde de çeşitli mekanizmalarla gerçekleşebilmektedir. Bu mekanizmalara endojen opioidler, kannabinoid sistemi, inhibitör amino asitler (GABA), galanin, kolesistokinin ve nitrik oksid örnek olarak verilebilir.

### Çıkan Traktus

Arka boynuzdaki ikinci nöronların aksonları spinal kordun anterolateral beyaz cevherinde kontralateral spinotalamik (lateral ve medial) ve spinoretiküler traktus içinde üst merkezlere çıkar. Spinotalamik traktus daha önce gelişimini tamamlamıştır ve başlıca A delta liflerinin sonlandığı arka boynuz lamina I ve V nöronlarının aksonlarını içerir. Lateral (neospinotalamik) traktus talamusun ventral posterior lateral çekirdeğine oradan da postsantral girusa yönelir ve ağrının sensoryel boyutu ile ilgilidir. Aksonlar somatotopikal (Kaudale giden aksonlar, rostralda sonlanan aksonlara göre daha lateral konumda yer alacak şekilde)

düzenlenmiştir. Medial (paleospinotalamik) traktus medial talamusa projekte olur ve ağrının otonomik ve duygulanımla ilgili bileşenlerinde görev alır. Spinotalamik traktus orta beyindeki periakvaduktal gri (PAG) maddeye kollateral dallar verir.

Filogenetik olarak daha eski olan spinoretiküler yollar lamina V'i de içeren dorsal boynuz gri maddedeki daha derin hücrelerden köken alır (bu laminaların daha dorsal laminalardan input aldığı unutulmamalıdır örneğin Lamina II). Lifler anterolateral kord içinde yukarıya çıkarlar ve beynsapı retiküler formasyonu çekirdeklerine ulaşırlar ve buradan da talamusa, hipotalamusa ve talamik intralaminar çekirdeklere projekte olurlar. Bunlar daha sonra dağınık bir şekilde tüm serebral kortekse projekte olurlar. Bu sistemin somatotopik organizasyonu zayıf ve ağrının emosyonel algısında görev alır.

## Beyin

Talamus somatosensörel bilgilerin işlendiği anahtar bölgedir ve çeşitli lateral (ventral posterior lateral) ve medial (örneğin Medial dorsal, ventrokaudal kısmı) çekirdekler görev alır. Talamik çekirdeklerdeki nöronlar primer ve sekonder somatosensörel korteksle, insula, anterior singulat korteks ve prefrontal kortekse projekte olurlar. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri bu beyin bölgelerinin ağrı algılanmasındaki değişik rollerini ve motor fonksiyonları kontrol eden (serebellum, bazal ganglion gibi) diğer beyin bölgeleri ile etkileşimini ortaya koyabilmektedir.

## İnici sistem ile ağrı kontrolü (Şekil 1. 1B)

Ortan beyin PAG'ın elektriksel uyarımı belirgin bir analjeziye yol açar. Bu uyarım esnasında ağrısız uyarılara cevap normal olup denek uyanıktır. Bu bölgeye yapılan morfin enjeksiyonu MSS diğer bölgelerine yapılandan daha büyük bir analjezi etkisi gösterir. PAG, talamus, hipotalamus, korteks ve spinotalamik traktus kollaterallerinden inputlar alır. Bu yüzden ağrının inici sistem ile kontrolünde önemli bir merkezdir. PAG medullada nukleus raphe magnusa projekte olur. Bu nukleustan gelen aksonlar spinal kordun dorsolateral funnikulusu içinde arka boynuz iner. Serotonin(5HT) ve noradrenalin bu inici inhibisyonunda anahtar nörotransmitterlerdir.

Beynsapı nöronları nosiseptif iletimi şunlarla kontrol eder:

- Dorsal boynuz hücrelerine direkt etki
- Eksitatuvar dorsal boynuz nöronlarının inhibisyonu
- İnhibitör nöronların eksitasyonu



**Viseral ağrı**

İç organ kaynaklı ağrı bazı özellikleri ile somatik kaynaklı ağrıdan ayrılır. Bunlar:

- İyi lokalize edilemez
- Mide bulantısı ve otonomik bozukluklar eşlik edebilir
- Kolik tarzda olabilir ör. Spazmodik yapıda olabilir
- Genellikle başka bir vücut bölümüne yansiyabilir
- Somatik ağrıya yol açan kesme, çarpma gibi uyarılar viseraya uygulandığında ağrı oluşturmazlar. Ağrı distansiyon(gerilme), iskiemi ve enflamasyon sonucu oluşur.

Ağrı, torasik üst lomber ve sakral segmentlerde spinal korda giriş yapan otonomik afferentler ile taşınır. İçeri giren afferentler burada kollateraller verir ve bu kollateraller kord içinde yukarı ve aşağıya yolculuk ederek lamina I ve V deki gri maddeye girerler. Spinal korddan üst merkezlere iletim, somatik uyarının taşındığı aynı çıkıcı sistem ile olur. Yolaklar paylaşıldığı için viseral afferent aktivite ile postsinaptik hücrelerde aktivite somatik afferentlerden kaynaklanan aktive gibi yorumlanabilir ve ağrı, ilgili somatik dokuya yansiyabilir.

**Sempatik sinir sisteminin rolü**

Sempatik sinir sistemi çeşitli ağrılı durumların başlangıcında ve sürdürülmesinde görev almaktadır. (Kompleks bölgesel ağrı sendromu, Bölüm 17). Özellikle ekstremitelere yönelik bir hasarı takiben primer afferentlerde anormal bir aktivite ve sensitizasyon oluşur ki bu durumda spinal kordda ağrılı uyarıların düzenlenmesi süreci bozulabilir. Böylece yaralanan ekstremitede anormal sempatik uyarı çıkışı olur. Buna bağlı olarak;

- Vasküler aktivitesinin düzenlenmesinde anormallikler
- Ödem
- Renk değişiklikleri
- Terlemede değişiklikler
- Sıcaklık değişiklikleri
- Deride trofik değişiklikler
- Etkilenen bölümde motor aktivitede azalma olur

Sempatik noradrenerjik nöronlar nosiseptif primer afferentleri etkileyebilirler. Noradrenalinin kimyasal etkisi sinir uçlarında, aksion boyunca veya dorsal kök ganglionunda gözlenebilir. Hasara verilen nöral cevaplarından birisi de nosiseptif nöronlarda  $\alpha$ -adrenoseptör sayısının artmasıdır. Sempatik sinirlerin primer afferentler üzerindeki bazı etkileri bu afferentleri besleyen kan akımındaki değişiklikler ile gerçekleşebilir.

### Nosisepsiyonda yer alan kimyasallar

Ağrının algılanmasında yer alan oldukça fazla sayıda kimyasal bulunmaktadır ve bu maddelerin etki mekanizmaları ile ilgili bilgiler ağrı tedavi yaklaşımlarının temelini oluşturur. Bazı önemli kimyasallar Tablo 1.2' de tanımlanmıştır.

### Doku hasarına yanıt olarak sinir sisteminde oluşan değişimler

Sinir sistemi elektrik kablo ağı gibi değildir, yapısını ve fonksiyonunu aldığı uyarılara cevaben değiştirebilir yani oldukça esnek bir yapısı vardır (plastisite). Plastisite nosiseptörden kortekse kadar bütün düzeylerde gözlenebilir. Periferik dokularda nosiseptörler hasar sonucu duyarlı hale gelir, uyarım eşikleri düşer ve ağırlı uyarana verdikleri yanıtın şiddet artar. Ayrıca, ağırlı olmayan uyarılara da duyarlı hale gelirler. Bir akson kesildiğinde proksimal ucu bir şişlik ya da nöroma oluşturur. Nöromata sinir kısmen hasar gördüğünde de oluşabilmektedir. Nöromata ve hasarlı sinirlerde spontan elektrik aktivite varlığı gösterilmiştir ve muhtemel sebebi ise iyon kanal proteinlerinin miktarı ve dağılımında ki değişikliklerdir. Ektopik ateşleme hızı fiziksel uyarılar (sıcak, soğuk), nöronun metabolik ve kimyasal çevresi ve sempatik efferent aktivite ile etkilenmektedir. Bu periferik değişikliklere **santral sensitizasyon** eşlik etmektedir. Arka boynuzda, C lifleri ile ardışık olarak taşınan uyarılar, zamanla bu uyarılara verilen yanıtın belirginleşmesine yol açar: bu durum “wind-up” olarak isimlendirilmektedir.

Santral sensitizasyon, nosiseptif bilgilerin kolaylaşmış iletimi, non-nosiseptif girdilere duyarlılık ve spinal korda spontan impuls üretimi ile karakterizedir. Santral değişikliklerin nörokimyası hafızada olanlarla benzerdir ve NMDA, nörokininler ve nitrik oksidi ihtiva ederler. Dorsal boynuzda çeşitli yapısal reorganizasyonlar gerçekleşir. Bunlar: substantia gelatinosa lamina II' de C lif afferent terminallerin dejenerasyonu, normalde lamina III ve IV' te sonlanan A $\beta$  mekanoreseptör afferentlerinin lamina II'ye filizlenmesi. Bu filizlenme mekanik alodini oluşmasına yol açan mekanizma olabilir. Hasarı takiben primer somatosensoral ve motor korteksler ve subkortikal yapılarda da belirgin reorganizasyonlar olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu durum ampütasyonu takiben oldukça net olarak gözlenebilmektedir. Afferent girdilerden yoksun kalan alanlara komşu kortikal alanlar kortikal homunkulusta daha geniş yer tutmaya başlarlar. Bu değişiklikler ampütasyonu takiben hemen görülebilir. Kortikal reorganizasyonun derecesi algılanan ağrının yoğunluğu ile güçlü bir şekilde koreledir ve etkili bir ağrı tedavisini takiben azaldığı gösterilmiştir. Talamik reorganizasyon varlığı da insanlarda gösterilmiştir.

TABLO 1.2 Nosisepsiyonda görev alan önemli kimyasallar

Maddeler	Yorumlar
<b>Aminler</b>	
Noradrenalin (norepinefrin)	Ağrının inisi sistem modülasyonunda görev alır, muhtemelen $\alpha_2$ reseptörleri aracılığı ile etki eder.
Serotonin (5HT)	Ağrının inisi sistem modülasyonunda görev alır- muhtemelen bütün 5HT reseptör altgrupları üzerinde etkili olur
<b>Endojen opioid peptidleri</b>	
Enkefalinler	Nöron gövdesinde biyolojik olarak
$\beta$ -endorfin	inaktif olan bir peptidden üretilirler
Dinorfinler	ve akson terminaline taşınırlar. MSS yaygın olarak dağılırlar fakat başlıca ağrı ile alakalı merkezlerde bulunurlar. Opioid reseptörlere ( $\mu$ , $\delta$ ve $\kappa$ ) bağlanırlar. İnhibitör etki gösterirler
<b>Non-opioid peptidler</b>	
Substance P	Nosiseptif yollarlarda yaygın dağılım, özellikle DRG ve C lifi santral sonlanımlarında. Salınımı enflamatuar reaksiyona neden olur
Galanin	MSS'de yaygın olup antinosiseptif etki vardır
Kolesistokinin	DRG, arka boynuz ve spinal traktusta bulunur. Viseral ağrının algılanmasında rolleri olabilir. Sinir yaralanması, arka boynuzdaki bu maddelerin azalmasına neden olabilir
Angiotensin II	
Oksitosin	
Somatostatin	
Vazoaktif intestinal peptid (VIP)	
<b>Eksitatuvar amino asitler</b>	
Glutamat	NMDA ve non-NMDA reseptörlerine etki eder. Gelişim, hafıza ve nöronal plastisite de etkindir
<b>İnhibitör amino asitler</b>	
GABA	Ağrısız uyanılarla oluşturulan davranışları düzenler ör, GABAnerjik ve glisinerjik nöronlarda tonik aktivite ile düşük eşik düzeyli afferent iletim. Bu maddelerin antagonistleri ağrısız uyanırları takiben ağrı davranışına yol açar.
Glisin	
<b>Diğerleri</b>	
Nitrik oksid (NO)	NO, duysal nöronlar ve dorsal boynuzda bulunan NO sentaz tarafından L-arjininden sentezlenir. Hasara cevap olarak gelişen periferel ve santral sensitizasyonda yer alır ve NMDA aktivitesi ile ilişkilidir.
Kannabinoidler	CB1 reseptörü spinal kordda ve primer afferent nöronlarda saptanmıştır – antinosisepsiyonda rol alır.

# GÖRÜNTÜLEME

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme	14
PET/SPECT	14
Manyetoensefografi	15
Bulgular	15
Klinik yararlılık	16

Ağrı subjektif, kişisel bir fenomendir. Diğer birçok kognitif süreç gibi ağrıyı da monitörize etmek ve objektif olarak ölçmek hala zordur. Sinir sisteminin fonksiyonel görüntülenmesinde gelinen nokta yüksek kortikal fonksiyonlarla alakalı bazı olayların gözlemlenmesi için bize yeni bir pencere açmıştır. Son yıllarda, insanlarda ağrı sürecinde aktif olan beyin bölgelerinin incelendiği birçok fonksiyonel görüntüleme araştırması yapılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen yeni bulguları tartışmadan önce, fonksiyonel görüntüleme kullanılan metodları incelemek yararlı olacaktır. Tablo 2.1 de bu metodların avantajları ve dezavantajları özetlenmiştir.

### Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG)

fMRG'lerinin çoğu kan oksijen düzeyi-bağımlı sinyali (KODB) ölçmektedir.

Hemoglobin deoksijenize olduğunda paramanyetik özelliklerinin değişmesinden dolayı KODB sinyalini verir. Bölgesel serebral kan akımının (bSKA), beyin aktivitesine bağlı olduğu Sherrington çalışmasından beri bilinmektedir. fMRG artmış bSKA'ı takiben, artan venöz kan oksijen düzeylerini belirlemektedir. bSKA'ındaki değişiklikler nöronal aktiviteden birkaç saniye sonra ortaya çıkmaktadır. KODB sinyalleri nöronal aktivitenin uyarıcı veya baskılayıcı niteliği hakkında bilgi vermemektedir.

### Pozitron emisyon tomografi /tekli foton emisyonu bilgisayarlı tomografi (PET/SPECT)

Her iki teknik enjekte edilen radyoaktif izotopun beyin aktivite haritasına göre bozulması esasına dayanır. Kullanılan radyoaktif

**TABLO 2.1 Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin avantajları ve yetersizlikleri**

Teknik	Avantajlar	Yetersizlik
fMRG	İyi uzaysal çözünürlük non-invazif Tekrarlanabilir	Temporal çözünürlük (10s) İmplantlar/uyarı cihazları Nöronal aktivitenin dolaylı ölçümü
PET/SPECT	• bSKA • glukoz tüketimi • reseptör dağılımı • izlenebilir	Temporal çözünürlük < fMRG Radyoaktif izotop ihtiyacı Lokal siklotron Tekrarlayan denemelerde güçlükler Limitli sinyal/gürültü oranı
MEG	Sinyaller, nöronlar aktiviteyi yansıtır İnvazif değil Mükemmel temporal çözünürlük (ms)	Limitli uzaysal çözünürlük Verilerin yorumlanması zor ve karışık

işaretili maddenin kimyasal niteliğine bağlı olarak, PET/SPECT beyin metabolizmasının, reseptör dinamiklerinin ve serebral kan akımın takibinde kullanılabilir.  $O^{15}$  işaretili su kullanarak yapılan PET/SPECT çalışmalarında bSKA'ındaki değişiklikler izlenebilmektedir. Radyoaktif işaretili ilaçlar kullanılarak opiat reseptör dağılımındaki değişiklikler takip edilmektedir. Limitli sinyal:gürültü oranının anlamı PET/SPECT incelemeleri ile bSKA'ında %3-5'lik bir değişikliği saptayabilmek için hem verilen uyarılar arasında hem de bireyler içinde detaylı, ortalama alma işlemlerine ihtiyaç duymalarıdır.

### **Magnetoensefografi (MEG)**

Bu teknikle SQUIC (süperiletken quantum interferans cihazları) başın çevresine yerleştirilerek beyin elektriksel aktivitesi sonucu oluşan manyetik alan dalgalanmaları ölçülmektedir. Bu teknik nöronal elektriksel aktiviteyi doğrudan ölçebilen tek fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Tekniğin temporal çözünürlüğü, uyarana cevaben oluşan yüksek beyin merkezlerinin ardışık aktivasyonun gözlemlenmesine izin verilecek kadar mükemmeldir. Geçerli bir akım vektör haritası oluşturulabilir fakat bunun için bazı hesaplamalara ve olası elektiriksel aktivitenin kaynağının tanımlanmasında bazı önemli varsayımlara ihtiyaç gösterir. Cihaz hala biraz hantal ve kullanışsızdır.

### **Bulgular**

Birçok fonksiyonel ağrı görüntüleme çalışması benzer format içerir. Psikofiziksel sınamalar kontrol durumu olarak kullanılarak ağrılı uyarana ile dönüşümlü olarak uygulanarak (fark alma analizi ile) ağrı algılanması sırasında aktive olan alanlar tanımlanmaya çalışılmaktadır. İlgilenilen sinyalin yakalanabilmesi için çoğu zaman çoklu tekrarlayan uyarılara ihtiyaç duyulmaktadır. Ağrı ile ilgili alanların, dikkat, motor yanıt gibi alanlardan ayırt edilebilmesi için kontrol ve ağrılı uyarıların uygulandığı hassas deneysel çalışma düzenleri gereklidir. Böylesine psikofiziksel düzenler için iyi bir örnek "termal ızgara ağrı illüzyonunun" kullanılması olabilir; Bu sistemde dönüşümlü olarak soğuk ve sıcak çubuklar birbirinden bağımsız aktive edildiğinde ağrı duyumu oluşmaz. Ancak bunlar aynı anda aktive edilirse ağrı duyumu oluşur.

Farklı görüntüleme teknikleri kullanıldığı bu yöntemler, yüzeysel mekanik veya termal uyarılarla aynı beyin bölgelerinin aktive olduğunu göstermektedir. Bu bölgeler ağrı dışındaki birçok kognitif durumda da aktive olmaktadır. Bu yüzden bu alanların sadece ağrı merkezleri olarak düşünülmemesi gerekmektedir. Bu durum ağrı deneyiminin farklı beşenleri olduğunu

desteklemekte, birbirine paralel işleyen çeşitli süreçlerin bulunduğu ip uçlarını vermektedir.

- Primer somatosensörel korteks (S1). Tipik olarak uyarana maruz kalan tarafın kontralateralindedir.
- Somatosensörel asosiasyon (işleme, birleştirme) korteksi (S2). Sıklıkla bilateral olarak ve belirgin şekilde aktive olur. Ağrı algısının somatosensörel ayırımında rol alır.
- Anterior singulat korteks (ASK). Bilateral aktivasyon. Ağrılı uyarana hissi ve olumsuz cevap oluşumunda rol oynar.
- İnsula. Bilateral aktivasyon. Ağrıya otonomik cevapta rol alır.

Çok sayıda araştırmalarda ağrılı uyarın sırasında kortikal aktiviteyi etkileyen psikolojik faktörler incelenmiştir ve dikkatin dağıldığı durumlarda S2 aktivasyonunun azaldığı ve hipnotik telkinlerle ASK aktivasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Bu psikolojik inhibisyon kortekste meydana gelmekte halbuki, talamusun ağrı ile aktivasyonu etkilenmemektedir. Opiat analjezikleri ile yapılan çalışmalarda da ASK ve insula aktivasyonlarında benzer azalma olduğu gösterilmiştir. Bazı yeni araştırma bulguları ağrının yoğunluğu ile spesifik kortikal alanların aktivasyon düzeyi arasında ilişki olabileceği göstermektedir. Bu çalışmalar algılanan ağrı yoğunluğunun birçok kortikal alanlarda kodlandığını öne sürmektedir. Bu gözlemler inatçı ağrıların nöroşirürjik tedavisindeki zorluklarla da uyusmaktadır. Deneysel olarak alodini oluşturulan bazı çalışmalarda, duyarlı bölgelerin ağrısız uyarılarla uyarılması sonucu somatosensörel korteksten ziyade ASK'da aktivite oluştuğu gösterilmiştir.

Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarının en ilginç bulgularından biri de amputasyona cevaben somatosensörel korteksin internal homunkulusu yeniden düzenleme yeteneğidir. Ampute uzvu temsil eden alan bitişik bölgelerce istila edildiği açık bir şekilde gösterilmiştir. Ayrıca kortekse iletilen talamik girdilerin yerleşiminin yeniden düzenlendiği de öne sürülmektedir. Bu kortikal yeniden fenomeninden ve fantom ağrılarından bir şekilde sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çünkü en kapsamlı yeniden düzenleme gösteren hastalar en kötü fantom fenomenini göstermektedirler. Bunlara ilaveten biyoelektrik takma uzuv kullanımının hem kortikal yeniden düzenlenmeyi azalttığı hem de fantom ağrısını hafiflettiğine dair kanıtlar bulunmaktadır.

### **Fonksiyonel Görüntülemenin Klinik Kullanılabilirliği**

Günümüzde fonksiyonel görüntülemeler kortikal fonksiyonların aydınlatılmasında yardımcı birer araştırma araçlarıdır. Ağrılı durumlarının tanı ve tedavisinde yönlendirici olarak

kullanılmalarına ilişkin çok az deneyim bulunmaktadır. Henüz hiçbir çalışmada spontan ağrıya eşlik eden nöronal aktivite gösterilememiştir. Ek olarak kronik ağrı çeken hastalarla yapılan bazı fonksiyonel görüntüleme çalışmaları değişik kortikal aktivite modellerinin var olduğunu göstermektedir

### **Sonuçlar**

Fonksiyonel görüntüleme alanı hızla gelişmektedir ve çeşitli kognitif süreçlerdeki kortikal aktivite ile ilgili heyecanlandırıcı görüşler sunmaktadır. Fakat günümüzde kullanımda olan fonksiyonel görüntüleme tekniklerinin belirgin limitleri mutlaka akılda tutulmalıdır. Görüntüleme araçları geliştikçe çok boyutlu ağrı deneyiminde görev alan çeşitli beyin yapılarının rolü açıklanabilecektir. Hatta fonksiyonel görüntüleme sonuçları baz alınarak çeşitli analjezik tedavi hedefleri tanımlanabilecektir. Fakat henüz bu konum bize oldukça uzaktır.





# KLİNİK FARMAKOLOJİ

Farmakolojik terimlerin tanımları	20
DSÖ'nün analjezik merdiveni	24
İlaç verme yolları	25
Oral emilim	25
İntravenöz uygulama	27
Kas içi enjeksiyon	28
Derialtı uygulama	30
Rektal uygulama	32
Transdermal uygulama	33
Bukkal ve Dil altı uygulama	36
İntranazal uygulama	37
Spinal analjezi	38
İntratekal uygulama	41
Epidural uygulama	41
İnhalasyon yolu ile uygulama	42

## FARMAKOLOJİK TERİMLERİN TANIMLARI

Bu bölümde bazı farmakolojik ilkelere kısaca göz atılacaktır. İlk olarak bazı anahtar terimler tanımlanacak ve kullanılan ilaç uygulama yöntemleri gözden geçirilecektir: bunların anlaşılması klinik durumlar için ilaçların yararlılığının belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçların farmakolojisi takip eden bölümde anlatılacaktır.

### Opioidler

Opioid spesifik olarak endojen opioid reseptörlerine bağlanarak agonistik aktivite gösteren bütün maddelere verilen ortak addır. Morfin benzeri etkileri vardır. Burada kullanılan “endojen” kelimesi vücutta bulunan reseptörleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Opioid olarak sınıflandırılmış bir ilaç morfin ile benzer farmakolojik profile sahip olmak zorunda değildir. Opioidler hem inhibisyon (omurilikte analjezik etki) hem de stimülasyon meydana getirebilen (kemoreseptör bölgede bulantı ve kusma etkisi) kompleks bir sinyalizasyon sisteminin nörotransmitterleri ve nörohormonlarıdır.

Opiat haşaştan (Papaver somniferum) elde edilen ilaçlar için kullanılan bir kelimedir.örneğin ;morfin. Opioid hem bu grup ilaçları hem de sentetik opioidleri ifade etmek üzere kullanılan terimdir.

Bölüm 4 te opioidler daha geniş olarak açıklanacaktır.

### Opioid reseptörleri

Hem endojen hem de ekzojen opioidler spesifik opioid reseptörlere bağlanarak etki etmektedirler. Üç tane opioid reseptörü tanımlanmıştır - $\mu$ , $\delta$ , $\kappa$  - ve hepsi analjezide etkilidir. Bunlar Tablo 3.1 de listelenmişlerdir. Bu opioid reseptörleri merkezi sinir sisteminde (MSS) yüksek konsantrasyonlarda bulunurlarken bir miktar periferde de bulunurlar. Kesin yerleşimleri ile ilgili çalışmaların birçoğu hayvan modellerinde yapılmıştır ve insanlardaki yerleşimi ile uyumlu olmayabilmektedir. Ağrısı bulunmayan gönüllülerde opioidlerin etkileri, morfinin klinik olarak kullanımı sırasında görülen etkilerinden farklı olduğu bilinmektedir.

### Endojen opioidler

Bunlar vücut tarafından üretilen morfin benzeri özelliklere sahip peptidlerdir. Değişik öncül proteinlerden üretilen 3 farklı aile tanımlanmıştır ve Tablo 3.2 de gösterilmektedir.

Her ne kadar bu aileler ve spesifik reseptörlerde oluşturdukları etkileri arasında bir ilişki olsa da , endojen opioidler tek tip bir

**TABLO 3.1 opioid reseptörleri**

<i>Reseptör</i>	<i>Endojen opioid</i>	<i>Ekzojen opioid</i>	<i>Etki</i>
μ	β-endorfin Enkefalinler	Fentanil Morfin	Analjezi Solunum baskılanması Öfori Bağımlılık
δ	Dinorfinler		Spinal analjezi Sedasyon Miyoz
κ	Enkefalinler		Analjezi Solunum baskılanması Öfori Kabızlık Motivasyon, uyanıklık, öğrenme Ağrıya stres cevabı İmmünomodülasyon

\* Hala doğrulanmamış bir araştırma bulgusudur.

**TABLO 3.2 Endojen opioidler**

<i>Opioid</i>	<i>Öncül</i>
Endorfinler	Preopiomelanokortin
Enkefalinler	Preproenkefalin
Dinorfinler	Preprodinorfin

reseptöre spesifik değildir. Hepsi ortak bir mekanizma ile üretilirler: gen indüksiyonu ⇒ mRNA üretimi ⇒ öncül polipeptid ⇒ post-translasyonel işlem ⇒ ürün peptid (endojen opioid)

Her endojen opioid değişik durumlarda değişik miktarlarda üretilirler.

### **Ekzojen opioidler**

Bunlar morfin gibi dışarıdan verilen ilaçlar olup opioid reseptörlerine bağlanarak analjezi ve diğer oluştururlar.

### **Reseptör agonistleri**

Opioid reseptörüne bağlanıp onu uyaran ilaçlardır. Tam agonist reseptörü maksimum uyarır. Morfin bu tip bir ilaçtır ve μ reseptörü üzerinden güçlü bir analjezi oluşturur.

**Reseptör antagonist**

Reseptöre bağlanarak ,başka ilaçların buraya bağlanmasını engeller ve kendisi de reseptörü uyarır. Nalaksone bir opioid reseptör antagonistidir ve morfinin etkilerini ortadan kaldırır. Saf antagonist kendi başına herhangi bir etki göstermez , etkisinin gözlenmesi için bir endojen agonistin varlığına ihtiyaç gösterir.

**Kısmi agonistler**

Reseptöre bağlanan ama maksimal etkiyi oluşturmayan ilaçtır. Reseptörü meşgul ettiği için, reseptör affinitesi daha düşük olan bir agonist ile birlikte verildiğinde bu agonistin etkilerinin tam ortaya çıkmasını önleyebilirler ve böylece parsiyel antagonist etki gösterirler. Buprenorfin kısmi bir  $\mu$  agonistidir. Kısmi agonist hiçbir dozda saf agonistlerin gösterdiği analjeziyi gösteremez, o kadar etkili olamaz. Bu durum analjezik etkilerinin bir üst sınırı olduğunu göstermektedir. Teorik olarak morfin ve buprenorfin aynı hastaya birlikte verildiği zaman , morfinin etkinliğinin düşmesi gerekir. Pratikte ise bu antagonizmayı yalnızca yüksek dozlar kullanıldığında görmekteyiz. Her iki ilacı birlikte reçete etmemek istenmeyen antagonizmaların önlenmesi için en iyi yoldur.

**Karışık agonist-antagonistler**

Bu grup ilaçlar değişik reseptör alt gruplarına eş zamanlı olarak bağlanarak agonist ve antagonist etki gösterirler. Pentazosin bu grup ilaçlara bir örnektir,  $\kappa$  reseptörleri üzerinde agonist ,  $\mu$  reseptörlerinde kısmi agonist ve  $\delta$  reseptörlerinde antagonist etkisi vardır. Bu tür ilaçların bağımlılık yaratma riski daha düşüktür.

**Potens**

İstenilen etkiyi gerçekleştirmek için ihtiyaç duyulan dozu belirtir. İlaç ve reseptörü arasındaki bağlanma kapasitesine bağlıdır. Dekstropropoksifen ,zayıf bir opioiddir ve zayıf bir analjeziktir çünkü  $\mu$  reseptörlerine affinitesi azdır.

**Etkinlik**

Etkinlik, ilacın istenilen sonucu sağlayabilme gücü ile ilişkilidir. Reseptör düzeyinde morfin, buprenorfin göre daha etkili bir  $\mu$  reseptör agonistidir. Kısmi agonist olan buprenorfin yüksek dozlar da verilse bile elde edilebilecek analjezinin bir üst sınırı vardır. Duruma bütün organizma düzeyinde baktığımızda bir ilacın etkinliği daha kompleks bir durumdur ve ilacın analjezi veya anti-emezis gibi etkilerinin ortaya çıkabilme durumunu ifade eder; ilaç- reseptör etkileşimi süreci başlatır fakat diğer etkileşimler ve yollar da bu sürece katılabilir. Aynı zamanda ilaçlar arasında,

reseptör düzeyinde gözlenen etkisi tüm vucut düzeyinde gözlenemediği farmakokinetik farklılıklar da vardır. İnsanda bir ilacın etkinliği birçok karmaşık psikososyal durumdan etkilenmektedir ve ağrı gidermek bu yüzden sadece ilaç ve reseptör arasındaki reaksiyona bağlı değildir.

### **Tavan etkisi**

Yüksek dozlar kullanılsa bile çoğu ilacın sağlayabileceği analjezinin bir üst sınırının olmasıdır. Bu iki farmakodinamik faktör tarafından etkilenir:

- Agonist aktivite ; buprenorfin örneğinde olduğu gibi
- Yan etki; kodeinin analjezik aktivitesinin klinik kullanımı doz arttıkça sıklaşan bulantı , kusma, kabızlık gibi etkileri yüzünden sınırlıdır. Benzer şekilde pethidine toksik bir metaboliti olan ve birikerek nöbetlere yol açan norpethidine varlığı yüzünden yüksek dozlarda kullanılamamaktadır.

### **Bağımlılık**

Eğer ani yokluğunda fiziksel yoksunluk belirtileri veriyorsa, birey opioid bağımlıdır. Bağımlı ilacı keyfi sebeblere kullanan ve ilaç kesildiğinde hem fiziksel hem de psikolojik semptomlar gösteren kişidir. Yoksunluk sendromu o kadar dayanılmazdır ki bağımlı ilacı sağlayabilmek için herşeyi yapabilir. Tıbbi nedenlerle opioid alımını takiben bağımlılık nadir bir durumdur ama daha öncesinde ilaç bağımlılığı ya da yanlış kullanım hikayesi olan veya kötü bir sosyal çevrede yaşayan yani bağımlılık için yüksek risk taşıyan hastalara reçete edilmeden önce düşünülmesi gereklidir.

### **Tolerans**

Aynı farmakolojik etkiyi göstermek için sürekli artan dozlara ihtiyacı olma durumudur. Kanser ağrılarında artan dozlara ihtiyaç göstermek morfine geliştirilen toleranstan çok hastalığın ilerlediğini gösteren bir bulgudur. Klinik kullanımda opioidlerin bağımlılık ve tolerans etkileri o kadar abartılmıştır ki kullanımından çekinilmesi birçok hastanın gereksiz yere ağrı çekmesine yol açmaktadır. Bağımlılık ve tolerans etkilerinin bu ilaçlar intravenöz ( damardan ) verildiğinde görülmesi daha olasıdır.

İlacın değişik farmakolojik etkilerine karşı tolerans değişik hızlarda gerçekleşmektedir: mesela hastaların birçoğunda morfinin sakinleştirici ve kusturucu etkisine ilaç başlandıktan bir

iki gün içinde tolerans gelişirken kabızlık yapıcı etkisine kesinlikle tolerans gelişmemektedir.

### DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) Analjezik

#### Merdiveni (Şekil 3.1)

Analjezik merdiveni DSÖ tarafından kanser ve kronik ağrı hastalarının farmakolojik tedavisi için geliştirilmiş bir başvuru klavuzudur. Günümüzde kanser ağrısında ilaç en önemli tedavi seçeneğidir: Hastaların %70 den fazlası ilaçların mantıklı kullanımından tek başına yarar görmektedir. Bazı özelleşmiş merkezlerde bu oran %90 lara kadar çıkmaktadır. Geri kalan hasta grubu ise ek müdahalelere ihtiyaç duymaktadır. Bazı hastalar oldukça inatçı ağrılar çekebilmektedirler. Merdiveni uygulaması ile ağrının ciddiyetine göre geliştirilmiş basamaklı bir ilaç tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Eğer ağrı hafifse opioid

#### DSÖ'nün her basamak için önerdiği standart ilaçlar

ör. Morfin

#### İngilterenin önerdiği ilaçlar

ör. Morfin

#### Basamak 3

Ciddi ağrı veya persistan/ şiddetli artan ağrı

Güçlü Opioid + non-opioid

+/- Adjuvan

ör. Kodein

ör. Ko-proksamol

#### Basamak 2

Persiste eden veya şiddetli artan ağrı

Zayıf Opioid + non-opioid

+/- Adjuvan

ör. Aspirin

ör. NSAID veya parasetamol

#### Basamak 1

Ağrı

Non-opioid

+/- Adjuvan

Fig. 3.1 DSÖ'nün kanser ve kronik ağrı tedavisinde önerdiği analjezik merdiveni

olmayan parasetamol gibi bir ilaç düzenli bir şekilde verilebilir eğer ağrı bu tedavi ile geçmediyse 2. basamak ilaçlara (ör: zayıf bir opioid) geçilir. Hastanın ağrısı hala kontrol altına alınmadıysa veya hastalık zaman içinde ilerlediyse 3. basamak ilaçlara (örneğin morfine) geçilir. Her basamakta adjuvan bir ilaç tedavisine ihtiyaç duyulabilir ve genellikle her basamakta ek olarak bir nonopioid ilaç düzenli olarak kullanılmaya devam edilir. Merdiven hem bir eğitim aracı hem de bir tedavi önergesidir ve kanser ağrısı ile baş etmede iyileştirmeler sağlamıştır. Hastanın başvuru anında çok ciddi bir ağrısı varsa 3. basamak ilaçları ilk tedavi seçeneği olarak uygulanmalı ve ilaç dozu ağrıya göre ayarlanmalıdır. Ağrı tedavisi hastanın durumunu sıklıkla gözden geçirmeyi gerektirmektedir. Mesela kanser hastalarında hastalığın nüks ve remisyon döngüleri tedaviyi etkileyecektir.

### Adjuvan ilaçlar

Bunlar ağrı tedavisinde kullanılabilirler:

- Analjezik ilaçların yan etkilerini önlemek için kullanılanlar: Ör. Opioidlerle birlikte laksatiflerin de reçete edilmesi
- Ko-analjezik olarak: ör. Deksametazone tümör çevresindeki ödemi azaltarak komşu sinirlere baskıyı azaltır
- Psikotropik tedavi için: ör. Kronik ağrı veya kanser hastalarındaki depresyonun tedavisi
- Bir analjezik olarak: ör. Nöropatik ağrılarda antidepresan ve antikonvulsan kullanımı

## İLAÇ UYGULAMA YOLLARI

### Oral emilim

En yaygın ilaç uygulama yoludur. Mümkün olduğu her durumda tercih edilmelidir. İlaç uygulama yolları arasında en basit, en zararsız, en uygun ve en ucuz olanıdır.

Bir ilaç sindirim sisteminden ancak iyonize değil ise emilebilir. Aspirin asidik bir ilaçtır ve midenin asit ortamında emilir. Fakat diğer birçok ilaç ince barsakta emilir.

Oral emilimi etkileyen diğer faktörler:

- Mide içeriği: yağlı yemekler ve antiasitler ilaç emilimini geciktirir.
- Gastrik motilite: örneğin opioidler mide boşalmasını inhibe ederek birçok ilacın emildiği yer olan ince barsağa geçişi geciktirir. Böylece ilaç emilimini yavaşlatırlar.
- İç organlara yavaş kan akımı: hipovolemide belirgin olarak düşen kan akımı ilaç emilimini azaltır.



- İlacın formülasyonu: ilaç partikülünün büyüklüğü ve pH sı emilimi etkiler. Bazı ilaçlar günümüzde kaplı veya kapsüle halde olup içeriğini yavaşça vermektedir.

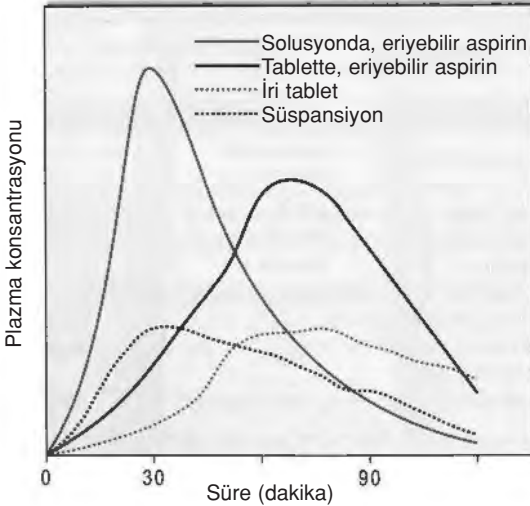
İlaç formülasyonunun emilim üzerine etkisi, aspirin örneği ile Şekil 3.2 de gösterilmektedir.

#### *İlk geçiş metabolizması (presistemik metabolizma*

İlaç barsaktan emildikten sonra sistemik dolaşıma ulaşmadan önce mutlaka karaciğerden geçmektedir, ve burada az ya da çok metabolize olmaktadır. Nalokson tam bir ilk geçiş metabolizmasına maruz kalmakta ve tamamiyle inaktif hale gelmektedir.

Bu tür ilaçları ağız yoluyla almak uygun değildir: Bu durumda yüksek oral/parenteral oranından söz edilir. Nalokson için oral/parenteral oran 50:1 olup bu oran aynı etkiyi sağlamak için parenteral dozun 50 katını oral uygulamak gerektiğini göstermektedir.

Bireyden bireye aynı ilacın ilk geçiş metabolizması da değişkenlik göstermektedir. Bu durum değişik bireyler için aynı ilacın değişik dozlarının tedavi edici olmasını kısmen açıklamaktadır. Bu durum oral morfin kullanımında



**Fig. 3.2** Aspirin emiliminin, farmakolojik formülasyona göre değişimi (Kaufman L, Jahemer PV 1996 Pharmacology in the practice of anaesthesia. Edward Arnold'ın izniyle)

gözlenmektedir. Biyoyararlanım, intravenöz uygulamaya göre oral yolla verilen ilacın absorbe olduktan sonra farmakolojik olarak aktif ilaç oranıdır.

## ALTERNATİF İLAÇ UYGULAMA YOLLARI

Çoğu zaman ilaçları ağız yoluyla almak en güvenlisi, kolay ve konforlusudur fakat bazen hastanın veya hastalığın durumundan veya ilacın yapısından dolayı oral uygulama mümkün olmayabilmektedir. Aşağıda alternatif ilaç uygulama yolları tartışılacak ve ağrı terapisinde hangi durumlarda hangisinin kullanılması gerektiği açıklanacaktır.

### Intravenöz yol (I.V.)

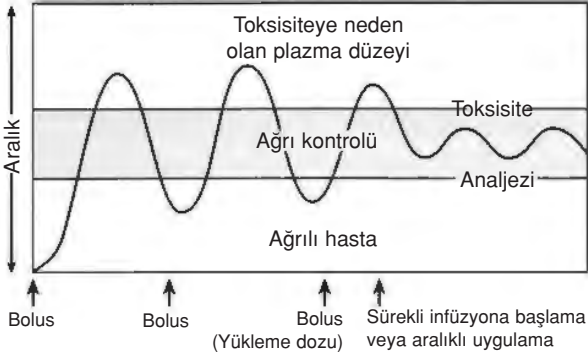
I.V yolun ana avantajı ilacın emilim mekanizmalarını ve ilk geçiş etkisini pas geçerek direkt olarak sistemik dolaşıma verilebilmesidir. Fakat istenmeyen etkiler de aynı hızla ortaya çıkabilmektedir. ör. İlaça bağlı anafaksi veya opioid uygulamasını takiben oluşan solunum baskılanması gibi. İlaç uygulaması için bu yol tercih edildiğinde uygulama sonucu hızla ortaya çıkabilecek hayatı tehdit eden tüm yan etkilere karşı hazırlıklı olunmalıdır.

Etkinin hızlı başlaması avantajı etkinin hızlı sonlanması dezavantajı ile eşleşmiştir. Intravenöz enjeksiyon yerine infüzyon uygulanarak bunun üstesinden gelinebilir. Eğer kronik dozaj gerekli ise alternatif ilaç alım yolu düşünülmelidir.

Hem bolus enjeksiyonlar hem de sürekli infüzyonlar akut ve kronik ağrının tedavisinde kullanılmaktadır. Sürekli infüzyonlar stabil terapötik kan düzeylerini iniş çıkış olmaksızın sağlayabilmektedir (Şekil 3.3). İlaç düzeyleri terapötik aralığın altında olduğunda hasta ağrı çekmeye başlamakta, düzey terapötik aralığa girdiğinde ise ağrı kontrolü sağlanmaktadır. Buradan da kronik ağrı tedavisinde bolus enjeksiyonların ve ihtiyaç duyuldukça alınan oral ilaçların kullanılmaması gerekliliği anlaşılmaktadır. Intravenöz enjeksiyon tarzında, opioidlerin aralıklı uygulaması sırasında hızla tolerans gelişimi ilave bir sorundur. Intravenöz ilaç uygulaması pahalı ekipman, eğitimli eleman ve birçok vakada da hastanede yatış ve tedaviyi gerektiren meşakkatli bir uygulamadır.

### Ağrı tedavisinde intravenöz yolun kullanımı

- Intravenöz terapi acil cevabın hayati olduğu durumlar için uygundur. Mesela major travma gibi hipovoleminin olduğu ve zayıf periferik dolaşımın ilaç emilimini bozduğu durumlarda kullanımı elzemdir. Renal kolik ve multipl kırıklarda olduğu



**Şekil.3.3** Terapotik ilaç düzeyinin sağlanması Bolus uygulaması yapıldığında hasta zaman zaman ağrılı periyodlara girer (Platt R 1993 Cancer Pain. Lippincott-Raven'in izniyle modifiye edilmiştir)

gibi şiddetli ve kontrol edilemeyen ağrısı olan hastada ilk olarak IV ilaç uygulaması gerekebilir.

- Hasta kontrollü analjezi (HKA) postoperatif ağrının kontrolünde kullanılan bir intravenöz infüzyon formudur. Hasta ihtiyacı olduğunda ilacı uygulamaktadır.
- Her ne kadar cilt altı infüzyonlar daha sıklıkla kullanılsa da sürekli i.v. opioid infüzyonu kanser ağrı tedavisinde kullanılabilen bir yoldur
- Intravenöz analjezi sıklıkla yoğun bakım üniteleri, postoperatif takip ünitelerinde kullanılmaktadır.
- Hastada trombosit sayıları düşükse ya da başka koagülasyon bozuklukları varsa i.v. yol en uygun ilaç uygulama yoludur. (her ne kadar transdermal/oral yolların kullanımı mümkün olsa bile)
- Eğer hastanın hali hazırda i.v. damar yolları kullanılıyorsa, i.v. uygulama bu durumda en uygun tercih olabilir.
- Generalize ödemli olan bu yüzden başka yollarla ilaç emiliminin şüpheli olduğu hastalarda kullanımı uygundur.

### **Intramüsküler enjeksiyon (im)**

Bu teknik 19. yüzyılın sonlarından beri uygulanmaktadır ve hala postoperatif analjezinin sağlanmasında Dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bazı tehlikeleri ve dezavantajları bulunmasına rağmen ucuz olması, uygulanması için komplike ve pahalı cihazlara ihtiyaç duymaması ve hasta yakınları ya da hasta bakıcılar tarafından kolayca öğrenilmesi kullanımını yaygınlaştırmıştır.

Intramüsküler uygulamanın tercih edildiği durumlar:

- Analjezi gerekli olan fakat ilaçları yutamayan hastalarda
- İlaç kullanımına uyumsuz hastalarda
- Hızlı ilaç etkisine gerek duyulan ama IV yolun pratik olmadığı hastalarda ö. Ajite ya da saldırgan hastalar
- Etki zamanı uzatılmak istendiğinde: Birçok hormon bu yolla verilmekte: depoprovera gibi kontraseptifler
- Oral uygulamanın etkisiz olduğu ve diğer ilaç uygulama yollarının i.m. uygulamadan daha fazla kontraendike ya da tehlikeli olduğu durumlarda

Intramüsküler uygulamanın çeşitli dezavantajları vardır. Bunlar; kullanımıyla oluşan komplikasyonlar (aşağıya bakınız) ve en önemlisi aynı bireyde bile ilaç emiliminin tahmin edilemez oluşudur.

Emilimi etkileyen durumlar:

- Kas kan akımı. Daha fazla akım daha iyi emilim demektir. Bu yüzden i.m uygulama hipotansif hastalarda uygun değildir. Hasta hipotansif olduğu sürece ilaç emilimi zayıf olacaktır ama kas kan akımı düzeldiğinde ilaç kan akımına karışmaya başlayacak bu da tehlike yaratabilecektir.
- İlacın bileşimi (formülasyonu). Fenitoin gibi ilaçlar enjeksiyon alanında çökmekte ve bu da ilacın emilimini azaltmaktadır. Suda zayıf çözünen ilaçlar da iyi emilememektedir. Bu yüzden diazepam i.m. olarak verilmemelidir.
- İlaç uygulaması için kullanılan iğne. 70 kg lık kadın ve erkek bireylerdeki ortalama gluteal subkutan yağ dokusunun kalınlığı 3.5 cm kadardır. Birçok enjeksiyon uzunluğu 3.8 cm olan 21-gauge iğnelerle yapılmaktadır ve bu iğnenin yaklaşık 0.5 santimetresi işlem sırasında cilt dışında kalmaktadır. Yağ dokusu kan akımı oldukça yavaş olduğu için kısa iğneler kullanıldığında ilaç emilimi oldukça zayıf olur.

### *Intramüsküler yolun lokal komplikasyonları*

Her zaman için kas içi uygulamalarda hasta bir miktar ağrı hisseder. Deri ve subkutan doku ağrı reseptörleri ile donanımlıdır ve bunlar iğne geçerken uyarılırlar. Enjekte edilen hacim de oldukça önemlidir. Küçük hacimler iskelet kasının intertisyel boşluğunda daha az gerilme yaratacakları için daha az ağrılıdır. Bazı solüsyonlar tahriş edici olup ağrıya yol açabilirler. Bu tip

solüsyonlar ağrıyı azaltmak için lokal anestetiklerle karıştırılarak enjekte edilebilir.

Diğer lokal komplikasyonlar:

- Tanı karışıklığına yol açabilen serum kreatinin fosfokinaz (CPK) yükselmeleri
- Siyatik sinir hasarı; gluteal bölgeye yapılan enjeksiyonlarda olası
- Hematom oluşumu: i.m. enjeksiyonlar trombosit sayısı düşük olan, trombolitik ilaç kullanan ve tam anti-koagüle hastalarda kontraendikedir. **Hematoloji hastalarında kullanımına dikkat edilmelidir.**
- Ciltte pigmentasyon ve skarlaşma
- Selülit veya lokal abse oluşumu
- Steril abse oluşumu ör. Diklofenak veya paraldehit
- Çok nadiren kas fibrozu ve kontraktür
- Çok nadiren doku nekrozu ve kangren

Intramüsküler enjeksiyonun olası sistemik komplikasyonları da bulunmaktadır. Fakat bunlar ilaç uygulama yolundan daha çok ilacın kendi özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadırlar. Intramüsküler uygulama, IV uygulamaya göre, yeterince eğitim almamış uygulayıcılar tarafından veya hastane dışı ortamda daha çok tercih edilmektedir: Eğer anaflaktik reaksiyon gelişirse, bu komplikasyonun tedavisi için gerekli bilgi, beceri ve donanım söz konusu olmayacaktır.

#### *Analjezik ilaçlar için i.m. enjeksiyon yerleri*

- i.m yolla verilen NSAİİ'ler gluteal bölge (üst-dış kadrandan) uygulanmalıdır. Diğer uygulama yerleri yoğun ağrı, deri nekrozu, ve abseler gibi lokal komplikasyonlara yol açabilir. Diklofenak i.m olarak verilmemelidir
- Aşılardaki diğer tüm enjeksiyonlar daha ince deri altı yağ tabakasına sahip olan vastus lateralis kasına yapılmalıdır. Bu şekilde sinir felci riski daha azdır.



**Intramüsküler enjeksiyonlar çocuklarda daha yüksek komplikasyon oranına sahiptir. Çok dikkatli olunmalı, mümkünse başka bir ilaç uygulama yolu kullanılmalıdır.**

#### **Subkutan uygulama**

İlaç cildin keratin tabakasının altına verilmektedir ve uygulama hipodermik iğnelerin kullanımına ihtiyaç gösterir. Bulantı kusma ve disfaji gibi şikayetlerle oral ilaç uygulamasının mümkün olmadığı hastalarda tercih edilir. Genellikle kanser hastalarının palyatif tedavisinde kullanılmaktadır. Akut ağrı tedavisinde bolus

halinde verilirken, kronik ağrının tedavisinde sürekli infüzyonlara ihtiyaç vardır. Opioidlerin intermittan bolus uygulaması ilaç düzeylerinde inişi çıkışlara yol açmakta ve bolus etkisi olarak bilinen düzensiz ağrı kontrolüne yol açmaktadır ve her bolus enjeksiyon beraberinde opioidlerin sersemlik ve kusma gibi yan etkilerinin ortaya çıkışına neden olabilmektedir (Şekil 3.3)

Subkutan enjeksiyonun emilim hızı, buradaki lokal kan akımına ve ilacın enjeksiyon alanından difüzyon hızına bağlıdır. Subkutan ilaç emilimi genellikle intramüsküler ilaç emiliminden daha hızlıdır ama bu emilim hızı tahmin edilmez bu yüzden hızlı etkinin hayati olduğu veya cilt kan akımının düştüğü hipovolemi ve hipotansif durumlarda kullanılmamalıdır. Vücut sıcaklığının artması veya karışıma hyaluronidaz eklenmesi (doku matriksinin yıkımını sağlayarak) s.c uygulanan ilacın emilimini hızlandırmaktadır. Adrenalin gibi vazokonstriktörlerin eklenmesi lokal cilt kan akımını ve dolayısıyla ilaç emilimini azaltmaktadır. Bu uygulama lokal anestetiklerin etki süresini uzatmak ve kan kaybını azaltmak için kullanılabilir ama asla el ayak parmakları gibi terminal kan damarına sahip vücut bölümlerinde uygulanmamalıdır. (Bkz Bölüm 7)

#### *Subkutan enjeksiyon endikasyonları*

- Oral ilaç kullanamayan hastalarda: özellikle subkutan infüzyon pompaları ile opioid ve diğer ilaçların haftalarca bazen aylarca verildiği palyatif tedavide kullanışlıdır. Subkutan pompalar toplum içinde kullanılabilen ve aileler veya hasta bakımını yapanlar tarafından kolaylıkla kullanımı öğrenilebilmektedir. Oral uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda tercih edilen bir yoldur. Hastalar gezinip-dolaşabilir ve aktif hayatlarını sürdürebilirler.
- Hasta kontrollü analjezi bazen subkutan olarak ta uygulanabilmektedir.



Bazı ilaçlar subkutan uygulanamayacak kadar tahriş edicidirler, ör. Pethidine, metadon ve proklorperazin

#### *Dezavantajları*

- Tahriş edici iritan ilaçlar kullanılamaz
- Generalize ödem, ciddi pıhtılaşma bozukluğu, zayıf periferel kan dolaşımı olan hastalarda kullanımı etkili değildir. (bunlarda i.v uygulama tercih edilmelidir)

- Bazı hastalarda subkutan ilaç uygulamaları eritem, cilt tahrişi ve steril abseler neden olur. Bu grup hastalarda uygun değildir.
- Maliyet: şırınga yönlendiriciler pahalıdır fakat kaynakların sınırlı olduğu durumlarda filtrasyon enjektörler gibi daha ucuz cihazlar kullanılmaktadır.

### Rektal uygulama

Rektumdan ilaç emilim mekanizması üst gastrointestinal sistemdekine benzer şekilde pasif difüzyondur. Fakat rektumdaki emilim yüzey alanı 200-400 cm<sup>2</sup> olup emilim yüzeyi 2 000 000 cm<sup>2</sup> olan ince barsaktan oldukça küçüktür.

Rektal uygulama kullanım alanları:

- Hastanın bilinci yerinde değilse, ya da herhangi bir nedenden dolayı ilaç yutamıyorsa
- Hastanın bulantı veya kusması varsa
- Kabızlığın tedavisinde olduğu gibi direkt rektum ya da proksimal kalın barsak üzerinde etki isteniyorsa
- İlacın tadı kötüyse ( özellikle çocuklarda kullanışlı)
- Hasta evde yakınları ya da tıbbi eğitimi olmayan bakıcılar tarafından bakılıyorsa
- Acil servislere bazı ilaç solüsyonlarının direkt sistemik dolaşıma geçmesi için. Ör. Rektal diazepam ile nöbetlerin kontrolü
- Finansal zorlukların olduğu, eğitilmiş eleman ve ekipmanın sınırlı olduğu ve dolayısıyla subkutan ilaç infüzyonunun yapılamadığı durumlarda

Alkali çözelti içindeki ilaçlar hızla emilmektedir ancak çok kısa zamanlı kullanımlar dışında bu tarz kullanım uygun değildir. İlaç emilimindeki hız kısıtlayıcı basamak supozituar içindeki ilacın yağlı fitilden rektal sıvı içine taşınması aşamasıdır. Üretici firmaların formülasyondaki ufak değişiklikleri emilim hızında büyük değişikliklere yol açabilmektedir. Rektumun, çok iyi bir kan dolaşımı vardır. Venöz kan hem portal (rektumun üst kısmı) hem de sistemik dolaşıma (rektumun alt kısmı) drene olur. Venöz anastomozlar vardır. Ancak bu anastomozların yoğunluğu kişiden kişiye farklılık gösterir. Bu yüzden absorbe olan ilacın, presistemik metabolizmayı pas geçerek, sistemik dolaşıma karışan miktarı tahmin edilemez. Rektumun alt bölgelerine yerleştirilen bir fitil içindeki ilacı direkt sistemik dolaşıma verir. Bu yüzden yüksek oranda emilen morfin gibi ilaçlar o dozda tahmin edilenden daha fazla farmakolojik etki gösterebilir. Dolayısıyla bireysel doz ayarlamaları önemlidir. Bir kere o birey için doz ayarlandıktan sonra kabızlık gibi ek bir problem ortaya çıkmadıkça emilim tutarlı bir şekilde devam eder. Rektal uygulamanın avantajlarından

biri de doz aşımı ya da yan etki gözleendiği anda ilacın geri kalanının kolayca geri çıkarılabilmesidir.

Rektal uygulamanın önemli dezavantajları:

- Dolu bir rektum ilaç emilimini önlemektedir. Bu özellikle kabızlığa yol açan opioidlerle ağrı tedavisi yapılan kanser hastalarında önemlidir.
- Suppozituar formdaki ilaçlar yavaş emilmektedir. Bu yüzden akut ağrı tedavisi ya da etkinin hızlı istendiği diğer durumlarda kullanımı sınırlıdır
- Rektumun küçük emilim yüzey alanı emilimi geciktirir veya sınırlandırır
- Rektal sıvı miktarının (3-4 ml) az olması fitilin erimesini ve ilacın emilimini yavaşlatır.
- Fitiller ilaç emiliminden önce rektumdan atılabilir veya irritan(tahriş edici) bir ilacın yerleştirilmesi defekasyonu uyandırabilir.
- Bu yolun uzun süreli uygulanması rektal tahrişe yol açar.
- Normal salınımlı morfin kullanımında analjezik etkinin sürekliliğini sağlayabilmesi için 3-4 saatte bir fitil uygulanması gerekir
- Hasta ya da bakıcısı rektal ilaç fikrinden hoşlanmayabilir
- Yaşlı ve hasta bireyler kendi kendilerine ilaç uygulaması yapamayabilirler
- Anal fisür gibi ağrılı bir rektal durumun varlığı bu uygulamayı imkansız hale getirebilir.
- Diyaresi kolostomisi ve nötropeni olan hastalarda uygulanmaz

Özet olarak rektal yol lokal ve sistemik terapötik etki oluşturmak için kullanılabilir. Batı dünyasında kanser ağrı tedavisinde nadiren kullanılmakta olsa da doz ayarlamasına gereken önem verildiği takdirde uygulamanın basitliği ve ucuzluğundan dolayı kullanımı tercih edilebilir.



Rektal bir ilaç yazmadan önce mutlaka hastanın nötropenik bir durumda ya da nötropeni riski altında olup olmadığını kontrol edilmeli. Minör travmalar barsak florasının sistemik dolaşıma geçmesine neden olabilir ve hastada sepsis gelişebilir.

### Transdermal uygulama

Transdermal tedavi:

- Analjezik vermenin basit bir yoludur, ve çoğunlukla hastalarca kolay kabul görür
- Kullanımı kolaydır
- Tablet yutmayı sevmeyen hastalarca tercih edilir



Aynı anda birden çok ilaç yaması kullanılabilir. (Bir defada analjezi için üçten fazla ilaç gereksinimi varsa bütün ilaç rejimi yeniden gözden geçirilmelidir)

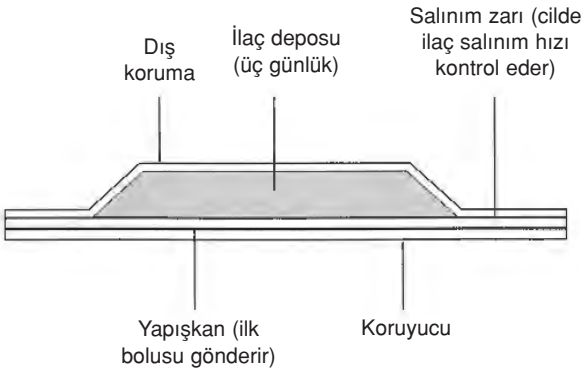
Sağlam deri su ve diğer vücut sıvılarının kaybını önleyen, enfeksiyon ajanlarının ve hasar verici maddelerin dışarıda tutulmasını sağlayan koruyucu bir bariyerdir. Fakat bu bariyer aşılmaz değildir. Topikal steroid tedavisi sonrası sistemik yan etkilerin ortaya çıkabildiği gözlemlenmiştir.

Son yıllarda deriden ilaç uygulamasına izin veren birçok transdermal yama formülasyonları geliştirilmiştir. Ağrı tedavisinde transdermal uygulama hem lokal anestezi (EMLA krem) hem de sistemik ağrı kontrolü (ör. fentanil) için kullanılmaktadır. Sistemik etki göstermesi istenen ilacın deriden sistemik dolaşıma emilimi gereklidir.

#### *Sistemik etki için transdermal uygulama*

Sağlam stratum korneum deriden perkutan ilaç emilimini kısıtlar. Aslında düşük molekül ağırlıklı lipofilik maddeler bu tabaka içine yavaş emilir. Böylece ilacın yavaş salınımı için rezervuar işlevi görür. Güçlü bir ilacın çok küçük miktarları farmakolojik etkilerin oluşumu için yeterlidir. (Bu durumdaki atopik bireylerin alerjik olduğu yabancı proteinin çok küçük miktarı ile karşılaştığında görülebilir ve sonucunda anafilaksi gelişebilir). Sadece hidrofilik olan maddeler çok zayıfça emilirler.

Fentanil transdermal yamayı temsil eden bir diagram Şekil 3.4'te gösterilmektedir. Bazı transdermal sistemlerde, yama cilde temas eder etmez büyük miktarda ilaç salar. Bu ilk bolus ilacın



**Şekil.3.4** Fentanil yamasının enine kesiti

plazma düzeylerini terapötik aralığa hızla yükseltmekte daha sonra yamanın kalan ömrü boyunca idame ilaç dozu salınmaktadır.

**Fentanil.** Bireysel farklılıklarla analjezik konsantrasyona 6-12 saat içinde ulaşır. Düzeyleri 12-18 saat boyunca artmaya devam eder. Plazma düzeyi 72 saat sabit kalır. Stratum korneumda ilaç için bir rezervuar işlevi görür ve yamanın çıkarılmasından sonraki 12-18 saat boyunca ilaç salınımı yapar

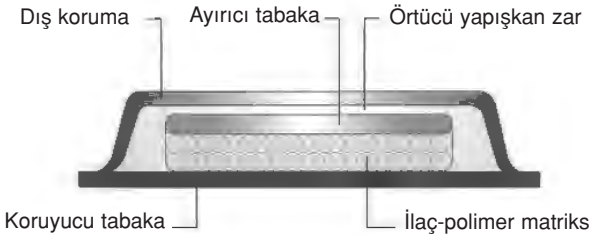


**Deride ilaç depolandığı asla unutulmamalıdır: Fentalinin akut ağrı tedavisinde kullanıldığı durumlarda ölümler olabilmektedir. Ağrılı uyarın ortadan kalkıp yamanın çıkarılmasından sonra bile ilaç sistemik dolaşıma geçmeye devam ederek solunumbaskılanmasına yol açabilmektedir.**

Güçlü opioidleri transdermal yolla uygulamanın dezavantajları:

- Esnek değildir: hasta sabit dozda opioid almalıdır
- Ara atak dozları oral , transmukozal ya da parenteral verilir

**Buprenorfin.** Yama sistemi ile transdermal verilen bir başka ilaçtır. Buprenorfin transdermal yaması, fentanil yamadan yapısal olarak farklıdır. Şekil 3.4'te görüldüğü gibi fentanil yaması, ilaç absorpsiyonunun mümkün olduğu ilaç rezervuarı bulunan bir yapıdadır. Buprenorfin yamasında (Şekil 3.5) ilaç bir matriks içindedir, deriye komşu bu matriks tabakasında dağılmıştır. Bu dizayn ilaç doz aşımını ve eksternal faktörler yüzünden ilaç emiliminin azalmasını engellemek için yapılmıştır.



**Şekil.3.5** Trasntec® matriks yama

EMLA krem ile transdermal ilaç uygulamasının problemleri kısmen çözümlenmiştir. Stratum korneum tabakasını geçebilmek için oldukça yüksek ilaç konsantrasyonlarına ihtiyaç vardır ve bir çok topikal emülsiyon bazik formda %20 civarında ilaç içerir. EMLA lidokain ve prilokainin eriyebilirliği çok fazla olan bir karışımdır ve bu karışım, bileşenlerinin erime noktasından daha düşük bir erime noktasına sahiptir. On altı derecenin üzerindeki sıcaklıklarda, damlacıklar içerisinde, iki aneztezik ilaç çok yüksek konsantrasyonlarda yağ halinde bulunur. Sıklıkla çocuklarda venöz kan alımı öncesi uygulanmaktadır. Tetrakain(ametokain) jel (Bkz Bölüm 7) EMLA ya bir alternatiftir ve etkisi daha hızlı başlamaktadır.

Bölgesel stratum korneum kalınlığındaki farklılıklar ve hidrasyon derecesi emilimi etkileyen diğer faktörlerdir. İlaç yüze uygulandığında gövdeye uygulandığından 10 kat daha fazla emilir ve iyi hidrate bir ciltte ilaç emilimi çok daha iyidir. Bu yüzden krem ve merhemleri banyodan sonra uygulamak daha uygundur. Transdermal yamalar bir örtü gibi cilt üzerinde nemi hapsederek ilaç emilimini arttırmaktadır. Yükselen vücut sıcaklığı da ilaç emilimini arttırmaktadır: Transdermal yamalar lokal cilt sıcaklığını yükseltir.

Lokal cilt tahrişleri, transdermal ilaçların istenmeyen etkileridir. Tek tedavisi yamanın ciltten uzaklaştırılmasıdır ve ilaç uygulaması için bu yoldan vazgeçilmesine sebep olabilir. Yamalar aynı anatomik bölgede ama farklı alanlara yapıştırılarak bu problem minimize edilebilir. İlaçların istenmeyen sistemik etkileri her zaman akılda tutulmalıdır.

### **Bukkal ve Sublingual uygulama**

Bukkal uygulamada ilaç üst dudak ile üst çene diş etlerinin arasına yerleştirilir. Sublingual uygulamada ise ilaç dil altına konulur.

Ağızda emilen ilaçlar yutulanlardan farklı olarak ilk geçiş etkisine uğramadan direkt olarak sistemik dolaşıma geçerler. Eğer ilaç uygun fizikokimyasal özelliklere (en önemlisi yağda çözünürlüğün yüksek olması) sahipse zengin kan damarlarına ve lenfatiklere sahip bu bölgede emilim oldukça hızlı olur

Sublingual uygulama ağrı kontrolünde şu sebeplerden dolayı önemlidir.

- İlk geçiş metabolizmasını pas geçer: Birçok opioid ilk geçiş mekanizmasına uğrasa da bu yolla sadece buprenorfin ve fenazokin verilebilmektedir.
- Hızlı emilime izin verir: Örneğin hioskin hidrobromide kolik

tarzda ağrının hızla ortadan kaldırılması için bazen bu yolla uygulanmaktadır.

- Ağzı ülseri gibi lokal sorunların tedavisine izin vermektedir.

Bukkal uygulama ölüm döşeğindeki hastalarda ve subkutan veya diğer parenteral yolların uygulanamadığı durumlarda kullanılabilir. Üst veya alt dudak altına yerleştirilmiş tablet yerinden kolaylıkla oynamaz. Bu şekilde aile bireyleri veya eğitimsiz bakıcıların minimal donanım ile analjezik uygulama yapması mümkündür. Avrupa Birliği Palyatif Bakım Uzman Çalışma Grubu (2001) kanser ağrı tedavisinde diğer geleneksel ilaç uygulama yollarına bir üstünlüğü olmadığı gibi ilaç emiliminin de tahmin edilemez olmasından dolayı sublingual ve bukkal uygulamanın kullanılmaması gerektiğini bildirmişlerdir.

### **Intranazal uygulama**

Burun içi oldukça vasküler bir epitelium ile döşelidir ve ilk geçiş etkisine uğramadan sistemik dolaşıma hızlı ve direkt bir emilim sağlar. Sublingual ve bukkal uygulamalarla benzerlikler gösterir. Mesela fentanil gibi lipofilik küçük molekül ağırlıklı ilaçlar daha kolay ve daha hızlı emilirler. Intranazal uygulama son zamanlarda oral uygulamaya bir alternatif olarak gündemdedir. Oral morfinin ağrı kesme etkisi 20-30 dakikada başlamakta ve maksimum analjeziyi 1 saat civarında sağlayabilmekteyken bazı çalışmalar intranazal analjezide etkinin 5 dakikada başlayıp artarak maksimum etkiye 45. dakikada ulaştığını bildirmekteyler.

Intranazal uygulama:

- Basit
- Hızlı
- Kullanışlı

Bildirilen yan etkiler hem lokal hem de sistemiktir. Nazal ve oral semptomlar genellikle geçicidir ve hastalarca önemsemez. En önemli olası ise doz arttıkça artan ağızdaki acı, nahoş tatdır.

Sistemik etkiler:

- Sedasyon
- Sersemlik
- Bulantı

Kognitif bozukluğu olan, uykuya meyilli veya komadaki hastalar için kullanımı uygun değildir.

### **Spinal analjezi**

Beynin ve omurilikte endojen opioid reseptörler ve bunlara bağlanan peptidlerin keşfi ve sonrasında sıçanlarda intratekal

uygulanan opioidlerin analjezik etkisinin gözlemlenmesi üzerine hastalarda ağrı kontrolü için opioid analjeziklerin intraspinal verilmesi fikri gündeme gelmiştir. Omurilikte ağrı sinyallerinin düzenlenmesinde görev alan birçok opioid ve nonopioid reseptörler vardır. Bunların bir kısmı ağrı sinyalini azaltırken bir kısmı çoğaltmaktadır. Arka boynuz opioid reseptörlerinin en yoğun bulunduğu alandır (rexed lamina II veIII, substania gelatinosa). Hem pre- hem de postsinaptik zarda bulunurlar ve ağrı iletiminde inhibitör etkileri vardır. Intraspinal opioidlerin etkisi sadece omurilik ile sınırlı değildir. Opioidlerin BOS içinde kranial yönde yayılması beyindeki opioid reseptörlerin analjezi oluşumunda katkı sağladığını ve opioidlerin sistemik emiliminin söz konusu olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla sistemik istenmeyen yan etkilerin de görülme ihtimali vardır. Intraspinal analjezinin diğer bütün ilaç uygulama yöntemlerinden daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olduğunu unutmamak gereklidir. Komplikasyon sıklığı uygulayıcının deneyimi ile ters orantılıdır. Kullanımı için çok geçerli nedenler varsa diğer daha basit ağrı giderici yollar yerine kullanılmalıdır. Risk/kazanç oranı hasta için bu uygulamanın seçiminde en önemli kriterdir.

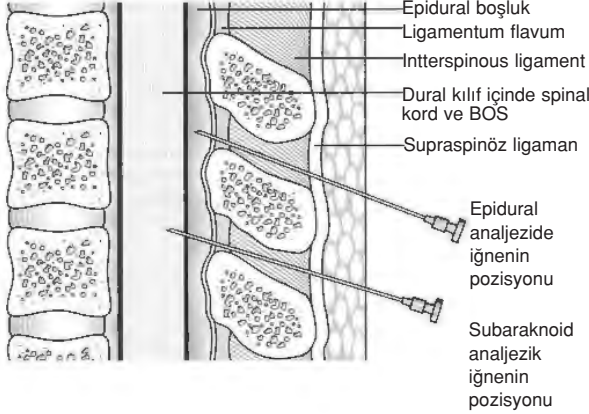
Intraspinal terimi bünyesinde hem epidural hem de intratekal uygulamayı barındırır. Her iki uygulama yolu da bu bölümde tartışılacaktır ama öncelikle her ikisi arasındaki önemli farklar aydınlatılmalıdır. Intratekal uygulamada ilaç subaraknoid alana uygulanırken epidural uygulamada ilaç epidural aralığa verilmektedir (Şekil 3.6).

Intraspinal analjezi uygulandığı yerler:

- Postoperatif ağrı ile baş etmede, özellikle torakotomi ve major abdominal cerrahiler sonrası
- Doğum ağrısı ile baş etmek; sezaryan doğumlar ve prenatal cerrahi girişimler için
- Cerrahi girişimler sırasında ağrı gidermek için genel anestezinin bir parçası olarak veya tek başına
- Travma sonrası ağrı ile baş etmede
- Kronik kanser dışı ağrıların kontrolünde
- Kanser ağrı kontrolünde

#### *Intraspinal uygulamanın istenmeyen etkileri*

**Nörolojik hasar.** Çeşitli solüsyon türlerinin kazara ( total parenteral beslenme solüsyonları, tiyopental, panküroniyum) veya bilerek ( yeni kullanıma giren ilaçların bu yolla )uygulanması sonrası nörolojik hasarlar oluşabilir. Bu komplikasyon ancak çok



**Şekil.3.6** Epidural ilaçların epidural boşluğa, intratekal ilaçların subaraknoid boşluğa uygulanması

iyi eğitilmiş personelin güvenli teknikleri kullanması ile önlenir (ör: ekibin iki üyesi, verilecek ilacı ve dozu kontrol edebilir, infüzyon şekli açıkça etiketlenir).

Çoğunlukla yanlışlıkla verilen ilaçlar veya solüsyonlar sırt ağrısına ve spazma yol açarlar. Fakat parapleji geliştiği de bildirilmiştir. (ör. Vinka alkaloidleri ile) Hatalı ilaç uygulaması yapıldığı durumlarda tedavi seçenekleri verilen ilacın kateter veya şiringadan geri çekilmesi, serum fizyolojik ile seyreltilmesi ve epidural steroid verilmesi ile sınırlıdır.

Bazı kanser ilaçlarının ve antibiyotiklerin intratekal olarak verilmesi ölümcül olabilir.

**Sistemik etkiler:** İntraspinal olarak verilen ilaçlar aynı zamanda sistemik dolaşıma da geçer: epidural boşlukta çok sayıda kan damarı bulunur ve bu yolla uygulanan opioidlerin plazma konsantrasyonları i.m. veya i.v. uygulamadan sonra elde edilenlere neredeyse eşittir. Bu yüzden sistemik opioid uygulamalarının bütün yan etkileri beklenmeli ve tedavi edilmelidir. Bunlar:

- Bulantı ve kusma
- Sedasyon
- Kabızlık

Lokal anestetiklerin ve diğer ilaçların bütün istenmeyen etkileri beklenmeli ve tedavi edilmelidir.

**Kaşıntı:** Intratekal opioid uygulamalarından sonra sıktır, özellikle yeni kullanmaya başlayan hastalarda görülür.

**Üriner semptomlar:** Intraspinal anestezi sonrası üriner retansiyon sıklıkla görülür. Bunun sebebi detrusor kas tonusunun azalması ve detrusor- uretral sfinkter koordinasyon bozulmasıdır.

**Enfeksiyonlar:** Enfeksiyonlar deriden meninkslere kadar herhangi bir bölgede olabilir. Menenjit veya epidural abseler gibi ciddi enfeksiyonlar intraspinal uygulamalarda sık görülmesine de oldukça tehlikelidirler.

Enfeksiyon sahaları:

- Kateter çıkış bölgesi
- Kateter boyunca derin veya yüzeysel tabakalar
- Epidural veya subaraknoid boşluk

Eğer fark edilmez ve tedavi edilmez ise derin enfeksiyonlar ciddi nörolojik sekelere yol açabilirler.

Yüzeysel enfeksiyonlar ise kateter bölgesinin dikkatli takibi ve hastanın kırınglık hissi ile kolayca fark edilir ve sistemik antibiyotiklerin kullanımı bu tip enfeksiyonu kolayca tedavi edilebilir.

Epidural boşluk enfeksiyonları, süreklilik gösteren nonspefik sırt ağrısı, enjeksiyon yerinde ağrı, proksimal inzisyon alanında ödem ve analjezik etkinin azalması bulgularıyla karakterizedir. Menenjizm ve ateş veya nörolojik anormallikler nadir görülür.

Enfeksiyonlar ilk başta titiz aseptik teknikler uygulayarak, iyi bir cilt bakımı yaparak ve kateter uygulamasından sonra uyanık olarak önlenmeye çalışılmalıdır. Hastalar hangi belirti ve semptomları takip etmeleri gerektiği konusunda aydınlatılmalıdır. Hasta bakımından sorumlu olan kişiler de tehlike işaretleri açısından bilgilendirilmelidir. En ufak bir enfeksiyon şüphesinde erken ve kuvvetli bir tedavi yapılmalı hatta gerekirse kateter çıkartılmalıdır.

Enfeksiyon kaynakları:

- Cilt
- Enjekte edilen madde
- Hastadaki başka herhangi bir enfeksiyon kaynağından kan kaynaklı yayılım



Sistemik bir enfeksiyonun veya intraspinal enjeksiyonun yapılacağı bölgeye komşu bölgede enfeksiyon varlığı durumlarında, klinisyen ve hasta potansiyel yararların risklerin üzerinde olduğuna karar vermediği sürece intraspinal ilaç uygulaması kontrendikedir.

**Spinal ağrı:** Subaraknoid enjeksiyonlarda meninksler delinir ve kısmi bir BOS sızıntısı olabilir. Bu durum spinal baş ağrısına neden olabilir. Sızıntıdan dolayı oluşan basınçtaki dengesizlik meninkslerde gerilmeye neden olur. Bu durum sadece yatmakla geçen çok ciddi frontal baş ağrısına yol açmaktadır. Baş ağrısı bir hafta ya da daha fazla sürebilir. Basit analjezikler yardımcı olabilir. Eğer ağrı çok şiddetli ise anestezi uzmanı bir "kan yaması" yardımı ile bu deliği kapayabilir. Hastanın epidural boşluğuna kendisinin venöz kanını enjekte edilir.

Ağrının ciddiyetini belirleyen faktörler:

- İğnenin çapı: 14-16 G lik epidural iğnelerin kazara araknoid boşluğa sokulması burada geniş bir deliğe ve daha fazla BOS sızıntısına yani daha şiddetli baş ağrısına yol açabilir. 29 G ye kadar küçük spinal iğnelerin kullanılması baş ağrısını azaltabilir.
- Hastanın özellikleri: Küçük çaplı iğne kullanılsa bile obstetrik vakalarda baş ağrısı oluşma riski fazla iken yaşlılarda BOS sızıntısına rağmen baş ağrısına daha nadir rastlanmaktadır.

Intraspinal anestezinin riskleri ve faydaları aşağıdaki hasta gruplarında çok iyi hesaplanmalıdır:

- Pıhtılaşma bozukluğu olanlarda: Kanama diyatezi epidural hematoma ve sonucunda sinir basısı ve nörolojik hasar riskini arttırmaktadır. Warfarin veya heparin ile antikoagüle olan hastalarda bu girişim uygulanmamalıdır. Düşük doz aspirin (75 mg) kullanan hastalarda bu risk yoktur. Şüpheli vakalarda mutlaka pıhtılaşma testleri girişim öncesi yapılmalıdır.
- Septisemi: MSS ne enfeksiyonu yayma riski vardır
- Diabet: İnsülin kullanan hastalarda enfeksiyon riski daha fazladır.



Intraspinal analjeziyi almaya devam edecek hastaların yakın takibe ve özel ilgiye ihtiyaçları vardır. Bunların verilemeyeceği durumlarda spinal analjezinin yapılması uygun değildir.

### **Intratekal uygulama**

Araknoid zar altındaki subaraknoid aralığa ilaç uygulamasına denir.

### **Epidural uygulama (Tablo 3.3)**

Epidural aralık vertebral kanal içinde sakral hiattan kafatası kaidesine kadar uzanan ve dura mater ile ligamentum flavum



**Tablo 3.3 Epidural ve intratekal uygulamanın potensiyel avantajları ( Plat R 1993 Cancer Pain Lippincott-Raven'den izinli olarak modife edilmiştir)**

<i>Epidural uygulama</i>	<i>Intratekal uygulama</i>
Meninksler delinmez: spinal baş ağrısı riski azdır	Teknik olarak subaraknoid aralığı lokalize etmek daha kolay
Dura sağlam olduğundan menenjit riski düşük- enfeksiyon riski epidural apse ile sınırlı	Epidural fibroz veya metastaz yüzünden kateter tıkanma riski az
Kullanılabilen ilaç seçeneği fazla- lipofilik ajanlar ve lokal anestetikler güvenli ve etkili bir şekilde kullanılır	Girişim sırasında daha az ağrı
İstenmeyen etkiler nadir ve daha hafif	Analjezi daha hızlı başlar ve daha güçlüdür
Bölge seçiminde esneklik: Daha güçlü segmental analjezi için, rostral segmentlere lipofilik opioidler uygulanabilir	Analjezi oluşturmak için daha düşük doz ve hacimde opioid ihtiyacı (ör.sistemik morfin dozunun 1/10)
Nörolojik hasar riski az	Kateter migrasyon riski minimal
Kazara doz aşımı durumlarında daha geniş bir güvenlik sınırı	

arasındaki boşluktur. Bu uygulama yolu santral ağrı reseptörlerine indirekt bir erişim imkanı sağlar. Etki gösterdiği bölgeler, intratekal ilaç uygulamalarının etkili olduğu bölgeler (spinal kökler ve spinal kordun yüzeyinden 1 mm derin kısımlar) benzerlik gösterir. Başarılı bir epidural uygulamada meninksler delinmez. Bu yüzden BOS sızıntısına sekonder baş ağrısı ve menenjit riski azdır.

### **Inhalasyon yolu ile uygulama**

Ağız ya da burun yolu ile solunan ilaçlar akciğerin zengin kan damarlarınınca emilerek sistemik dolaşıma katılırlar. İlaçlar bu yolla hem lokal hem de sistemik etki oluşturmak amacı ile verilebilirler.

Bir ilaç nebulize edilerek aerosole dönüştürülür. Aerosol ise partiküllerin gaz içinde dağıldığı bir fiziksel sistemdir.

İlacın sıvı şekli örn: morfin solüsyonu nebulizatörün rezervuarına konur ve buradan hava ya da oksijen ile pompalanır. Çapları 2 ile 20 µm arasında değişen sıvı partiküller bu şekilde oluşturulur.

Sadece en küçük partiküller, (5 µm'dan küçük) bronşiolere ve

alveollere ulaşabilirler. Daha büyük partiküller üst hava yollarında birikerek buradan sistemik dolaşıma geçerler. Bazı ilaç içeren partiküller mukus içine takılırlar ve mukosilier hareketlilik ile atılır. Uygulanan dozun ancak %10-20 si akciğere ulaşabilir. Bu yolla verilen morfin dozunun sadece %5 i sistemik dolaşıma ulaşır. Morfinin buradaki lokal opioid reseptörler üzerinden etkili olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur.

Her ne kadar nebülize ilaçlar tıbbın başka alanlarında yaygın olarak kullanılsa da ağrı kontrolünde rutin olarak kullanımının önerilmesi için yeterli veri ve klinik deneyim henüz bulunmamaktadır.

En bilinen inhale ağrı kesici, entonoks isimli gazdır.

### Özet

Inatçı ağrısı bulunan hastalar uzun süre düzenli ilaç kullanımına ihtiyaç gösterir. Hastaya verilmesi gereken ilaç tipinin belirlenmesi kadar ilaç verme yolunun da belirlenmesi önemlidir. Oral ilaç uygulaması en basit, en esnek ve en zararsız ilaç uygulaması olması açısından hem kanser hem de kanser olmayan hastalardaki ağrı kontrolünde ilk tercih edilmesi gereken yoldur. Kanser tedavisinde hastalık ilerledikçe ve hastanın durumu daha kötüleştikçe genellikle bir alternatif yola ihtiyaç duyulur. AIDS hastaları gibi hastalığı için birçok tablet kullanmak zorunda olan hastalar genellikle transdermal ilaç uygulamalarını tercih ederken çok ciddi ağrısı olan vakalarda intraspinal analjezi gerekli hale gelebilir.



# OPIOİDLER

Klinik farmakoloji	46
Morfin	49
Diamorfin	
(diasetilmorfin, eroin)	61
Kodein fosfat	61
Ko-proksamol	62
Petidin (meperidin)	63
Fentanil	65
Oksikodon	69
Metadon	70
Hidromorfon	72
Buprenorfin	73
Nalokson	74
Tramadol	76

## OPIOİDLERİN KLİNİK FARMAKOLOJİSİ (pratik kullanım için bölüm 12'ye bakın)

Opioidler etkili palyatif tedavinin ana dayanağıdır, ve aynı zamanda diğer inatçı ağrıların kontrolünde de önemlidirler. Opioidler göreceli olarak ucuz, üretimleri kolay ve kullanımları iyi araştırılmıştır. Maalesef ki bu ilaçların hem geçmişte hem de günümüzde tıpta yanlış kullanımları yani ölüme yakın hastalar ve bağımlılar tarafından daha sıklıkla kullanılması bu ilaçlara hastaların ve kanun düzenleyici mekanizmaların kuşkuyla yaklaşmasına neden olmuştur. Günümüzde hala hastaların ağrıların kontrol edebilecek bu tedavi yaklaşımının benimsenmesinde zorluklarla karşılaşmaktadır. DSÖ, ağrı ve palyatif bakım organizasyonları bu ön yargıları yıkmak için ve doktor ve remi kurumları opioidlerin güvenli kullanımı konusunda eğitmek için çaba göstermektedir.

Günümüzde birçok ileri kanser vakasındaki ağrılar Şek. 3.1 de özetlenen DSÖ'nün analjezik merdiveninin ve diğer klasik ağrı kesicilerin yardımıyla kontrol altına alınabilmektedir. Opioidlerin klinik farmakolojileri anlamak onların kullanımını daha güvenli ve basit hale getirecektir.

### Opioid reseptörleri

Vücutta yaygın olarak bulunan reseptörler kimyasal mesajcıların fizyolojik fonksiyonlarından doğan etkilerini gerçekleştirmelerini sağlamaktadırlar. Dışarıdan verilen ilaçlar aynı reseptörlere etki ederek kendi farmakolojik etkilerini gösterebilir (agonistler veya kısmi agonistler) ya da endojen medyatörler veya ilaçların aktivitesini engelleyebilir (antagonistler).

### Hücre düzeyinde opioidlerin davranışları

Genel olarak opioidler hücre düzeyinde inhibitör bir etki gösterirler. Bununla beraber opioidler bazı nöronal yolakların aktivitesini, **inhibitör internöronları inhibe ederek artırır.**

Çeşitli tip ve yapıda reseptörler vardır. Opioid reseptörleri G-protein-reseptör çifti (GPRÇ) sınıfındadır. Reseptörleri hücre membranında bulunur ve hücre içindeki etkilerinin G protein aracılı gerçekleştirirler.

Endojen veya ekzojen opioidler reseptörleri ile etkileştiklerinde:

- Adenil siklaz enzim inhibisyonu: Hücre içi cAMP düzeylerini azaltır.
- Potasyum kanallarının aktivasyonu: Hücre zarının hiperpolarizasyonuna neden olur.

- Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının inhibisyonu: nörotransmitter salınımını anlatır

lyon kanalları üzerine etkisi cAMP düzeyini azaltıcı etkisinden ayrılır.

Opioid reseptörleri hem periferde hem de MSS de yaygın bir halde bulunurlar: Opioidlerin analjezik etkisi çoğunlukla santraldir. Fakat opioidlerin enflamasyon varlığında periferden gelen zararlı uyarıları da düzenlediğine dair bazı kanıtlar vardır. Tablo 4.1 ana opioid reseptörleri ile ilişkili etkiler özetlenmiştir.

Opioid ilaçlar değişik reseptörleri farklı oranlarda uyarılmaktadırlar. Bu grup ilaçların yan etkilerinde gözlemlenen, farklılıkların bu durumdan kaynaklandığı düşünülmektedir (ör oksikodon kullanımında halüsinasyonların, fentanil kullanımında sedasyonun daha az görülmesi). Ek olarak opioidlerin yan etkilerine duyarlılık bireysel farklılıklar gösterir. Bütün bu anlatılanların ışığında neden bir bireyin bazı  $\mu$  agonistelerini yan etkilerinden dolayı tolere edemediği halde başka bir  $\mu$  agonisti ile daha konforlu olduğu ve ağrısında daha fazla azalma olduğu açıklanabilir.

Spinal düzeyde opioid etkileri-  $\mu_2$  reseptörleri ön planda rol oynar:

- Morfin nosiseptif sinyallerin arka boynuz üzerinden iletimini inhibe eder
- Arka boynuz nöronlarından substance P salınımını inhibe eder

Supraspinal düzeyde opioid etkileri-  $\mu_1$  reseptörler ön planda rol oynar: Morfin ve diğer birçok opioid intratekal olarak çok düşük düzeyde etkilidir-  $\mu$  reseptörlerince zengin olan beyin bölgeleri: periaquaduktal gri cevher (PAG), lokus seruleus, raphe magnus çekirdeği (RMÇ). Fentanil yağda çok fazla çözünen bir opioid olarak analjezik etkilerinin tamamını muhtemelen

**Tablo 4.1 Opioid reseptör tipleri ile ilişkili fonksiyonel etkiler**

<i>Analjezi</i>	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Supraspinal	+++	-	-
Spinal	++	++	+
Periferel	++	-	++
Solunum baskılanması	+++	++	-
Pupil konstriksiyonu	++	-	+
Azalmış GI motilite	++	++	+
Öfori	+++	-	-
Disfori	-	-	+++
Sedasyon	++	-	++
Fiziksel bağımlılık	+++	-	+

supraspinal olarak göstermektedir. Bu durum, subkutan fentanil kullanımının yüksek dozlarda bile bazen etkisiz kalmasını fakat aynı hastada subkutan morfin veya diamorfinin daha düşük dozlarda etkili olmasını açıklayabilir.

## OPIOİDLERİN GENEL ETKİLERİ

### MSS

- **Analjezi:**  $\mu$  reseptörleri aracılığı ile sağlanır-  $\mu_1$  ve  $\mu_2$  reseptörleri aktive olduklarında analjezi sağlamak için sinerjistik çalışmaktadırlar. Bazı ağrı tipleri “opioid duyarlı” olarak sınıflandırılmaktadır. Nosiseptif kanser ağrısı bu tip bir ağrıdır. Diğer ağrı türleri mesela nöropatik ağrı opioide zayıf cevap verir. Bu konular Bölüm 12 ve 17 de daha geniş tartışılacaktır. Nöropatik ağrı geniş bir spektrumda analjezi teknikleri kullanılmasına rağmen baş edilmesi zor bir ağrı tipidir. Çoğu periferal opioid reseptörleri sadece enflamasyon varlığında aktive olmaktadır. Opioidler orta-şiddetli kanser ağrısında ilk tercih edilen tedavidir. Ayrıca doku hasarı ve enflamasyonda da kullanılmaktadır.
- **Solunum baskılanması:** Opioidler solunum hızında bir azalma ve solunum derinliğinde bir artma meydana getirerek arteriyal  $CO_2$  parsiyel basıncında bir artma meydana getirmektedirler. Hem analjezi hem de solunum baskılanması  $\mu$  reseptörleri üzerinden olmaktadır. Solunum baskılanma etkisi  $\mu_2$  reseptörlerinden zengin olan beyin sapının  $CO_2$  e olan duyarlılığının azalmasından kaynaklanmaktadır.
- **Öksürük refleksinde azalma** beyin sapındaki solunum merkezi üzerinden olmaktadır
- **Bulantı ve kusma** hem santral hem de periferal opioid etkisinden kaynaklanmaktadır. Santral etki beyin sapında area postremadaki kemoreseptör trigger zone üzerinden gerçekleşmektedir.
- **Öfori ve sedasyon**  $\mu$  reseptörleri uyarımı ile oluşmaktadır. Değişik opioidlerle değişik oranlarda görülür.
- **Pupiller konstriksiyon** okulomotor nukleusta  $\mu$  ve  $\kappa$  reseptörlerinin uyarılması sonucunda oluşur.

### Gastrointestinal (GI) sistemdeki etkileri

Kabızlık morfinin en önemli yan etkisidir. Morfin GIS in propulsif hareketi üzerinde genel olarak bir inhibitör etki gösterir( düz kas

tonusunu artırır ve motiliteyi azaltır) ve aynı zamanda burada sıvı elektrolit emilimini artırır. Bu etkiler barsak duvarında bulunan sinir ağındaki periferik opioid reseptörleri ( $\mu, \kappa, \delta$ ) üzerinden sağlanır. Her opioidin kabızlığa neden olma kapasitesi değişiktir.

### Opioidlerin diğer etkileri

- Mast hücrelerini etkileyerek histamin salınımı sonucu ürtikere, bronkokonstriksiyona ve vazodilatasyona neden olur.
- İmmünosupresyon : uzun dönemli opioid suistimalinin immünosupresan etkisi olduğu bildirilmektedir.

## MORFİN

Standart güçlü opioid ve kuvvetli  $\mu$  agonistidir. Ciddi nosiseptif ağrının tedavisinde ilk tercihtir. Ağrı kesici etkisinin bir kısmını güçlü bir metaboliti olan morfin-6-glukuronid (M6G) üzerinden sağlamaktadır. Morfin opiumun farmakolojik olarak aktif olan ana bileşenidir ve *papaver somniferum* bitkisinden elde edilir.

## FARMAKOKİNETİĞİ

Morfin rutin olarak oral, subkutan, intramuskuler, intravenöz ve rektal yollarla uygulanmaktadır. İntranasal ve ağız içi mukozasında oluşan ağırlı afların tedavisinde topikal olarak ta kullanılmaktadır.

### Oral emilim

Morfin GIS'te çoğunluğu proksimal ince barsakta olmak üzere oldukça iyi emilir. İlk geçiş etkisinden çok fazla etkilendiği için emilimi oldukça iyi olmasına rağmen oral biyoyararlanımı %25 civarında kalmaktadır (%15-64 arasında değişir).

Morfinin plazma yarı ömrü yaklaşık 3 saattir. M6G nin ise yarı ömrü sağlıklı insanda 3 saatten biraz fazla iken böbrek yetmezliği gibi durumlarda 7.5 saate kadar çıkabilmektedir.

### Zirve analjezi

Zirve analjezinin ortaya çıkışı:

- Hızlı salımlı oral morfin preparatlarının alımından yaklaşık 30-60 dk sonra



- Yavaş salınlı oral morfin preparatlarının alımından yaklaşık 2-4 saat sonra
- Rektal uygulamadan 30-60 dakika sonra
- Subkutan uygulamadan 20-60 dakika sonra
- İntramusküler uygulamadan 20-60 dakika sonra
- İntravenöz uygulamadan 5-20 dakika sonra
- İntratekal uygulamadan 30 dakika sonra başlar.

Hızlı salınlı preparatlarla analjezi 4-6 saat, yavaş salınlı preparatlarla ise 12-24 saat sürer. Analjezi süresi preparat seçimine bağlıdır.

### Metabolizma

Karaciğerde gerçekleşir ve glukuronidasyon ve oksidasyon ana reaksiyonlardır. Ana metabolitleri morfin-3-glukoronid (M3G) ve morfin-6-glukuronid (M6G). Karaciğer hastalıklarında, karaciğer fonksiyonları çok ciddi bozuk olmadıkça metabolizması etkilenmez. Sağlıklı insanlarda, ekstrahepatik olarak, morfin MSS'de bile metabolize olurken böbreklerde metabolize olmaz.

M6G nin farmakolojik etkileri morfine benzer fakat analjezi etkisi morfinin yaklaşık 2 katıdır. Hayvan çalışmalarında intraserebral olarak verildiğinde mofinden 100 kat daha fazla etki gösterdiği gözlemlenmiştir. M6G kronik morfin kullanımında sağlanan analjeziden büyük ölçüde sorumlu gibi gözükmektedir. Kronik kullanımda oral/parenteral oran 1:3 iken tek doz da bu oran 1:6 civarındadır. Renal yetmezliklerde M6G birikmektedir. Bu durum, morfinin eliminasyon yarı ömrünün ve analjezik etkisinin, bu hastalarda niçin uzadığını açıklar.

### Morfinle indüklenen ağrı (paradoksal ağrı)

Morfin yüksek dozlarda intravenöz veya intratekal uygulandığında bazı hastaların ağrısını arttırdığı bildirilmiştir. Bildirilen vakaların büyük çoğunluğu kanser hastasıdır. Bu durumu açıklayan hipotezlerden biri morfin metabolizmasındaki anormalliklerden dolayı analjezik etkisi olan M6G yerine antagonist etkisi olan M3G nin daha fazla üretilmesi olabilir.

### Renal bozukluk ve morfin eksresyonu

Renal yetmezlikte morfin metabolizması etkilenmezken, morfin ve metabolitlerinin atılımı etkilenmektedir. M6G nin birikimi solunum depresyonuna yol açabilmektedir. Bu yüzden hastanın ağrısına göre morfin dozunun ayarlanması çok önemlidir. Morfin dozlarını 6-8 saat veya daha uzun aralıklarla

bölmek gereklidir. Özellikle parenteral morfin uygulamalarında fiks doz rejimleri önerilmemektedir.

## AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIM

- Ciddi nosiseptif ağrı ör. Kanser ağrısı
- Ciddi akut ağrı ör. Postoperatif ağrı
- Geleneksel analjeziklere cevap vermeyen nöropatik ağrı

### *Istenmeyen etkiler*

Bütün opioidlerin kullanımında karşılaşılmakla birlikte ilaç tipine göre ciddiyeti ve sıklığı değişmektedir. Bu yüzden hasta bir opioid türünün yan etkilerini tolere edemiyorsa ve bu yan etkiler kontrol edilemiyorsa başka bir tür opioide geçilmelidir. Ör. Kanser ağrısının kontrolünde morfin yerine metadon kullanımı gibi. Tablo 4.2 de opioidlerin istenmeyen etkileri ile baş etme yöntemleri özetlenmiştir.

### **Morfin kullanımının kontraendikasyonları**

Aşağıdaki durumlarda morfin kullanımı kontraendikedir.

- Intrakranial basıncın arttığı hastalarda (kafa travması geçiren hastalar dahil). Bu hastalar spontan solunum yapabilirken, morfin kullanımı solunum baskılanmasına, arteryel parsiyel CO<sub>2</sub> basıncının artmasına ve intrakranial basıncın artışına neden olabilir.
- Biliyer kolığı olan hastalarda: NSAII veya petidin cerrahlarca tercih edilmektedir. Çünkü morfin bu hastalarda kas tonusunu artırarak biliyer sistemde basınç artışına neden olabilmektedir.
- Aspirine duyarlı astım hastalarında sülfid içeren morfin preparatlarının alerjik reaksiyon geliştirme olasılığı daha fazladır.

### **Morfin kullanımında dikkat edilmesi gerekenler**

#### *Morfin ve yenidoğan*

Yenidoğanlar perioperatif dönemde ağrıya maruz kalabilir ve morfine gereksinim duyulabilir. Yenidoğanlarda morfinin yarı ömrü daha uzundur ve morfin kan beyin bariyerini daha kolaylıkla geçebildiği için erişkindeki eşdeğer konsantrasyonları yenidoğanda daha yoğun solunum depresyonu yapmaktadır. Miadında doğan bebeklerde morfin klirensi yetişkin düzeylere ancak 1 aylıkken ulaşmaktadır. Yenidoğanda morfin kullanımı bu yüzden deneyim gerektirmektedir.

#### *Morfin ve çocuklar*

Sağlıklı çocuklar morfine yetişkinlerden daha duyarlı değillerdir fakat doz ağrıya göre ayarlanmalıdır.

Tablo 4.2 Morfinin istenmeyen etkileri ile baş etme

<i>Semptom</i>	<i>Nedenler</i>	<i>Baş etme yöntemi</i>
Solumun baskılanması	Pons ve medulladaki $\mu$ reseptörlerine direkt etki; solumun hızı, derinliği ve ritmi etkilenir. CO <sub>2</sub> retansiyonuna yol açar	<b>Dozu ağrıya göre ayarla.</b> iv/sc nalokson + yapay solunum gerekebilir. Kronik opioid tedavisi alanlarda nadiren ihtiyaç duyulur ve nalokson uygulaması çok hızlı yapılırsa tehlikeli olabilir
Bulantı ve kusma	Santral etki: kemoreseptör trigger zone'nun uyarımı ve periferik etki: gastrik staz	Antiemetikler: haloperidol 1.5 mg b.d. sc/oral (KTZ) veya metokloropamid 10-20 mg t.d.s
Kabızlık	GI sistemin düz kaslarına direkt etki	Düzenli dozda stimülan+laksatif. Kabızlığı kontrol edebilmek için geniş bir aralıkta dozlar gereklidir.
Sedasyon	Morfinin santral etkisi	Mümkünse doz azaltılmalı, doz ağrıya göre düzenlenmeli, müdahaleler başarısızsa psikostimülan ilaç kullanımı düşünülmeli (ör.metifenidat) diğer analjeziklerin ve adjuvan ilaçların uygun kullanıldığından emin ol
Hareketle ilişkili bulantı ve kusma	Vestibüler stimülasyon	Sıklızın 50-100 mg sc/oral
Üriner retansiyon	Üriner traktusda artmış düz kas tonusu	Kateterizasyona ihtiyaç duyulabilir

**Tablo 4.2 devam**

Kaşını	Deride histamin salınımı ve opioid reseptörleri ile alakasız santral etki	Onandaseton 8 mg i.v. başla 8 mg oral b.d. 3-5 gün devam et
Bronkokonstriksiyon	Bronşiyal sistemde histamin salınımı	iv/i.m antihistaminik+ bronkodilatör. <b>Derhal başka bir opioid türüne geç.</b> Astım hastalarında mümkün olduğunca kullanma
Psikomimetik etkiler	Disfori, hallüsinasyon ve kabuslar	Haloperidol 3-5 mg oral/sc
Morfinle tetiklenen ağrı: <b>yüksek doz i.v. ve i.t. uygulamalarda</b>	Morfinin analjezik etkisinin antagonistisi olan M3G'nün birikimi	Ciddi ağrılarda alternatif bir opioide geçmek gerekebilir ör metadon
Miyoklonus	Bir ya da daha fazla kas grubunun sıçratıcı kasılması ± multifokal seyirmeler	Bütün analjezik ve adjuvanların düzgün kullanımını kontrol et ve mümkünse morfin dozunu azalt. Tedavi: Lüzum halinde diazepam/midazolam 2.5-5 mg sc/oral
Hallüsinasyon/ajitasyon deliryum	Muhtemelen sigma (σ) reseptörleri üzerinden etki, gerçek bir opioid reseptörü değil ama psikomimetik ilaçların bağlandığı yer	Haloperidol 1.5-3 mg başlanır ve semptomlar kontrol altına alınana kadar doz ayarlanır; opioid değiştirilir

Yan etkiler kontrol altına alınmadığında opioid değiştirilmesi düşünülmelidir: her zaman analjezik ilaçların uygulanıu gözden geçirilmelidir.

### *Morfin ve yaşlılar*

Morfin ihtiyacı yaşla birlikte azalmaktadır. Bunun sebebi ise yaşlanma sürecinin doğal bir parçası olan azalmış kreatinin klirensidir. Bu yüzden günlük verilen morfin dozunun miktarı ve sıklığını azaltmak gerekebilir ör. Daha düşük dozlar daha aralıklı.

### *Obstetrik hastalar*

Morfin bu grup hastalarda önerilmemektedir. Doğumun 1. evresinde kullanıldığında başlamış olan doğum eylemini geciktirdiğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Annede kullanımı yenidoğanda solunum depresyonu yapabilmektedir.

### *Emziren anneler*

Süte çok düşük bir miktarda geçmektedir. Bu yüzden annede kullanılan terapötik dozlardan bebek etkilenmez. Diamorfin ilaç bağımlısı annelerin emzirdiği bebeklerde solunum depresyonu ancak daha yüksek dozlarda oluşabilir. Bağımlı anneden doğan bebeklerde her zaman bir opioid yoksunluk sendromu riski mevcuttur.

## UYGULAMA YOLLARI

### **Oral morfin**

Kanser ağrısı gibi kronik kullanımlarda tercih edilen yoldur. Etkili, non-invazif ve hastaya uygulamada bağımsızlık sağlayan kullanım şeklidir. Ayrıca, daha ucuzdur.

Günümüzde morfini çeşitli formlarda kullanmak mümkündür. Ör. Hızlı salınımlı (4 saat içinde etki) veya yavaş salınımlı (günde 1 veya 2 kez) solüsyonlar, tabletler ve granüller şeklinde.



Parenteral morfinin etkinliği oral morfenden daha fazla değildir. Fakat ağız yoluyla ilaç alamayan hastalarda kronik ağrı tedavisinde bile kullanımı gerekli olabilir.

### *Oral morfin başlama dozu*

Hastanın yaşına , genel durumuna ve daha önce kullandığı ilaçlara göre değişir. Hastanın hastanede veya evde bulunması da ilaç tercihini etkileyebilir. Çok yaşlı hastalarda, ciddi hepatik veya solunumsal problemi olan hastalarda çok küçük dozlarla başlayıp ağrı kontrolünün en iyi olduğu doza yavaşça yükseltilmelidir.

Oral morfin kullanımına geçiş (Bölüm 12 "morfinin klinik kullanımı" başlığı altında daha detaylı anlatılmıştır)

- Opioid dozu, 24 saatlik periyod için, miligram olarak hesaplanmalı
- Bu kullanılacak opioidin **rölatif potensi** ile çarpılır. Böylece eşdeğer analjezi sağlayan total günlük morfin dozu bulunur.
- Eğer ağrı kontrolü sağlanamadı ise total günlük doz % 50 artırılır.
- Eğer hızlı salınlımlı bir preparat kullanılıyorsa total doz altıya bölünür ve saatte bir uygulanabilir.
- Eğer yavaş salınlımlı bir preparat kullanılıyorsa total doz ikiye bölünür ve günde iki kez uygulanabilir.

### Rektal morfin

Yutma güclüğü olan hastalarda genellikle subkutan yol tercih edildiği için, İngiltere'de erişkin hastalar için rektal yol kullanımı pek tercih edilmez. Oral kullanım mümkün değil ve subkutan uygulamaya başlanmasında bir gecikme olacaksa, rektal yoldan yararlanılabilir. Üstelik eğitimsiz hasta bakıcıların enjeksiyon yerine suppozitivar kullanmasını öğrenmesi daha kolaydır.



Yavaş salınlımlı preparatların rektal, vajinal veya kolostomi içerisine uygulanması önerilmez çünkü ilacın ne kadar absorbe olacağı tahmin edilemez.

### Parenteral morfin

#### *Intravenöz kullanım*

Morfin veya başka bir opioidi bu yolla verecek olan kişi apne ile baş edecek ekipmana (ambu, oksijen, nalokson) ve deneyime sahip olmalıdır. Morfinin istenmeyen etkileri iv uygulamanın hızlı yapıldığı durumlarda daha sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden yan etkileri tedavi etmek durumunda kalmaktansa istenilen etki ortaya çıkana kadar yavaş yavaş doz artırımı yapılması daha iyidir. Yetişkinlerde önerilen uygulama hızı yaklaşık 2 mg/dakikadır. Fakat hastanın daha önceki opioid kullanımlarından elde edilecek bilgiler verişi hızını ayarlama da klinisyene daha iyi yol gösterir.

#### **Subkutan morfin**

Bu uygulama, genellikle palyatif tedavide kullanılır. Oral ilaç alamayan ancak evde, gezinip-dolaşanbilen hastalarda aylarca

sürecek tedavi için tercih edilir. Ağrı ataklarının tedavisinde ihtiyaç duyulduğunda kullanılabilir.

### **Intramusküler morfin**

Akut durumlarda en sık kullanılan morfin uygulama şeklidir. Dozlar genellikle hastanın kilosuna göre hesaplanır ör.normal erişkin 0.2 mg/kg morfine ihtiyaç duyar. Fakat, önemli olan **dozu ağrıya göre ayarlamaktır.**

### **Intratekal ve epidural morfin (Tablo 4.3)**

Bu uygulama yöntemleri ile morfin ya subaraknoid aralığa (intratekal) ya da epidural aralığa verilmektedir. Her iki teknik de oldukça invaziftir ve sadece özel endikasyonlar varsa (Bkz. Bölüm 3) veya diğer uygulama şekillerinden fayda görülmedi ise kullanılmalıdır.

### **Intraspinal opioidlerin solunum baskılama etkisi**

Intratekal ve epidural opioid uygulamalarının ana dezavantajı olası solunum baskılanmasıdır. Daha önce hiç opioid kullanmamış olan postoperatif hastalarda epidural morfin uygulamasından sonra ilk 24 saat içinde solunum depresyonu gelişebilir. Bu etkiye "geç solunumsal baskılanma" denmektedir. Intratekal uygulamalardan sonra hem erken hem de geç solunum baskılanması görülebilir.

Solunumsal baskılanma için risk faktörleri:

- Daha önce opioid kullanmamış olmak: Postoperatif ağrı için intraspinal opioid uygulanan bazı hastalarda geç solunum depresyonu bildirilmiştir. Bu hastalar daha önce hiç opioid kullanmamışlardır. Uzun dönemli opioid tedavisi alan kanser hastalarında intratekal olarak verilse bile bu durum bildirilmemiştir.

**Tablo 4.3 İntratekal ve epidural opioidlerin avantajları**

<i>Intratekal</i>	<i>Epidural</i>
Sistemik kullanılandan çok daha düşük doz ihtiyacı (1/100)	Sistemik kullanılandan daha düşük doz ihtiyacı (1/10)
Uygulanan bölgeye özgü etki olası	Motor veya otonomik etki yok
Motor veya otonomik etki yok	İntratekal uygulamadan daha düşük yan etki insidansı (nörotoksisite, menenjit)
Diğer uygulama şekillerinden daha uzun süreli etki	Diğer uygulama şekillerinden daha uzun süreli etki
Spesifik antagonist nalokson	Spesifik antagonist nalokson

- Yüksek doz opioid
- Şiddetli ağrının ortadan kalkması: Akut postoperatif ağrı tedavisi uygulanan hastalarda ağrılı uyaranlar azaldığı halde, opioid dozu azaltılmaz ise hasta solunum depresyonu riski altına girer. Opioid dozunun ağrıya göre ayarlanması gerektiğinden bu gibi durumlarda daha basit ve kontrolü kolay uygulama yöntemleri tercih edilmelidir.
- Diğer yollardan eşzamanlı opioid verilmesi
- İleri yaş
- Respiratuvar hastalık varlığında
- Uyku apnesi varlığında
- Eşzamanlı başka MSS depresanları kullanımında



Intraspinal opioid uygulamasından sonra solunum hızı ve bilinç düzeyinde progresif azalma olmaksızın aniden solunum depresyonu gelişebilir.

### **Bukkal ve sublingual morfin**

Tabletler üst ön dişler hizasında üst dudak ve diş etleri arasına yerleştirilir ( bukkal uygulama). Günümüzde subkutan uygulamalar daha yaygındır. Bukkal, sublingual ve nebülator aracı morfin uygulamaları Avrupa Palyatif Bakım Derneği (EAPC) tarafından önerilmemektedir.

### **Transdermal morfin**

Günümüzde, bu kullanım şekli kullanılmamaktadır. Ancak, gelecekte morfin iyontoforezi uygulama alanı bulabilir.

Diğer opioidlerin farmakolojik özellikleri Tablo 4.4'te özetlenmiştir. Morfin ve sıklıkla kullanılan diğer opioidler arasındaki önemli farklılıklar ana hatları ile sunulmuştur.

### **Topikal morfin**

Hem morfin hem de diamorfin topikal olarak uygulanabilmektedir. Opioidler (Intrasite veya KY jeli gibi) inert jeller içinde bulunur. Ortalama 1-5 mg/ml opioid içerir. Kullanım alanları:

- Ağrılı baskı yaraları: En yaygın kullanım endikasyonudur
- Mukozitler: (oral morfin solüsyonları da kullanılabilir)

Rectal ülserler ve lokal enflamasyonun olduğu diğer durumlarda da kullanılabilir.



Tablo 4.4 Belli başlı opiooidlerin farmakolojik özellikleri

Opioid	Asıl etkilediği reseptör	Uygulama yolları	oral morfine göre rölatif potans	O:P oranı	Etki başlangıcı (dk)	Zirve etki (dk)	T1/2 (saat)	Analjezi süresi (saat)
Fentanil	$\mu$ agonist	Transmukozal, iv, transdermal, epidural	150	n/a	5 (iv, transmukozal) 72 (transdermal)		2 (i.v.)	0.4-0.5 (i.v.)
Fenazokin	$\mu$ agonist	sublingual, oral	5.0	1:0.4	20	45-60	?	6
Diamorfin	$\mu$ agonist	oral, iv, im, subkutan epidural	1-1.5	1:2.5	20-30	30-45	3	4-6
Oksikodon	$\mu$ , $\kappa$ agonist	oral, iv, subkutan	0.5 oral 1.0 subkutan	1:2	15-30		4-5	4-6
Metadon	$\mu$ agonist	subkutan, bukkal, im	1.0 tek 3-4 tekrar	1:2	30-60	30-120	15 8-80	6-8
Nalbupin	Mikst Agonist/antagonist	im, iv, subkutan	1.0	1:4 – 1:5	15-30	45-60	5	5-6
Morfin	$\mu$ agonist	iv, im, subkutan epidural intratekal, topikal	1.0	1:3 iv 1:2 im	30-60	60-90	3	4-6
Papaveretum	$\mu$ agonist	oral, subkutan, im, iv	0.5-0.75	1:3	60	60-90	3	4

**Tablo 4.4 Devam**

Tramadol	μ, κ, δ agonist +non-opioid	oral, iv, im, subkutan	0.25	1:4	20-60	30-60	4-6	6
Petidin	μ, κ, δ agonist	oral, subkutan, im, iv	0.125	1:3	30-60	60-120	2.5	2-4
Meptazinol	Parsiyel μ agonist+ santral kolinerjik özellikler	oral, im	0.1	1:2	30-40	30-120	2-4	3-4 (yaşlılarda 3-5)
Dekstropropoksifen	Zayıf μ agonist	oral	0.16	n/a	30	60-120	12	4-6
Dihidrokodein	Zayıf μ agonist	oral, subkutan, iv, im	0.1	1:3	30	45-60	3	4
Kodein	Proilaç	oral ,im	0.1	1:1.5	30	45-60	3	4
Pentazosin	Mikst Agonist/ antagonist	oral, subkutan, iv, im	0.06	1:4	40-60	60-180	2	2-4

Jel günde 2-3 kez uygulanmalı ve non-absorban gazlı bez üzerine yerleştirilmeli.

Her ne kadar lokal olarak enflamasyonun duyarılaştırıldığı opioid resertörleri üzerinden etki gösterse de lokal opioidler önceden öngörülemeycek bir şekilde sistemik dolaşıma karışabilir ve bu yüzden opioid kullanımına dair genel önlemler bu kullanım şeklinde de uygulanmalıdır.

### Intranazal morfin

Morfin ve diğer hidrofilik ilaçlar emilimleri gerçekleşmeden buradaki etkili nazosilier temizleme mekanizması ile ortamdan uzaklaştırılırlar. Pavis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kitosan ile birlikte uygulanan, morfinin nazal biyoyararlanımının %10 lardan %54 lere çıktığı gösterilmiştir. (Pavis et al 2002 Pilot study of nasal morphine-chitosan for the relief of breakthrough pain in patients with cancer. Journal of Pain Symptom Management 24(6): 598-602). Kitosan doğrusal kationik bir polisakkariddir ve nazal mukus membran gibi negatif yüklü biyolojik maddelere güçlüce bağlararak bir biyoyapıştırıcı olarak görev yapar. Bir deniz kabuklusundan elde edilir, toksik değildir, emilmez , alerjik ve tahriş edici özellikleri yoktur. Bazı özelleşmiş palyatif bakım merkezlerinde yapılan öncü çalışmalar oldukça umut verici görünmektedir. Kontrollü çalışmalar intranasal uygulamanın kullanışlı ve yararlı olduğunu gösterirse, yaygın kullanımı ve hızlı analjezinin gerekli olduğu durumlarda morfin kullanımının yaygın bir şekilde benimsenmesi mümkün olabilir.

Günümüzde sufentanil, alfentanil ve diğer nazal preparatların kullanımını bazı özelleşmiş merkezlerle sınırlıdır.

Intranazal ilaç uygulaması oral uygulamanın basitliği ve kullanılışlılığı ile parenteral analjezinin hızını birleştirme potansiyeline sahiptir. Yutamayan, bulantısı, kusması ya da mukoziti olduğu için oral ilaç kullanamayan hastalar bu yolu her hangi bir sağlık çalışanının yardımı olmadan uygulayabileceklerdir. Intranazal ilaç uygulamaları analjezi veya sedasyona ihtiyacı olan çocuk hastalarda da kullanılışlıdır. Intranazal uygulama ağrı ataklarının tedavisinde kendine rutin bir yer edinecek gibi görünüyor.

Günümüzde intranasal uygulama çok geniş çaplı kullanılsa da bazı hastane ve palyatif bakım merkezleri ağrı ataklarının kontrolünde opioidleri bu yolla uygulamayı tercih etmektedirler. Günlük klinik pratikteki geleneksel ilaç uygulama yollarına üstünlüğünü ortaya koymak (veya reddetmek) için daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır.

Intranazal yolla uygulanan analjezik ilaçlar diamorfin, fentanil, ve sufentanil'dir. Bu ilaçlar nazal mukozaya sprey şeklinde uygulanmaktadır.

### **DİAMOFRİN (DİASETİLMORFİN, EROİN)**

Yarı sentetik bir morfin analogudur. Bir proilaçtır ve vücutta hızlıca morfin-6-monoasetilmorfin (6-MAM) ve M6G ye dönüştürülür. Tıbbi gerekçelerle yasal olarak kullanılabilirdiği tek ülke İngiltere'dir.

Oral emilim çok hızlıdır ama neredeyse tamamı ilk geçiş metabolizmasına uğrar ve aktif metabolitleri oluşur. Diamorfin morfinden daha fazla yağda çözünür. Morfin ve diamorfin oral olarak kullanıldıklarında etkinlikleri birbirine eşken i.m. kullanımda diamorfin morfinden 2 kat daha güçlü etki gösterir. i.m kullanıldığında diamorfinin analjezik etkisi morfinden daha hızlı başlarken i.v. kullanımda morfinin analjezik etkisi daha hızlı başlar.

Diamorfin intravenöz kullanıldığında öfori oluşturur ama analjezi etkisi morfinden daha üstün değildir. Diamorfinin ana avantajı çok çözünür olmasıdır. Böylece çok daha yüksek dozları çok küçük hacimlerde çözünür(1.6 gramı 1 ml suda çözünebilir). Diamorfin morfinin tersine lipofilik olması nedeniyle bir taşıyıcı moleküle ihtiyaç duymadan intranazal uygulanabilir ve intratekal uygulandığında geç **solunum baskılayıcı** etki göstermez. Bu özellikleri onun gelecekte ağrı atıklarının ve travma ağrıların noninvasif tedavisinde kullanımına uygun hale getirebilir. Günümüzde çocuklarda bu amaçla kullanılmaktadır.

### **KODEİN FOSFAT**

DSÖ nün analjezik merdiveninin 2. basamak ana ilacıdır (Bkz. Şekil 3.1) fakat İngiltere'de yan etki insidansının yüksek olması (bulantı ve kabızlık) ve bu yüzden analjezik etkisinin bir üst sınırının bulunması nedeni ile ilk tercih olarak nadiren kullanılmaktadır. Vücutta morfine dönüştürülen bir proilaçtır. Bu metabolik dönüştürme yolu geniş bir genetik polimorfizim gösterir ve beyaz ırkın yaklaşık %10 u bu dönüştürmeyi yapamamaktadır. Aynı zamanda bir kısım direkt analjezik etkileri de vardır.

Bileşik (kom pound) analjezikler hem opioid hem de non opioid ilaç içerirler (Tablo 4.5) Opioidler bu ilaçlarda normal ya da daha düşük dozda bulunabilir. Düşük doz opioid içerse bile bu preparatlar özellikle yaşlılarda opioid yan etkilerine yol açabilir. Bu

**Tablo 4.5 Sık kullanılan bazı bileşik (kompound) analjeziklerin formülasyonu**

<i>İlaç ismi</i>	<i>İçerik</i>	<i>Kullanım bilgileri</i>
Ko-proksamol	32.5 mg dekstropropoksifen 325 mg parasetamol	Doz aşımı çok tehlikelidir (opioid+ parasetamol) Warfarin kullananlara verilmemeli Karbamazepin metabolizmasını inhibe eder Renal yetmezlikte verilmemeli (opioid birikimi yapar)
Tyleks	Kodein fosfat 30 mg Parasetamol 500 mg	Renal yetmezlikte verilmemeli Yüksek miktarda Na içerir
Solpadol	Kodein fosfat 30 mg Parasetamol 500 mg	Renal yetmezlikte verme Yüksek miktarda Na içerir
Kokodamol	Kodein fosfat 8 mg Parasetamol 500 mg	Opioid dozu düşüktür
Kodidramol	Dihidrokodein tartarat 10 mg Parasetamol 500 mg	Opioid dozu düşüktür.

bileşiklerin dezavantajlarından biri de doz ayarlamasında esneklik sağlamamasıdır. Bu yüzden doz artırımında bileşik içindeki her madde aynı oranda artırılmış olur. Buna rağmen bileşik analjezikler ağrı kontrolünde yararlıdır: Ko-proksamol İngiltere’de kodeinden etkili olması ve hastalarca daha iyi tolere edilmesi nedeniyle standart 2. basamak ilaç tercihidir.

### KO-PROKSAMOL

Bu bileşik 32.5 mg dekstropropoksifen ve 325 mg parasetamol içerir. İngiltere’de birçok palyatif bakım merkezinde 2. basamak ilaç olarak tercih edilir. Dekstropropoksifen bir  $\mu$  agonistidir ve düzenli kullanıldığında hafif ve orta ağrıların kontrolünde etkindir. Tek doz çalışmalarında potensi kodeninin 1/3- 2/3 ü kadardır. Akut ağrının tedavisinde parasetamole üstünlüğü olmadığı için İngiltere’de birçok hastanede akut durumların tedavisinde tercih edilmemektedir. Intihar girişiminde kullanılan ilaç olarak karşımıza çıkabilmektedir ve bu şekilde kullanıldığında az sayıda tablet bile özellikle alkol ile birlikte alındığında solunum

depresyonu yapma riski olduğundan paretamolden çok daha tehlikelidir.

Ko-proksamol birçok palyatif bakım ünitesince kullanılmaktadır çünkü düzenli kullanıldığında birikerek kodein ve hidrokodeine eş potense sahip olmaktadır. Kullanım şekli günde 4 defa ikişer tablettir ve ağrı miktarı fazla olan hastalarda başlangıç dozu olarak 10 mg morfine ihtiyaç duyulabilir. Dekstropoksifen'in yarı ömrü 6-15 saattir ve analjezik etki yaklaşık 4-6 sürer. Bu süreler yaşlı bireylerde uzamaktadır. O yüzden ilerlemiş kanseri olan yaşlı bireylerde her 6-8 saatte bir tablet ko-proksamol ağrının tam kontrolü için yeterlidir.

Ko-proksamol genellikle hastalar tarafından iyi tolere edilir. Düşük doz morfinden daha düşük bulantı ve kusma yapma insidansına sahiptir. Ama düzenli kullanıldığında kabızlık yapıcı etkisi morfinden güçlü olduğu için ko-proksamol ile birlikte hastalara düzenli bir uyarıcı/yumuşatıcı laksatif başlanması gerekliliği unutulmamalıdır.



Ko-proksamol warfarin ile etkileşerek onun antikoagulan etkisini güçlendirir ve antikoagulan alan hastalarda kullanılmasından sakınılmalıdır.

### PETİDİN (AMERİKADA MEPERİDİN)

Bu,  $\mu$  agonist özelliklere ve antikolinergik etkilere sahip bir sentetik opioiddir. Kimyasal yapısı morfinden tamamen farklıdır ve atropin benzeri ilaç geliştirmek için yapılan çalışmalarda tesadüfen bulunmuştur. Toksik metaboliti norpetidinin birikimi yüzünden kronik ağrıların tedavisinde kullanımı uygun değildir. Petidin analjezik dozlarda kullanıldığında antitussif etkilidir ve morfinden daha az kabızlık yapıcı fakat daha fazla kusturucu etkisi olan bir ilaçtır. Birçok klinisyen morfinden daha az düz kas spazm etkisi olduğuna inanmaktadır (bunu destekleyecek bir kanıt yok), diğer farklar ise aşağıda tartışılmıştır.



Birçok oterite petidinin diğer opioidlere bir avantaj taşımadığı ve ciddi toksik etkilerinin bulunması nedeniyle kullanımdan kaldırılması gerektiğini savunmaktadır.

### FARMAKOKİNETİK

Petidın bütün ilaç uygulama yolları ile iyi emilir fakat karaciğerde ilk geçiş metabolizması fazla olduğundan oral uygulama güvenilir

değildir. Oral:parenteral oran 3:1 civarındadır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda oral biyoyararlanım %50'lerden %90'lara çıkmaktadır.

Plazma yarı ömrü 2-2.5 saat, anajesi süresi 2-4 saattir. Genellikle 4-6 saatte bir kullanılır ama bu şekilde kullanıldığında ağrı kontrolü zayıftır.



**Petidin oldukça tahriş edici bir solüsyondur. Bu yüzden subkutan olarak kullanılmamalıdır.**

### Metabolizma

Genellikle karaciğerde gerçekleşir. Norpetidin önemli bir metabolittir. Çünkü farmakolojik olarak aktif olmasının yanı sıra yarı ömrü (8-21 saat) petidinden daha uzundur. Norpetidin kaynaklandığı molekülün yarısı kadar analjezik etkiye sahipken oldukça güçlü bir MSS stimülanıdır. Birikimi irritabiliteye sinirliliğe, titremelere, miyoklonik kasılmalara, tiklere ve sonunda konvülsiyonlara neden olur.

Norpetidin birikiminin olası olduğu durumlar:

- İlacın kronik yüksek dozda kullanımı
- Renal ve karaciğer yetmezliği – yarı ömrü 30 saate kadar uzayabilir

### AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIMLARI

Petidin orta-şiddetli nosiseptif ağrıların kontrolünde kullanılır. Doğum sırasında anneye verildiğinde fetusta morfinden daha az solunum depresyonu yaptığı için obstetride kullanımı desteklenmektedir. Morfin karaciğerde konjugasyona uğrarken petidin bu reaksiyona maruz kalmaz. Yenidoğan karaciğeri konjugasyon mekanizması yetersizdir. Biliyer ve renal kolik için kullanımı yerini NSAİ'lara bırakmıştır.

### Önlemler ve kontraendikasyonlar

Petidin kronik ağrı kontrolü (ör. kanser ağrısı) ve norpetidin birikimi tehlikesi olan diğer durumlarda (ör. renal veya hepatik yetmezlik) kullanılmamalıdır.

Petidin önceki 14 gün içinde monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) kullanma hikayesi olan hastalarda kontraendikedir. Bu iki ilaç arasındaki etkileşim vücutta serotonin birikimine yol açmakta ve petidin verilmesini takip eden dakikalar içinde hasta huzursuz ve öfkeli hale gelmekte sonrasında ise ölümcül solunum baskılanması, ciddi hipertansiyon ve disritmiler gelişmektedir.

Petidin aynı zamanda kısmi vagolitik aktiviteye sahiptir. Bu yüzden supraventriküler taşikardisi veya miyokardial hastalığı olanlarda çok dikkatli kullanılmalıdır.

## FENTANİL

Fentanil bir fenilpiperidin türevidir ve bu yüzden yapısal olarak morfinden çok petidin benzemektedir. Anestezi pratiğinde uzun zamandır kısa yarı ömürlü ve düşük histamin salınım insidanslı etkili bir intravenöz analjezik olarak kullanılmaktadır. Bu özellikleri perioperatif anestezide, yüksek kardiyak komplikasyon riski olan hastalarda ve hasta kontrollü analjezide kullanımını değersiz hale getirmektedir.

Oral kullanımı mümkün olmayıp, (inatçı kanser ağrılarında memnun edici sonuçlar veren) transdermal preparattan ve daha yakın zamanda oral transmukozal fentanil sitrat (OTFS) pastillerinin geliştirilmesine kadar pek kullanılmamaktaydı. Bu kullanım şekilleri ile ağrı ataklarının kontrolünde yararlanılmaktadır.

Fentanil iv olarak verildiğinde oldukça hızlı etki göstermeye başlamaktadır. Kısa analjezi zamanı ise çok lipofilik bir ilaç olması nedeni ile hızlıca yeniden dağılıma uğraması sonucudur. Obsterik pratiğinde sc olarak verilebilmektedir. Plazma yarı ömrü 2 saattir.

Zirve analjezi :

- IV dozdan 2-3 dk sonra
- Transdermal dozdan 8-12 saat sonra başlar
- Tek IV dozdan 5-10 dk sonra başlayıp ,beraberinde düzgün transdermal uygulama ile 72 saate OTFS uygulamasıyla 1-4 saat kadar uzar.

## METABOLİZMA

Emiliminden hemen sonra vücut yağları içinde birikir(MSS beyaz cevheride dahil olmak üzere). Analjezik etkisini supraspinal etki ile gösterir. Karaciğerde norfentanile metabolize edilip idrar ile atılır. Yüzde yediden az bir kısmı ise değişmeden idrarla atılır.

## AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIM

### Intravenöz

- Histamin salımının tehlikeli olacağı hastalarda: ör. Astım hastalarında, vazodilatasyonun tehlikeli hipotansiyona yol açabileceği kardiyak/ateroskleroz hastalığı olanlarda
- Kısa süreli analjeziye ihtiyacı olan hastalarda



Fentanili IV olarak kullanan klinisyenler opioidin neden olduğu apne ile baş edebilmeyi bilmeleri gereklidir.

#### *Transdermal*

- Intolerans veya ciddi yan etki durumlarında morfine bir alternatiftir
- Baş, boyun kanseri veya gastrostomisi olup analjeziklerini ağız yoluyla alamayan ve düzenli opioid kullanım ihtiyacı olan hastalarda
- Çok fazla tablet yükü olan hastalarda alternatif yol olarak
- Düzenli analjezik kullanımına uymayan hastalarda
- Oral ilaçlarını satan hastalarda

#### *OTFS*

- Ağrı atakları olan hastalarda

---

### İSTENMEYEN ETKİLER

Fentalinin histamin salınımı yapma insidansı düşüktür. Transdermal fentanil özellikle morfin kullanımı sırasında ciddi kabızlık, sedasyon veya bulantı şikayetleri gelişen hastalarda yararlıdır.



Fentanil yapısal olarak petidine benzediği için önceki 14 gün içerisinde MAOI kullanmış hastalara verilmemelidir.



Transdermal fentanil yamaları akut ağrıda kesinlikle kontraendikedir: Postoperatif ağrı için verildiğinde hayatı tehdit edici sonuçlara yol açabilmektedir.

---

### TRANSDERMAL FENTANİL

Değişken opioid gereksinimi olan hastalarda kullanımı uygun değildir. Çünkü 2-3 saat gibi bir etki gecikme zamanı vardır ve plazma zirve konsantrasyonuna ulaşması 36-48 saat sürmektedir. Yama çıkarıldıktan sonra serum fentanil düzeylerinin düşmesi yaklaşık 16-24 saat sürmektedir.

Fentanil yamaları membran-modüle bir sistemdir ve merhem ya da kremden daha güvenilir bir transdermal ilaç emilimi

sağlamaktadır. Uygulamasından hemen sonra depo ilaç cildin üst tabakalarında birikmekte ve buradan da yavaşça sistemik dolaşıma salınmaktadır. Denge durumuna 12-24 saat (tipik olarak 14 saat) içinde ulaşmakta ve hastaların çoğunluğunda takip eden 72 saat içinde bu düzeyde kalmaktadır. Fakat her 72 saatte bir yama değişimine ihtiyaç duyabilen hastaların varlığı da akılda tutulmalıdır. Dengeye bir kere ulaşıldıktan sonra yamalar IV enfüzyona benzer analjezik konsantrasyonlarını sağlayabilmektedirler.

Serum fentanil düzeylerinin denge düzeyine ulaşana kadar geçen süre içinde hastalar ağrı atakları için ek bir analjeziye ihtiyaç gösterebilirler: birçok hasta için bu ya oral morfin ya da transmukozal fentanildir.

Bazı tedavi merkezleri DSÖ analjezik merdivenin 2. basamağını atlayarak fentanili standart opioid analjezik olarak kullanmaktadırlar. Fentanil yamalarının en düşük gücü yaklaşık olarak 60 mg /gün morfine eşdeğerdir. Bu genelde ihtiyaç duyulan miktarın çok üzerinde olduğundan standart kullanım için önerilmemektedir.

### **Kontraendikasyonlar**

Transdermal fentanil akut ağrıda kullanılmamalıdır. Çünkü yama çıkarıldıktan sonra, ciltteki rezervuardan salınımı devam ettiği için, serum düzeyinin azalması IV uygulamaya göre çok yavaştır (16-20 saat). Eğer ağrı bu süre içinde hafiflerse hasta ciddi bir solunum depresyonu riskine girer.

### **Önlemler**

- Daha düşük doz vermek için yamalar kesilip küçültülmemelidir. Bunun yerine alternatif ilaç düşünülmeli
- Hastalar duş alabilirler ama sıcak banyo yapmamalıdır. Benzeri eksternal ısı uygulamaları ilaç emilimini artırır. Bazı hastalarda, fentanil yaması üzerine sıcak ped uygulamasının doz aşımına neden olduğu ve kanser ateşine bağlı olarak etki süresinin (72 saatten 48 saatte) kısaldığı bildirilmiştir
- Yama kılsız sağlam cilt üzerine uygulanmalı

---

### **ORAL TRANSMUKOZAL FENTANİL SİTRAT (OTFS)**

Pastil şeklinde fentanilin sert ve tatlı bir matrikle birleştirildiği bir preparattır. OTFS'nin genellikle başka bir güçlü opioid kullanan hastaların ağrı atakları sırasında kullanılmaktadır. Lipofilik özelliği nedeniyle IV morfinden daha hızlı etki göstermesi fentanilin istismarına neden olabilmektedir.

Hastalar pastilleri ağızlarının içinde aşağı yukarı hareket ettirir. Bu sırada ilacın bir kısmı bukkal mukozadan kana geçer.

Bir kısmı da yutularak oral emilim ve ilk geçiş etkisinden sonra dolaşıma katılır.

İlk fazdaki hızlı emilim (total dozun yaklaşık %25'i) 5-10 dakika içinde hızlı bir ağrı kontrolü sağlar, geri kalan yutulan dozun yaklaşık 1/3'ü emilim ve ilk geçiş etkisi sonrasında sistemik dolaşıma geçer. Zirve plazma fentanil konsantrasyonlarına 30-40 dakika içinde ulaşılır ve total biyoyararlanım yaklaşık %50'dir. Sağlanan analjezi 1-3.5 saat sürer ve daha yüksek dozlar uygulandığında bu süre daha da uzar.

Transmukozal doz ile, fentalinin transdermal veya diğer opioidlerin başka yollar ile verilen dozları arasında bir ilişki yoktur. Doğru doza titrasyon ile ulaşılır. Hastaya ilk olarak OTFS başlanırken doğru doz bulunana kadar geniş bir doz aralığında pastil uygulanmalıdır. Hastanede OTFS verilen hastalardan geri bildirim alınması önemlidir. Çünkü OTFS'nin etkinliği için hızlı ve doğru kullanım şarttır. Pastiller çiğnenmemeli ve 15 dakika içinde tüketilmelidir.

#### Titrasyon prensipleri

- 200 µg pastil ile başlanır (bazı klinikler 400 µg ile başlamaktadır)
- Her ağrı episodunda iki pastilden fazla kullanılmamalı
- Eğer hasta ağrı kontrolü için 2 pastilden fazlasına ihtiyaç duyuyorsa etkinliğin güçlendirilmesi için ikinci pastil ilkinden 15 dk sonra verilmeli
- Eğer hasta günde 4 veya daha fazla pastile ihtiyaç duyuyorsa kullanılmakta olan primer analjezik ilacın dozu artırılmalıdır.

200, 400, 600, 800, ve 1600 mikrogramlık pastiller mevcuttur.

#### Avantajlar

- Fentanilin lipofilik doğası IV morfinle karşılaştırılabilecek düzeyde hızlı bir transmukozal emilim ve analjezi başlangıcı olanağı sağlamakta ve bu IV morfinin ihtiyaç duyduğu ekipman ve eğitilmiş personel olmadan gerçekleştirilebilmektedir.
- Hasta pastilleri ihtiyacı olan her yerde alabilmekte ve ihtiyatlı kullanabilmektedir
- Hastalar OTFS'yi iyi tolere eder. Yan etki insidansı oral morfenden daha düşüktür.

#### Dezavantajları

- Bazı hastalarda sersemlik, baş dönmesi ve/veya bulantı görülebilmektedir. OTFS transdermal fentanil ve diğer bütün güçlü opioidlerin potensiyel yan etkilerini gösterebilir.
- Pastillerin zararsız görünümü yapısında güçlü bir opioid olduğu gerçeğini unutturmamalı ve her zaman çocukların

erişiminden uzak tutulmalıdır. Kullanılmayan pastiller sıcak su ile güvenli bir şekilde imha edilmelidir.

- Daha önce opioid kullanmamış veya düzenli opioid tedavisinde olmayan hastalarda kullanılmamalıdır.

Pastillerin göreceli olarak pahalı olmalarından dolayı bazı özel merkezlerde parenteral preparatlar transmukozal olarak kullanılmaktadır. Fakat bu yöntemin özel merkezler dışında kullanılması önerilmez ve ancak çok düşük dozlara ihtiyaç duyulduğunda uygulanabilir.



OTFS yalnızca düzenli güçlü opioid terapisi alan hastalarda uygulanmalıdır.

### SUFENTANİL VE ALFENTANİL

Her ikisi de fenatle benzer fakat plazma yarı ömürleri ve potensleri farklıdır. Her ikisinin de sadece enjektabl formları mevcuttur bu yüzden ana kullanım alanları anestezi ve yoğun bakım uniteleridir. İnatçı ağrıların tedavisinde tercih edilebilmektedir. Çünkü;

- Aktif metabolitleri olmadığı için renal yetmezliği olan hastalarda devamlı subkutan infüzyonla uygulanabilir.
- Bazı özelleşmiş merkezlerde ağrı ataklarının kontrolünde intranasal, sublingual veya kısa dönemli subkutan infüzyon şeklinde kullanılmaktadır. Bu merkezler dışında bu kullanım şekli önerilmemektedir.

### OKSİDOKON

Morfinle benzer özellikler gösteren güçlü bir opioiddir. Morfinden farklı olarak  $\mu$  reseptörlerinden çok  $\kappa$  reseptörleri üzerinden etkilerini gösterir.

Oksikodonun oral biyoyararlanımı %75 civarında olup oral morfininkinden daha fazladır ve oral morfinden 2 kat daha etkindir. Her ne kadar formülasyonları benzese de bu farklılıkları bir ilaçtan diğerine geçerken doz ayarlaması aşamasında akıldak tutmak önemlidir. Parenteral olarak kullanıldığında morfine göre  $\frac{3}{4}$  kat etkindir. Parenteral oksikodon dozu oral oksikodon dozunun yarısı kadardır.

Zirve analjezi:

- Oral dozdan 45-60 dk sonra (etki başlangıcı 30 dk)
- IV dozdan 15 dk sonra (etki başlangıcı 5 dk) gerçekleşir.

Oksikodon karaciğerde oksimorfona metabolize olur.

Oksimorfon, injeksiyon yolu ile verilen morfinden 10 kat daha

güçlü olan aktif metabolittir. Fakat oksimorfon düşük miktarlarda oluştuğundan ilacın ana analjezik etkisi oksikodon'un kendisi tarafından sağlanır. Diğer ana metaboliti noroksikodondur ve hiçbir analjezik özelliği yoktur.

Normal salınımlı oksikodon, ağız yolundan her 6 saatte bir verilirken, modifiye salınımlı oksikodon her 12 saatte bir verilir. Aynı zamanda IV ve SC injeksiyon veya infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Diğer bütün güçlü opioidler gibi oksikodon'da karaciğer yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır (ilaç literatüründe bu durum bir kontraendikasyon olarak bildirilmektedir) ve serum kreatinin düzeylerinin 230 mmol/l ve üzerine çıktığı renal sorunlarda da sabit doz uygulamalarından kaçınılmalıdır.

Oksikodon, morfinin konfüzyon, hallüsinasyon, aşırı sedasyon ve miyoklonus gibi nörotoksikite semptomlarından muzdarip hastalarda bir alternatiftir.

## METADON

Güçlü bir sentetik opioiddir. Temel olarak  $\mu$  reseptörleri üzerinden analjezi etkisi gösterse de  $\delta$  reseptörleri üzerinde de anlamlı bir aktiviteye sahiptir. Yakın zamanlı çalışmalar metadonun aynı zamanda bir NMDA (n-metil-D-aspartat) antagonisti olduğunu ortaya koymuştur. Analjezi etkisinin bir üst sınırı yoktur. Morfinden en önemli farklarından biri kronik kullanımda birikime sekonder **uzamış plazma yarı ömrüdür**. Ağrı kontrolünde metadon kullanımı sabit doz rejimleri uygulanan hastalarda gelişen apnelere yüzünden azalmıştır. Günümüzde kanser ağrı kontrolünde morfinin etkisiz olduğu ve tolere edilemediği durumlarda alternatif bir tedavi olarak kullanılması özendirilmeye çalışılmaktadır.

Metadon her uygulama yolu ile oldukça iyi emilmektedir. Oral uygulamadan 30 dakika sonra kayda değer plazma konsantrasyonlarına ulaşmaktadır. Oral biyoyararlanım %80 civarındadır.

### Plazma yarı ömrü

Metadonun yarı ömrü bireyler arası ve tek ve çoklu dozlar arasında değişkenlik göstermektedir.

Metadon geniş bir dağılım hacmi olan oldukça lipofilik bir ilaçtır. Tek doz verildiğinde yarı ömrü dokulardaki dağılımına ve renal ve hepatik klirensine bağlıdır. Tek bir oral dozun yarı ömrü 12 ile 18 saat arasında değişir (IM doz 6-8 saat). Kullanımın devamlı olduğu durumlarda çok geniş bir doku rezervuarı oluşur ve bu stokun yalnızca %1'i plazmada bulunur. Doku stoklarının kısmen dolu olduğu durumda yarı ömür daha çok klirensine bağlıdır. Metadon doku depolarından plazmaya sızar ve kronik

kullanımdaki yarı ömür 10 ile 75 saat arasında değişir. Doz değişimi sonrası denge durumuna ulaşmak yaklaşık 2 ile 10 gün arasında olacağından uzman olmayan biri tarafından doz titrasyonu oldukça zordur. Metadon aynı zamanda yüksek oranda proteinlere bağlanır. Bu, plazma yarı ömrünün uzun olmasının nedenlerinden biridir.



**Metadonun yarı ömrü yaşla birlikte artar**

Akut ağrıda analjezik etkisi 4-6 saat sürer. Kronik ağrıdaki kullanımı sırasında ise ilaç birikimi nedeniyle dozlar daha seyrek verilebilir. Analjezi genellikle 6-12 saat boyunca sürer ama ilaç uygulama süreleri bireye göre ayarlanmalı ve en azından ilk 5-6 gün hasta yakın tıbbi takip altında tutulmalıdır. (Bkz. Bölüm 12)

### **Metabolizması**

Karaciğerde metabolize edilir ve farmakolojik olarak aktif olan metaboliti yoktur.

### **AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIMI**

- Ciddi nosiseptif ağrının kontrolünde morfine alternatif olarak (Morfinin tolere edilemeyen yan etkileri varlığında)
- Bazı merkezlerde ciddi nosiseptif ağrının tedavisinde ilk tercih olarak: (pahalı değildir)
- Yapısı morfinden çok farklı olduğu için morfine alerjik hastaların tedavisinde
- Morfin ve diğer güçlü opioidler yüksek dozlarda bile etkisiz kaldığında alternatif olarak
- Morfinin neden olduğu paradoksal ağrı tedavisinde
- Opioid bağımlılığı olan hastaların bakımında
- Kronik böbrek yetmezliği olan M6G birikiminin nörotoksisite geliştirdiği hastalarda

Hastayı morfinden metadona geçirirken dikkatli doz ayarlanması gereklidir. Basit bir eşdeğer doz hesaplaması çoğunlukla başlangıç metadon dozunun yüksek olduğu anlamına gelir.

### **Kontraendikasyonlar**

- Akut ağrı

- Obstetrik hastalar
- Yaşlılar
- Konfüze veya demaslı hastalar

### Metadon kullanımında alınması gereken önlemler

Bazı ilaçlarla önemli etkileşimler gösterir

- AIDS/HIV tedavisinde kullanılan bazı antiretroviral ilaçlarla
- Bazı SSRI ile
- Karbamazepin ve fenitoin ile

## UYGULAMA

### Oral

Metadon uygulaması için en iyi yoldur. Oral solüsyonu kıvamlı yeşil bir sıvıdır ve parenteral kullanılmaz. Çocuklara çok çekici geldiğinden çocuk kilidi olmayan şişelerin kullanılmadığı preparatlarda çeşitli ölümcül durumlar raporlanmıştır.

### Rektal

Metadon rektal olarak iyi emilir ve piyasada 600 mg lık suppozituarlar mevcuttur. Her ne kadar bazı kullanım kısıtlamaları olsa da parenteral uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda iyi bir alternatiftir.

### Parenteral

- Oldukça tahriş edicidir bu yüzden uzun dönemli subkutan uygulamalar önerilemez
- Metadon intravenöz veya intramüsküler kullanılabilir. Ancak bu yolla opioid uygulamalarında dikkat edilmesi gereken genel önlemler alınmalıdır
- Intraspinal olarak uygulanamaz



Uzun yarı ömre sahip olduğu için doz aşımı durumunda tekrarlayan nalokson enjeksiyonlarına ya da nalokson infüzyonuna ihtiyaç vardır.

## HİDROMORFON

Hidromorfon yarı sentetik bir  $\mu$  agonistidir ve ciddi nosiseptif ağrının tedavisi için kullanımı uygundur (3.basamak analjezik). Morfinden 5-10 kat daha güçlüdür ama hastalar arasında oral biyoyararlanım değişkendir. Opioid veya morfinin yan etkilerinden muzdarip hastalarda alternatif bir ilaçtır. Yakın

zamanlı sistematik derlemede hidromorfonun tercih ve tolere edilebilme yönlerinden morfine anlamlı bir üstünlüğü bulunamamış ama bir iki yüksek kaliteli ve düşük hasta sayısı çalışmadan elde edilen veriler ışığında diğer opioidlerin tolere edilemediği durumlarda bireysel olarak hasta bazında yarar sağlanabileceği sonucuna varılmıştır.

Hidromorfon oral rektal ve parenteral uygulama sonrası çok iyi emilir fakat ilk geçiş metabolizması oldukça yükündür. Plazma yarı ömrü 2 saattir ama normal salınımlı preparatlarda analjezi etkisi 4 saat, yavaş salınımlı preparatlarda analjezi etkisi 12 saat sürer. Intratekal olarak verildiğinde morfinden daha az kaşınıya sebep olur. İngiltere dışındaki bazı ülkelerde diamorfin bulunmadığı zaman parenteral kullanım için teşvik edilmektedir. Çünkü oldukça çözündür- enjeksiyon için 1gr 3 ml su içinde çözülebilir.

### Piyasadaki preparatlar

Hızlı salınımlı kapsüller 1.3 ve 2.6 mg ve yavaş salınımlı kapsüller 2, 4, 8, 16, 24 mg. Yüksek potensli hidromorfon içeren ampüller devamlı subkutan infüzyon için kullanılabilir. .

## BUPRENORFİN

Buprenorfin,  $\mu$  reseptör üzerine kısmi agonist etkisi olan güçlü bir opioid analjeziktir. 30 yıldır kullanımda olsa da kanser tedavisi ve palyatif bakımda kullanımı günümüzde yaygınlaşmıştır.

Kısmi agonist olduğundan analjezi etkisinin bir üst limiti vardır. Buprenorfin'in tavan etkisi hayvan modellerinde gösterilmiştir. Fakat klinik kullanımda insanlarda bu etki hiç bildirilmemiştir.

Buprenorfinin oral biyoyararlanımı düşüktür (yaklaşık %12) fakat sublingual olarak verildiğinde bu %60 lara çıkar. Günümüzde artık transdermal yavaş salınımlı formu da mevcuttur.

Sublingual ve transdermal uygulamalar oral uygulamanın pratikliğini yitirdiği ileri dönem kanser hastalarında avantajlıdır (Bkz Bölüm 3 ve 12). Bu şekilde hastaların parenteral analjezi ihtiyaçları azaltmakta ve ayakta tedavi imkanı sağlanmaktadır.

Sublingual buprenorfinin bulantı ve kusma yan etkisi transdermal uygulamadan fazladır. Fakat analjeziyi hızlı başlatma avantajına sahiptir. Stabil opioid ihtiyacı olan hastalarda transdermal yamaların kullanımı yükündür. Sublingual form ise ağrı ataklarının kontrolünde kullanılabilir.



Transdermal buprenorfin fentanil yamalarından farklı olarak ilaç bir rezervuar içinde değil polimer yapışkan bir matriks içinde bulunur. 20, 30, 40 mg buprenorfin içeren yamalar mevcuttur ve sırasıyla dolaşıma 35, 52.5, 70 mikrogram/saat ilaç verirler. Bu yamalar günde 0.8, 1.2, 1.6 mg ilacı dolaşıma verirler. Denge durumuna 3 yama uygulama periyodundan sonra ulaşılır. Yama çıkarıldıktan sonra buprenorfinin vücuttan tamamen atılması yaklaşık 5 yarı ömür yani yaklaşık 1 hafta almaktadır.

Yamalar her 3 günde bir değiştirilmelidir. 24 saat içinde 0.4-0.6 mg buprenorfinden fazlasına ihtiyaç duyan hastalarda daha güçlü yama kullanılmalıdır. Herhangi bir güçteki yamadan aynı anda iki taneden fazlası asla kullanılmamalıdır. İki tane 70 µg yama ile kontrol edilemeyen ağrılarda alternatif bir ilaca geçilmelidir.

Buprenorfin kanser ağrı tedavisinde DSÖ'nün analjezik merdiveninde 2. basamak ya da erken 3. basamak ilaçtır. (Şekil 3.1). Transdermal preparatlar akut ağrı tedavisi için uygun değildir.

Sublingual tabletlerin analjezi etkisi 30 dakika içinde başlamakta ve 6-9 saat devam etmektedir. 35 µg/saat buprenorfin yamaları 30-60 mg/24 saat morfin dozuna eşdeğerdir.

## NALOKSON

Nalokson saf bir opioid antagonistidir. Bütün opioid reseptörlerine, fakat en fazla µ reseptörüne yüksek affinite ile bağlanıp reseptörü meşkul eder ve bağlanmış olan opioidi uzaklaştırır. Terapötik olarak opioidlerin yol açtığı solunum depresyonunu geri döndürmek için kullanılır ama kullanımı analjezi ve diğer tüm opioid etkilerini de sonlandırır. Hastalar naloksona tolerans geliştirmezler.

Doz aşımı hiç bildirilmemiştir. Opioid kullanmayan hastalara verilen standart dozlarda herhangi bir etki gözlemlenmemiştir.

### Oral emilim

Nalokson hızla metabolize edilip inaktive edildiği için oral olarak kullanışlı değildir. Oral/parenteral oranı 50:1 olarak tahmin edilmektedir.

### Parenteral uygulama

Nalokson intravenöz, subkutan veya intramusküler yolla uygulanabilir.

### Plazma yarı ömrü

Yetişkinlerde 60-90 dakika yenidoğanlarda 3 saat civarındadır.

Etki başlangıcı

- IV uygulamadan 1-2 dk

- SC veya IM uygulamadan 2-5 dk sonra



Birçok opioidin etki süresi standart tek doz nalokson dozunun etki süresinden uzundur. Bu yüzden doz aşımını etkili tedavi etmek için tekrarlayan nalokson enjeksiyonlarına ya da nalokson infüzyonuna ihtiyaç vardır. Doz aşımı olan ilacın yarı ömrü ve ilaç tipine göre hastaların nalokson dozları yakın takiple düzenlenmelidir.

İv uygulamayı takip eden 15-90 dk boyunca etkisi gözlenir, bu süre im uygulama sonrası daha uzun olabilmektedir.

### Metabolizma

Nalokson karaciğerde hızla glukuronidasyon ile metabolize edilir. Metabolitler ve bir kısım nalokson değişmemiş bir halde idrar ile atılır.

## AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIM

Naloksonun primer kullanım alanı, opioid doz aşımı veya opioide aşırı kişisel yanıt nedeniyle gelişen solunum depresyonudur. Spinal opioidlerin neden olduğu solunum depresyonunu, analjezi etkisine dokunmadan geri çevirebildiği bildirilmiştir. Bu durum hala bir tartışma konusudur.

Santral(inme sonrası) ağrının tedavisinde de kullanılmaktadır.

### İstenmeyen etkiler

İstenen etki için doz titrasyonu yapıldığında, standart dozlarda nalokson'un istenmeyen bir etkisi yoktur.



Opioid kullanan hastalarda analjezinin aniden ortadan kaldırılması dayanılmaz şiddetli ağrının yanı sıra tehlikeli kaardiyak distritmilere, pulmoner ödeme hipertansiyon veya hipotansiyona neden olabilir.

Bu etkilerin birçoğu daha önceden bilinen bir kardiyak hastalığı bulunan postoperatif dönemdeki hastalarda çok küçük doz (100-400 µg) nalokson verilmesi sonucunda bildirilmiştir. Altta yatan bir ağrısı (veya opioidlere fiziksel bağımlılığı olan) hastalarda nalokson çok dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü bu hastalarda analjezinin aniden sonlandırılması katekolamin deşarjına sebep olur. Bu durumda kardiyovasküler sistem üzerinde yan etkiler oluşur. Bu tarz hastalarda nalokson solunum depresyonunu geri döndürmek için kullanılacaksa ilaç son derece yavaş ve dikkatlice verilmelidir. Böylece istenen etkiyi sağlayacak minimum ilaç dozu kullanılmış olur.

**Önlemler ve kontraendikasyonlar**

Nalokson oldukça güvenli bir ilaçtır ve kullanımı için kesin bir kontraendikasyonu yoktur. Fakat aşağıdaki durumlarda dikkatli olunmalıdır:

- Ağrısı olan tüm hastalarda özellikle kardiyak hastalığı bulunanlarda
- Kardiyotoksik ilaç kullanan tüm hastalarda
- Aşırı opioid alımı sonrası solunum depresyonu gelişen hastaların resussitasyonunda tek yöntem olarak kullanılmamalı: Diğer standart resussitasyon metodlarından da (maske ventilasyon vs) yararlanılmalıdır.
- Nalokson fiziksel opioid bağımlılığı olan hastalarda akut yoksunluk sendromunu tetikler. İlaç bağımlısı annelerden doğan bebeklerdeki fiziksel bağımlılık da akılda tutulmalıdır.

**Önerilen başlama dozu**

Postoperatif solunum depresyonunda ilk doz İV 0.1-0.2 mg uygulanmalı ve hastanın cevabına göre 1-2 dakikalık aralıklarla tekrarlanmalıdır. Gerekli olduğu durumlarda 2.5 µg/kg/saat başlangıç hızıyla infüzyon uygulanabilir (devamı için doz ayarlaması gereklidir)

**TRAMADOL**

Bu ilaç hem opioid hem de non-opioid özelliklere sahiptir. Bir antidepresan olan Trazodon'un bir metabolitidir. Merkezi opioid reseptörleri üzerinden etki gösterir ve nosiseptif sinyalleri düzenleyen descending inhibitör yolları etkiler. Bunu da muhtemelen presinaptik monoamin geri alımını inhibe, serotonin salınımını stimüle ederek sağlar.

İngiltere de klinik kullanıma 1995 te girmesine rağmen Avrupanın birçok ülkesinde uzun yıllardır operatif ağrı ve ortopedi pratiğinde kullanılmaktadır. Tramadol orta ciddi akut ve kronik ağrının kontrolünde etkilidir (DSÖ analjezik merdiveninde 2. basamak ilaçtır). Suistimal potansiyeli düşük bir ilaçtır. Bu yüzden sıkı kontrol edilen ilaçlardan değildir. Tramadol oral, intravenöz, intramusküler, subkutan ve rektal olarak verilebilir. Oral uygulamadan sonra analjezi etkisi 3-4 saat İM uygulamadan sonra analjezi etkisi ise 5-6 saat sürmektedir. Yüksek dozlarda kullanımla ilgili çok az deneyim vardır. Modifiye salınlı bir preparati mevcuttur.

**Önlemler**

Epilepsi hastalarında ve konvülsiyona yatkın bireylerde kullanımından kaçınılmalıdır.

# OPIOİDİLER VE KANSER DIŞI AĞRI

Geçmiş 78  
Opioidlerin yan etkileri 78  
Tolerans, fiziksel  
bağımlılık, bağımlılık 79  
Opioidlerin sebep  
olduğu ağrı 79  
Pratik yaklaşımlar 80

**GEÇMİŞ**

Birçok hastaya analjezik tedavilerinin bir parçası olarak genellikle paretamolle kombine edilmiş zayıf opioidler reçete edilmektedir. Morfin, oksikodon, fentanil, buprenorfin gibi güçlü opioidlerin inatçı ağrıların tedavisindeki rolü açık değildir ve hala devam etmekte olan bir tartışma konusudur. 1980'lerin sonunda uzun süredir geleneksel olarak kabul gören opioidlerin özellikle nöropatik bileşeni olan kronik ağrıların tedavisinde etkili olmadığı fikri resmen ilan edilmiştir. Bu kabul günümüzde sorgulanmaktadır. Bir kısım randomize kontrollü çalışma opioidlerin sırt ağrısı, nöropatik ağrı, ve santral ağrı gibi bir kısım durumda yararlı olabildiğini göstermiştir. Bütün hastaların fayda görmemesi ve ilaçlara tolerans gelişmesi bu çalışmalarda kullanımı sınırlandırmıŐtır. Uzun dönemli, açık çalışmalar ağrı kontrolüne ihtiyaç duyan bu hastaların uzun dönem doz artırma ihtiyaçı ve kognitif bozulma göstermeden devam edebildikleri öne sürmektedir. Her ne kadar bu ilaçlar iyi bir ağrı kontrolü sağlasa da fiziksel kapasite ve ruh durumunda meydana getirdiği iyileşmeler umut kırıcıdır. Kanser dışı ağrılarda bu grup ilaçları fonksiyonel iyileşme olmaksızın sadece ağrı kontrolü için kullanmanın haklılığına dair tartışmalar vardır.

**OPIOİDLERİN YAN ETKİLERİ**

Bunlar Bölüm 4'te anlatılmıştır. Kronik ağrı tedavisinde kullanıldığında bulantı, sedasyon gibi yan etkilere tolerans hızla gelişmektedir. Kabızlık ve kaşıntı nerdeyse her zaman kalıcıdır. Kabızlıkla diyete müdahale ve çeşitli laksatiflerin kullanımı gibi aktif önlemlerle mücadele edilmelidir.



**Akut kullanımda solunum baskılanması önemli bir yan etki iken kronik ağrının tedavisinde nadiren önemli hale gelmektedir.**

Uzun dönemli opioid kullanımını takiben düşük oranda, fertilitte kaybı kilo artışı, adrenal yetmezlik geliŐebilmektedir. Bu yüzden doğurgan yaŐtakı hastalara bu grup ilaçlar başlanırken hastadan rıza alınması gereklidir.

## TOLERANS, FİZİKSEL BAĞIMLILIK VE BAĞIMLILIK

Opioidlerin yaygın olarak reçete edilmesi ve özellikle fiziksel bağımlılık( ilaç bağımlılığından ayırt edilmelidir), tolerans ve suistimal potensiyelleri açısından ilgi odağı oluşturmaktadır. Bu durumlarda kullanılan terminoloji genellikle kafa karıştırıcıdır ve aşağıda özetlenmiştir. Birçok kayda değer retrospektif çalışmadan kronik ağrının tedavisinde opioid kullanımını takiben bağımlılık gelişiminin oldukça nadir olduğu sonucu çıkarılmıştır. Opioidlerin analjezik etkilerine tolerans geliştirme hayvan ve insan modellerinde gösterilse de klinik kullanımda nadiren problem yaratmaktadır ve hastalar yıllar boyu sabit ilaç dozunda ağrı kontrolü sağlayabilmektedirler. Sabit doz aralıklarında sürekli salınımlı preparatların kullanımı tolerans geliştirme olasılığını azaltmaktadır. Bu yüzden kanser dışı ağrıların kontrolünde bu Şekilde kullanımı önerilmektedir. Stabil doz opioid tedavisi altında olan hastaların ağrılarının kötüleşmesi altta yatan hastalığın ilerlemesi sonucudur.

### Amerikan Bağımlılık Tıbbi Derneği'nin tanımları

**Fiziksel bağımlılık:** Madde kullanımı aniden kesildiğinde, ilaç kan seviyelerinde ani düŐüŐle ya da spesifik antagonistleri kullanıldığında ortaya çıkan spesifik yoksunluk sendromuna yol açan bağımlılık durumudur.

**Tolerans:** Bir ya da daha fazla ilacın etkilerinin zamanla azalması ile sonuçlanan, ilaca bağlı değişikliklere maruz kalındığı ortaya çıkan adaptasyon durumudur.

**Bağımlılık (psikolojik):** Genetik, psikososyal ve çevresel faktörlerin gelişimini ve ortaya çıkmasını tetiklediği primer ,kronik, nörobiyolojik bir hastalıktır. AŞağıdaki davranış özelliklerinden bir ya da daha fazlasını içerir:

- İlaç kullanımı üzerine kontrol kaybı
- Kompülsif kullanım
- Zararlarına rağmen kullanıma devam
- Aranma

**Yalancı bağımlılık:** Ağrı kontrolünün tam sağlanamadığı zamanlardaki hasta davranışını tanımlar.

## OPIOİDLERİN SEBEP OLDUĞU AĞRI

Etkili bir opioid uygulamasını takiben gelişme riski bulunan hiperaljezi sendromudur. Opioid tedavisini takiben artan ağrı durumu genellikle farmakolojik tolerans olarak değerlendirilmektedir. Fakat opioid kullanımını takiben anormal ağrı

duyarlılığı durumu gelişimini destekleyen birçok klinik ve preklinik veri vardır. Bu durum aşağıdaki mekanizmalarla açıklanabilir:

- Santral glutamaterjik mekanizmalar
- Dinorfin gibi eksitator norepeptidlerin salınımında artış
- Medulla kaynaklı desending fasilitator mekanizmalar

Bu mekanizmaların göreceli katkısı kullanılan ilaçlar ve uygulama yollarına göre değişkenlik göstermektedir. Bu fenomenin klinik pratikte ne ölçüde önem arz ettiği bilinmese de önemli terapötik etkileri bulunmaktadır. Tolerans gelişimi yüzünden ağrısı kötüleşen hastanın başka bir opioid kullanımı ile rahatlaması beklenirken, opioidin neden olduğu bu pronosiseptif durum opioid dozu arttıkça kötüleşir.

## PRATİK YAKLAŞIMLAR

Güçlü opioid tedavisi ancak Şu durumlarda düşünülebilir:

- Hareketi engelleyen ağrı durumlarında
- Diğer ilaç grupları ile kontrol edilemeyen ağrı durumlarında
- Diğer ilaçların kullanımının yan etkileri yüzünden sınırlandığı durumlarda

## Opioid tedavisine başlarken

- Hastayı değerlendir
- Yan etkileri ile birlikte tedaviyi tartıŐ
- Uzun ve kısa dönem sonuçlar hakkında fikir birliğine var
- Tedaviye başla ve yan etkilerle aktif olarak mücadele et
- Yan etkiler ısrar ederse opioid tipini değiştirmeyi düşün
- Tedaviyi etkinlik ve tolere edilebilirlik ağılarından takip et
- Düzenli takip yap



Doz titrasyonu ve stabilizasyonu tek bir hekim tarafından yapılmalı ve reğeteler tek bir kaynaktan tedarik edilmelidir.



Kısalan aralıklarla tekrar tekrar reçete yazdırma talebi, sık sık reçetelerin kaybedilmesi, titrasyon fazından sonra doz artışı talebi ve sıklıkla kaçırılan randevular endişeye neden olur ve derhal tedavi gözden geçirilmelidir





# NON-OPIOİD ANALJEZİKLER

Parasetamol  
(asetaminofen) 84  
Aspirin 86  
NSAİİ/COXİB 91

Bu grup aspirin, parasetamol ve diğer NSAİİ(nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar) içermektedir. Bu ilaçlar analjezik etkilerini hem santral hem de periferel mekanizmalar aracılığı ile göstermektedirler.

#### Non-opioid analjezikler

- Opioid reseptörleri üzerine hiç etkileri yoktur
- Tolerans ve bağımlılık geliştirmezler
- Analjezik etkileri için tavan etkisi söz konusudur

Hepsi oral olarak verilebilirler ve en sık bu uygulama şekli ile kullanılırlar. Birçoğu aynı zamanda rektal, topikal, intramusküler ve subkutan olarak ta verilebilirler.

Bu ilaçlar DSÖ analjezik merdiveni 1.basamak ilacı olarak kullanılmaktadır (Şekil 3.1). Fakat morfin gibi ilaçların başlandığı durumlarda non-opioid analjezik kullanımına sıklıkla devam edilir.

#### PARASETAMOL (ASETAMİNOFEN, AMERİKA'DA)

Bu daha toksik olan fenasetin'in aktif bir metaboliti olan sentetik bir non-opioid ilaçtır. Parasetamol beyin siklo-oksijenaz ve nitrik oksit sentazı inhibe ederek santral etki gösterir.

Bu santral MSS siklo-oksijenaz inhibisyonu prostaglandin(PG) üretimini azaltarak enflamasyonda oluşan santral sensitizasyonu azaltır. Serotonin ve opioid sistemleri ile etkileşimi birbirini inhibe eden değil aditif nitelikte olabilir.

Parasetamol aynı zamanda antipiretik etkiye sahiptir. Fakat ne periferel antienflamatuar etkiye sahiptir ne de trombosit fonksiyonlarını etkiler. Şu anda İngiltere'de satışı aspirinden fazladır.

#### Farmakokinetik

Parasetamol, rektal supozituar olarak verilebilmesine rağmen genellikle oral olarak kullanılmaktadır. Rektal dozu, biyoyararlanımı düşük olduğu için, oral dozdan %30-40 daha fazladır.

#### Oral Emilim

Parasetamol üst gastrointestinal sistemden hızlı ve tamamen emilir. Zirve analjeziye 30-60 dakika içinde ulaşılır ve analjezi etkisi 4-6 saat devam eder.

#### Metabolizması

Karaciğerde metabolize olur. Metabolitleri çoğunlukla sülfatlar ve glukuronidler olup idrarla atılırlar. Bu hastanın yaşına ve alınan

doza göre değişir. Metabolik yollar sature olabilir. Bu durum doz aşımında görülen hepatik nekrozu açıklamaktadır.

### **AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIMI**

Parasetamol hafif –orta dereceli ağrıların akut ve kronik kontrolünde kullanılır. Aspirinin bazı yan etkilerine sahip olmaması nedeni ile gastropati gibi durumlar yüzünden salisatların kontraendike olduğu hastalarda güvenle kullanılabilir.

### **Kontraendikasyonlar**

Normal kullanımda parasetamol oldukça güvenlidir. Her ilaçta olduğu gibi parasetamol kullanımında da anafaksi riski vardır fakat oldukça nadirdir, ve parasetamole duyarlılık gösteren hastalara verilmemelidir. Aspirine alerjik hastalarda çapraz duyarlılık durumları bildirilmesine rağmen bunun insidansı %5'ten düşüktür.

### **Akut Toksikite**

Doz bağımlı akut toksisite ölümcül olabilen hepatik yetmezliğe yol açabilmektedir (İngiltere'de yılda 160 kişinin ölümüne neden olmaktadır) Bu yüzden İngiltere de parasetamol içeren ilaçların satılması ve reçete edilmesi kontrol altına alınmıştır. Terapötik doz aralığında parasetamol metabolizmasının çok küçük bir kısmı hepatik sitokrom p450 bağımlı mikrozomal oksidaz ile gerçekleştirilmektedir. Bu yol ile oluşan metabolit oldukça reaktiftir ve hemen glutatyon ile konjuge edilerek inaktive edilir. Aşırı miktarda parasetamol alındığında glutatyon tamamı ile tüketilmekte ve reaktif metabolitler hepatik proteinlere bağlanarak karaciğer nekrozuna yol açmaktadır. Toksikite günlük önerilen doz aralığında (4-6 gr/gün) gelişmesi beklenmez. Bununla birlikte, bazı bireyler toksisteye diğerlerinden daha duyarlıdır. Bunun nedenleri:

- Genetik sebeplerden mikrozomal oksidasyon yolağın daha fazla kullanılması
- Eş zamanlı antikonvülzan ilaçlar gibi enzim indükleyici ilaç kullanımında metabolik yollar aktive olur
- Kronik alkolik karaciğer hastalığı
- Beslenme bozukluğu
- Yaşlılık
- Perhiz/açlık olabilir

Son üç neden vücut glutatyon depolarında düşmeye neden olmaktadır ve bu yüzden AIDS, kanser gibi kronik zayıf düşürücü hastalıklarda ve grip benzeri hastalıklarda önemli hale gelmektedirler. Bu hastalar düşük doz parasetamol alımından sonra bile karaciğer toksisitesi geliştirebilirler.

**Kronik toksisite**

Nöropati genellikle uzun dönem analjezik kullanımından sonra bildirilmiştir ve özellikle fenasetin içeren kombine preparatların kullanımından sonra daha sık görülmektedir. Her ne kadar tek başına parasetamol kullanımından sonra bildirilmemişse de uzun dönemli parasetamol kullanılacağı durumlarda hastalar olası toksisite yönünden takip edilmelidirler.

**Dozaj**

*British national formulary* her 6 saatte bir 1 gr önermektedir fakat palyatif bakım ünitelerinde 4 saatte bir 1 gr verilmektedir. Önerilen dozu destekleyici çok az bilimsel veri mevcuttur.

**ASPIRİN**

Aspirin NSAİİ'ların atasıdır. Doğal olarak bulunan salisilik asidin yarı sentetik bir türevidir ve salisilat olarak sınıflandırılır. Aspirin vücutta salisilat ve asetat'a hidrolize olur. Salisilat bileşeni terapötik etkilerden sorumludur, bunlar:

- Her dozda analjezi
- Her dozda ateşi olan hastalarda antipiretik etki
- Günde 3.6 gr'ın üzeri dozlarda antienflamatuvar etki

Etki mekanizması her ne kadar tam olarak anlaşılammışsa da araşidonik asidi sıklık endoperoksitlere çeviren siklo-oksijenaz aktivitesini **geri dönüşümsüz** olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. Prostaglandin sentezi üzerinden etkili oldukları için, tüm vücutta etkileri gözlenir. (Tablo 6.1)

Aspirin potansiyel tehlikeli yan etkileri ve birçok ilaçla etkileşimi yüzünden hafif analjezi için yerini parasetamole bırakmıştır.



Aspirin sıklıkla satın alınmakta, tek başına ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanılmaktadır. İlaç isminden (ör. Alka-seltzer) preparatın içinde aspirin bulunduğu anlaşılabilir.

**FARMAKOKİNETİK**

Aspirin vücutta hızlıca salisilik asite ve asetata hidrolize edilir. Oral ve rektal olarak uygulanabilir. Oral dozu takiben mide ve üst ince barsaktan hızlı ve tam olarak emilir.

Tablo 6. 1 Aspirinin vücutta etkileri

Sistem	Etkiler	Notlar
Hematolojik	Kanama zamanını uzatır Trombosit agregasyonunu inhibe eder	Trombositler üzerindeki etkisi trombosit ömrü boyunca sürer (yaklaşık 10 gün) Aspirin kesildikten sonra yeni trombositler üretilince etki ortadan kalkar
Genitoüriner/renal	Uterus kasılmalarını inhibe eder Doz bağımlı ürikozürük etkiler Renal kan akımını azaltır	Renal kan akımına etkileri en belirgin renal yetmezlik ve su-tuz retansiyonu olduğunda gözlenir; Bu hastalarda kullanılmamalı
KVS	Periferel kan damarlarının dilatasyonu	Sadece yüksek dozlarda
Solunum/metabolik	Periferel ve santral mekanizmalarla respiratuvar stimülasyon Oksidatif fosforilasyonda bozulma	Toksik dozlarda
MSS	Hipotalamusta endojen pirojen etkisi gösteren prostaglandinlerin sentezi ve salınımını inhibe eder	

Plazma yarı ömrü 15-20 dakikadır. Zirve analjeziye 15 dakika- 2 saat içinde ulaşılır. Bu süredeki farklılıkların sebebi kullanılan formülasyon ve dozdaki farklılıklardır. Analjezi etkisi 4-6 saat sürer.

### Metabolizma

Oral uygulamadan sonra aspirin gastrointestinal mukozada emilimi sırasında esterazlar ile kısmen salisilata hidrolize edilir. Emilimden sonra hidrolize olmamış aspirin ise temel olarak karaciğerde kısmen de plazmada, eritrositlerde ve sinoviyal sıvıda salisilata dönüştürülebilir.

### AĞRI KULLANIMINDA TERAPÖTİK KULLANIMI

Hem akut hem de kronik ağrıda kullanılan aspirin DSÖ analjezik merdiveni birinci basamak temel ilaçtır (Şekil 3.1). Mevcut uygulamalarda diğer NSAİİ daha sık kullanılmasına rağmen, aspirin özellikle enflamatuar durumlarda faydalıdır. Aspirin oldukça ucuz ve ulaşımı kolay bir ilaçtır. İngiltere ve diğer bazı

ülkelerde potansiyel tehlikeli yan etkileri ve ilaç etkileşimleri yüzünden yerini parasetemole bıraksa da dünyada hale yaygın olarak kullanılmaktadır.

### İstenmeyen etkiler

#### *Gastrointestinal traktus*

En ciddi yan etkisi GI kanamadır. Aspirin alan bütün hastalar dışkıyla tespit edilebilir miktarlarda kan kaybederler. Bu durum genellikle asemptomatiktir ve GI mukozadaki aspirinin lokal etkisine bağlıdır. Eritem, peteşi, submukozal kanayan erozyon ve ülserler olası lezyonlardır. Kanama ve diğer semptomlar hatta ciddi lezyonlar bile bir süre sesiz kalabilir. Uzun dönemli aspirin kullanan bazı hastalarda demir eksikliği anemisi gelişebilir.

Aspirin kullanan bazı hastalarda majör GI kanamalar oluşabilir. Bu durum nadir değildir. Majör kanama, hastanın daha önce maruz kaldığı gizli kan kaybının derecesi ile tahmin edilemez.

Aspirin kullanan hastalardaki diğer GI semptomlar:

- Hazımsızlık ve mide ekşimesi
- Bulantı ve daha nadiren kusma. Bunlar gastrik mukozaya üzerindeki lokal etkiler ve yüksek dozlarda santral etkilerden dolayı oluşur.

Bu minor GI semptomlar genellikle daha yüksek dozlarda karşımıza çıkmaktadır ve aspirinin yemeklerle, süt veya anti-asit ilaçlarla birlikte alınması ile azaltılabilir.

**Peptik ülser gelişimi** aspirin eritemden ülsere kadar değişen bir aralıkta gastrik mukozal hasara neden olabilir. Latent veya eski peptik ülserleri aktive edebilir. Ne enterik kaplı ne de tamponlanmış preperatlar bu tehlikeye karşı koruyucu değildir.

#### *Kulak*

Aspirin iç kulak üzerine etki ederek kronik veya yüksek doz kullanımında çınlamaya sebep olabilir. İşitme kaybı da görülebilir. Bu etkilerin çoğu ilaç kesildiğinde geri dönmektedir ama kalıcı işitme kaybının bildirildiği vakalarda bulunmaktadır.

#### *Sensitivite reaksiyonları*

Atopik bireylerde (kronik ürtikerli hastaların %20' de) genel popülasyona (%3) göre daha sık rastlanır. Bu reaksiyonlar:

- Bronkospazm: Astım hastalarının %4'ü aspirine karşı sensitivite reaksiyonu geliştirir. Reaksiyon geliştiren hastaların çoğunda nazal polip varlığı bilinmektedir. Bronkospazm ilaç yutulduktan 15-30 dakika sonrasında gelişir ve şiddeti hafif ya da hastanede tedavi gerektirecek derece ciddi olabilir. Hastalar bazen yıllarca sorunsuz bir şekilde aspirin kullandıktan sonra bu sorun ile karşılaşabilir.

- Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar: Bu durum adrenalin(epinefrin), steroidler, antihistaminikler ve genel destek tedavilerinin yardımına ihtiyaç gösterir.
- Ürtiker ve anjiyoödem: Genellikle kronik ürtiker ve kronik rinit şikayetleri olan hastalarda görülür.



Aspirin herhangi başka bir NSAİİ karşı sensitivite gösteren hastalarda kontraendikedir.

## ÖNLEMLER VE KONTRAENDİKASYONLAR

Aspirin aşağıdaki hasta gruplarında çok temkinli kullanılmalıdır.

- Peptik ülser veya GI kanama hikayesi olan hastalarda
- Renal bozukluğu olan hastalarda. Aspirin büyük oranda idrarla atıldığı için bu hastalarda istenmeyen renal etkilerin gelişme riski fazladır.
- Başka bir hastalığa ya da ilaç kullanımına bağlı olarak kanama diyatezi olan hastalarda
- Operasyona gidecek hastalarda: aspirin cerrahi girişim yapılmadan en az 1 hafta önce kesilmelidir. Böylece yeni trombositlerin oluşumuna fırsat verilir.

### Pediyatrik önlemler



CSM (committe on safety of medicines, güvenli ilaç kullanım komitesi) Reye sendromu geliştirme riski yüzünden 16 yaşından küçük çocuklarda aspirin kullanılmamasını önermektedir. Fakat hala juvenil romatoid artrit gibi ciddi hastalıkların tedavisinde bir uzman takibinde kullanılmaktadır.

### Hamilelik ve laktasyon

Düşük doz aspirin gebelikte güvenli gibi görünmektedir. Fakat analjezik veya antienflamatuvar aspirin dozlarının güvenliliği tartışmalıdır.

### İlaç etkileşimleri

Birçok ilaç etkileşimi vardır. Bu yüzden reçete edilmeden ilaç formülü mutlaka kontrol edilmelidir.



Klinik olarak en önemlileri:

- Antikoagülanlarla etkileşim. Trombositler üzerindeki etkileri ve potansiyel GI kanama riskleri yüzünden antikoagülanlarla birlikte kullanılmamalıdır.
- Ürikozurik ilaçlarla etkileşim. Salisilatlar ürikozurik ilaçların etkisini inhibe ettiği için düzenli olarak birlikte kullanılmamalıdır.
- Hipoglisemik ajanlarla etkileşim. Sulfonilürelerin hipoglisemi etkisini güçlendirir.
- Metotreksat (MTX) ile etkileşim. MTX'in renal itrahını azaltarak ve plazma proteinlerine bağlanmasını önleyerek toksisite riskini artırır.

## UYGULAMA YOLLARI

### Oral aspirin

Aspirin genellikle oral olarak alınmaktadır ve tercihan GI tahriş riskini azaltmak için yemeklerle, suyla ya da sütle alınmalıdır.

### Oral preparatlar

Genel kabul gören teoriye göre partikül çapı küçüldükçe emilim hızlanmakta ve sonucunda daha az gastrotoksisite oluşmaktadır. Faka bu teoriyi destekleyecek herhangi bir kanıt yoktur. Normal terapötik dozlarda farklı aspirin formülasyonlarının GI kanama riskini azaltıcı etkileri üzerine yapılmış bir çalışma yoktur: dozu azaltmak kanama riskini azaltılmasında daha önemlidir.

### Tanımlamalar

*Çözünür aspirin BP*: aspirin kalsiyum ve sitrik asit ile kombine edilerek efervesan tabletler, bu tabletlerin suyla reaksiyonu ile de aspirin süspansiyonu elde edilir. Bu yolla daha hızlı bir emilim sağlandığı böylece lokal konsantrasyonun minimize edildiği söylenmektedir

*Tamponlanmış tabletler*: aspirin ve antiasit karışımlarıdır. Teoride gastrik asidite antiasitlerce düşürüldüğü için daha düşük mukozal harabiyet oluşmaktadır. Fakat bu durum araştırmalarla doğrulanmamıştır.

*Enterik kaplı tabletler*: aspirin ortamın daha alkali olduğu ince barsakta salınmaktadır. Bu gastrik mukoza harabiyetini önlese de duodenal hasar riski hala devam etmektedir. Henüz araştırmalarla doğrulanmamıştır.

*Modifiye salınımlı aspirin*: aspirin üzerine uygulanan difüzyon polimer kaplama aspirinin barsakta 4 saat boyunca yavaş yavaş

salınmasını sağlamaktadır. Bunun pek klinik önemi yoktur. Çünkü modifiye salınım sadece günlük 4 g üzeri aspirin dozlarında kan kaybında anlamlı bir azalmaya yol açmaktadır ki bu doz zaten kullanılmamalıdır. Olağan günlük dozu 4-6 saatte bir 300-900 mg aspirin şeklindedir. Dört gram üzeri dozlar bir gün içerisinde verilmemelidir.

### Rektal uygulama

Emilim yavaş ve tam değildir. Daha yüksek dozlara ihtiyaç vardır. Emilim miktarı fitilin rektumda kaldığı süre ile paralel olarak artar.

Her 4 saatte bir 2-3 fitil 24 saatte maksimum 12 fitil uygulanabilir.

## NSAİİ (Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar)

Bunlar zayıf asidik yapıda, proteinlere yüksek oranda bağlanan ve naloksone duyarlı heterojen bir grup ilaçtır. NSAİİ'ler dünyada en çok reçete edilen ilaç grubudur. Günde 30 milyon üzerinde insan NSAİİ kullanmakta ve sadece ABD'de yılda 30 milyon ilaç satılmaktadır. Düzenli NSAİİ kullanan hastaların yarısından fazlası 60 yaşın üzerindedir.

NSAİİ'lar birçok akut ve kronik ağrı tipinde etkilidir ve kanser ağrısı ve artrit tedavisinde ana ilaçtır.

NSAİİ'lar kimyasal yapı benzerliklerine göre sınıflandırılabilirler ama bu onların analjezik etkinlikleri için bir rehber olamaz. Bir hastanın bir ilaç kullanımdan fayda görmediği ve hatta yan etkilerden muzdarip olduğu durumlarda uygun olan ilacı bulmak için 2. hatta 3. ve 4. bir ilacın denenmesi sık rastlanan bir durumdur. Kimyasal yapı farklılıklarını baz alarak ilaç seçimi yapmanın hiçbir rasyonel yanı yoktur.

## ANALJELİK ETKİSİ

### Siklo-oksijenazın

Prostaglandin periferel nosiseptörleri mekanik stres ve histamin, bradikinin gibi ağrı medyatörlerine karşı sensitize ve aktive etmektedir. Prostaglandinlerin üretimi siklo-oksijenaz (COX) enzimi ile katalize edilmektedir. Enzimin COX-1 ve COX-2 denilen iki izoformu vardır. COX-1 normalde birçok dokuda (ör: mide bôbrek trombosit) bulunurken COX-2 ancak

vazoaktif hormonlar, endotoksinler, bazı sitokinler, mitojenler ve büyüme faktörleri ile uyarılma sonrası ortaya çıkar.

COX-1 “yapısal” formken , COX-2 ise “uyarılabilir” formdur.

NSAİİ’ların analjetik etkileri in vitro COX inhibitör güçlerine bağımlı değilken antiinflamatuvar etkileri bağımlıdır. Değişik NSAİİ türlerinin COX1 ve COX2 inhibisyon oranları arasındaki fark bu ilaç tiplerinin değişen yan etkilerinden sorumludur. Güncel kanıtlar NSAİİ’ların antiinflamatuvar ve antinosiseptif aktivitelerinin birbirinden ayrı olduğu sonucunu düşündürmektedir. Fakat bu hipotezi destekleyecek yeterli derecede kanıt yoktur.

NSAİİ’ların analjetik etkileri muhtemelen aşağıdaki olaylarla ilişkilidir.

- COX inhibisyonu. Prostaglandin nosiseptörleri histamin ve bradikinin gibi ağrı medyatörlerine karşı duyarlı hale getirmektedir. NSAİİ’lar COX inhibisyonu ile enflamatuvar durumlardaki ağrıyı azaltmaktadır.
- Endojen opioid sistemi ile etkileşim. NSAİİ’ların oral emilimden sonra MSS’ne ulaştıkları gösterilmiştir. Her ne kadar opioid reseptörleri üzerinde etkileri olmasa da endojen opioid sistemi ile etkileşerek analjeziyi artırırlar.
- Nötrofil aktivasyonunun inhibisyonu. NSAİİ ‘ların antiinflamatuvar ve analjetik etkisinden kısmen sorumlu olabilir.
- Spinal düzeyde aktivite. Bu ilaçların prostoglandin üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak NMDA reseptörleri ve “wind-up” fenomeninin inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Muhtemelen omurilikteki nitrik oksit sentaz inhibisyonu ile ilişkilidir.

## NSAİİ SINIFLANDIRMASI

Günümüzde bu sınıflandırma rölaf COX 1 ve/veya COX 2 inhibisyon kabiliyetine göre yapılmaktadır. İlk bulunan NSAİİ’lar hem COX1 hem de COX 2’yi inhiye etmektedir. COX 1 prostoglandinler üzerinden mukoza ve tombsit fonksiyonlarının sağlanması gibi organizmayı koruyan etkiler oluşturur. COX 2 ise doku hasarının olduğu yerlerde indüklenerek ağrı ve enflamasyonu oluşturur. Bunlar kesin bilgiler değildir çünkü enflame eklemlerin sinoviyumunda COX 1 ekspresyonu olabildiği gibi beyin ve böbrekte de COX 2 normal olarak eksprese edilebilmektedir.

Örnekler:

- COX 1 ve COX 2 inhibisyonu ör. Diklofenak, naproksen
- Sadece COX 2 inhibisyonu ör. Rofekoksib

- Selektif COX 2 inhibisyonu ör. Selekoksib, meloksikam, etodolak

## FARMOKOKİNETİK

Bütün NSAİİ'lar üst GI sistemden pasif difüzyonla oldukça iyi emilirler ve uygulamadan 30 dakika içinde fark edilir plazma düzeylerine ulaşırlar. Birçoğu zirve düzeyine 2 saat içinde ulaşırlar. Değişik preparatlar değişik emilim karakteristikleri gösterirler: birçoğu enterik kaplı veya modifiye salınımlı formlarda bulunurlar.

Bütün NSAİİ'lar serum albumine yüksek oranda bağlanırlar- tipik olarak bu oran >%90. Bağlanmadan kalan ilaç farmakolojik olarak aktif olan kısımdır ve birçok kronik hastalığı olan ve NSAİİ alan hastada serum albumin düzeyleri düşüktür ve bu da aktif ilaç oranında yükselmeye neden olur.

NSAİİ'ların çoğunluğu entrohepatik dolaşıma girmektedir. Bu durum ilaç verilme yolu ile gastropati gelişimi arasında ilişki olmamasını açıklamaktadır.



NSAİİ'lar hastalık modifi edici ilaçlar değildir. NSAİİ'ların bir bireyde morbidite ve mortalite oluşturma potansiyeli ilaç seçimine dayanmaktadır.

## AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIMI

- Romatoid artrit gibi enflamatuvar artropatilerde ve SLE gibi bağ dokusu hastalıklarında
- Kanser ağrısında özellikle kemik metastazında
- Renal ve biliyer kolikte
- Osteoartritte. Gerçi çoğunluğu yaşlı olan bu grup hastada yan etki insidansı daha az olan parasetamolün düzenli kullanımı ilk tedavi seçeneğidir.
- Gut
- Bursit
- Yumuşak doku yaralanmaları (özellikle topikal şekli)
- Postoperatif analjezide oral ve parenteral olarak
- Primer dismenorede: bu muhtemelen PG inhibisyonu veya etkilerinin modülasyonu ile ilişkilidir.
- Bel ağrısında
- Baş ağrısı ve migrende

## YAN ETKİLER VE COXİB'LERİN ROLÜ

NSAİİ'ların en sık yan etkileri GI sistemi üzerinedir: NSAİİ kullanımını bıraktıran en sık sebep dispepsidir. Dispepsi NSAİİ almayan kişilerde de sıklıkla rastlanan bir semptom olmasına rağmen 65 yaş üzerinde NSAİİ kullanan hastalarda kullanmayanlara göre dispepsi riski 2 kat fazladır. NSAİİ'lar çok küçük bir hasta grubunda perforasyonlar, kanama ve obstrüksiyon gibi hayatı tehdit eden gastrointestinal sorunlara yol açarlar. Bu sorunlar sıklıkla herhangi bir uyarı vermeden gelişir ve daha önceki semptomlarla alakalı değildir. İlaçlar yaygın bir şekilde kullanılmaya başladığından beri ciddi yan etkilerden muzdarip hastanede tedaviye ihtiyaç duyan hasta grubu genişlemekte bu da hastalara ve sağlık servislerine anlamlı ekonomik bir yük getirmektedir. Komplikasyonları tedavi etmenin maliyeti GI komplikasyonları önlemek için kullanılan ilaçların (proton pompa inhibitörleri) maliyetlerine ve NSAİİ kullanan karın ağrılı hastaların poliklinik değerlendirme maliyetlerine eklenmelidir.

Gastrointestinal yan etkilerin başlıca COX-1 inhibisyonu ile oluştuğunun ve COX-2 inhibisyonu ile de mukozal korunmanın gerçekleştiğinin açıkça ortaya çıkmasından sonra COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesine yönelik çabalar başlamıştır. Bunlara genel olarak "koksibler-coxibs" adı verilmiştir ve normal dozlarda seçici COX-2 inhibisyonu yaparlar ve böylece COX-1 aracılı yan etkiler minimize edilmektedir.

Coxib'lerin seçicilik derecesi kandaki prostaglandin düzeyleri ile ölçülmektedir. Bir ilacın seçicilik ölçümü IC50 olarak ifade edilir. IC50, COX-2 aktivitesini %50, COX-1 aktivitesini %50 azaltan ilaç konsantrasyonlarının oranıdır. Bu oran büyüdükçe COX-2 seçiciliği artmakta, COX-1 inhibisyonu daha az olmaktadır. Aşağıda sıklıkla kullanılan NSAİİ'ların IC50 oranları verilmiştir.

- Selekoksisib-7
- Rofekoksib-36
- Diklofenak-3
- Indometasin-0.4

### Gastrointestinal etkiler

Aşağıda seçici olmayan NSAİİ'ların mide ve duodenum üzerinde bilinen etkileri yer almaktadır:

- Dispepsi- en sık görülen yan etkidir
- Semptomuz gastrik erozyonlar. Endoskopik olarak NSAİİ kullanan hastaların %20-40'ında gözlemlenir
- Gastroduodenal ulser. NSAİİ kullanan hastalarda endoskopide insidansı %10-30 arasındadır fakat kinikte daha az sıklıkta gözlemlenir
- Gastroduodenal perforasyonlar
- Gastroduodenal kanamalar. Tahmini risk NSAİİ kullanan bireylerde kullanmayanlara göre 3 kat daha fazladır ve yaşla birlikte mortalite artar.

Artritli hastalarda yıllık GI komplikasyon (perforasyon, tıkanma, major kanama) insidansı %1-1.5 arasındadır. Bütün GI olayların (komplikasyonlar+ endoskopide bulunan ülserler) yıllık insidansı %2.5-4.5 arasındadır. NSAİİ GI komplikasyonlarından yılda 16 000 ölüm vakasının olduğu tahmin edilmektedir: Coxibler, non-selektif NSAİİ'lere göre, üst GI olaylarda %50 azalma sağlamaktadır.



**Perforasyonlar ve kanamalar GI sistemin herhangi bir yerinde oluşabilir**

Kronik kullanım aşağıdaki sorunlara neden olabilir:

- İnce ve kalın barsak striktürleri, özellikle modifiye salınımlı preparatların bir yıl ya da daha fazla süre ile kullanımını takiben. Barsak tıkanması geri dönüşümsüz olarak bu striktürlerin bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkabilir.
- Var olan kolitin alevlenmesi
- De novo kolitin ilerlemesi
- “NSAİİ enteropatisi” protein kaybı, hipoalbuminemi, düşük derecede enflamasyon ve mikroskopik kanama

GIS'de oluşan bu hasarların etyolojisi aşağıdaki mekanizmalarla açıklanabilir:

- Koruyucu bariyerlerde azalma: mide, mukus ve bikarbonat üretiminde ve mikrovasküler kan akımının düzenlenmesinde görev alan prostoglandinleri üretir. Bu koruyucu bariyer zayıfladığında, mukoza H iyonları hasarına daha duyarlı hale gelir.
- Barsak geçirgenliğinde artış: NSAİİ'ler emilim sırasında oksidatif fosforilasyonu bozarak enterosit mitokondirilerine hasar verirler. Toksik oksijen radikallerinin oluşumu doku hasarına ve barsak geçirgenliğinin artmasına neden olur.

Benzer mekanizmalar kalın barsağın luminal toksin ve bakteriler tarafından indüklenen ikincil hasarlara duyarlılığını artırır.

#### *NSAİİ ile indüklenen barsak hasarının önlenmesi*

- Daha düşük GI toksisitesi olan non-selektif COX inhibitörü veya coxib reçete et
- İlacı mümkün olan en düşük dozda ve mümkün olan en kısa zaman için reçete et
- Kronik kullanımın zorunluğu olduğu durumlarda gözlem altında tut
- Mümkünse yüksek riskli bireylerde daha az toksik başka bir ilaç grubu kullan (ör. Osteoartritte parasetamol)
- Hasta takiplerinde hastayı barsak semptomları açısından sorgula, ve belirti varlığında ilacı kesmeyi ya da değiştirmeyi düşün. Fakat peptik ülserin genellikle sessiz seyrettiğini de unutma.
- Yüksek riskli bireylerde NSAİİ ile birlikte misoprostol ve/veya H<sub>2</sub> reseptör blokörleri veya proton pompa inhibitörü reçete et

#### *Toksisite*

- Minimal toksisitesi olanlar: Selekoksib, rofekoksib
- Düşük barsak toksisitesi olanlar: Ibuprofen, diklofenak
- Orta toksisitesi olanlar: Ketoprofen, flurbiprofen
- Oldukça yüksek toksisitesi olanlar: Azapropazon, ketorolak

#### **Hematolojik etkiler**

Aktifleşen trombositler tromboksan A2 sentezlerler. Bu reaksiyon COX-1 aracılığı ile gerçekleşir ve trombozu sağlar. Bu yüzden seçici olmayan NSAİİ kullanan hastalarda trombosit agregasyonu inhibe olur ve sonucunda kanama zamanında uzama gözlenir. Bu etki etkili kan NSAİİ düzeyleri devam ettikçe sürer. Fakat aspirin kullanımında gelişen trombosit fonksiyon bozukluğu trombositlerdeki COX-1'in asetilasyonu nedeni ile geri dönüşümsüzdür.



NSAİİ'ler vücuttan atılana kadar kanama zamanının uzamış halde kalacağı akılda tutulmalıdır. Bu durum ilacın yarı ömrü süresince devam eder. Bu yüzden herhangi bir cerrahi girişim yapılmadan önce gerekli sürenin geçmesine dikkat edilmelidir.

Yaşlı hastaların birçoğu ya da kronik hastalığı olan bireyler miyokardiyal enfarktüs veya inme gibi vasküler komplikasyonları önlemek için günümüzde düşük doz aspirin (75-325 mg) kullanılmaktadır. Trombosit agregasyonunu azaltarak vasküler koruyuculuk sağlamak için, tromboksan üretiminin % 90'ından

fazlası inhibe edilmelidir. Aspirin düşük dozda minimal GI yan etki ve kanama riski taşır. Bunun yanı sıra seçici olmaması nedeniyle COX-1 ve COX-2 inhibisyonunda bir denge sağlar.

#### **Endotel hücreleri**

Bu hücreler PGI<sub>2</sub> sentezlerler (reaksiyon COX-2 tarafından gerçekleştirilir). PGI<sub>2</sub> ise trombosit agregasyonunu inhibe ederek ve vazodilatasyonu sağlayarak antitrombotik etkiler gösterir.

Selektif COX-2 inhibitörleri bu yüzden protrombotik etkiye sahiptirler ve teorik olarak kanser ve bağ dokusu hastalığı gibi trombotik komplikasyonlara yol açan hastalığı olan bireylerde tehlikeli olabilirler.



**Riski dikkatlice tart: Bu durumlara sahip olan her bireyde her NSAİİ'nin riskini ayrı ayrı tart. Düşük doz aspirin ve coxib kombinasyonları günümüzde denenmektedir.**

#### **Renal etkiler**

Böbrekler üzerinde NSAİİ'ların birçok yan etkisi vardır fakat oldukça nadir görülürler. Böbrekler PGI, PGE, ve bazı PGF<sub>2</sub>α moleküllerini üretirler. Bunlar böbrek kan akımının, glomerüler filtrasyon hızının, renin salınımının, idrar konsantrasyon mekanizmalarının ve idrar sodyum potasyum atılımının lokal düzenlenmesinde görev alırlar. Sağlıklı bireylerde prostaglandinler böbrek fonksiyonların düzenlenmesinde major rolü oynamazlar ama hacim azalması gibi renal hemodinamiklerinin etkilendiği durumlarda oldukça önemlidirler. NSAİİ'lerin istenmeyen etkileri prostoglandin sentezinde azalmanın sonucudur ve aşağıda özetlenmiştir:

- Akut reversibl vazomotor renal yetmezlik: prostoglandinler venodilatasyonu sağlayarak renal perfüzyonu korurlar
  - Renal ekskresyonu etkiler
    - Su
    - Sodyum
    - Potasyum
- Su ve tuz tutulumuna ve ayak bileği ödemeine sebep olur
- Etkileşim
- Antihipertansif tedavi
  - Diüretik tedavi
- Akut intersitsiyel nefrit (böbrek yetmezliği ile birlikte veya değil)
  - Nefrotik sendrom (intersitsiyel nefrit veya böbrek yetmezliği ile birlikte veya değil)



- Kronik renal hasar “analjezik nefropatisi”

NSAİİ kullanan hastalarda renal yan etki frekansı %1-5 civarında tahmin edilmektedir: coxiblerin renal yan etki açısından bir avantajı yoktur. Renal yan etkiler açısından riskli olan hastalar belirlenmeli ve NSAİİ kullanımı süresince dikkatli takip edilmelidir. Bütün hastalar doktoruna danışmadan bitkisel veya alternatif tıp ilaçlarını kullanmamaları için uyarılmalıdır.

### MSS etkileri

NSAİİ'lerin kan beyin bariyeri geçtiği bilinmektedir ve oldukça geniş MSS yan etkileri vardır. Bunlar arasında:

- Baş ağrıları
- Parkinson hastalığının alevlenmesi (sulindak, naproksen, flurbiprofen kullanımı ile)
- Ekstrapiramidal semptomlar: Okulogrik krizler, tremor ve distonik reaksiyonlar
- Konfüzyon (özellikle indometasin ile)
- Kognitif bozulma
- Sersemlik (en sık indometasin ile)

### Respiratuvar etkiler

Astımı olan hastalarda NSAİİ'ler bronkospazm episodunu tetikleyebilir. Aspirin- duyarlı astımı olanlarda bu durum daha sıktır. Rofekoksib ile oluşmaz ve kolin salisilat kullanımında hiç bildirilmemiştir.

### Hamilelik ve laktasyon

Hamilelikte NSAİİ'ye özgü riskler mevcuttur. Üçüncü trimesterde kullanımı yenidoğanda duktus arteriosus'un erken kapanmasına neden olabilir. Rahim kasılmaları doğum eylemi esnasında inhibe olabilir. Anne sütünde ıtrahı yenidoğanda siyanotik krizlere yol açabilir.

---

## ÖNLEMLER VE KONTRAENDİKASYONLAR (Tablo 6.2)

Aşağıdaki durumlar hastanın NSAİİ yan etki riskini artırır.

- İleri yaş: GI yan etkilerin gelişmesinde bağımsız bir risk faktörüdür ve ölümcül kanamalar genellikle bu yaş grubunda görülür. 75 yaş üzerinde risk beş kat artar. Renal komplikasyonlar da daha sıktır

**Tablo 6.2 NSAİİ etkileşimleri**

Etkilene ilaç	Etkiler
Antikoagölanlar, Warfarin	Metabolizmasının inhibisyonu
Antidiyabetikler, sülfonilüreler	Etkinliğinin artması
Antiepileptikler, fenitoin	Etkinliğinin artması
Antihipertansifler	Etkinin antagonize edilmesi, hiperkalemi riski, kaptopril uygulandığında artmış renal yetmezlik riski
Kardiyak glikosidler, filtrasyon	Kalp yetmezliğinin kötüleşmesi, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve artmış digoksin konsantrasyonu
Diüretikler, etki	Artmış nefrotoksisite riski ve diürezde azalma
Metatoksat	Atılımın azalması

Kaufman ve Jahemer 1996, pharmacology in the practice of anaesthesia  
Edward Arnold'ın izniyle

- Daha önceden peptik ülser hikayesi olması
- Kortikosteroid kullanımı: peptik ülser riskini dörde katlar
- Antikoagölan kullanımı: NSAİİ başlandığında hastanın kanama riski çok yüksektir
- Uzun dönemli NSAİİ kullanımı hem GI hem de renal yan etki insidansını artırır
- Diüretik kullanımı ve diğer tuz kaybettirici durumlar, NSAİİ'ların renal komplikasyon olasılığını artırır
- Asitli veya asitsiz hepatik siroz durumları hem renal hem de hepatik komplikasyon riskini artırır
- İleri ateroskleroz: renal komplikasyonlar daha olası hale gelir ve kardiyak hastalığı olanlarda kanama riski artar
- Renal yetmezlik
- Konjestif kalp yetmezliği: akut tübüler nekroz riskini artırır
- Miyeloma: bu hastalarda renal yetmezlik riski daha yüksektir (miyeloma böbreği)

**Hatırlatma:** NSAİİ kullanan hastalar GI kanama açısından diğer risk faktörlerine sahip olabilir. Örneğin kronik alkolik hastalığı olanlar, 80 yaşından büyük olup SSRI kullanan hastalar gibi

## İLAÇ UYGULAMA YOLLARI

### Oral

En sık kullanılan yoldur. Akut ve kronik kullanımda tercih edilirler. NSAİİ toksisitesinin olası olduğu bütün durumlarda (mesela renal yetmezlik gibi) hastalar yakından takip edilmeli ve gerekli olduğunda doz azaltulmasına gidilmelidir.

### Rektal

NSAİİ supozitivar kullanımında aşağıdaki durumların gözlemlenebileceği unutulmamalıdır:

- Rektal irritasyon (tahriş)
- Proktit
- Rektal ülserasyon
- Striktür oluşumu

Rektal doz %30-40 daha fazla verilmelidir çünkü bu uygulama şeklinde biyoyararlanım düşüktür

### Parenteral

Diklofenak, ketoprofen, tenoksikam ve ketorolak enjeksiyon yolu ile uygulanabilir. İlk ikisi doku hasarını minimize etmek için derin kas içi enjeksiyonu şeklinde uygulanmalıdır. Ketorolak SC ve IV olarak verilebilir fakat parenteral kullanım süresi 2 gün geçmemelidir ve kanama bozukluğu olanlarda kullanımı kesinlikle kontraendikedir.

Intramusküler NSAİİ aşağıdaki durumlarda kullanılır

- Postoperatif ağrının kontrolü
- Renal kolik tedavisinde

**Hatırlatma:** Eğer hasta oral alabilecek durumda ise NSAİİ'lerin intramusküler verilmesinin analjezi başlama süresi açısından herhangi bir avantajı yoktur. IM/SC diklofenak hem ağrılıdır hem de abse oluşumuna neden olabilir.

### Topikal

Örnekler: benzidamin, diklofenak, felbinak, ibuprofen, ketoprofen ve piroksikam

Bir ilaç sistemik etki yerine lokal subkutan konsantrasyonlarının yüksek olmasının istendiği durumlarda topikal olarak verilir. Bu yolla uygulamanın daha az GI yan etkiye neden olduğu konusunda kanıtlar vardır. Bu lokal "lokal artmış topikal erişim" kavramı ile açıklanmaktadır. İlaç

hedef dokuya direkt diffüzyon ile ulaşarak burada oral veya parenteral uygulamalardan daha yüksek konsantrasyonda birikir. İlacın konsantrasyonu deride ve komşu yapılarda (örn: kaslarda) daha derin dokulardan (örn: Sinovyum) daha yüksektir. Bu yüzden topikal NSAİİ'lerin artrit durumlarından ziyade yumuşak doku yaralanmalarında ağrılı bölgeye uygulanmaları daha uygundur. Sadece akut ağrı durumlarında araştırılmışlardır.

NSAİİ'ler hasarlı ve sağlıklı cilt bölgelerinde ve bilinen hipersensitivitesi olan bireylerde uygulanmamalıdır. Cilt reaksiyonları nadirdir.

**Piroksikam 20 mg.** Felden melt tabletleri dil üzerine yerleştirildiklerinde hızla çözünürler ve emilim bu sıvı yutulduğunda GI sistemde gerçekleşir. Fentanil pastillerine veya dil altı ilaçlarına benzemezler ve hastanın bir yarar görebilmesi için tükürük ile birlikte yutması gereklidir. Güçsüz hastalarda ve tablet yutmayı sevmeyen bireylerde avantaj sağlarlar.





# LOKAL ANESTEZİKLER

Lokal anesteziğin  
kullanımı 104  
Lokal anesteziğin  
özellikleri 105  
Lokal anesteziğin  
toksikitesi 106  
Sık kullanılan lokal  
anesteziğin 110  
Değişik ilaç uygulama  
şekillerini takiben plazma  
konsantrasyonları 113

Lokal anestetikler aksiyon potansiyelinin yayılmasını inhibe ederek geri dönüşümlü lokal analjezi sağlayan bir grup bileşiktir. Hastanın bilinç düzeyi üzerinde etkileri yoktur. Geri dönüşümlü olması kullanılabilirliğinin anahtar noktasıdır: birçok ilaç lokal anestetik özelliğe sahiptir, fakat sinir hasarına yol açmaktadırlar. Lokal anestetiklerin nasıl etki gösterdiği hala tam olarak çözülememiştir. Fakat içeri sodyum akımını ve sonrasında sinir uçlarının depolarizasyonunu inhibe ettiği ve böylece duysal, motor ve otonomik liflerde sinir iletimini inhibe ettiği bilinmektedir. Lokal anestetiklerin nasıl etki gösterdiği bütün uyarılabilir membranları etkileyebilmesi onların kardiyak ve MSS toksitesini açıklamaktadır. Yan etkileri hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir çünkü sonuçları ölümcül olabilir.

### LOKAL ANESTEZİKLERİN KULLANIMI

Yapısal olarak lokal anestetikler lipofilik aromatik kısım, ara zincir, ve hidrofilik amin grubundan oluşan temel bir kalıba sahiptirler. Ara grup ya bir amid ya da bir ester bağ içerir. Bu iki bağ, bu ilaçların iki ana sınıfına ismini vermekte ve klinik farmakolojileri arasında önemli farklar bulunmaktadır.

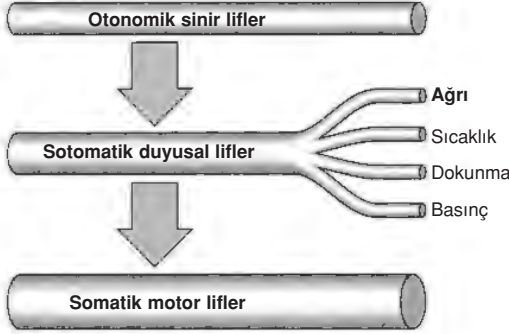
Lokal anestetiklerin klinik açıdan önemli olan farmakolojik etkileri aşağıda özetlenmiştir.

- Her tip sinir lif ve sinir uçlarında iletimin geri dönüşümlü bloke edilmesi
- Düz kas gevşemesi ve örneğin sonrasında vazodilatasyon
- Kardiyak iletimde kinidin benzeri etki ( membran stabilizasyonu)
- MSS üzerinde hem uyarıcı ( konvülsiyonlar) ve hem de baskılayıcı (koma) etkilerinin bir karışımı vardır, baskın etki kullanılan doza ve ilaç tipine göre oluşur.

Lokal anestetikler bütün sinir liflerini etkilerler fakat en küçük çaplı sinirler lokal anestetiklerin etkisine en duyarlıdır. Buradan da ilk olarak otonomik sinir liflerinin , sonra ağrıyı taşıyan duysal sinirlerin ve en son olarak ta somatik motor liflerin blokaja uğrayacağı sonucuna varılır (Şekil 7.1).

Lokal anestetik solüsyonunun konsantrasyonu ve ilaç tipi de blokaja uğrayacak sinir tiplerini etkiler. (Tablo 7.1). Mesala %0.75'lik bupivakain tam motor blokaja sebep olur.





Şekil.7.1 Lokal anestezi blokajına sinir liflerin duyarlılığı, en hassas lifler otonomik sinir lifleridir.

Tablo 7.1 Ester ve amidler arasındaki farklar

Amidler	Esterler
Ör. Bupivakain, lidokain, prilokain, ropivakain, levobupivakain	Ör. Ametokain, kokain, prokain hidroklorid
En sık kullanılan enjekte edilebilir anestezişler	En sık kullanılan topikal anestezişler
Karaciğer amidazı ile metabolize edilirler	Doku esterazı ile metabolize edilir
Etkisi ilacın sistemik kan dolaşımına geçmesi ile sonlanır bu yüzden etki süresi lokal kan akımına bağlıdır	Metabolizma ile etki sonlandırılır, esterazlar karaciğerde sentezlendiği için karaciğer yetmezliğinde etki süresi uzar
Düşük allerji insidansı	Yüksek allerji insidansı

## LOKAL ANESTEZİKLERİN ÖZELLİKLERİ

### POTANSI

Lokal anesteziş bir ajanın potansı labratuvarda direkt olarak ilacın yağda çözünürlüğüne bağlıdır çünkü ilaç etkili olabilmek için % 80 i lipitten oluşan sinir membranına nüfuz edebilmelidir. Klinik kullanımda ise hem potansı hem de ilacın etki süresi ilacın lokal kan akımını etkileyecek olan vasodilatatör özelliklerine bağlıdır.

**Etki süresi**

Lokal anesteziğin etki süresi aynı zamanda ilacın proteine bağlanma derecesinden etkilenir. Çünkü proteine bağlanma derecesi sinir membranı reseptör bölgelerinde ilaç salınma hızını kontrol etmektedir. Bupivakain gibi proteinlere yüksek oranda bağlanan bir ilaç yavaşça salınacak böylece prilokainden daha uzun bir analjezik etki gösterebilecektir.



Yüksek oranda proteinlere bağlanan ilaçların aynı zamanda yan etki sürelerinde uzundur. Bupivakain gibi % 96 oranında proteinlere bağlanan bir ilaç intravenöz bölgesel anestezide (ör Bier's blok) kontraendikedir çünkü turnike hatalarını takiben bupivakainin genel dolaşıma kaçması ölümcül kardiyak toksisitelere yol açar.

**Vazokonstriktörlerin eklenmesi**

Vazokonstriktör ilaçlar bazen lokal anestetiklere etki sürelerini uzatmak için eklenirler. Lokal anestetiklerin vazodilatör etkilerini ortadan kaldırır. Böylece:

- İlaç sinir kılıfı ile daha uzun temas halinde kalır ve daha fazla lokal anestetik burada emilir.
- Lokal anestetiklerin genel dolaşıma geçme hızı ve dolayısı ile metabolizması yavaşlar.

Vazokonstriktörler vazodilatör etkiler belirgin olan kısa etkili lokal anestetik ilaçlarla kullanıldığında daha büyük etki gösterirler, örneğin, lidokainin etki süresi oldukça artarken prilokain bu durumdan çok az etkilenmektedir. Felipressin ve adrenalin(epinefrin) İngiltere de en yaygın kullanılan vazokonstriktörlerdir.

**Adrenalin (epinefrin)**

5 µg/ml (1:200 000) konsantrasyonda eklenir

**Felipressin**

Hipofizer oksitosin hormonunun bir analogudur. Hiçbir adrenerjik etkisi yoktur ve lokal vazokonstriksiyonu hormonal mekanizmalarla gerçekleştirir.

**LOKAL ANESTEZİKLERİN TOKSİSİTESİ**

Lokal anestetiklerin en istenmeyen etkileri, bu ilaçların yüksek plazma konsantrasyonlarından kaynaklanan MSS ve/veya kardiyak

toksisitedir. Yüksek plazma konsantrasyonları şu durumlarda oluşur:

- Bolus tarzında ilaç direkt olarak genel dolaşıma verildiğinde, örneğin istemeyerek yapılan IV enjeksiyonlar, Bier's bloğunda turnike hatası, vasküler bir alana sızıntı.



Lokal anestetiklerin intramusküler enjeksiyonu bu ajanlarca oluşturulan toksisitenin en sık nedenidir.

- Çok yüksek dozda ilaç uygulandığında. Belirlenmiş güvenli doz aralıkları sadece bir rehberdir ve bu aralıklardaki doz uygulamalarında bile toksisite ile karşılaşılabilir.
- İlaç metabolizmasında bozukluk olması; bu durum hepatik fonksiyonları bozuk olan veya hepatik kan akımı düşük olan hastalarda karşımıza çıkabilir.

Lokal anestetiklerin diğer yan etkileri:

- İlaç alerjisi/ hipersensitivite reaksiyonları
- Lokal anesteziğin yanlış vücut bölümüne verilmesi:örneğin epidural uygulama için uygun olan doz eğer subaraknoid aralığa verilirse ilacın kranial göçü medüller kardiyak ve solunum merkezlerinin baskılanmasına ve sonucunda kalp ve solunum durmasına yol açar.
- Lokal anestetik solüsyonundaki katkı maddelerinin yan etkileri

### MSS etkileri

Bunlar doza bağımlı olarak oluşur. Toksik doz aralığının en alt sınırındaki dozlarda hastalar MSS uyarılma semptomları gösterirler: hastalar kendilerini endişeli, gergin, kaygılı, huzursuz, sinirli, konfüze ve disoriyente hissedebilir. Bazı hastalar nöbet geçirebilirler.

Daha yüksek dozlarda hastalar MSS depresyon belirtileri gösterirler: uyuşukluk ve sonunda solunum durması gerçekleşir.

Sabit bir toksisite modeli yoktur ve mesela lidokainin MSS uyarıcı etkisi geçici iken depresyon yapıcı etkisi önemlidir Ropivakainin MSS toksisitesi tipik frontal lob somatosensoral nöbetlere benzer, ör. Bağıрма, sinirlilik ve aşırı endişe hali

### KVS etkileri

Lokal anestetikler klas 1 antiaritmik ajanlarla ( prototip,kinidin) bazı ortak özellikleri paylaşırlar ve bu yüzden yüksek dozlarda kardiyak kas kasılabilirliğini baskılayarak hipotansiyon ve kardiyak yetmezliğe sebep olabilirler. Gelişen aritmiler tedavi edilmezse kalp durmasına yol açarlar. Bu anlamda

bupivakain en önemli ilaçtır ve ilaç toksisitesi lokal anesteziğin kardiyovasküler ve solunum sistemindeki diğer farmakolojik etkileri ile belirginleşebilir.

## TOKSİSİTENİN TEDAVİSİ

Lokal anestezi kullanan her klinisyen istenmeyen ilaç reaksiyonları ile baş edebilmelidir. Nöbetlerin ve aritmilerin spesifik tedavisini yapabilmeli ve diğer genel destek önlemlerini alabilmelidir.

### Görülme sırasıyla toksisite belirtileri

#### *Hafif-orta toksisite*

- Ağız çevresinde karıncalanma
- Metalik tad
- Çınlama
- Konuşmanın peltekleşmesi
- Sersemlik hissi
- Bağırma/sinirlilik (ropivakain)

#### *Orta toksisite*

- Bilinç düzeyinde baskılanma
- Nöbetler
- Koma

#### *Ciddi, ölümcül toksisite*

- Hipotansiyon
- Aritmiler
- Kardiyak arrest
- Solunum arresti

Orta/ciddi toksisite IV uygulamayı veya doz aşımını takiben sanyeler içinde gerçekleştirilir.

- Vazodilatasyon ve hipotansiyon. İntraspinal lokal anestezi kullanıldığında sempatik vazomotor sinirler blokaja uğramakta bu da belirgin bir hipotansiyona yol açmaktadır- bu risk intratekal blokajda en yüksektir. Bu istenmeyen yan etki, koruyucu önlemlerin örn IV sıvı alınmasına, aktif moniterizasyona ve bazen de spesifik tedavilere ihtiyaç gösterir.
- Solunum baskılanması: intraspinal lokal anestezi uygulamalarında doz aşımını takiben görülebilir. İlacın kranial yayılımı beyin sapındaki solunum ve kardiyak merkezleri bloke eder: destek tedavisi (IV sıvı, entübasyon, yapay solunum) zaman kaybetmeden uygulanmalı ve lokal anesteziğin etkisi ortadan kalkana kadar devam edilmelidir.

### Katkı maddelerinin etkileri

#### *Vazokonstriktörler*

Intravasküler kompartmana uygulandıklarında aritmilere ve hipertansiyona yol açabilirler: Bu epidural uygulama sırasında kazara intravenöz enjeksiyon yapılması durumlarında karşımıza çıkabilir.



Vazokonstriktör içeren solüsyonlar parmaklar, kulaklar, burun ve penis gibi tek kaynaktan beslenen bölgelere asla uygulanmamalıdır çünkü iskemik hasara ve hatta kangrene sebep olabilirler. Bu solüsyonlar aynı zamanda asla sistemik olarak uygulanmamalıdır.

#### *Diğer katkı maddeleri*

Lokal anestetik preparatları bakteriyostatik ajanlar (ör. Metilparaben) ve koruyucular (ör. Bisülfid) içerebilirler ve bunlar nörotoksositeye neden olabilirler.

### Lokal etkileri

Lokal anestetikler deriye nüfuz ettiklerinde geçici bir yanma ve batma hissi oluştururlar. Lidokainin yüksek doz intratekal uygulaması nörotoksiktir.

## ÖNLEMLER VE KONTRAENDİKASYONLAR

- Lokal anestetikleri kullanan kişi onların klinik farmakolojisine ve kullanımındaki potansiyel problemlere aşina olmalıdır
- Lokal anestetikleri enjekte ederken klinisyen kan damarına giriş yapılmadığından emin olmalıdır.
- Bireye göre güvenli lokal anestetik doz aralığı hesaplanmalıdır: örneğin ilaç metabolizması azalacağından çok yaşlı bireylere ve hepatik hastalığı olanlara azaltılmış doz uygulanmalıdır.
- Kardiyak hastalığı olan veya kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili diğer hastalığı olan(ör. Diabet) bireylerde vazokonstriktörler daha tehlikelidir bu yüzden kullanımına dair yarar/risk oranları iyice tartılmalıdır.
- Enfekte/enflame dokulara lokal anestetik enjekte edilememeli, çünkü emilim bu alanlarda oldukça artmıştır
- Travmatize deri bölgelerine lokal anestetik uygulandığında hızlı bir emilim ve sonucunda toksik doz aşımı görülebilir.

**Hamilelik**

Bütün lokal anestezikler plasentayı geçebilir ama fetusa ulaşan miktar ilacın uygulama yolu, tipi ve uygulanan dozu ile ilişkilidir. Deneyimli bir klinisyen hastası ile birlikte bu kararı vermelidir. Bupivakain gebelerde plasentayı en az miktarda geçen lokal anestezik olduğu için tercih edilir. Annesine doğum esnasında mepivakain veya lidokain uygulanan bebeklerde bazı nöro-davranışsal değişiklikler bildirilmiştir.

**SIK KULLANILAN LOKAL ANESTEZİKLER****ESTERLER****Kokain**

Sinir uçlarında noradrenalin geri alımını bloke ederek vazokonstriksiyona yol açan tek lokal anesteziktir. Bu aynı zamanda dolaşımdaki katekolaminlerin etkisini de güçlendirir. Kokain genel dolaşıma ulaşınca MSS ve KVS uyarımına yol açar (bağımlılığı iyi bilinen ilaçlarından). Günümüzde topikal olarak çoğunlukla kulak burun boğaz cerrahisinde kullanılır. **Maksimum önerilen dozu 3 mg/kg kadardır.**

**Topikal tetrakain (ametokain-ametop)**

Venöz girişim öncesi lokal anestezi için kullanılan bu jel %4 tetrakain (ametokain) içerir. Mukus membranlardan hızlıca emilebildiği için yalnızca sağlıklı sağlam cilt üzerine uygulanmalıdır.

**Kontraendikasyonlar**

- Yaralı, enflame deri veya mukus membran üzerine uygulanmamalı örneğin bronkoskopi veya sistoskopi yaparken anestezi sağlamak için kullanılırsa ciddi toksisite riski içerir.
- Bir aylıktan küçük veya prematür yenidoğanlar

**Uygulama**

Venöz girişimin planlandığı bölgeye 30-45 dakika öncesinde EMLA krem gibi uygulanır.

**AMİDLER****Lidokain**

Kullanımdaki en eski amid anesteziktir. Belirgin bir vasodilatasyon etkisi ve kısa etki süresi olduğu için genellikle adrenalin eklenerek kullanılır.

**Uygulama yolları**

Subkutan uygulama, periferik sinir blokları, intraspinal anestezi, mukus membran anestezisi için jel olarak (örneğin üriner kateterizasyon için uretral anestezi)

**Analjezi başlangıcı**

Göreceli olarak hızlıdır, infiltrasyondan sonra 3-5 dakika içinde başlar

**Analjezi süresi**

Sade lidokain orta etki süreli iken; adrenalin eklenmesi ile etki süresi uzun hale gelmektedir. Adrenalin lidokainin intravenöz uygulamasında etki süresini etkilemediği gibi oldukça tehlikeli olabilir.

**Maksimum önerilen doz sade lidokain solüsyonları için 3 mg/kg, adrenalin ilaveli solüsyonlar için 6 mg/kg'dır.**

**Lidokain yamaları**

Bunlar 10x14 cm büyüklüğünde %5 lidokain (total 700 mg) içeren, polietilen yapışkan yamadır. Postherpetik nevraljinin tedavisinde kullanılmaktadır. Özellikle allodininin ve dokunmakla artan semptomların belirgin olduğu diğer lokal periferik nöropatik ağrı sendromlarının tedavisinde faydalı olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır.

Deri tahrişi veya yama bölgesinde kızarıklık gibi minör yan etkiler bildirilse de bu etkiler plasebo yamaların uygulandığı bölgelerde karşımıza çıkmaktadır. Birden fazla yama aynı zamanda kullanılabilir ama bu esnada toksisite belirtileri açısından hasta monitörlene edilmeli ve eş zamanlı 3 taneden fazla lidokain yaması kullanılmamalıdır.

**Prilokain**

Anestezik etkisi lidokaine eş güçtedir fakat lidokaine göre daha az toksik ve daha zayıf bir vazodilatatördür. Yüksek dozlarda (>10 mg/kg) metabolitlerinden biri methemoglobinemiye yol açar. Bu etki genellikle belirgin değildir ve yeni doğanlarda daha sıklıkla görülür. Gerekliğinde 1-2 mg/kg metilen mavisi ile tedavi edilebilir.

**Uygulama yolları**

Sinir blokajı, subkutan infiltrasyon, ve spinal anestezi için kullanılabilir. Düşük toksisitesi nedeni ile intravenöz bölgesel anestezide (Bier's blok) tercih edilen ilaçtır.

Analjezik etkisi infiltrasyonu takiben 2 dakika içinde başlar ve yaklaşık 1-2 saat kadar sürer.

**Maksimum önerilen doz: sade solüsyonlarda 6 mg/kg; adrenalinli solüsyonlarda 8 mg/kg kadardır.**

**Bupivakain**

En uzun etkili lokal anesteziktir. Cerrahi girişimi takiben rejyonel anestezi (ör. epidural) uygulamasında tercih edilir. Böylece uzun süre devam analjezik etkisi ile postoperatif iyileşmeye yardımcı olabilir. Dokulara yüksek affinite ile bağlandığı için yan etki süreleri de oldukça uzundur. Kullanımı ile ilişkili en büyük tehlike olası bir kardiyak toksisitedir ve diğer lokal anesteziklerle de görüldüğü gibi kardiyak depresyona, ventriküler taşikardilere ve fibrilasyonlara sebep olabilir.

**Uygulama yolları**

Infiltrasyon, sinir blokları, intraspinal teknikler



Bupivakainin intravenöz bölgesel anesteziye kullanımı kontraendikedir.

Analjezin başlaması göreceli olarak yavaştır ve yaklaşık 10 dakikaya kadar uzar. Etki süresi uzundur ve 4-6 saat kadar sürmesi olağandır.

Maksimum önerilen doz : Sade solüsyonlar için 2mg/kg; adrenalinli solüsyonlar için 3 mg/kg; infüzyon veya epidural uygulamalar için 2 mg/kg'lık doz 4 saatten daha uzun süre uygulanmamalıdır.

**Levobupivakain**

Bupivakainin S(-) izomeridir ve MSS ve KVS toksisitesi rasemik karışımlardan daha azdır. Motor blokajı daha zayıftır ve etki süresi bupivakainden daha kısadır.

Maksimum önerilen doz 2 mg/kg'dır (Bu konuda daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır)

**Ropivakain**

Uzun etkili amino anesteziktir, bupivakainin uzun etki süresi daha geniş güvenli doz aralığı ile birleştirilmiştir. Bupivakain ile benzer şekilde ve yollarla uygulanır, ve benzer etki başlama ve analjezi süreleri vardır. Fakat daha küçük dağılım hacmine, daha yüksek klirens ve daha kısa yarı ömre sahiptir. Ropivakain bupivakaine göre 2-3 kat daha az yağda çözünür.

**Bupivakainden bazı farklılıkları**

- Spinal anesteziye kullanıldığında bupivakainden daha az potentdir (%75 ropivakain, %0,5 bupivakaine eşdeğerdir) fakat bu fark obstetrik anesteziye belirgin değildir.
- Ropivakain ile motor blokaj geç başlar, daha zayıftır ve daha kısa sürelidir.



- Ropivakain düşük dozlarda kullanıldığında vazokonstriktör etkiye sahiptir ve adrenalin eklenmesi blokaj süresini uzatmaz

#### *Ropivakain'in avantajları*

- Bupivakainin yarısı kadar kardiyotoksiktir: bupivakaine göre daha az direkt inotropik ve disritmik etkileri vardır
- Kazara doz aşımında bupivakaine göre mortalitesi daha düşüktür: ilk olarak hayvan çalışmalarında gözlenen bu etki daha sonra klinik kullanımda da doğrulanmıştır.
- MSS ve KVS üzerindeki toksik etkileri bupivakaine göre daha kolay geri döndürülebilir: bu muhtemelen bupivakainin yüksek oranda proteinlere bağlanmasından kaynaklanır
- Güvenli doz aralığı aşıldığında MSS toksisite belirtileri KVS belirtilerinden daha önce ortaya çıkar : bu durum bupivakainde tam tersidir ve ropivakain için daha geniş güvenli doz aralığı sağlar
- Bupivakainden daha az nörotoksiktir.
- Gebelikte MSS ve KVS toksisitesi artmaz

#### *Maksimum önerilen doz 3 mg/kg dır, bununla birlikte daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır*

Ropivakain ve levobupivakain devamlı infüzyona veya çoklu blokaja veya brakial pleksus gibi büyük sinir pleksuslarının blokajında olduğu gibi büyük lokal anestezi hacimlerine ihtiyaç duyulduğu klinik durumlarda tercih edilmektedir.

#### **Uygulama yolları**

Infiltrasyon, intraspinal, sinir blokları

Üreticiler tarafından önerilen maksimum dozu yoktur.

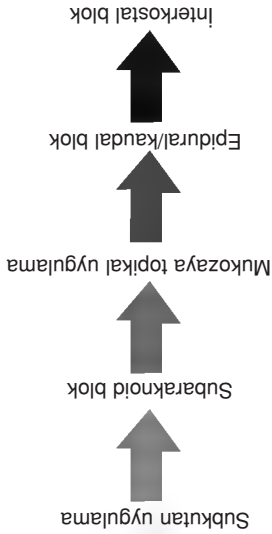
#### **DEĞİŞİK İLAÇ UYGULAMA ŞEKİLLERİNİ TAKİBEN PLAZMA KONSANTRASYONLARI**

Sabit dozun farklı yollarla uygulanmasını takiben plazma konsantrasyonları en düşükten en yükseğe Şekil 7.2 de verilmiştir.

#### **EMLA Krem**

Cilt, ilaçların nüfuz etmesini önleyen etkili bir bariyerdir (bkz Bölüm 3) ve topikal bir emülsiyonun emilip etki gösterebilmesi için içinde en az yüksüz baz formunda % 20 lokal anestezi içermesi gereklidir. Ötekitik bir karışım bileşenlerinden daha düşük

Çilde topikal uygulama



**Sekil.7.2** Farklı yollarla, belirli dozda verilen anestezik ilacın plazma konsantrasyonları

erime noktasına sahip bir karışımdır. EMLA krem lokal anesteziklerin öteklik bir karışımdır ve içertsinde prilokain ve lidokain içertir. Bu ikisi bir araya geldiklerinde oda sıcaklığında sıvı halde bulunurlar. Böylece sadece lidokain varlığında %20 lokal anestezik içeren emülsiyon damlacıklarının içertği lidokain/prilokain öteklik karışımında %80 lere çıkarmakayken total lokal anestezik konsantrasyonunu büyük kalmaktadır. EMLA krem ek olarak emülsiyonlaştırıcı olarak Arlatone, viskositte artırıcı olarak Karbopol ve su içertir. Deriye nüfuz etme sulu çözeltilerde daha kolaydır. %5 EMLA krem 25 mg/g lidokain, 25 mg/g prilokain içertir.

### Farmakokinetik

EMLA krem en az 1 saat tercihan 1.5 saat öncesinden uygulanmalıdır. Etkinliği dermal kalınlıkla ters ilişkidir.

**Maksimum plazma düzeyleri:** Lidokain için bu düzey prolikainden daha fazladır. Krem uygulamasından 3-4 saat sonrasında maksimum plazma düzeyine ulaşılır. Bu süre uygulandığı yere bağlı olarak değişir (mesela yüze uygulamalarda emilim derinin daha kalın olduğu önkoldan daha hızlı olacaktır).

İçeriğindeki her iki bileşen için toksik plazma konsantrasyonları hiç bildirilmemiştir.

**Analjezi süresi:** Krem uygulandıktan sonraki ilk 2 saat içinde analjezi sürekli artar ve krem uzaklaştırıldıktan sonra 1-2 saat daha devam eder.

#### **Ağrı Kontrolünde terapötik kullanımları**

EMLA krem çoğunlukla çocuklarda kan alımı veya IV enjeksiyon sırasındaki ağrıyı azaltmak için kullanılır. Bazı kronik çocukluk hastalıklarında tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç duyulduğu durumlarda tedaviye uyumu arttırdığı gösterilmiştir.

EMLA bazı diğer medikal ve cerrahi prosedürler esnasında ağrı kontrolü için de kullanılır:

- Çocuklarda lomber ponksiyon
- Yetişkin ve çocuklarda arter kateterizasyonu: ör. Hemodiyaliz alan hastalarda kateterizasyon ağrısını azaltır
- Plastik cerrahi prosedürlerinde: ör. Deri graftlerinin alınmasında veya deri biyopsilerinde
- Diğer birçok başka minör cerrahi ve dermatolojik girişimde
- İnataçı postherpetik nevraljinin kontrolünde
- Ağrılı ağrı kontrol prosedürlerinden önce

#### **İstenmeyen etkiler**

Bunlar genellikle klinik olarak anlamlı değildir. Fakat hafif kısa süreli (1-2 saat) bazı deri reaksiyonları bildirilmiştir. Bunlar; renk açılması, eritem, sıcaklık hissinde bozulma (ılık suyla el yıkamak hoşla gitmez) ve kaşıntıdır. Deride renk açılması etkisi hemen sonrasında venöz girişimi zorlaştırır.

#### **Kontraendikasyonlar**

Bir yaşından küçük çocuklarda olası methemoglobinemi riski yüzünden kullanılması kontraendikedir.

Lidokain veya prilokaine allerji/hipersensitivite gösteren bireylerde kullanılmamalıdır. İltihaplı olan veya sağlam olmayan deri üzerine uygulanmaz.

#### **Uygulama**

EMLA'nın etkisini göstermesi için yeterli ön süre(en az 1 saat) sağlanmalıdır ve anestezinin istendiği bölgeye kalın bir tabaka halinde sürülüp üzeri hava geçirgen olmayan bir örtü ile kapatılmalıdır.



# ANTİDEPRESANLAR VE ANTİKONVÜLSANLAR

Antidepresan ilaçlar	118
Amitriptilin	124
Mirtazapin	125
Venlafaksin	126
Monoamin oksidaz inhibitörleri	127
Selektif seratonin geri alım inhibitörleri	127
Antikonvülsan ilaçlar	130
Gabapentin	131
Sodyum valporat	132
Karbamazepin	134

## ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

Antidepresan ilaçlar nöropatik ağrının kontrolünde adjuvan analjezikler olarak kullanılmaktadır: sadece kanser dışı ağrılarda kullanımına dair randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler bulunmaktadır ve bu veriler ışığında kanser hastalarında kullanılmaktadır. En çok çalışılmış antidepresan amitriptilindir. Postherpetik nevralji ve periferik diyabetik nöropatide analjezik etkisi kanıtlanmıştır.

Ağrı kontrolünde kullanılacak antidepresan sayıları son yıllarda artmıştır, aşağıda farmakolojik etkilerine göre sınıflandırılmış olan bazı antidepresan örneklerine yer verilmiştir:

### **Trisiklik antidepresan ilaçlar (TAD)**

MSS'deki aminlerin (özellikle noradrenalin, serotonin ve 5HT) konsantrasyonunu artırır: sinir terminallerinde taşıyıcı proteinlere bağlanmak için yarışarak nörotransmitterlerin geri alımını bloke eder.

Lofepramin ve maprotilin trisiklik antidepresan grubuna yakındır. Fakat tercihen noradrenalin konsantrasyonunu arttırmırlar.

### **Enzim inhibisyonu-monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)**

MAO enzimini geri dönüşümsüz inhibe ederler. Böylece amin nörotransmitter konsantrasyonunu arttırmırlar. Reversibl MAOI henüz geliştirilmektedir.

### **Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)**

Bu grup ilaçlar selektif olarak (5HT) serotonin'in geri alımını inhibe ederler.

### **Farklı reseptör grupları üzerinden etki eden muhtelif ilaçlar**

Örnekler: Trazodon, mirtazapin, venlafaksin

Bu ilaçların antidepresan etkileri MSS de monoamin konsantrasyonu artışı ile ilgili olabilir. Fakat bu, tek başına antidepresan etkiyi açıklayamayız. Hayvan modellerinde kronik antidepresan kullanımının monoamin reseptörlerinde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Hem reseptör downregulasyonu (agoniste reseptörün fonksiyonel cevabı azalır) hem de endojen ve eksojen monoaminlerin bağlanabileceği bağlanma bölgelerinin sayısında azalma olur. Etkilenen reseptörler  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  adrenoreseptörler,  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  reseptörler ve  $5HT_2$  reseptörleridir. Bu gruptaki ilaçlar yukarıda listelenen reseptörler üzerinden etki göstermektedirler ve bazıları bu bölümde daha detaylı olarak incelenecektir.

Bu ilaçların, sinir yollarında noradrenalin (ve diğer monaminler) ve serotoninin düzeylerini artırıcı etkileri vardır. Beyin sapında serotonin kullanan, orta beyinde noradrenalin kullanan “inici inhibitör yollar” olduğu bilinmektedir. Bu inhibitör yollardaki her iki noratransmitlere etkili olan antidepresanların ağrı kontrolünde en fazla fayda sağladığı gösterilmiştir. Antidepresanların hem kronik kanser dışı hem de kanser ağrısı tedavisinde en az 3 etkisi vardır.

- Kendilerinin direkt analjezik etkisi: Kısmen nöropatik ağrıda ve gerilim tipi baş ağrılarında yararlıdır
- Opioid gereksinimi azaltıcı etki
- Antidepresan ilaç olarak etkileri: Ağrı üzerine etkileri ruh durumu üzerindeki etkilerinden bağımsızdır. Fakat depresyondaki hastalar her çeşit ağrı ile baş etmede normal bireylere göre zorlanırlar.

## TRİSİKLIK ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN FARMAKOLOJİSİ

Örnekler: amitriptilin (tersiyer amin), desipramin (sekonder amin yapısı), imipramin, lofepramin

Bu grup henüz tam olarak anlaşılammış kompleks bir farmakolojik etkiye sahiptir. Trisiklik antidepresan terimi artık 1-,2-,4-halkalı benzer farmakolojik spektrumlu ilaçları da içine almaktadır. Bu ilaçların genel etkisi MSS de çeşitli nörotransmitterlerin konsantrasyonunu arttırmaktır ve bunu genellikle nöronal membranda serotonin ve noradrenalin geri alımını bloke ederek yapmaktadırlar. Bunlar aynı zamanda çok güçlü birer antikolinerjiktir. Amitriptilin, yan etkileri sık olmasına rağmen ağrı kontrolünde günümüzde hala en sık kullanılan antidepresandır. Hastaların bir kısmı ağrılarını kesmesine rağmen tolere edilemeyen sedasyon, ağız kuruluğu ve kabızlık yan etkileri yüzünden amitriptilini kullanmaktan vazgeçmektedirler.

### Hatırlatma:

- Bu ilaçların yan etkileri alımlarından birkaç saat içinde ortaya çıkar
- Analjezik etki ise bir iki gün içinde belirir
- Antidepresan etkinin görülmesi için birkaç haftanın birçok vaka da 4-6 haftanın geçmesi gerekir

---

## FARMAKOKİNETİKLERİ

### **Emilim:**

Trisiklikler bütün uygulama yolları ile iyi emilirler. Zirve plazma konsantrasyonları metabolizma hızındaki ve plazma proteinlerine bağlanma oranındaki genetik farklılıklar yüzünden bireyden bireye çok büyük farklılıklar gösterir. Plazma düzeyi ve terapötik etki arasındaki ilişki açık ve doğrusal değildir.

### **Oral emilim:**

Bazı ilaçlar (ör. Imipramin) ağız yoluyla alındığında ileri derecede ilk geçiş metabolizmasına uğramaktadır.

---

## AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIM

### **Nöropatik ağrı**

Antidepresanlar , sıklıkla antikonvülsanlarla kombine olarak nöropatik ağrının tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. (ör. Postherpetik nevralji, malign bir tümör tarafından nöronal hasar). Birçok merkezde trisiklik antidepresanlar ilk ilaç tercihidir. Sistemik bir derleme nöropatik ağrının kontrolünde antidepresanlar ile antikonvülsanlar arasında bir fark olmadığını göstermiştir.

### **Depresyon:**

Depresyon kanser ve inatçı ağrı gibi birçok kronik hastalığın seyri sırasında sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Kronik hastalıklardaki depresyonu farmakolojik olarak tedavi etmek her zaman gerekli ve uygun değildir. Ama ağrı ile birlikte olduğu durumlarda her iki durumu da etkisi olan antidepresanların kullanımı kısmen yararlı olabilir. Antidepresan etki daha yüksek dozlarda ve daha uzun süreli kullanımlarda görülür. Örneğin 30 yaşında beslenme sorunu olmayan bir bireyde amitriptilinin antidepresan etkisi için günlük 150 mg lık bir doz gerekirken anlajezi için sadece 50 mg yeterlidir.

### **Opioid gereksinimi azaltan ajan olarak**

Çalışmalar trisiklik antidepresan kullanan hastaların morfin ihtiyacının daha az olduğunu göstermişlerdir. Bu durum hastanın tedavisinde önemli ise veya kullanımı için başka endikasyonlar söz konusu ise olduğu durumlarda trisiklik antidepresanlar reçete edilebilirler.

---

## İSTENMEYEN ETKİLER

### **Antikolinerjik:**

En sık görülen ve sıklıkla en çok can sıkıcı yan etkileridir. Hastanın ilacı bırakmasına yol açabilir. Olası yan etkiler iyi



anlatılmalı ve bu etkilerin zamanla azalacağı açıklanmalıdır. Doktor düşük bir dozla ilaca başlamalı ve aşamalı olarak dozu arttırmalıdır. Bu arada hastaya yan etkilere tolerans geliştirme şansı verilmelidir. Başlıca yan etkiler:

- Ağız ve diğer mukus membranların kuruluğu
- Bulanık görme: hastalar araç kullanma, ağır iş makineleri kullanma ve yemek pişirme gibi sıradan işler hakkında uyarılmalı. Hastalara stabil doza ulaşıncaya ve yan etkilere tolerans geliştirilinceye kadar araba kullanmaması ve benzeri işleri yapmaması tavsiye edilmelidir.
- İntraoküler basınç artışı
- Üriner retansiyon
- Kabızlık: bu yan etki özellikle paraplejik hastalarda tehlikeli olabilir. Çünkü psödo-obstruksiyonu tetikleyebilir. Kabızlık çocuklarda sıklıkla bildirilmektedir.

Daha az bildirilen antikolinergik etkiler de mevcuttur. Ör. Özofajiyal reflü ve hipertermi

### MSS etkileri

Trisiklikler MSS üzerinde de çeşitli yan etkilere sahiptirler. Sıkıntı verici olan ve potansiyel olarak tehlike yaratabilecek en önemli yan etki sersemliktir. Santral H1-histaminerjik resptörlerin blokajı sedasyona yol açar. Konfüzyon, ajitasyon, kabuslar, huzursuzluk ve paradoksal olarak insomni oluşturabilirler.

Trisiklikler altta yatan psikiyatrik bozukluğu örneğin depresyonu, maniyi, ve delüsyonel bozuklukları şiddetlendirebilir. Duyarlı bireylerde özellikle çocuklarda konvülsiyon eşğini düşürebilirler.

MSS üzerinde olası diğer yan etkileri:

- İnce tremor
- Diğer ekstrapiramidal etkiler, ör. Akatizi, okülogirik kriz, dizartri
- Baş dönmesi
- Ataksi, koordinasyon bozukluğu, salanma



Bu ilaçları kullanan yaşlı hastalarda ciddi yaralanmalara yol açan düşmeler daha sık görülür. Bu yüzden reçete edilirken bu olasılık gözönünde bulundurulmalıdır. Eğer antidepresan ihtiyacı varsa daha az uyusukluğa ve bulanık görmeye yol açan bir ilaç tercih edilmelidir.

**Kardiyovasküler etkiler:**

Çok çeşitli KVS yan etkileri bildirilmiştir. Bu grup ilaçların basitçe kardiyotoksik olduğu akılda tutularak daha önceden bilinen bir kalp rahatsızlığı olan hastalarda ileri önlemlerle ve çok dikkatli kullanılmalıdır. 50 yaşın üzerindeki bireylerde altta yatan sessiz bir iskemik kalp hastalığı bulunma olasılığı akılda tutulmalıdır. (Bu olasılık, yaşla birlikte artar).

En önemli kardiyovasküler ilaç reaksiyonları:

- T dalga anomalileri
- İletim bozuklukları ör. Dal blokları
- Her çeşit disritmi
- Senkop ve postürel hipotansiyon

Trisiklik antidepresan kullananlarda ölümcül nöroleptik malign sendrom görülebilir

**Hematolojik etkiler:**

Kan diskrazileri nadir fakat ölümcüldür. Ateş veya nötropeniye düşündürecek herhangi bir semptom geliştiren bütün hastalara beyaz küre ve differansiyal sayım mutlaka yapılmalıdır.

TAD kullanan hastalarda trombositlere serotonin alımındaki azalmaya sekonder olarak pıhtılaşma süresi uzayabilir. Bu durum trombosit agregasyonunu azaltabilir. Bu yüzden örneğin GI kanama riski fazla olan hastalarda akılda tutulmalıdır.

**Hepatik etkiler:**

Trisiklik antidepresan tedavisi alanlarda karaciğer enzimleri yükselir. İlaç kesilince düzelen sarılık ve hepatit gelişimi bildirilmiştir. Fakat ilaca devam edildiği durumlarda ölüm vakaları bildirilmiştir.

**Sensitivite reaksiyonları:**

Her tip allerjik sensitivite reaksiyonu bildirilmiştir. Fotosensitivite bilinen bir durumdur ve bundan muzdarip hastaların güneş ışığından sakınmaları gerekir.

**Diğer yan etkiler:**

Trisiklik antidepresan kullanımı ile birlikte neredeyse her tür yan etki bildirilmiştir ama hastalara düşük dozda ilaç başlayıp doz yavaş yavaş artırılırsa yan etkilerin bazılarında tolerans gelişebilir.

---

**ÖNLEMLER VE KONTRAENDİKASYONLAR**

Yan etkilerin birçoğu yukarıda anlatılmıştır. Eğer trisiklik antidepresan kullanmaya karşı çok güçlü bir kontraendikasyon

varsa ya lofepramin gibi yeni bir trisiklik ya da SSRI kullanımı düşünülmelidir. Bu ilaçların antikolinerjik yan etkileri,  $\alpha$ -reseptör blokaj etkileri (amitriptilinde olduğu gibi) ya da noradrenalin geri alımı üzerine etkileri yoktur. Nörotransmitter geri alımını üzerinde selektif etkisi olan ilaçlar trisiklik antidepresanlar kadar etkili değildir.

### Önlemler

TAD kullanımını veya reçete edilmesi aşağıdaki durumlar söz konusu ise gözden geçirilmesi gerekir.

- Üriner retansiyon veya prostat hipertrofisi geçmişi olan hastalar
- Kardiyak ileti sorunu olan hastalar
- Düşkün yaşlılarda: yan etkilerden birçoğu hasar yaratıcı durumlara yol açabilir mesela sedasyon düşmelere sebep olabilirken ,konfüzyon daha önce evde bakımı yapılan yaşlı hastanın hastaneye yatmasına sebep olabilir.
- Epilepsisi olan hastalar ör. Amitriptilin, konvülsiyon eşğini düşürebilir.
- Hayatını kazanmak için araç kullanan ve yan etkilere tolerans geliştirene kadar araç kullanmayı bırakmak istemeyenler için yeni kuşak bir trisiklik antidepresan veya SSRI daha uygun olur.
- Nöroleptik malign sendrom aile hikayesi olan bireyler: eğer bu durum biliniyorsa trisiklik antidepresan kullanımı kontraendikedir.
- Çok ciddi depresyonda olan ve intihar riski bulunan hastalar
- Glokomu olan hastalar
- Kanama riski yüksek olan hastalar

### İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Eğer hasta başka bir ilaç kullanıyorsa ilaç formülleri mutlaka kontrol edilmelidir çünkü trisiklik antidepresanlar çok fazla sayıda madde ile etkileşim gösterir. Önemlileri aşağıda listelenmiştir.

- Trisiklik antidepresanı kesip MAOI başlama arasında en az 2 hafta olmalıdır
- Trisiklik antidepresanı kesip SSRI başlama arasında en az 2 hafta olmalıdır
- MAOI ve trisiklik antidepresanlar bir uzmanın önerisi olmadığı sürece birlikte reçete edilmemelidir: bazen inatçı depresyonların tedavisinde birlikte kullanılabilirler.

- Trisiklik antidepresanların sedasyon etkisi başka bir sedatif ilaç veya alkolle birlikte kullanıldığında belirginleşir.

**Pediyatrik önlemler:**

Nokturnal enürez (gece işemesi) tedavisi dışında 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir. Çocuklar yan etkilere çok daha duyarlıdırlar

**UYGULAMA YOLLARI****Oral**

Bu ilaçların oral olarak alınması tercih edilir

Bu ilaçlar uzun etkilidir o yüzden günde 1 defa kullanılırlar, sedatif TAD'lar yatarken, uyarıcı olanlar sabah verilir.

**Başlangıç dozu**

Genetik farklılıklar nedeniyle bireyden bireye ilacın metabolizmasında büyük değişiklikler olabildiği için aynı etkiyi oluşturmak üzere ihtiyaç duyulan ilaç dozu hastadan hastaya çok değişkenlik göstermektedir. Başlangıç dozu düşük tutulmalı ve istenilen etkiyi gösteren doza ulaşıncaya kadar yavaş yavaş artırılmalıdır ve bu arada yan etkilere tolerans geliştirebilecek süre hastaya verilmelidir.

**Hatırlatma**

- Yan etkiler birkaç saatte başlar
- Analjezik etki birkaç günde başlar ( 2-4 gün)
- Antidepresan etki birkaç hafta içinde başlar (4-6 gün)

**İlacı kesmek**

Trisiklik antidepresanlar bir anda kesilmemelidir. Aksi halde uyku bozuklukları, iritabilite, ve diğer MSS etkilerine yol açar. Hastanın ne kadar süredir trisiklik antidepresan kullandığına bağlı olarak doz haftalar ya da aylar içinde yavaşça azaltılarak kesilmelidir.

**AMİTRİPTİLİN**

Ağrı kontrolünde klinik uygulamalarda en sık kullanılan trisiklik antidepresandır, doz-cevap eğrisi analjezik etkisini göstermektedir. Fakat bireyler arası, aynı dozla sağlanan plazma konsantrasyonları arasında devasa farklar bulunmaktadır.

Oldukça iyi bilinen bir ilaçtır ve yeni preparatlardan daha ucuzdur fakat yan etki insidansı daha yüksektir. Klinisyenler yan

etkileri yüzünden yeni trisiklik antidepresanlardan birini veya SSRI'ları kullanmayı tercih etmektedirler. Amitriptilin tipik bir trisiklik antidepresandır. Buyüzden aşağıda değinilecek noktalar sadece bu ilaçla alakalıdır.

## UYGULAMA YOLLARI

Sedatif olduğu için mutlaka yatmadan önce verilmelidir.

### Dozaj

Tahmin edileceği üzere terapötik etki göstermek için ihtiyaç duyulan dozlar ve yan etkilere tolerans geliştirilen dozlar bireyden bireye büyük farklılıklar göstermektedir. Düşkün yaşlı bir hastada 10 mg bir dozla başlamak uygundur ve daha fazla doz artırımı yapmak muhtemel ya da gerekli olmayacaktır. Daha genç ve sağlıklı hastada gece yatmadan önce 25 mg şeklinde verilebilir. Analjezi dozları antidepresan dozlardan daha düşüktür. İleri düzeyde bir hastalığı olan bireylerde azalmış ilaç metabolizması yüzünden hem depresyonu hem de ağrıyı tedavi etmek için daha düşük dozlara ihtiyaç duyulacaktır. Terapötik etki bir kere sağlandıktan sonra idame dozu hem depresyon hem de kanser dışı ağrılar için daha düşük olacaktır. Konu ile ilgili deneyim, hastalarda ilaç kullanıldıkça zamanla kazanılır.

## MİRTAZAPİN

Antidepresan etkisini presinaptik  $\alpha_2$ , 5HT<sub>2</sub>,5HT<sub>3</sub> reseptörleri üzerinde antagonistik etki göstererek sağlar.

Bu ilaç noradrenerjik ve spesifik serotoninerjik antidepresan (NaSSA) olarak sınıflandırılır: düşük doz aralığında (15 mg geceleri) belirgin sedatif ve anksiyolitik aktivitesi vardır. Bunu 5HT<sub>1</sub> reseptörleri üzerinden sağlar fakat doz arttırıldıkça (maksimum doz 45 mg) santral nonadrenerjik iletim arttığı için bu etki azalmaktadır. Oldukça etkili bir antidepresandır ve diğer birçok antidepresana göre etki başlama süresi kısadır. Bir miktar antimuskarinik etkiye sahiptir ve SSRI'ların tersine bulantı ve kusma yapmaz. Uzun süredir piyasada olan ilaçlardan daha pahalıdır. Antidepresan etkisi bir hafta içinde hissedilmeye başlar, bu da palyatif tedavi alan hastalar için bir avantajdır. Ağrı azaltıcı etkisi ise saatlerle günler arasında ortaya çıkar

Mirtazapin ile nöropatik ağrı tedavisinde yapılmış randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Fakat özelleşmiş palyatif bakım merkezlerinde kanser ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Bu endikasyon için ruhsatlı değildir.

Gece yatmadan önce alınan 15 mg dozla başlanır ve maksimum 45 mg kadar çıkılır (doz ikiye bölünerek te verilebilir), tablet ve solüsyon formları da mevcuttur.

### **Metabolizma**

Karaciğerde metabolize edilip idrar ve dışkı ile atılır

### **Yan etkiler**

İlk kullanıldığında ortaya çıkan sedatif etkisine zaman içinde tolerans geliştirilir; iştah açma ve kilo aldırıcı etkileri de bildirilmiştir.

### **Önlemler**

- Epilepsisi, hepatik veya renal bozukluğu olan hastalarda kullanılmamalı
- Psikotik ya da bipolar hastalığı olan bireylerde kullanımı önerilmez
- Diazepam ve alkolün etkisini güçlendirir.

## **VENLAFAKSİN**

Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür (SNRI) Amitriptiline hem noradrenalin hem de serotonin konsantrasyonlarını arttırdığı için benzer fakat H1,  $\alpha$  veya muskarinik reseptörler üzerine aynı postsinaptik etkileri göstermediği için amitriptilinin birçok ciddi yan etkisini göstermez.

Nöropatik ağrıda amitriptiline karşı denenmemiştir fakat diyabetik nöropati, fibromiyalji, kronik baş ağrısı ve diğer non-malign durumlarda kullanımına dair randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar bulunmaktadır.

Etkili bir antidepresandır ve etki başlangıcı SSRI'lardan daha hızlıdır. 37.5, 50, 75 mg tablet ve 75, 150 mg modifiye salınımlı preparatları mevcuttur. Olağan başlangıç dozu bölünmüş dozlarda 75 mg/gündür ve 2 haftalık bir süre içinde 150 mg/gün kadar çıkabilir.

### **Metabolizma**

Karaciğerde farmakolojik olarak aktif olan metabolitine dönüştürülür

### **Yan etkiler**

Bulantı, kabızlık, sersemlik, ağız kuruluğu, insomni, nedensiz anksiyete ve terleme (Bununla birlikte hormon terapisi ve menopozun ateş basmalarını kontrol etmek için kullanılmaktadır)

### **Önlemler**

- Epilepsi, renal ve karaciğer sorunu olan hastalarda kullanılmamalı
- Warfarin dozu dikkatli takip edilmeli; dozu azaltma ihtiyacı olabilir

- Glokomlu hastalarda kullanılmasından sakınılmalı
- Bir hafta veya daha uzun süredir kullanılıyorsa yavaş yavaş kesilmeli

Ağrı kontrolünde sıklıkla kullanılan amitriptilinden daha az yan etkiye sahip olmaları nedeniyle yeni antidepresanların ağrı kontrolü için kullanımına dair daha fazla kanıt ihtiyaç vardır. Bu veriler olmadan daha pahalı olan bu ilaçların genel kullanıma girmesi zordur.

### MONOAMİN OKSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ (MAOI)

Örnekler: fenelzin, izokarboksazid (A ve B enzim tipi için seçici değildir), moklobemid (MAO-A için seçicidir), transilspromin

Bu grup ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır. Tiramin (birçok yiyeceğin içinde bulunur) ve diğer grup ilaçlarla tehlikeli hatta ölümcül hipertansif etkileşime girdiği için diğer antidepresan ilaçlardan daha tehlikelidir.

Önemli bir antinöseptif ajan değildir. Fakat ilaç etkileşimleri ve tehlikeleri palyatif bakım veya ağrı uzmanları için önemlidir. MAOI kullanan hastaların çoğunda dirençli depresyon vardır ve diğer ajanlara cevapsızdır. Selektif MAOI lerinin rolü henüz tam değerlendirilmemiştir.

### SELEKTİF SEROTONİN GERİ ALIM İNHİBİTÖRLERİ (SSRI)

Örnekler: sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin

Adından da anlaşılacağı üzere bu ilaçlar presinaptik serotonin geri alımını bloke ederler. Serotonin için çok seçicidirler ve nonadrenerjik yollar üzerine ihmal edilebilir bir etkileri vardır. Presinaptik blokaj etkileri yoktur. SSRI'lar bazı hastalarda tolere edilemeyen yan etkilere yol açabilirler. Bu grup ilaçlar ilk kullanıldıklarında genellikle bulantı, kusma, anksiyete gibi yan etkilere neden olur. Bazı hastalarda, bu etkilere karşı asla tolerans gelişmez. Amitriptilinin neden olduğu kardiyotoksikite, kilo alımı, sedasyon ve antimuskarinik etkiler bu grup ilaçlarda görülmez.

Analjezideki rolleri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Paroksetin ve sertralin diyabetik nöropati ve diğer non-malign ağrılarda etkili olabildiği gösterilmiştir.

### FARMAKOKİNETİK

#### Oral emilim

Paroksetin oral uygulamadan sonra GI sistemden tamamen emilmektedir.

**Antidepresan etki**

İlaç ve metabolitlerinin denge konsantrasyonuna 7-10 gün içinde ulaşılır ve antidepresan etkinlik ilaca başlandıktan sonra 1-3 hafta içinde başlar fakat maksimal etkinliğe ancak 4-6 hafta içinde ulaşılır. İlaç plazma konsantrasyonları ve terapötik etkinliği arasındaki ilişki doğrusal değildir.

**Paroksetin**

Karaciğerde başlıca metilasyon ve oksidasyon reaksiyonları ile metabolize edilir. Sadece %2 lik bir kısmı değişmeden, kalan kısım ise metabolize edildikten sonra idrar ve dışkı ile atılmaktadır.

**AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIMI**

Bunlar da trisiklik antidepresanlara benzer şekilde sinir lezyonlarına bağlı ağrıların kontrolünde kullanılabilirler. Analjezideki rollerine ilişkin elimizde çok az veri ve deneyim bulunmaktadır.

**İstenmeyen etkiler**

SSRI lar yüksek oranda seçici olduklarından dolayı MSS de sadece serotonin konsantrasyonlarını yükseltirler ve bu yüzden daha az yan etki gösterirler. Yan etkilerinin birçoğu doz bağımlıdır ve normal doz aralığı dışında çıktığında analjezi etkinliği değişmezken yan etki ciddiyeti artmaktadır.

**GIS üzerindeki etkileri**

Bu yan etkiler genellikle paroksetin kullanımında ortaya çıkar ve azalan sıklıkla bulantı, kabızlık, anoreksi, dispepsi görülebilir. Çok nadiren abdominal ağrı, tad algısında değişiklikler, midede gaz ve kusma yan etkileri bildirilmiştir. SSRI ile ilişkili bu semptomlar serotoninin barsak üzerindeki kompleks etkisinden kaynaklanmaktadır. Eğer yan etki çok ciddi değilse ilaca devam edilir ve zamanla hasta bu yan etkiye tolerans geliştirebilir.

**MSS etkileri**

Anksiyete oldukça sık karşımıza çıkar ve doz bağımlıdır. Diğer semptomlar ise uyuşukluk, halsizlik, titremeler ve sersemliktir. İnsomni de bildirilmesine rağmen bu depresyonun bir bileşeni olabilir ve depresyon düzeldikçe bu semptom da iyileşebilir.

**Metabolik etkiler**

Fluoksetin anorektik etkileri yüzünden kilo kaybına neden olabilir. Kan glukoz seviyelerini de etkileyebilir: hem hipoglisemi



hem de hiperglisemi bildirilmiştir. O yüzden diyabetiklere reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Paroksetin kullanan hastalarda başka birçok semptom bildirilmiştir ama bunlardan hiçbiri kesin olarak ilaçla alakalı değildir. SSRI'ların hiçbiri trisiklik antidepresanlar için anlamlı bir sorun olan major kardiyotoksik veya önemli antikolinergik etkilere sahip değildir. Kadın ve erkekler libidolarında değişiklik fark edebilirler ve bazı seksüel problemler yaşayabilirler.

## ÖNLEMLER

Kullanma veya gerekli ise çok dikkatli kullan:

- Epilepsisi olan hastalarda
- Hepatik /renal yetmezliği olan hastalarda
- Bipolar bozukluğu olan hastalarda
- Kanama bozukluğu olan hastalarda
- Warfarin kullanan hastalarda

Yaşlı hastalar kanama problemleri ve hiponatremi açısından yakın takipte tutulmalıdır.

### Antidepresan kullanımında genel önlemler

- Birçok antidepresan için çocukluk çağında kullanımı önerilmez. Buyüzden bu yaş grubunda sadece uzman tavsiyesi ile kullanılmalı
- Depresyondaki hastalarda kullanılırken intihar riski iyi değerlendirilmeli ve hasta stabil hale gelinceye kadar hastada minimum sayıda tablet bulundurulmalı
- Hiponatreminin neden olduğu sersemlik, konfüzyon ve olası konvülsiyonlar bütün antidepresan türlerinde görülebilir. Ama, özellikle SSRI kullananlarda ve yaşlılarda bu risk artmaktadır
- Antidepresan kullanımı bir anda kesilmemelidir: hastanın ne kadar süredir kullandığına bağlı olarak haftalar ya da aylar içinde doz yavaşça azaltularak kesilmelidir. Antidepresanların hemen hepsinde, ilaç aniden kesilirse yoksunluk fenomeni sıklıkla gözlenir..

### İlaç etkileşimleri

- Alkolün ve MSS etkileyen diğer ilaçların etkilerini güçlendirebilir. Özellikle sitokrom P450 enzim P450 1106 ile metabolize olanların reçete etmeden önce mutlaka etkileşimleri kontrol edilmeli
- MAOI ile birlikte kullanıldığında SSRI toksisite riski artmaktadır. Bu yüzden bu ilaçların kullanımı arasında SSRI'nın tipine bağlı olarak birkaç hafta ara verilmelidir.

- SSRI bütün antikonvülsan ilaçlarla etkileşir ve konvülsiyon eşiğini düşürürler, bu yüzden epileptik hastalarda kullanmadan önce uzman görüşü alınmalıdır.
- SSRI teofilin, selejilin, propranolol ve flekainid'in plazma konsantrasyonlarını arttırmalar: dolayısı ile bu ilaçların toksisite riski yükselir
- SSRI lityum ile birlikte reçete edilememelidir çünkü MSS toksisite riski artar
- Warfarin ile birlikte kullanımında çok dikkatli olunmalı ve yakın takip yapılmalıdır.

### SSRI bırakma

Bu ilaçlar yavaş yavaş azaltılarak bırakılmalıdır.

## UYGULAMA YOLLARI

### Paroksetin

Oral kullanım tercih edilen uygulama yoludur ve ilaç genellikle (uzun yarı ömürlü olduğu için) sabahları tek doz halinde verilir. Ama sedasyon yan etkisi oluşursa, doz akşam yatmadan önce verilebilir.

Olağan dozu 20 mg'dır. Eğer daha fazla ilaç gerekiyorsa 10 mg'lık arttırmalarla 50 mg/gün'e kadar çıkılabilir. Genellikle sabah tek doz şeklinde alınır. Analjezi etkileri antidepresan etkilerinden önce ortaya çıkar. Fakat ilacın faydasız olduğuna ancak 4-6 hafta kullandıktan sonra karar verilebilir.

Yaşlı hastalarda daha düşük dozlar kullanılmalıdır

Mevcut olan preparatlar: 10, 20, 30, 40 mg tabletler ve 10 mg/5 ml süspansiyon

## ANTİKONVÜLSAN İLAÇLAR

Antikonvülsan ilaçlar farmakolojik olarak çok geniş bir grubunu içerirler: kesin etki mekanizmaları hala tam anlaşılammıştır fakat antiepileptik etkileri olası 3 mekanizma üzerinden gerçekleştiriyor gibi görünmektedir:

- Membran stabilitesini artırarak- membrandaki sodyum kanallarında iyon akımını azaltarak membran uyarılabilirliğini düşürmektedirler.
- GABA'nın ( $\gamma$  amino butirik asit) sinaptik zarda oluşturduğu inhibitör etkiyi güçlendirerek- GABA aktivitesini güçlendirerek, GABA konsantrasyonunu artırarak, GABA transaminazı inhibe ederek, veya GABA agonist özellikler göstererek
- Kalsiyum kanallarında iyon akımını inhibe ederek

Bir zamanlar antikonvülsan ilaçların, özellikle batıcı ve zonklayıcı tipte ağrıların yoğun olduğu nöropatik ağrı

sendromlarının tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmüştür. Yakın zamanlı veriler bu grup ilaçların çok çeşitli nöropatik ağrı sendromlarının tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir.

Gabapentin nöropatik ağrı tedavisinde kullanımı ruhsatlı olan tek ilaçtır ve bu sendromda etkinliği en iyi olan ilaçtır.

## GABAPENTİN

GABA ile isim ve yapısal benzerliklerin aksine bu ilaç GABA reseptörleri üzerinden etki göstermez. Hem antiepileptik hem de analjezik olarak kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Gabapentin, nöronlar dahil birçok hücrede bulunan bir aminoasit taşıyıcı sistem olduğu düşünülen "gabapentin bağlanma noktalarına" bağlanır. Aynı zamanda kalsiyum kanallarını da inhibe eder.

Oldukça kısa bir yarı ömrü vardır (6 saat) bu yüzden günde 3 defa verilmesi gereklidir. GIS de emilimi, doyurulabilir bir aminoasit taşıyıcı sistem ile yapılır. Buyüzden doz arttırmaları ile emilen dozlar arasında doğrusal bir ilişki yoktur. Aynı nedenden dolayı gabapentin doz aşımalarında nispeten güvenlidir.

### Metabolizma

Değişmeden idrar ile atılır ve renal yetmezlikte verilen doz azaltılmalıdır.

### Yan etkiler

En önemlileri; sedasyon, sersemlik ve ataksidir

### Etkileşimler ve önlemler

Gabapentin genellikle iyi tolere edilir ve pek fazla yan etkisi yoktur. Bir iki önemli ilaç etkileşimi vardır. Renal yetmezlikte ilaç dozu ve dozların verilme sıklığı azaltılmalıdır. Alüminyum ve magnezyum içeren antiasitler barsakta gabapentin emilimini azaltarak ilacın biyoyararlanımını düşürürler.

### Doz titrasyonu

İlk dozla görülebilecek olan sedasyon olasılığını azaltmak için yaşlı ve düşükün hastalarda 100 mg (gece) başlanmalıdır. Etkisine bağlı olarak takip eden gün 3x 100 mg /gün verilir ve bu dozda 1 ya da 2 gün devam edilir daha sonra her2-3 günde bir doz 3x 100 mg daha artırılarak 3 x 1200 mg/gün ulaşılır veya yan etkilerin tolere edilemediği veya analjezi etkisinin daha fazla artış göstermediği dozda bu doz artışı kesilir. Bazı otörler 6000mg/gün doz uygulamaları bildirmişlerdir ama bu doz özel merkezler dışında uygulanması uygun değildir.

**Tablo 8.1 Gabapentin için doz artırımı (Vielhaber A,Portnoy R2003 In: Booth S, Bruera E(eds) Pain care consultation in haemato-oncology. Oxford University Press,)**

Hızlı	Yavaş
1. Gün 300 mg yatarken	1. Gün 100 mg yatarken
2. Gün 300 mg b.i.d.	4. Gün 100 mg t.i.d.
3. Gün 300 mg t.i.d.	7. Gün 300 mg t.i.d.
4. Gün 400 mg t.i.d.	14. Gün 600 mg t.i.d.
Sonrasında yarar sağlanana kadar veya yan etkiler belirene kadar ya da total günlük 2700-3600 mg doza ulaşıncaya kadar günde 300 mg yükselt	21. Gün 900 mg t.i.d.
	28. Gün 1200 mg t.i.d.

b.i.d.: "bis in di'e" günde iki kez, t.i.d.: "ter in di'e" günde üç kez

Normalde hastalara ilaç 300 mg gece başlanır ve 3 gün içinde 3x 300 mg a çıkılır sonrasında her gün 3 x 100 mg şeklinde artış uygulanır.

### Preperatlar

100 mg, 300 mg, 400 mg kapsüller ve 600 mg,800 mg tabletler mevcuttur (Tablo 8.1). Kapsül içeriği yiyeceklerin veya içeceklerin içine boşaltılarak alınabilir.

### SODYUM VALPROAT

Valproat, beyin GABA konsantrasyonlarını hem GABA'yı metabolize eden enzimi inhibe ederek hem de GABA sentezini arttırarak yükseltir. Valproatın MSS deki diğer etkileri:

- GABA yı inhibe eden enzim sisteminin zayıf inhibisyonu
- Omurilikte postsinaptik GABA cevabının selektif güçlendirilmesi
- GABA'nın nöronal geri alımının inhibisyonu
- Sodyum kanalları üzerinde bazı etkiler

### FARMAKOKİNETİK

Valproat oral ve IV olarak verilebilir ama oral uygulama tercih edilir. Sodyum valporat midede hızla ve tamamen valproik aside dönüştürülür ve sonrasında GIS'den emilir.

Karaciğerde metabolize edilir ve glukamid şeklinde idrarla atılır. Plazma yarı ömrü yaklaşık 5 saattir.

## AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIMI

Sodyum valproat nöropatik ağrının tedavisinde değişik merkezlerde değişik şekillerde kullanılmaktadır. Bazı yerlerde nöropatik ağrıda ilk tercih olarak kullanılırken bazı yerlerde antidepresanlardan sonra veya birlikte kullanılmaktadır. Gabapentin'in lisanlı olarak kullanıma girmesinden bu yana kullanımı azalmıştır.

### İstenmeyen etkiler

Sodyum valproat kullanımına ilişkin geniş bir yan etki spektrumu bildirilmiştir. En önemlileri:

- Bulantı, kusma ve sindirim güçlüğüdür. Bu etkiler ilaç yemeklerle birlikte alındığında minimize edilir
- Sedasyon ve sersemlik
- İştahta artma ve kilo alımı
- Ölümcül hepatotoksisite, özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda, çoklu ilaç tedavisi alan ve ciddi sistemik bir hastalığı olan bireylerde görülme olasılığı daha fazladır
- Trombosit fonksiyon bozukluğuna sekonder kanama bozuklukları
- Alopesi, döküntüler, kaşıntı

Bu uzun yan etki listesine rağmen genellikle iyi tolere edilir.

## ÖNLEMLER VE KONTRAENDİKASYONLAR

Hastalar karmaşık işleri yapma ve potansiyel olarak tehlikeli makineleri kullanma yeteneklerinin bozulabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Aktif hepatik hastalığı olan veya ailesinde karaciğer hastalığı hikayesi olan bireylerde tehlikeli hepatotoksisite riski yüksektir. Bu ilaç bu grup hastada kontraendikedir. Geçmişinde karaciğer hastalığı hikayesi olan hastalar ve tüm çocuklar tedavinin ilk 6 ayında karaciğer fonksiyonları yönünden sıkı takip edilmelidir: Herhangi bir karaciğer disfonksiyon belirtisi ve semptomunda ilaç kesilmelidir.

Bu ilaçla kanama zamanında uzamalar olabilir. Bu yüzden cerrahi operasyona veya girişimsel işleme gidecek hastalar trombosit fonksiyonları yönünden araştırılmalıdır.

### Hamilelik ve laktasyon

Bu ilaç kullanımı ile nöral tüp hasar riski artar. Süt veren annelerde normal dozlarda kullanılabilir.



Hamilelik olasılığı olan kadınlarda kesinlikle kullanılmamalıdır.

### İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

- Plazma konsantrasyonları üzerine kompleks etkileri olduğu için, diğer antiknevülsanlar ile kombine edilmesinden sakınılmalı. Ağrı tedavisinde bu tür kombinasyonların yeri yoktur
- Alkol ve diğer tüm MSS depresanları sodyum valproatın etkisini artırır.
- Antidepresan ilaçların özellikle MAO'lerinin farmakolojik etkisi valproat ile artar ve birlikte kullanımında doz azaltılmalıdır.
- Valproat kanama bozukluklarına yol açabildiği için koagülasyonu etkileyen aspirin ve warfarin gibi ilaçları kullanan hastalarda ekstra önlemlerle kullanılmalıdır.

### DOZAJ VE UYGULAMA YOLLARI

Valproat ağız yoluyla ve gastrik tahrişi önlemek için yemeklerle birlikte alınmalıdır. İkiye veya üçe bölünmüş dozlar halinde uygulanabilir ama uzun etkili olduğu için gece tek doz şeklinde verilmesi daha uygundur. Terapötik yararlılığına karar verebilmek için en az 6 hafta kullanılması gerekir. Çoğu hasta 600 mg/gün valproattan yararlanır ancak yaşlı veya düşük hastalarda 200 mg verilmesi uygundur. Gerektiğinde 1 g'a kadar çıkılabilir. Sedasyon probleminin üstesinden gelmek için düşük dozla başlanmalı ve doz yavaş bir şekilde artırılmalıdır.

### KARBAMAZEPİN

Karbamazepin ilk olarak trigeminal nevralsi tedavisinde kullanılmıştır. Trisiklik antidepresanlara yapısal olarak benzer. Farmakolojik olarak ise fenitoine benzer: antiknevülsan özellikleri mono-sinaptik refleksin post-tetanik potensiyasyonunun supresyonu ve nöromusküler kavşakta post-tetanik potensiyasyonun baskılanması şeklindedir. Trigeminal nevralsideki ağrıyı trigeminal çekirdekte sinaptik iletiyi keserek azaltır. Karbamazepin her türlü nöropatik ağrının tedavisinde sodyum valproata benzer bir şekilde kullanılır.

## FARMAKOKİNETİK

### Emilim

Karbamazepin GIS'den yavaş fakat iyi emilir, zirve plazma konsantrasyonuna oral uygulamadan 2-8 saat içinde ulaşılır. Plazma denge konsantrasyonuna ulaşmak yaklaşık 4 gün alır. Hem trigeminal nevralsi hem de epilepsi kontrolünde istenen terapötik plazma konsantrasyonları 4-12 mg/l (20-50 µmol/l)'dir. Aynı dozu alan hastaların plazma ilaç konsantrasyonları birbirinden anlamlı derecede farklıdır.

Karbamazepin metabolik enzimlerin güçlü bir uyarandır ve tekrarlayan dozları takiben yarı ömrü 30 saatten 15 saate kadar düşer. Büyük dozları geniş aralıklarla vermektense küçük dozları daha sık aralıklarla vermek daha güvenlidir.

## AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIMI

### Trigeminal nevralsi

Neredeyse tüm trigeminal nevralsi hastaları Karbamazepin en azından başlangıçta cevap vermektedir. Cevapsızlık durumlarında tanı hatası düşünülür.

### Diğer nöropatik ağrı tipleri

Sodyum valproat gibi Karbamazepin de diğer bütün malign veya non-malign nöropatik ağrı tiplerinin tedavisinde etkindir.

## İSTENMEYEN ETKİLER

Bu etkiler düşük başlangıç dozu (100 mg b.d.) kullanarak ve istenen farmakolojik etkiyi sağlayan doza veya maksimum doza haftalık 100 mg b.d. artışlara ulaşılarak minimize edilebilir. Olağan maksimum doz 800-1200 mg/gündür ve bölünmüş dozlar halinde verilir.

### MSS

Sersemlik, baş dönmesi ve ataksi özellikle yaşlı hastalarda sorun yaratabilir. Diğer MSS yan etkileri ise konfüzyon, baş ağrısı, nistagmus, ve konuşma bozukluklarıdır

### GIS

Karbamazepin bulantı, kusma, karın ağrısı ve kabızlık yapabilir. Gastrik tahriş yiyeceklerle birlikte alınması ile minimize edilebilir.

**KVS**

Karbamazepin özellikle KVS üzerinde tehlikeli toksik etkileri vardır- atriyoventriküler ileti bozukluğu olan hastalarda eğer bir pacemaker yoksa kullanımı kontraendikedir.

**Hematolojik etkiler**

Lökopeni daha nadiren de aplastik anemi bildirilmiştir. Bu yan etki kanser ve nöropatik ağrılı hastalarda kullanımını sınırlar.

**Hepatik etkiler**

Her tür karaciğer fonksiyon anormallikleri bildirilmiştir

**Diğer yan etkiler**

Karbamazepin tedavisi ile ilişkili çok geniş bir yan etki spektrumu vardır. En önemlileri yukarıda tartışılmıştır fakat hasta karbamazepin kullanırken yeni bir semptom geliştiğinde ilaç tedavisi yeniden gözden geçirilmelidir.

Karbamazepin çok dikkatli kullanılmasının gerekli olduğu durumlar:

- Karaciğer hastalığı
- Renal bozukluklar

Karbamazepin kullanacak tüm hastalarda tedavi öncesi tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı ve tedavi süresince de periyodik olarak testler tekrarlanmalıdır. Herhangi bir anormalliğin gelişmesi halinde de karbamazepin kesilmelidir.

Hastalar özellikle tedavinin ilk günlerinde kompleks işleri yapma ve ağır makineleri kullanma kabiliyetlerinde azalmalar olacağı yönünden uyarılmalıdır.

---

**KONTRAENDİKASYONLAR**

- AV ileti bozuklukları olanlar
- Trisikliklere sensitivite hikayesi olanlar
- Başka bir ilaçla kemik iliği baskılanması veya hematolojik reaksiyon öyküsü olanlar
- Porfiri

**Hamilelik ve laktasyon**

Karbamazepin kullanan kadınların çocuklarında nöral tüp defektlerinin görülme insidansı artar. Hamile olma olasılığı olan, hamile olan veya emziren kadınlarda ağrı kontrolü için kullanımı önerilmemektedir.



### İlaç etkileşimleri

Birçok ilaçla etkileşimi vardır. Bu yüzden reçete edilirken ilaç formülasyonları mutlaka kontrol edilmelidir. En önemli ilaç etkileşimleri:

- Diğer birçok antikonvülsan ile
- Verapamil ile birlikte kullanıldığında karbamazepin düzeylerinde artma
- Eritromisin ile birlikte kullanıldığında karbamazepin düzeylerinde artma
- Warfarin'in metabolizma hızını artırır: Kan pıhtılaşma fonksiyonlarının takibi gerekli
- Doğum kontrol haplarının etkinliğini düşürür
- Dekstropoksifen (ko-proksamol) Karbamazepinin etkisini güçlendirir.

### DOZAJ VE UYGULAMA YOLLARI

#### Oral

Tercih edilen uygulama şeklidir ve sodyum valproat gastrik tahrişi önlemek için yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Yan etki ve toksisite riskini azaltmak için başlangıç dozu düşük olmalı ve doz yavaş artırılmalıdır. Ağrı tedavisinde Karbamazepin terapötik aralığına bir rehber kullanılarak ulaşılır ama tedavi etkilerin görülmesi için 6 haftadan önce terk edilmemelidir. (Bölüm 17 nöropatik ağrı kontrolü)

**Lamotrijin**, sodyum kanallarında iyon akımını inhibe eder ve nosisepsiyonda görevli eksitatuvar nörotransmitter olan glutamatın salınımını azaltır. Olağan dozu 150-500 mg/gün olup ikiye bölünerek verilir. Ciddi deri reaksiyonlarına (Stevens-johnson sendromu da dahil), ve nadiren aplastik anemiye ve diğer kan diskrazilerine neden olabilir: bu durumların erken fark edilmesi için dikkatli takip şarttır.

**Klonazepam** bir benzodiyazepindir. Bu grubun üyeleri genellikle:

- Anksiyolitik
- Antikonvülsif
- Düz kas gevşetici
- Sedatif etkilere sahiptirler.

Bütün benzodiyazepinler GABA<sub>A</sub> reseptörü üzerinden GABA'nın inhibitör etkilerini güçlendirir. Klonazepam bu grup içinde daha az sedatif fakat belirgin antikonvülsan etkisi olan bir ilaçtır. Oldukça uzun bir yarı ömrü vardır (50 saat) fakat aktif metaboliti yoktur.

Sedatif ve anksiyolitik etkileri, çoğu benzodiyanepinden daha az olmakla birlikte klonazepamın bu etkileri çoğu antikonvülsandan daha güçlüdür. Nöropatik ağrı nedeniyle sıkıntı içinde olan veya uyuyamayan hastalar bu etkilerden faydalanılabilir. İlaç bu tip hastalara uzun süredir hasret kaldıkları iyi bir gece uykusunu sağlayabilir ve böylece ağrı için olan etkileri gözlenene kadar zaman kazandırır. Olağan başlama dozu gece 500 µg'dır ve maksimum 4 mg'lık doza ulaşana dek hergün 500 µg artırılır. Dört miligram nadiren kullanılır genellikle 1-2 mg/gün yeterli olur. Klonazepam ağrı tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan biridir. Bütün benzodiyazepinler gibi bağımlılık yapıcı etkisi mevcuttur ve bu yüzden kronik non-malign ağrı tedavisinde daha az kabul görmektedir.

**Fenitoin**, karbamazepin ve sodyum valproat tarafından yerli alınana kadar ağrı tedavisinde en sık kullanılan antikonvülsandır. Hala diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu durumlarda reçete edilmektedir. Kullanımındaki sorunlar dar terapötik aralığa, birçok ilaç etkileşimine ve önemli yan etkilere sahip olmasından kaynaklanmaktadır.



**Bir antikonvülsan reçete etmeden önce mutlaka formülasyonunu ve ilaç etkileşimlerini kontrol et**

1. Birçok ilaçla etkileşime girebilmektedirler: Diğer antikonvülsan ilaçlarla ve diğer ajanlarla etkileşime girebilir
2. Prospektüs mutlaka okunmalı: çocukluk çağında kullanımı önerilmeyebilir veya birçoğu birlikte kullanılmamalıdır
3. Birçoğunun kullanımı bir anda kesilmemelidir.

Birçoğunun nöropatik ağrı tedavisinde kullanımı lisanlı değildir ([www.painsociety.org](http://www.painsociety.org)) bu durum kullanım endikasyonları açısından hastalarınıza ve meslektaşlarınıza danışmanızı gerektirir.

Önerilen dozlar için Tablo 8.2'ye bakınız.

**Tablo 8.2. Adjuvan analjezik olarak kullanılan antikonvülsanlar (Vielhaber A, Portnoy R2003In: Booth S, Bruera E(eds) Pain care consultation in haemato-oncology. Oxford University Press)**

<i>İlaç</i>	<i>Etkili günlük doz</i>	<i>Günlük doz bölümü</i>	<i>Kanıt</i>
Gabapentin	300-3600 mg	1-4	KÇ
Karbamazepin	100-1600 mg	2-4	KÇ
Valproat	500-3000 mg	2	AÇ
Fenitoin	100-300 mg	1-3	KÇ
Klonazepam	1-10 mg	1-3	AÇ
Lamotrijin	150-500 mg	2	KÇ
Topiramat	25-400 mg	2	KÇ
Pregabalın	300-600 mg	1-2	KÇ
Okskarbamazepin	300-2400 mg	2	AÇ

KÇ-kontrollü çalışmalar, AÇ-açık çalışma



# AĞRI KONTROLÜNDE KULLANILAN MUHTELİF İLAÇLAR

Kortikosteroidler	142
Deksametazon	143
Prednizolon	147
Kapsaisin	147
Klonidin	147
Bifosfonatlar	148
Ketamin	149
Baklofen	152
Sınıf 1 antiaritmikler	152
Midazolam	152
Metotrimeprazin	153
Kannabinoidler	153
Kalsitonin	155

Bu bölümde diğer ilaç kategorilerine girmeyen ve nadiren kullanılan bazı ilaçlar ayrıca ele alınmıştır. Burada anlatılacak ilaçlar hala küçük bir hasta grubunda kullanılmaktadır veya deneysel kullanım aşamasındadır. Ağrı kesici tedavideki yerlerine dair henüz kesin kanıtlanmış veriler yoktur. Bazıları sadece diğer ilaçlar ve stratejiler denendikten sonra uygulanır.

## KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler (kısaca steroidler) adrenal korteks tarafından sentezlenen hormonlar ve onların sentetik analoglarına denir. Farmakolojik etkileri oldukça kompleks ve çeşitlidir. Neredeyse bütün vücut sistemlerini etkiler. Adjuvan analjezik olarak sınıflandırılırlar. En önemli ağrı kesici etkisi büyük olasılıkla antienflamatuvar özelliğinden kaynaklanmaktadır. Uzun süre kullanıldıkları zaman ciddi yan etkilere neden olabildikleri için, ağrı tedavisi için genellikle ilerlemiş dönemdeki hastalıklarda kullanılır. Diğer hastalarda lokal veya topikal olarak kullanılabilirler.

### Glukokortikoidlerin farmakolojik etkileri

Kullanılan ilaçlar: hidrokortizon, prednizolon, ve deksametazon

#### Metabolik etkiler

- Karbonhidratlar: glukoz alımını ve kullanımını azaltır ve glukoneogenezi artırır; bunlar hiperglisemi riskini artırır.
- Proteinler: katabolizmayı artırır anabolizmayı azaltır
- Yağlar: lipolitik hormonların etkilerini güçlendirir, vücut yağlarının yeniden dağılımını sağlar (santral obezite, ince ekstremiteler) ör. chusing sendromu

#### Düzenleyici etkileri

- Hipotalamus ve ön hipofiz üzerinde: negatif feed back sonucunda endojen glukokortikoid salınımında azalma
- Vasküler olaylar üzerinde: azalmış vazodilatasyon, azalmış sıvı eksudasyonu
- Hücresel olaylar üzerinde
  - Lökositlerin akut enflamasyon sahalarına göçünü ve aktivitesini azaltır
  - Azalmış mononükleer hücre aktivitesi, azalmış damar proliferasyonu, kronik enflamasyon alanlarında daha az fibroz
  - Azalmış klonal T ve B hücre çoğalması ve azalmış sitokin salgılayan hücre aktivitesi

**Glukokortikoidlerin farmakolojik etkileri (Devam)**

- Enflamatuvar ve immün medyatörler üzerinde
  - Sitokin üretimini ve etkilerini azaltır,ör. İnterlökinler, TNF- $\gamma$ , granülosit makrofaj-stimüle edici faktör
  - Eikosanoidlerin oluşumunu azaltır
  - IgG oluşumunu azaltır
  - Azalmış kan kompleman düzeyleri

**Genel etkileri**

Kortikosteroidler kronik enflamasyon ve otoimmün reaksiyonlarda azalmaya yol açarlar fakat bunun yanı sıra yara iyileşmesini yavaşlatırlar.

Rang HP, Dale. MM. Ritter JM. Moore PK 2003 Pharmacology,5th edn. Elsevier'den uyarlanmıştır

Bu bölüm çok fazla ayrıntılı değildir. Kortikosteroidler neredeyse tüm tıp branşlarında kullanılmaktadır. Eklem ve yumuşak doku enjeksiyonları dahil her yoldan vücuda verilebilir. Ağrı tedavisinde yaygın kullandıkları için sadece deksametazon ve prednizolon detaylı anlatılacaktır.

**DEKSAMETAZON**

Çok az mineralokortikoiddir etkiye sahip ,sentetik bir glukokortikoiddir. Fakat güçlü bir antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Oldukça güçlü olduğundan dolayı anlamlı etki oluşturmak için alınması gereken tablet sayısı azdır.

**FARMAKOKİNETİK**

Oral ve inhalasyonla emilimi oldukça iyidir. Fakat, aynı zamanda parenteral ve daha az sıklıkla yumuşak doku lezyonlarına, eklemlere ve sinoviyuma enjekte edilerek kullanılmaktadır. Orta etki süresi olan Triamsinolon, bu endikasyon için daha sık kullanılır.

**Yarı ömür**

Kortikosteroidin hipotalamopituitar aksı(HPA) baskılayabilme süresine biyolojik yarı ömür denir. Bu klinikte plazma yarı

ömründen daha önemlidir. Deksametazonun biyolojik yarı ömrü 2-3 gündür.

### AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIMI

Deksametazonun tümörün çevresindeki ödemini azaltarak kanser ağrısının kontrol edilmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tümör kitlesi küçülmekte ve böylece çevre dokulara ve sinirlere yaptığı basınç azalmaktadır. Analjezik etkisi çevresi sınırlı boşluklarda daha fazladır ve deksametazon şu alanlarda kullanılır:

- Serebral tümörlerin yol açtığı artmış kafa içi basınçla ilişkili baş ağrılarında
- Sinir basısı ağrılarında genellikle bir opioid/antidepresan/antikonvülsan ile kombine olarak
- Malign kemik ağrılarında

Deksametazonun kullanıldığı non-malign ağrılar

- Kronik sırt ağrısı, bir lokal anesteziyle birlikte epidural aralığa uygulanabilir ( lisanlı bir uygulama şekli değildir)
- Akut enflamasyon tedavisinde direkt olarak etkilenecek bölgeye enjekte edilebilir.

### İstenmeyen etkiler

Kortikosteroidlerin özellikle uzun süre kullanılmaları halinde oldukça zararlı çok sayıda yan etkileri gözlenir.



**Kortikosteroidler kullanılabilirler en düşük dozda ve en kısa süre kullanılmalıdır.**

Kısa dönemli (<3 hafta) kullanımlarında belirgin yan etki oluşturmaları pek olası değildir. Ama uzun dönemli kullanımlarda (bu dönem hastaya ve verilen doz göre değişir) adrenokortikal yetmezlik gelişebilir ve bu yüzden bu hastalar stres durumlarında (ör. Travma, cerrahi girişim, akut hastalık) doz artırımına ihtiyaç duyarlar.



**Kronik kortikosteroid kullanan hiçbir hastada ilaç aniden kesilmemelidir, ölümcül adrenal yetmezliğe sebep olabilir.**

Kortikosteroidler çok geniş bir yan etki spektrumuna sahiptirler örneğin; kas zayıflığı, osteoporoz, femur başında avasküler nekroz gibi. Duyarlı bireylerde bu etkiler birkaç hafta içinde ortaya çıkabilir. Hastaları en çok rahatsız eden ise cushing



sendromu belirtileridir- aydede yüzü, abdominal strialar, santral yağ depolanması ile giden kilo alımı- ve bu etkiler ilaç kullanılmaya başladıktan sonra bir iki gün içinde ortaya çıkabilirler. Uyku bozuklukları ve huzursuzluk yüksek doz başlangıcını takiben saatler içinde gelişebilir.

Standart terapötik kaynak kitaplarında yan etkilerin tam bir listesi bulunur. Fakat ağrı tedavisinde kortikosteroidler genellikle yararlarının kullanım risklerinden fazla olduğu ileri kanser vakalarında kullanılmaktadır.

---

### KONTRAENDİKASYONLAR

- Glukokortikoidlere bilinen bir hipersensitivite varlığında
- Akut viral veya bakteriyel hastalığı veya geçmişinde tüberküloz hikayesi olan bireylerde (kaçınılmaz endikasyon olmadıkça)
- Akut gastroduodenopatisi olan hastalarda
- Osteoporozu olan hastalarda (kaçınılmaz endikasyon olmadıkça)
- Yakın zamanlı miyokardiyal enfaktüs geçirme hikayesi olan hastalarda

---

### ÖNLEMLER

Reçete etmeden önce kortikosteroid gerekliliğinden emin olunmalıdır. Hastaya yan etkileri ve neden ihtiyaç duyulduğu anlatılmalıdır. Hastaların şunları anladığından emin olun:

- Hasta herhangi bir enfeksiyon durumunda hemen doktorunu bilgilendirmeli ve bu durumlarda geçici bir süre doz arttırımına ihtiyaç duyulabilir
- Hasta ilaçları almayı aniden kesmemelidir
- Steroid doz azaltılması çok yavaş yapılırsa bile steroid psödomatizması da denilen baş ağrısı, pireksi, miyalji gibi çeşitli semptomlara yol açabilir.
- Eğer daha önce suçiçeği geçirmedi ise kortikosteroid kullanımı esnasında immün sistem baskılanması olacağından bu dönemde suçiçeği ile karşılaşılması olasılığı varsa suçiçeğine karşı pasif immünizasyon zaman kaybedilmeden yapılmalıdır.

NSAII kullanan hastalarda kortikosteroidler artan gastroduodenopati riski yüzünden dikkatli kullanılmalıdır. Sirozu olan hastalar önerilenden daha düşük dozda deksametazona ihtiyaç duyarlar. Psikotik hastalıkları olan bireyler kortikosteroidlerin nöropsikiyatrik komplikasyonlarına daha duyarlıdır. Kortikosteroid kullanılmaya başladıktan sonra hastalarda diabetes gelişebilir veya var olan diyabetleri kontrolsüz hale gelebilir.

**Pediyatrik kullanım**

Kortikosteroidlerin pediyatrik kullanımı uzmanlık gerektirir. Kanserli olan çocuklar steroidlerin yan etkilerinden daha çok muzdarip olurken analjezik etkilerinden daha az fayda görmekteyken örneğin artmış kafa içi basıncının tedavisinde öncelikle diğer analjezik ilaçlar denenmeli sonrasında steroidle geçilmelidir.

**İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ**

- Hepatik mikrozomal enzimleri indükleyen ilaç (ör. antikonvülsan) kullanan hastalar daha yüksek deksametazon dozlarına ihtiyaç gösterirler
- Eş zamanlı NSAİİ ve steroid alan hastalarda gastroüdonopati riski artar
- Deksametazon potasyum kaybını artırır. Bu yüzden tiyazid diüretikleri gibi aynı etkiye sahip ilaçlarla bu etki artış gösterir.
- Aşılamaya antikor cevabı azalır ve steroid kullanımı esnasında canlı aşı kullanımı tehlikeli olabilir

**UYGULAMA YOLLARI****Oral**

Kanser hastalarının tedavisinde tercih edilen yoldur. Sabah tek doz halinde verilmesi tercih edilir. Çünkü günün ilerleyen saatlerinde kullanımı insomniyi tetikleyebilir. Günaşırı ilaç uygulamasının yan etkileri azalttığına dair herhangi bir kanıt yoktur.

**Başlangıç dozu**

Tedavi edilmek istenen duruma göre değişir. Genellikle kafa içi basınç artışlarının tedavisinde 8-12 mg günde tek doz olarak başlanır (antikonvülsan alan hastalarda daha yüksek doza ihtiyaç olabilir)ve 3-5 gün sonra (maksimum terapötik etkinin görülmesinden sonra) en düşük etkili doz sağlanana kadar yavaşça azaltılır. Klinik belirtiler etkinlik ölçütü olarak kullanılır: örneğin baş ağrısı ve hemipleji gibi nörolojik semptomların çözülmesi

**Lezyon alanına, eklem veya sinoviyum içerisine Deksametazon uygulaması**

Steroidlerin lokal kullanımı, sistemik kullanımına tercih edilir. Böylece yan etki insidansı oldukça düşer. Triamsinolon eklem içi enjeksiyonlarda en sık olarak kullanılan steroiddir.

**Epidural**

Deksametazon, bazen bupivakain ile kombine edilerek, kronik bel ağrısını tedavi etmek üzere epidural uygulanmaktadır. (Bkz Bölüm 14). Bu tedavi şekli lisanslı değildir. Bu yüzden sadece kronik ağrı terapi uzmanlarınca uygulanmalıdır. Etkinliğine dair kanıtlar kafa karıştırıcıdır ve nörolojik hasar oluşturabildiğine dair tartışılabilir bilgiler vardır.

**PREDNİZOLON**

Sentetik bir kortikosteroiddir ve deksametazon gibi minimal bir mineralokortikoid aktiviteye sahiptir. Deksametazonla birçok benzerliğe sahiptir ama üç açıdan farklılık gösterir:

- Biyolojik yarı ömrü daha kısadır: HPA'ı 18-36 saatte baskılar
- Plazma yarı ömrü daha kısadır: 5-6 saat yerine 3-4 saattir
- Deksametazondan daha az potentdir: 1 mg deksametazon 7.5 mg prednizolona eşdeğer farmakolojik etkiye sahiptir. Bu yüzden 4 mg deksametazona eş değer prednizolon dozu 30 mg'dır.

Ağrı kontrolünde klinik farmakolojik etkileri ile ilgili diğer bilgiler için deksametazon bölümüne bakınız

**KAPSAİSİN**

Kırmızı biberden elde edilen doğal bir alkaloiddir. Nosiseptif liflerde substance P sentezini, depolanmasını, taşınmasını ve salınımını etkiler. Topikal olarak uygulandığında nosiseptif C liflerinin dejenerasyonuna yol açar.

Postherpetik nevralsi (ve diğer nöropatik ağrıların) tedavisi için % 0.025-0.075'lik kremleri geliştirilmiştir. Ağrılı bölgeye günde beş kez sürülür. Tek önemli yan etkisi ilk uygulandığında yanma ve karıncalanma hissi yaratmasıdır. Tedaviye devam ettikçe bu yan etkiler azalmaktadır. Sadece çok az sayıda hasta bu istenmeyen etkilere tolere edilemez. Kapsaisin'in C liflerinden substance P salınımına neden olduğu düşünülmektedir ve tekrarlayan kullanımlarda substance P tüketilmektedir. Substance P deki bu azalma ağrı iletiminin zayıflamasına yol açmaktadır. Kapsaisin kullanımı kesildiğinde substance P düzeyleri başlangıçtaki düzeylerine geri dönmektedir.

**KOLONİDİN**

$\alpha_2$  agonist aktivitesinin baskın olduğu santral etkili bir mikst  $\alpha_1$  ve  $\alpha_2$  adrenoreseptör agonistidir. Medulla oblongata'daki

sempatik vazomotor merkezleri inhibe eder ve böylece periferel sempatik sinir aktivitesinde azalmaya sebep olur. İnsanlarda analjezik etkisini nasıl sağladığı tam olarak anlaşılmamıştır fakat büyük olasılıkla santral ve periferel nörotransmitter aktivitesini modifiye etmesi sonucunda oluşmaktadır. Aynı zamanda opioid sistem ile de etkileşir. Yan etkileri arasında hipotansiyon, bradikardi, ağız kuruluğu ve sedasyon vardır. Kansere ilişkili nöropatik ağrıların tedavisinde intraspinal olarak morfin ve lokal anesteziyle birlikte kullanılmaktadır. Klonidin tek başına sadece çok küçük bir hasta grubunda ağrı kontrolü sağlayabilir. Pediyatrik cerrahide perioperatif analjezi için kullanılan lokal anesteziğin etki süresini uzatır. Piyasada bulunan transdermal preparatı diyabetik nöropatinin tedavisinde kullanılmaktadır ama elde edilen sonuçlar tartışmalıdır.

## BİFOSFONATLAR

Örnekler: disodyum etidronat, disodyum pamidronat, sodyum klodronat, ve alendronat, ibandronik asit ve zoledronik asit.

Bifosfonatlar osteoklastların üzerine etki ederek kemik resorpsiyonunu inhibe eder. Primer kullanım sahalarından biri habis tümörlerin neden olduğu hiperkalseminin tedavisidir. Kemik metastaz ağrısı hiperkalsemi varlığında artmaktadır. Bu yüzden bifosfonatlar kullanılır ama gene de kemik ağrısının primer tedavisi radyoterapi, NSAİİ ve opioidlerdir.

Diğer kullanım alanları:

- Osteoporozun önlenmesi ve tedavisi
- Paget hastalığının tedavisi
- Meme kanseri ve multiple miyelom kemik metastazlarında iskelet sistemi kaynaklı morbiditenin önlenmesi ve tedavisinde. (örneğin patalojik kırıklar, kompresyon kırıkları, omurilik basıları)
- Antitümör etkisiyle kemik metastazları gelişiminin önlenmesi veya tedavi edilmesi
- Kemik ağrısının tedavisi

## UYGULAMA YOLLARI

Bifosfonatların oral emilimi çok zayıftır (verilen dozun % 0.5-2'si emilir). Bu yüzden kemik ağrısı ve hiperkalsemi tedavisinde aralıklı IV enjeksiyonlar şeklinde uygulanır. (osteoporoz tedavisinde oral olarak uygulanır). Bazı merkezlerde tedaviye yüksek oral dozlarla başlayıp hastanın kliniği ve biyokimyasal belirteçleri takip edilerek gerektiğinde IV tedaviye geçilmektedir.

Disodyum pamidronat ve sodyum klodronat hiperkalsemi ve malignite kaynaklı kemik ağrısı tedavisinde en sık kullanılan

ajanlardır fakat günümüzde yerini zoledronik asit ve ibandronik asite bırakmaktadır. Çünkü bu son iki ajan ilk ikisine göre daha güçlüdür ve daha az sıklıkta ve daha kısa süreli kullanım yeterli olmaktadır. Klodronatın subkutan olarak başarılı bir şekilde kullanıldığına dair raporlar vardır ama bu kullanım şekli lisanslı değildir. Aminofosfonatlar (örn. pamidronatın) potansi daha yüksektir fakat aynı zamanda istenmeyen yan etki insidansı da yüksektir. Subkutan kullanımı, tolere edilemeyen lokal tahrişlere neden olmaktadır.

### **İstenmeyen etkiler**

#### *Oral tedavi*

Aç karnına alınmaları gereklidir. Mide bulantısı, kusma, diyare, ve karın ağrısı yapabilirler.

#### *Intravenöz tedavi*

Tromboflebit (özellikle hızlı enjeksiyonlarla), hipokalsemi, ürtiker ve anjiyo ödem. Uygulama sonrası aynı gün geçici pireksi ve grip benzeri semptomlara yol açabilir.

---

## **KONTRAENDİKASYONLAR**

Renal yetmezlik, gebelik ve laktasyon (emzirme)

### **Disodyum pamidronat**

Yavaş IV infüzyonla: Plazma kalsiyum düzeylerine göre 15-60 mg (tek dozda maksimum 90 mg). Oral preparatı yoktur

### **Sodyum klodronat**

Yavaş IV infüzyonla: Maksimum 7-10 gün süresince günlük 300 mg veya 1.5 g tek doz infüzyon

### **Zoledronik asit**

Serum fizyolojik veya %5 glükoz içerisinde 4 mg 15 dakika içinde IV infüzyonla verilir.

Malignitelerdeki kemik ağrısının tedavisi için çok çeşitli tedavi protokolleri vardır: Malignite kaynaklı inatçı kemik ağrılarının tedavisinde özelleşmiş palyatif bakım uzmanlarına danışılmalıdır.

---

## **KETAMİN**

Ketamin bir anestezi olarak geliştirilmiştir; disosiyatif anestezi denilen bir duruma yol açmaktadır: Hasta gözleri açık sanki uyanık gibi görünmesine rağmen çevrenin farkında değildir; oldukça derin bir analjezi vardır. Hastaların çoğu

anesteziyen çıkarırken etkileyici rüyalar, hoş gitmeyen illüzyonlar ve fleşbek fenomenler görülür. Bu yüzden ketamin günümüzde nadiren yetişkin anesteziyinde kullanılmaktadır. Kullanımı çoğunlukla pediatri pratiği ile sınırlıdır. Düşük dozlarda bilinç düzeyini etkilemeden analjezi oluşturabilir.

Ketamin günümüzde morfin ile birlikte kanser hastalarındaki nöropatik ağrıların tedavisinde kendine bir yer bulmuştur. Analjezik etkisi NMDA reseptör antagonisti etkisinden kaynaklanmaktadır (Bkz Bölüm 1). Tedavide ilk tercih edilen ilaç olmayıp kullanımı ancak bir uzman tavsiyesinden sonra olmalıdır. Etkinliği açısından hala tartışmalar bulunmaktadır: yakın zamanlı bir çalışmada malignite ağrısı çeken hastalarda plasebodan daha etkili olmadığı bulunmuştur.

---

### FARMAKOKİNETİK

Ketamin genellikle IV, IM, SC kullanılır. Fakat oral, rektal, intraspinal ve intranasal olarak ta uygulanabilir.

Parenteral kullanımında biyoyararlanımı %90'dan fazladır. Oral uygulamada emilimi çok iyi olsa da ilk geçiş etkisine ileri düzeyde maruz kalmasından dolayı oral biyoyararlanımı tahmin edilemez- %10-20 civarındadır. Ana metaboliti norketamin oldukça kuvvetli bir analjeziktir.

Plazma yarı ömrü 150-240 dk arasında değişmektedir.

Zirve analjezi:

- Intramusküler uygulamadan 10-15 dk sonra
- Subkutan uygulamadan 15-30 dk sonra
- Oral uygulamadan 30-60 dk sonra ortaya çıkar

Analjezi 3 saat boyunca devam eder.

### Metabolizma

Esas olarak karaciğerde metabolize olur. n-demetilasyon ile norketamine dönüşür. Norketamin, farmakolojik olarak aktif olup, ketamin kadar analjezik gücü vardır ve aynı zamanda hipnotik etki gösterir. Oral alımı takiben, ilk geçiş metabolizması sonucu norketaminin yüksek serum düzeylerine ulaşması oral ketaminin parenteral uygulamaya göre daha düşük dozlarda aynı analjezi nasil oluşturabildiğini açıklamaktadır. Ketamin, renal bozukluk olan hastalarda güvenle kullanılabilir.

---

### AĞRI KONTROLÜNDE TERAPÖTİK KULLANIMI

Ketamin şu amaçlarla kullanılır

- Kısa süreli prosedürlerde analjezi ör. Yanık sargılarını değiştirirken

- Özellikle kanser hastalarında nöropatik ağrıda 3. basamak ilaç olarak
- Savaş alanı analjezisinde: kardiyovasküler etkileri burada kısmen yararlıdır
- Mukozitlerde

---

## İSTENMEYEN ETKİLERİ

### Sinir sistemi

Özellikle yetişkinlerde tek başına kullanıldığında nahos duygulara ve fleşbek fenomenlerine yol açar. Hastaların bu konuyla ilgili önceden bilgilendirilmeleri gerekir. Benzodiyazepinlerin birlikte kullanımı ile bunlar azaltılabilir.

Ketamin bir MSS uyarandır ve serebral metabolizma, serebral kan akımı ve kafa içi basıncı artışına yol açar.

### Kardiyovasküler sistem

Tek doz IV ketamin dozu kalp hızı ve kan basıncı üzerinde anlamlı geçici bir artışa yol açar ve bu etkiler yaklaşık 5 dk sürer. Aritmiler nadirdir. Bu etkiler ketamin infüzyon şeklinde uygulandığında önemli değildir.

---

## ÖNLEMLER

Ketamin aşağıdaki gruplarda dikkatli kullanılmalıdır:

- Hipertansif hastalığı olanlarda
- Kafa içi basınç artışı olanlarda
- Glokomu olanlarda
- Psikiyatrik hastalığı olanlarda

### Gebelik ve laktasyon

Ketamin uterus tonusunu artırır, plasentayı geçerek fetüs baskılar. Özellikle hipertansif gebelerde kullanımından kaçınılmalıdır.

---

## AĞRI KONTROLÜNDE KULLANIMI

Ketamin nöropatik kanser ağrı tedavisinde genellikle subkutan infüzyon şeklinde uygulanır. Parenteral preparatlar oral olarak verilebilir. Fakat hastaların kabul edemeyeceği kadar acı bir tadı vardır. Hastalar eve gönderilmeden önce bazı doz ayarlamaları yapılmalıdır. Önerilen dozlar: 50-300 mg/gün subkutan bölünmüş dozlarda.

**BAKLOFEN**

Baklofen GABA agonistidir. GABA ( $\gamma$ -aminobütirik asit) inhibitör bir noratransmitterdir. Baklofen hem spinal kord düzeyinde hem de daha santral düzeyde eksitatuvar aminoasitlerin (glutamat ve aspartat) salınımını azaltır. Multiple skleroz ve motor nöron hastalıklarında kronik nörolojik hastalıklarda görülen ağrılı kontraktür ve spazmların tedavisinde oral veya intraspinal olarak kullanılır. En önemli yan etkileri sedasyon ve hipotonidir. Doz artışı yavaş bir şekilde yapılırsa bu yan etki önlenir.

Oral olarak uygulanır ve başlangıç dozu günde iki veya üç kez 5 mg'dır ve her üç günde bir arttırılarak 3 x 20 mg /gün'e kadar çıkarılır.



Baklofen ani olarak kesilmemelidir.

**SINIF 1 ANTIARİTMİKLER**

Örnekler: meksiletin, flekainid, lidokain

Bütün bu ilaçların membran stabilize edici etkileri vardır ve bu yüzden yararlı birer antiaritmik ajanlardır. Lokal anestezi etkisinden başka (Bkz Bölüm 6) IV lidokainin analjezik etkisi de vardır. Fakat oral olarak uygulanamaz. Meksiletin ve flekainid özellikle kansere bağlı nöropatik ağrı bunun yanı sıra diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Meksiletinin multiple sklerozda görülen disesteziye de etkili olduğu bildirilmiştir. Hepsisi oral olarak alınabilir ve aritmi için kullanılanlardan daha küçük dozlarda kullanılırlar. Flekainid kardiyologlar tarafından artık önerilmemektedir. Çünkü çok merkezli bir çalışmada miyokardiyal enfaktüsü takiben bu ilaçla tedavi edilen hastalarda ani ölüm riskinin çok arttığı gözlemlenmiştir: fakat bu etki kanser hastalarında bildirilmemiştir. Bazı otörler trisiklik antidepressanlar gibi potansiyel kardiyotoksik olabilecek ilaçlarla birlikte kullanılmaması gerektiğini ve trisiklik ilacın bırakılması ile flekainid başlanması arasında mutlaka bir temizlenme süresi bırakılması gerektiğini ileri sürmektedir.

Maalasef meksiletin başlıca bulantı, kusma ve kabızlık olmak üzere tolere edilemeyen gastrointestinal yan etkilere yol açar.

**MİDAZOLAM**

Kısa etkili bir benzodiyazepindir. Grubunun yağda en çok çözünen üyesidir ve benzodiyazepin reseptörlerine diazepamdan 2 kat daha



fazla afiniteye sahiptir. Kapalı bir imidazol halkası ile birlikte suda çözünebilen farmakolojik inaktif formda üretildiği için suda kolaylıkla çözülebilir ve parenteral olarak verilebilir. Yüksek vücut pH'sında halka açılır ve ilaç yağda çözünür hale gelir ve böylece MSS'ne kolayca geçebilir.

Midazolam ağrı tedavilerinde :

- Intraspinal olarak opioid reseptörlerinin opioid agonistlerine olan afinitesini artırarak opioidlerin sağladığı analjeziyi güçlendirmek için kullanılır.
- Kanser ağrısında ko-analjezik olarak kullanılır. Subkutan, intravenöz ve intratekal olarak anksiyeteyi azaltmak ve opioid analjezisini güçlendirmek için verilir.

Sadece parenteral olarak kullanılır ve 3-5 saat gibi kısa bir etki süresi vardır. Etki süresi tipik olarak 4 saat kadardır fakat bireyler arası büyük farklılık gösterir.

### LEVOMEPRMAZİN (METOTRİMEPRAZİN)

Analjezik aktivite gösteren bir fenotiazindir- 20 mg IM dozu 10 mg IM morfin kadar etkindir ve bu etki yaklaşık 3 saat sürer. Oldukça güçlü sedasyon yapar ve bu etkisi yüzünden hastalığının terminal döneminde olan hastalarda tercih edilir. Alfa adrenoreseptör blokajı yaptığı için hipotansiyona yol açabilir. Diğer analjeziklerle kombinasyon halinde kullanılabilir. Analjezik aktivitesi NMDA antagonist etkisinden kaynaklanmaktadır (Bkz Bölüm 1) Fakat sadece analjezi için kullanılmaz.

### KANNABİNOİDLER

Günümüzde kannabinoidler çeşitli durumların tedavisi için farmakolojik ve terapötik kullanımları açısından değerlendirilmektedir. Multiple skleroz ve omurilik yaralanması olan hastalardaki kas spazm ağrılarını dindirme etkinliklerine dair anekdotal raporlar ağrı kontrolü ve diğer semptomların (bulantı, kusma gibi) tedavisinde kullanılmak üzere sentetik ve doğal kannabinoidlerin değerlendirilmesini gündeme getirmiştir.

Nabilon sentetik bir kannabinoiddir ve günümüzde kemoterapi ve dispne ile ilişkili inatçı bulantı ve kusma tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer çalışmalar ileri kanser ve AIDS hastalarında kaşeksi ile baş etmede ve Parkinson hastalığı gibi birçok tıbbi durumda kullanılabilirliğini göstermektedir.

Sistematik derlemeler kannabinoidlerin analjezik amaçlı kullanımını desteklememektedirler.

Kannabinoidlerin kanser ve nöropatik ağrıdaki etkinliklerine dair çeşitli çalışmalar vardır ve yakın zamanlı bir çalışmada postoperatif ağrı kontrolünde başarılı oldukları ortaya konmuştur. Halbuki daha önceki sistematik derlemelerde herhangi bir faydası olmadığı ileri sürülmüştü.

Endojen kannabinoidler MSS'de CB1, immün sistemde ise CB2 reseptörlerini uyarırlar. Opioidler gibi, reseptöre bağlı G protein üzerinden hücre içi adenil siklazı aktive ederek cAMP düzeyini düzenlerler. Opioidlerle başka benzerlikleri de vardır. Fakat en önemli MSS üzerine olan etkileridir.

CB1 reseptörleri MSS'de düzensiz bir dağılım gösterir, pons ve medullada (solunum merkezi) bulunmazken hipokampus (bilgi işleme ve hafızada tutma fonksiyonları için önemli), serebellum ve substantia nigra (motor fonksiyonlar), mezolimbik dopamin yolağı (zevk), ve korteks'de bol miktarda bulunur.

CB2 reseptörleri lenfoid dokuda bulunurlar ve fizyolojik fonksiyonları bilinmemektedir. Fakat kronik haşış kullanımında immunsupresif etkisi olduğu bilinmektedir.

Tetrahidrokannabinol(THC) cannabis sativa bitkisinden elde edilir ve farmakolojik olarak en aktif kannabinoiddir: hem CB1 hem de CB2'ye bağlanır. Endojen kannabinoidler sentezlendikleri yere yakın bölgelerde etki gösterirler ve sitokin aktivitesini modüle ederek birçok düzenleyici fonksiyonda rol oynarlar. Bu durum haşış içicilerinde görülen çok çeşitli sistemik etkileri açıklamaktadır. THC oldukça lipofiliktir ve MSS'ne kolaylıkla geçer.

THC'nin yol açtığı MSS etkileri

- Öfori ve rahatlama hissi
- Kısa dönemli hafıza bozukluğu
- Artmış kendine güven, birlikteliğinde motor ve öğrenme kabiliyetlerinde azalma
- Analjezik etki
- Antiemetik etki
- İştahda artma

Nabilon'un antiemetik olarak kullanımı genellikle MSS etkileri yüzünden sınırlıdır: hastalar hissettikleri sedasyon ve kendini kontrol edememe hissinden hoşlanmazlar.

Periferde THC taşikardi, vazodilatasyon, intraoküler basınçta azalma ve bronkodilatasyona sebep olur

Gelecekte kannabinoidlerin reçete edilmesi klinik pratiğin bir rutini haline gelebilir. Cannabis sigara şeklinde içildiğinde akciğer

hasarı oluşturmaktadır. Gelecekte en olası uygulama şekli sublingual spreyler olabilir.

## KALSİTONİN

Kalsitonin polipeptid bir hormondur ve osteoklast reseptörlerine bağlanarak bunların aktivitesinin inhibe etmektedir. Analjezik etkileri ilk defa hayvan çalışmalarında fark edilmiştir ve diğer ilaçların etkisiz kaldığı metastatik kemik ağrılarında, fantom ağrılarında ve osteoporotik kemik kırık ağrılarında kullanılmaktadır. İntravenöz, subkutan, intramüsküler veya intranasal olarak kullanılabilir.

Etkinliğine dair kanıtlar artmaktadır fakat etki mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Kemik rezorpsiyonunu azaltarak, dolaşımdaki endojen opioid miktarını artırarak, santral analjezi etkisi gösterdiği ileri sürülmektedir.



# NÖROSTİMULASYON

TENS (transkutan  
sinir uyarımı) 158  
Spinal kord  
uyarımı 162  
Derin Beyin Uyarımı 165  
Motor Korteks Uyarımı 166  
Akupunktur 167

## TENS (TRANSKUTAN SINİR UYARIMI)

Ağrı kontrolü için elektriksel uyarımların kullanımı antik çağlardan beri uygulanmaktadır. Modern dünyada ise 1960 da kapı kontrol teorisinin yayınlanmasından sonra uygulamada yer almaya başlamıştır. TENS ilk başta spinal kord uyarımının olası başarısını tahmin etmek için kullanılırken tek başına terapötik fayda sağladığı gözlemlenmiştir.

### ETKİ MEKANİZMASI

Büyük çaplı afferent liflerinin uyarımı spinal kord, arka boynuzda inhibitör süreçleri aktive eder. Kesin mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber büyük olasılıkla hem pre- hem de postsinaptik inhibitör mekanizmaların olaya dahil olduğu düşünülmektedir. Endojen opioidlerin bu inhibisyon üzerindeki etkileri açık değildir ve nalokson yüksek frekanslı TENS'in etkilerini bloke edememektedir. İnisiyatiför mekanizmaların aktivasyonu analjezik etkiye katkı sağlayabilir.

Diğer ağrı kesici tedavilerde olduğu gibi TENS'in de bir plasebo etkisi vardır. Ancak bu tedaviye başladıktan sonra hızla kaybolur.

### ENDİKASYONLARI

TENS'in kullanımı neredeyse tüm ağrılı durumları kapsamaktadır.

#### Akut ağrı

- Postoperatif ağrı. Açık çalışmalarda abdominal, torasik, ortopedik ve obstetrik ameliyatları takiben etkinliği gösterilmiştir. Fakat bazı randomize çift kör kontrollü çalışmalarda plasebodan daha üstün bir etkinliği olmadığı gösterilmiştir.
- Doğum ağrısı. Doğumun erken evrelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Elektrodlar genellikle T10-L1 düzeyinde yerleştirilir.
- Anjina. Başarılı kullanımları bildirilmiştir. ST depresyonunu azaltır, çalışma kapasitesini artırır

#### Kronik ağrı

TENS'in yararlı olabileceği durumlar:

- Nöropatik ağrı
  - Postherpetik nevralji
  - Fantom ağrısı
  - Stump (güçük) ağrısı

- Periferel sinir hasarı
- Kompleks bölgesel ağrı sendromu
- Bel ağrısı (sinir kök ağrıları dahil)
- Kas-iskelet ağrıları
- Yüz ağrısı
  - Trigeminal nevralkji
  - Atipik yüz ağrıları
- Malign hastalıklarla ilişkili ağrılar

### KONTRAENDİKASYONLAR

Çok azdır ama önemlidir:

- **Hamile rahminin uyarımı.** TENS'in hamilelik üzerindeki etkilerine dair elimizde çok az veri bulunmaktadır. Özellikle birinci trimesterde kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Kullanımının, doğum ağrısı ile sınırlandırılması daha uygun olabilir.
- **Kardiyak pacemaker varlığında.** Özellikle demand pacemaker bulunan hastalarda tehlikeli olabilir. Sabit hızlı pacemaker bulunanlarda güvenli olabilir ama kullanılmadan önce kardiyologa danışılmalıdır. Diğer elektronik implantların varlığında da TENS kullanımından kaçınmak gerekir.
- **Boynun anterior kısmından uyarım.** Karotid sinüs veya larinks kaslarının sinirlerini uyarabilir.

### UYGULAMADAKİ SORUNLAR

#### Hasta seçimi

Hangi hastanın TENS den yarar göreceğini tahmin etmek zordur. Fakat hastaların bu cihazı kullanabilecek durumda ve kullanmaya istekli olmaları gereklidir.

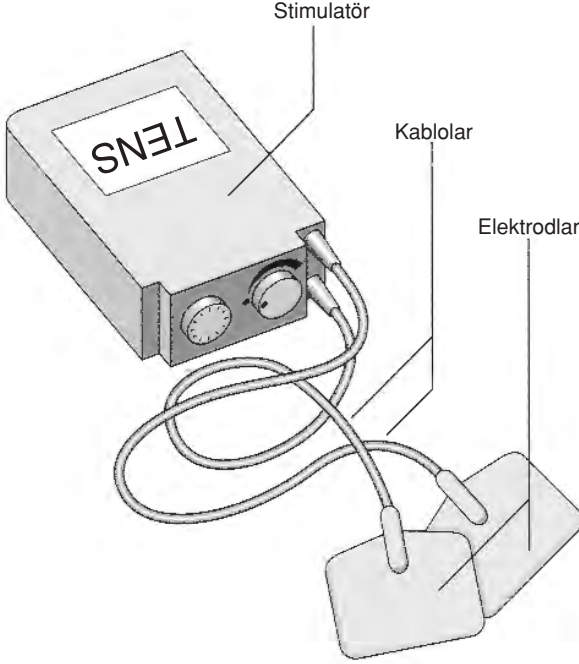
#### Donanım

TENS cihazı hastanın cildine uygulanan elektrodla bağlı bir stimulatörden oluşur. (Şekil 10.1) Çok çeşitli stimulatörler vardır, fakat en basit şekli

- Açma/kapama ve amplitüd (0-50mA) kontrolü ve
- Frekans (0-100 Hz) kontrolü olan cihazlardır

Faydalı diğer özellikleri

- Uygulama şeklinin değiştirilebilmesi ör. devamlı moddan atımlı moda
- Atım genişliğinin kontrolü (0.1-0.5 ms). Atım genişliği arttıkça uyarım için gerekli akım azalır



Şekil. 10.1 TENS cihazı

Elektrodlar genellikle karbon lastik yapıdadır ve deriye iletken bir jel ile tatbik edilip bir bant ile fiske edilir. Kendinden yapışmalı elektrodlar mevcuttur ve özellikle hareket kabiliyetinde sorun olanlar için kullanımı daha uygundur.

#### Elektrodları Yerleştirme

Her hasta için optimal bölgeyi bulmak biraz zaman alabilir. Bu yüzden hastalar doğru bölgeyi bulana kadar deneme yapmaları için teşvik edilmelidir. Mümkün olduğunda elektrodlar ağrılı bölgenin üzerine veya bölgeye giden sinirlerin üzerine yerleştirilmelidir. Kol ve bacaklarda elektrodlar longitudinal, gövdede ise dermatom ekseninde yerleştirilmelidir. Elektrodlar çift halinde aralarında 1-2 cm olacak şekilde konumlandırılmalıdır. Geniş bölgeler bir elektrod çiftinden daha fazlasına ihtiyaç duyabilirler: bu çift-kanallı stimulan veya çiftli-adaptör kablo kullanılarak sağlanabilir.

Uyarım modları Tablo 10.1 'de özetlenmiştir.



TENS uygulamaları en az 90 dakika sürmelidir fakat sıklıkla daha uzun sürelere ihtiyaç gösterir. Kullanımda olan cihazların prospektüsleri sıklıkla suboptimal dozlarda TENS uygulaması önermektedirler. Bu yüzden cihazı evine götüren hastaların ağrıları birkaç hafta sonrasında azalmaya başlamaktadır. Hastalara başlangıçta cihazları günde 3 kez 3 saat kullanmaları önerilmektedir ve sonrasında yeterli ağrı kontrolü sağlayana kadar uzun süreli kullanımı teşvik edilmelidir. Bazı hastalarda dakikalardan saatlere kadar sürebilen poststimülasyon analjezi etkisi görülebilmektedir.

### Tolerans

TENS tedavisine başladıktan aylar sonra başlayabilir. Azalmış nörotransmitter salınımı veya reseptör downregülasyonu sonucu olabilir. Atım şeklinin değiştirilmesi ile veya rastgele atım çıkışı sağlayan daha sofistike cihazların kullanımı ile veya atımların rastgele dağıtıldığı multielektrod cihazların kullanımı ile bu sorunun üstesinden gelinir. TENS kullanımı bir süre için bırakılabilir ve sonrasında yeniden başlanabilir.

### Güvenlik

TENS ağrı kesici ilaçlar ve girişimsel tedavi şekillerinden daha güvenli bir analjezi sağlama metodudur. Deri tahrişleri hijyene dikkat edilmesi, elektrodların dikkatli temizlenmesi ve elektrod alanlarının her 24 saatte bir değiştirilmesi ile önenebilir.

**Tablo 10.1 TENS: genel uyarı modları**

<i>Modlar</i>	<i>Uyarım özellikleri</i>
Konvansiyonel TENS	Frekans 30-150 Hz (çoğu hasta 40-70 Hz tercih eder) Düşük akım şiddeti 10-30 mA (hastalar rahat olabildikleri maksimum amplitüde kadar çıkmalıdır- ama uyarım ağırlı olmamalıdır)
Patlamalı(atımlı) TENS	Yüksek frekans (100 Hz) akım patlamalı (1-2 Hz) olarak verilir Düşük akım şiddeti (amplitüd) 10-30 mA
Akupunktur benzeri TENS	Yüksek frekanslı (100 Hz) patlamalı (1-2 Hz) akım Yüksek akım şiddeti 20-50 mA Konvansiyonel TENS'e cevap vermeyen durumlarda yararlı olabilir Hasta rahatsızlık duyabilir. Analjezik etkisi kısmen nalokson tarafından geri döndürülebilir bu yüzden muhtemel etki mekanizması konvansiyonel TENS'den farklıdır.

Kullanılan elektrodla, jellere veya bantlara karşı alerjiler alternatif bir ürün kullanılarak çözümlenebilir.

### **Etkinlik**

TENS etkinliğine dair çok değişken yayımlar bulunmaktadır. Kontrollü bir çalışma yapmak zordur. Konvansiyonel çalışmaların sonuçları TENS'i birçok ağırlı durumun ilk basamak tedavisinde yararlı ve güvenli olduğunu önermektedir.

## **SPİNAL KORD UYARIMI**

Spinal kord uyarımı (SKU) 1967'de ağrı kontrolü için önerilmiştir ve TENS ile birlikte kapı kontrol teorisinin klinik uygulamalarını oluştururlar. SKU'da spinal kord dorsal kolondaki A $\beta$  lifleri uyarılarak C liflerinin inhibisyonu sağlanmaya çalışılmaktadır. 1967'den beri çok çeşitli endikasyonlar için kullanılmıştır örneğin anjina, periferel vasküler hastalıklar ve radikular ağrı tedavisinde

### **ETKİ MEKANİZMASI**

SKU'nın tam olarak nasıl çalıştığı açık değildir. Tekniğin etkin olabilmesi için dorsal kolon uyarımı önemlidir (daha önceleri bu tekniğe dorsal kolon uyarımı deniliyordu) Fakat ventral kord uyarımını takiben analjezi oluşabilmektedir. Kortikospinal ve sempatik yollar gibi diğer yollar da uyarılmıştır. Uyarım nosiseptif iletimin segmental baskılanmasına neden olur veya elektriksel olarak assendan ve desendan polisaptik reflekslerle etkileşir. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen sonuçlar analjezi etkisini olası bir nörohumoral mekanizma aracılığı ile sağladığını göstermektedir. SKU sonucu serotonin metabolitlerinde ve (dorsal boynuzda nosiseptif iletimi inhibe ettiği düşünülen) substance P düzeylerinde artış gözlemlenir.

### **ENDİKASYONLAR**

SKU'nın çeşitli durumlarda başarısı değişkendir. Teknik en çok nöropatik orijinli ağrısı olan hastalarda işe yarar gözükmektedir (Tablo 10.2). Son yayınlanan sistematik derlemelerde, SKU'nun etkinliğine dair iyi kanıtlar sunulmaktadır. Etkin olduğu gösterilen sorunlar:

- Spinal cerrahiye takip eden ağrı. (Başarısız bel cerrahisi sendromu) SKU kol, bacak ağrılarında aksiyal ağrılara olduğundan daha etkilidir.
- Kompleks bölgesel ağrı sendromu

SKU aynı zamanda refrakter anjina pektoris ve periferel vasküler hastalıkların tedavisinde de etkilidir. Bazı viseral ağrı sendromlarında

**Tablo 10.2 SKU'nın kullanımı****Etkili olduğu hastalıklar**

- Kompleks bölgesel ağrı sendromu
- Spinal cerrahiye takip eden ağrılar (başarısız bel cerrahisi sendromu)
- Refrakter anjina
- Periferel vasküler hastalıklarla ilişkili ağrı

**Az etkili olduğu hastalıklar**

- Periferel nöropatik ağrı sendromları
- Radyoterapi kaynaklı brakial pleksopati
- Stump (güçük) ağrısı

**Etkisiz olduğu hastalıklar**

- Santral ağrı sendromları
- Brakial pleksus kopmaları
- Fantom ağrıları
- Postherpetik nevralsi

Güncel kanıtlar radiküler ağrının aksiyal ağrıya göre SKU'na daha iyi cevap verdiğini göstermektedir.

da etkinliğine dair anekdotal kanıtlar vardır. SKU nosiseptif ağrının kontrolünde yararlı değildir fakat birçok hasta mikst bir tablo (nosiseptif+nöropatik ağrı) sergiler. Bu grup hastalara SKU ile ağrıların kısmen kontrol edilebileceği anlatılmalıdır.

Tedavi başarısını tahmin etmek zordur. TENS tedavisine alınan yanıt SKU başarısı için iyi bir gösterge değildir. Psikolojik tarama testlerinin SKU sonuçlarını tahmin etmede hiçbir değeri yoktur fakat psikolojik değerlendirme kronik ağrısı olan hastaların tedavi planlanmasında önemlidir ve SKU gibi invaziv tedaviler söz konusu olduğunda yapılması zorunludur.

**SKU zamanlaması**

Hasta daha basit müdahalelere cevap vermediği zaman uygulanması düşünülmelidir. Başarısız bel cerrahisi sendromu ve kompleks bölgesel ağrı sendromu için kullanımı daha başlarda düşünülmelidir. SKU diğer tedaviler (ör. İlaçlar) ile paralel uygulanabilir.



SKU çok boyutlu yaklaşım bütünlüğü çerçevesinde uygulanırsa ancak etkili olur.

**KULLANIMDAKİ SORUNLAR**

Eselden elektrodlar cerrahi bir girişim ile dorsal kolon üzerine direkt olarak yerleştirilmekteydi. Günümüzde ise röntgen eşliğinde

yerleştirilen perkutan elektrodlar daha sık kullanılmaktadır. Mümkün olduğunda elektrodlar hasta uyanırken takılmamalıdır ve böylece ağrı bölgesinde parastezi tam olarak sağlanabilir.

### Deneme uyarımları

Bir süre eksternal atım jeneratörü ile deneme uyarımlarının yapılması hastaya implante atım jeneratörü takılmadan cihazın etkinliğini test etme imkanı verir. Fakat deneme uyarımları uzun dönem sonuçlarını tahmin etmede yararlı değildir. Enfeksiyon riskini arttırdığı için deneme uyarılarının, SKU endikasyonu kesin olan hastalarda yapılması gereksizdir.

### Elektrodlar

Tek kutuplu, çift kutuplu ve tercihen çok kutuplu olabilir. Bunlar genel anestezi altında laminotomi ile veya hasta uyanırken perkutan olarak yerleştirilir. Elektrodlar subkutan implante edilmiş bir alıcıya bağlanır. Bu alıcı eksternal bir stimulatörden yayılan radyofrekans dalgalarla aktive edilir ya da daha sıklıkla eksternal olarak programlanabilen bir sistem olduğu gibi implante edilebilir.

Elektrodun optimum lokalizasyonu, tüm ağrılı alanda parastezi oluşumunun gözlenmesi ile belirlenir. Servikal implantlar kol ve gövde ağrıları için yararlı iken orta ve alt torasik implantlar bacak ağrıları için yararlıdır.

## KOMPLİKASYONLAR

Bunlar Tablo 10.3 'de özetlenmiştir.

<b>Tablo 10.3 Spinal kord uyarımının komplikasyonları</b>	
<i>Komplikasyonlar</i>	<i>Yorumu</i>
<b>Dural girişim enfeksiyonları</b>	
Bakteriyal	İyi bir cerrahi teknikle minimize edilebilir Tedavi için, stimulatör çıkarılır, antibiyotik verilir
Aseptik menenjit	
<b>Teknik hatalar</b>	
Elektrod göçü	Bazı serilerde %70'lere varan yüksek oranlar bildirmiştir.
Kablo kırılması	Perkutan uygulamalarda daha sıklıkla
Elektrodun uyarı ucunun çevresindeki fibrotik değişiklikler	Açık ameliyatla daha iyi kablo çıkış açışı sağlanır
Radiküler disestezi	Elektrodun aşırı paramedian yerleştirilmesinden kaynaklanır

**SONUÇ**

SKU dikkatli seçilmiş hasta grubunda güvenli ve etkili bir ağrı kontrolü sağlayabilir. Başarısız bel cerrahisi sendromu ve kompleks bölgesel ağrı sendromu ile ilişkili veriler diğer kullanım endikasyonları için yapılacak olan çalışmalarla takviye edilmelidir

**DERİN BEYİN UYARIMI**

Beyin bölgelerinin ağrı kontrolü için uyarımı ilk defa 1960 larda uygulanmıştır ve artık günümüzde konvansiyonel tedavilere dirençli bir kısım kronik ağrı durumunun tedavisinde kabul gören bir tekniktir. En yaygın uyarım alanları:

- Kaudal medial talamik bölgesinde 3. ventrikül çevresi (periventriküler gri -PVG, madde) ve 3. ventrikül ile akuaduktus silvius keşişim bölgesi (periakuaduktal gri -PAG madde)
- Ventrobazal talamus somatoduyusal alanları, özellikle ventroposterior lateral (VPL) ve ventroposterior medial (VPM) çekirdekleri
- Talamik ağrı için motor korteks (Bkz Bölüm 1).

Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir fakat muhtemelen orta beyinden orijin alıp, retiküler formasyon boyunca genişleyen ve dorsolateral traktus içinde medulladan arka boynuz ilerleyen, desending inhibitör yolakların uyarım ile ilgilidir. Endojen opioid mekanizmasının rolü açık değildir. NMDA rol oynabilir.

İlk başlarda PAG/PVG stimülasyonunun nosiseptif ağrı için VPM/VPL stimülasyonunun nörojenik tipte ağrı için daha uygun olduğu söylenmekteydi. Fakat çeşitli klinik örnekler bu kurala uymamaktadır ve klinik ağrı sendromlarının hem nosiseptif hem de nöropatik bileşenleri bulunmaktadır. Hasta seçimi aşağıdaki kriterlere göre yapılmalıdır:

- İyi tanımlanmış bir etyoloji
- Ağrının yaşam kalitesini ciddi bir şekilde bozması
- Major psikolojik problemlerin olmaması
- Ağrı kontrolü için diğer girişimlerin başarısız olması

Hedef lokalizasyonu genellikle manyetik rezonans görüntüleme ile belirlenir ve elektrodlar lokal anestezi altında stereotaktik olarak yerleştirilir. PAG/PVG stimülasyonu sırasında sıcaklık hissi oluşur, hasta kendini iyi hisseder ve ağrısı hemen geçer.

Sinirlilik, aksiyete, kötü bir şeyler olacak hissi ve ajitasyon gibi hoş gitmeyen duyuların varlığı tam doğru yapılamayan hedef lokalizasyonuna işaret eder. VPL/VPM çekirdeklerinin uyarımı genellikle sadece parastezi oluşturur (nadiren daha yüksek uyarı genliğinde kas kontraksiyonları)

Başarılı deneme uyarım periodunu takiben elektrodların genel anestezi altında internalizasyonunu yapılır.

Derin beyin uyarımının etkinliği ile ilgili az sayıda iyi kontrollü çalışma vardır: Sonuçlar çok değişkenlik göstermektedir ve anlamlılıklarının gösterilmesi için yeterince titiz analizler yapılmamıştır. Bildirilen başarı oranları %14 ile 100 arasında değişmektedir. Benzer olarak komplikasyon sıklığı da bilinmemektedir. Fakat tahminen %20 civarındadır. Sorunlar genellikle elektrod yerleştirilmesi sırasında oluşan direkt haşar, intrakranial kanama oluşumu veya elektrodun kırılması gibi nedenlerle cihazın iyi çalışmaması veya enfeksiyon oluşumu ile ilgilidir. Bütün komplikasyonlar kalıcı değildir. Fakat inatçı nörolojik hasarlar ve ölüm vakaları bildirilmiştir.

Başarıya genellikle stereotaktik cerrahide uzmanlaşmış nörocerrahlar, ağrı klinisyenleri ve psikologlardan oluşan bir ekip yaklaşımı ile ulaşılabilir. Derin beyin uyarımı oldukça pahalı ve ileri derecede invazif bir yöntemdir ve diğer bütün tedavi yöntemlerinin başarısız kaldığı ağrılar için düşünülmelidir.

## MOTOR KORTEKS UYARIMI

Postsantral girus ağrı kontrolü sağlamak için ekstradural yerleşimli elektrodlar aracılığı ile uyarılabilir. İlk defa inmeleri takip eden ağrı durumlarının kontrolünde uygulanmıştır. O zamandan beri çeşitli santral ağrı sendromlarında kullanılmıştır.

Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen orta beyinden orijin alıp, retiküler formasyon boyunca genişleyen ve dorsolateral traktus içinde medulladan dorsal boynuz ilerleyen, descending inhibitör yolların uyarım ile ilgilidir.

Elektrod genellikle lokal anestezi altında kafatasına açılan bir delikten motor yolların anatomik lokalizasyonu kullanılarak yerleştirilir. Diğer kortikal lokalizasyon metodlarının yardımı ile genel anestezi altında da yapılabilir. Motor korteksin uyarımı ekstradural bir süreç olduğu için teknik olarak üst ekstremité ile ilgili korteks bölümlerinin uyarımı bacaklarla ilgili korteks bölümlerinin uyarımından daha kolaydır. Bacaklarla ilgili korteks bölümlerinin uyarımı dura materde delik açılmasını gerektirir. Bu morbidite riskini artırır.

## AKUPUNKTUR

Eski bir Çin geleneği olan akupunktura Batı Dünyası son 50 yıldan beri ilgi duymaktadır. Akupunkturun analjezik mekanizması gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Prosedür belirli cilt noktalarından iğnelerin batırılmasını içerir. Daha sonra iğneler yardımıyla yüksek yoğunluklu düşük frekanslı bir stimulus oluşturacak şekilde manuel veya elektriksel olarak uyarım yapılır. Nokta seçimi, uyarımın niteliği ve süresi bakımından çeşitlilik gösteren değişik akupunktur metodları mevcuttur. Akupunktur farklı etyolojiye sahip birçok hastalığın ve ağrı durumlarının tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır.

### ETKİ MEKANİZMASI

Çeşitli klinik gözlemler ışığında akupunkturun etkili olabilmesi için bozulmamış bir afferent iletimin gerekliliği anlaşılmıştır. Aşağıdaki durumlarda bu teknik işe yaramamaktadır:

- Akupunktur noktalarına uyarı öncesi lokal anestetik madde uygulandı ise
- Subaraknoid (spinal) anestezi alan hastada blokaj düzeyinin altından uygulandı ise
- Hemipleji hastalarında ya da diğer afferent iletim bozukluklarının varlığında

Dorsal boynuz nöronlarının ağırlı uyarılara cevabı Aδ liflerinin aktivasyonu ile güçlü bir şekilde inhibe edilir. Bu bölgesel etki muhtemelen dorsal boynuz lamina I ve II'deki enkefalinerjik internöronlarca sağlanmaktadır. Beyin sapındaki descending (serotonerjik) nöronların aktivasyonu aynı zamanda bu enkefalinerjik internöronları uyarabilmekte ve bu da heterosegmental akupunkturun temelini oluşturmaktadır.

Hem hayvanlarda hem de insanlarda bazı nöronlardaki nosiseptif iletimin her tür (termal, kimyasal, mekanik) ağırlı uyarı ile inhibe edilebildiği gözlenmiştir. Bu durum "diffüz ağırlı inhibitör kontrol" olarak bilinmektedir. Bu etkiler serotonin öncülleri ile güçlendirilmekte ve serotonin antagonistleri ve nalokson ile azaltılabilmektedir. Bu durum akupunktura bağlı analjezik etki oluşumunda serotonin ve endojen opioidlerin rolü olabileceğini göstermektedir.

Geleneksel akupunktur noktaları tetik noktalara benzerlik göstermektedir ve periferik sinirin seyri ile ilişkilidir. Bu

noktaların, A $\sigma$  afferent ve sempatik efferentlerin superfisyal fasya ve kasları delip geçtiği yerler olduğu düşünülmektedir.

---

### ETKİNLİK VE YAN ETKİLER

Akupunktur literatüründe çok az sayıda çift kör kontrollü çalışma bulunmaktadır. Fakat kontrolsüz seriler ve diğer analjezi yöntemleri ile karşılaştırmalardan akupunkturun diğer terapilere cevap vermeyen hastaların en az % 50 sinde faydalı olabileceği sonucu çıkarılmıştır. Ağrı tedavisinde kullanılan diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında genellikle güvenlidir. Bildirilen çeşitli yan etkilerin çoğu iğne batırma alanlarına lokaldir: pnömotoraks, spinal kord, sinir kökü hasarı. Diğer bütün invazif tekniklerde olduğu gibi özellikle hepatit B ve HIV yönünden bulaşıcılık riski vardır. Fakat bu durumun üstesinden disposibl iğnelerin kullanımı ile gelinebilir.



# AĞRILI HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ağrı hikayesinin alınması	170
Muayene	171
Özel testler ve incelemeler	172
Çocuklarda ağrının değerlendirilmesi	174

Tıpta birçok semptom tanı konmasını ve uygun tedavi seçimini sağlayan hikaye, muayene ve özel incelemeler üçlüsü ile değerlendirilir. Ağrı, bazı özellikleri ile diğer şikayetlerden ayrılır:

- Subjektif bir deneyimin tanımlanmasıdır
- Genellikle muayenede bulunabilecek çok az şey vardır
- Şikayet genellikle tanı konulmadan semptomatik olarak tedavi edilir.

Muayene ve inceleme ağırlı hastanın değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar. Fakat temel olarak hastanın subjektif şikayetlerinin objektif bir teyidi olarak kullanılır.

## AĞRI HİKAYESİNİN ALINMASI

Ağrı deneyimi oldukça kompleks ve bireyseldir. Ağrı deneyimini şekillendiren çeşitli durumlar vardır ve hiçbir ağrı hikayesi ağrının fiziksel cephesi ve katkıda bulunan psikolojik ve sosyal durumlar değerlendirilmeden tam olarak alınmış olmaz.

Hasta başka bir doktor tarafından yönlendirilse veya hikayesinin bazı bölümleri dosyasında bulunsa bile ilk elden hastadan hikaye alınması tercih edilmelidir (bu hasta tarafından ağrı şikayetinin ciddiye alındığı şeklinde algılanır). Hastalar genellikle ağrılarının ciddiyeti, kullandıkları ilaçlar ve tanıları ile ilgili görüşler (kendinin ve diğer doktorların) hakkında bilgi vermeye eğilimlidirler.

Eğer düzgün, planlı bir şekilde bilgi toplanırsa önemli noktalar gözden kaçmayacaktır. Önerilen bilgi toplama şekli aşağıdadır.

### Ağrı

- Ağrı bölgesi-genel
- Şikayetin süresi
- Ağrıyı başlatan olaylar/ günlük olaylarla ilişkisi
- Spesifik ağrı bölgesi (hastadan eliyle göstermesi istenir)
- Yayılma
- Karakteri (sızlama, yanma, vurucu, keskin, ezici, baskı tarzında)
- Zamansal seyri: günde/haftada kaç defa? Atakların süresi? Gündüz mü gece mi daha kötü?
- Dinlenmekle ağrı var mı?
- Uyku düzeninde bozulma var mı?

- Ağrıyı arttıran ve azaltan faktörler
- İlişkili semptomlar (her zaman nörolojik semptomlar sorgulanmalı- uyuşma, zayıflık, parestezi vs. Ağrının bölgesine göre ilişkili semptomlar sorgulanmalı: örneğin eğer karın ağrısı söz konusu ise GI semptomları sorgula)
- Ağrının seyrinde meydana gelen değişiklikler : daha iyi/ daha kötü/aynı
- Şimdiye kadar ki tedavileri
  - Daha önceki tıbbi konsültasyonlar (incelemeler dahil olmak üzere), cerrahi
  - Fizyoterapi
  - Alternatif tedaviler ör. Akupunktur, kriyoterapi, osteopati, herbal tedavi, tam tarihleri ve gördüğü etkiler
- Önceki ve şimdiki ilaç tedavileri ( reçete edilmeyen tedaviler de dahil olmak üzere)
  - İlaçları, dozlarını, uygulama şekli, zamanı, etkinliğini, yan etkileri, tedavi süresi, tedaviyi bırakma nedenleri listelenmeli
- Hastanın ağrının sebebini, ve prognozunu algılayışı

### Hasta

- Geçmiş tıbbi ve cerrahi hikayesi
- Aile ve sosyal hikaye
  - Evlilik durumu (ağrının eşi ve seksüel hayatları üzerindeki etkileri sorgulanmalı)
  - Diğer aile bireylerinin detayları- yakın aile bireylerindeki akut veya kronik hastalık detayları
- Hastanın iş durumu (ağrı yüzünden işini bıraktıysa işine geri dönme ihtimali sorgulanır. Bunun için hasta motive edilir) eğer çalışmıyorsa kendini nasıl meşgul ettiği sorgulanmalı. Bu, ağrının aktiviteleri ne kadar sınırladığını anlamak açısından fırsattır.
- Eşinin iş durumu, ev halkının finansal durumu, kazançların dökümü
- Tazminat/dava sorunları

### MUAYENE

Genel bir fizik muayeneyi içerir ve aşağıdaki durumlara özellikle dikkat edilmelidir:

- Yürüyüş
- Yardımcı alet kullanımı
- Sandalyeye rahatça oturabilme ve kalkabilme kabiliyeti
- Ağrı ile irkilme veya yüz buruşturma
- Genel ruh hali: öfke? Yüzleşme?
- Eşinin veya diğer yakınların davranışları

**Tablo 11.1 Anormal duyuusal fenomen***Muayenede açığa çıkarılabilecek duyuusal fenomenler*

Allodini	Normalde ağrı oluşturmayacak uyarıcı ile ağrı oluşumu(hafif dokunma)
Analjezi	Normalde ağrı oluşturması gereken uyarıcı ağrı hissinin algılanmaması
Anesteziya dolorosa	Hissiz alanda ağrı
Disestezi	Kendiliğinden veya uyarıcıyla ortaya çıkan hoş gitmeyen anormal duyu
Parestezi	Kendiliğinden veya uyarıcıyla ortaya çıkan anormal duyu
Hiperestezi	Uyarıcıya artmış duyarlılık
Hiperanaljezi	Normalde ağrılı olan bir uyarıcıya artmış ağrı yanıtı
Hiperpati	Uyarıcıya artmış reaksiyon ve artmış bir eşik
Hipoestezi	Uyarıcıya azalmış duyarlılık
Hipoanaljezi	Normalde ağrılı bir uyarıcıya azalmış ağrı cevabı

Bu genel değerlendirme dışında muayenenin diğer özellikleri ağrının bölgesine göre değişir. Hastanın soyunmasının gözlemlenmesi fonksiyonel kayıp hakkında bilgi verebilir. Etkilen bölgeye sıcak uygulamasından sonra meydana gelen renk değişikliklerini inspeksiyonla saptanabilir. Şişlikler (özellikle etkilenen eklem veya ekstremitede) not edilmelidir. Hastanın postürü değerlendirilir. Hassas noktalar veya tetik noktalar araştırılmalıdır. Kas üzerinde gergin band veya nodul palpe edilebilir. Ağrılı nedbe dokuları nöromata açısından palpe edilmelidir. Boyun ve bel ağrısı olanlarda üst ve alt ekstremitte nörolojik muayenesi yapılmalıdır. Eklem hareket açıklığı, kas atrofisi, tonus güç duyu ve refleks muayenesi yapılır. Etkilenen bölgede, duyuusal değişiklik olup-olmadığını tespit etmek için duyu testleri yapılmalıdır. Muayene sırasında hasta tarafından tariflenen bazı anormal duyuusal fenomenler sinir hasarı ile ilişkili bir ağrı durumunun belirtici olabilir. (Tablo 11.1)

**ÖZEL TESTLER VE İNCELEMELER**

Ağrıyı ölçebilmek ve değerlendirebilmek için anamnez genellikle ağrı derecelendirme skalaları ve anketlerle desteklenir. Bunların en basitleri görsel analog skala (VAS-visual analogue scale), sayısal değerlendirme skalaları (NRS- numerical rating scales), sözel

değerlendirme skalaları (VRS- verbal rating scales) ve ağrı çizimleridir. Devam eden ağrının daha iyi değerlendirilmesi için ağrı günlükleri kullanılabilir.

### **Görsel analog skala-(VAS)**

Bir ucunda ağrısızlık, diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı durumunu temsil eden 10 cm'lik bir cetvelden oluşur.

Hastalardan ağrılarının derecesini cetvel üzerinde işaretlemesi istenir. Cetvelin sol ucundan hastanın işaretlediği noktaya kadar olan uzaklık ölçülür ve ağrı skoru olarak alınır. Bu skala ile ilgili problemler: yaşlı hastalarda kullanımı zordur, hastaların olabilecek en şiddetli ağrıyı kavranmasında zorluklar, ölçüm hataları ve skalanın doğru çoğaltılamaması (ör. Fotokopi esnasında mesela). Benzer skalalar ağrı iyileşmesini değerlendirmek için kullanılabilir.

### **Sayısal değerlendirme skalaları (NRS)**

Hastalardan ağrıları için 0 ile 100 arasında sayısal bir değer (101 olası skor)vermeleri istenir. Uygulanması oldukça basittir, yaşlı hastalarda kullanımı kolaydır ve ölçüm hatalarına daha kapalıdır; 11 veya 21 noktalı skalalar da yararlı sonuçlar vermektedir.

### **Sözel değerlendirme skalaları (VRS)**

En sık kullanılanları 4- veya 5- kademeli skalalardır. Hastadan ağrı durumunu tanımlayan en uygun kelimeyi seçmesi istenir.

- Ağrı yok
- Hafif
- Orta
- Ciddi
- Dayanılmaz

Analitik incelemeler için her kelime (0,1,2,3,4) sayısal değerlere çevrilir. Kategoriler arasındaki farklar eşit olmayabilir (örneğin orta ile ciddi arasındaki fark, hafif ile orta arasındaki farktan daha fazladır). Bu durum istatistik analizlerin geçerliliğini azaltır. VAS ile olduğu gibi ağrı iyileşme düzeyini değerlendirmek için de kullanılabilirler:

- Hiç
- Hafif
- Orta
- Tamamen

Bu skalalarla ilgili bir diğer eleştiri de, az sayıda olan kategorilerin bu ölçekleri göreceli olarak duyarsız kılmasıdır.

**Ağrı çizimleri**

Bir insan figürü kullanılarak hastalardan ağrı duyduğu alanları figür üzerinde taramaları istenir. Ağrı bölgelerinin ve dağılımının kullanışlı bir kaydının alınmasını sağlar ve birden fazla ağrısı olan hastalarda kullanışlıdır. Ağrılı vücut alanlarının vücut yüzeyine oranı ölçülebilir.

**Ağrı günlükleri**

Ağrının zamansal seyri ve ciddiyetindeki dalgalanmalar hakkında detaylı bir bilgi sağlar. Ağrı günün sonunda veya gün boyunca birkaç defa değerlendirilir. Hasta aldığı ilaçları ve aktiviteleri ve ruh hali ile ilgili bilgileri not etmelidir. Günlükler elle veya bilgisayar ile tutulabilir ve zaman içerisinde değişik tedavi girişimlerinin değerlendirilmesinde yararlıdır.

**MCGILL ağrı soru formu (MPQ) (Şekil 11.1)**

Ağrıyı nitel olarak değerlendirmeyi amaçlar. Ağrı çizimine ve 5 noktalı VRS'ye ek olarak, ağrı deneyiminin 4 boyutunu temsil eden 20 alt kategoride 78 ağrı tanımlaması (sıfatı) içerir. Her kelime dahil olduğu alt kategoriye göre bir değer verilir. Hastalardan ağrısını en iyi tanımlayan kelimeyi seçmesi istenir. MPQ seçilen kelimelerin değerlerinin toplamı ile skorlanır. MPQ birçok dilde mevcuttur. Uygulanması zaman alır.

MPQ kısa formu geliştirilmiştir. Bu form 11'i duyuşsal ve 4'ü afektif olmak üzere, 15 ağrı tanımlaması, VAS ve VRS'den oluşmaktadır. Bu kısa form ilaç tedavileri için duyarlıdır.

Ağrı deneyimini değerlendirmek için daha başka birçok soru formları mevcuttur. Diğer ağrı değerlendirme metodları Tablo 11.2 de özetlenmiştir.

**ÇOCUK HASTALARDA AĞRI DEĞERLENDİRMESİ**

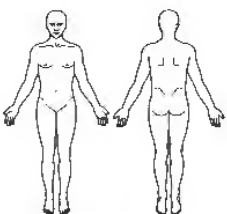
Çocuk hastalarda ağrı değerlendirme yöntemlerinin geliştirilmesi ağrının uygun bir şekilde tedavi edilmesine olanak sağlar. Doğru değerlendirme hastanın yaşına ve gelişimsel kabiliyetlerine bağlıdır. Çünkü ağrı deneyimi çeşitli kognitif, davranışsal ve duyuşsal faktörlerce şekillendirilir. Günümüzde çocuklardaki ağrıyı değerlendirmek için çeşitli ölçümler mevcuttur ve bu ölçümler:

- Fیزیolojik
- Davranışsal
- Kendi kendine değerlendirme ölçümleri olarak sınıflanabilir.

**McGill Pain Questionnaire**

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_ Time \_\_\_\_\_ am/pm

PRE S \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ PRI(T) \_\_\_\_\_ PPI \_\_\_\_\_  
(1-10) (11-15) (16) (17-20) (1-20) (1-20)

<p>1 FLICKERING QUIVERING PULSING THROBBING BEATING POUNDRING</p> <p>2 JUMPING FLASHING SHOOTING</p> <p>3 PRICKING BORING DRILLING STABBING LANCINATING</p> <p>4 SHARP CUTTING LACERATING</p> <p>5 PINCHING PRESSING GRAWING DRAWING CRUSHING</p> <p>6 TUGGING PULLING WRENCHING</p> <p>7 HOT BURNING SCALDING SEARING</p> <p>8 TINGLING ITCHY SMARTING STINGING</p> <p>9 DULL SORE HURTING ACHING HEAVY</p> <p>10 TENDER TAUT RASPING SPLITTING</p>	<p>11 TIRING EXHAUSTING</p> <p>12 SICKENING SUFFOCATING</p> <p>13 FEARFUL FRIGHTFUL TERRIFYING</p> <p>14 PUNISHING GRUELING GRUFI VICIOUS KILLING</p> <p>15 WATCHED RIDICULOUS</p> <p>16 ANNOYING TROUBLESOME MISERABLE INTENSE UNBEARABLE</p> <p>17 SPREADING RADIATING PENETRATING FILMING</p> <p>18 TIGHT NUMB DRAWING GULLING TEARING</p> <p>19 COOL COLD FREEZING</p> <p>20 NAGGING NAUSPATING AGONISING DREADFUL TORTURING</p> <p>PPI</p> <p>0 NO PAIN 1 MILD 2 DISCOMFORTING 3 DISTRESSING 4 HORRIBLE 5 EXCRUCIATING</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>BRIEF</td> <td>RHYTHMIC</td> <td>CONTINUOUS</td> </tr> <tr> <td>MOMENTARY</td> <td>PERIODIC</td> <td>IRREGULAR</td> </tr> <tr> <td>TRANSIENT</td> <td>INTERMITTENT</td> <td>CONSTANT</td> </tr> </tbody> </table> <div style="text-align: center;">  <p>E = EXTERNAL I = INTERNAL</p> </div> <p>COMMENTS:</p>	BRIEF	RHYTHMIC	CONTINUOUS	MOMENTARY	PERIODIC	IRREGULAR	TRANSIENT	INTERMITTENT	CONSTANT
BRIEF	RHYTHMIC	CONTINUOUS									
MOMENTARY	PERIODIC	IRREGULAR									
TRANSIENT	INTERMITTENT	CONSTANT									

Şekil.11.1 McGill ağrı soru formu

### Fizyolojik ölçümler

Çeşitli ölçülebilir fizyolojik değişkenler ağrının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bunlar arasında kalp hızı, kan basıncı, solunum hızı, palmar terleme, ve transkutan oksijen gibi değişkenler bulunmaktadır. Lomber ponksiyon gibi ağrılı prosedürler sırasında bu değişkenlerdeki değişimler gösterilmiştir. Bunların ne dereceye kadar ağrıdan ziyade genel stres yanıtını ortaya koyduğu bilinmemektedir. Bu özellikle serum katekolamin, glukagon ve kortikosteroid düzeylerinin ölçümü için geçerlidir.

Tablo 11.2 Ağrı değerlendirmesinde kullanılan fiziksel yöntemler

Değerlendirme yöntemi	Örnekler	Yorumlar
Radyolojik	Düz gratifler, BT, MRG	Düz gratifler nadiren tanıya yardımcı olur; yüksek bir yalancı pozitiflik oranı vardır ve ağrının şiddeti ile ilişkili değildir. MRG özellikle bel ağrılarında olmak üzere aralarında en yararlı olanıdır.
Taninsel sinir blokları	Epidural blok, periferal sinir bloğu, sempatik sinir bloğu	Daha ileri tedavilerin yönlendirilmesine yardımcı olur
Intravenöz prognostik testler	IV lidokain IV fentolamin	Nöropatik orijini ağrıları kesebilir. Bu durumda membran stabilize edici ajanların kullanımını önerilir. Sempatik bileşeni olan ağrıları kesebilir.
Termografi (cilt sıcaklığını sıvı kristal renk değişimi veya infrared emisyon ile ölçer)		Özellikle kompleks bölgesel ağrı sendromunda yararlıdır aynı zamanda tetik noktaların tanısında kullanılır. Miyofasyal ağrı, sinir kök ağrısı ve nöropatik ağrı bazı kullanım alanlarıdır
Otonomik değişkenlerin ölçümü	Atım hızı, kan basıncı, deri direnci	Kronik ağrının değerlendirilmesinde nadiren kullanılır.
Serebral aktivite ölçümü	Uyarılmış potansiyeller, EEG	Baş ağrısında yararlı olabilir
Kas aktivite ölçümü	EMG	Bazı miyofasyal ağrı sendromlarında yararlıdır
Fonksiyonel nörogörüntüleme	SPECT,PET,MRG	Güncel araştırma araçlarıdır.



**Davranışsal ölçümler**

Ağrı içindeki bir çocuğun davranışlarının gözlenmesi değerlendirmede yardımcıdır. Ağlama, surat buruşturma, irritabilite gibi davranışlar çocuğun rahatsız bir durumda olduğunu düşündürür ve eğitimli bir gözlemci tarafından değerlendirilmelidir. Daha sofistike skalalar geliştirilmiştir fakat güncel tıp uygulamalarında pek kullanılmamaktadırlar. Örneğin neonatal (neonatal yüz hareketleri kodlama sistemi) topuğa iğne batırılmasına cevap olarak 10 yüz hareketini kodlamaktadır. Davranışsal skalaların kullanımında bazı yetersizlikler vardır. Bunların başlıcası bazı davranışların ne dereceye kadar sadece ağrıdan ne dereceye kadar diğer stres durumlarından kaynaklandığının bilinmemesidir.

**Kendi kendine değerlendirme ölçümleri**

Sözel iletişim kurabilen çocuklarda tercih edilen bir metodur. On sekiz aylık çocuklar ağrı varlığını ve lokalizasyonunu söyleyebilirler fakat daha fazla bilgi veremezler. Çocuğun spontan bildirimine güvenmek yerine direkt soru-cevap şeklinde değerlendirme daha sağlıklıdır.

VAS-görsel analog skala 5 yaşından büyük çocuklarda kullanılabilir. Sayı kavramını anlayan çocuklarda sayısal skalalar da kullanılabilir. Çocuklar derecelendirme skalalarını daha rahat kullanabilirler mesela üzerinde stresin derecesini gösteren çeşitli yüz resimleri olan yüz skalalarından biri kullanılarak çocuktan hissettiği ağrı şiddeti ile en uyumlu olan yüzü seçmesi istenebilir. Daha küçük çocuklarda poker fişleri kullanılarak ağrı yoğunluklarını 1 ile 4 poker fişi arasında ağrı parçaları şeklinde tarif etmeleri istenebilir. 4-5 yaş grubu çocuklarda kullanımı uygundur.

Çocukların ağrı deneyimi erişkinlerde olduğu gibi kompleks bir oluşumdur. Her ne kadar çocuklarda ağrının değerlendirilmesinde kayda değer ilerlemeler olduysa da klinik ağrının değerlendirilmesinde daha fazla gelişmelere ihtiyaç vardır.





KISIM 2

**KANSER VE  
GEÇ DÖNEM  
HIV HASTALIĞINDA  
AĞRI**



# KANSER AĞRISI

Terimlerin açıklanması	182
Hastayı değerlendirme	186
Kanser ağrı sendromları	190
Ağrı terapisine başlama	207
Lokal anestetik sinir blokajı ve nörolitik blok	210
Nöroşirurjik nöroablatif teknikler	212
Palyatif bakım	216
Nöropatik ağrı	220
Opiodi tedavisi pratik rehberi	229
Alternatif güçlü opioidler	232
Ağrı izlemi	245
Özet	246

Kanser muazzam ve gittikçe artan bir toplumsal sağlık sorunudur. DSÖ'ü kanser insidansının %50'lere çıkma eğiliminde olduğunu ön görmektedir ve 2020 yılında her yıl 15 milyon yeni kanser vakasına tanı konulacağını söylemektedirler. 2000 yılındaki 56 milyon ölüm vakasının % 12'si kanserden dolayı gerçekleşmiştir. Zengin toplumlarda ekonomik düzeydeki artışa paralel olarak yaşlı popülasyon oranı artmaktadır ve beraberinde kanser prevalansı yüksektir fakat gelişmekte olan ülkelerde de kanser oldukça önemli bir sağlık problemidir.

İleri kanser vakalarının %70'inde ağrı problemi ile karşılaşmaktadır fakat tekrarlayan çalışmalar kanser ağrısına sistematik bir şekilde yaklaşıldığında basit bir farmakolojik tedavi ile bu ağrıların birçoğunun tamamıyla olmasa bile başarılı bir şekilde tedavi edilebildiğini göstermektedirler. Kanser ile ciddi dindirilemeyen ağrı arasındaki ilişki kolektif bilince girmiştir ve daha fazla insan ileri kanser ve kontrol edilebilir ağrı ile yaşamaya başladıkça bu bilinç yavaş yavaş azalacaktır; kanser bu bağlamda en çok korkulan ve damgalanan hastalıklardan birisidir.

Maalesef tedavi için ekonomik bir sorunu olmasa bile birçok kanser hastası ağrı yönünden etkili ve yeterli bir şekilde tedavi alamamaktadırlar. Bunun nedeni ise genellikle opioidlere karşı olan yanlış inanışlar ve yerleşik kullanım alışkanlıklardır. Kanser ağrısının tedavisiz kaldığı hastalar genellikle kadınlar, etnik azınlık grupları, fakirler ve yaşlılardır.

Bu bölümde kanser ağrı kontrolüne yaklaşım var olan kanıtlar ve klinik pratik baz alınarak anlatılacaktır. Kanser ağrı tedavisi için doğru tanı, farmakoterapiye sistemik yaklaşım, ve diğer teknikler bir yere kadar yararlı olduğu ama tamamı ile yeterli olmadığı gerçeğinin akılda tutulması önemlidir. Doktorlar ve diğer klinisyenler hastanın ağrısının etkili tedavisinin sağlanması ve hasta ve hasta yakınlarının yaşam kalitesinin artırılması için insancıl özelliklere, empati yeteneğine, iletişim becerilerine ve multidisipliner bir takımın desteğine ihtiyaç duyarlar.

Bir klinisyen kanser ağrısını etkili bir şekilde tedavi edebilmek için kanser ağrısının patofizyolojisi, sıklıkla kullanılan analjezik ilaçların klinik farmakolojisi ve bu yaklaşımlar yetersiz kaldığında kullanılabilecek diğer teknikler hakkında bilgi sahibi olması gereklidir. Ek olarak klinisyen ağrı durumunu daha geniş kapsamlı algılamalıdır ki ağrı içindeki hastayı ve onun tek amacının ağrısını gidermek olduğunu anlayabilsin. Etkin bir şekilde ağrı ile baş edebilme genellikle bir takım çalışmasını gerektirir: bu takımın kalbini hasta ve yakınları oluşturur diğer üyeler ise ihtiyaç duyuldukça takıma girerler ve hastalık ya da hastanın ihtiyaçları değiştikçe takımdan ayrılırlar. Kanser ağrısı hastalığın ilerlemesi, hastanın psikolojik, sosyal ve inanç durumunun değişmesi, MSS

plastisitesi nedeniyle dinamik bir yapıdadır. Bu yüzden tedavi ihtiyaçları düzenli bir şekilde gözden geçirilmelidir. Kanser ağrısı hastalığın seyri boyunca aktif ve süregelen bir tedaviye ihtiyaç gösterir.

### KANSER AĞRISINDA KULLANILAN TERİMLERİN AÇIKLANMASI

Ağrı somatofiziksel bir deneyimdir yani bilinç ve vücudu etkileyen ve onlardan etkilenen bir deneyimdir. Ağrılı uyaranların sinir sistemi tarafından algılanması(nosisepsiyon) ve bireyin buna cevabını içerir. Ağrı kişisel bir nosisepsiyon deneyimidir. Ağrı bireylerce deneyimlenir; nosisepsiyon ağrı reseptörlerinde, nöral yollarda ve deney modellerinde devam eden süreçlerden anlaşılabilir tanımlar. Bireysel ağrı deneyimini oluşturan nörofizyolojik sinyalleri modüle eden birçok etki vardır. Sinir sisteminin plastisitesi Bölüm 1 'de anlatıldığı gibi anahtar kavram konumundadır. Değişik ağrı tiplerini sınıflandırmak önemlidir. Aynı zamanda bu sınıflandırmanın kompleks ağrı deneyimini basitleştirebileceği de akılda tutulmalıdır.

#### *Nosiseptif ağrı*

Tanımlanabilen bir lezyonun neden olduğu doku hasarını takiben somatik ve viseral yapılardaki nosiseptörlerin stimülasyonu ile oluşan ağrı çeşididir. Hasar santral ya da periferel sinir sisteminin dışındadır. Nosiseptif ağrı ek olarak viseral ve somatik ağrı olarak alt gruplara ayrılabilir.

**Somatik ağrı.** Kanser ağrısında somatik ağrı kas kemik gibi somatik(vücut) yapıların tümör ile infiltrasyonu ile ilişkilidir. Müzdarip olanlar genellikle sızlayıcı keskin veya zonklayıcı ağrı olarak tanımlar.

**Viseral ağrı.** Bu ağrı otonomik inervasyonu olan içi boş veya solid organlarda bir lezyon, tümör infiltrasyonu veya kompresyon ile ilişkilidir. Hastalar ısırtıcı veya kramp tarzında (ör kısmi barsak tıkanmasındaki ağrı) ağrı olarak tanımlar. Solid organ ve bu organın kapsülü veya mezenterde hasar varsa ağrı, sızlayıcı, keskin veya zonklayıcı olarak tanımlar. Klinikte nosiseptif ağrı çoğunlukla tek başına farmakoterapi ile tedavi edilir.

#### *Nöropatik ağrı*

Nöropatik ağrı santral ya da periferel sinir sisteminde bir sinir hasarı sonucu oluşur ve süreklilik kazanır. Motor, duyu veya otonomik disfonksiyon bölgesinde anormal duyu ya da ağrı olarak tanımlanır. Bu duyu bozukluğu çok hafif olabilir kolayca



atlanabilir. Hasta ağrısı yanma, karıncalanma veya uyuşukluk şeklinde tanımlayabilir. Bazen hastalar dayanılmaz kaşıntıdan muzdarip olabilirler. Sinir hasarı olduğunda, hastaların “elektirik şoku benzeri” şeklinde tanımladığı intermitan ağrı için klinisyenler sıklıkla **igneleyici** terimi kullanırlar.

Nöropatik ağrının tedavisi genellikle oldukça zordur ve hastaların farmakoterapiye cevapları geniş bir aralıkta değişir. Bazen sadece farmakolojik tedavi ile ağrı tamamiyle kontrol altına alınabilir. Çoğunlukla ise opioid ve non-opioid analjezikler, adjuvan ilaçlar ve özelleşmiş ağrı girişimlerinin birlikte kullanımına ihtiyaç duyulur. Buna rağmen ağrı kontrolü kısmen sağlanabilir. İlaç tedavisine ek olarak ilaç dışı ve psikolojik tekniklerin kullanımı ile “ağrı ile birlikte yaşama” kabiliyetinin geliştirilmesi genellikle gereklidir.

#### **Yansıyan ağrı**

Ağrı anatomik kaynağından uzakta yüzeysel veya derin yapılarda hissedilir. Yansıyan ağrının çeşitli tipleri vardır: bazılarının mekanizması kısmen anlaşılmuştur (ör spinal kord basılarındaki sinir hasarlarında görülen ağrı) fakat diğerleri çok daha komplekstir. Klinikte sıklıkla karşımıza çıkanları ise pankreas karsinomundaki sırt ağrısı ve hepatik orijinli omuz ağrısıdır.

#### **İdiyopatik ağrı**

Özellikle iyi bilinen bir hastalık, hastada teşhis edildiği halde bu hastalık ile uyumsuz ağrılar için kullanılan tartışmalı terimdir. Ağrı etyolojisi ne olursa olsun hastanın tariflediği ölçüde kötüdür. Ağrı hastalıktan önce başlayabilir veya hastalıkla ilişkili olmayabilir ve ileri görüntüleme tekniklerine rağmen yapısal bir lezyon her zaman gösterilemeyebilir. Ağrıyı idiyopatik olarak nitelendirmeden önce tıbbi ve gerektiğinde cerrahi tedaviler mutlaka uygulanmalıdır. Ağrının kaynağından bağımsız olarak psikolojik farkındalık ağrılı hastanın bakımında önemlidir. Ağrı tedavisinde bazen psikolojik ve psikiyatrik tedavilere gereksinim olabilir. Tamamlayıcı tedaviler de yararlı olabilir ve şu anda bu tedavilerin denemesi ve en yararlı olduğu hasta grubunun tanımlanması için araştırmalar devam etmektedir. İdiyopatik ağrıyı opioid-ilişkisiz ağrı olarak düşünmek daha uygun olabilir.

#### **Opioid - ilişkisiz ağrı**

Dr. John Hinton (psikiyatrist) bu terimi farmakolojik veya diğer medikal terapilere cevap vermeyen kanser ağrılarını tanımlamak için kullanmıştır. Fiziksel olarak sergilenen ağrı kişisel ve ailesel ıstırapın bir dışı vurumu olabilir ve eğer doğru yönetilmezse

dindirilemeyen ağrılara yol açabilir. Son derece zorlu ağrısı olan hastaların birçoğunda spiritüel, psikolojik, sosyal ve fiziksel ağrı elemanlarının bir karışımı mevcuttur. Hastanın şiddetli ıstırapı hastanın bakımında görev alan multidisipliner takım elemanlarında stres ve bölünme yaratabilir. Bu bölünmenin kaynağı mutlaka fark edilmeli ve takımı iletişim içinde tutmaya gayret edilmelidir ve hep birlikte hasta ve hasta yakınlarının ıstırapı ile baş edilmelidir. Dame Cicely Saunders bütün bu elemanları ile birlikte ağrıya “total ağrı” demektedir.

Tanısal ve tedavisel açıdan kanser ağrısı 3 kategoriye ayrılır:

- Kanserinin kendisinden kaynaklanan ağrı (primer ya da sekonder tümör odaklarında)
- Tümör tedavisinden kaynaklanan ağrı
- Eş zamanlı kanser dışı sebeplerden oluşan ağrı veya daha önceden var olan başka bir hastalıktan kaynaklanan ağrı

## TÜMÖRÜN KENDİSİNDEN KAYNAKLANAN AĞRI

Tümörün direkt kendisinin etkilerinden kaynaklanan ağrı tipidir ve zamansal seyrine göre alt gruplara ayrılır.

- **Akut ağrı:** Doku hasarına yol açan bir yaralanmayı ya da olayı takiben oluşan ağrıdır- genellikle kendini sınırlar ve standart ağrı kesicilerle tedavi edilir. Örneğin kanser hastalarında ki postoperatif ağrı veya patolojik kırıklar takiben oluşan ağrı gibi. Bu durumlarda ağrının dinlenmeyi zorunlu kılmak gibi yararlı biyolojik fonksiyonları vardır. İnatçı ağrısı olan kanser hastalarına akut bir olay sonrası kendini sınırlayan bir ağrının eklendiği durumlar kronik ağrı üzerine eklenen akut ağrı şeklinde tariflenir. Maalesef, kronik ağrı tedavisi gören hastalara, örneğin postoperatif analjezi gerektiğinde, opioid hiç kullanmamış hastalar için geliştirilen protokollere göre ağrı tedavisi planlandığı için ağrının yeterince düzelmesi sağlanamaz. Operasyon öncesi veya kaza durumlarında ve acil servislerde bir uzmanın önerisini almak bu sorunu önlememize yardımcı olacaktır.
- **İnatçı (kronik) ağrı:** Bunu kanser ağrısında tanımlamak oldukça zordur: kanserde devamlı analjezi isteyen her ağrıya inatçı (kronik) denir. Altta yatan hastalığın ilerlemesinden kaynaklanan kanser ağrısı bazı yönleriyle persiste eden akut ağrıdır çünkü patolojik süreçle ağrı arasında direkt bir bağlantı vardır. “dozu hastalık belirler” opioid tedavisindeki temel prensiptir. Ek olarak tedavi edilen bazı kanserli hastalarda inatçı ağrı gelişebilir bu ağrı, sorumlu patolojik uyaran ortadan kalktığı halde daha önce müzdarip olduğu hastalıkla bir

şekilde ilişkilidir. Bu hastaların birçoğu kronik ağrı kliniklerinde ki diğer hastalar ile ortak özellikleri paylaşırlar ve ağrı kontrolünde aynı prensiplerin kullanılması gereklidir.

- **İncident ağrı:** Dinlenme esnasında ağrı yoktur ama öksürmek, yürümek veya dönmek gibi bazı manevralarla ağrı ortaya çıkar. Bu manevralar istemli veya istemsiz olabilir.
- **Breakthrough ağrı (ağrı alevlenmesi):** Aralıklı ağrı alevlenmelerinin olduğu ve diğer zamanlarda uygun doz analjeziklerle kontrol edilebilen ağrı durumunu tanımlar. Incident ağrıyı da ihtiva eder. Bazı ağrı alevlenmeleri çok kısadır ama çok şiddetlidir. Somatik, viseral veya nöropatik orijinli olabilirler.

### KANSER AĞRISI OLAN HASTAYI DEĞERLENDİRME: İLK GÖRÜŞME

Hastanın çok şiddetli ağrısı olmadığı sürece ilk görüşme basitçe bir ağrı değerlendirme ve tedaviye başlanmasından daha geniş bir amaç taşımaktadır. Aşağıda diğer önemli noktalar açıklanmıştır.

#### **Hastanın güvenini kazanmak**

Hem hastanın hem de ailesinin güvenini kazanmak önemlidir. Kanser hastaları için genellikle oldukça uzun olan konsültasyon notları ve hastaya daha önce uygulanan girişimleri anlatan dosyasını okumak için zaman ayırılmalıdır. Hasta genellikle bir yakını ya da arkadaşı ile görüşmeye gelir ve bu kişide görüşme esnasında ortam da bulunmak isteyebilir. Hem hasta ile hem de yakını ile hastanın da rızası ile ayrı ayrı konuşmaya dikkat edilmelidir. Hasta ile mümkün olabilecek en özel ortamda oturup konuşulmalıdır. Dışarıdan gelebilecek her türlü bölünmeler önlenmeli ve zamanınızı hastanın bulgularını ve şikayetlerini dinlemek için ayarlamalısınız. Her ne kadar görüşmenin merkezini oluşturmaya da başka problemleri dinlemelisiniz. Bu konuda muhtemelen yapabileceğiniz hiçbir şey yoksa da reaksiyonunuz ile hastayı dinlediğinizi, hastanın hissettiklerinin ve duygularının sizin için önemli olduğunu göstermelisiniz. Bu bile tek başına tedavi edicidir.

#### **Hastanın önceliklerini saptamak**

Kanser multisistemik bir hastalıktır ve oldukça geniş bir semptom dağılımı vardır: bazıları hasta için ağrıdan daha önemli olabilir. Bu problemler tamamiyle çözülebilir nitelikte olmayabilir ya da uygun yardımı alabilmesi için başka bir uzmana yönlendirilmesi gerekebilir. Analjezik ilaçların kanserin ya da tedavisinin

komplikasyonlarını alevlendirebilecek yan etkilerinin olduğu akıldan tutulmalıdır. Örneğin hastanın zaten şiddetli bir mide bulantısı varsa bu semptomu kontrol etmeyi denemeli ve opioidle indüklenen bulantıyı önlemeye çalışılmalıdır. Hastanın o andaki tıbbi ve tıbbi olmayan sorunlarının tümü ağrı kontrolünü etkileyecektir.

### **Hastanın kavrayışı**

İlk görüşmenin en zorlayıcı bileşenlerinden biri de hastanın hastalığı hakkında ne bildiğinin anlaşılmasıdır. Hastalığın tedavisi için radikal girişimler yapılan hastaların çoğu hastalıkları hakkında genellikle tam bilgiye sahiptirler fakat hiçbir zaman böyle olduğu varsayılmamalıdır. Geç dönemdeki hastalar her şeyin farkında olabilir. Fakat başa çıkabilmek için örneğin inkar gibi psikolojik defans mekanizmaları geliştirmiş olabilirler. Buna karşı koymaya ve hastayı yaklaşan ölümü ile yüzleştirmeye gerek yoktur. Birçok hasta bir şey bilmiyormuş gibi izlenim vererek ölür. Hastanın istediği her bilgiye sahip olup olmadığını ve geliştirdiği psikolojik stratejilerin hissettiği korku ve sıkıntıları ile baş etmekte etkin olup olmadığını anlaşılması gereklidir. Hastalar, hastanın bakımını yapanlar ve meslektaşları ile etkin iletişim kurma kabiliyeti ağrı tedavisinde önemli bir yetenektir.

### **Hasta depresyonda mı?**

Kanserli bir hastanın depresyona girmesi kaçınılmazdır. Bu yeni durumla baş ederken hastaların kendilerini kötü hissettikleri ve ekstra desteğe ihtiyaç duydukları bir dönemden geçmeleri normaldir. Bu duruma genellikle “uyum gösterme reaksiyonu” denmektedir. Kanser hastalarında depresyon genellikle tanı almaz ve tedavi edilmez. Depresyonun birçok somatik semptomları kanserin kendisinde de bulunmaktadır (anoreksi, kilo kaybı, uyku düzeninde bozukluklar). Anhedonia (hiç birşeyde zevk almama hali) olup-olmadığı sorgulanmalıdır. Çok ilerlemiş hastalığı olan bireyler bile örneğin yakın arkadaşlarını görmekten keyif alabilir. Eğer hiçbir şey bireyin hayatına keyif katamıyorsa olası bir depresyon durumu söz konusu olabilir. Fiziksel hastalıktan bağımsız olarak depresyonun diğer önemli belirtileri ise kendini suçlu ve işe yaramaz hissetmektir.

### **Ağrı hikayesi**

Kanser ağrısını etkili bir şekilde tedavi edebilmek için klinisyen hastanın sahip olduğu her tip ağrının nedenini belirlemeye çalışmalıdır.

Ağrı hikayesi Bölüm 11’de detaylı bir şekilde anlatılmıştır.

Kanser ağrısı olan bireylerin hikayesini alırken klinisyen aşağıdaki noktalara özellikle özen göstermelidir:



Kanser hastalarının %86'sında birden fazla ağrı tipi vardır ve %34 hasta 4 ya da daha fazla ağrı tipine sahiptir. Bu ağrılardan yaklaşık yarısı kanser ile ilişkili değildir. Dikkatli bir hikaye alınmalı ve her ağrıyı tedavi etmek için plan yapılmalıdır. En kötü olan ile başlanmalıdır.

- **Dinlenme esnasında var olan ağrı.** Hasta dinlenirken bile sebat eden sırt ağrısı spinal kord basısının ilk belirtisi olabilir. Bölüm 14'te detaylı bir şekilde tartışılacaktır
- **İncident ağrı.** Ağrıyı arttırıcı manevraların tam bir listesi ağrıyı değerlendirme ve tedavi etmek için gereklidir.
- **Analjeziklere cevap.** Birçok hasta zaten analjezikleri denemiş olarak gelir. Hangi ilaçlardan fayda görüldüğünü, hangi ilaçların denendiğini, hangi yan etkilerle karşılaşıldığının tespit edilmesi için dikkatli bir sorgulama gereklidir.
- **Uyku kalitesi.** Anksiyete, ağrı ve depresyon uykuyu bölebilmekte ve hastanın ağrı eşiğini düşürmektedir. Ağrı yönetiminde erken hedeflerden biri de sıklıkla hastaya iyi bir gece uykusu sağlamaktır.
- **Zor ağrılarının belirlenmesi.** Deneyimle birlikte hangi ağrıların tam olarak kontrol edilemeyeceği veya primer analjeziklerden daha fazlasına ihtiyaç göstereceği belirlemek mümkündür. Bu tür ağrılar arasında incident ağrı, nöropatik ağrı ve total ağrı vardır.
- **Ağrıya neyin neden olduğu hakkında hastanın yorumu.** Bu soru genellikle hastanın hastalığını kavrayışı veya tedavisi hakkındaki endişeleri hakkında işaretler verir. Aynı zamanda yanlış anlaşılması ve anlamaları açığa çıkarabilir.

**Hatırlatma:** Kanser ağrısını tedavi edebilmek için tam bir tıbbi, psikososyal ve aile hikayesi alınması gereklidir. Psikolojik farkındalık, duyarlılık ve insancılık etkin bir ağrı terapisi için gereklidir.

İlk görüşmede ağrı hikayesini tamamlamak mümkün olmayabilir ve takımın farklı üyeleri hikayenin değişik bölümlerini toplayabilir.

- **Aile hikayesi** hastanın bir yakınının kaçınılmaz kanser ağrısı içinde ölümünü izlediğini açığa çıkarabilir. Bu durum hastanın kendi hastalığı ile ilgili beklentilerini etkileyebilir. Bunlar ancak direkt sorgulama esnasında tespit edilebilir.

- Psikososyal hikaye sadece ağrıyı alevlendirebilen non-medikal baskıları değil aynı zamanda hastaya çeşitli şekillerde destek verebilecek aile bireylerini ve arkadaşlarını da içermelidir.

### Fizik Muayene

Hasta başka birçok doktor tarafından görülmüş olsa da fizik muayeneyi ihmal edilmemelidir. İlk görüşmede yapılmasına olanak bulunamasa da bir sonraki seferde mutlaka tamamlanmalıdır. Antitümör veya palyatif tedavi seçeneklerini sağlayabilecek yeni bulgular ağrı içindeki hastanın detaylı ve tekrarlayan değerlendirilmelerinden elde edilir.

### Tetikler

Bunlar bireye uygun olmalıdır. Birçok küratif kanser tedavisi alan genç hasta zaten tümör evrelemesi ve tedavi izlemi için ileri bir şekilde araştırılmış olarak gelir. Oldukça ilerlemiş hastalığı bulunan ve genel durumu kötü olan bireylerde bazı araştırmaların yapılması rahatsızlık vericidir ve tedavi amaçlarının dışında kalabilir. Örneğin MRG veya BT ile yumuşak doku görüntülenmesi lumbosakral pleksopati gibi ısrarlı nöropatik ağrıların nedeninin bulunmasına yönelik tek inceleme olanağı olabilse de her birey için uygun değildir. Eğer tetiklerin sonucu hastanın yaşam kalitesini düzeltecek tedavi olanağı sağlayacaksa ve tabi ki hasta kabul ederse tetik yapılmalıdır. Bunlar için çok küçük bir ihtimal varsa o zaman hastanın hikayesinden alınan bilgiler ve tümörle ilgili bilgilerin kullanımı hastaya yaklaşımda en iyi rehberdir. Buna karşın, tedavi edilmesi mümkün olmayan lezyonların tetikler ile gösterilmesi bazen ağrı tedavisi ve prognoz tayini açısından büyük faydalar sağlayabilir .



- Her ne kadar açık tarayıcılar geliştirildi ise de MRG için hastanın kıpırdamadan kapalı bir tünelde en az 30 dakika yatar bir pozisyonda kalacağı unutulmamalıdır. Hastalar aynı zamanda yüksek patlamalı seslere de maruz kalacaklardır
- BT için hastanın en az 20 dakika yatar bir pozisyonda kalabilecek durumda olması akılda tutulmalıdır.
- Her ikisi inceleme de hasta odası ve bazen başka bir hastaneye nakili gerektirebilir.

## KANSER AĞRI SENDROMLARI

### KEMİK AĞRISI

Metastatik kemik ağrıları kanserli hastalarda en sık ağrı nedenidir. Fakat her kemik metastazı ağrıya neden olmaz. İkincil kemik hastalığı olan kanser hastalarının % 25'inde ağrı oluşmadığı gösterilmiştir ve yaygın hastalığı olan hastaların bazılarında çok az bölgede ağrı hissettikleri bildirilmiştir.

Kemik metastazlarından kaynaklanan ağrının niteliği künt sızlama ile dayanılmaz bunalıncı ağrı arasında değişmektedir. Ağrının ciddiyeti bazı hareketlerle ve uzun kemiklerin etkilendiği durumlarda yük binmesi durumunda artabilir. Bu tip ağrılar incident ağrıya örnektir.

### Patofizyoloji

Kemik metastazlar çeşitli mekanizmalar ile ağrıya neden olabilir:

- Periostium/endostium gerilmesine veya distorsiyonuna bağlı olarak nosiseptör aktivasyonu
- Çevre yumuşak dokulara tümör büyümesi
- Tümör infiltrasyonu/ tümör büyümesi veya kemiğin çökmesi ile komşu sinirlere bası
- Kemiği zayıflatan ve çökmesine neden olan tümör büyümesi
- Kemikten kimyasal ağrı medyatörleri salınımı ve nosiseptör aktivasyonu

### Kemik ağrısının tedavisi

Üç temel yaklaşım vardır:

- **Analjezikler-** DSÖ analjezik merdiveni kullanılır( bkz. Bölüm 3)
- **Radyoterapi-** lokalize metastatik kemik lezyonlarında tercih edilen tedavidir. Doz genellikle tek parça halinde verilir ve yan etkiler nadirdir. Prostat kanserinde olduğu gibi yaygın ağrılarda yarı vücuda radyoterapi uygulanabilir. Fakat toksisite olasılığı daha yüksektir. Intravenöz stronsyum-89 daha generalize ağrılarda radyoterapiye ek olarak veya yerine uygulanabilir.
- **Altta yatan hastalığın tedavisi-** Meme kanseri olan postmenapozal kadınlarda spesifik hormonal (anastrozol) tedavi veya sitotoksik kemoterapi uygulanması.

- Reaktif kas spazmları
- Mikrokırıklar ve patolojik kırıklar

### **Metastatik kemik hastalıklarındaki ağrının tedavisinde bifosfonatlar**

Bifosfonatlar günümüzde metastatik hastalıklardaki kemik ağrılarının tedavisinde kullanılmaktadır, fakat ilk tedavi seçeneği değildir. Bu grup ilaçlar arasında klodronat (oral), disodyum pamidronat ve zoledronik asit (IV) vardır. Kanserli hastalarda bifosfonatların kullanımı için çeşitli önemli endikasyonlar vardır: malignensi ile ilişkili hiperkalsemi tedavisinde, iskelet sistemi ilişkili olayların önlenmesinde (myelomlu ve meme kanserli hastalarda çökme kırıkları gibi) kullanılmaktadır ve antitümör etkileri incelenmektedir.

Bifosfonatlar klasik tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı kemik ağrı durumlarında verilmektedir. Her ne kadar günümüzde hastalar zaten başka bir endikasyon için bifosfonat kullanır halde karşımıza çıkmaktaysalar da bifosfonat kullanımını veya potansiyel analjezik etkisini optimize etmek için kullanım şeklini yeniden gözden geçirmek faydalı olabilir. İlk olarak metastatik kemik ağrısı için bütün temel tedavi seçeneklerinin denendiğinden emin olmak için bir onkologdan veya palyatif bakım uzmanından uzman görüşü almak akıllıca olacaktır. Çünkü ilaçlar çok pahalı olabilir veya hasta ilaçları almak için bir uzmanlaşmış bir birime gitmek zorunda kalabilir.

Ağrı için önerilen çoğu tedavi rejimlerinde, en çok araştırıldığı için disodyum pamidronat yer almaktadır. Gelecekte zoledronik asit ve ibandronat'ın daha sıklıkla kullanılması olasıdır. Bu ilaçlar daha etkindirler ve daha uzun yarı ömre sahiptirler ve bu yüzden daha az sıklıkta uygulanmaya ihtiyaç gösterirler.

Disodyum pamidronatın kemik ağrı tedavisinde kullanımına ilişkin önerilen çeşitli rejimler vardır: bazı otoriteler cevaba bağlı olarak her 3-4 haftada bir düzenli bir şekilde verilmesini önermektedir. Diğerleri ise ağrı için ihtiyaç duyuldukça her 2-4 ayda bir yüksek dozda verilmesini önermektedir.

Oral bifosfonatlar ağrı kontrol rejimlerinde kullanılmazlar: yüksek GIS yan etki insidansları vardır ve emilimleri zayıftır. Ek olarak, ilerlemiş kanseri olan hastalar zaten çok miktarda oral ilaç kullanılmaktadırlar ve bulantı ve kusmaya daha duyarlıdırlar.

### **Patolojik kırıklar**

Uzun kemiklerdeki büyük litik metastatik lezyonlar hastayı minimal travma ile veya travma olmaksızın gelişen patolojik kırıklara aday haline getirmektedir.



## KANSER HASTASINDA SIRT AĞRISI

Vertebral kolon kemik metastazlarının en sık görüldüğü yerdir (en sık akciğer, meme ve prostat kanseri metastaz yapar) ve çeşitli vertebral kolon sendromları vardır (Tablo 12.1). Kanser hastasındaki sırt ağrısının nedenini erken ve doğru bir şekilde belirlemek elzemdir. Çünkü tümörün spinal kord veya kauda equina basısı yapacak şekilde epidural büyümesi kanserin en sık ikinci nörolojik komplikasyonudur. Bu onkojik acil bir sorundur. Spinal kord basısı olan hastaların %90'ı sırt ağrısı bildirir. Tedaviye nörolojik sekeller ortaya çıkmadan önce başlanmalıdır. Çünkü bu sekeller genellikle geri dönüşümsüzdür ve hasta ömrünü dikkate değer bir şekilde azaltan paraplejiye ve idrar tutamamaya neden olabilmektedirler.

### Spinal kord basısı

Spinal kord basısı malignensinin veya relapsının ilk belirtisi olabilir. En sık sebebi genellikle tümörün vertebra cisminden epidural aralığa büyümesidir. Çok nadiren tümör:

- Posterior arkus vertebradan büyüyebilir
- Paravertebral bölgeden intervertebral foreman yoluyla epidural aralığı infiltre edebilir.



Spinal kord basısı olan hastaların %70'inde torakal omurga %20'sinde lumbosakral bölge ve %10-15'inde servikal bölge etkilenmiştir. Dinlenme esnasında torakal bölgede ağrı şikayeti ve kemik hassasiyeti olan hastalarda yüksek oranda şüphe duyulmalıdır.

### Hikaye

Spinal kord basısı olan hastaların çoğunda en erken belirti sırt ağrısıdır ve değişken bir zaman aralığında bunu nörolojik komplikasyonlar takip edebilir. Hem toplumda hem de kanser hastalarında spinal kord basısı olmadan oluşan sırt ağrısı sıktır. Bu yüzden karakteristik semptom ve belirtiler aktif olarak aranmalıdır. Hasta akciğer, meme, prostat gibi kemiğe sıçrama olasılığı bulunan bir tümör hikayesine sahip olabilir. Spinal kord basısı bazen kanserin ilk bulgusu olabilir.

**Tablo 12.1. Vertebral cisimlerin tümoral tutulumuna eşlik eden kanser ağrı sendromları**

<i>Vertebral gövde sendromları</i>	<i>Semptomlar ve belirtiler</i>
<p><b>Odontoid proses sendromu</b> C1'in etkilenmesi patolojik kırıklara, sublüksasyona ve spinal kord veya beyin sapı basısına neden olabilir. Genellikle atlasın invazyonu ile ilişkilidir. Not: MRG en yararlı tetkikdir.</p>	<p>Kafatasının arka kısmına ve tepesine yayılan ciddi boyun ağrısı Boyun hareketleri ile özellikle fleksiyonda ağrı şiddetinde artma İlerleyici duyuşsal ve motor belirtiler üst ekstremitelerde başlar; spinal kord basısı aşıkır olmayabilir Paraspinal bölgelere komşu yerleşimli ağrı</p>
<p><b>C7-T1 sendromu</b> Tümör hematogen yolla veya brakial pleksus ya da paravertebral boşluktan kaynaklanan tümörler sinir boyunca yayılarak komşu vertebra cisimine ve epidural aralığa ulaşır.</p>	<p>Sabit künt ağrı, her iki omuza ve interskapular alana yayılır Bu seviyede spinöz proseslere perküsyon sırasında hassasiyet Genellikle kolun posterior yüzünde dirsekte ve elin ulnar tarafında hissedilen unilaterale radiküler ağrı Horner sendromu görülebilir.</p>
<p><b>T12-L1 sendromu</b> Not: sadece pelvik kemiklerin görüntülenmesi ağrının kaynağının gözden kaçırılmasına sebep olabilir</p>	<p>Künt, sıızlayıcı, yatmakla veya oturmakla artan, ayakta durmakla geçen orta sırt ağrısı, ağrı kuşak tarzında ön tarafa ya da hem paraspinal hem de lumbosakral alanlara yayılabilir. Sakroiliyak ekleme veya süperior iliak krete isnat edilebilir.</p>
<p><b>Sakral sendrom</b> Jinekolojik, genitoüriner, kolon veya meme kanseri olan hastalarda daha sıktr</p>	<p>Sakrum hasarı belde ciddi, sıızlayıcı fokal ağrıya neden olur, kalçaya, perineuma veya kalça posterior bölümüne yayılır. Sinsi başlangıçlı. Yatma oturma ile artar.yürüme ile geçer. Perianal duyuşsal kayıpla giden artan ağrı. Barsak, mesane disfonksiyonu ve inkontinas gelişebilir. Abdüksiyon kalçada incident ağrıya yol açabilir. Sakral pleksusun lokal invazyonu oluşabilir.</p>

### Spinal kord basısı ile ilişkili ağrı özellikleri

- Şiddeti gittikçe artan hızla ilerleyen sırt ağrısı
- Unilateral veya bilateral radiküler ağrı
- Hapşırma, öksürme ve diğer ani hareketlerle alevlenen sırt/radiküler ağrı
- Yatma ile artan ve oturma ve ayakta durma ile kısmen geçen sırt ağrısı
- Özellikle gece uykudan uyandıracak kadar belirgin istirahat ağrısı
- Hastanın boynuna fleksiyon yaptırıldığı zaman ortaya çıkan ve omurga boyunca yayılan elektrik şoku hissi (L hermitte belirtisi)

### Nörolojik semptomlar

Kord basısı ilerledikçe hasta bacak güçsüzlüğünden ve yürümekte, merdiven çıkmakta zorluktan şikayet etmeye başlar. Lezyon düzeyinin altında ilerleyen duyuşal kayıp vardır ve otonomik disfonksiyon gelişir. Başlangıçta bu semptomlar belirsiz olabilir ve alışıksız olmayan doktor ve hasta tarafından gözden kaçırılabilir. Yavaş ilerleyen güçsüzlük durumlarında hızlı ilerleyenlere göre tedavi sonrası fonksiyonel geri dönüş için prognoz daha iyidir. Mesane ve barsak disfonksiyonu sendromun geç safhalarında gelişir.

Muayenede dikkat edilmesi gereken belirtiler:

- **Palpasyonda kemik hassasiyeti-** spinal düzeydekiler genellikle nörolojik hasar belirtileri ile birlikte
- **Eklemler pozisyon / vibrasyon hissini kaybı-** epidural infiltrasyon genellikle ilk önce dorsal kolonu etkiler
- **Duyusal seviye-** eğer bası ilerlemişse, erken dönemde iğne batırma hissini azaldığı gözlenir. Bazen termal duyu değişiklikleri öne geçebilir. Kauda ekina sendromunda semer tarzında bacaklar arasında anestezi görülebilir.
- **Motor güçsüzlük, spastik veya flask paralizi-** evreye ve sürecin hızına bağlıdır
- **Rektal muayenede azalmış rektal tonus-** ve sfinkter disfonksiyonu varsa dolu mesane
- **Lhermitte belirtisi-** sevikal fleksiyonda omurga boyunca elektrik şok benzeri duyumların hissedilmesi

### İncelemeler ve tedavi

Uzman olmayan bir kişi acilen bir uzman klinik onkolog değerlendirmesine ve yönlendirmesine başvurulmalıdır. Tedavi ayrıntılarına burada girilmeyecektir. İncelemeler bütün spinal kolonu içermelidir ve kontrastlı ve kontrastsız MRG en uygun

inceleme şeklidir. Yüksek doz kortikosteroid (ör 16 mg deksametazon oral başlanıp daha sonra doz azaltılır) uygulaması tüm hastalar için özellikle çok rahatsızlık hisseden hastalar için uygundur. Diğer tedavi şekilleri hastanın genel durumuna, tümör tipine, ve hastalığın evresine göre seçilmelidir. Bunlar arasında radyoterapi, nörocerrahi, ve kemoterapi vardır.



**Erken tanı ve uygun tedavi kanser hastalarında geri dönüşümü olmayan nörolojik morbiditeyi önlemede hayatidir. Uygun tavsiyelerin ve tedavinin aranmasında saatlik gecikmeler bile felaket olabilir. Epidural tümörü olan hastalarda omurga radyografileri normal olabilir. MRG tercih edilmesi gereken inceleme yöntemidir.**

### **Kanser hastalarında sırt ağrısının diğer nedenleri**

Kanser hastalarında sırt ağrısı non-malign orijinli olabilir ama primer veya sekonder vertabral kolon hastalık olasılığı olduğu durumlarda uygun değerlendirme için mutlaka uzman bir onkologun görüşü alınmalıdır.

### **KAFA KAİDESİ HASTALIKLARI**

Kemiğe metastaz yapan tümörler (sıklıkla akciğer, meme ve prostat) kafa kaidesinde semptom ve belirtilere yol açabilir (Tablo 12.2). Kranial sinirler bazal foraminadan geçerler ve bu bölgede sekonder daha az sıklıkla primer tümörler ortaya çıkar. Düz grafiler genellikle normaldir ve MRG tümörü lokalize edebilmek için en iyi inceleme metodudur. Bireye en uygun olacak tetkiki belirlemek için radyolog ile görüşülmelidir.

### **Tedavi**

Şunları içerir

- DSÖ analjezik merdivenine göre standart analjezi tedavisi (Bkz. Bölüm 3)
- Metastatik kanserin ışınlanması
- Standart antitümör tedavisi (primer ve sekonder hastalık için)
- Nöropatik ağrı için uygun tedavi



**Ağrı nörolojik semptom ve belirtilerden haftalar veya aylar öncesinde ortaya çıkabilir. Erken tanı daha etkin tedaviye olanak sağlar.**

Ağrı kanserin tedavisinin sonucu olarak ta karşımıza çıkabilir: mesela cerrahi (Tablo 12.3), radyoterapi (Tablo 12.4) ve kemoterapi (Tablo 12.5)

**Tablo 12.2 Kafa kaidesini etkileyen tümörler ile ilişkili kanser ağrı sendromları**

<i>Tümör tarafından direkt etkilenen alanlara göre isimler</i>	<i>Belirti ve semptomlar</i>
<p><b>Orbital sendrom</b> Not: Proptoz yüzünden diğer kafa kaide tümörlerinden genellikle daha erken tanı alır</p>	<p>Etkilenmiş gözde retroorbital/ supraorbital alanda artan ağrı. Fizik muayenede propitoz, kemozis, ipsilateral papilödem, eksternal oftalmoparezi, V.kranial sinir oftalmik dalında duyu azalması. Görme keskinliğinde azalma</p>
<p><b>Parasellar sendrom</b> (kavernöz sinüs sendromu)</p>	<p>Unilateral baş ağrısı(frontal, supraorbital), propitoz olmadan oküler parezi (diplopi), papilödem, görme alanı defektleri</p>
<p><b>Orta fossa</b> (gasserian ganglion) <b>sendromu</b> Not: fizik muayenede çiğneme sırasında ipsilateral kaslarda zayıflık olabilir. V. Kranial sinir dağılım alanında diğerlerinden haftalar/aylar önce ortaya çıkan his kusurları.</p>	<p>Yüzde uyuşukluk, parastezi, ve genellikle yanak/çeneye vuran ağrı(V kranial sinirin orta ve alt dallarının dağılım alanı). Ağrı künt, devamlı veya paroksizmal ve keskin olabilir. Diğer nörolojik semptomlar görülebilir ama trigeminal duyuusal semptomlar en siktir.</p>
<p><b>Juguler foramen sendromu</b></p>	<p>Ses kısıklığı ve/veya disfaji ve/veya disartri. Kafa verteksine, etkilenen kulağın arkasına, ipsilateral omuz ve boyuna vuran oksipital ağrı. Hareketle alevlenen lokal hassasiyet genellikle vardır. Horner sendromu, sternokleido-mastoid ve trapezius kas zayıflığı, pitoz görülebilir. Glossofaringeal nevralsi (keskin gırtlak ağrısı) bulunabilir ve bazen tek şikayet olabilir.</p>

(Devam)

Tablo 12.2 (devam)

<i>Tümör tarafından direkt etkilenen alanlara göre isimler</i>	<i>Belirti ve semptomlar</i>
<b>Klivus sendromu</b>	Boyun fleksiyonu ile şiddeti artan kafa verteksinde ağrı. Alt kranial VI - XII sinir disfonksiyonu unilaterale (tek taraflı) olarak başlar ve bilaterale kas kuvvetsizliği gelişir (yüzde güçsüzlük, ses kısıklığı, disfaji, disartri, trapezius kas güçsüzlüğü)
<b>Sfenoid sinüs sendromu</b>	Her iki şakağa yayılan şiddetli bifrontal baş ağrısı. Aralıklı retroorbital ağrı. Nazal tıkanıklık, kafada dolgunluk, diplopi, tek veya çift taraflı VI. sinir felci olabilir.
<b>Oksipital kondil sendromu</b> Not: XII. Sinir tutulumu olasıdır	Boyun fleksiyonu ile artan şiddetli, lokalize, süregen, tek taraflı oksipital ağrı

Tablo 12.3 Cerrahi sonrası ağrı sendromları

<i>Sendrom</i>	<i>Belirti ve semptomlar</i>
<b>Torakotomi sonrası:</b> cerrahi insizyon veya retraktörler ile interkostal sinir hasarı ile oluşur	Dikkatli bir değerlendirmeye ihtiyaç duyar: cerrahi sonrası kontrol altına alınan orijinal ağrının 1-2 ay sonrasında yeniden başlamasının nedeni genellikle tümör rekürrensini olabilir. Habis olmayan interkostal sinir hasarı tipik olarak yanıcı niteliktedir, disestezi eşlik edebilir ve skar alanında aralıklı, batıcı ağrı ve onu kuşatan hiperpati. Ağrı hareketle kötüleşir ve donuk omuz (frozen shoulder) gelişebilir. Zaman içinde hafifler. İsrarcı/kötüleşen ağrılar (BT) incelenmelidir.
<b>Mastektomi sonrası:</b> genellikle aksiller diseksiyon sırasında interkostal sinir (T1-3) kesilmesi sonucu oluşur. Anatomik olarak sinirin geniş dağılımının olması nedeni ile ağrının dağılımı ve şiddetinde değişiklik gösterir.	Meme cerrahisi geçiren kadın hastaların %4-10'unda bildirilmiştir. Kolun posterior/medial tarafı, aksilla ve ön göğüs duvarında ağrı. Ağrı hemen başlar ve operasyon sonrası 18. aya

(Devam)

Tablo 12.3 (Devam)

Sendrom	Belirti ve semptomlar
	kadar sürebilir. (bu süreden sonra başlayan ağrılarda göğüs duvarı rekürens açısından incelenmelidir). Ağrı yanıcı nitelikte olup gerilme - sıkışma hissi eşlik eder. Hareketle artar ve donuk omuza yol açabilir. Fizik muayenede ağrılı alanlarda duyuusal değişiklikler. İlişkili lenfödem yoktur.
<b>Postradikal boyun diseksiyonu</b> Servikal pleksusa cerrahi hasar	Duyu kaybının olduğu alanda sabit yanma hissi. Belki disestezi ve aralıklı keskin ağrı( rahatsızlık verici sızlama veya batma şeklinde)
<b>Fantom ekstremitte sendromu</b> Kanser nedeniyle yapılan amputasyonu takiben	1. Ampute edilen ekstremitte kaynaklı ağrı 2. Ampütasyon güdüğünde hissedilen ağrı (Bkz. Bölüm 17)

Burada listelenmeyen başka birçok cerrahi sonrası sendrom vardır. Operasyonu takiben skar doku ağrısı oluşabilir. Kanser hastalarında ağrının tümör rekürrensinden olup olmadığının anlaşılması her zaman önemlidir.

Tablo 12.4 Radyoterapi sonrası ağrı sendromları

Sendrom	Semptom ve belirtiler
<b>Brakiyal pleksus radyasyon fibrozu-</b> radyoterapiyi takiben 6 ay ile 20 yıl arasında gelişebilir. Meme, akciğer ve lenfoma tedavisinde üst göğüs/mediasten radyoterapisine sekonder. Yüksek doz radyoterapilerle gelişmesi daha olası <b>Dikkat-</b> genellikle üst pleksus etkilenir. Eğer alt pleksus belirtileri varsa tümör infiltrasyonu açısından uyanık ol. MRG/BT/EMG en önemli tetkiklerdir.	Ağrı olağan değildir. Baskın semptomlar uyuşukluk/parestezi ve C5-6 dağılımında güçsüzlüktür. (baş ve işaret parmağı uyuşukluğu, deltoid ve biceps güçsüzlüğü) Radyasyon deri değişiklikleri ve lenfödem sıktır.
<b>Radyasyon miyelopatisi-</b> spinal korda radyasyon uygulanması ile görülür. Nadirdir.	Genellikle progresiftir, lenfodemli konforsuz ve az kullanılan kol. Total radyasyon dozunun azalmasından ve daha kesin uygulama ve görüntüleme olanaklarının kullanıma girmesinden dolayı daha az görülmektedir. Işınlanan düzeyin altında genellikle yanıcı disestezi ağrı ortaya çıkar. Arkasından duyuusal, motor ve otonomik değişiklikler gelişebilir.

(Devam)

Tablo 12.4 (Devam)

<i>Sendrom</i>	<i>Semptom ve belirtiler</i>
<p><b>Risk:</b> Spinal kord basısı veya özofajial kanser/lenfoma için mediastinal ışın tedavisi BT/MRG ile tümör rekürrensi dışlanmalı</p>	<p>Genellikle radyoterapi sonrası 1-2 yıl içinde gelişir fakat yıllar sonra da gelişebilir.</p> <p>Sfinkter tutulumu, güçsüzlük ve spastisite daha sonra gelişir ve genellikle ilerleyicidir.</p>
<p><b>Kronik radyasyon proktiti/enteriti</b></p>	<p>Radyoterapiden aylar ila yıllar sonrasında ortaya çıkabilir. Süre değişkendir.</p> <p><b>Proktit:</b> Kramp tarzı abdominal ağrı, kanlı diyare, ve tenesmus. Striktürler kısmi barsak tıkanıklığına yol açabilir, fistül oluşabilir.</p> <p><b>Enteriti:</b> Kolik abdominal ağrı +/- malabsorbsiyon</p>
<p><b>Risk:</b> pelvik ve abdominal radyoterapi</p>	
<p><b>Osteoradionekroz</b></p>	<p>Radyoterapiyi takiben iskemik doku hasarına bağlıdır. Işınlanan alanda fokal ağrıya yol açar, bazen RT den yıllar sonra fakat genellikle 6 ay içinde</p>

Tablo 12.5 Kemoterapi sonrası ağrı sendromları

<i>Sendrom</i>	<i>Semptom ve belirtiler</i>
<p><b>Oral mukozit.</b> Agresif kemoterapiler ile daha olasıdır ör: kemik iliği transplant hastalarında. Dikkatli bir oral hijyen sağlanması hayatidir, önleyici dişçilik yaklaşımları gereklidir. <b>Not:</b> proktit/kolit yüksek doz pelvik radyoterapi sonrasında da görülebilir.</p>	<p>Çeşitli yiyecekler intolerans ile başlar, eritem gelişebilir sonrasında mukozal ülserasyonlar görülür. Sıklıkla özofagus doğru ilerler ve ikincil mantar enfeksiyonları oluşur. Çoğu ciddi vakada geçici TPN ihtiyacı doğar. Genellikle 2-3 hafta sonrasında zirve yapar. Lokal anestetik/antiseptik ile gargara ve topikal opioidler ile tedavi edilir.</p>
<p><b>Simetrik periferik polinöropati.</b> Vincristin (motor ve duyuşsal) veya cisplatinum (çoğunlukla duyuşsal) tedavisi ile ilişkilidir.</p>	<p>Ayak ve ellere lokalize ciddi ağrılı disestezi +/- alodini. Vincristin ile akut çene ağrısı/ klaudikasyon. Kemoterapinin azaltılması veya sonlandırılması ile çözülür. Nöropatik ağrı gibi tedavi edilir.</p>

(Devam)



Tablo 12.5 (Devam)

<i>Sendrom</i>	<i>Semptom ve belirtiler</i>
<b>Steroid psödorotizması.</b> steroid doz azaltılması veya yoksunluğu ile ilişkilidir	Kas ve eklem hassasiyeti ile birlikte yaygın miyalji ve artralji. Eklem enflamasyon belirtisi yok. Bitkinlik ve nöropsikolojik bozukluklar oluşabilir. Steroid dozunun geçici yükseltilmesi ve ardından daha yavaş bir şekilde kesilmesi sureti ile tedavi edilir
<b>Femur başı aseptik nekrozu</b> (daha az sıklıkla humerus) Steroid tedavisinin komplikasyonudur, birkaç hafta sonrasında oluşur. MRG tercih edilen inceleme yöntemidir.	Omuz veya kalça ağrısı radyolojik belirtilerden haftalar/ aylar öncesinde başlar. Eklem hareket açıklıklarında kısıtlanma. Ağrı istirahatte yok. Temel analjezikler kullanılabilir, bazı durumlarda eklem replasmanı uygundur.
<b>Osteoporoz.</b> steroid tedavisine ikincil çökme kırıklarına yol açar	İnsidansı azaltmak için bifosfonat/ kalsiyum kullanılır. Steroidler mümkün olan en düşük dozda ve en kısa süre için kullanılmalı
<b>Postherpetik nevralsi.</b> Herpes zoster enfeksiyonları kanser hastalarında daha siktir (immünsupresyon ve ileri yaş risk faktörleridir) ve döküntüler genellikle tümör veya radyoterapi uygulama bölgesinde oluşur	Duyu kaybının olduğu alanda ciddi süregen yanıcı ağrı, keskin ağrılar, ağrılı disesteziler hepsi değişik kombinasyonlarda görülebilir. Ağrıyı azaltmak için döküntüler erken dönemde antiviral ile tedavi edilmeli

## RADYASYON HASARINA BAĞLI AĞRI SENDROMLARI

### Patofizyoloji

Radyasyon doku hasarı fibroz, enflamasyon, yumuşak doku iskemisi ve nekrozu içerir. Yıllar önce radyoterapi uygulanmış dokuda ikinci bir primer tümör gelişebilir ve ağrı ile kendini gösterebilir.



Postradyasyon ağrısının tümör rekürensinden ayırt edilmesi her zaman önemlidir: her iki ağrı da hastanın hastalığının geç dönemlerinde ortaya çıkar.

**Tedavi**

Radyoterapi doz ayarının ve ışınlanmasının uygun şekilde yapılması ile radyasyon sendromlarının önlenmesi, ağrı mücadelesinin en önemli bileşenidir. Bir kere geliştiğinde radyasyon hasarını takip eden kronik sendromlar ancak semptomatik olarak tedavi edilebilir ve eğer sinir hasarı eklenirse (nöropatik ağrı) semptomatik tedavi zorlaşır. (Tablo 12.4)

**KEMOTERAPİ SONRASI SENDROMLAR**

Sebeplere olan faktörler değişken olduğu için genel bir tedavi şekli yoktur. Standart ağrı tedavisi rejimlerine Tablo 12.5’de belirtilen yöntemler eklenmelidir.

**DİĞER KANSER AĞRI SENDROMLARI**

Kanser ile ilişkili başka birçok ağrılı durumlar vardır örneğin postherpetik nevralji, bunlar bu bölümde ayrıca ele alınmamıştır. Çünkü genel prensiplerle tedavi edilirler. Özelleşmiş tedavileri olan bazı kanser ağrı sendromları aşağıda anlatılmıştır fakat bu tedavi seçenekleri de kanser ağrısı tedavisinde genel prensiplerine ek olarak kullanılmalıdır.

**PANKREAS KANSERİ**

Tümörün bulunduğu alana, lokal yayılımına ve uzak metastaz varlığına bağlı olarak bu hastalıkta çok çeşitli ağrı paternleri görülebilir. Bu tümör tanı aldığı zaman genellikle ilerlemiş durumdadır.

**Semptomlar**

Ağrı tipik olarak süregelen, değişken olmayan, epigastrik bölgede hissedilen ve üst lomber, alt torasik bölgeye yayılan sıkıntı verici ağrı şeklindedir. Ağrı kıvrılmakla azalır sırt üzeri yatmak ile artar. Bazen hastalarda sadece sırt ağrısı vardır ve ciddiyeti zamanla artar.

Ağrı genellikle somatik ve viseral ağrı karışımıdır ve çölyak plexus invazyonu ile ilişkili nöropatik ağrı bileşeni de olabilir.

**Ağrı tedavisi**

Farmakolojik tedavi genellikle kısmen başarılıdır. Bu ağrı genellikle bir süre için çölyak plexus blokajına cevap verir. Nadir

fakat ciddi bir yan etkisi parapleji olduğu için çok tercih edilen bir yaklaşım değildir.

---

## İNTRAKRANİYAL NEOPLAZMLAR

Primer veya sekonder tipte olabilirler

### Semptomlar

Artmış kafaiçi basıncı (KIB) ve baş ağrısı değişmez bulgulardır, fakat tipik özellikleri:

- Sabahları ya da sırtüstü/yüzüstü düz yatmayı takiben kötüleşir
- Öksürme veya ıknıma ile artar
- Kusma ile birlikte görülür fakat mide bulantısı daha nadirdir.

Bu tipik özellikler beyin tümörü olan hastaların çok azında birlikte görülebilir.

### Ağrı terapisi

KIB düşürmek için verilen steroid tedavisi baş ağrısına karşı genellikle etkilidir. Buna karşın, ağrı devam ediyorsa düzenli kullanılmak üzere bir non-opioid verilebilir.

---

## BARSAK OBSTRÜKSİYONU

Her tip abdominal ve pelvik tümör kısmi veya tam barsak obstrüksiyonu yapabilir. Over kanserlerinde bu risk daha fazladır. Obstrüksiyon ve abdominal ağrı nöksler ve remisyonlarla seyir gösterir. Barsak semptomları barsak lümeninin invazyonundan, tümör basısı ile fiziksel daralmasından ve sinir pleksus tutulumundan kaynaklanır. Bunların tümü barsak disfonksiyonuna sebep olur. Sıklıkla bunların hepsi bulunur.

### Semptomlar

- Kolik tarzı abdominal ağrı, genellikle devamlı hissedilen visceral ağrıya eklenir
- Kolik ağrı hastanın ağırlı alana sıcak su torbası uygulaması veya eliyle baskı uygulaması ile azalabilir.

Ağrıya genellikle eşlik eden semptomlar

- Konstipasyon ve/veya diyare
- Kusma, sık değildir fakat olduğunda miktarı çoktur
- Bulantı

## Ağrı terapisi

### Cerrahi

Cerrahi öncesi uzman değerlendirmesi gereklidir. Çünkü ileri hastalığı olan bireylerde genellikle cerrahi tedavi hem uygun değil hem de etkin değildir.

### Medikal yaklaşım

Ağrı terapisi için opioidlere ve antispazmodiklere(ör: hiyosin bütülbromür) ihtiyaç vardır. Oral ilaç alımını tolere edemeyen hastalarda subkutan uygulama yapılabilir. Prokinetik ilaçlar ağrı ve diğer semptomları alevlendirebilir. Feçes yumuşatıcıları ve antiemetikler de kullanılabilir. GI sekresyon miktarını azaltmak için somatostatin analogları kullanılır ve aynı zamanda kusmayı da azaltırlar.

---

## HEPATİK AĞRI

Karaciğerin tümör ile infiltrasyonu karaciğer kapsülünün ağrılı gerilmesine yol açar. Fakat bu durum tüm karaciğer metastazlarında görülmez.

### Semptomlar

Sağ subkostal bölgede künt, sızlayan bir ağrı vardır ve bu ağrı sağ omuza yayılabilir. Hepatik ağrı sağda bel ağrısı şeklinde ortaya çıkabilir. Muhtemelen metastaz içine kanamaya bağlı olarak akut ağrı üzerine eklenebilir ve bu ağrı haftalar içinde azalır fakat bu süre boyunca ek bir ilaç desteğine ihtiyaç duyulabilir.

Ağrıya eşlik eden durumlar:

- Anoreksi
- Bulantı
- İleri hepatomegali durumlarında postprandiyal kusma/epigastrik ağrı (sıkıştırılmış mide)

Bu bölgedeki ağrı biliyer obstrüksiyon sonucu gelişen safra kesesi distansiyonu yüzünden de olabilir.

---

## PELVİK AĞRI

Kolorektal ve dışı üreme sistemi tümörlerine eşlik edebilir. Aynı zamanda pelvik kemikleri ve distal genitouriner traktusu etkileyen primer tümörlerle de ilişkili olabilir. Pelvik iç organlar periferel sinir sistemi ile oldukça zengin bir şekilde donatılmıştır ve pelvik nöropatik-nosiseptif ağrı oldukça sıktır.

**Semptomlar**

Oturmakla ve ya gezinmekle alevlenen devamlı hissedilen (rektal veya perineal) ağrı. Hastalar yan yatmak, mümkün olduğunca gezinmek ve lastik simit üzerine oturmak zorunda kalabilirler.

**Ağrı Terapisi**

Ağrının kontrolü genellikle zordur ve opioid, non-opioid analjeziklere, adjuvan ilaçlara ve/veya özel tekniklere ihtiyaç gösterir.

---

**TENESMOİD AĞRI**

Rektal tümör rekürensisi ve presakral pleksus tutulumu yapan diğer pelvik tümörlere bağlı olarak gelişebilir.

**Semptomlar**

Rektal doluluk hissine eşlik eden künt sızlayıcı ağrı vardır. Hastalar genellikle rektumdan yukarıya vuran aralıklı, şiddetli keskin ağrıdan şikayet ederler.

**Ağrı terapisi**

Ağrının kontrolü genellikle zordur ve opioid, non-opioid analjeziklere, adjuvan ilaçlara ve/veya özel tekniklere ihtiyaç gösterir.

---

**KONSTİPASYON**

Konstipasyon belirgin abdominal ağrı oluşturacak kadar şiddetli olabilir. İleri kanser vakalarında kabızlık gelişimine neden olabilecek çeşitli risk faktörleri vardır:

- Kabızlık yapan ilaçlar ör: opioidler ve antikolinerjik etkisi olan trisiklikler gibi ilaçlar
- Parapleji( spinal kord basısı)
- Hareketsizlik
- Dehidratasyon ve yetersiz beslenme

**Semptomlar**

Kolik tarzı abdominal ağrı ve diğer GIS semptomları ile barsak obstrüksiyonunu taklit edebilir.

**Tespit edilmesi**

Yüksek risk grubundaki hastalarda konstipasyonun önlenmesi hayatidir. Hikaye ve muayene önemlidir (abdominal muayenede feçes palpable olabilir). Düz karın grafisi fekal birikimi teyit edebilir.

Ağrı tedavisi:

- Standart farmakolojik yaklaşımları
- Altta yatan hastalığın aktif tedavisi, daha sonraki episodların önlenmesi, gerektiğinde oral ve rektal önlemlerin alınmasını içerir.

### MİYOFASYAL AĞRI

Bölüm 15'de daha detaylı olarak tartışılacaktır. Miyofasyal ağrı kanser hastalarında yaygın olarak görülmesine rağmen genellikle tanı almaz. Ağrı, aşırı duyarlı tetik noktalar ile ilişkilidir ve hasta bu noktalara dokunulduğunda havaya sıçrar. Bu tetik noktalara lokal anestezi madde enjeksiyonu yararlı olabilir. Bu etkinin devamı için genellikle nonfarmakolojik ve psikolojik tedavilere ihtiyaç vardır.

### AKUT AĞRI

Birçok akut ağrı sendromu genel toplumda görüldüğü gibidir (ör:postoperatif ağrı) ve benzer şekilde tedavi edilir. Kanser hastaları açısından sorun olan ise akut ağrının kronik ağrı üzerinde gelişmesi ve kronik ağrıları için uzun süreli opioid tedavisi alan bu hastalarda, standart uygulanan akut ağrı tedavilerinin yetersiz kalmasıdır.



Eğer ileri kanseri olan hasta kronik ağrı tedavisi için opioid kullanmıyorsa, akut ağrı kontrolü için opioid dozunda yapılan artışın yeterli analjezi sağladığından emin olunmalıdır. Kanser ağrısı tedavisinde opioid kullanımına alışkın olmayan biri için total doz çok yüksek gelebilir: bir palyatif tedavi veya ağrı uzmanının önerilerine başvurmadan çekinilmemelidir.

### PATOLOJİK KIRIK

Minimal travma sonrası veya travma olmadan oluşan kırıklardır. Hem yeni oluşan hem de iyileşmekte olan kırıklar kanser hastalarında ki incident ağrıların ve akut ağrıların önemli birer nedenidir.

Risk faktörleri tümörün kemiğe metastazıdır ö: meme, akciğer, prostat, renal hücre ve tiroid.

### Semptomlar

Yük binmesi ile oluşan ağrı zamanla istirahat ağrısına dönüşür.

**Tespit etme**

Patolojik kırık oluşumu açısından yüksek risk teşkil eden radyografik bulgular:

- Peritrokanterek bölgede büyük litik lezyonlar
- Kemik korteksinin 2/3'ünü kaplayan herhangi bir lezyon

NOT: Hem litik hem de sklerotik metastazlar kemiğin yapısını zayıflattır.

**Ağrı terapisi**

Hasta için uygun olan durumlarda internal fiksasyon tercih edilir. Çünkü hem ağrıyı azaltır hem de hareket kabiliyetini artırır ve konservatif tedavi uygulananlarda gözlenen yatak istirahatine bağlı sorunlar görülmez. Diğer tedavi yaklaşımları arasında:

- Analjezik uygulamalar
- Radyoterapi
- Sistemik antitümör tedavi
- Nonfarmakolojik tedaviler ör: immobilizasyon, traksiyon/askıya alma vb.
- Bifosfanat tedavisi

Bazen kanser kendini ilk olarak patolojik kırıkla gösterebilir veya bir süre muhtemelen yıllar boyunca iyi olan hastada relapsın ilk belirtisi olarak karşımıza çıkabilir. Sıklıkla hasta acil servise başvurmakta buradan ortopedi servisine nakil edilmekte ve burada tanısı söylendiğinde şok olmaktadır. Ameliyatın ertelenmemesi önemlidir. Aynı zamanda hasta ve ailesine mümkün olan en kısa süre içinde olası tam ve tedavi seçenekleri hakkında bilgi alması için bir onkolog ile görüşme fırsatı sağlanmalıdır.

Hasta kırık ekstremitesinde incident ağrı (hareketle ortaya çıkan ağrı) vardır. Cerrahi müdahale öncesi bu ağrıya yönelik girişimsel ağrı tekniklerinin uygulanması hastanın konforunu sağlamak için gerekli olabilir.

Hastanın kırığı internal fiksasyona uygun değilse, hasta kırık bölgesinin hareketini ve dolayısı ile ağrıyı minimize edilebileceği uygun bir yatakta yatırılmalıdır. Intraspinal ağrı terapilerine ihtiyaç duyulabilir.

---

**SİTOTOKSİK İLAÇ UYGULANMASI**

Damar dışına kaçığında kanser tedavisinde kullanılan birçok ilaç doku hasarına yol açabilir. Bunlara daunorubicin ve vincristin birer

örnektir. Sitotoksik ilaç uygulamaları ile ilişkili birçok ağrı tipi vardır. Bunlar:

- Venöz spazm- İlacın uygulandığı ven boyunca ağrı hissedilir. İnfüzyon hızı azaltularak hafifletilebilir.
- Kimyasal flebit- ilaç infüze edildikçe ağrı ve eritem gelişir ve ven tromboze hale gelebilir.
- İlacın damar dışına kaçması- plastik cerrahi müdahalesine ihtiyaç duyacak kadar ciddi doku hasarı meydana getirebilir. Her birim bu durum söz konusu olduğunda takip edeceği bir protokole sahip olmalıdır. Fakat bunun yanı sıra farmakolojik ağrı tedavisi de unutulmamalıdır.

### KANSER HASTALARINDA AĞRI TEDAVİSİNE BAŞLAMAK

Kanser ağrısının kesin nedeni belirlenene kadar tedaviyi ertelemek gereksizdir: Kanser hastalarının büyük çoğunluğunda farmakolojik tedavinin uygun antitümör tedavi ile birlikte uygulanması ağrı tedavisinin ana dayanağıdır.



Hangi tedavi başlanırsa başlansın sürekli yeniden gözden geçirilmelidir. Kanser ağrısı dinamik bir durumdur ve hastanın hastalığındaki, psikolojik ve sosyal durumundaki değişiklikler ile birlikte değişir.

Ağrı tedavisine başlarken aşağıdaki konularda hastaya yeterince açıklama yapılmalıdır:

- Tedavinin olası yan etkileri
- Herhangi bir iyileşmenin görülebilmesi için tedaviye en az ne kadar süre devam edilmeli
- İlk tedavi seçeneği başarısız olursa diğer olası tedavi seçenekleri nelerdir
- Beklediğiniz ağrı kontrol düzeyi
- En uygun tedaviyi yapabilmek için yan etkiler veya tedavinin başarısı veya başarısızlığı ile ilgili olarak hastadan geri bildirim beklediğinizi

#### **Başlangıç tedavisi**

Hastanın kanserinin evresi ne olursa olsun uygun güçteki bir opioid ve/veya NSAİİ reçete edilmeli ve düzgün bir şekilde kullanılmalıdır. Antitümör tedavinin organize edilmesi ve



sonuçlarının alınması zaman alacaktır. Büyük çoğunluk için oral ilaç uygulaması en uygundur. Çok az bir hasta için bu pratik olmayabilir veya kontraendikedir. Akut, ciddi ağrısı olan bu hasta grubunda hızlı ağrı kontrolü sağlanması için parenteral analjezi tek seçenek olabilir.

### DSÖ analjezik merdivenin kullanımı (Şekil 3.1)

Hasta ilk defa görüldüğünde:

- Ağrı hafifse, parasetamol veya NSAİI gibi birinci basamak ilaçlar başlanır.
- Ağrı orta derecede ise ikinci basamak ilaçlar başlanır. Bunlar genellikle non-opioidlerle kombine edilmiş zayıf opioidlerdir. Ör: ko-proksamol
- Ağrı şiddetli ise morfin gibi üçüncü basamak ilaçlar başlanır

Herhangi evrede

- Ağrı kontrolü tam değilse ya da ağrı şiddeti arttı ise merdivende yukarı doğru ilerle, aynı basamaktan başka bir ilacı deneme
- İkinci veya üçüncü basamak ilaçlara geçildiğinde non-opioid ilacı kesmeyip devam etmek fayda sağlamaktadır. Parasetamol içeren iki ilacı aynı anda kullanma
- Kanser ağrısı için analjezikleri düzenli kullan



Analjezik dozu ilerlemiş kanser vakalarında bile başka bir ağrı tedavi yönetiminin eklenmesi ile birlikte aşağıya düşebilir (ör: sinir blokajı). Dozu her zaman ağrıya göre titre et

Altta yatan tümörün küratif veya palyatif yaklaşımla tedavisi her zaman önceliklidir. Hormon tedavisi, radyoterapi veya kemoterapi hem hastalığın hem de ağrının tedavisinde kullanılmaktadır. Klinik bir onkoloğun veya palyatif bakım uzmanının rehberliği hayatidir. Çok düşük ileri kanser vakalarında bile hayatı uzatan ve destekleyen palyatif tedavi olasılıkları vardır. Neyin kullanılacağı ve ne zaman uygun olduğu hastanın isteğine ve genel durumuna ve tümörün tipi, evresi ve grade'ine bağlıdır. Tedavinin etkinliğinin ve tolere edilebilirliğinin sürekli gözden geçirilmesi kuralı ileri hastalığı olan bireylerde özellikle uygulanmalıdır. Tedaviye bir kere(ör: kemoterapi)

başlanıldığında eğer bir fayda sağlanmıyorsa ya da çok fazla yan etkiye yol açıyorsa aynı tedaviye devam edilmek zorunda değildir.

Ağrı kontrolünde kullanılabilen antitümör tedavilere örnekler

- Hormon tedavisi ör: prostat kanserinde goserelin, meme kanserinde anastrozol
- Radyoterapi ör: lokalize kemik hastalıklarında
- Kemoterapi ör: küçük hücreli akciğer kanseri ve multiple myelomda

---

### ADJUVAN İLAÇLAR

- Analjezik ilaçların yan etkilerine karşı verilirler ör: opioidlerin neden olduğu kabızlık için laksatifler
- Ko-analjezik olarak verilirler. Ör: tümör çevresindeki ödemi azaltarak analjeziye katkıda bulunmak için steroidler
- Psicotropik ilaç olarak verilirler. Örneğin amitriptilin depresyon tedavisi için
- Analjezik olarak verilirler. Örneğin nöropatik ağrıda antikonvülsanlar veya antidepresanlar. Bu tip ilaçlar bazen sekonder analjezikler olarak adlandırılır: Bunlar başka amaçlarla geliştirilen ilaçlardır

---

### INTRASPİNAL TERAPİ

Diğer ilaç uygulama yollarının etkisiz kaldığı durumlarda uygulanır. Lokal anestezi altında, epidural boşluğa yerleştirilen katater ile sürekli infüzyon tarzında uygulanır. Hastalara ağrılarında alevlenme olduğunda günde birkaç kez ilaç uygulama olanağı sağlar. Kullanımı bir ağrı kliniği doktorlar tarafından önerilmeli ve uygulanmalıdır. Bu yolla uygulanan ilaçların sistemik dolaşıma ulaşarak yan etkilere yol açma olasılıkları kullanılan dozun düşük olması nedeni ile oral kullanımdan az olsa da gene de vardır. Intraspinal uygulamaların bazı istenmeyen etkileri vardır (Bkz. Bölüm 3). Bu tekniğin uygulanması için daha fazla donanım; eğitilmiş elemana ve hemşirelik hizmetine gereksinim duyulur. Hasta ve hasta yakınları için daha büyük sıkıntılar içerir.

Hasta bir ağrı kontrol birimine veya hastane servisine yatırılmalıdır ve epidural infüzyon kateterinin yerleştirilmesinden sonra en az 2-5 gün yatağında takip edilmelidir. Diğer seçeneklerin

yetersiz kaldığı durumlarda bir çözüm sağlayabilir. Bir kere düzgün çalıştıktan sonra haftalar hatta aylarca yerinde kalabilir ve evde bakıma engel teşkil etmez.

Kanser ağrısında intraspinal kullanılan ilaçlar:

- Opioidler- morfin ve diamorfin
- Lokal anestezipler- opioid ile birlikte infüze edildiğinde sinerjistik etki gösterir (ör: bupivakain düşük konsantrasyonda)
- Klonidin- opioid/lokal anestezi karışımının etkinliğini artırır.
- Intraspinal ketamin ve midazolam- denenmektedir fakat çok az tecrübe edilmiştir.

**Hatırlatma:** Epidural opioid uygulanan kanser hastalarının çoğu oral opioid kullanmaktadır. Eğer doz ağrıya göre ayarlanırsa solunum depresyon riski minimaldir.

Kanser ağrısında intraspinal tedavinin kullanım amaçları:

- Opioidlere cevap veren bir ağrıya sahip olup ilacın sistemik kullanımına bağlı ciddi yan etkilerden muzdarip hastalar. Oral dozun yaklaşık 1/10'u epidural uygulamada yeterlidir.
- Patolojik kırığı olan ve bu kırığın internal fiksasyonunun uygun olmadığı hastalarda ağrıyı kesmek için ör: vertebra çökme kırıkları
- Diğer incident ağrı tiplerinin tedavisinde ör: öksürmede ağrıya neden olan kaburga kırıkları
- Daha basit tedavi seçeneklerine cevap vermeyen nöropatik ağrı veya nöropatik bileşeni olan ağrıların tedavisinde ör: mezotelyoma kaynaklı göğüs duvarı ağrıları
- Diğer inatçı ağrıların tedavisinde ör: terminal dönemdeki hastalarda basınç yarısı ağrısının kontrolünde (enfeksiyon tehlikesinin olduğu durumlarda bile)

## LOKAL ANESTEZİK SINIR BLOKAJİ VE NÖROLİTİK BLOKLAR

Sinir blokları, ileri kanseri olan hastaların %2 ila 5'i kanser ağrı tedavinin bir parçasıdır. Başarılı bir sinir blokajı küçük dozlarda opioid ve NSAİİ kullanımına olanak sağlar. Lokalize kanser

ağrılarında bölgesel anestezi veya tekli sinir bloğu yararlı olabilir. Lokal anestezi (hatta steroidler) vücudun belirli bölgesini inerve eden somatik ve sempatik sinirlerde sinir iletimini reversibl olarak kesmek için kullanılır. Fenol gibi nörolitik ilaçlarla sinir harabiyeti yapmak günümüzde nadiren kullanılmaktadır.

Nörodestrüktif prosedürler sadece yaşam beklentisi kısa olan ve diğer basit tekniklerin işe yaramadığı hastalarda kullanılmaktadır. Çünkü bir kısmı aşağıda listelenen ciddi dezavantajlara sahiptirler:

- Sinir harabiyetinin yapıldığı durumlarda bile analjezi kalıcı değildir ve blokaj tekrarlanmak zorundadır. Bu, morbidite artışına neden olabilir.
- Sinir harabiyetinden kaynaklanan komplikasyonlar kalıcıdır ve çok ciddi olabilir ör: saddle blok(alçak spinal blok) sonrası parapleji
- Zamanla hasarlı sinir tarafından innerve edilen bölgelerde deafferentasyon ağrısı gelişebilir.

Bazı örnekler:

- **Nörolitik çölyak plexus bloğu** – pankreas başı kanserlerinde, proksimal ince barsağı, karaciğeri ve safra kesesini etkileyen ağrılar için uygulanır. Hastaların %80-90'ında 2-4 hafta süren iyi bir analjezi sağlar ve bu sürenin sonunda kısmi analjezi hala devam eder. En ciddi olası komplikasyonu paraplejidir ve hastaların %1'inde görülür.
- **Nörolitik subaraknoid saddle blok** perineal ağrı için uygulanır. Olası komplikasyonları arasında mesane ve barsak sfinkter kontrolünün kaybı vardır ve günümüzde kateteri veya kolostomisi olan hastalarda önerilmektedir. Hastaların %60'ında 2-4 hafta süren analjezi sağlar. Her çeşit komplikasyonun görülme sıklığı %10 civarındadır.

Geri dönüşümlü lokal anestezi blok akut ağrı durumlarında acil analjezi için kullanılabilir örneğin femur shaft kırıklarında kırık stabilizasyonu yapılmadan hastayı hareket ettirmenin gerekli olduğu durumlarda. Lokal anestezi bloğa bağlı analjezi genellikle lokal anestezi ilacın etki süresince devam eder ve prosedür minimal morbidite ile tekrarlanabilir. Aynı zamanda bir kateter yardımı ile lokal anestezi infüzyonu yaparak ta analjezi sağlanabilir.

Sinir blokları ister kalıcı ister geçici olsun nadiren tam bir ağrı kontrolü sağlarlar ve destekleyici oral analjeziye genellikle ihtiyaç vardır.



Sinir bloğu başarılı olduğunda opioid dozunun sedasyon ve solunum depresyonu riskini önlemek için oldukça azaltılması gereklidir.

## NÖROŞİRÜRJİK NÖROABLATİF TEKNİKLER

Ağrıyı azaltmak için vücudun bir bölgesini inerve eden sinirlerin cerrahi veya termal hasarı oluşturulur. **Kordotomide** anterolateral spinotalamik traktus, kontralateral ağrı ve sıcaklık hissi kaybını sağlamak için kesilir. Rizotomi'de sinir kökleri kesilir. Disestezi ağrıları her iki prosedürü takiben aylar sonrasında denerve alanlarda gelişebilir. Bu teknikler günümüzde yerlerini neredeyse tamamen daha basit ve daha az tehlikeli tedavilere bırakmışlardır. (Bkz. Bölüm 17)

## DEPRESYONUN TEDAVİSİ

Depresyon kanser ağrısında nedensel bir rol oynayabilir ve hastanın ağrı eşikini düşürür. Ağrısı olsun veya olmasın birçok kanser hastasında genellikle tanı almadığı ya da uygun şekilde tedavi edilmediği bildirilmektedir.

Tedavi seçenekleri:

- Hasta ve ailesi için artmış psikolojik ve sosyal destek
- Tercihan onkoloji hastaları ile çalışan bir psikiyatristin rehberliği
- Farmakolojik tedavi
- Özelleşmiş palyatif bakım

## AĞRI KONTROLÜNÜN DİĞER YÖNLERİ

Kanser ağrı tedavisine eksiksiz yaklaşım, meşguliyet terapileri ve fizyoterapi gibi fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarını içermelidir:Ör. hastanın ihtiyaçlarına göre uyarlanan yürümeye yardımcı cihazlar, günlük yaşam aktivitelerine yardımcı cihazlar vs. Kırık bölgesinin immobilizasyonu gibi basit birçok önlem anlamlı bir ağrı kontrolü sağlayabilir.

Hastanın ve yakınlarının moralini düzeltebilecek herhangi bir şey ağrı kontrolünü artırabilir. İhtiyaca ve bireyin kapasitesine

uygun hale getirilen egzersiz programları ileri kanser vakalarında bile yardımcı olabilmektedir. Kanser hastalarında dekonduzyon gelişimine neden olabilecek birçok faktör vardır. Ailesi ve arkadaşları sıklıkla hastayı dinlenmesi ve kendini yormaması için zorlarlar. Bu hastanın fiziksel yetenekleri konusunda kuşku duymasına ve fiziksel kapasitenin düşmesine neden olur. Böylece zamanla osteoporoz gelişme riski artar. Hasta gittikçe aktivitesini kısıtlar ve bu durum bitkinlik, nefes nefese kalma gibi semptomları kötüleştirirken hastanın genel iyi hissetme halinin azalmasına yol açar. Hastanın gereğinden daha az aktif hale gelmesi ufkunun daralması, ümidini yitirmesi ve fonksiyonel bağımsızlığının kaybı anlamına gelir. Kronik hastalığı olan her birey hayatının kontrolünün kendi elinde olduğu duygusundan yarar görür. Tam olarak olmasa da olayları etkileyebildiğini hisseden hastaların hayat kalitesinin daha yüksek olduğu ve anksiyete ve depresyon gibi psikolojik sorunlara daha az maruz kaldıkları gösterilmiştir.

Bazı hastalar için başka aktiviteler uygun olabilir mesela günlük hospis bakım merkezleri gibi. Bu birimler insanlarla tanışma fırsatı yaratmakta (kanseri tanı ve tedavisi sonrası sosyal izolasyona gitmiş olabilir) ve tamamlayıcı tedavilere ve kanser ağrı ve diğer semptomlarının kontrolünde faydalı olan diğer non-farmakolojik tekniklere ulaşma imkanı vermektedir. Hastalar yeni hobiler edinebilir ve dikkat dağıtma inatçı ağrıların tesirini azaltmakta iyi bilinen bir metottur.

### **Hasta yakınları ile ilgilenme**

Kanser hastalarının yakınları genellikle ihmal edilen bir gruptur: Hasta yakınları da hasta kadar anksiyete hissedebilir, fakat asıl acı çekenin hasta olduğunu düşünerek yardım isteyemezler. Onların dillendirilmemiş anksiyeteleri, üzümlükleri ve hatta içerlemeleri hastaya uygulanan ağrı kontrol yöntemlerinin etkinliğini etkileyebilir. Akrabalar da yardım gruplarından veya hospis bakım merkezlerinden yardım alabilmelidirler. Hasta ve yakınları ile müşterek olarak yapılan istişareler aile içinde olabilecek iletişim sorunlarını azaltmakta yardımcı olabilir.

Kanser tanısını henüz almış hasta ve yakınları hastalık ileri dönemde bile olsa hospis servisleri ile iletişime geçmek istemezler. Benzeri desteğin bir kısmını kanser kendi kendine yardım gruplarından, bilgi merkezlerinden ve bağımsız pratisyenlerden alabilirler. Çoğu kanser merkezi artık, palyatif bakım servislerinden ayrı fakat işbirliği içinde çalışan, hemşirelerden,

psiko-onkologlardan, aile destek takımlarından ve diğer destek bakım servislerinden oluşan bir ekiple profesyonel destek sunmaktadırlar.

### **Pratisyenler/aile doktorları ve temel bakım takımları ile işbirliği**

Kanser alanında uzmanlığı olan ünitelerde tedavi edilmeli, tedavi planı ve uygulamaları bu ünitelerde yapılmalıdır. Hastanın aile doktoru ve evdeki bakıcısı, konu ile ilgili bilgilendirilmektir. Ayrıntı bu kişiler hastane takımı hastanın antikanser tedavisini başarılı bir şekilde tamamlamasını zorlaştırabilecek aile koşulları hakkında bilgilendirilebilir.

Ağrı tedavisi sadece hastane ve hastane dışı “toplum” takımların (aile hekimi, evdeki hasta bakıcı) birlikte çalışması ile başarıya ulaşabilir. Çoğu ağrı tedavisi hastane dışı merkezlerde uygulanmakta ve evde ayarlanmaktadır. Hatta hastalar evlerinde daha az ağrı hissedilebilir ve hastaneye yatış sırasında maruz kaldıkları anksiyeteyi yaşamazlar. Onlar ev ortamında tanıdık eşyalar ve rutinlerle kuşatılmış haldedir ve çevrelerinden kişisel destek alabilirler.

Bazen hastalar yeterli tedavi edilmedikleri için evlerinde şiddetli ağrı episodları geçirebilirler veya gerektiğinde hastaneye gitmekte gecikebilirler ve hasta ve yakınları bu yüzden hastaneden taburculuk konusunda anksiyete yaşayabilirler. Sebeplerini açıkça anlatmakta zorlanabilirler ve hatta bunların farkında olmayabilirler. Bunları yapmak yerine taburculuk zamanı yaklaştığında çeşitli yeni semptomlar geliştirmeye başlayabilirler;sonucunda hastane takımı hayal kırıklığına uğrar ve hastayı eve gitmeyi istememekle suçlamaya başlar. Toplum takımları ile hastaneye yatışın hemen ardından yakın bağlantılar kurarak hastayı hastaneye getiren durumun derinliğini anlamak, yatıştan bir süre sonra ağrı kontrolü sağlandığında hasta ve ailesi ile konuşmak bu yanlış anlaşılmalara ve aynı problemin evde yeniden tekrarlanmasını önleyecek ve hastanın güvenli ve huzurlu bir şekilde taburcu edilmesine yardımcı olacaktır. Toplumda daha fazla desteğin saplanması teşvik edilmeli ve aile doktorlarının ve hemşirelerin sağlayabilecekleri katkılar açıkça ortaya konmalıdır.

Toplum takımlarının ihtiyacı olanlar:

- Uzman tavsiyelerine daha kolay ulaşma, özellikle mesai saatleri dışı
- Ciddi bir problem veya tekrarlaması olası bir sorun için hastayı, hastaneye sevk edebilecekleri bir yol
- Hastanede başlanmış olan ve fazla bilgi sahibi olmadıkları özel teknikler hakkında daha fazla bilgi

- Cevap vermekte yavaş kalan hastane takımlarından diğer özelleşmiş servislere sevk

Hasta ve ailesinin beklentileri:

- İhtiyaç duyulduğunda kolaylıkla hastaneye ulaşabileceğinin garantisi
- Mesai saatleri dışı veya hastaneden çıktıktan sonra herhangi bir zamanda bir problem yaşarlarsa ne yapmaları gerektiğine dair açık önerilere
- Hastalıkları hakkında detaylı yazılı bilgi- normal olarak verilenlerin ötesinde
- Daha önceki seferde problemler yaşanmışsa hastaneye dönüş için belirli bir yol

Bu konuların açıklığa kavuşturulması anksiyeteyi azaltır. Anksiyete ağrı alevlenmelerinin güçlü bir tetikleyicisi ve akut hastaneye yatışların nedenidir.

Dünyanın birçok bölgesinde mesai dışı saatlerde mesai içi saatlerde olduğu kadar düzenli ve kolay ulaşılabilir bir bakım sunulmamaktadır. Tahmin edilebilir komplikasyonlarla tahmin edilemeyen zamanlarda karşı karşıya kalan hastaların ihtiyaç duydukları yardımı nasıl temin edebileceklerini bilmeleri önemlidir. Sıklıkla bu durumlarda yazılı bir algoritma yardımcı olabilir.

---

## KANSER HASTALARINDA YETERSİZ AĞRI KONTROLÜNÜN OLASI SEBEPLERİ

Hastanın tam bir değerlendirmesinin yapıpı tedavisinin başlanmasına rağmen ağrı kontrolünün yetersiz olmasına yol açacak birçok sebep olabilir. Bazıları aşağıda listelenmiştir.

### Klinisyenle ilişkili faktörler

Opioidlerin ve diğer terapilerin rolünün aşağıdaki hastalar için belirsiz olması:

- Hastalığın erken dönemindeki hastalar
- Ağrısız metastazları olan hastalar
- Tedavi ile ilişkili ağrısı olan hastalar

### Yetersiz tedavi

- Opioid ve diğer terapilerle ilgili bilgi eksikliği
- Hasta değerlendirmesinde eksikler
- Ağrı içinde ki bireye karşı özen/dikkat eksikliği



- Ağrının psikolojik, sosyal ve spiritüel boyutlarına yeterince önem verilmemesi
- İlaç yan etki risklerini olduğundan yüksek tahmin etme veya opioid bağımlılığı korkusu
- Analjezik tedavinin etkinliğinin hatalı gözden geçirilmesi
- Başlangıçta hasta eğitimi için yeterli zaman ayrılmaması
- Analjezik yan etkilerini tahmin etme ve önleme noktasında hata yapılması ve buna bağlı olarak hastanın ilaca güvenini kaybetmesi
- Gerekli olduğunda hastanın uygun uzmana sevk edilmemesi
- Ağrının nonmalign sebeplerini göz ardı etme

### Hasta ile ilişkili faktörler

Ağrı şikayetinin iyi ifade edilmemesi:

- Sadece tümör tedavisine odaklanmak
- Tahammül eğilimi
- Memnun olma ve şikayetçi durumuna düşmeme isteği
- Ağrıyı hastalığın progresyonunu takip etmek için bir gösterge olarak kullanmak
- İlaçlar veya diğer tedavi formları ve destek olmadan başa çıkabilme hissine olan ihtiyaç
- Kronik nonmalign ağrısı olan hastalarda gelişen kanser ağrısı

### İlaç tedavisi

- Özellikle opioidlere bağımlılık korkusu
- Morfin çok erken kullanıldığında ağrının daha da kötü olduğu durumlarda kullanılacak başka alternatif ilaç ya da daha yüksek doz olmadığına dair korku
- Opioid ve diğer analjezikleri etkin bir şekilde nasıl kullanılacağına yetersiz anlaşılması
- Opioidlerin yan etkilerine karşı abartılmış korku
- Düzenli ilaç tedariginde güçlükler

---

### PALYATİF BAKIM

DSÖ tarafından “küratif tedaviye cevap vermeyen hastalığı olan hastaların aktif total bakımı” olarak tanımlanmıştır. Solid tümörü olan hastaların (ör: meme kanseri) birçoğu küratif tedaviden sonuç alamamaktadır. Fakat hastalığın birey ve ailesi üzerindeki etkilerini kontrol etmek için çok şey yapılabilir ve birey hastalığı ile birlikte yıllarca yaşabilir. En iyi onkolojik ve palyatif bakıma sahip olan hastalar bile hala çokça (hastalıktan dolayı keder, kayıp, çirkinleşme, fiziksel sınırlanmalar v.s.) yüzünden asla

teskin edilemeyecek şekilde ıstırap çekebilirler. Fakat bunlar titiz bireysel yaklaşımlarla minimize edilebilirse hasta kalan zamanını hastalığının izin verdiği ölçüde en verimli şekilde nasıl geçireceğini seçmekte özgür kalacaktır.

Palyatif bakım terminal bakım anlamına gelmez: birçok hasta palyatif bakım ekiplerinin bakımı altında yıllarca kalabilirler ve bu süre içinde kanser komplikasyonlarını hafifletme girişimleri için diğer uzman ekiplere refere edilebilirler. Artan bir düzeyde nonmalign ağrısı olan hastalar da diğer uzman ekiplerle işbirliği içinde hospis/hastane palyatif bakım ekiplerince tedavi edilmektedirler. Palyatif bakım şu noktalarda destek sağlar:

- Hasta ve ailesinin psikolojik, spiritüel ve sosyal bakımının en iyi tıbbi tedavi kadar önemli olduğu kavramı
- Bireye özen: hastanın hedefleri ve ihtiyaçları iyi palyatif bakımın esasını oluşturur. Bu açıdan ayrıntılara önem vermek ve hastalık ilerledikçe terapi hedeflerini gözden geçirmek gereklidir.
- Aileye özen göstermek palyatif bakımın ayrılmaz bir parçasıdır.
- Etkili bir takım çalışması: palyatif bakım ekibinde mutlaka doktorlar ve hemşireler olmalıdır. Ekipte yer alması gereken diğer uzmanlar ise psikologlar, psikiyatristler, sosyal hizmet çalışanları, fizyoterapistler, iş- uğrası terapistleri din görevlileridir. Ekipte tamamlayıcı terapistler ve gönüllüler yer alabilir. Palyatif bakım ekibi hastanın bakımında görev alan diğer uzmanlar (onkologlar, ağrı kliniği doktorları, aile hekimeri, cerrahlar vs.) ile birlikte iyi çalışabilmelidir.

### **Ağrı tedavisinde hospis ve/veya palyatif bakım ekibinin rolü**

Palyatif bakım uzmanlığı Dame Cicely Saunders tarafından hospis faaliyetlerinin ortaya çıktığı dönemde başlatılmıştır. İlk zamanlarda hastalar bu hizmeti alabilmek için, hospis merkezlerine yönelmekteydi. Günümüzde durum değişmiştir. Dünyanın birçok yerinde, lokal ihtiyaçları karşılamak üzere, çok değişik tipte palyatif bakım merkezleri hizmettedir. Çalışma prensipleri bu merkezlerin hepsinde aynıdır.

Hospisler (serbest özelleşmiş yataklı palyatif bakım üniteleri) gittikçe büyümektedir. Fakat hala kompleks palyatif bakım ihtiyaçları olan hasta grubunun küçük bir bölümüne hizmet

verebilmekte ve genellikle ileri kanseri olan bireylere bakmaktadır. Hospisler yeterli elemana sahiptir ve bütün personel psikolojik olarak bilgilendirilmiş şekilde çalışmak üzere eğitilmiştir, bu da hospislere “total” ağrısı veya “opioidlere cevap vermeyen ağrısı” olan hastalara daha etkin bir bakım imkanı sağlamaktadır. Hospisler ciddi derece hasta olan veya ölmekte olan kişilerin bakımını yapabilecek personeli bünyesinde barındırmaktadır. Hospisler genellikle hasta ve ailesinin istek ve ihtiyaçlarını merkez alan ileri derecede sofistike ve pahalı hizmetler sunmaktadır. Genellikle ciddi ağrının hem hasta hem de aile üzerindeki etkilerini azaltmaya yardımcı olan mükemmel destek servislerine sahiptirler. Hospisler genellikle hastaya evde bakım sunan toplumsal palyatif bakım ekiplerini desteklemektedirler. Fakat hospisler ağrı içinde olan veya hospiste bakım görmek isteyen herkese bakım sunamazlar.

Palyatif bakıma ihtiyaç duyan özellikle hospislere kabul edilmeyen veya habis hastalığı olmayan çok sayıda hastaya hizmet verebilmek için, günümüzde çoğu hastanede palyatif bakım ekipleri oluşturulmuştur. Bunlar hospis değildir. Bu ekipler, uzmanların denetiminde semptomların kontrolü, palyatif bakım hizmeti verir. Bu bakım merkezlerine, hospis bakımına uygun olmayan, küratif tedavi uygulanabilir ama semptomları kontrolü edilemez halde olan, yoğun kemoterapi alan hastalar dahil çok sayıda hasta kabul edilmektedir. Bazı hastalar en iyi palyatif bakımı alabilmek için sadece bir hastanenin sunabileceği olanaklara (radyolojik, cerrahi veya tıbbi prosedürler) ihtiyaç duyar. Nonmalign hastalığı olan birçok hastanın aslında palyatif bakıma gereksinimi yoktur. Bu hastalarda hastalığın küratif tedavisi hedeflendiği için genellikle ağrı tedavisi yetersiz yapılmaktadır. Hastane palyatif bakım ekipleri çok zaman alsa ve ileri kanser hastaları ile çalışmak özel hassasiyet gerektirse de, bu hastaların bakımlarına önemli katkılar sağlamaktadırlar.

Hastanelerdeki palyatif bakım servisleri ağrı tedavisinde aşağıdaki rollere sahiptir:

- Direkt klinik bakım ve ağrı tedavisinde görev alan diğer ekiplere tavsiyeler
- “Total ağrıdan” yakınan hastalarla(yakınları ve refere eden doktorlarla) birlikte yoğun çalışma
- Ağrılı hastanın, hastanenin tüm olanakları çerçevesinde

değerlendirildiğinden ve tedavi edildiğinden emin olmak (bu tek başına bir kilinikte yapılamaz)

- Hospis bakımından fayda görecekt hastaların belirlenmesi veya hospis ve diğer özelleşmiş palyatif bakım servislerin varlığı hakkında farkındalığın artırılması
- Özelleşmiş ağrı girişimlerine ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesi ve hastanedeki diğer ağrı tedavi merkezleri ile yakın çalışma
- Diğer uzmanlık alanlarında çalışanların ağrı tedavi yeteneklerini arttırmak
- Hastane politikalarını ağrı tedavisine öncelik verecek şekilde etkilemek ve çalışma pratiğinde ağrı tedavisi olanaklarını iyileştirecek yapısal değişikliklere gitmek için klinisyenlere yardımcı olmak (ör: ağrının bütün olarak değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi farkındalığını arttırmak, ağrı yönetim araçlarının evrensel kullanımı, eğitim, klinik yönetimi, risk yönetim prosedürleri)
- Ağrı tedavisinde öğrenci eğitimi( mezuniyet öncesi ve sonrası)
- Hastane içindeki akademik toplantılara ağrı tedavisi hakkındaki bilgileri ve farkındalığı arttırmak için katılmak
- Tıp/hemşirelik okullarını ve diğer akademik programları etkileyerek ağrı tedavisine gereken önceliğin verilmesini sağlamak
- Ağrı servislerini geliştirmek için yıllık bilanço ve diğer yönetim işlerini yapmak
- Ağrı tedavisine ilgi duymayan veya ağrı içindeki hastalarla ilgilenmeyi güç bulan personelle çalışmak ve desteklemek
- Ağrı tedavisinde uzmanlaşmamış klinisyenlerin opioid ve diğer analjezikleri güvenli bir şekilde kullanılmasını sağlamak
- Eczane ile çalışarak özelleşmiş kullanımlar için geniş bir yelpazede ilaçların mevcut olmasını sağlamak

Hastane palyatif bakım ekibindeki personel, inatçı ağrısı olan hastaları memnuniyetle karşılar ve kendilerine gönderilmesi uygun olan hastalara bile tavsiyelerde bulunurlar.

En zor kanser ağrı tipine sahip olan hastalar bile palyatif bakım konsültasyonundan fayda sağlayabilirler. Çünkü burada ağrının fiziksel, sosyal, psikolojik ve dinsel yönleri tümüyle ele alınmaktadır.

Total ağrı, nöropatik ağrı ve incident ağrı uzman yardımı ile bile kontrol altına alınması zor olabilir. Fakat bu hastaların ve ailelerinin hayat kalitelerinde belirgin farklılıklar sağlamak mümkündür.

## TOTAL AĞRI

Bu terim ilk defa Dame Cicely Saunders tarafından fiziksel, spiritüel, sosyal ve psikolojik yoğun ızdırap deneyimi içindeki hastaları tanımlamak için kullanılmıştır. Çoğu hastada ağrının bu farklı boyutlarının bir kısmı mevcuttur ve bu komponentlerin hepsi tahammül sınırının ötesinde olacak kadar bozuk değildir. Total ağrısı olan bireyler çoğunlukla çözülemez problemlere sahiptir ve tedavinin ana hedefi ağrıya hasta, ailesi ve personel için kabul edilebilir sınırlarda tutmaktır. Özelleşmiş palyatif bakım ekibini de içeren etkin bir ekip çalışması tedavinin ana unsurudur.

Şu durumlarda total ağrıdan şüphelenilmelidir:

- Bir tanesi ile etkin bir şekilde baş edildiğinde hemen bir başka fiziksel semptom geliştirmeye yatkın görünen kişilerde: Ağrıların bütün olası bileşenleri tanımlanmadığı takdirde hastanın ıstırapı baş edilemez hale gelebilir
- Özellikle genç ebeveynleri olan ölmekte olan genç hastalar
- “güç hasta” olarak etiketlenmiş bireyler
- Hastalığın başlangıcından önce kötü hayat tecrübesi olanlar

Bu aileler için özel psikiyatrik ve psikolojik yardım sağlanmalı ve personele neyin sürettiğini anlamasına ve daha etkin çalışmasına destek olunmalıdır. Total ağrısı olan hasta, personel için karmaşık bir sorun teşkil edebilir. Bazen hastalar kanser tanısı öncesinde total ağrıdan muzdarip olurlar ve yumuşaklık tek seçenektir.

## NÖROPATİK AĞRI

Nöropatik ağrı IASP (international association for study of pain) tarafından “santral ve/veya periferel sinir sistemi primer lezyonunun veya disfonksiyonunun başlattığı veya yol açtığı ağrı” olarak tanımlanmıştır.(Tablo 12.6) Santral sinir sistemi katılımlı olduğu zaman “santral ağrı” adını almaktadır. Nöropatik ağrı Bölüm 17’de daha detaylı olarak anlatılacaktır: Bu bölüm kanser ile ilişkili nöropatik ağrının tedavisini içermektedir.

Kanser hastalarının yaklaşık %40 nöropatik ağrı çekmektedir. Bazı tümör bölgelerinde (baş ve boyun kanseri olan hastaların %60’ında) ve büyük tümörü olan hastalarda daha da sıktır.Çünkü büyük tümörlerin sinirleri etkilemesi daha olasıdır.

Nöropatik ağrının daha olası olduğu hastalar:

- Göğüs duvarını istila eden mezotelyoma

Tablo 12.6 Direkt olarak sinirleri etkileyen kanser ağrı sendromları

<i>Direkt tümör etkisi</i>	<i>Semptom ve belirtiler</i>
<b>Epidural spinal kord ve kauda equina basısı-</b> semptomlar hastalığın bölgesi ile değişir Onkolojik bir acildir MRG tercih edilen tetkiktir	Hastaların %90'dan fazlasından sırt ve boyun ağrısı en erken semptomdur (lokal veya radiküler) Paraplejiye neden olan motor güçsüzlük. Lezyonlu bir ya da iki vertebra cismi seviyesinden duyu kaybı. Geç dönemde barsak ve mesane fonksiyon kaybı
<b>Tümör ilişkili mononöropati-</b> genellikle komşu kemiksi yapıyı da içeren tümörlerden kaynaklanır. Ör: kaburga metastazları- interkostal sinirler	Sinir dağılımında sabit yanıcı ağrı. Duyu kaybının olduğu alanlarda hipoestezi ve disestezi erken semptomlardır.
<b>Paraneoplastik ağrılı nöropati</b>	Bazı tümörlerin ilk belirtileri arasında sabit ve paroksizmal disestezi olabilir( tipik olarak küçük hücreli akciğer kanseri). Ekstremitelerde duyu kaybı gözlenebilir.
<b>Servikal pleksopati-</b> C1-4 anterior rami Baş ve boyun kanserlerinden ve servikal lenf düğümü metastazlarından kaynaklanan infiltrasyon/bası sıkıtr	Pre- ve postaurikular bölgelerde, boynun ön kısmında ağrı. Ağrı yüzün lateral yanına, boyuna ve ipsilateral omuza yayılır. Ağrı sızlayıcı, yanıcı veya keskin olabilir, boyun hareketleri ve yutkunmakla artar.
<b>Brakiyal pleksopati-</b> akciğer (pancoast), meme kanseri ve lenfomada komşu lenf düğümünden veya akciğerden genişleyen tümör ile ilişkilidir <b>Not:</b> BT/MRG doğru tanı için gereklidir.	Ağrı neredeyse daima vardır ve nörolojik semptomlardan aylar öncesinde başlar. Alt pleksus tutulumu (C8-T1): en sık görülen tutulumdur. Ağrı bileğe, önkol medial yüzüne, yüzük ve küçük parmağa yayılır. Üst pleksus(C5-C6): omuz kuşağında, kol ve el lateralinde ağrı. Hastaların çoğu panpleksopatiye ilerler. Parastezi güçsüzlük/uyuşmaya eklenir.
Epidural genişleme oldukça sıkıtr.	

(Devam)

**Tablo 12.6 Direkt olarak sinirleri etkileyen kanser ağrı sendromları**

Direkt tümör katılımı	Semptom ve belirtiler
<p><b>Lumbosakral pleksopati</b>-infiltrasyon/basiya yol açan jinekolojik, GU,kolorektal kanser, sarkoma lenfoma</p>	<p>Ağrı erken semptomdur, künt, sızlayıcı ve sabittir. Üst pleksopati (hastaların %30): sırt, alt abdomen, böğürler, iliak krest ve anterolateral uylukta ağrı. L1-4 dağılımında duyuusal belirti ve semptomlar. İpsilateral kalça fleksiyonunda ağrı (malign psoas sendromu)</p>
<p>Lombar pleksus: L1-4 (anterior primer rami) paravertebral psoas kası içinde yer alır</p>	<p>Alt pleksopati: en sık, &gt;%50 hastada. Genellikle pelvik tümör. Kalçada, perineumda ve bacağıın posterolateralinde ağrı. L5-S1 dağılımında duyuusal değişiklikler ve güçsüzlük. Mesane, barsak disfonksiyonu, bacak ödemi görülebilir.</p>
<p>Sakral pleksus: L4-5 trunkus ve S1-3 (anterior primer rami)</p>	<p>Künt, sızlayan orta hat ağrısı. Sakral/presakral kitlenin lokal genişlemesi. Perianal bölgeden başlayan duyu kaybı. Duyusal bulgular ilk başta tek taraftır. Çift taraflı sakral duyu kaybına ilerleme ve otonomik disfonksiyon. Dorsal medial ayak ve tabanında uyuşukluk, bilek dorsifleksiyonunda ve inversiyonunda güçsüzlük. İmpotans, barsak ve mesane disfonksiyonu. Hastalar yatamaz ya da oturamaz.</p>
<p><b>Sakral pleksopati:</b> sıklıkla kolon, GU ve jinekolojik kanseri olan hastalarda görülür. <b>Not:</b> BT/MRG lumbosakral pleksopatiyi değerlendirmek için gereklidir.</p>	<p>Sabit baş ağrısı sıklıkla menejizm görülebilir. Bel ve kalça ağrısı vardır. Paroksizmal baş ağrısı ve mental/fiziksel durumdaki diğer değişiklikler görülebilir( letarji, konfüzyon, hafıza bozuklukları) bulantı ve kusma ağrıya eşlik edebilir. Nöroaksisin her düzeyinden multifokal nörolojik belirtiler olasıdır. Tedavi edilmediğinde kötü prognoza sahiptir : genellikle diğer ileri hastalıklarla ilişkilidir.</p>
<p><b>Leptomenenjiyal metastazlar</b> (sinir kökü tutulumu): subaraknoid aralığın tümör ile yaygın ve multifokal tutulumu. Nonhodgkin lenfoma ve akut lenfositik lösemi en sık. Meme ve akciğer kanseri en sık solid tümörlerdir. Not: SSS incelemeleri tanıyı doğrular. Değerlendirme için Gdolinium-güçlendirilmiş BT/MRG</p>	<p>Sabit baş ağrısı sıklıkla menejizm görülebilir. Bel ve kalça ağrısı vardır. Paroksizmal baş ağrısı ve mental/fiziksel durumdaki diğer değişiklikler görülebilir( letarji, konfüzyon, hafıza bozuklukları) bulantı ve kusma ağrıya eşlik edebilir. Nöroaksisin her düzeyinden multifokal nörolojik belirtiler olasıdır. Tedavi edilmediğinde kötü prognoza sahiptir : genellikle diğer ileri hastalıklarla ilişkilidir.</p>

- Baş ve boyun kanserleri- bu bölge sinirlerce çok zengin ancak hacim olarak küçüktür.
- Hematolojik malignansiler-tümör kitlesi sıklıkla lenf nodülü ve sinir pleksüsü yakınındadır.

Kanser ile ilişkili nöropatik ağrı genellikle mikst bir etyolojiye sahiptir(nosiseptif-nöropatik) ve hastanın yaşadığı en ciddi ağrılardan biri olabilir. Genellikle başarılı bir şekilde tedavi edilemez: nosiseptif ağrıya göre farmakolojik tedaviye daha az cevap verir ve ağrı kontrolünün sağlanması için çeşitli ilaç tedavilerinin eş zamanlı kullanımı ve özel girişimlere ihtiyaç duyulabilir. Diğer bütün kanser ağrıları gibi nöropatik ağrı da hastalığın kendisi veya tedavisi ile ilişkili olabilir.



Palyatif bakım ya da ağrı tedavisi konusunda eğitimi olmayan klinisyenler kanser ve nöropatik ağrısı olan hastalarını mümkün olduğunca erken dönemde özelleşmiş ekiplere yönlendirmelidirler.

### Nöropatik ağrıya tanı koymak

Nöropatik ağrının belirti ve semptomları birçok insanın ve ağrı uzmanı olmayan klinisyenlerin daha önceki ağrı deneyimlerinin çok dışındadır. Hastaların birçoğu allodini, parestezi gibi hissettikleri garip duyuları sınıflandıramazlar fakat bu hislerin farkındadırlar ve onları nahoş ve rahatsızlık verici olarak tanımlarlar. Bu yüzden klinisyen ağrı hikayesini alırken hastayı spesifik olarak nöropatik ağrının özellikleri hakkında sorgulamalı ve sinir hasarı belirtilerini fizik muayene ile aramalıdır. Klinik özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

Etkilenmiş/ağrılı alanda aşağıdakilerin var olup olmadığını sorgulanmalıdır:

- Karıncalanma ve parastezi
- Allodini: hafif dokunma gibi normalde ağrı oluşturmayan uyararla oluşan ağrı
- Yanıcı ağrı
- Disestezi-kendiliğinden veya uyararla nahoş anormal duyum
- Hiperpati- ağrılı uyarana artmış ağrılı cevap fakat oluşan ağrılı cevap için daha yüksek eşik ile birlikte
- Hiperaljezi-normalde ağrılı olan uyarana artmış ağrı cevabı
- Hipoestezi- uyarana duyarlılıkta azalma
- Hipoaljezi- normalde ağrılı olan uyarana azalmış ağrı yanıtı



Muayenede aranması gereken bulgular:

- Duyu azalması olan alanlar
- Allodini (hoşa gitmeyen bir durumdur o yüzden tanı hakkında kuşkuda kalındığı durumlarda ve hastanın izni ile yapılmalıdır)
- Anormal duyu alanları ve çevresinde otonomik disfonksiyon kanıtları

Nöropatik ağrılı hastaları belirlemek için Bennett tarafından LANS (Leeds Assessment of Neuropatik Symptoms and Signs Scale) denilen standardize bir test geliştirilmiştir. (Bennett M 2001 The LANS pain scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain 92: 147-157). Bireysel ağrıyı derecelendirmek için kullanılan hasta anket formu ve kısa bir fiziksel değerlendirmeden oluşur. 24 puan üzerinden hesaplanır ve 12 puan ve üzerindeki sonuçlar hastanın muhtemelen nöropatik ağrısının olduğunu gösterir. Hala geliştirilmeye devam etmektedir fakat özellikle ağrı kontrolünde özel eğitimi olmayan klinisyenler için yararlı bir değerlendirme aracı ve onkoloji servisleri için de yararlı bir tarama aracıdır.

### Özel tetkikler

Nöropatik ağrı tedavisine tek başına hikaye ve klinik bulgulara dayanılarak başlanabilir de, ileri kanseri ve nöropatik ağrısı olan hastanın tedavisi hem onkolojik hem de palyatif medikal nedenlerden dolayı, ileri incelemeler gerektirebilir. Yeni bir nöropatik ağrının başlaması ya da var olan ağrının doğasındaki ve şiddetindeki değişiklikler hastalığın ilerlediğinin ya da nüksünün ilk belirtileri olabilir ve tedavinin gözden geçirilmesi gereklidir. Eğer hastalık, kemoterapi veya radyoterapi alırken ilerliyorsa bu tedavinin etkisiz olduğunu ve yeniden değerlendirilmeye ihtiyaç olduğunu gösterir.

Etkili bir tümör tedavisi iyi bir ağrı kontrolüne katkıda bulunur. Bazen daha ileri antitümör tedavi seçenekleri kalmadığında hasta diğer palyatif terapi seçeneklerini düşünmeye ihtiyaç duyar. Hastalar, hastalıklarının prognozu kendilerinin ve doktorlarının umduklarından daha kısa olma ihtimaline karşın iyimser düşünmeye eğilimlidir. MRG tümör kaynaklı nörolojik tutulumun değerlendirilmesi için en uygun incelemedir.

Hasta yaşamının son dönemlerinde ise, incelemeler ağrı tedavisinde değişiklik sağlamayacaksa veya hasta ne olup bittiğini daha fazla öğrenmek istemiyorsa daha ileri tetkikler yapılmadan da tedaviye devam edebilir.

Kompleks bir ağrının kontrolünü tek başına ilaç tedavisine veya diğer tıbbi, anestezik veya cerrahi girişimlere indirgenemeyeceğinin altını bir kere daha çizmekte fayda vardır: Tedavi planının temelini, geç dönem kanser ağrı tedavisi prensipleri ve ağrı tedavisinin psikososyal ve psikolojik unsurları oluşturmaktadır.

Palyatif bakım prensipleri hakkında daha fazla bilgiyi sayfa 216-220'de bulabilirsiniz. En önemlisi her zaman depresyon yönünden hastalar araştırılmalı ve tedavisi ihmal edilmemelidir.

### Tedavi prensipleri

**Basamak 1: Hastanın doğru opioid rejiminde olması sağlanmalı**  
Nöropatik ağrı bir zamanlar opioid dirençli ağrı olarak kabul edilmekteydi artık bunun doğru olmadığını biliyoruz. Nöropatik ağrıda süreklilik gösteren bir opioid cevabı (doz artışıyla kesintisiz analjezik yanıt) olduğunu söylemek daha doğru olacaktır ve bireyde bu sürekliliğin nasıl olacağı ağrının kontrolü için opioid kullanılmadıkça tahmin edilemez. İlacın yan etkileri yüzünden doz artışı yapılmadığı için düzelmeyen ağrı "opioidlere zayıf yanıt veren" ağrı olarak düşünülür.

Opioid tedavisine başlama ya da düzenleme her zaman tedavi stratejisinin ilk basamağı olmalıdır. Fakat hasta çok az yaralandığı halde çeşitli opioidlerin dozunu arttırarak insafsızca zaman kaybedilmemelidir. Opioid dozunun titre edilmesi sayfa 229-244'de anlatılmıştır.

- Opioidlerin yan etkileri ile uygun farmakolojik tedavilerle aktif olarak baş edilmelidir.
- Farklı yan etki profiline sahip alternatif güçlü bir opioid düşünülebilir. (ör: fentanil daha az kabızlık yapar, oksikodon morfine göre daha az sedasyona ve hallüsinasyona yol açar)

Nöropatik ağrı çoğunlukla karma bir etyolojiye sahip olduğu için hastanın diğer bütün uygun ilaçları yeterli dozlarda kullanmasını sağlamak önemlidir örneğin hastanın doğru NSAİİ'yi doğru dozda kullanması sağlanmalıdır.

Hastaya TENS uygulamak her zaman yararlıdır- klinik deneme olmadan etkisi tahmin edilemez. Yan etki ve komplikasyonlarının az olmasının yanı sıra TENS'in bir diğer avantajı da hastanın istediği zaman ve yerde kullanılabilmesidir. Elektrodlar bir kere yerleştirildikten sonra hasta uygulamayı başlatmak için başka birine bağımlı değildir. Bu da ağrı üzerindeki (ve muhtemelen hastalık üzerindeki) hakimiyet duygusunu pekiştirir: bu durumun kronik durumlarda lehte sonuçların elde edilmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

**Basamak 2: Uygun bir sekonder analjezik ve adjuvan ilaç kullanmalı**  
Nöropatik ağrıda adjuvan analjezik kullanımına dair bilgilerin çoğu nonmalign hastalığı olan hastalardan gelmektedir. Güncel kullanımdaki doz rejimlerinin çoğu bu bilgilere dayanmaktadır.

Opioid dozu uygun hale getirildikten sonra en sık kullanılan ilaç trisiklik antidepresan (ör: amitriptilin) veya gabapentin gibi bir antikonvülsandır. Daha düşük yan etki insidansına sahip olduğu ve nöropatik ağrıda kullanımı onaylandığı için kanserle ilişkili nöropatik ağrılarda çok fazla çalışılmamış olmasına rağmen ilk olarak gabapentin kullanılmaktadır. Aynı zamanda çok az ilaçla etkileşime girer. Bu da kanser yüzünden çok fazla ilaç kullanmakta olan birey için bir avantajdır.

Amitriptilin yakın zamana kadar opioidlerin ardından tercih edilen ilaçtı. Amitriptilin yüksek yan etki insidansına sahiptir (Bkz sh 124) ve opioidlerin kabızlık yapıcı etkisini güçlendirir. Günde sadece bir kere alınması yeterlidir ( gabapentin günde 3 kere kullanılır) ve uyku düzeni bölünmüş hastalarda sedasyon yapıcı etkisi yararlı olabilir.

Amitriptilin ağrı kontrolünde depresyon tedavisinde kullanıldığından çok daha düşük dozlarda kullanılmaktadır ve artık depresyon tedavisinde de yerini daha az yan etkisi olan SSRI'lara bırakmaktadır. SSRI'ların geliştirilmesinden önce amitriptilin hastadaki depresyonu da tedavi edeceği düşünülerek antikonvülsanlara tercih edilmekteydi. Ağrıyı kontrol etmek için ihtiyaç duyulan amitriptilin dozu depresyon tedavi edici dozdan çok daha düşüktür: başlangıç doz tipik olarak 10 mg'dır tolere edilebilirse veya ihtiyaç duyulursa 25 mg'a kadar çıkılabilir.

Birçok ilacın yan etki insidansı düşük doz ile başlayıp, dozu aşamalı olarak artırmak sureti ile azaltılabilir- "düşük başla ve yavaş artır"- fakat analjezi başlaması da benzer şekilde yavaşlayabilir. İlaç hastanızın o andaki özel ihtiyaçlarına adapte etmelisiniz. Diğer tedaviler bazı özel durumlarda daha erken kullanılabilir:

- Klonazepam ağrı yüzünden neredeyse hiç uyuyamayan hastalarda kullanılabilir. Oldukça sedatiftir ve hastanın en azından huzurlu bir gece geçirmesini sağlar. İhtiyatlı başlama dozu 500 µg dir
- Nöropatik incident ağrısı olan hasta uzun dönemli oral analjezik kombinasyonları kullanmak yerine erken dönemde girişimsel uygulamalar için yönlendirilmelidir.
- Kemik metastazları veya radyosensitif tümör kitleleri için radyoterapi ağrı tedavisinin önemli bir parçasıdır ve en kısa süre içinde başlanması gereklidir
- Kemoterapi veya hormon terapisi uygun tümörlerde ağrı tedavisine yardımcı olabilir.
- Kısa süreli yüksek doz steroid (Örn. 5 gün 60 mg prednizolon - sonrasında etkili en düşük doz uygulanarak) tümöre bağlı oluşan basıların tedavisinde yararlı olabilir.

**Hastayı bilgilendirmek.** Tedavinin başarısı için hasta ve ailesinin nöropatik ağrının baş edilmesi zor bir ağrı olduğunun ve ağrının hemen yok edilmesinin beklenmemesi gerektiğini anlaması hayatidir. Nöropatik ağrı için kullanılan analjezik ilaçların baş ağrısı için alınan parasetamol ile aynı şekilde etki göstermediği etkisinin hemen ortaya çıkmadığı ve yan etkiler kısa bir sürede kaybolursa bir süre sonra ağrı şiddetinde azalma olacağı anlatılmaktadır. Bazen hastanın tanı aldığı zamana da bağlı olarak tedavi ile ağrı şiddetinde belirgin azalma olsa da genellikle tam bir ağrısızlık durumuna ulaşılmamaktadır ve hastanın bunu baştan itibaren bilmesi yararlı olacaktır. Olası olmayan ağrıda tam düzelme beklentisi içine girmek, tedaviye çok umutlu başlayıp ilerleyen zamanlarda hayal kırıklığına uğrayarak tedaviye güvenin kaybedilmesinden daha kolaydır.

İlaç ve strateji değişikliği hastaya tam olarak açıklanmalıdır. Böylece, sıkıntı yaşanabilecek dönemde hastanın güveninin yitirilmesi önenebilir. Daha başka ileri tedavi seçeneklerinin olduğunun açıklaması her zaman için yararlıdır.

### **Basamak 3: Bir antikonvülsan ve antidepresanın eş zamanlı kullanılması**

Bir ilaç maksimum etkili dozunda kullanılıyorsa ve hala ağrı devam etmekte ise antikonvülsanlar ve antidepresanlar birlikte kullanılabilir. Bu evrede bir ağrı veya palyatif bakım uzmanı için içine katılmalıdır.

### **Basamak 4: Girişimsel bir ağrı tekniği düşünülmeli**

Basamak 3'ten bir sonraki basamak hastaya, onun tercihlerine, koşullara ve uzmanın önerisine bağlıdır. Aşağıdakilerden herhangi biri kullanılabilir:

- Sinir bloğu- örneğin kaburga kırığı ile ilişkili nöropatik ağrıda interkostal sinir bloğu
- Rejyonal blok- örneğin lumbosakral pleksopati için epidural veya göğüs duvarı mezotelyomasi için torasik epidural
- Ketamin infüzyonu, bazen oral ketamin ile devam edilir
- Meksiletin gibi membran stabilize edici ilaçlar- genellikle yan etkileri yüzünden kabul edilir bir uygulama değildir
- Lidokain infüzyonu
- Ağrı yüzeysel ise topikal anestezi ilaçlar

**Basamak 5: Ağrıya olduğu kadar hastayı da iyi yönettiğinizden emin olun**

Nöropatik ağrı genellikle yönetimi zor bir ağrıdır ve hastanın sabrını zorlayan ağrılardan biridir. Hastalar bazen terapiye olan cevabın yavaşlığından veya diğer problemlerden dolayı ümitsizliğe düşebilmektedirler. Sağlık çalışanları hasta ve ailesinin problemleri içinde ezilebilir veya karmakarışık hale gelebilirler ve hatta hasta değişik yanlarının ekibin farklı bireylerine gösteriyorsa ekip dağılma noktasına gelebilir. Aile ve bireysel psikolojik terapi hastanın ağrısını kontrol etmek, aileyi desteklemek ve klinik ekibi etkin bir şekilde çalışıyor tutabilmek için genellikle gereklidir.

İnatçı ağrısı olan hastalarda sıklıkla aşağıdakiler gözlenir:

- Her yeni girişimin kısa süreli faydalı olması ve sonrasında, eski ciddi ağrıların geri dönmesi
- Her yeni girişimi büyük bir coşku ile karşılamak hatta öforik olmak sonrasında etki çok uzun süreli veya istenen kadar olmadığında hayal kırıklığına uğramak hatta deprese hale gelmek
- Azimle güler yüzlü tarafını gösterse bile açığa vurmadığı duygusal ve psikolojik sorunların sözel olmayan yollarla dışa vurulması
- Sağlık çalışanlarının eve veya hastanede odasına çok sık çağırılması

Nöropatik ağrı insident ve total ağrı gibi baş edilmesi en zor kanser ağrılarında biridir. Tek başına farmakolojik tedavi nadiren ağrı ile baş etmeye yeterli gelir.

**Hatırlatma:** İlk başta opioidler yeterince denenmeli ve eğer ağrı opioide kısmen yanıt veriyor ise opioide diğer teknikler kombine edilerek devam edilmelidir.

## INSIDENT AĞRI

Sebebe yönelik tedavi olanağı (örn; internal fiksasyon) yoksa ve primer analjezikler (örn; NSAI ve opioidler) etkisiz ise, o zaman intraspinal analjezi yararlı olabilir. Insident ağrı kısmen veya tamamen nöropatik karakterli olabilir ve aşağıda anlatılan şekilde bir yaklaşım yararlı olabilir.



Nöropatik veya insident ağrı başlangıç tedavilerine yanıt vermiyor ise, ağrı tedavi takımlarından erken dönemde öneriler alınmalı, böylece daha etkin bir teknik öngörülebilir.

## OPIOİD TERAPİSİ İÇİN PRATİK REHBER

Güçlü bir opioid reçete edileceği zaman şunları yapmayı unutma:

- Hasta ve ailesine neden morfin gibi bir ilacı seçtiğinizi açıklamalı ve onların sorularına ve korkularına yanıt verilmeli
- Olası ilaç yan etkilerini açıklanıp ve uygun olduğunda onların profilaktik olarak tedavisi yapılmalı. Hasta bu yan etkileri bildirme konusunda mutlaka cesaretlendirilmelidir.
- Diğer personelin morfin hakkında önyargılı anlayışları olmadığından emin olunmalı yanlış anlamalarının olmaması sağlanmalı

## MORFIN İLE İLGİLİ GENEL KORKULAR

- **Morfin bağımlılık yapıcıdır.** Opioidler ilaç bağımlılıklarında sık karşımıza çıkar ama bu genellikle tıbbi uygulamaların dışındadır. Tıbbi bir nedenle verilen opioidin bağımlılığa neden olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. Psikolojik olmayan fiziksel bir bağımlılık gelişirse de bu durum gerekli doz azaltılmaları aşamalı bir şekilde yapıldığında herhangi bir sorun yaratmaz.
- **Doz düzenli olarak arttırılmaya ihtiyaç duyar.** Doz ayarlamasından sonra hastalık ilerleyinceye kadar morfin dozu genellikle sabittir. Hastalık ilerleyince doz yararlı etkinin görüldüğü yeni bir doza yükseltilebilir. Morfin dozu yükseltilebildiği gibi sıklıkla azaltılmaktadır ve bazı hastalar morfin kullanmaz hale gelmektedirler. Morfinin analjezik etkisine gerçek farmakolojik tolerans oldukça nadirdir ve doz artırımı ile üstesinden gelinir.
- **Eğer morfin çok erken kullanılırsa hasta gerçekten kötü olduğunda geriye başka alternatif kalmaz.** Faydaları yan etkilerinden fazla olduğu müddetçe ağrı kontrolü için reçete edilecek morfin dozu üst limiti yoktur.
- **Morfin sadece ölmekte olan hastalar için kullanılır.** Morfin her tür kökenli ağrı için kullanılabilir: iyi bir analjeziktir ve hasta yıllarca kullanılabilir ve normal bir hayat yaşayabilir.
- **Morfin kullanımı hastanın ömrünü kısaltır.** Tam tersine yeterli ağrı kontrolünün ömürü uzattığına dair kanıtlar vardır. Düzgün reçete edilmiş herhangi bir ilaç tehlikeli olabilir. Fakat morfin düzgün kullanıldığı zaman oldukça güvenli bir ilaçtır. Daha önceki dönemlerde sadece ölmekte olan hastalara morfinin reçete edilmesi morfin ile yakın zamanlı ölüm arasında yanlış ilişkinin kurulmasına sebep olmuş olabilir.
- **Parenteral morfin oral morfinden daha etkilidir.** Eğer hasta ilacı ağızdan alabiliyorsa oral preparatlar kullanılmalıdır. Her ne kadar diğer bütün opioid denemeleri başarısız kaldığında

kullanılsa da karşılaştırılabilir dozlarda parenteral morfinin oral morfinden daha etkin olduğuna dair kanıt yoktur. Intraspinal morfin bazen oral morfinin etkisiz olduğu durumlarda yararlı olabilir. Morfin tedavisini kabul etmeyen bazı hastaların diğer opioid türlerinin kullanımını özellikle transdermal uygulama gibi alışılmıştın dışında yollarla verilmesi halinde kabul ettiğine dair bazı kanıtlar vardır.

### ORAL MORFİN BAŞLAMA DOZU

Şunlara bağlıdır:

- Morfine geçilirken başlama dozu hesaplamaları Tablo 12.8'de verilmiştir. Ko-proksamol gibi zayıf opioid içeren bir ilaç kullanmakta olan hasta genellikle 4 saatte bir 10 mg başlangıç dozuna ihtiyaç duyar (iki tablet ko-proksamol kronik kullanımında 6 mg morfine eşdeğerdir)
- Hastanın yaşı- ileri yaşlarda doz azaltılmalı. Örneğin 80 yaşındaki kadın hasta 4 saatte bir 2.5 mg morfine ihtiyaç duyar.
- Hastanın böbrek, karaciğer ve solunum fonksiyonu- bu sistemlerde bozukluk varsa ilaç dozu ve uygulama sıklığını azaltmak gereklidir. Örneğin 8 saatte bir 2.5 mg başlangıç dozu yeterli olabilir.
- Hastanın genel durumu- durumu kötüleştikçe doz azaltılmalıdır.



Morfin tedavisine başlanan bir hasta ilk 12-48 saat boyunca ve her doz değişiminde sık sık değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. "luzum halinde" uygulanan doz, 4 saatlik düzenli morfin uygulama dozu kadar olmalıdır.

Hastanede morfine düzenli 4 saatlik aralıklarla başlanması, ağrının arttığı dönemlerde "lüzum halinde" ek doz uygulanması ve ağrı kontrol altına alındığında günde 1 ya da 2 kez verilen modifiye salımlı morfine geçilmesi en basit yoldur. Ağrıyı tam olarak kontrol edilemese bile, kullanım rahatlığı sağlar. Modifiye salımlı morfin doz esnekliği olan hızlı salımlı morfine tercih edilmektedir. Morfin terapisi alan hastayı gözden geçirirken aşağıdakiler mutlaka sorgulanmaktadır.

#### Hasta hala ağrı içinde mi?

Eğer öyle ise doz artırımı gereklidir özellikle bir sonraki 4 saatlik doz zamanından kısa bir süre öncesine kadar ağrı kontrolü iyi ise.

Plazma düzeyleri denge durumuna ulaşması için 5 ilaç yarı ömrü kadar süreye ihtiyaç vardır( hemen salınımlı morfinde bu yaklaşık 20 saattir); eğer doğru doz kullanılıyor ise morfine başlanmasından 24 saat sonra ağrıda anlamlı bir düzelme olmalıdır. Eğer herhangi bir düzelme yoksa bu ağrının zayıf opioid cevaplı ya da opioid cevapsız olduğu anlamına gelebilir. Opioid dozu ağrı tam olarak kontrol edilene veya yan etkiler tolere edilemez hale gelene kadar artırılır. Eş etkinlikteki alternatif bir opioid bundan sonra denenmelidir. Eğer ağrının olası etyolojisi nöropatik ise ikincil bir analjezik veya alternatif teknikler daha erken kullanılabilir.

Her 24 saatte:

- Verilen total morfin dozunu toplayarak (düzenli ve “lüzum halinde” eklenen dozları) günlük dozu hesaplanmalı
- Bu total dozda ağrı kontrolü tamsa dozu 6'ya bölerek her 4 saatte bir ve “lüzum halinde” olmak üzere verilmeli
- Eğer ağrı kontrolü tam değilse hem düzenli hem de “lüzum halinde” verilen dozları arttır



Çoğu kanser hastası bir morfine duyarlı ağrıya veya kısmen duyarlı ağrıya sahiptir. Kanser hastalarının birçok çeşit ağrıya sahip olduğu unutulmamalıdır.

### **Hasta uykulu mu görünüyor veya tedaviye rağmen hastalıklı mı görünüyor?**

Çoğu hasta morfine başlandığında ya da doz arttırmalarını takiben bir miktar uykulu görünebilir fakat günler içinde buna tolerans gelişir. Hastaların üçte biri morfine başlandığında bulantı ve/veya kusmadan şikayetçidir. Bu etkiye de tolerans gelişir ve terapinin ilk haftalarından sonra bu yan etki için tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Eğer bu yan etkiler kalıcıysa ve başka herhangi bir açıklayıcı durum yoksa (örneğin ilerlemiş hastalık yüzünden olabilir) o zaman şunlar sorgulamalı:

- “ağrı tamamen iyileşti mi?” ağrı kısmen opioid duyarlı veya opioid duyarsız olabilir. Non-opioid adjuvan ilaçlar morfine ek olarak veya morfinin yerine kullanılabilir.
- “ hasta alternatif güçlü bir opioide mi ihtiyaç duyuyor?”. Hastalar farklı opioidlerin yan etkilerine farklı duyarlılıklar gösterirler ve bu yüzden eş etkinlikteki başka bir ilaçtan daha fayda görebilirler. Alternatif olarak opioidler adjuvan analjezik ile kombine olarak verilebilir veya özel teknikler de faydalı olabilir.



## OPIOİDLERİN YAN ETKİLERİ

Bütün opioidler yan etkilere neden olabilir. Tablo 12.7'de bunların nasıl tedavi edildiği anlatılmaktadır. Bunlar önemsenmeli ve aktif olarak tedavi edilmelidir. Hasta eğer ne tür yan etkilerle karşılaşabileceğini bilmiyorsa ve çoğu geçici olan hafifletecek hiçbir önlem alınmadıysa hasta opioidlere olan güvenini kaybedebilir, ilacı almayı reddedebilir ve böylece ağrı yönetiminde değerli bir araç kaybedilmiş olur. Miyoklonik kasılmalar(jerk) ve “yüksek doz morfin ağrısı” gibi bazı yan etkilerle ancak başka bir opioide geçmek veya dozu azaltmak suretiyle baş edilebilir. Intraspinal opioidler bazen tolere edilemeyen ilaç yan etkilerinin üstesinden gelebilmektedir. Non-opioid ve adjuvan ilaçlar opioid ihtiyacını azaltmakta rol oynamaktadırlar.

**Önemli:** Bir hasta morfine başladığında mutlaka bir laksatif de (yumuşatıcı+uyarıcı) başlamalıdır ör:ko-dantrusat. Defekasyonu konforlu tutabilmek için ihtiyaç duyulan dozlar arasında büyük bireysel farklılıklar vardır. Barsak obstrüksiyonu bulunan hastalar sadece feçes yumuşatıcıları kullanabilirler ör: docusate

Analjezik ilaca ve değişik opioidlerin yan etkilerine yanıt tahmin edilemediği için eğer güçlü bir opioid tolere edilemedi ise veye etkisiz kaldı ise bir başkası denenmelidir. Bazı birimlerde opioidler rutin olarak bu problemin üstesinden gelmek için dönüşümlü kullanılmaktadır. Genel pratikte güçlü analjeziye ihtiyaç duyan hastaların çoğunluğu morfin ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir.



Eğer bir hastanın standart tedavilere yanıt vermeyen inatçı bir ağrısı varsa değişik opioidlerin veya alternatif ilaçların denenmesi geciktirilmemelidir. Ağrı tedavisinde uzmanlaşmış klinisyenlerden öneri alınmalıdır.

## ALTERNATİF GÜÇLÜ OPIOİDLER (detay için bölüm 4'e bakınız)

Örnekler: fentanil, hidromorfon, metadon, oksikodon

### Fentanil

Kanser ağrısında transdermal veya transmukozal olarak nadiren de intravenöz olarak kullanılır.

Tablo 12.7. Morfinin istenmeyen etkilerinin tedavisi

Semptomlar	Nedenler	Tedavisi
Solumun depresyonu	Pons ve medullada ki $\mu$ reseptörlerine direkt etki: solumun hızı, derinliği ve ritmini değiştirir, CO2 retansiyonuna yol açar	<b>Dozu ağrıya göre ayarla.</b> IV/SC nalokson+ yapay solumun gerekli olabilir. Kronik opioid tedavisi alanlarda nadiren ihtiyaç olur ve ilaç birden kesilirse tehlikeli olabilir.
Bulantı ve kusma	Kemoreseptör trigger zonun (santral etki) uyarılmasına ve gastrik staza (periferik etki) bağlıdır	Antiemetikler: haloperidol 1.5 mg günde iki kez SC/PO(KTZ) veya metoklopramid 10-20 mg günde üç kez
Konstipasyon	GIS düz kaslarına direkt etki	Düzenli dozlarda uyarıcı+yumuşatıcı laksatif. Konstipasyonu kontrol için gerekli doz aralığı oldukça geniştir.
Sedasyon	Morfinin santral etkisi	Mümkünse morfin dozu azaltılmalı, ağrıya göre doz titre edilmeli, başarısız olursa psikostimülanların kullanımını düşünülmesi (ör: deksamfetamin veya metilfenidat). Diğer bütün analjeziklerin ve adjuvan ilaçların düzgün kullanıldığından emin olunmalı.
Hareketle ilişkili bulantı ve kusma	Vestibüler uyarım	Sıklızın 50-100 mg PO/SC
Üriner retansiyon	Üriner sistemde artmış düz kas tonusu	Kateterizasyon gerekli olabilir

(devam)

Tablo 12.7 Morfinin istenmeyen etkilerinin tedavisi

Semptom	Nedenler	Tedavisi
Kaşıntı	Ciltte histamin salınımı ve opioid reseptörlerinden bağımsız santral etki	Ondansetron 8 mg IV stat ve 8 mg PO günde iki kez 3-5 gün boyunca
Bronkokonstriksiyon	Bronşiyal sistemde histamin salınımı	İv/İM antihistamin bronkodilatör eşliğinde. <b>Derhal bir opioid türüne geç.</b> Astımlı hastalarda mümkünse kullanılmamalı
Psikomimetik etkiler	Disfori, hallüsinasyonlar ve kabuslar	Haloperidol 3-5 mg PO/SC, gece
Morfince uyarılan ağrı: <b>yüksek doz iv ve it</b> uygulamada	M3G birikimi; morfinin analjezik etkilerini antagonize eder	Alternatif bir opioide geçilebilir ör metadon, ciddi ağrılar için
Miyoklonus	Bir ya da daha fazla kas grubunun şaşırı kasılması (jerk) ±multifokal seyirmeler	Bütün kullanılan analjezik/adjüvanların düzgün kullanıldığını kontrol edilmeli; mümkünse morfin dozunun azaltılması. Diazepam/midazolam 2.5-5 mg stat PO/SC ve lüzum halinde verilir
Hallüsinasyonlar/ ajite deliryum	Muhtemelen sigma ( $\sigma$ ) reseptör aracı; gerçek opioid reseptörü değil ama psikomimetik ilaçların bağlandığı reseptörlerden biri	Haloperidol 1.5-3 mg stat ve kontrol altına alına kadar dozu ayarla: opioidi değiştirilir

Yan etkilerini kontrol edemediğin zaman opioidi değiştirmesi düşünülmelidir:her zaman uygun analjeziklerin kullanıldığını kontrol edilmeli

### Transdermal fentanil

Transdermal uygulama sadece morfin gereksinimi stabil olduğu durumlarda kullanılmalıdır çünkü plazma konsantrasyonları yavaş yükselir ve yavaş düşer. İki dezavantajı vardır:

- Eğer ağırlı uyaran ortadan kalkarsa solunumun baskılanması tehlikesi vardır.
- Eğer ağrı artarsa, kurtarıcı(rescue) analjezi ihtiyacı doğar ve oral fentanil mevcut olmadığı için başka bir opioidin oral veya parenteral kullanımı gerekebilir. (Tablo 12.8)

Transdermal fentanil (fentanil yamaları) kullanımını kararlı dozda opioid ihtiyacı olan hastalarda yararlı olabilir:

- Oral ilaç alamayanlarda ör: baş boyun kanseri olan hastalar
- Oral ilaç kullanmayı tercih etmeyen hastalar
- Opioidle indüklenen ciddi kabızlık şikayeti olan hastalar
- Morfin ile sedate olan hastalar
- Hallüsinasyonlar veya miyoklonus gibi morfin nörotoksitelerden muzdarip olan hastalar
- Çevresindeki insanlara opioid tabletlerini satmak veya vermek zorunda kalan hastalar

Fentanilin nöropatik ağrısı olan hastalarda avantajı olup - olmadığı tartışılmalıdır. Bazı merkezlerde hastalar 1. basamak analjeziklerden fentanile direkt geçirilmektedir. Fakat en düşük yamanın gücü (25 mikrogram / saat), 60 mg/saat morfine eşdeğerdir. Bu doz, morfin analjezisinde başlangıç doz olarak çoğu kişi için yüksektir. Uzman olmayanlar için (özellikle poliklinik koşullarında), başlangıçta gerekli olan analjezik dozu ayarlaması için hızlı-salınımlı opioidlerin kullanımı en güvenli yoldur. Fentanil yama ölçüsü, oral morfin ve S.C. diamorfin arasındaki ilişki Tablo 12.9' da verilmiştir.

Transdermal fentanil tedavisi konforlu bir şekilde devam eden bir hasta eğer ölmek üzereyse ve diğer subkutan ilaçlara ihtiyaç

**Tablo 12.8 Transdermal fentanil kullanan hastalar için kurtarıcı (rescue) ilaçlar (Twycross R et al 2002 palliative care formulary 2nd edn. Radcliffe medical pres)**

Yama gücü µ/saat	P.O. morfin (mg)	S.C. morfin (mg)	S.C. diamorfin (mg)
25	15	10	5
50	30	15	10
75	40	20	15
100	60	30	20

Dozlar tablet veya enjeksiyon formlarındaki miktarlarına yuvarlanmıştır.

**Tablo 12.9 Oral morfin dozu, s.c. diamorfin ve transdermal yama ölçüsü arasındaki ilişkiler (From Faull c., Carter .Y, Woof R 1998 Handbook of palliative care. Blackwell Science,)**

4 saatlik oral morfin (mg)	24-saatlik oral morfin (mg)	Fentanil yama ölçüsü (µg/saat)	24 saatlik S.C. diamorfin (mg)
5-20	30-130	25	10-40
25-35	140-220	50	50-70
40-50	230-310	75	80-100
55-65	320-400	100	110-130

duyuyorsa fentanil yamasını uzaklaştırmaya gerek yoktur ve ihtiyaç duyulan tüm opioidler subkutan forma dönüştürülür: ek pompa enjektörü ile opioid verilebilir ve diğer taraftan fentanil yaması temel analjeziyi transdermal olarak sağlamaya devam eder.

Cilt emilimi eğer hastanın ateşi varsa veya elektrikli battaniye veya sıcak su torbası kullanıyorsa artar. Hastalar bazen yama bölgesinde cilt tahrişinden şikayetçi olabilir.

#### **Hastaya fentanil yaması başlamak**

Modifiye salınımlı morfinden yamaya geçilirken gece morfin dozu fentanil yaması ile verilir ve ek olarak hastanın ağrı alevlenmelerinde kullanmak üzere ihtiyaç duyduğunda alacağı ilacının elinde olması sağlanır.

Dört saatlik hızlı-salınımlı opioidlerden yamaya geçilecek dozlardan biri yama ile değiştirilir ve hastaya ilk 12 saat boyunca alevlenmeler için ek doza ihtiyaç duyabileceği anlatılmalı, çünkü fentanilin minimal etkin plazma konsantrasyonuna ulaşması 16 saat (3-23 saat), denge konsantrasyonuna ulaşması ise 36-48 saat almaktadır.

#### **Oral transmukozal fentanil sitrat (fentanil pastilleri, OTFS)**

Fentanil pastilleri, özellikle hızlı-etkili göreceli olarak kısa süreli ve ciddi ağrı alevlenmelerinin etkin tedavisi için gerekli olan, yakın zamanda geliştirilmiş noninvazif analjezi sağlama yöntemlerindedir. Birçok incident ağrı bu kategoriye girmektedir. İlaç sert tatlı bir matriks içinde sunulmaktadır. Fentanil oldukça lipofilik olduğu için oral mukozadan hızlıca geçmekte, böylece ilk geçiş etkisini by-pass olur. Aktif plazma konsantrasyonlarına 5-10 dk içinde ve zirve konsantrasyona 20-40 dk içinde ulaşmaktadır; i.v. morfine benzer bir şekilde.

Fentanil matriksi çözüldüğünde, total fentanil dozunun %25'i bukkal mukozayı aşarak genel kan dolaşımına katılmaktadır. Geri kalan doz yutulmakta ve bunun üçte biri de emilmektedir ve böylece total biyoyararlanım % 50'ye ulaşmaktadır. Çeşitli sayıda

kontrollü çalışmada oral transmukozal fentalinin ağrı alevlenmelerindeki etkinliği gösterilmiştir. Bunlar aynı zamanda kolay taşınabilen, hemşirelik hünlerine ihtiyaç duymayan veya i.v analjezide olduğu gibi özel uygulama gereçlerine ihtiyaç göstermeyen ilaçlardır.

Fentanil pastillerinin verilmesinde gecikme bu pastillerin kısa süreli ciddi ağrı alevlenmelerindeki etkinliğini zayıflatır. Aynı zamanda düzgün bir şekilde kullanılmaları da önemlidir. Bu yüzden hastalara bu pastillerin nasıl kullanılacağına dair hem sözel hem yazılı bilgi verilmeli ve ideal olarak taklit bir preparatla nasıl kullanılacağı uygulamalı olarak gösterilmelidir. En önemlisi pastillerin yanak boşluğunda yukarı aşağı hareket ettirilmesi ve çiğnenmemesi ve dil üzerinde sürtülmemesi gerekliliğinin iyi anlatılmasıdır.



Sabit düzeyde ama süreklilik gösteren (background) analjezik etki için gerekli olan fentanil yamasının gücü ile ağrı alevlenme episodları için ihtiyaç duyulan pastillerin gücü arasında herhangi bir ilişki yoktur- her biri ayrı ayrı titre edilmelidir.

Fentanil pastilleri hastalar tarafından genellikle iyi tolere edilir: sersemlik ve bulantı en sık yan etkilerdir.

Bazı özelleşmiş birimlerde daha düşük maliyetle, aynı (hızlı başlangıçlı) analjezi sağlamak için, IV fentanil preparatları veya daha güçlü sufentanil sublingual veya intranazal olarak kullanılmaktadır. Yüksek dozlara ihtiyaç duyulduğunda gerekli ilaç miktarı çok olduğu için kullanılmaz, bu şekilde kullanılması önerilmez. 200 µg pastil 2 mg IV morfine eşdeğerdir.

### **Oksikodon**

Oksikodon hafif- orta şiddette kanser ağrıları için uygun güçlü bir opioiddir ve hasta diğer opioidlerin tolere edilemeyen yan etkilerden muzdarip olduğunda alternatif ilaç olarak kullanılmaktadır. Ağızdan, SC/IV enjeksiyon ve rektal olarak kullanılabilir.

#### *Oral oksikodon*

Ağızdan verildiğinde oksikodon morfinden 2 kat daha güçlüdür: hemen salınlı formu 4 saat yerine 6 saatte bir verilmektedir. Modifiye salınlı formu da mevcuttur ve 12 saatte bir reçete edilmektedir. Oksikodon morfin ile benzer şekilde ve morfin ile

hallüsinasyon, sedasyon, konfüzyon, ve miyoklonus gibi nörotoksikite semptomları geliştiren hastalarda kullanılmaktadır. Nöropatik ağrıda morfine göre avantajları olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır fakat bu veri daha geniş çalışmalarla doğrulanmalıdır.

#### **Parenteral oksikodon**

Ağızdan alamayan hastalarda oksikodon subkutan olarak uygulanmaktadır. Rektal preparatı (oksikodon pektinat) İngilterede nadiren kullanılmaktadır. Oksikodon pektinat 6-8 saat etki süresine sahiptir ve subkutan yolun uygulamaya müsait olmadığı durumlarda kullanılabilir. 2 mg oral oksikodon 1 mg parenteral doza eşdeğerdir.

#### **Buprenorfin**

Buprenorfin 200 µg sublingual preparat 30 yıldır hem anestezi hem de genel klinik pratiğinde kullanılmaktadır: Daha önce hiç opioid kullanmamış hastalarda bulantı ve kusma yan etki sıklığı yüksektir.

Transdermal preparat günümüzde mevcuttur ve kanser hastalarında kullanılmaktadır- sublingual ve transdermal preparatların birlikte kullanılması özellikle oral tablet alamayan hastalarda kullanışlıdır. Analjezi ihtiyacı hızlı değişen bireyler için uygun bir ilaç değildir.

Teorik bir analjezi tavanı olduğu için buprenorfin düşük-orta morfin doz aralığında kullanılabilir.

Morfini kabul etmeyen veya tabletleri alamayan veya almayı sevmeyen hastalarda faydalıdır. Transdermal ve sublingual preparatlarının bir avantajı da hemen salınımlı ve modifiye salınımlı preparatların aynı ilaç olmasıdır, dönüşüm oranını 1:1'dir ve en düşük güçteki yamalar 2. basamak ağrıları için yeterlidir.

En düşük buprenorfin yama gücü (35 µg /saat), 60mg/24 saat morfine eşdeğerdir.

#### **Tramadol**

Oral hızlı salınımlı ve modifiye salınımlı preparatları ve parenteral formları mevcuttur.

Hafif-orta dereceli ağrısı olan hastalarda kullanımı uygundur (basamak 2- düşük basamak 3) ve genellikle iyi tolere edilir. Bulantı kusma ve kabızlık sıklığı düşüktür. Oral kullanıldığında morfinin beşte biri kadar, parenteral kullanıldığında onda biri kadar güçlüdür.

Hem opioid hem de non-opioid etkilere sahip olduğu için morfin kullanmayı düşünmeyen hastalarda uygun olabilir. Kullanımı kontrol edilen ilaçlardan değildir; bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür.

### **Hidromorfon**

Morfin ile benzer şekilde hızlı salınımlı (4 saatte bir) ve modifiye salınımlı (12 saatte bir) kapsül formunda güçlü bir opioiddir. Hastaların konfüzyon, sedasyon, veya hallüsinasyon gibi morfinin nörotoksik yan etkilerinden müzdarip olduğunda alternatif ilaç olarak kullanımına dair vaka sunumları mevcuttur fakat diğer güçlü opioidlere üstün olduğu endikasyonları ortaya koyan büyük çalışmalar yoktur. Opioidlerin yan etkilerine tolerans geliştirmekte bireyler arası farklılık belirgin olduğundan dolayı bu ilaç alternatif bir ilaca ihtiyaç duyulduğunda bireysel bir avantaj sağlayabilir.

Üretici firmalar morfinden hidromorfona geçerken 7.5:1 dönüşüm oranını önermektedirler (bu yüzden düşük kapsül gücü 1.3 mg gücündedir); diğer veriler bundan daha fazla ya da az potent olabileceğini düşündürmektedir. Diğer bütün opioidler arası dönüşümlerin (Bkz. sh 241) yanısıra yeni aneljezik dozunu ağrıya göre titre etmek ve öngörülme analjezi ihtiyacı farklılıklarının üstesinden gelebilmek için kurtarıcı ilaca sahip olmakta önemlidir.

### **Metadon (Bkz. Bölüm 4)**

Metadonun güvenli ve etkili kullanımı için dikkatli bir doz titrasyonu gereklidir. Kronik kullanımda birikir ve yarı ömür tahmin edilemez (8-80 saat) fakat analjezi etki süresi 4-8 saat arasındadır. İngiltere’de, 2. basamak ilaç olarak kullanılmaktadır. Bir hastayı metadondan morfine geçirirken eşdeğer analjezik dozun hesaplanması sağlıklı değildir (genellikle 1:1 kabul edilse de), çünkü ihtiyaç çok daha az olabilir. Hastayı bu ilaca başlatırken kullanılması önerilen çok çeşitli rejimler mevcuttur- etkili doza ulaşana kadar hastayı solunum depresyonu ve sedasyon açısından yakın gözlem altında tutmak mutlak gereklidir.

### **Bir opioidden bir başka opioide geçmek-opioid değişimi**

Bütün opioidler hastalarda benzer yan etkileri oluşturma potansiyeline sahiptir (ör;bulantı, kusma, kabızlık,sedasyon) fakat değişik ilaçlar bu yan etkileri farklı derecelerde gösterirler. Fentanil daha az kabızlık ve sedasyon yaparken oksikodon ile nörotoksisite sıklığı (hallüsinasyonlar vs) daha düşüktür.



Morfin orta- ciddi kanser ağrısı olan hastaya uygundur ve ağrıların kontrolünü sağlamaktadır fakat morfin ile yeterli analjezi sağlayamayan bazı hastaların bir diğer güçlü opioid ile ağrı kontrollerinin sağlanabileceğini bildiren vaka sunumları ve tartışmalar vardır.

Opioid değişimi terimi hastanın reçete edilmiş olan opioid ilacının bir nedenle başka bir ilaçla değiştirilmesine denir. Opioid değişimine hastaların % 20'sinde ihtiyaç duyulacağı ön görülmektedir. Opioid değişiminden önce (acil bir neden olmadığı sürece) aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:

- Kabızlık gibi yan etkilerin kontrolü için sistemli bir yaklaşım sağlanması
- Adjuvan ilaçlar gibi uygun bazı analjezikler kullanılmalı ve morfine başlandığında NSAİI kullanımına devam edilmeli
- Opioidlere bağlı olmayan fakat değerlendirmeye ve tedaviye ihtiyaç gösteren başka bir sağlık sorununun olmaması (ör; konfüzyona yol açan bir idrar yolu enfeksiyonu)

Opioidleri değiştirirken potans oranları başlama dozu için en iyi rehberse de bunun sadece bir yol gösterici olduğu unutulmamalıdır. Bireyler arası oral ilaç biyoyararlanımları arasındaki devasa farklılıklar vardır ve bu farklılıklar oral opioidden başka bir parenteral opioide geçerken daha da belirginleşir.

Bu dönüşümlerde biraz temkinli olmakta ve yüksek yerine daha düşük dozlarda başlamakta fayda vardır: eğer uygun ve yeterli miktarda kurtarıcı(rescue) ilaç reçete edildiği ve gerektiğinde kullanıldığı sürece background analjezi doğru dozuna ulaşana kadar hastanın konforu da sağlanmış olur.

Bu durum bir hastanın opioid tipini değiştirirken, özellikle hastaların yakın takibinin yapılamadığı ve personelin bu ilaçları kullanma konusunda deneyimli olmadığı servislerde oldukça önemlidir. Bu koşullar söz konusu ise istenilen ilaç kullanım şekli müşahade dosyasına açık bir şekilde yazılmalı ve hasta sık sık gözlenmeli ve diğer personel de bunu yapmaya teşvik edilmelidir. Eğer hasta opioid değiştirildikten sonra bir süre ağrı kontrolü bozulursa ve bunun için hiçbir önlem alınmaz ise hasta ve yakınları ilaca olan inancını kaybedeceklerdir. Eğer hastada solunum depresyonu veya sedasyon gelişir ise bunlar uygun bir şekilde tedavi edilmezse hasta için potansiyel tehlike yaratabilir ve hasta ve yakınlarının hem ilaca hem de birime olan inancının azalmasına yol açar.

Bir opioidden diğerine veya bir uygulama şeklinden diğerine geçmek gerekli olduğu zaman ihtiyaç duyulan dozun hesaplanmasına büyük önem verilmelidir. Tablo 12.10'da on miligram morfine eş analjezik dozları verilmiştir.

Bir opioidden diğerine geçerken kabul edilebilir bir morfin başlama dozuna ulaşmak için potans oranları ile çarpılır. Fakat şunlar mutlaka hatırdta tutulmalıdır:

- İhtiyaç duyulan morfin dozu hesaplanandan daha az veya çok olabilir. Hastanın böbrek fonksiyonları, yaşını, genel durumu ve daha önceki opioide reaksiyonu göz önüne alınmalı
- Opioid ilaçların arasındaki inkomplet çapraz tolerans yüzünden genelde başlangıç dozu hesaplanandan %25 az olmalıdır
- Eğer önceki opioid ile ağrı kontrolü tam değilse yeni opioidin dozu hesaplanan eşdeğer analjezik dozundan fazla olmalıdır
- Bütün dönüşümler takribidir: Düşük dozda başlanıp, kademeli olarak doz arttırabilir.

### Fentanil dönüşümü

Eğer fentanile aşına değilseniz ilaç veri kaynaklarını kullanmak daha güvenlidir. Eğer hastalar oral morfin kullanıyorsa en yakın

**Tablo 12.10 Opioidlerin morfin ile eşdeğer analjezik dozları**

İlaç	10 mg İ.M. morfine eşdeğer analjezik dozlar		Oral potans oranı	
	I.M.	P.O.	Oral opioid dozu ile potans çarpılır ve eşdeğer oral morfin sulfat hesaplanır	Analjezi süresi (saat)
<b>Morfin benzeri agonistler</b>				
Morfin	10	30-60	1	3-6
Hidromorfon	1.5	7.5	7.5	3-5
Oksikodon	10 s.c.	15-30	2	5-6
Petidin	75	-	1/8	2-4
Diamorfin	3-5	-		4-5
Fentanil (transdermal)	N/A	N/A	100-150	48-72
Kodein	130	200	1/10	3-5
Tramadol	100	-	1/4-1/5	5-6
<b>Kısmi agonistler</b>				
Buprenorfin	0.3	0.8	40-60	6-8
		(sublingual)		

yama gücü ( $\mu\text{g/saat}$ ) 24saatlik total morfin dozu üçe bölünerek hesaplanır.

### Ölmekte olan hastalar

Diamorfine ihtiyaç gösteren ölmekte olan hastaların fentanil yamalarını çıkarmaktansa yamaları yerlerinde bırakıp üzerine gereken miktar diamorfini infüzyon ile vermek daha uygundur.

Metadon Bölüm 4'te tam olarak tartışılmıştır.

### Oral morfinden başka bir opioide dönüşüm

- 24 saat içinde alınan total opioid dozunu miligram cinsinden hesapla- "lüzum halinde" kullanılan dozları da eklemeyi unutma
- Bunu kullanılacak olan opioidin rölatif potansı ile çarp (Tablo 12.10). Bu, ağrıda karşılaştırılabilir düzelmeye sağlayan total günlük morfin dozunu verir.
- Eğer ağrı kontrolü tam değilse günlük total morfin dozu %30-50 arttırılır
- Eğer normal salınlı bir morfin tableti veya solüsyonu kullanılıyorsa total doz 6'ya bölünerek 4 saatlik başlangıç dozuna ve gerektiğinde kullanılacak doz miktarına ulaşılır. Bu doz en yakın 5 veya 10 mg'a yuvarlanmalıdır.
- Modifiye salınlı bir preparat kullanılıyorsa total doz ikiye bölünerek ve en yakın preparat dozuna yuvarlanarak başlangıç dozuna ulaşılır. Total doz 6'ya bölünerek "lüzum halinde" doz miktarı hesaplanır.

### AĞRI ALEVLENMELERİ

Kanser ağrısı daha öncede tartışıldığı üzere ısrarlı akut ağrı formu olarak düşünülebilir: patolojik süreç ise aktiftir. Eğer hastalığın küratif tedavisi sonuç vermezse zamanla ilerleyerek ve yeni problemlere yol açar veya var olan problemlerin şiddetini artırır. Kanserli hastaların analjezik rejimleri gözden geçirilmeli ve ağrı kontrolü kaybedilirse, bu gözden geçirmeler planlanan takvime bağlı kalmadan hızla gerçekleştirilmelidir.

İnatçı ağrısı olan hastaların altta yatan neden ne olursa olsun ağrının normalde olduğundan daha ciddi olduğu zamanları mutlaka olacaktır.

Kanser hastaları değişik türde ağrı alevlenmeleri gösterirler ve her ağrının etkin bir şekilde tedavi edilebilmesi için ayrı ayrı ele alınması gereklidir. Ağrı kısa süreli bile olsa eğer şiddetli ise

hastayı daha kötüsünü yaşamak korkusu yüzünden aktif hayattan alıkoyabilir.

Ağrı alevlenmelerine bazen “episodik ağrılar”da denir- bunlar incident ağrı formunda olabilirler. Bulgular:

- Eğer ağrı genellikle iyi kontrol ediliyorsa fakat takip eden düzenli analjezik dozundan hemen önce tekrarlıyorsa bu durumda düzenli analjezik dozunu arttırmak gerekli olabilir. Eğer düzenli kullanılan ilaçlar ile arasında herhangi bir ilişki yoksa düzenli analjezik dozunu arttırmak ağrı kontrolü üzerinde bir fayda sağlamaksızın ilacın tolere edilemeyen yan etkilerinin görülme olasılığını arttırmaktan başka bir işe yaramaz.
- Eğer ağrı bazı hareketleri ya da aktiviteleri takiben görülüyorsa (ör; öksürme, hapşırma, yıkanma, kıyafetlerini değiştirme ile vs.) bu aktivitelerin kendilerinde değişikliğe gidilip gidilemeyeceği değerlendirilmeli-öksürük kontrol edilebilir mi? Hastada yük binmesi ile ağrı oluşturan patolojik kırık mı var? Hasta kabız mı? Kırık immobilize edilebilir mi? Eğer ağrının reversibl bir bileşeni yoksa “lüzum halinde” veya “kurtarıcı” analjezik ağrıyı artırdığı düşünülen manevradan önce verebilir veya fentanil gibi hızlı etkili “kurtarıcı” analjezik verilmesi düşünülebilir.
- Eğer incident ağrı “kurtarıcı” veya “lüzum halinde” kullanılan ilaçlar ile kontrol edilemediyse özelleşmiş ağrı girişimlerini düşünülmeli. Örneğin kırık femur boyunu için ameliyat olmaya yanaşmayan hasta ağrıyı azaltmak için epidural veya sinir kökü blokajına istekli olabilir.

Diğer bütün non-farmakolojik tekniklerin (vizüalizasyon, olası ağrı nedenlerinin açıklanması, solunum egzersizleri, anksiyete azaltma teknikleri, TENS cihazları) kullanıldığından ve diğer ilaç terapilerinin en iyi şekilde kullanıldığından emin olun. Hastaya düzenli morfin başlandığı zaman 4 saatlik doza eş dozda “lüzum halinde” dozu da reçete edilmelidir. Bazen alevlenmelerde kullanılan dozlar bundan az ya da çok olabilir. 24 saat süresince 3-4 alevlenme dozuna ihtiyaç gösteren hastanın düzenli opioid dozu yeniden gözden geçirilmelidir. Ağrı solunum depresyonunun fizyolojik antagonistidir ve ağrı içindeki hasta daha fazla analjeziye ihtiyaç duyar. Klinik pratikte “lüzum halinde” dozunu “bir saatlik” reçete etmek genel kabul görmektedir.

Eğer hasta modifiye salımlı morfini günde 2 kez kullanıyor ise, total dozu 6'a bölerek “4 saatlik” ve “lüzum halinde” morfin eşdeğer dozlarını belirlemek mümkündür.



Modifiye salınımlı preparatlar ağrı alevlenmelerinde kullanılmak için uygun değildir.

### Doz arttırımı

Doz ayarlamaları 24 saat içinde fark yaratmaya yetecek kadar büyük olmalıdır. Düşük dozlarda yükseltme yüzdeleri daha yüksek olabilir.

Morfin için önerilen titrasyon rejimi miligram cisinden:

5→10→15→20→30→40→60→90/100→120/160→200/240→300/400 mg

### KRONİK AĞRI ÜZERİNE EKLENEN AKUT AĞRI

Düzenli opioid tedavisi alan kanser hastalarında mevcut kronik ağrı üzerine akut ağrısı eklenirse, eşdeğer günlük opioid dozundan



İlacın hem metabolizma hızı hem de analjezik etki ve yan etkilerine duyarlılık açısından, kişiler arasında değişkenlik olması nedeniyle opioid ilaçlar arasında veya ilaç verilmiş yolları arasında dönüşüm yaparken (Tablo 12.11) hastaları gözlem altında tutmak hayattır. Hesaplanan dozlarda azaltma veya arttırma yapmak gerekebilir. Her zaman ihtiyaç olduğu kadar kurtarıcı analjezik reçete edilmelidir.

Tablo 12.11 Değişik ilaç uygulama yolları için gerekli olan morfin ve diamorfin dozlarının hesaplanması

Dönüşüm	Gerekli hesaplama
Oral morfinden i.v. morfine	3'e böl
Oral morfinden im/sc morfine	2'ye böl
Oral morfinden sc diamorfine	3'e böl
Oral morfinden epidural morfine	10'a böl
Oral morfinden intratekal morfine	100'e böl
Oral morfinden oral diamorfine	Kronik kullanımda yaklaşık olarak eşdeğerdir
Oral morfinden fentanil yamasına	24 saatlik morfin dozunu 3'e bölerek en yakın yama gücü hesaplanır

daha fazlasına ihtiyaç duyulur. Bu hastalar bir ameliyata veya ağrılı bir prosedüre gireceklerse doz ağrıya göre titre edilmelidir.

### **Nalokson kullanmak**

Bu ilaç opioid ile indüklenen solunum depresyonunu ve sedasyonu ortadan kaldırır. Sadece opioid antagonisti olduğu için diğer ilaçlarla oluşan benzer yan etkileri ortadan kaldırmaz.

Opioidleri uzun süreden beri kullanan hastalarda opioid etkilerinin hızla ortadan kaldırılması büyük dikkat gerektirir. Hayatı tehdit eden solunum depresyonunun düzeltilmesi esnasında kardiyak aritmilere yol açabilen ciddi ve bunalıcı ağrılara veya çok nahoş ve tehlikeli olan ani ilaç çekilme sendromlarına yol açma olasılığı vardır.

İlacı kullanma eşik değeri hastanın ne kadar güvende olduğuna bağlıdır. Eğer hastanın opioid kullanımı açısından bilgili personel tarafından dikkatli bir şekilde gözleneceğinden eminseniz o zaman eğer hasta sedate ise ve solunum sayısı 8/dk üzerinde ise gözleyip, bekleyebilirsiniz. Eğer hastanın solunum sayısı bunun altında ise ve solunum sıkıntısı belirtileri gösteriyorsa (siyanoz veya düşük O2 saturasyonları):

- Küçük ilaç dozları (100-200 µg) yavaş ve dikkatli bir şekilde IV olarak kullanılmalı
- Doz her 2 dakikada bir veya hastanın solunum depresyonu ortadan kalkana kadar tekrarlanır
- Birkaç saat sonrasında dozu tekrarlamak gerekebilir. Bazı otoriteler 2 saat sonrasında dozu intramüsküler olarak uygulamayı önermektedirler
- Eğer ilaç fentanil veya buprenorfin gibi uzun yarı ömürlü bir ilaçsa infüzyonla nalokson uygulamak gerekli olabilir.

Eğer emin değilseniz konunun uzmanından konsültasyon isteyin

### **AĞRININ TAKİBİ**

Ağrı ölçüm teknikleri Bölüm 11'de tartışılmıştır. Birçoğu rutin klinik kullanım için çok detaylıdır. Fakat hastayı takip eden büyük bir ekip söz konusu ise ve ağrı şiddeti değişiyorsa ağrı yoğunluğunu kısa ve basit bir şekilde kaydederek tedavi etkinliğini takip etmek hastanın yararınadır. Kısa ağrı günlükleri, görsel analog skalaları ve basit sözel değerlendirme skalaları bu amaçla kullanılabilir. Bu ölçümler hasta tarafından işaretlenmelidir. Personel veya hasta yakını tarafından yapılan değerlendirmelerin hatalı olabileceği gösterilmiştir.

---

## POMPA ENJEKTÖRÜ KULLANMAK

Eğer hasta oral ilaç kullanamıyorsa morfin, diamorfin, hidromorfon veya oksikodon her 4 saatte bir enjeksiyon yapılmasına gerek kalmadan sürekli subkütan infüzyon şeklinde verilebilir. Diamorfinin yüksek çözünürlük oranı enjekte edilecek hacmin küçük olmasını sağladığı için bu tür uygulamalarda faydalıdır.

İlaçlar sürekli olarak infüze edilirler ve genellikle 24 saat üzerinden reçete edilirler. Değişik modellerde pompa enjektörleri mevcuttur ve hastayı gözden geçirirken reçete edilen dozun düzgün bir şekilde verilmesini sağlamak önemlidir.

Pompa enjektörü evde bakım için bir engel teşkil etmez. İlaç uyumu her zaman onları bir pompanın içinde birleştirmeden önce kontrol edilmeli. [www.palliativecare.com](http://www.palliativecare.com) websitesi düzenli olarak güncellenmektedir ve kullanımı ücretsizdir.

---

## ÖZET

Opioid kullanımının bilimsel olarak araştırıldığı son 50 yılda kanser ağrısının klinik tedavisinde ciddi gelişmeler sağlanmıştır. Hiçbir hasta kontrolsüz, dinmeyen kanser ağrısına katlanmak zorunda değildir. Hastaların çoğu basit tekli oral ilaçla ağrılarında kurtulabilmektedir. Her ne kadar pahalı preparatlar mevcutsa ve hem kullanıcı hem de doktora avantajlar sağlıyorsa da etkili bir ağrı kontrolü DSÖ analjezik merdiveni temel ilaçları kullanılarak da sağlanabilir. Konu ile ilgili bilgiler ve rehberliğe günümüzde bilimsel makaleler, saygın siteleri, DSÖ verileri ve standart kaynak kitaplar aracılığı ile ulaşmak kolaydır. Kanser ağrı tedavisi konusunda özel eğitim alınabilecek birçok merkez mevcuttur.

Tam etkili bir analjeziyi ağız yolu ile sağlamak olasıdır. Seçilen ilacın planlandığı şekilde düzenli kullanımı, ilaç seçiminde sistematik yaklaşım ve gerektiğinde ağrı tedavi teknikleri ile bu sağlanabilir. Hastalar, en etkili tedaviyi alabilmeleri için, multidisipliner bir ekip tarafından ele alınmalıdır; tanı esnasında psikolojik bir yaklaşımın kullanılması ağrı kaynaklı morbidite ve korkunun önlenmesi ve sınırlandırılmasını sağlayabilir. Ailenin ve diğer bakıcıların ihtiyaçları da önemlidir ve özen gerektirir. Hastaya en iyi bakımı sunmak için ağrı içindeki hastanın bakımında görevli ekibin üyelerinin bilgilerini güncellemeleri, birbirlerini desteklemeleri ve bu alanda çalışan diğer otoriteler ve

birimlerle iletişim içinde olmaları ve kendi pratiklerini düzenli bir şekilde incelemeleri gereklidir.

Hastanızın ağrısı ile baş etmede yardıma ihtiyacınız olabilir- bu yardımı aramada gecikmeyin. Nasıl öneri alınabileceği konusunda emin değilseniz en yakınınızdaki hospis merkezi veya palyatif bakım ekibini arayın ve sorun.





# AĞRI VE İLERİ DÖNEM HIV HASTALIĞI

HIV hastalığındaki ağrının  
patofizyolojisi 250  
Tedavi stratejileri 254

HIV'li ve AIDS'li hastaların tedavileri son yıllarda aktif antiretroviral terapinin (HAART- highly active antiretroviral therapy) gelişmesi ile dramatik bir şekilde değişmiştir. Antiretroviral uygulanabilen hastalarda bu hastalık kronik bir hastalık formuna dönüşmüştür. Dünyadaki HIV(+) hastaların büyük çoğunluğunun HAART almadığını unutmamalıyız ve hastalık bu grup için hala hızla ölüme neden olmaktadır. Bu bölümde, temel olarak HAART ve diğer destek tedavileri uygulanan hastalarda görülen ağrı sendromları ele alınmaktadır. HIV/AIDS prognozundaki değişimler daha fazla insanın daha uzun bir süre için can sıkıcı semptomlarla yaşamasına yol açmıştır ve paradoksik olarak bu hastaların ömrünü uzatan bazı ilaçlar ağrı sendromlarına yol açmakta veya analjezik ilaçlarla etkileşmektedir.

HIV/AIDS hastalarını merkez alan araştırmalar ağrının bu hastalarda oldukça sık bir semptom olduğunu fakat iyi tedavi edilmediğini ve hastanın ve ailesinin yaşam kalitesini anlamlı bir şekilde düşürdüğünü göstermişlerdir. Ağrı kontrolü HIV hastalığı tedavisine henüz entegre edilmemiştir. Bu yüzden diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi ağrı tedavisi bu hastalarda eksik yapılmakta ve hastalığın tedavisi ilk hedef olarak alınırken semptom kontrolüne daha az öncelik verilmektedir. Bu kadar yaygın olan bir problemin gözden kaçırılmış olması önemlidir.

HIV/AIDS ile ilişkili birçok ağrı sendromu vardır- en sık görülenleri bu bölümde tartışılacaktır. Kanseri ağrısında olduğu gibi HIV/AIDS hastalarının ağrıları da birden daha fazla ağrı tipinden oluşur ve tedavilerinden kaynaklanan ağrıları da olabilir. HIV hastası olanlar genellikle özel merkezlerin dışında tedavi edilmezler bunun sebebi hem hastalığı tedavi etmek için kullanılan ilaçların kompleks doğası hem de tanı ile ilişkili sosyal problemlerdir. Her yeni tedavi hastanın birincil olarak tedavi edildiği merkezle konsültasyon içinde başlatılmalıdır.

---

### HIV HASTALIĞINDAKİ AĞRININ PATOFİZYOLOJİSİ

HIV/AIDS hastalığı ile ilişkili ağrı sendromları:

- Gastrointestinal traktus
- Merkezi sinir sistemi
- Kas-iskelet sistemi

Birçok patolojik sürecin hastada ağrı oluşturmaya olacağıdır. Hastalardaki ağrı sendromlarının %45'inin HIV ile enfeksiyondan

veya buna bağlı immünsupresyondan kaynaklandığı tahmin edilmektedir; kalan %30 kadarı HIV tanısı ve tedavisinde kullanılan prosedürlerden kaynaklanırken diğer %30 kadarı da hastalıkla alakalı olmayan durumlardan kaynaklanmaktadır.

## GI traktus

### *Ağrılı ağız ve farinks*

**Oral kandidiazis.** Bu HIV (+) hastaların %75'inde hastalıklarının bir döneminde görülmektedir. Enfeksiyon genellikle ağızla sınırlı kalmaz, farinks ve özofagusu da etkiler. Her ne kadar asemptomatik olabilsede kandidiazis ağız içinde ağrının en sık sebeplerindedir. Ağız etkilenmeden sadece özofagus etkilenebilir. Sistemik antifungal ilaçlarla tedavi edilmelidir.

**Ağız ülserleri.** Ağız ülserlerine sıklıkla yol açabilen çok çeşitli enfeksiyon ajanları vardır. Bunlar arasında HSV, CMV, EBV, mikobakteri, kriptokok ve histoplasmoz vardır. Bunlar aynı zamanda özofagusu da enfekte edebilirler. HIV hastalığında idiyopatik tekrarlayan (reküren) aftöz ülserler de (RAU) sıktır.

Bakteriyel enfeksiyonlar nekrotize gingivite sebep olabilirler ve diş abseleri genel popülasyondan daha sık karşımıza çıkar.

### *Tedavi seçenekleri*

- Diğer bütün immünsupresif hastalarda olduğu gibi HIV hastaları da oral hijyene ve diş problemlerine özel ilgi göstermelidirler. Olası enfeksiyon kaynaklarının erken aktif tedavisi bu ikincil enfeksiyonların önlenmesi için gereklidir.
- Enfeksiyondan kaynaklanan ağrı semptomatik olarak ve uygun spesifik terapilerle tedavi edilmelidir.
- Talidomid RAU tedavisinde diğer lokal tedaviler (ör;topikal steroid, antibiyotik/antiviral ilaçlar) ile birlikte kullanılmaktadır
- Oral mukoza sağlığını artıran sitoprotektif ajanlar da kullanılabilirler. Orabaz buna bir örnektir
- Ara sıra sistemik kortikosteroidler gerekli olabilir. Bunlar ancak bir uzman önerisi ile başlanmalıdır.

**Özofagus.** HIV/AIDS hastalarının üçte birinde yutma güçlüğü ve yutma sırasında ağrı sorunu görülür. Ağrı etkileyen viral ve bakteriyel enfeksiyonlar ve idiyopatik ülserler bundan sorumlu

olabilirler. Nadir sebepler arasında Kaposi sarkoma ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) gibi neoplazmlar vardır. Fakat bunlar genellikle disfajiye tek başına sebep olurlar.

GIS'in geri kalanı enfeksiyonlar ve bunların komplikasyonları (CMV enfeksiyonuna sekonder barsak perforasyonu), kaposi sarkoması ve NHL ile etkilenebilir.

### **Nörolojik hastalıkla ilişkili ağrı**

HIV nörotropik bir virüstür ve hem periferik hem de santral sinir sistemini etkiler: bir makalede AIDS hastalarının %75'inde otopsi sırasında nöropatolojik anormalliklere rastlandığı, %40'ında yaşarken belirgin nörolojik semptomlar ve %10'unda nörolojik hastalık bulunduğu bildirilmiştir. HIV hastalığında başağrısı oldukça sık rastlanan bir sorundur.

#### *Periferik nöropati*

İleri dönem HIV vakalarında sıklıkla simetrik, çoğunlukla duyuşal, ağrılı periferik nöropati görülmektedir. Buna AIDS'in baskın duyuşal nöropatisi denmektedir. Genellikle ayak tabanlarında yanıcı ağrı ve parastezi vardır. Bu ağrı, künt ve sızlayıcı nitelik kazanabilir. Yük binmesi ile ağrı alevlendiği için mobilite genellikle kısıtlanır. Muayenede aşıl refleksinin azalmış ya da hiç alınmadığı, ağrı ve vibrasyon duyuşunda körelme olduğu görülür. Bu semptomlar genellikle eldiven çorap dağılımına uyur.

**Tedavi.** Periferik nöropati genellikle kısmen opioid duyarlıdır ve daha iyi bir ağrı kontrolü sağlamak için genellikle bir trisiklik antidepressana veya antikonvülsana ihtiyaç vardır. TENS (Bkz. Bölüm 10) bir çalışma serisinde faydalı bulunmuştur.

#### *Poliradikülopatiler*

Radiküler ağrıya CMV enfeksiyonu neden olur. Başlangıç yavaşdır fakat sendrom ilerleyicidir: tipik olarak sakral ve lomber sinir kök tutulumu ile başlar. Daha sonraları fekal ve üriner inkontinans gelişir. Tamı esnasında var olan ağrının ciddiyeti kronik ağrı gelişimin göstergesi olabilir.

#### *İmmün-aracılı nöropatiler*

Guillain-Barre sendromu HIV hastalığı ile ilişkilidir ve hastalığın herhangi bir döneminde karşımıza çıkabilir. Daha başka HIV hastalığı ile ilişkili bir çok mono- ve polinöropatiler vardır. Bazıları belirgin sakatlıklara ve değişen şiddetlerde ağrıya yol açabilmektedir.

### **Baş ağrısı**

HIV/AIDS hastalarında sık rastlanan bir problemdir- nedenler selim-hayati tehdit eden enfeksiyonlar arasında oldukça geniş bir aralıkta olduğu için dikkatli bir hikaye alma ve fizik muayene mutlak gereklidir. Bu yüzden girişimsel prosedürler ve ileri görüntüleme yöntemleri gerekirse de tanıyı erken koymak çok önemlidir. HIV/AIDS'li çoğu hastada malign tümör gelişimi gözlenir ve baş ağrısı bunun bir semptomu olabilir.

Baş ağrısı ile ilişkili enfeksiyonlar:

- Tokoplazmoz
- Kriptokokal menenjit
- CMV
- HSV ve herpes zoster
- Papovavirüs
- *Candida albicans*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Mycobacterium avium intracellulare*
- Nörosifiliz

HIV/AIDS hastalarında sık rastlanan neoplazmlar arasında lenfomalar(primer MSS lenfomaları ve başka bir yerden yayılım) ve intrakranial Kaposi sarkoması vardır. Baş ağrısının yanı sıra başka MSS belirtileri de gözlenir ve artmış kafa içi basıncı belirtileri gelişebilir.Bu hastalarda, tabii ki HIV/AIDS ile ilgili olmayan kanserler de ortaya çıkabilir.

Migren, gerilim tipi baş ağrısı, sinüzit ve AZT (zidovudin) ile tetiklenen baş ağrısı ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir.

### **Kas-iskelet ağrısı**

Çok çeşitli etyolojileri olan artritler, artraljiler ve miyopatiler genellikle ileri HIV hastalığında gözlenebilir. Tedavi hem semptomatik hem de spesifiktir.

### **Farmokoterapiye bağlı ağrı**

HIV/AIDS tedavisinde kullanılan ilaçların ağrıya sebebiyet verebileceğini unutulmamalı. Örneğin didanosin, zalsitabin ve stavudin pankreatit yapabilirler. Zidovudin(AZT) baş ağrısı yapabilir. İlaç literatürü her zaman takip edilmelidir.

### **Osteoporoz**

Antiretroviral tedavi kullanımı literatürde osteopeni ve osteoporoz ile ilişkilendirilmiştir- patolojik kırık bildirilen hastalar vardır. Çökme kırıkları ileri düzeyde ağrılıdır ve tedavileri zordur ve rejonel blok gibi bazı özel girişimlere ihtiyaç gösterebilirler.

Hastada osteoporoz gelişimi açısından risk faktörleri arasında proteaz inhibitörlerinin kullanımı, antiretroviral tedaviye başlamadan önce düşük vücut ağırlığına sahip olma, uzun dönemli HIV enfeksiyonu, yüksek viral yükü, ve artmış ALP düzeyleri vardır.

## TEDAVİ STRATEJİLERİ

HIV hastalığındaki ağrı tedavi prensipleri ile kanser ağrı tedavi prensipleri arasında fark yoktur (Bkz. Bölüm 12). Tek belirgin fark vardır: ağrı sebebinin bir enfeksiyon olma olasılığı daha fazla olduğu için hasta başka bir yerde görülse dahi bir uzmanla hemen irtibata geçilmelidir. HAART tedavisi alan bir hastanın gün içinde birçok tablet aldığı unutulmamalıdır. Bu yüzden ekstra oral ilaç alımını önleyecek yaklaşımlarda bulunulması önemlidir. Bu yaklaşımlar arasında transdermal ilaçların, modifiye salınımlı preparatların ve nonfarmakolojik tekniklerin kullanılması olabilir.

HIV/AIDS hastaları genellikle ileri kanser vakalarından yaşça küçüktürler ve bakıma muhtaç küçük çocuklarının olması daha olasıdır. Yoksulluk ve sosyal dışlanma bu hastalarda daha sıkır: kanserli hastalar, toplum içinde hala damgalansa da bunun üstesinden gelenebilir. Ancak durum AIDS'li konularda böyle değildir.



Bazı antiretroviral ilaçlar opioidler ile etkileşirler. Önemli etkileşimler aynı zamanda antidepresanlar, antikonvülsanlar ve kortikosteroidler ile de gözlenebilir. Her zaman olası etkileşimler kontrol edilmeli ve en kısa zamanda hasta ile ilgilenen doktorla tedavi rejimini gözden geçirmek için irtibata geçirmeli.

Temel prensipler aşağıda görüldüğü üzeredir:

- Semptomatik tedavi tanı konmadan ve spesifik tedavi başlanmadan verilebilir.
- Hastanın bütünüyle değerlendirilmesi ve tedavi edilmesi ağrı tedavisi için elzemdir
- Depresyon semptomlarının sorgulaması ve tedavisi unutulmamalı gerektiğinde psikolojik destek alınmalı.
- Kronik ağrı için farmakolojik tedavinin düzenli bir şekilde en basit, en güvenli ve uygun uygulama şekli ile verilmesi gereklidir.
- Kanser ağrı tedavisi DSÖ rehberi, semptom kontrolü için uygulanacak ilaç tedavisine sistematik bir yaklaşım sağlamaktadır.

- Adjuvan ilaçlar gerektiği yerlerde kullanılmalıdır
- Nedene yönelik tedavi hastanın genel durumuna uygun olarak yapılmalıdır.
- İş- uğraşı terapistleri, fizyoterapistler ve multidisipliner ekibin diğer üyeleri tarafından değerlendirme yapılması ve uygun donanımların ve gereçlerin tedarik edilmesi oldukça önemlidir
- HIV/AIDS hastalarının bir bölümü sosyal ve diğer yönlerden dezavantajlıdır. Bu durum belki virüs enfeksiyonundan önce mevcut olabilir ve hastalığın kendisi ile alakalı olamayabilir. Her tip psikiyatrik bozukluk daha sıkır ve uygun bir şekilde tedavi edilmelidir. Erken dönemde uzman yardımı alınmalı, bu sorunlar ağrı tedavisini etkileyebilir.
- HIV hastalarında tamamlayıcı terapiler sıklıkla kullanılmaktadır: bu terapilerin etkinliklerini ve endikasyonlarını tanımlayan kanıtlar henüz mevcut değildir ama dokunmayı ihtiva eden terapiler hala damgalı olan bu hastalıktan muzdarip kişilere faydalı olmaktadır. Nefes ve gevşeme teknikleri farmakolojik terapiye yardımcı olmakta ve ilaç ihtiyacını azaltabilmektedirler. Bu terapileri, hasta istediği zaman ve istediği yerde tek başına yapabilir. Bu yöntemler hastalık üzerinde hakimiyet duygusu yaratmakta ve kronik hastalığı olan bireylerin yaşam kalitesini arttırmaktadır.

HIV hastalığındaki ağrı genellikle başka bir virüs ya da bakteri enfeksiyonu ile ilişkilidir: bir uzmanla erken değerlendirme spesifik tedavinin başlanması için gereklidir. Semptomatik tedaviye hemen başlanabilir.

### **Ağrının eksik tedavisi**

İleri dönem HIV hastalarının ağrıların tam tedavi edilmediği kafi miktarda örneklerle kanıtlanmıştır. Kanser ağrısının yetersiz tedavi edilmesine yol açan birçok faktör burada da sorumludur (Bkz. Bölüm 12) Fakat bazı çalışmalar özellikle HIV hastalığı ile ilişkili olan bir takım faktörleri tanımlamışlardır.

### **Klinisyenlerin opioidlere aşına olmayışı**

HIV hastalığı ağrı tedavisinde fazla eğitimi olmayan uzmanlar tarafından tedavi edilmektedir. Bu durum güçlü opioidlerin reçete edilmesinde gönülsüz davranmalarına yol açabilir. Oysaki bu ilaçlar bu hastalarda oldukça etkilidirler ve iyi tolere edilirler.

### **İntravenöz ilaç kullanıcıları**

Intravenöz ilaç bağımlılığı HIV hastalığı ile ilişkilidir ve birçok çalışmada özellikle bu grup hastalarda ağrı kontrolünün iyi olmadığı gösterilmiştir. İlaç bağımlılığı tedavi stratejilerinin bir



parçası olarak oral metadon kullanan hastaların ağrı kontrolü için artmış dozlarda metadon kullanımına gönülsüz olacakları öne sürülmüştür. İlaç bağımlılığı fakirlik ile ilişkilidir ve bu da yetersiz analjezi almada tanımlanan bir başka risk faktörüdür.

Sağlık çalışanları madde bağımlısı hastaları önemsemeyebilir veya onların problemlerini ciddiye almaya gönüllü olmayabilir ve hatta onları “yardıma değmez” bulabilir.

#### *Demans*

İleri HIV hastalarının büyük bir bölümü demanstan ile müzdarıptirler. Bu da ağrı değerlendirmesi ve kontrolünü zorlaştırır.

#### *Fakirlik*

Fakir olan hastaların (özellikle düşük IQ'ye veya düşük eğitim düzeyine sahipeler) daha yetersiz ağrı terapisi aldıkları gösterilmiştir.

KISIM 3

# KRONİK AĞRI SENDROMLARI



# BEL VE BOYUN AĞRISI

Bel ağrısı	260
Etyoloji	260
Değerlendirme	265
Tedavi	270
Boyun ağrısı	276

## BEL AĞRISI

Alt ekstremitte semptomları olsun ya da olmasın bel ağrısı tedavisi birçok ağrı kliniğinin çalışma yoğunluğunun büyük bir bölümünü oluşturmaktadır. Ortaya çıkış şekilleri oldukça geniş bir spektrumda yer alır. Hasta ilk müracaatını ağrı kliniklerine yapabilir bu yüzden tanı ve uygun incelemeler mutlaka organize edilmelidir. Buna karşın hasta çok sayıda radyolojik inceleme yapılmış, operasyon geçirmiş ve tedavi uygulanmış halde müracaat da edebilir.

Bel ağrısı oldukça yaygındır; yetişkinlerin %80'i hayatlarının bir döneminde bel ağrısı çekmektedirler. Ağrı episodlarının yaklaşık %80'i 2 hafta içinde kendi kentine geçmektedirler. Bu yüzden doktora başvuran hastaların büyük çoğunluğu kesin bir tanı almamaktadır. Güncel göstergeler bel ağrısı yüzünden yılda 150 milyon gün iş gücü kaybı, 1.6 milyar £ total sağlık harcaması ve üretim kaybı ve yasal olmayan bakım ile ilişkili 10 milyar £'luk bir ekonomik kaybın söz konusu olduğunu göstermektedir. Bu göstergeler her yıl artmaktadır. Bel sakatlığının hızla arttığı ve bunun için bel ağrısı insidansında artışa gerek olmadığı altının çizilmesi önemlidir. Sofistike sağlık hizmetlerinin sağlamadığı ülkelerde bel sakatlıklarının insidansı çok daha düşüktür.

**Hatırlatma:** Bel ağrısı olan hastaların çoğunun ikinci basamak sağlık hizmetine gereksinimi yoktur ve uygun eğitim ile birinci basamakda tedavi edilebilirler.

## ETYOLOJİ

Patolojik süreçler, semptomlar, belirtiler ve görüntüleme tetkikleri arasında zayıf bir ilişki vardır. Problemin anatomik kaynağına yaklaşım kadar ağrının hastanın hayatındaki etkilerine yönelmek te önemlidir. Bel ağrısına sebebiyet verebilen birçok faktör tanımlanmıştır fakat pratikte amaç bazı spesifik durumları elemektir (ki bu bel ağrılarının çok küçük bir bölümünü oluşturmaktadır):

- Altta yatan sistemik bir hastalık
- Enfeksiyon
- Malignansi

- Fark edilmemiş travma
- Nörolojik sorunlar, sinir kökü basısı, spinal stenoz, kauda equina sendromu

Birçok hasta ağrı kliniklerine aşağıdaki şu 3 kategoriden birine uyumlu olarak gelir:

- Nonspesifik mekanik bel ağrısı
- Sinir kökü basısı
- Cerrahi sonrası bel ağrısı

### MEKANİK BEL AĞRISI

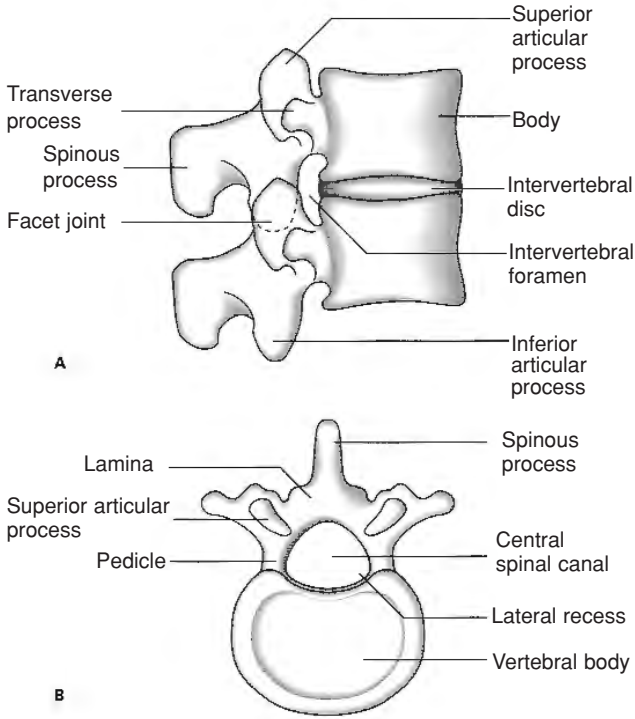
Nonspesifik bir tanıdır ve genellikle omurganın posterior elemanlarından kaynaklanan bir ağrıdır. Ağrı lomber omurgaya sınırlı olabilir veya kasıklara ve alt ekstremiteye yayılabilir. Fakat dizden aşağı yayılması olağan değildir. Kök disfonksiyonu belirtileri görülmez. Birçok anatomik oluşum mekanik bel ağrısına yol açabilir fakat faset eklemleri ve kaslar en sık terapötik hedeflerdir.



Omurgada, anatomik yapılardan hangisinin ağrı kaynağı olduğunu ortaya koyacak güvenilir bir anamnez veya fizik muayene bulgusu yoktur.

### Faset eklemleri

Faset eklemleri eklem boşluğu, hyalin kıkırdak ile örtülü eklem yüzleri, sinovyal membran ve fibröz kapsülden oluşan sinovyal eklemlerdir. (Şekil 14.1). Romatoid artrit ve osteoartritte iltihabi ve dejeneratif değişikliklere maruz kalabilir. Periferik ekleme benzer ligamentöz ve kapsüler değişiklikler görülebilir. Faset eklemleri, lomber ekstansiyonda yüke maruz kalır. Dejeneratif disk hastalıklarından ve disk operasyonundan sonra bu eklemlere binen yük artar. Faset eklem kapsülü inervasyonu zengindir ve bu yüzden kapsüler defermasyon ağrılıdır. Çeşitli semptom ve belirtiler geleneksel olarak faset eklem sendromu ile ilişkilendirilmiştir (bacağın arkasına yayılan bel ağrısı, faset eklemlere basınç uygulandığında ağrı hissi, lomber ekstansiyonda ağrı) fakat yapılan kontrollü çalışmalarda bu klinik özellikler ile faset eklem enjeksiyonlarına cevap arasında bir ilişki gösterilememiştir. Dejeneratif faset eklem hastalığı lomber omurga görüntülenmesinde sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur. Faset eklemlerine ve onları inerve eden sinirlere yönelik tedavi sonuçları genellikle umut kırıcıdır.



**Şekil 14.1** A. Lateral ve B. enine lomber vertebra kesiti

### Bel kasları

Kasların bel ağrısı kaynağı olarak önemi açık değildir. Kaslar, bol miktarda nosiseptif fonksiyon olan A $\alpha$  ve C lifleri içermektedir. Bel ağrısı olan hastanın muayenesinde genellikle kas spazmları veya hassas tetik noktaların, nodüllerin ve bandların varlığı ile karşılaşılır. Bu tetik noktaların tedavisi bazen bel ağrı semptomlarında dramatik bir düzelmeye sağlayabilmektedir.

### SPİNAL İNSTABİLİTE

Spinal instabilite tanımı tartışmalıdır. Instabilite genellikle omurganın destekleyici elemanlarının fizyolojik yükü

direnememesi ve bu yüzden ağrıya yol açabilen anormal omurga hareketlerine izin vermesi olarak tanımlanır. Kalçaya, uyluğa veya inguinal ve abdükötör bölgeye (nadiren dizlerden aşağıya) yayılan ağrı vardır. Bilateral semptomlar yaygındır. Ağrı hareketle artar. Öksürme ve gerilme semptomları arttırmaz. Klinik belirtiler değişkendir. Lomber lordozda artış olabilir ve genellikle etkilenmiş bölgelerin üzerinde yaygın bir hassasiyet vardır. Spinal eklem hareket açıklığı tam olabilir. Kök bası belirtileri genellikle yoktur. Spinal instabilitenin cerrahi olarak tedavi edilmesi aşağıda tartışılmıştır.

### SİNİR KÖKÜ BASISI

Sinir kökü basısı intervertebral disk prolapsusu veya dejeneratif kemik ve ligament hipertrofi sonucunda karşımıza çıkabilir. Sinir kökleri tek tek etkilenebilir veya kauda equina sıkışabilir.

Lomber sinir kökleri vertebral kanalı intervertebral foremen(IVF) aracılığı ile terk ederler (Şek.14.1.). IVF anterior sınırını vertebra cismi, intervertebral disk ve posterior longitudinal ligament oluşturur. Foramenin posterior sınırını faset eklemler, pars interartikularis, pediküller ve ligamentum flavum oluşturur. Üst lomber sinir kökleri dural sakdan neredeyse dik açı ile çıkarlar alt kökler ise IVF den geçmeden önce daha uzun bir intraspinal yol izlerler. Lomber sinir kökleri anteriordan disk protrüzyonu/hernisi ve eşlik eden osteofit oluşumu ile posteriordan ise dejenere hipertrofiye faset eklem ve ligamentum flavum ile sıkıştırılabilirler. Normalde sinir köklerinin basısı ağrıya neden olmaz fakat sinir kökü enflame ve irrite ise (kronik basıda görüldüğü üzere) ağrı oluşur. Disk hernisi aynı zamanda mekanik basınca duyarlı olan dorsal kök ganglionunu da sıkıştırabilir. Ek olarak ağrının bir kısmı da komşu kas insersiyolarında, eklem kapsüllerinde ve ligamanlardaki distorsiyona bağlı olabilir.

### Disk lezyonları

Intervertebral disk, üst ve alt end-plate'lere, anterior ve posterior longitudinal ligamanlara tutunur. Nükleus pulposus basınca maruz kalan, santral yerleşimli oval, jelatinize yapıda küttedir. Artan yaşla birlikte nükleus pulposus'un su içeriği azalır ve yerini fibrokartilaj dokuya bırakır. Nükleus pulposus fibrokartilajenöz annulus fibrosus ile çevrelenmiştir. Bu yapı



komşu vertebral gövdeler arasında oblik yol alan konsantr kollejen lif tabakalarından oluşmuştur. Anterior ve posterior logitudinal ligamana güçlü bir şekilde bağlanmıştır. Dejeneratif hastalıklar disk prolapsusuna yatkınlık yaratırlar (insidans 30-55 yaşları arasında en yüksektir). Annulus fibrosus'da bir yırtık meydana gelir. Nukleusun bir parçası bu defektten fıtlklaşır ve spinal kanal içinde veya IVF'de sinir kök basısına neden olur.

### **Spinal stenoz**

Vertebral gövdelerin, faset eklemlerin ve ligamentum flavumun dejeneratif aşırı büyümeleri gerek tek başına gerekse disk hernisi ile birlikte sinir kök tuzaklarına yol açabilir. Stenoz santral kanal, lateral reses veya kök kanalı içinde olabilir. Bunların kombinasyonu da olabilir.

### **Santral stenoz**

Belde, kalçada ve bacaklarda ağrı hissedilir. Yaygın ve sıızlayıcıdır ve alt ekstremiteler ağırımış gibi hissedebilir. Omurga ekstansiyonu ağrıyı alevlendirir ve fleksiyonu ise hafifletir (yokuş yukarı yürümek düz yolda yürümekten daha kolaydır). Bu durumu vasküler klaudikasyondan ayırt etmek önemlidir.

### **Lateral reses stenozu**

Ağrı radiküler dağılım gösterebilir. Duyusal semptomlar ve muayene bulguları kafa karıştırıcıdır. Durum kendi kendini sınırlayabilir fakat hastaların %10 cerrahi yaklaşıma ihtiyaç duyabilir.

### **Kauda equina sendromu**

Kauda equinanın akut basısı oldukça nadirdir. Büyük disk hernileri tarafından oluşturulur genellikle orta hatta S2 ve daha kaudal köklere bası vardır. Mesane ve barsak sfinkter kontrolünün yitirilmesi ve sakral dermatomlarda duyu kaybı ile karakterizedir. Tek veya çift taraflı siyatalji görülebilir. Bu durum acil cerrahi gerektirmektedir.

---

## **CERRAHİ SONRASI BEL AĞRISI**

Spinal cerrahinin başarı yüzdesini öngörmek zordur, ve genellikle cerrahi endikasyonuna bağımlıdır. Hikaye, muayene ve görüntüleme bulguları arasında uyumu iyi olan hastalarda lomber disk hernisi cerrahi tedavisi başarısı, non-spesifik ağrısı olan

hastalardan daha iyi olduğu söylenebilir. Fakat hastaların büyük bir bölümünde cerrahi sonrası bel ağrısı devam etmektedir. Cerrahi kriterlerdeki ve görüntüleme tekniklerindeki gelişme bu problemi azaltmakta yardımcı olabilir.

Ameliyat sonrası devam eden semptomların başlıca nedenleri:

- Yanlış operasyon (yanlış tanı/ yanlış düzey)
- Enfeksiyon
- Teknik komplikasyonlar (SSS fistülü)
- Reküren disk herniasyonu
- Eş zamanlı başka bir patoloji varlığı



Genel olarak dekomresif operasyonlar bacak ağrısını azaltırken bel ağrısına herhangi bir katkısı olmaz ve hatta arttırabilir.

Disk ameliyatları komşu faset eklem üzerindeki stresi artırır ve posterior kompartman ağrısının tipik semptomlarının başlamasına yol açar. Tekrarlayan ameliyatlar epidural fibroz ve kök skarlaşmasına neden olması olasıdır. Hastaların bir kısmında sinir köklerinin fibroz bantlarla sıkışmasına neden olan, kauda ekuma pia materindeki hasar sonucu gelişen adhezir araknoidif görülür. Tedavisi oldukça zordur ve şiddetli ağrı yüzünden psikolojik sekeller sık görülür.

Uygun seçilen ve teknik olarak başarılı ve komplikasyonsuz bir ameliyat geçiren hastaların birçoğunda ağrı sebat etmektedir. Tabii ki cerrahi öncesi uzun dönem sinir hasarı varsa bunun sinir sisteminde ağrı deneyimini kronikleştiren, kalıcı santral ve periferik değişikliklere yol açmış olması olasıdır.

## SIRT AĞRISI OLAN HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

### HİKAYE

İlk görüşmede ağrı Bölüm 11 de anlatıldığı gibi değerlendirilmelidir. Lomber omurga sorunlarını değerlendirirken semptomların baskın olarak belde mi, bacakta mı yoksa her ikisinde mi olduğundan emin olunmalıdır. Hikaye mutlaka ciddi

omurga patolojilerini veya altta yatan sistemik bir hastalığı dışlayacak kadar iyi alınmalıdır.



Bel ağrısı viseral hastalıklardan kaynaklanabilir  
ör: pelvic organlar, böbrekler, GIS, aort

Hikayede ciddi omurga patolojilerini düşündürecek özellikler Tablo 14.1'de özetlenmiştir (kırmızı bayraklar). Hikaye aynı zamanda sinir basısı durumuna tamı koydurabilmelidir (Tablo14.2). Bel ağrısı olan hastanın değerlendirilmesinde dikkatli bir psikososyal hikaye alınması zorunludur. Bu bağlamda iyileşmeye bariyer teşkil eden ve semptomların kronikleşmesine neden olan bazı risk faktörleri tanımlanmıştır(sarı bayraklar). Bunlar Tablo 14.3'de özetlenmiştir.

**Tablo 14.1 Hikayede ciddi omurga patolojisini düşündüren özellikler**

<i>Patoloji</i>	<i>Hikaye özellikleri</i>
Malignansi (bel ağrılarının %1'inden azını oluşturur)	Yaş-%80 vakada yaş >50. Daha önce geçirilmiş malignansi hikayesi. Açıklanamayan kilo kaybı. Basit tedavilere cevap vermeyen ilerleyici semptomlar. Yatak istirahatının semptomları hafifletmede başarısız olması
Enfeksiyon	Belirgin kaynak, ör: üriner kateter, cilt enfeksiyonu, IV. ilaç bağımlılığı hikayesi, HIV, TB Sistemik olarak iyi değil
Kırık	Travma hikayesi Uzun dönem steroid tedavisi (osteoporoz - 70 yaş üstünde sık)
Ankilozan spondilit ve diğer enflamatuvar artritler	Sorulardan en az 4'ü müspetse yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahiptir: 1.Sabah sertliği 2.Egzersiz ile düzelme 3.Kırk yaşın altında başlangıç 4.Yavaş başlangıçlı 5. Üç aydan uzun süren ağrı Aile hikayesi Omurga hareketlerinin ankilozu Periferik eklem tutulumunun eşlik ettiği fenomenler (döküntüler, kolit, üretrit)

**Tablo 14.2 Nörolojik bası semptomları**

<i>Nörolojik tutulum tipi</i>	<i>Semptom</i>
Sinir kök ağrısı (en sık lomber disk hernisi ile- en sık 30-55 yaş arası-fakat kemik/ligaman hipertrofi sonucu tuzaklanma ile de olabilir)	Tek taraflı bacak ağrısı > bel ağrısı (genellikle ayağa yayılır, öksürme/hapşırma/ıkınma ile artar) Uyuşukluk ve parastezi (aynı dağılımda)Güçsüzlük
Spinal stenoz	Genellikle >55 yaş Uzun süreli şikayetler Nörojenik klaudikasyon (yürüme esnasında bacaklarda ağrı) Fleksiyonda daha rahat- hastalar genellikle kıvrılırlar Öksürme ve hapşırma ile artar
Kauda equina sendromu	Üriner retansiyon Fekal inkontinans Perineum ve genital bölgede anestezi Bacaklarda güçsüzlük/yürüyüş biçiminde değişiklikler

**Tablo 14.3 Kronikleşmeyi öngören psikolojik belirteçler (sarı  
bayraklar)**

- Bel ağrısının zarar verici veya potansiyel ciddi sakatlık yaratıcı olduğuna dair negatif tutum
- Korku, kaçınma davranışları ve azalmış aktivite düzeyi
- Aktif tedaviden pasif tedavinin daha faydalı olacağı beklentisi
- Depresyona yatkınlık, düşük ruh hali ve sosyal çekilme
- Sosyal ve finansal problemler

## FİZİK MUAYENE

Hastanın davranış şekli muayene odasına girdiği andan itibaren gözlemlenebilir. Baston vb. gibi yardımcıların varlığı ve kullanımını not edilmelidir. Hasta muayene görüşmesi süresince oturmakta zorluk çekebilir Bu hastaların ayağa kalmaları ve hafif dolaşmaları sağlanmalıdır. Muayene sırasında belin inspeksiyonu yapılmalı; özellikle kifoz, skolyoz ve lordoz kaybı not edilmelidir. Palpasyon ile spinal veya paraspinal hassasiyet veya tetik noktaları ile birlikte kas spazmları olup olmadığı belirlenmelidir.

Lomber omurganın mobilitesi hastadan öne doğru eğilmesi istenerek değerlendirilebilir. Ekstansiyon esnasında ağrı not

edilmelidir. Lateral fleksiyon ve rotasyon usule uygun değerlendirilmelidir. Hasta ayakta dururken L5 fonksiyonun değerlendirmek için topuk üzerinde, S1 fonksiyonunu değerlendirmek için parmak ucunda durması istenebilir. Hasta sırtüstü yatarken düz bacak kaldırma (DBK) testi yapılmalıdır. Bu alt lomber sinir köklerindeki gerilimi değerlendirir (testin geçerliliği tartışmalıdır). Hastanın topuğundan tutarak diz ekstansiyonda iken hastanın bacağı muayene masasından kaldırılır. Eğer bacak kaldırılırken kalça veya bacakta (belde değil) ağrı oluşması sinir kök gerilimini düşündürür ( özellikle ayak dorsifleksiyonda iken ağrı artıyorsa). Kontralateral DBK daha duyarlı bir testtir; etkilenmiş bacakta kontralateral bacağın kaldırılması esnasında ağrı ortaya çıkar.L3 ve L4 sinir köklerindeki gerilme femoral germe testi ile değerlendirilebilir. Hasta yatakta yatar ve etkilenen bacak dizden fleksiyona getirilir. Uyluk ön yüzünde ağrı kök gerilimini düşündürür.

Usulüne uygun duyu testlerinin sonuçları not edilmelidir. Alt ekstremitte dermatomları ezberle bilinmesi faydalı olsa da dermatom çizelgelerinin bireyden bireye değişebileceği ve her bireyde bu dermatomların sabit olmadığı unutulmaması önemlidir. Sinir kök basıları genellikle dermatom uyumlu duyu kaybı ile kendilerini gösterirler. Kas kuvveti ve derin tendon refleksi de mutlaka değerlendirilmelidir. (Tablo 14.4)



Nörolojik belirtilerin belgelenmesinin önemi göz ardı edilememelidir. Nörolojik bulgularda ki herhangi bir değişim hastalığın ilerlediğini gösterebilir.

## LOMBER OMURGA GÖRÜNTÜLEMELERİ

### Düz grafler

Bel ağrısı olan her hasta için gerekli değildir. Lomber omurganın radyografileri göreceli olarak yüksek radyasyon dozları içerir ve

**Tablo 14.4** Alt ekstremitte tendon refleksi, kas grupları ve ilişkili oldukları sinir kökleri

Nörolojik belirtiler	İlgili kök
<b>Kuvvet</b>	
Quadriseps	L4
Ekstansör hallusis longus	L5
Plantar fleksörler	S1
<b>Refleksler</b>	
Patella	L4
Aşil	S1

yararlı bulguya rastlama olasılığı düşüktür. Klinisyenler arasında hatta aynı branş uzmanları arasında aynı grafiiyi değerlendirmede büyük farklılıklar vardır. Grafide bulunan değişikliklerle ağrı arasında bağlantı zayıftır.

İlk bel ağrısı atağı tedavisiz yedi haftadan kısa süren ve bel ağrısı tedavi ile düzelen hastalarda grafi çekmek gerekli değildir. İstisnalar:

- 20 yaş altı veya 55 yaş üzeri olmak
- Nörolojik defisit varlığı (üriner traktus disfonksiyonunda dahil olmak üzere)
- Enfeksiyon kanıtları (ateş vs)
- Malignansi şüphesi ( kanser hikayesi, kilo kaybı)
- Sistemik steroidler
- İlaç bağımlılığı
- Aşık yapısal deformiteler
- Travma hikayesi
- Tedaviye cevap vermeyen ilerleyici ağrı

AP ve lateral grafiler genellikle yeterlidir.



Ciddi spinal patolojilerin varlığında bile grafiler normal olabilir. Ör; erken enfeksiyon/tümör

### **Bilgisayarlı tomografi (BT)**

Her ne kadar grafilerden daha detaylı bilgi verse ve kemik yapıları daha iyi tanımlasa da, BT disk lezyonlarının tanısında güvenilir değildir. MRG'yi tolere edemeyen veya metal implantlar yüzünden MRG çekilemeyen hastalarda BT miyelografi kullanışlı bir alternatiftir.

### **Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)**

Omurga sorunlarının incelenmesinde günümüzde altın standarttır. Aktivite kısıtlaması yapmayan bel ağrısı olan yetişkinlerde tek veya çok seviyeli dejenerasyonların veya disk hernilerinin her iki cinsiyette %28-85 oranında görülebildiği akıld tutularak MRG sonuçları yorumlanmalıdır (özgüllüğü düşüktür). Anormal bulguların prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. MRG oldukça duyarlı bir testtir. MRG bulguları muayene bulguları ile doğrulanmadan semptomların nedeni olarak düşünülmemelidir. Cerrahi sonrası hastaların gadolinium MRG çekimleri fibroz ile disk fragmanı ayrımını sağlar.

## BEL AĞRISI TEDAVİSİ

### AKUT BEL AĞRISI

Bel ağrı episodlarının %80'inden fazlası iki hafta içinde yatıştır. Erken müdahale iyileşmeyi sağlamak ve kronikleşmeyi önlemek açısından önemlidir. Müdahalenin amacı semptomları kontrol altına almaktır. Ağrı genellikle bir pratisyen hekimin tavsiyeleri ile kontrol altına alınabilir. Müdahalenin köşe taşları basit oral analjezikler ve hareket kısıtlamasıdır.

### İlaçlar

Bel ağrısı episodunun ilk günlerinde ilaçları gerektiğinde almak yerine düzenli bir zaman aralığında almak yararlı olabilir. Birinci basamak ilaçlar arasında parasetamol ve NSAİİ'ler ör; ibuprofen vardır ve bu ilaçlar reçete olmadan da satılmaktadır. Topikal NSAİİ iyi bir semptomatik rahatlama sağlayabilir. İlk günlerde minör opioid preparatlarının kullanılması gerekli olabilir.

### Egzersiz

Yatak istirahati hareketsizliği teşvik ettiği ve tutukluğa neden olduğu için basit akut bel ağrı tedavisinde artık uygun bulunmamaktadır. Genelde hastalara mümkün olduğunca hareketli olmaları önerilmektedir. Yürümek, bisiklete binmek, yüzmek gibi aktif egzersizlerin aşamalı olarak artırılmak sureti ile yapılması teşvik edilmektedir. Basit bel ağrısı olan hastalar aktif olmakla kendilerine bir zarar vermeyeceklerini anlamalıdır. Erken dönemde basit müdahaleler yararlı olabilir.

Eğer 6 hafta sonrasında bu basit müdahaleler işe yaramamışsa tanı bir daha gözden geçirilmeli ve ağrıyı devam ettirebilen psikolojik ve sosyal faktörler araştırılmalıdır.

### KRONİK BEL AĞRISI

Bel ağrısı multifaktöryel bir hastalık olduğu için evrensel başarılı bir tedavisinin olmaması şaşırtıcı değildir. Ağrı kliniklerinde yapılan girişimlerinin çoğunun etkinliğini gösteren yeterli kanıt yoktur. Pratikte, ağrı kliniklerine gelen hastalara çeşitli tedaviler uygulanmaktadır. Tedaviler aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- İlaç tedavisi
- Stimülasyon teknikleri
- Enjeksiyonlar

- Fizik tedavi
- Manipülasyonlar
- Psikolojik tedavi
- Cerrahi

İlaç tedavisi Tablo 14.5' te özetlenmiştir.

**Tablo 14.5 Bel ağrısı tedavisinde ilaçlar**

<i>İlaçlar</i>	<i>Yorumlar</i>
<b>Basit oral analjezikler</b> Bileşik minor opioidler	Hastalar genelde bu ilaçların maksimum dozlarına kadar denerler ve iyi etki göremeseler de bu ilaçları kesmeye gönülsüzdürler. Eğer bu ilaçlar hastaya gerçekten yardımcı olmuyorsa kesilmelidirler. Maksimum doz tabletin parasetamol içeriği ile sınırlanmıştır. "lüzum halinde" yerine düzenli aralıklarla kullanma bazen işe yarayabilir.
Güçlü opioidler	Etkili ilaçlardır fakat basit müdahalelere cevap vermeyen dirençli vakalar için düşünülmelidir.
NSAİ	Özellikle sabah katılığı için etkili ilaçlardır. Hastaların çoğu bu ilaçları denemiştir. Tam bir ilaç hikayesi alınması hastanın uygun ilacı etkisini gösterecek kadar uzun kullanıp kullanmadığı anlamak için önemlidir. İlacı bırakmasının sebepleri mutlaka not edilmelidir: eğer gastrik yan etkiler yüzünden ise NSAİ/misoprostol kombinasyonunu veya selektif COX-2 inhibitörü denenebilir. Değişik preparatları denemeğe değerlidir: diklofenak SR 75 mg günde 1 veya 2 kere veya indometasin SR 75 mg günde bir ya da 2 kere
Trisiklik antidepresanlar	Ağrının sinir hasarı bileşeni olduğundan şüpheleniliyorsa kullanımı mantıklıdır. Ağrı yüzünden iyi uyuyamayan hastalarda sedatif etkileri yararlıdır
Antikonvülsanlar	İyi tanımlanmış nörolojik ağrıda kullan. Tipik nöropatik özellikleri olan sinir kök disfonksiyonları vakalarında yardımcı olabilir (ör; kök skarlaşması varlığında)



### Stimülasyon teknikleri

#### TENS

Bel ağrısının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kendi tedavilerini kontrol imkanı verdiği için birçok hasta bu güvenli yöntemi deneyebilir. Belirgin miyofasyal bileşeni olan hastalarda özellikle yararlı olabilir.

#### Akupunktur

Özellikle kas spazmlarının söz konusu olduğu durumlarda yararlı olabilir.

#### Spinal kord stimülasyonu

Özellikle sinir kök skarlaşması, epidural fibrozu, adhezyo araknoidit gibi olup spinal cerrahiye takiben persistan radiküler ağrısı olan hastaların tedavisinde spinal kord stimülasyonunun etkinliğine dair literatürde iyi kanıtlar vardır. Aksiyal ağrı için stimülasyonun rolü oldukça spekülatifdir. Bu tedavi hem invaziv hem de pahalıdır ve diğer daha basit girişimlerin başarısız olduğu kalıcı zorlu semptomları olan hastalarda kullanmak üzere saklanmalıdır.

### Enjeksiyon tedavisi

#### Epidural

Lokal anestezi ve steroidlerin epidural aralığa enjeksiyonunun değeri hala tartışmalıdır ve sistematik derlemelerde çelişkili sonuçlara ulaşılmaktadır. Bu teknik yaygın kullanılmaktadır. Sinir kökü tahrişine bağlı ekstremitte semptomları olan hastalarda epidural enjeksiyonların katkısı olabilir. Disk hasarı arasıdonik asit salınımını takiben gelişen enflamatuvar olaylar zinciri ile birlikte. Benzer enflamatuvar süreçler sinir kök basısı durumlarında da bildirilmiştir. Steroidlerin çeşitli antiinflamatuvar özellikleri onların kullanımının temelini oluşturur. Ek olarak steroidler C-liflerinin iletimi üzerinde inhibitör etkilere sahiptirler. Bu ilaçların epidural aralığa enjeksiyonları sistemik uygulamadan elde edilenden daha yüksek lokal konsantrasyonlar sağlar. Bu durum hedef bölgeye ulaşımı sağlayan epidural kan akımına bağlıdır (kök basısı varlığında azalabilir)

Birçok klinisyen lokal anezistikleri steroidlerle birlikte uygularlar. Böylece enjeksiyon hem daha konforlu hale gelmekte hem de ağrının devamına neden olan anormal nöral aktivite sona ermektedir.

Aşağıdaki noktalarda fikir birliği yoktur:

- Kullanılan steroidin dozu veya tipi
- Kullanılan lokal anezistin dozu veya tipi

- Kombine lokal anestezi ve steroid ihtiyacı
- Epidural enjeksiyon yolu (kaudal, lomber translaminar, transforaminal)
- Enjektatın hacmi
- Enjeksiyon sıklığı

Epidural aralığa steroid uygulaması hala tartışmalıdır. Avusturalya'da yayınlanan intratekal Depo-Medrone (metilprednizolon) kullanımı ile ilgili raporlarda dağıtıcı olarak kullanılan polietilen glikolün araknoidit gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Benzeri komplikasyonlara geniş bir depo-medrone serisinde karşılaşılmamıştır. Günümüzde birçok klinisyen polietilen glikol içermeyen triamsinolonu kullanmayı tercih etmektedirler. Hastaya izin formunu imzalarken diğer birçok lisanssız ilaç kullanımında olduğu gibi steroidlerin epidural kullanım için lisanslı olmadığına açıklanması önerilmektedir.

Epidural enjeksiyonun komplikasyonları genellikle geçicidir ve baş ağrısı, sırt ağrısı ve bacak ağrısını şekerindedir. Kazara dura delinmesi hastaların %0.5-2'sinde görülmektedir. Her ne kadar kaudal uygulama bu komplikasyonu minimize etse de, yanlış yere enjeksiyon (epidural aralığın dışına) insidansı artmaktadır.

#### ***Faset eklem enjeksiyonları***

Lomber faset eklemlere anatomik ulaşılabilirlik ve floroskopi altında bu eklemlere ve onları innerve eden sinirlere enjeksiyonun kolayca yapılabilmesi faset eklem enjeksiyonlarını popüler hale getirmiştir. Faset eklem enjeksiyonlarının etkinliği literatürde tartışmalıdır. Çalışmalarda, intraartiküler ve periartiküler enjeksiyon; intra-artiküler enjeksiyon veya posterior primer ramus blokajı; lokal anestezi, lokal anestezi ve steroid veya salin enjeksiyonu arasında herhangi bir fark gösterilememiştir. Aynı zamanda bu uygulamanın sonuçlarının başarılı olabileceğini öngören göstergeler ortaya konamamıştır. Ampirik gözlemler bazı hastaların faset eklem enjeksiyonu takiben düzeldiğini göstermektedir fakat değişik tekniklerden elde edilen sonuçları değerlendirmek ve hasta seçimini optimize edebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Radyofrekans lomber faset denervasyonu için nispeten iyi kanıtlar olsa da değerlendirilebilir.

#### ***Botulinum toksini***

Kas spazmını çözmek için lomber paraspinal kaslara yapılan Botulinum toksin tip A enjeksiyonu popüler bir tedavi olmaya başlamıştır. Fakat bel ağrısının tedavisinde konumu net olarak ortaya konulmamıştır.

**Fizik tedavi**

Egzersiz yapılması ve özellikle immobilitenin önlenmesi bel ağrısının diğer tedavilerini desteklemektedir ve etkinliğine dair iyi kanıtlar vardır. Basit akut bel ağrısında belki egzersiz tek ihtiyaç duyulan şey olabilir ama daha kronik vakalarda egzersiz diğer tedavilerle birleştirmekte fayda vardır. Hastaların egzersiz ile başlangıçta ağrılarında bir miktar artma hissetmeleri olağandır fakat bunun zararlı olmadığı hakkında ikna edilmelidirler. Egzersizin disk beslenmesini iyileştirdiği ve tekrarlayan bel ağrısı riskini azalttığına dair kanıtlar vardır. Kronik bel ağrısı olan hastaların çoğunda hastalığın bir sonucu olarak spinal kaslar zayıftır (korse ve lomber spinal destekleyicilerin kullanımı ile bu zayıflık artar) Kas kuvvetini artıran aktiviteler semptomları iyileştirebilmektedir.

**Manipülasyonlar**

Spinal manipülasyon bel ağrısında etkili olabilir.

**Psikolojik tedavi**

Birçok bel ağrısı hastasının ağrıları ile birlikte yıllardır yaşadığının altının çizilmesi önemlidir. Ağrıların hayatları üzerindeki etkisi ağrının kaynağı kadar önemlidir. Hastanın ağrı nedeniyle yaşadığı sakatlığın derecesi onun ağrı hakkındaki inançlarına ve tutumuna bağlıdır. Ağrı kliniği psikologları bu grup hastaları mültidisipliner ağrı tedavi programı dahilinde daha fazla kabul etmelidirler. Hem yataklı hem de poliklinik programları bel ağrısı tedavisinde etkilidir. (Bkz. Bölüm 20)

**Cerrahi yaklaşım**

Tek başına cerrahinin bel ağrısı için endike olduğu nadir örnekler vardır. Nörolojik basının varlığı cerrahi için bir endikasyon olabilir. Öyle olsa bile siyatik tedavisi için konservatif yaklaşımla cerrahi tedavinin karşılaştırıldığı bir retrospektif çalışmada 6 aylık takip sonucunda herhangi bir fark gösterilememiştir.

Geniş bir prospektif çalışmada intervertebral disk prolapsusu olan hastaların %90'nının 31 ay içinde tedavisiz semptomatik olarak iyileştiği gösterilmiştir. Bel cerrahisi oranları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir ve bu durum nörocerrahların ve ortopedistlerin parasal kaynağı ile yakından ilişkilidir.

Bel ağrısı olan bir hastaya uygun olan ameliyat tipine ortopedi ve nörocerrahi uzmanları karar verir. Cerrahi dışı klinisyenlerin rolü bu uzmanların değerlendirmesine ihtiyaç duyacak olan hasta grubunu seçmektir. Bunu yapabilmek için de bu hastalara müdahalede hangi tip cerrahi tekniklerin uygulanabilir olduğunu bilmek yararlı olacaktır. Her ne kadar görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler cerrahi olarak çare bulabilecek lomber omurga lezyonlarının tespit edilmesine imkan verse de ameliyat kararı

radYOlojik verilere ek olarak klinik semptomlara ve nörolojik belirtilere dayanmalıdır. İşlemler 3 kategoriye ayrılmıştır ve Tablo 14.6'da özetlenmiştir.

**Tablo 14.6 Bel ağrısına cerrahi yaklaşım**

<i>İşlem</i>	<i>Yorumlar</i>
<b>Disk ameliyatlari</b> Laminektomi	Eskiden, disk prolapsusunda standart cerrahi tedavi idi. Bazı spinal pratiklerde tartışmalı işlemler günümüzde artmıştır büyük santral diskle birlikte olan kauda equina sendromu haricinde. Daha az invaziv işlemler yerini almaktadır
Mikrodiskektomi	Sadece prolapsus olmuş serbest fragmanları uzaklaştırır. Diskin geri kalanı korunmuş olur, lomber spinal mimaride minimal bozulma fakat yeniden prolapsus olma riski yüksek. Daha fazla diskin uzaklaştırılması yeniden prolapsus riskini azaltır fakat anatomiyi bozar End-plate kollapsı ve faset eklemlerine binen yükün artması ile postoperatif ağrı artar
<b>Kemiksi tuzaklar için işlemler</b> İntersegmental dekompresyon	İnferior ve superior laminaların uzaklaştırılmasını, medial fasetektomi ve foraminotomi içerir. Spinal hareketlilikte belirgin bozulma olmadan spinal stenoz için gerekli olan dekompresyonu sağlar. İnstabilite riskini minimize etmeye yardımcı olur. Disk prolapsusu olsun ya da olmasın spinal stenoz vakalarında kullanılır.
Foraminotomi	Genellikle dejeneratif hastalıklarda oluşan osteofitlerin neden olduğu kök kanalı stenozunda endikedir
<b>Spinal instabilite için füzyon</b>	Tanımlama ve tanı üzerinde mutabık kalınmadığı durumlarda, sonucu tayin ederken füzyonun cerrahi metodu (kemik greftleri, enstrümantasyon, vs) veya yaklaşım (posterior veya anterior) muhtemelen hasta seçiminden daha az önemlidir. Füzyon sağlamlığı ve ağrı kontrolü arasında zayıf bir ilişki vardır.

## SONUÇ

Ağrı kliniklerinde gözlenen durumların birçoğunda ağrı etyolojileri iyi çözümlenmiştir. Böylece tanı ve tedavi için mantıklı bir yaklaşım elde edilmiştir. Birçok ağrı klinisyeni bel ağrısıyla, diğer kronik ağrılı durumlardan daha sık karşılaşır. Buna rağmen, hala hastalarda niçin bel ağrısı olduğunu bilmiyoruz ve semptomların çeşitliliğini açıklayan bir hipotez yoktur. Anamnez ağrıya anatomik kaynaklı faktörlerin neden olabileceği yönünde bulgular saptanabilir. Fakat bu anatomik yapılara odaklanan tedaviler sıklıkla başarısız olmaktadır. Hastalar etkinliği kanıtlanmamış ve semptomlarda düzelleme sağlamayan birçok prosedüre maruz kalmaktadır. Bel ağrısının kompleks doğası nedeniyle, en yararlı tedavi yaklaşımı multi disiplinler olmalıdır. Bel ağrısı tedavisi araştırılması gereken bir alandır. Öyle ki faydalanması muhtemel hastalar doğru bir şekilde belirlenip, uygun tedavi seçeneğine yönlendirilebilsin.

## BOYUN AĞRISI

Boyun ağrısı, yetişkin popülasyonun 1/10'undan fazlasını etkileyen oldukça sık karşılaşılan bir sorundur. Boyunda kaslar, ligamanlar, faset eklemleri, diskler, non-spinal yapılar gibi ağrıya neden olabilecek birçok yapı bulunmaktadır. Boyun ağrılı hastaların değerlendirilmesinde lomber omurga ağrılarında anlatıldığı şekilde alta yatan sistemik bir hastalığın elenmesi önemlidir. Ek olarak enfeksiyon ya da kanamaya bağlı menenjiyal iritasyon da boyun ağrısına yol açabilir (neredeysen her zaman akutur)

## SERVİKAL OMURGA GÖRÜNTÜLENMESİ

Servikal omurganın fleksiyon ve ekstansiyonda çekilen lateral filmlerini de içeren düz grafileri kemik yapılar, kanal ve foraminal daralmalar hakkında faydalı bilgiler sağlar. Atlantoaksiyal eklem ağzı açık çekilen grafide görülür. Yaşlı popülasyonda servikal spondiloz değişmez bir düz grafi bulgusudur ve gençlerde de yaygındır. Spondiloz derecesi ile ağrı semptomu ilişkisi zayıftır. BT ile miyelografi kemik hastalıklarının doğası hakkında daha fazla bilgi verir ve disk ve nöral yapıları daha iyi gösterir fakat son zamanlarda MRG BT'nin yerini almaktadır. Özellikle osteofit oluşumu ve disk protrüzyonu gibi MRG anormallikleri nörolojik

olarak semptomsuz hastalarda özellikle yaşlılarda sıklıkla karşımıza çıkan bir bulgudur. Bütün tedavi kararları hikaye, fizik muayene ve görüntüleme teknikleri sonuçları üçlüsüne dayanılarak verilmelidir.

## SERVİKAL SPONDİLOZ

Servikal omurganın dejeneratif hastalıkları oldukça sıktır. 50 yaş üzerinde neredeyse değişmez bir radyolojik bulgudur fakat çoğu semptom vermez. Lomber omurgada olduğu gibi burada da düz grafi bulguları ile ağrının ciddiyeti arasında hiçbir ilişki yoktur. C5/6 ve C6/7 en sık etkilenen düzeylerdir. Semptomatik hastalarda genellikle tutukluk ve servikal omurga hareket kısıtlılığı gözlenir. Boyun ağrısının faset eklemlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Radikülopati veya myelopati yoksa basit oral analjezikler (NSAII) ilk etapda uygulanan tedavi olmalıdır. Kaslarda tetik noktalar genellikle vardır ve bu noktalara enjeksiyon semptomlarda düzelmeye sağlayabilir. Ağrının gelişiminde faset eklemlerin öngörülen rolü yüzünden servikal faset eklem enjeksiyonları/denervasyonlarının yararlı olacağı düşünülmüştür. Fakat lomber faset eklem prosedürlerinde olduğu gibi işlemin etkinliğine dair tartışmalar sürmektedir. Radikülopati olmayan olgularda servikal epidural enjeksiyonlar da tartışmalıdır. TENS veya akupunktur yararlı olabilir.

## SERVİKAL RADİKÜLOPATİ

Servikal sinir kökleri dejeneratif kemik büyümeleri veya disk protrüzyonu sonucu basıya uğrayabilirler. Koldaki semptomlar lomber disk hernisi sonrası bacaklarda gözlenenlere benzer. Bu semptomlar, boyun ve genellikle unilaterale olan kol ağrısı ve etkilenen kolda parastezi, his kaybı ve kuvvetsizlik şeklindedir. C5/6 ve C6/7 en sık servikal disk prolapsusu gözlenen seviyelerdir. Semptomlar kendiliğinden geçebilir akut başlangıçlı disk prolapsusunu düşündürmelidir. Yavaş başlayan semptomlar ise olasılıkla osteofit oluşumuna sekonderdir. Semptomlar kendiliğinden geçebilir. Cerrahi olmayan yaklaşımlar içinde servikal traksiyon, fizyoterapi ve TENS vardır. NSAII, basit oral analjezikler ve ağrının nöropatik karakteri varsa antidepresanlar ve antikonvülsanlar kullanılabilir. Tekrarlayan motor ve sensoral semptomlar veya ağrının konservatif metodlar ile kontrol altına alınmadığı durumlar için dekompresif cerrahi endikedir.

### SERVİKAL MİYELOPATİ

Bu durum da dejeneratif kemik büyümelerini veya disk hernisini takiben görülebilir. Semptomlar sınırsız gelişebilir. Alt ekstremitelerde üst motor nöron semptomları özellikle yürüyüş bozuklukları, güçsüzlük ve arasıra da mesane disfonksiyonu görülür. Kollarda karşılaşılan semptomlar karıncalanma kuvvetsizlik ve sakarlıktır. Fizik muayenede 4 ekstremitede spastisite ile karşılaşılabılır. Miyelopati kendiliğinden çok az düzelleme olasılığı olan genellikle progresif eğilim gösteren bir sorundur. Erken dekompresif cerrahi semptomlarda düzelleme sağlayabilir.

### OKSİPİTAL NEVRALJİ

Bu terim, özellikle C2 kökü posterior dalı ile ilgili olarak major oksipital sınırın dağılım alanında oksipital bölge ve üst boyun bölgesinde ortaya çıkan rekürren ağrıyı ifade eder. En sık C1/2 spondilitik hastalık varlığında görülür. Ağrı genellikle uzun süreden beri devam eden, tek taraflı genelde oksiputda hissedilen ve verteks veya temporal bölgeye yayılan ağrı şeklindedir. Özellikle boyun hareketleri sırasında artan batıcı ağrı vardır. Fizik muayenede sinir genellikle oksiputda hassastır ve perküsyonu ile dağılımı boyunca parastezi oluşur. Anormal duyuşal fenomenler görülebilir. Genellikle lokal anestezi ve depo steroidlerin kullanıldığı ve birçok kez tekrarlanan oksipital sinir bloklarına iyi yanıt verir. Sinire kriyoterapi uygulaması uzun süreli analjezi sağlar. Farmakolojik olarak NSAİI ve antinevraljiler kullanılabilir.

### WHIPLASH YARALANMASI

Bu terim hakkında dikkate değer tanısız kafa karşıklığı mevcuttur fakat genellikle motorlu taşıt kazalarında kafanın akselerasyon güçlerine maruziyeti ile meydana gelen hasarları tanımlar. Boyun yapıları önce şiddetli hiperekstansiyon ve takiben hiperfleksiyona maruz kalır. Baş anatomik pozisyonunda değilse ve güç taşıtın uzun eksenli boyunca taşınmışsa lateral fleksiyon ve rotasyon hasarı oluşabilir. Kas, ligaman, faset eklem ve disk hasarı ile sonuçlanabilir. Bu durum oldukça sıktır ve bu tür kaza geçiren hastaların 1/5'inde görülür. Genellikle 30-50 yaşları arasında sıktır. Prevelans çalışmaları cinsiyetler arasında fark olmadığını fakat

diğer motorlu taşıt kazaları ile karşılaştırıldığında kadın hakimiyetinin olduğunu göstermiştir. Erken semptomlar arasında boyun, omuz ve oksipital ağrı ve daha nadiren başağrısı, görme bozuklukları, kulak çınlaması ve kognitif bozukluk yer alır. Fiziksel belirtiler içinde servikal omurga hassasiyeti ve eklem hareket açıklığında azalma vardır. Nörolojik belirtiler nadiren vardır ve hasarın daha ciddi olduğuna işaret eder. Görüntüleme çalışmaları genellikle faydasızdır. Whiplash yaralanması geçiren çoğu hasta iyileşir. Kalıcı semptomların (whiplash sendromu) ne oranda gelişeceğini belirlemek zordur. Fakat muhtemel bu oran % 10 civarındadır. Kalıcı semptomlar genellikle boyun ağrısı, tutukluk ve başağrısıdır. Hastalar belirgin psikolojik sıkıntı içindedirler fakat bu durumun devam eden ağrının bir sonucu olup olmadığı bilinmemektedir.

Erken whiplash'in tedavisinde geleneksel olarak basit oral analjezikler, NSAİİ, servikal boyunluk, fizyoterapi, tetik noktalara enjeksiyon ve TENS uygulanabilir. Bu tedavilerin hastalığın doğal hikayesinde ne ölçüde değişikliğe sebep olduğu bilinmemektedir. Kronik whiplash sendromlarının tedavisi ile ilgili iyi randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Epidural steroid enjeksiyonları, servikal faset eklem enjeksiyon ve denervasyonları sıklıkla uygulanmaktadır fakat etkinlikleri tartışmalıdır. Benzer şekilde TENS, trisiklik antidepressanlar ve antikonvülsanların da dahil olduğu farmakoterapinin kullanımı da anekdotal bir desteğe sahiptir. Multidisipliner ağrı tedavi programlarının bir parçası olarak davranışsal terapi hastanın semptomları ile daha iyi şekilde baş etmesi ve fonksiyonların iyileştirilmesinde yardımcı olabilmektedir.







# KAS AĞRILARI

Fibromiyalji  
sendromu 282  
Miyofasyal ağrı  
sendromu 284

Kaslardan kaynaklanan çok sayıda kronik ağrı sendromu vardır. Bunlardan önemli olanları fibromiyalji sendromu(FMS) ve miyofasyal ağrı sendromu(MAS)'dur. Bu iki hastalıkta ortak olan birçok özellik vardır.

## FİBROMİYALJİ SENDROMU

Fibromiyalji generalize kas ağrısı, hassas noktaların varlığı, tutukluk ve uyku düzensizliği ile karakterize bir kronik ağrı bozukluğudur. Kadınlarda erkeklerden 10 kat daha fazla görülür ve genellikle 30-50 yaş arasında siktir. Fibromiyalji tanısı için spesifik ve sensitif kriterlerin kullanımı bu durumun tanınmasını fark edilir şekilde kolaylaştırmıştır. (Tablo 15.1)

### KLİNİK ÖZELLİKLER

Tanısal kriterlere ek olarak FMS hastalarında halsizlik, tutukluk ve düzensiz uyku kalıpları gibi diğer başka özellikler de vardır. FMS özellikleri otoimmün hastalıkları olan kişilerde de görülebilir ö: romatoid artrit, SLE, raynaud hastalığı ve hipotiroidizm

#### Ağrı

Ağrı yaygındır ve genelde kas ağrısı olarak tariflenir. Kalıcı olma eğilimindedir ve ağrı bölgeleri değişmez. Ağrı ve tutukluk distalden çok proksimalde görülür. Bel, boyun, omuz, ve kalçalar sıklıkla ağrılı olan bölgelerdir.

#### Hassas noktalar

Hassas noktalar fibromiyaljinin tipik özelliklerinden biridir ve tetik noktalarından farklıdır. Hassas noktaların palpasyonu lokal ciddi ağrı oluşturur. Kas içindeki nodül veya bandlarla ilişkili değildir.

#### Uyku bozuklukları

Hastalar uykuya dalmakta veya gece boyunca uyku halinde kalmakta bir sorun yaşamazlar ama sabahları yorgun, tazelenmemiş bir şekilde uyanırlar. Anormallik non-REM uykusu sırasında gerçekleşir. Normal non-REM uykusunda EEG kayıtları 0.5-2 Hz frekansta  $\delta$  dalgaları gösterir. FMS hastalarında bu kalıp 7.5-11 Hz frekansta daha hızlı  $\alpha$  dalgaları tarafından bölünmüştür.

**Tablo 15.1 Amerikan Romatoloji Derneği (ARA)'nın 1990 fibromiyalji tanı kriterleri****1. Yaygın ağrı hikayesi**

Tanım: aşağıdakilerin hepsinin varlığında ağrı yaygın olarak kabul edilir: vücudun sol tarafında ağrı, vücudun sağ tarafında ağrı, belin üst tarafında ağrı, belin alt tarafında ağrı. Ek olarak aksiyal iskelet ağrısı (servikal omurga veya ön göğüs veya torasik omurga veya bel) mutlaka olmalıdır. Bu tanımlamaya göre omuz ve kalça ağrısı her etkilenmiş alan için ağrı olarak düşünülür. Bel ağrısı ise alt bölüm ağrısı olarak değerlendirilmelidir.

**2. Parmakla palpasyonla 18 hassas noktanın 11'inde ağrı**

Tanım: 18 hassas nokta bölgesinin en az 11'inde palpasyonda ağrı mutlaka olmalıdır.  
 Oksiput: çift taraflı, suboksipital kas inversiyosunda  
 Alt servikal: çift taraflı, C5-C7 intertransvers aralığın ön kısmı  
 Trapezius:çift taraflı, kas üst sınırının orta noktası  
 Supraspinatus: çift taraflı, spina skapula medial kenarı  
 İkinci kaburga: çift taraflı, kostokondral birleşim noktası üst laterali  
 Lateral epikondil: çift taraflı, epikondil 2 cm distali  
 Gluteal: çift taraflı, kalçanın üst dış kadranda kas anterior kıvrımında  
 Major trokanter: çift taraflı, trokanterik çıkıntı arkası  
 Diz: çift taraflı, eklem proksimalinde medial yağ yastığı

Parmak palpasyonu 4 kg kuvvette yapılmalıdır. Hassas noktanın pozitif olarak kabul edilmesi için hasta palpasyonun ağrılı olduğunu söylemesi gereklidir.

Not: Tanı için hastalarda her iki kriter varsa fibromiyalji olduğu söylenir. Yaygın ağrı en az 3 aydan beri var olması gereklidir. İkincil klinik bozuklukların varlığı fibromiyalji tanısını elemez.

Sağlıklı gönüllülerde non-REM uykusu bozulduğunda EEG'de benzer bulgular ve kas yorgunluğu-ağrısı hassas noktaların gelişimi gözlenir. Bu uyku bozukluklarının fibromiyalji ağrısının bir nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz açık değildir.

---

### PSİKOLOJİK ETKİLER

Depresyon ve anksiyete bozuklukları FMS hastalarında normal kontrollerden daha sıktır. Fakat diğer ağrı sendromlarında görüldüğünden daha sık değildir. Irritable barsak sendromu, kronik yorgunluk sendromu, dismenore, premenstrüel sendrom gibi psikolojik bileşeni var olduğu düşünülen birbirleri ile ilişkili durumlarla iç içe olabilir.

---

### PATOFİZYOLOJİ

FMS'nin etyolojisi net değildir. FMS hastalarının kaslarında çeşitli histolojik değişimler tanımlanmıştır. Bunlar arasında dejeneratif özellikler ve mitokondrial anormallikler de vardır. Doku hipoksisisi, ATP üretiminde değişiklikler ve kas kan akımında anormallikler tanımlanmıştır. Fakat bu bulguların geçerli olup olmadığı bilinmemektedir. Benzer olarak çeşitli nöropeptit değişiklikleri bildirilmiştir. Bunlar arasında özellikle serotonin ve öncülü triptofanda ki azalma dikkat çekicidir. Substance P'nin rolü net değildir: FMS hastalarının SSS'ında artmış düzeylerde bulunmuştur. Çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikte olması, immün sistemin de işin içinde olduğunu düşündürmüştür fakat gene bulgular tutarsızdır.

---

### TEDAVİ

Her ne kadar FMS tanısı kabul edilebilir bir doğrulukta konulsa da, hastalığın tedavisi hala sorundur. Hastaların sadece %5'inde semptomlar tam düzelerken geri kalanında ağrı tedaviye rağmen devam eder. Terapi Tablo 15.2'de özetlenmiştir.

---

### MİYOFASYAL AĞRI SENDROMU

Miyofasyal Ağrı Sendromu (MAS) lokalize bir ağrı bozukluğudur. Hastalar genellikle vücudun tek bir çeyreğinde ağrı ve hassasiyet tanımlarlar( veya daha da lokalize ör: tek bir kas). Lokalize

Tablo 15.2 Fibromiyalji sendromu tedavisi

Yönetim	Yorumlar
<b>İlaçlar</b>	
Antidepresanlar <i>Amitriptilin</i>	Çalışmalarda bazı semptomlarda iyileşme olduğu gösterilmiştir. Terapötik etkisi uyku üzerindeki etkileri ile ilişkilidir- REM baskılanmasına ve non-REM uykusunun uzamasına neden olarak düzensiz uyku kalıplarında iyileşme sağlar Daha az literatür mevcuttur fakat faydalı olabilir
<i>Dotiepin</i>	Yararlıdır
<i>Fluoksetin</i> Fenotiazinler	Uyku bozukluğunu düzeltir fakat yan etkileri yüzünden sınırlı kullanım
NSAİİ ve steroid	Plasebodan daha faydalı değildir
<b>Enjeksiyon terapisi</b>	
Rejyonel sempatik blok ör: stellate ganglion bloğu	Hassas noktaları ve ağrıyı azaltabilir. Muhtemelen kas kan akımını artırarak veya hiperaljeziyi düzenleyerek iş görür. Ağrının yaygın olmasından dolayı sınırlı bir kullanımı vardır
Hassas nokta enjeksiyonları	Lokal anestezi steroid ile birlikte veya tek başına enjekte edilebilir. Hastalar birçok hassas noktaya sahiptirler o yüzden pratik değildir.
<b>Fitness çalışmaları</b>	Aerobik kardiyovasküler fitness çalışmalarının esneme egzersizleri ile karşılaştırıldığında hem objektif hem de subjektif iyileşme sağlayabildiği gösterilmiştir. Hassas nokta sayısını azaltabilir.
<b>EMG biyofeedback</b>	Açık çalışmalar tutukluğu ve hassas nokta sayısını azaltabileceğini ortaya koymuştur. ACTH ve endorfin üzerinden etkili olabilir.
<b>Kognitif davranışsal terapi</b>	Multidisipliner yaklaşım egzersiz, biyofeedback vs ile gevşeme ve kognitif teknikleri birleştirir. Birçok psikolojik değişkende örneğin afektif bozukluklar, kontrol duygusu ve fonksiyonel kapasitede iyileşmeler sağlar.

hassasiyet alanları ele gelir. Bunlar kas nodülleri veya gergin bandlar içinde bulunur. Lokalize hassasiyete tetik noktaları(TN) denir ve MAS'un tipik özelliğidir. TN'larının palpasyonu tipik olarak yayılan ağrıya ya da daha nadiren de duyuşal değişikliklere yol açar. Ek olarak, lokal kas seğirme cevabı ortaya çıkabilir. Seğirmeler hem görülebilir hem de elektriksel olarak kaydedilebilir.

## KLİNİK ÖZELLİKLER

FMS'de olduğu gibi bu durumda kadınlarda erkeklerde olduğundan daha sık görülür (3:1). MAS için tanı kriterleri Tablo 15.3'de tanımlanmıştır. Fakat FMS'den farklı olarak spesifite ve sensitivitesi belli değildir.

TN'lar ağrı şikayeti olmayan normal bireylerde de görülebilir. Tanıyı koyabilmek için 5 majör kriterin tümü ve minor kriterlerden en az biri var olmalıdır.

## PATOFİZYOLOJİ

FMS'de olduğu gibi burada da altta yatan patoloji açık değildir. Anahtar olay muhtemelen travma, aşırı kullanım veya anormal postür sonucu gelişen lokal kas hasarıdır. Birçok patofizyolojik süreç öne sürülmüştür. Bunlar arasında iskemik kas spazmu, kas içiği aşırı aktivitesi ve motor son plakta aşırı aktivite sayılabilir.

## TEDAVİ

MAS tedavisi ile ilgili çok az sayıda iyi çalışma vardır ve çoğu terapi anekdotal temellidir. Tedavinin ana dayanakları TN'larının inaktivasyonu ve katkıda bulunan faktörlerin uzaklaştırılmasıdır. Bu tedaviler tekrarları önlemek için egzersiz ile birlikte uygulanmalıdır. Botulinum toksin tip A (BTX\_A) motor son plaklarında asetil kolin salınımını inhibe eder ve spastisitinin tedavisinde kullanılır. MAS hastalarında kas gevşemesini sağlar.

**Tablo 15.3 Miyofasyal ağrı sendromu için tanı kriterleri**

<i>Majör kriterler</i>	<i>Minör kriterler</i>
Bölgesel ağrı şikayeti	Tetik noktanın basınçlı palpasyonu ile ağrı şikayeti ve /veya duyuşsal değişikliğin ortaya çıkması
Tetik noktalardan belirli bir alana yansıyan ağrı ve parestezi	Gergin banttaki duyarlı noktanın palpasyon ve iğne batırma sırasında neden olduğu lokal seçirme yanıtı
Erişilebilen kaslarda palpabl gergin bant	Duyarlı noktanın enjeksiyonu veya kasın gerilmesi ile ağrının azalması
Gergin bant boyunca bir noktada aşırı hassasiyet	
Ölçülebilen hareket açıklığında azalma	



Diğer kronik ağrılı durumlarda olduğu üzere psikolojik tedavi önemli bir rol oynar. Anahtar tedavi noktaları Tablo 15.4'te özetlenmiştir.

MAS'ın tedavisi yıllar alabilir fakat prognozu FMS'den daha umut vericidir.

**Tablo 15.4 Miyofasyal ağrı sendrom tedavisi**

<i>Yaklaşım</i>	<i>Yorumlar</i>
<b>Tetik noktaların inaktivasyonu</b> Karşıt stimülasyon	Germe ve sprey tekniği: soğutucu sprey uygularken musküler TN'ların pasif gerilmesi esasına dayanır. TN hassasiyetini ve yansıyan ağrıyı azaltır. Diğer teknikler arasında TENS, masaj, ultrason ve buz torbaları vardır.
Tetik noktası enjeksiyonları	TN'sının mekanik olarak harabiyeti enjekte edilen maddeden daha önemlidir. Lokal anestezi madde enjeksiyonu kuru iğnelemeden daha konforludur ve depo steroid preparatları ile birlikte enjekte edilebilir. Tekrarlayan enjeksiyonlara ihtiyaç vardır. Hareket açıklığı ve egzersiz toleransı artar. Akupunktur TN'ları ortadan kaldırılabılır. Botulinum toksin tip A faydalı kas gevşemesi sağlayarak fizyoterapiye imkan verir
<b>Olumsuz etkenlerin uzaklaştırılması</b>	Kasın aşırı kullanımı, travma, uzun süredir devam eden spazm, ve kötü postür TN gelişimine katkıda bulunabilir. Evde ve iş yerindeki risk faktörleri tespit edilir ve ortadan kaldırılır. Skolyoz, bacak boyundaki kısalıklar gibi mekanik anormalliklerin düzeltilmesi semptomlarda düzelmeye sağlayabilir.
<b>Psikolojik yaklaşımlar</b>	Psikolojik faktörler morbititenin çoğundan sorumlu olabilir. Multidisipliner kognitif davranışçı yaklaşım MAS'da en iyi sonuçları sağlayabilir.



# SKAR AĞRISI

Patofizyoloji 290  
Klinik Özellikler 290  
Tedavi 291

İyileşme gerçekleşikten sonra cerrahi skarlarda ağrı persiste edebilir. Sıklıkla sorun yaratan skarlar genellikle alt abdomende örneğin inguinal herniorafiyi, sezaryen Pfannenstiel kesilerini, jinekolojik işlemleri veya apendektomiyi takiben görülür. Herhangi cerrahi ya da travmatik skar kalıcı ağrıya neden olabilir ve yerleşimi ne olursa olsun tedavi benzerdir.

---

### PATOFİZYOLOJİ

Ağrı intermitent sinir veya kas kompresyonu ile ilişkili mekanik etkinin veya implante edilmiş olan yabancı cismin lokal irritasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Re-eksplorasyon gerekebilir ama bu daha ileri skarlaşmaya neden olabilir.

Sorun kendini ameliyat sırasında oluşmuş sinir hasarını takiben bir nöropatik ağrı formunda gösterir. Bu periferel ve santral hipereksitabiliteye ve beraberinde hiperaljezi ve allodiniye yol açabilir. Ek olarak sıklıkla primer afferent sinir hasarında sempatik aktivite artışı ortaya çıkabilir ve kendini deri renginde, kan akımında değişiklikler ve skar yakınında anormal sıcaklık sensitivitesi ile gösterir.

---

### KLİNİK ÖZELLİKLER

Ağrı skara komşu alanda hissedilir fakat geniş yayılım gösterebilir. Genellikle keskin veya vurucu doğadadır ve hareketle alevlenir. Öksürme, hapsirme veya gerilme ile semptomlar kötüleşebilir. Sıcaklığa duyarlılık ilişkili otonomik disfonksiyonu yansıtabilir. Fizik muayenede skar genellikle iyi iyileşmiş görünür fakat keloid oluşumu da görülebilir. Palpasyonla skarın bir bölümünde veya tamamında hassasiyet olabilir. Dikkatli bir palpasyon nöromayı açığa çıkarabilir. Komşu cilt alanlarında hiper veya hipoaljezi, duyu kaybı veya allodini saptanabilir.

**TEDAVİ**

Tablo 16.1'de özetlenmiştir.

**Tablo 16.1 Skar ağrı tedavisi**

<i>Tedavi</i>	<i>Yorumlar</i>
<b>Enjeksiyon terapisi</b> Lokal infiltrasyon <i>Lokal anesteziik +/- depo steroidler</i>	Başarılı enjeksiyonlar daha uzun süreli ağrı kontrolü sağlarlar. Üç enjeksiyondan fazlası ile elde edilen kazanç çok azdır.
<i>Nörolitik(%6 fenol veya saf alkol)</i>	Lokal anesteziik bloklar etkili fakat geçici bir ağrı kontrolü sağlayabilir. Sonuçlar genellikle hayal kırıklığı yaratır.
<b>Nörodestrüktif işlemler</b> (kriyoterapi/RF lezyonlama)	Lokal anesteziik bloklar etkili fakat geçici bir ağrı kontrolü sağlayabilir. Tetik noktalarının doğru tespiti gereklidir.
<b>Cerrahi eksplorasyon</b>	Mekanik ağrı nedenlerinden şüphelenildiği durumlarda yararlıdır
<b>Farmakoterapi</b> Konvansiyonel analjezikler (NSAİ/opioidler)	Genellikle etkisiz
Amitriptilin	Muhtemelen en iyi ilk basamak tedavi
Antikonvülsanlar	Eğer keskin ağrı varsa yararlı olabilir
<b>TENS</b>	Allodini veya hiperestezi yoksa yararlıdır
<b>Psikolojik destek</b>	Skarın derecesine bağlı olarak önemli psikolojik bileşen



# NÖROPATİK VE SANTRAL AĞRI

Nöropatik ağrı	294
Fantom ağrısı	300
Postherpetik nevralsi	303
Kompleks bölgesel ağrı sendromu	309
Santral ağrı	312
Santral post-stroke ağrı	313
Spinal kord yaralanma ağrısı	314

Ağrı afferent girdi yokluğunda sinir sisteminden kaynaklanabilir (non-nosiseptif ağrı). Geleneksel olarak periferel sinir sistemindeki bir lezyon ya da disfonksiyon ile ilişkili ağrıya da **nöropatik ağrı** ve santral sinir sistemi içinde oluşan ağrıya da **santral ağrı** denir. Klinik pratikte sinir sistemi hastalığı olan bireyler karşımıza karışık bir tablo ile gelirler. Periferel sinir hasarı santral sinir sistemi içinde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar ve kabul edilen ağrı mekanizmalarının çoğu her iki durumda da ortaktır. Travma, veya cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, vasküler bozukluklar, enfeksiyon, diabet, AIDS veya malignansiler gibi birçok durum sinir sistemi hasarına yol açabilir. Belirgin bir sinir hasarı olmayan çeşitli kronik ağrı sendromlarının nöropatik bileşeni var gibi görünmektedir. Santral ağrının tedavisi genellikle nöropatik ağrı literatüründen çıkarsanmıştır.

## NÖROPATİK AĞRI

### KLİNİK ÖZELLİKLER

Sinir dokusu disfonksiyonunun doğası ne olursa olsun, nöropatik orijinli ağrıda tanımlanan çeşitli karakteristik semptomlar vardır:

- **Spontan ağrı** (aşıkarak periferel uyaran yokluğunda) paroksizmal veya devamlı olabilir. Ağrı deriden (yanıcı, iğneleyici, keskin), kasta veya kemikten (sızlayıcı, krampli, zonklayıcı) kaynaklanan ağrı gibi tanımlanır. Elektrik şoku benzeri vurucu ağrı siktir.
- **Uyarılan ağrılar**
  - Allodini: Ağrılı olmayan uyarımı takiben ağrı
  - Hiperaleji: Ağrılı uyarımı takiben anormal ciddiyette ağrı
  - Hiperpati: Duyusal eşığı artmış alanda artmış ağrı (ağrı ağrılı veya ağrısız uyarımı takiben gelişebilir)

### PATOFİZYOLOJİ

Sinir hasarı birçok periferel ve santral etkilere yol açabilir.

### SİNİR HASARININ PERİFEREL SEKELİ

- Periferel nosiseptörlerin sensitizasyonu, aktivasyon eşik değerinin düşmesi ve eşik değeri üzerindeki uyarıya artmış cevap



- Ektopik impuls üretimi, hem A $\delta$  ve C lifleri hem de dorsal kök ganglionun da oluşur. Sinir kesisini takiben nöromata içinde spontan elektriksel aktivite oluştuğu gösterilmiştir. Inkomple sinir hasarları mikronöromata oluşumuna neden olur ö: postherpetik nevralji. Bu etki muhtemelen hasarlı afferentlerde sodyum kanallarının artması ile ilişkilidir.
- Sempatik efferent aktiviteye anormal duyarlılık (Bkz. Bölüm 1)

### (PERİFERAL) SİNİR HASARININ SANTRAL SEKELLERİ

- Spinal kord nöronlarının afferent C lif nosiseptif aktivitesi ile sensitizasyonu. C lif girdileri NMDA tip glutaminerjik sinapsları aktive eder. Çeşitli postsinaptik sekeller azalmış periferel girdiye rağmen güçlendirilmiş bir nosiseptif iletme yol açarlar.
- Spinal kord afferent girdiler üzerine supraspinal kontrolün sinir hasarını takiben afferent girdilerde ki değişikliklerle birlikte değişmesi olasıdır.
- Trofik ve metabolik etkiler santral sinir sisteminde değişiklikleri indükler, bunlar arasında nosiseptif süreçte görevli peptidlerin up veya downregülasyonu ve sinir büyüme faktörlerinde ve normal duyu işlevinde görevli diğer maddelerde azalma

**Hatırlatma:** Nöropatik ağrının klinik özelliklerinin çoğu periferel olaylarca indüklenen MSS değişikliklerinin bir sonucudur. MSS'deki nosiseptif yollarda meydana gelen hasar periferel hasarı takiben oluşan duruma benzer bir klinik tabloya (alodini, hiperpati, spontan ağrı vs) yol açar. Genellikle santral hasar ile ağrının ortaya çıkması arasında (yıllara kadar varan) bir gecikme vardır.

### TEDAVİ

Nöropatik ağrı tedaviye oldukça dirençlidir. Farmakolojik tedavi asıl tedavidir. Fakat hiçbir tedavide başarı garanti değildir.

En sık kullanılan ilaç sınıfları trisiklik antidepresanlar, membran stabilize edici ajanlar ve topikal preperatlarıdır. NMDA kanal blokörleri gibi diğer bazı ilaç gruplarının kullanımına ilişkin mantıklı dayanaklar olmakla birlikte literatürdeki kanıtlar bunu

yeterince desteklememektedir. Opioidler sinir sistemi hasarları ile ilişkili ağrılarda faydalı bir terapi seçeneği olarak ortaya çıkmışlardır. Bu grup ilaçlar Bölüm 3-9'da uzun uzun ele alınmıştır. Burada nöropatik ağrı tedavisinde kullanımlarına ilişkin kısa bir derleme yapılacaktır.

### TRİSİKLIK ANTİDEPRESANLAR

Nöropatik ağrıda trisiklik antidepresanların kullanımı birçok kontrollü çalışma tarafından desteklenmektedir. En iyi çalışılan ve en sık kullanılan ilaçlar ilk nesil ilaçlardır. Bunların arasında amitriptilin, doksepin, desipramin, klomipramin ve dotiepin sayılabilir. Bunların değişik karakterdeki ağrıları (yanıcı, vurucu, sızlayıcı, keskin) ve hem paroksizmal hem de devamlı ağrıları kontrol edebildikleri kanıtlanmıştır. Depresyondaki hastalarının dahil edilmediği ve sadece depresyondaki hastaların dahil edildiği ve ruh halinin dikkatlice değerlendirildiği çalışmalarda bu ilaçların analjezik etkilerinin onların ruh hali değiştirici etkilerinden ayrı olduğu doğrulanmıştır.

Bu ilaçların analjezik etkilerinin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Fakat MSS'inde özellikle serotonin ve/veya noradrenalin başta olmak üzere monoamin uptake'inin blokajı ile ilgili olduğu bilinmektedir. Nosisepsiyon sürecini bu monoaminlerin sinaptik aktivitesini uzatarak değiştirebilir: Böylece spinal korddaki inisi inhibitör aktivite artar. İlaçlar ağrı sürecinde görev alan  $\alpha$ -adrenerjik, H1-histaminerjik ve NMDA reseptörlerini bloke eder: Bunlar aynı zamanda kalsiyum ve sodyum kanalları üzerinde bloke edici etki gösterirler ve  $\mu$ -opioid reseptörlerini zayıf olarak stimüle ederler. Birinci jenerasyon trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, doksepin, klomipramin, ve dotiepin) en iyi çalışılmış olanlardır. Bunlar mikst geri alım inhibitörleridir (ör: hem nonadrenerjik hem de serotonerjik etkileri vardır). Genellikle kullanımlarını sınırlayan yan etkileri arasında: sedasyon, antikolinerjik etkiler özellikle ağız kuruluğu vardır. Kabızlık ve üriner retansiyon daha nadir görülür fakat iyi belgelenmiştir. Bu ilaçların atriyoventriküler ve intraventriküler iletimi yavaşlatma gibi çeşitli kardiyak etkileri bulunmaktadır. Kardiyak yan etkiler önemlidir çünkü bu ilaçların kardiyak ileti bozuklukları olan veya kısa bir süre önce MI geçirmiş hastalarda kullanımını engellemektedir. Seçici monoamin geri alım inhibitörlerinin daha az yan etkiye sahip olacağı umulmaktadır. Seçici noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) ör: desipramine seçici serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) ör: fluoksetin daha iyi bir analjezi sağlamaktadır. Mikst geri alım inhibitörleri bütün seçici gruplardan daha etkindir bu da hem serotonerjik hem de noradrenerjik yolların ağrı algılanmasında ki önemini vurgulamaktadır.

Bu ilaçların başlama dozu düşük olmalıdır ö: amitriptilin 10-25 mg ve her 5-7 günde basamak basamak artırılmıdır, fakat doz ihtiyacı bireysel değışkenlikler gösterir. İlaçlar genellikle gün içindeki sersemliğı azaltmak için günde bir kere yatmadan önce verilmektedir. Hastaların çoğı terapinin ilk birkaç gün¼ sabah kalktıklarında kendilerini sedate hissederler fakat bu yan etkiye 3-4 gün içinde tolerans gelişir. Gün içi uyuklamalar devam ederse ilaç alım zamanını akşamın daha erken saatlerine çekmek gerekebilir. Uyku üzerindeki yararlı etkileri birkaç gün içinde ortaya çıkarken ağrı üzerine etkilerinin ortaya çıkması bir hafta ya da daha fazla sürebilir.

## MEMBRAN STABİLİZE EDİCİ İLAÇLAR

Bu ilaçlar sodyum kanallarını bloke ederek hasarlı sinir dokusunda ektoptik impuls oluşumunu baskılamaktadırlar. Anormal impuls oluşumunu bloke eden dozlar normal elektriksel aktiviteyi baskılamak için ihtiyaç duyulan dozlardan anlamlı bir şekilde daha düşüktürler.

### Antikonvülsanlar

Fenitoin ve karbamazepin trigeminal nevrалji tedavisinde yıllar boyunca kullanılmıştır. Literatürde antikonvülsanların postherpetik nevrалji, trigeminal nevrалji ve ağrılı diyabetik nöropatilerin tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterince kanıt vardır.

#### *Etki mekanizması*

Antikonvülsanların nöropatik ağrının tedavisindeki etkinliklerine dair çeşitli etki mekanizmaları vardır. Bazı ilaçlar birden fazla etki mekanizmasına sahiptirler.

**Fenitoin** ve **karbamazepin** sodyum kanalının frekans-bağımlı blokajı ile nöronal eksitabliteyi azaltmaktadırlar. İntravenöz fenitoin nörojenik ağrının akut alevlenmelerinin tedavisinde faydalı olabilir. Karbamazepin trigeminal nevrалji tedavisinde hala ilk tedavi seçeneğidir. **Okskarbamazepin** daha yenidir, kimyasal benzerliğı olan bir ilaçtır ve daha olumlu yan etki profiline sahiptir. **Lamotrijin**'de sodyum kanalları üzerinde etki gösterir ve muhtemelen bu mekanizma ile de santral nöronal hiperekstitabliteyi ve inatçı ağrıların oluşumunda önemli bir eksitatuvar aminoasit olan glutamatın nöronal salınımını baskılar. **Sodyum valproat** merkezi sinir sisteminde inhibitör aminoasit olan GABA'nın düzeylerini artırır.

**Gabapentinin** voltaj kapılı kalsiyum kanalları üzerinde inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir. Deneysel ağrı modellerinde upregüle olan  $\alpha 2\gamma$  alt ünitesini bloke eder. Her ne kadar gabapentinin kalsiyum kanal akımını düzenlemekte ne gibi bir fonksiyonu olduğu (eğer varsa) bilinmemekte ise de kalsiyumun

hücre içine girişine olan etkileri santral sensitizasyonda rol alan NMDA-reseptörü üzerinden aktive olan olayları bozmaktadır. Etkinliği daha eski ajanlarla karşılaştırılabilir düzeydedir. Fakat uygun yan etki profili, ilaç etkileşimlerinin olmaması dikkate değerdir.

#### *Antikonvülsanların yan etkileri*

Uzun vadeli güvenlik ve toksisite ile ilgili bilgiler bu ilaçları epilepside kullanımından elde edilen deneyimlere dayanmaktadır. Santral sinir sistemi yan etkileri sıktır (uyku hali, sersemlik, ataksi, bulantı, kusma, ve duyu durum değişiklikleri). Döküntüler sıklıkla görülür ve karbamazepin nadiren Stevens-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekrolize neden olabilir. Aynı zamanda karaciğer disfonksiyonu ve kemik iliği aplazisi görülebilir. Bu yüzden düzenli hematolojik takip önerilmektedir. Klinisyenler bu ilaçların diğer ilaçlarla olan etkileşimleri açısından uyanık olmalıdırlar.

#### **Lokal anestezipler ve antiaritmik ilaçlar**

**Intravenöz Lidokain** nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Intravenöz lidokain ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ağrı düzeyinde akut değişiklikler meydana geldiği fakat bu bulgunun ağrı tedavisinde uzun vadeli yansımaları olup-olmadığı belli değildir.

**Meksiletin** lidokainin oral analogudur ve çeşitli kronik (nöropatik ve santral) ağrı modellerinde denenmiştir. Elde edilen sonuçlar çelişkili ve umut kırıcıdır. GIS yan etkileri oldukça yaygındır ve sıklıkla kullanımını sınırlamaktadır.



Nöropatik ağrının gelişiminde değişik mekanizmalar rol oynadığı için kombinasyon tedavisinin kullanılması akla uygundur.

#### **TOPİKAL TERAPİ**

Topikal terapi üzerine çalışmaların çoğu postherpetik nevralji ile ilgilidir. Bununla birlikte, allodinin belirgin olduğu diğer durumlar topikal tedaviden faydalanabilmektedir.

#### **Kapsaisin preparatları**

Kapsaisin kırmızı biberden elde edilen natürel bir üründür. Primer afferent C lif terminallerinden substance P salınımını uyarmaktadır. İlk uygulandığında yanma hissine yol açar. Tekrarlayan uygulamalar ile bu his zamanla substance P düzeyindeki azalmaya bağlı olarak

azalır. Kapsaisin substance P ve diğer nöropeptitleri santral olarak azaltabilir. Kapsaisin İngiltere’de % 0.075’lik preparat şeklinde ticari olarak satılmaktadır. Analjezik etkisinin ortaya çıkması birkaç günü alabilir ve hasta ilk uygulamalarda oluşacak olan yanma hissine karşı önceden uyarılmalıdır.

### **Topikal NSAİİ**

Çeşitli NSAİİ’ler postherpetik nevraljinin tedavisinde kullanılmaktadır. Etkinliği değişkenlik gösterir. Bunlar arasında topikal benzidamin, klorform içinde aspirin ve yapışkan bantlar yoluyla indometasin uygulanması yer almaktadır. Bu ajanların kutanöz nosiseptör bölgelerinde lokal siklooksijenaz inhibisyonu ile iş gördüğü düşünülmektedir. İlave etkileri arasında ise lokal membran stabilizasyonu ve enflamatuvar medyatör reseptörlerinin blokajı vardır. Bu tedavinin etkinliği iyi planlanmış kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir.

### **Topikal lokal anestezi ilaçlar**

Hasarlı periferel sinirler lokal anesteziğin (sodyum kanal blokaj) etkilerine duyarlıdır. Yüzeysel afferentlerdeki ektoptik deşarjların blokajı santral hipereksitabiliteyi önleyebilir. Lidokain/prilokain ve tetrakain topikal preparatlarının kullanımı bu ajanların uygun bir örtücü-kaplama ile uygulanması gerektiğinden zordur. %5’lik topikal lidokain yaması mevcuttur ve postherpetik nevralji tedavisinde sistemik yan etkiler göstermeden etkin olduğu gösterilmiştir.

---

## **OPIOİDLER VE NÖROPATİK AĞRI**

Bu ajanların nöropatik ağrıya etkin olmadığına dair geleneksel inanış artık geçerliliğini kaybetmiştir. Çeşitli ilaç uygulama yolları kullanılarak yapılan randomize kontrollü ve açık çalışmalar bu ilaçların çeşitli nöropatik ağrı durumlarında etkin olabildiğini göstermiştir. Nöropatik ve santral ağrının tedavisinde diğer ilaçlar kadar etkilidirler. Fakat henüz bu endikasyon için tercihli kullanımını destekleyen bir veri yoktur. Eğer bir ilaç yan etkisi veya sınırlı etkinlik yüzünden kullanılamıyorsa yerine alternatif bir opioid preparatı kullanmak yararlı olabilir.

---

## **NMDA RESEPTÖR AKTİVİTESİNİ ETKİLEYEN İLAÇLAR**

Afferent C lif nosiseptif aktivitesi NMDA tip reseptörler üzerinden etkisini gösteren eksitatuvar glutamat ve aspartat nörotransmitterlerinin salınımına yol açmaktadır ve bu da santral hipereksitabiliteye neden olmaktadır.

NMDA antagonizmi bu yüzden faydalı bir analjezik araç olabilir. Lamotrijin ve tiagabin gibi glutamat salınım inhibitörleri teorik faydaya sahiptir ve kullanımı literatürde desteklenmektedir. Klinikte en çok kullanılan NMDA antagonisti ketamin türevi olan fensiklidir. Kısa dönemli sistemik ketamin uygulaması, deneysel olarak oluşturulan akut ağrı ve bazı klinik nöropatik ağrı durumlarında spontan ve uyarılmış fenomenleri azaltmaktadır. Uzun dönemli kullanım zor olabilir çünkü oral uygulamalar ile güvenilir bir doz aralığı sağlanamamaktadır. Fakat bu uygulama şeklinin postherpetik nöraljide faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu uzun uygulamalara ait çok az güvenlik verisi mevcuttur.

NMDA antagonisti olan ilaçlardan biri nöropatik kanser ağrısının tedavisinde intravenöz olarak kullanılan ve antiparkinson ilacı olan amantadin, diğeri ise ağırlı diabetik nöropati tedavisinde kullanılan desktrometorfandır.

---

## DİĞER İLAÇLAR

Nöropatik ve santral ağrıda kullanılacak ilaçlardan biri  $\alpha_2$  adrenoreseptör agonisti klonidindir. Bu ilaç spinal kordda antinosiseptif etki gösterir. Bir diğer ilaç GABA<sub>A</sub> agonisti baklofendir ve antispastik etkisinden farklı bir analjezik etkiye sahiptir. Tizanidin santral etkili bir  $\alpha_2$  agonistidir. Adenozin periferde ve spinal kordda duyuşal haberleşmeyi düzenler, A<sub>1</sub> ve A<sub>2</sub> reseptörler üzerinden voltaj kapılı kalsiyum akımını inhibe eder.

---

## FANTOM AĞRISI

Klasik olarak cerrahi olarak uzaklaştırılmış bir uzuvu ithaf edilen ağrı olarak tanımlanır. Fakat kaza sırasında oluşan amputasyonlar sonrasında da görülebilir. Mastektomi, diş çekimini, gastrektomi ve genital ekzisyonları takiben de fantom ağrısı tanımlanmıştır. Bu durumla oldukça yakın ilişkili bir diğer durumda deafferentasyon ağrısıdır. Brakiyal pleksus kopmaları veya spinal kord hasarlarını takiben bildirilmiştir. Güdük ağrısı fantom deneyimi olmadan izole bir şekilde görülebilir ve genellikle nöroma oluşumuna bağlıdır.

---

## ETYOLOJİ

Fantom ağrısının oluşumunda hem periferik hem de santral mekanizmalar etkilidir.

### Periferel mekanizmalar

Klinik gözlemler periferel olayların fantom deneyimine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bunlar arasında:

- Fantom ve güdük ağrısı arasında güçlü bir korelasyon varlığı
- Güdük üzerine uygulanan basınç fantom duyusunu ortaya çıkarabilmekte veya değiştirebilmektedir
- Bazı vakalarda güdük nöromasına infiltrasyon fantom ağrısını hafifletebilmekte veya ortadan kaldırebilmektedir

Bir ekstremitenin amputasyonu periferel sinir aksonunda kesi sonrası nöroma oluşumuna neden olabilmektedir. Bu nöroma iyon kanal proteinlerinin(özellikle sodyum kanallarının) niteliği ve dağılımındaki değişikliklere bağlı olarak anormal spontan veya uyarılmış impuls aktivitesi oluşturabilmektedir. Hipereksitabilite dorsal kök ganglion hücrelerinde de görülebilmektedir.

### Spinal kord ve beyinde santral mekanizmalar

#### *Spinal kord*

Ağrılı uyarılara uzun süreli-güçlü yanıt oluşturan eksitabilite artışına ve arka boynuza nöronların reseptif alanında değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler NMDA alt grup reseptörler üzerinden eksitatuvar aminoasitler ve nörokinler ile sağlanır. Dorsal boynuzda substantia gelatinoza lamina II deki C lif afferent sonlanmaların dejenarasyonu ve (normalde lamina III ve IV te sonlanan) Aβ mekanoreseptörlerin lamina II'ye filizlenmesi şeklinde yapısal değişiklikler gerçekleşir.

#### *Beyin*

Insanlarda amputasyonu takiben primer somatosensoral ve motor kortekslerde yeniden yapılanma gerçekleşir ve bu değişiklikler amputasyondan hemen sonra görülebilir. Kortikal yeniden düzenlenmenin derecesi algılanan ağrı yoğunluğu ile ilişkilidir ve etkin bir ağrı tedavisini takiben azalır. Bu tip yeniden düzenlemenin kanıtları klinikte kolayca gösterilebilir. Detaylı bir duyu muayenesi ile fantom ekstremitenin somatotropik temsiline göğüs duvarı, güdük veya yüzde olduğu ortaya konabilir.

---

## KLİNİK ÖZELLİKLER

Hemen hemen bütün amputasyona uğrayan bireyler bir çeşit fantom duyusu deneyimini yaşarlar. Ağrısız fenomenler daha yaygındır. Bunlar kaybedilen uzuv bölgesinde rahatsızlık hissinden uzun büyüklüğü, postürü ve sıcaklığının algılanması gibi geniş

spektrumda değişkenlik gösterir. Ampütasyonu takiben fantom ağrısı insidansı %60 gibi yüksek oranlardadır fakat kalıcı ağrılar hastaların takriben %10'unda görülür. Ampütasyondan önce uzun süren ağrılı dönem artmış fantom insidansı ile ilişkili gibi görünmektedir. Hastanın yaşı ve ampütasyon sebebi fantom ağrısı gelişimi açısından daha az önemlidir. Ağrı tipik olarak sıkıştırıcı, ezici veya yırtıcı şeklinde tarif edilmektedir ve sıklıkla el veya ayak ampütasyonları sonrası görülür. Ağrı sıklıkla ampütasyon öncesi deneyimlenen ağrıya eş niteliktedir. Ekstremitenin teleskoplaşması (ampüte el veya ayağın güdüğe yaklaştırılması) semptomlarda azalma ve prognozda iyileşme ile korele gözükmektedir. Nahoş emosyonel deneyimler ağrıyı kötüleştirir.

## TEDAVİ

Fantom ağrısı hakkındaki literatürlerin üçte biri bu durumun tedavisi ile ilgilidir. Bunların birçoğu tanımlayıcı çalışmalar, küçük vaka serileri ve anekdotal bildirimlerdir. Bu yüzden tedaviye pragmatik bir yaklaşım önerilmektedir. Basit, güvenli geri dönüşümlü tedaviler ilk olarak tercih edilmeli fakat etkinliğin sık ve yakın takibi ile gerektiğinde hızlıca diğer seçeneklere geçilebilmelidir.

### Güçük bakımı ve protezler

Güçük protezlerinin hemen kullanılmaya başlanması fantom ağrısının tedavisinde de faydalıdır. Genellikle küçük revizyon ameliyatları eğer gösterilebilir bir küçük patolojisi yoksa fantom ağrısı veya küçük ağrısında faydalı değildir. Fakat eğer lokal bir enfeksiyon, kemik çıkıntıları veya skar içinde nöroma tuzaklanması saptanırsa lokal küçük ameliyatları faydalı olabilir.

### Ayna kutusu

Vertikal yerleşimli bir ayna içeren cihazın kullanımı ile ilgili ilginç gözlemler vardır; hastanın sağlam ekstremitesinin ayna görüntüsü, algılanan fantom pozisyonu ile üst üste bindirilir. Hastaya sağlam uzvun hareketi sayesinde fantomda hareket hissi verilebilmektedir. Küçük bir hasta grubu ayna kutusunun kullanımından fayda görmektedir. Bu kadar basit bir aletin fantom ağrısının uzun dönemli tedavisinde nasıl bir fayda sağlayabileceği net değildir.

### Farmakoterapi

İlaçların rasyonel kullanımı için (etkin ilaç dozları ve maksimum tolere edilen doz) diğer nöropatik ağrı durumları ile ilgili literatürden yararlanılabilir. Kalsitonin kullanımı iyi planlanmış



küçük çalışmalarla desteklenmektedir fakat kullanımı yaygın değildir.

### İlaç dışı terapiler

TENS ve akupunktur fantom ağrı tedavisinde yeri olan yaklaşımlardır. Ampüte uzuv üzerinde TENS elektrodlarının optimum yerleşimi hakkında bir konsensus yoktur fakat kontralateral uzvun stimülasyonu genellikle kullanılmaktadır. Eğer hastanın ampüte uzvu için somatotropik temsili varsa (örneğin göğüs duvarı üzerinde) elektrodlar bu harita bölgesinin fantom uzvuna denk gelen en ağrılı alanına yerleştirilir ve bu yolla fantom uzuvda parastezi sağlanabilir.

Fantom ağrısını geçirmek için kullanılan ayna kutusu oldukça ilginçtir. Fakat bu aletin, ağrı tedavisinde nasıl faydalı olduğu bilinmemektedir. Spinal kord stimülasyonu veya motor korteks stimülasyonu gibi girişimsel tedaviler dirençli vakalara saklanmalıdır. En yaygın kullanılan tedavi şekilleri Tablo 17.1'de özetlenmiştir.

---

## ÖNLEME

1988'de yayımlanan küçük bir çalışmadan preoperatif epidural analjezi alan hastalarda almayanlara göre fantom ağrı insidansının daha düşük olduğu bulunmuştur. Daha yakın zamanlı metodolojik olarak çok titiz olan büyük bir çalışma ise bu teknikle uygulanan analjezinin fantom ağrısını azaltmasının olası olmadığını ortaya koymuştur. Önleyici tekniklerin rolünün netleştirilmeye ihtiyacı vardır.

Önleyici teknik çalışmalarının hayal kırıklığı yaratıcı sonuçlarına rağmen bazı basit tedbirler faydalı olabilmektedir. Hasta olası postoperatif fantom duyuları hakkında uyarılmalıdır ve bu bağlamda hasta operasyon sonrası erken dönemde fantom ağrısı yönünden değerlendirilmelidir. Optimal postoperatif ağrı tedavisi hararetle önerilmektedir ve hastaya bakımının her evresinde güvenilir bir kaynak tarafından bilgi verilmelidir.

---

## POSTHERPETİK NEURALJİ

---

### TANIM

Postherpetik neuralji (PHN) nöropatik ağrının yaygın bir nedenidir. Herpes zoster enfeksiyonunun en sık ve en çok korkulan komplikasyonudur. Eğer ağrı döküntülerin normal

Tablo 17.1 Fantom ağrısı tedavisi

<i>Tedavi</i>	<i>Yorumlar</i>
<b><i>Fiziksel teknikler</i></b>	
Nöroma ekzizyonu/ güdük yeniden biçimlendirilmesi	Bir başka nöromata oluşumu olası
Kriyoterapi/radyofrekans lezyon oluşturma	Güdükte fantom ağrısında olduğundan daha faydalı
Kordotomi	Hatırı sayılır bir beceriye ihtiyaç duyar, daha ileri ağrı oluşturabilir
Dorsal kök giriş bölge lezyonu	Nadiren başarılıdır
<b><i>Lokal anestezi teknikleri</i></b>	
Güdükle infiltrasyonu	Nadiren başarılıdır ve aynı zamanda kısa süre etkilidir
Epidural analjezi	Kısa vadede oldukça faydalıdır fakat kesin tedavi olarak kullanılabilmesi için uzun dönemli spinal ilaç uygulama sistemine ihtiyaç duyar
<b><i>Otonomik sinir sistemi modifikasyonu</i></b>	
Lomber sempatektomi/stellate ganglion bloğu	Bazı vakalarda faydalıdır
<b><i>Konvansiyonel analjezikler</i></b>	
NSAİ	Klinik olarak etkisiz görünmektedirler fakat ilaçların santral etkileri diğer terapilere faydalı adjuvan ilaç olmalarını sağlar
Opioidler	Metine bakınız
<b><i>Diğer ilaçlar</i></b>	
Antikonvülsanlar ör: gabapentin ve trisiklik antidepresanlar ör: amitriptilin	Nöropatik ağrı için ilk basamak tedavi olarak kullanılmalı
NMDA kanal blokörleri ör: ketamin	Bazı hastalarda faydalıdır fakat daha fazla denemeye ihtiyaç vardır
<b><i>Stimülasyon teknikleri</i></b>	
TENS	Basit, güvenli, ve diğer tedavileri etkisini artırır
Spinal kord stimülasyonu	Güdükle ağrısı fantom ağrısından daha iyi cevap verir
Derin beyin stimülasyonu	Etkinliğine dair çok az kanıt vardır
Akupunktur	Etkinliği kontrollü çalışmalarla desteklenmemiştir fakat faydalı olduğu bildirilmiştir
<b><i>Güdükle bakımı ve protezler</i></b>	Metine bakınız
<b><i>Ayna kutusu</i></b>	Metine bakınız
<b><i>Davranış terapisi</i></b>	Diğer tedavilere ek olarak faydalı olabilir

iyileşme zamanından daha uzun süre devam ediyorsa PHN oluşur. Bu durum deri lezyonlarından önce ve lezyonlar süresince mevcut olan akut herpetik nevraljiden ayırt edilmelidir. Ağrı zamanla azalma eğilimindedir (PHN'li olguların sadece % 10-25'inde bir yıl sonra ağrı vardır) Daha evvel PHN döküntülerin belirmesinden sonra 1 ila 6 ay süresince sebat eden ağrı olarak tariflenmekteydi. Akut periyoddan sonra 3 aydan fazla sebat eden ağrı olarak tanımlanması daha uygun olabilir. (veya döküntülerin belirmesinden sonra 4 ay)

---

## INSIDANS

Insidans herpes zoster enfeksiyonu geçirenlerin %10-75 arasında değişmektedir. Gerçek insidans kullanılan terime dayanmaktadır ve belirgin bir şekilde yaşla etkilenmektedir. Bu durum yaşlı hasta popülasyonunda daha yaygındır. Ayrıca bu insidans orta şiddette kısa süreli rahatsızlıktan, uzun süreli dayanılmaz ciddi ağrıya kadar geniş bir klinik spektrumu kapsamaktadır. Evrensel kabul edilen bir tanımının olmaması ve semptomların kendiliğinden geçme eğilim PHN için risk faktörlerinin değerlendirilmesini ve bu durum için tedavilerin karşılaştırılmasını güçleştirmektedir.

---

## PATOFİZYOLOJİ

### Akut herpes zoster

Varisella zoster virüs enfeksiyonu, genellikle çocuklarda, su çiçeği şeklinde ortaya çıkar. İmmün sistemi iyi olan çocuklarda genellikle düşük morbidite ile seyreden hafif bir hastalıktır. Yetişkinlerde primer varisella daha ciddi bir durumdur. İlk enfeksiyonun iyileşmesini takiben virüs dorsal kök ganglionlarında latent formda kalır. Yıllar sonra virüs yeniden aktive olarak herpes zostere neden olur. Virüs reaktivasyonuna neyin neden olduğu bilinmemektedir fakat buna bir enfeksiyon, immün baskılanma veya malignansi neden olabilir. Genellikle tetikleyen bir neden yoktur.

Virüs dorsal kök ganglionunda çoğalır ve sensoral sinirler boyunca distale taşınır ve burada karakteristik dermatomal zona döküntülerini oluşturur. Ağrı döküntülerin belirmesinden birkaç gün önce başlayabilir (preherpetik nevralji) ve deri lezyonları yok olana kadar devam eder. Ağrı künt, keskin, sızlayıcı veya vurucu olabilir. Akut evre boyunca parastezi ve hiperestezi yaygındır. Döküntü ilk başta papülerdir sonra veziküler ve sonra püstüler evreye ilerler. Zona genellikle 4-5 hafta sonra skar bırakarak

kaybolur. Ağrı ve duyuusal bozukluklar genellikle aynı zamanda kaybolur. Lezyonlar en çok torasik dermatomlarda ve tek taraflı bulunurlar. En sık ikinci yer ise trigeminal sinirin oftalmik dalıdır ve özellikle yaşlılarda sıktır ve korneal skarlara neden olabilir. Tek bir dorsal kök ganglionu veya az sayıda komşu ganglion etkilenmiş olabilir ve mikroskop altında hemorajik ve şişmiş halde görünürler. Posterior sinir köklerinde dejenerasyon görülebilir. Nadiren anterior boynuz etkilenebilir ve etkilenen alanda paraliye neden olabilir.

### Postherpetik nevralsi

PHN'li hastalarda yapılan patolojik çalışmalar sinir dokusunda bazı değişiklikleri gösterilmiştir fakat bu değişiklikler inatçı ağrısı olmayan PHN'li hastalarda da görülmüştür. Bulgular dorsal boynuz atrofi, aksonal kayıp ve miyelin kaybı, ve dorsal kök ganglionunda fibroz şeklindedir. Kalın miyelinli liflerde görece bir azalma vardır. İnce miyelinli ve miyelsiz lifler korunmuştur. Kalın liflerle taşınan uyarılarla, ince liflerin aktivitesinin normal modülasyonu kaybolur. Bu inatçı ağrı gelişimini bir ölçüde açıklayabilir.

---

## KLİNİK ÖZELLİKLER

PHN tanısı genellikle kolaydır çünkü zona hikayesi mevcuttur. Akut fazda hissedilen ağrı sebat eder. Tipik olarak devamlıdır ve karakteristik vurucu ve keskin alevlenmeler eşlik ettiği yanıcı ve sızlayıcı ağrı olarak tarif edilir. Ağrıya hiperestezi ve allodini eşlik eder fakat skarların kendisi hipoestezi olabilir. İğlenme sıklıkla belirgin bir özelliktir. Nadiren hastalar deri lezyonları tamamen kaybolmuş olarak bu tipik ağrı ile kliniğe gelebilirler.

---

## TEDAVİ

### Önlemek

Başlangıçta enfeksiyonun antiviral ilaçlarla tedavi edilerek şiddetinin azaltılması, PHN gelişme riskini azaltabileceği yönünde kanıtlar mevcuttur. PHN'nin önlenmesinde kortikosteroidlerin yeri spekülatifdir. Akut herpes zoster ağrısının erken agresif tedavisi PHN gelişimini etkileyebilir. Enfeksiyonun akut fazında amitriptilin kullanımına dair bazı destekler varsa da opioidlerin kullanımını daha mantıklıdır. Çünkü opioidler akut ağrının hem nöropatik hem de nosiseptif bileşenleri üzerine etkili olabilmektedir ve aynı zamanda santral hipereksitabiliteyi de azaltabilmektedir. İyi kontrollü çalışmalar opioidlerin bu bağlamda kullanımının yararlı olabileceğini göstermektedirler.

Tablo 17.2 Postherpetik nevraljinin tedavisi: profilaktik önlemler

Tedavi	Yorumlar
<b>DMSO (dimetilsulfoksid) içinde topikal idoksuridin</b>	Veziküllerin erken iyileşmesini sağlar ve ağrıyı azaltır. Küçük gruplarda yapılan çalışmalarda PHN insidansında düşüş gösterilmiştir fakat büyük gruplarda doğrulanmamıştır.
<b>Sistemik antiviral ajanlar (asiklovir/famsiklovir)</b>	Akut evrede kanıtlanmış fayda, PHN olasılığını azaltması olası
<b>Sistemik kortikosteroidler</b>	Akut fazda kısa dönemli iyileşme sağlar yan etkileri yüzünden uzun dönem kullanılamaması PHN önlemede kullanılabilirliğini azaltmaktadır
<b>Sinir blokları</b>	
Infiltrasyon	Akut evrede salin içinde %0.2'lik triamsinolon'un subkutan infiltrasyonu semptomları azaltmaktadır ve PHN insidansını azaltabilir.
Somatik	Geçici semptomatik rahatlama sağlayabilir fakat muhtemelen PHN insidansını azaltmaz
Otonomik	Sempatik blokaj hemen ağrı kontrolü ve veziküllerin erken iyileşmesini sağlar. Eğer erken uygulanırsa PHN insidansını azaltır
<b>Aşılama</b>	Hala geliştirme aşamasındadır- akut herpes zoster ve PHN üzerindeki etkisi bilinmemektedir
<b>Amitriptilin</b>	Akut fazda ağrı kontrolü için faydalıdır ve PHN insidansını azaltabilir
<b>Opioidler</b>	Yukarıdaki gibi

Profilaktik tedaviler Tablo 17.2'de özetlenmiştir.

### Tedavi

Literatürde PHN için değişik tedaviler bildirilmektedir. Fakat çoğu anektodaldır ve iyi-kontrollü çalışmaların sonuçları genellikle çelişkilidir. Günümüzde tedavinin ana dayanakları opioidler, adrenerjik/serotonerjik antidepresanlar (ör: amitriptilin) ve kapsaisin, lidokain gibi topikal preparatlardır. Bunların kullanım mantığı, önerilen dozları, ve yan etkileri Bölüm 8'de tartışılmıştır. Bunlar ve diğer tedaviler Tablo 17.3 te özetlenmiştir.

Tablo 17.3 Postherpetik nevrалji tedavisi

Tedavi	Yorumlar
<b>İlaç terapisi</b>	
Trisiklik antidepresanlar	Çeşitli kontrollü çalışmalar amitriptilin PHN tedavisinde faydalı olduğunu göstermektedir. İlk basamak tedavi olarak kullanılmalı. Ne kadar erken başlanırsa o kadar faydalı. Diğer trisiklikler ve diğer grup antidepresan ilaçlar daha başarısız
Antikonvülsanlar ör: gabapentin	PHN de etkinliği gösterilmiştir . temel tedavi veya trisiklik antidepresanlar ile birlikte kullanılabilir
<b>Antiaritmikler</b>	
Meksiletin	Klinik çalışmada ümit kırıcı
Ketamin	Teoride mantıklı fakat klinik çalışmalar ümit kırıcı
Opioid analjezikler	PHN de etkinliği gösterilmiştir
<b>Topikal terapi</b>	
Kapsaisin % 0.075 krem	PHN de faydalı birinci basamak tedavi fakat pahalı. İyi planlanmış çalışmalar kullanımını önermektedir
Lidokain yama %5	PHN de etkinliği gösterilmiştir
Topikal NSAİİ	İndometasin veya aspirin benzidaminden daha etkindir
<b>Sinir blokları</b>	
	Hem somatik hem de otonomik bloklar PHN de geçici bir rahatlama sağlar ve muhtemelen uzun dönem tedavi için faydalı değildir.
<b>Diğer tedaviler</b>	
TENS	Nadiren ağrıyı tamamen geçirir fakat kısmi düzelle sağlar. Kullanımına dair kanıtların çoğu anekdotaldır
SKS/DBS(spinal kord stimülasyonu/derin beyin stimülasyonu)	Bu girişimsel teknikler için literatürde çok az kanıt vardır
Akupunktur	PHN de yetersiz sonuçlar
Ameliyat	Destruktif yöntemlerin başarı oranı zayıftır ve kendileri nöropatik ağrıya neden olabilirler. Dorsal kök giriş bölgesinin lezyonlanması bu teknikler arasında en başarılısı gibi görünmektedir
İntratekal metilprednizolon	Bir çalışmada mükemmel bir ağrı kontrolü gösterilmiştir. Uzun dönem güvenlik verilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Postherpetik nevralji takatsiz bırakan bir durumdur ve hastalar ağrı kliniklerinde psikolojik müdahalelerden fayda görebilirler.

---

## SONUÇ

PHN hastalarının yarısı iyileşmektedir, diğer yarısında ise semptomlar sebat etmektedir. Akut fazda önlem alınmanın rolü hala spekülatifdir. Akut enfeksiyon ile tedaviye başlangıç amı arasındaki süre kısa ise başarılı tedavi sonuçları alınabilmektedir. Bu yüzden PHN den isturap çeken hastalara erken ve uygun tedavi başlanmalıdır.

---

## KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMU (KBAS)

Patofizyolojisinde sempatik sinir sisteminin tutulduğu düşündürülen ağrılı semptom paternleri vardır. Bu durumlar sıklıkla ağrılı bölgedeki efferent sempatik aktivitenin blokajı ile düzelir. Birçok nöropatik durum sempatik blokajdan kısmen fayda görür. Bu tür ağrıların sempatik olarak sürdürüldüğü söylenir. Bununla beraber daha spesifik bazı durumlar sensoral, otonomik ve motor semptomlar ile kendini gösterir fakat klinik özellikler ve sempatik blokaja cevap tutarsızdır. Bu tutarsızlık tatmin edici bir sınıflamayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle 1955'te sınıflandırma revize edildi ve günümüzde kompleks rejyonel ağrı sendromları (KBAS) olarak sınıflandırılmaktadır. Çok çeşitli klinik bulgular (yani kompleks) ile kendini göstermesi ve genellikle uzuvların distal bölgelerini etkilemesi (yani bölgesel) yüzünden bu şekilde adlandırılmaktadır.

2 katagori vardır:

- **KBAS tip I:** Eskiden refleks sempatik distrofi denirdi. Ağrılı tetikleyici bir olay (majör veya önemsiz) sonrası gelişir ve bu olay lokal veya uzak olabilir (ör: inme, miyokardiyal enfaktüs)
- **KBAS tip II:** (causalgia) sinir hasarını takiben gelişir (sıklıkla median veya siyatik sinir)

Her iki grupta da semptom ve belirtiler başlatıcı olayın ciddiyeti ve büyüklüğü ile uyumsuzdur.

Her iki grubunda klinik fenomenolojisi ve altta yatan patofizyolojisi benzer olduğu için birlikte tartışılacaktır.

---

## KLİNİK ÖZELLİKLER

(her hasta her semptomu sahip değildir)

**Bölge**

KBAS genellikle bir ekstremitayı etkiler ve genellikle üst ekstremitate tutulumu gözlenir. Nadiren bilateraldir. Ekstremitenin distal bölgesi genel olarak etkilenmiştir yani bir periferik sinirin dağılım alanı ile uyumlu değildir (özellikle KBAS tip II'de). Bununla birlikte yüz veya gövdenin bir tarafı gibi değişik vücut bölgelerinde de KBAS görülebilir.

**Ağrı**

Ağrı zonklayıcı, yanıcı veya vurucu olabilir ve genellikle etkilenen ekstremitede "derin" ağrı şeklinde hissedilir. Genellikle ekstremitenin hareketi ile alevlenir. Lokal veya atmosferik ısı değişiklikleri semptomları kötüleştirir. Ek olarak uyarılmış ağrı (ör: hiperaljezi ve allodini) sık görülür.

**Otonomik disfonksiyon**

Düşündürülen sebepler:

- Cilt kan akımı anormallikleri. Etkilenen ekstremitede sıklıkla renk değişikliği vardır ( kırmızı, mavi, alacalı) ve genellikle etkilenmeyen ekstremiteden daha soğuk veya sıcaktır
- Terleme anormallikleri. Hiper- veya hipohidrotik olabilir.
- Ödem. Yaygın olarak elin veya ayağın dorsumunda oluşur. üstteki deri genellikle parlaktır.

KBAS'ta görülen başka özellikler de vardır fakat tanı için gerekli değildir:

- Motor disfonksiyon: Geç evrelerinde oluşur ve sıklıkla görülür. Özellikle kas güçsüzlüğü ve parezi, kısıtlı eklem hareket genişliği, tremor (postural veya dinamik) ve nadiren distoni görülür.
- Trofik değişiklikler: Bunlarda hastalığın geç dönemlerinde oluşur ve bozulmuş tırnak/saç büyümesi, hiperkeratoz, palmar/plantar fibroz ve distal osteoporozu içerir. Bu özellikler altta yatan motor bozukluklar ile ilişkili olabilir Yani motor disfonksiyon ve trofik değişiklikler arasında kompleks etkileşim olabilir.

**Hatırlatma:** semptom kombinasyonu hastadan hastaya ve aynı hastada da değişik zamanlarda değişkenlik gösterir

**Otonomik disfonksiyon ile ilişkili ağrı patofizyolojisi**

KBAS'ın sempatik blokaj ile yatışabildiğinin gözlenmesi ağrının oluşumunda sempatik sinir sisteminin katılımı olduğunu düşündürmektedir. Ek olarak bu ağrılı durumlar sempatik efferent



yolakların elektriksel uyarımı ile kötüleşmektedir. Günümüzde bu durumların aşırı sempatik efferent aktiviteden değil fakat primer afferentlerin sempatik stimülasyona anormal cevabından kaynaklandığı düşünülmektedir. Takip eden olaylar gerçekleşebilir.

Birincil başlatıcı ağrılı olay periferel ve santral sensitisazyona neden olmakta (Bkz. Bölüm 1) ve spinal kordda sinyal işlenmesi değişmektedir. Hasarlı afferentlerin uyarılma eşliğinin düşmesi ve ektopik impuls oluşumu (muhtemelen sodyum kanallarının ekpresyonu ve dağılımındaki değişiklikler ile sağlanır) ile bu olaylar gelişmeye başlar. Santral olarak nosiseptif uyarılan kolaylaşmış iletimi söz konusudur.

Ek olarak travmatize afferentlerin, duyuusal sonlanmalarında aksonlarında ve dorsal kök ganglionlarında muhtemelen hasara cevap olarak adreno reseptör ekspresyonunda artma sonucu olarak adreno reseptör duyarlılık gelişir. Bu kimyasal sempatik/ duyuusal eşleşme için bir mekanizma sağlar ve sempatik sinir terminallerinden salınan noradrenalin hasarlı duyuusal afferentler üzerinde daha ileri bir sensitisasyon ve impuls oluşumu sağlar. Salınan noradrenalin aynı zamanda presinaptik  $\alpha$ -adreno reseptörler üzerine de etki gösterir ve enflamatuvar medyatörlerin salınımını tetikler ve ağrıyı güçlendirir. Cilt rengi ve ısı değişiklikleri ve tabii ki ödem noradrenaline karşı travma ile indüklenen vasküler düz kas duyarlılığı sonucudur.

Periferel ve santral sensitisasyon spontan ağrıya allodiniye ve hiperaljeziye yol açmaktadır.

## TEDAVİ

Bu durumun tedavisinin temel taşları ekstremitenin normal fonksiyonun restorasyonudur. Farmakolojik ve diğer terapiler bu restorasyona hizmet etmektedir. Fizyoterapi ve iş- uğraşı tedavisi yanı sıra uygun psikolojik desteğin verilmesi diğer girişimlerin etkinliğini arttıracaktır. Nöropatik ağrı sendromlarının tedavisinde kullanılan ilaçlar KBAS'ta faydalıdır fakat bu hasta grubunda ilaç tedavisine ilişkin çok az kontrollü çalışma vardır.

$\alpha$ -adreno reseptör antagonisti fentolaminin (10 dk içinde 5-15 mg) sistematik uygulanması ile sempatik efferent aktivitenin blokajı tanıs ve terapötik prognoz aracı olarak kullanılmaktadır. Fakat bu tedavinin özgüllüğü tartışmalıdır. Guanetidin veya bretilyum ile intravenöz rejyonel sempatektomi eskiden tedavinin köşe taşıydı fakat literatürde bu tedaviler lehine destek çok azdır. Fiziksel rehabilitasyon ile birlikte spinal kord stimülasyonunun KBAS'ta etkin olduğu iyi planlanmış randomize kontrollü

çalışmalarda gösterilmiştir fakat daha basit müdahalelerin başarısız kaldığı durumlar için saklanmalıdır.

## SONUÇ

Bu ağrı durumlarının oluşumunda diğer patofizyolojik mekanizmaların da rolü olabilir ve hastalığın doğal seyri bilinmemektedir. Sempatik sinir sisteminin ağrı üzerine etki mekanizması komplekstir fakat gittikçe daha iyi anlaşılmaktadır. Tedavi çift kör, randomize kontrollü çalışmalara dayalı kanıtlardan çok anektodal deneyimlere dayanmaktadır. Fakat olası patofizyoloji düşünüldüğünde erken mobilizasyon ve sinir hasarının sekellerini hafifleten ilaçların kullanımı mantıklı gözükmemektedir.

## SANTRAL AĞRI

Santral ağrı santral sinir sistemi lezyonu veya disfonksiyonu ile ilişkili bir ağrı olarak tanımlanmıştır. Santral ağrı sıkıtır, inmeyi takiben hastaların %8'inde, spinal kord hasarını takiben hastaların %60'ında ve siringomiyeli veya siringobulbi hastalarının çoğunda görülmektedir. Diğer santral ağrı sebepleri arasında travma, enfeksiyon, metastaz ve arteriovenöz malformasyonlar vardır.

Serebrovasküler lezyonları takiben santral ağrı gelişebildiği en az ikiyüz yıldan beri bilinmektedir. 20. yüzyılın başlarında talamik sendrom terimi bu tarz ağrıların tanımı için kullanılmaya başlanmıştır. Bu terim artık kullanılmamaktadır çünkü:

- Santral ağrıda her zaman talamus katılımı yoktur
- Talamik tutulumu olan hastalarda her zaman ağrı yoktur
- Santral ağrı genellikle spinotalamokortikal yolağın bir kısmının hasarından kaynaklanır.

## PATOFİZYOLOJİ

Santral ağrı için iki mekanizma öne sürülmektedir: deafferantasyon ve disinhibisyon

### *Deafferantasyon*

Afferent uyarılardan yoksun kalan üçüncül ve dördüncül nöronlar (spinal talamik ve talamokortikal) spontan elektriksel aktivite, azalmış aktivasyon eşik değeri ve alıcı alanların genişlemesi gibi

santral hipereksitabilite özellikleri gösterebilmektedirler. Ağrı hücreleri çeşitli şekillerde aktive edilebilir. Bu değişiklikler deafferente arka boynuz nöronlarında tanımlananlara benzer.

#### *Disinhibisyon*

Normal koşullar altında lateral spinotalamik traktus medial yolak üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Kolaylaştırma ve inhibisyon arasındaki dengedeki herhangi bir değişiklik (termal duylulara aracılık eden sinotalamik traktus nöronlarının hasarı sonucu) ağrılı semptomlara yol açabilir.



Hangi hastanın santral ağrı geliştireceğini tahmin etmek mümkün değildir.

### **KLİNİK ÖZELLİKLER**

Kendini çeşitli şekillerde gösterebilir ve neden olan lezyondan bir süre sonra gelişebilir. Hastalar hem spontan hem de uyarılmış semptomlar tariflerler. Ağrı sıklıkla buz gibi dondurucu veya yakıcı olarak tanımlanır fakat hastalar aynı zamanda vurucu, keskin ve sıkıştırıcı gibi terimleri de ağrı tariflemek için kullanabilirler. Ağrının niteliği bazen hastalarca tarif edilemez fakat hoş gitmeyen ve rahatsızlık vericidir. Allodini sıklığı değişkendir, inme geçiren hastalarda sık, multiple skleroz ile ilişkili ağrılarda daha seyrek görülür. Ağrı genellikle süregen ve ciddidir. Yoğunluğunda spontan dalgalanmalar vardır ve hareketle, stresle, duygularla, gürültü ve eksternal ısı ile artar. Dikkatli bir duyu muayenesinde genellikle spinotalamik disfonksiyon saptanır, fakat hafif dokunma duyusu korunmuş olabilir. Santral ağrısı olan hastalar altta yatan hastalıkları ile ilişkili çeşitli nörolojik defisitlere sahiptir. Santral ağrı doğal olumsuz seyir göstermeye meyillidir.

#### **Santral post-stroke ağrı (SPSA)**

Genellikle inmeyi takip eden aylar içinde başlar fakat başlangıcı 3 yıla kadar gecikebilir. İnme geçiren hastaların %8'inde ağrı oluşur. Yavaş yavaş başlar ve kalıcı olma eğilimindedir. Erkekleri kadınlardan daha çok etkiler ve hastalar ortalama inme popülasyonundan daha gençtir. Hastalar somatosensoral kayıplarının olduğu alanlarda veya civarında ağrı hissederler. Yarım vücut ağrısı olabilir veya beyin sapı lezyonları olanlarda yarım yüz ağrısı ve beraberinde kontralateral gövde ve ekstremitede ağrısı olabilir. Muayenede soğuğa ve ağrısız sıcaklığa karşı eşik değerin yüksek olduğu saptanabilir.

**Spinal kord yaralanma ağrısı**

Spinal kord hasarını takiben hastaların yarısında ağrı oluşur ve bu dorsal kolon disfonksiyonunun korunduğu inkomplet lezyonlarda daha ciddidir. Spinal kord yaralanma seviyesine göre ağrı gelişme olasılığı tahmin edilemez. Hastalarda aynı zamanda mekanik instabilite, radikülopati veya sirenks oluşumu yüzünden de ağrı olabilir. Ağrı genellikle ciddi olarak tariflenir ve bazı hastalar için nörolojik defisitten daha fazla sorun yaratır ve sıklıkla rehabilitasyonu ve işe dönmeyle zorlaştırır.

**TEDAVİ**

Hastalar ve doktorlar için şunları anlamak önemlidir :

- Santral ağrı genellikle tedaviye dirençlidir
- Tedavinin etkili olduğu küçük bir hasta grubu dışında gösterilmemiştir
- Tedaviler ancak kısmi düzelme sağlayabilmektedir
- İlaçlar tedavinin başlıca dayanağıdır

Santral ağrının tedavisi özellikle invaziv terapiler multidisipliner bir anlayış ile uygulanmalıdır. Literatürde tanımlanan tedavilerin çoğu kanıta dayalı değildir ve özellikle ilaçların etkinliği genel nöropatik ağrı literatürüne dayalıdır. Hastalar birden çok tedaviye ihtiyaç duyabilirler. Yaygın olarak kullanılan tedaviler aşağıda özetlenmiştir

**Santral ağrı tedavisi****İlaçlar**

- Trisiklik antidepresanlar
- Antikonvülsanlar ör: gabapentin (nöropatik ağrıda faydalıdır ve bu yüzden santral ağrı için mantıklı bir tercihtir)
- GABA agonistleri ör: baklofen ister oral ister intratekal (daha fazla veriye ihtiyaç duyulsa da kullanımı mantıklıdır)
- Opioidler (santral ağrıda etkinlikleri gösterilmiştir)
- NMDA antagonistleri ör ketamin/amantadin (etkinliği için az kanıt vardır)
- Nalokson (sıklıkla önerilmektedir fakat hayvan deneyi verileri ile desteklenmesine rağmen klinik denemelerde etkinliği gösterilmemiştir)

Santral ağrı tedavisi (devam)

**Stimülasyon teknikleri**

- TENS- duyasu normal olan cilde uygulanabilir
- Spinal kord stimülasyonu- eğer ağrı bir ekstremiteye sınırlı ise denenebilir. Fakat, genellikle başarısızdır
- Talamik stimülasyon- belki hastaların % 20'sinden az bir kısmında yararlı olabilir
- Motor korteks stimülasyonu- uygulanan bir kişide sonuçlar ümit vericidir, fakat pahalıdır ve yaygın değildir.



# YÜZ AĞRISI

Trigeminal nevroalji 318  
Atipik yüz ağrısı 322  
Temporomandibular  
eklem ağrısı 323

Orofasyal bölgede genellikle diş hekimleri ve kulak burun boğaz cerrahların sahasına giren ağrıya neden olabilecek birçok yapı mevcuttur. Yüz ağrısı ile ağrı kliniklerine sevk edilen hastaların büyük çoğunluğunda trigeminal nevralsi, temporamandibular eklem ağrısı veya atipik yüz ağrısı mevcuttur.

## TRİGEMİNAL NEVRALJİ

### TANIM/İNSİDANS

Trigeminal nevralsi (TGN) trigeminal sinirin bir ya da daha fazla dalının dağılımında hissedilen ciddi paroksizmal yüz ağrısıdır ve bir takım tipik özelliklere sahiptir (aşağıda anlatılmıştır). Durum ciddi ölçüde sakatlık yaratabilir ve özellikle yaşlılıkta morbiditesi yüksektir.

### KLİNİK ÖZELLİKLER

TGN 50-70 yaş grubunda en siktir. Tamı tipik ağrı hikayesi temel alınarak konur.

- Bölge: Hemen her zaman trigeminal sinir dağılımındadır. Mandibular (3.) dal > maksiler (2.) dal > oftalmik (1.) dal (en sık görüldüğü daldan en az görüldüğü dala). 3. ve 2. dalların birlikte tutulumu daha siktir. Yüzde üç vakada bilateralidir. Ancak ağrı atağı sırasında genellikle unilateral görünüme verir. Ağrı zamanla daha geniş alanlara yayılır. Tartışmalı da olsa sağ-teraf ağrının sol-teraftan daha sık olduğu bildirilmektedir.
- Karakter: Birkaç saniye süren batıcı elektrik şoku benzeri ağrı olarak tanımlanır. Ağrının ortaya çıkması ve kaybolması anidir.
- Zamansal nitelikleri: Ağrı paroksizmal doğadadır ve yıllarca sürebilen uzun ağrısız sessiz periyodları haftalar veya aylar süren tipik ağrı episodları takip edebilir. Atakların sıklığı yaşla birlikte artma eğilimindedir.
- Tetikleyen faktörler: Ağrı hemen her zaman nazolabiyal kıvrıntı veya perioral bölgenin ağrısız uyarana maruz kalması ile tetiklenir. Yıkama, diş temizliği, tıraş olma, çiğneme, yutma veya konuşma sık karşılaşılan tetikleyicilerdir. Soğuğa maruziyette ağrıyı tetikleyebilir. Tetik bölgeler ağrı dağılımı ile alakasız olabilir ve saç taramak gibi üst servikal segmentleri uyaran bir aktivite bile trigeminal ağrıya yol açabilir fakat genellikle tetik bölgesi ağrı ile ipsilateral yerleşimlidir.



## MUAYENE/ ÖZEL İNCELEMELER

Tetik bölgelerinin duyarlılığından dolayı ciddi tedavi edilmemiş TGN'si olan hastalarda kötü oral hijyen, ağız suyu akması ve kötü beslenmeye bağlı aşırı zayıflama olabilir. Hastalar tıraş olmamış saç başı dağınık durumda olabilir. Fakat hastaların birçoğu doktora hastalığın daha erken safhalarında gelirler. Tam hikaye temel alınarak konular ve nörolojik muayene de trigeminal sinir dağılımında minimal duyuusal değişiklik saptanır veya hiçbir değişiklik saptanmaz. Daha ileri incelemeler nadiren gerekli olur fakat MRG anormal damarlanma veya diğer nadir intrakranial patolojileri gösterebilir.

## PATOFİZYOLOJİ

TGN genellikle idiyopattır fakat bazen dissemine skleroza, serebellopontin açıdaki lezyonlara, veya V. Sinir tümörlerine (nöroma) sekonder gelişebilir. Bazı hastalar travma hikayesi verebilirler. TGN'li hastaların sinir doku incelemeleri genellikle lokal hipomiyelinizasyon veya trigeminal ganglion bölgesinde demiyelinizasyon gösterir. Fokal epilepsi ile klinik benzerlikler gösterir. Bu trigeminal kök girişi bölgesinde tekrarlayan aksiyon potansiyelleri oluşturan bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Beyin cerrahları hastaların %85'inde fazlasında pons komşuluğunda genellikle bir arter tarafından oluşturulan trigeminal kök basısı olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu veri hem otopsi serileri hem de MRG bulguları ile doğrulanmıştır. Tetik bölgenin neden ağrı bölgesinden uzakta bulunduğu tam açıklanamamıştır fakat değişmiş santral ilettime bağlı olabileceği düşünülmektedir.

## TEDAVİ

### Tıbbi

TGN'in tedavisinde ilk seçenek antikonvülsanlardır. Karbamazepin tedavinin ana dayanağıdır ve en iyi çalışılmış olan ajandır. Gabapentin, lamotrijin, baklofen gibi diğer nöropatik ağrı durumlarında etkinliği gösterilmiş olan ajanlar faydalı olabilirler.

### Cerrahi

- Trigeminal sinirin periferel dallarının lokal infiltrasyonu geçici bir fayda sağlayabilir. Kriyoterapi veya kimyasal nöroliz daha uzun süreli ağrı kontrolü sağlayabilir. Fakat lokal duyu kaybı hastalar tarafından hoş karşılanamayabilir. Ağrı genellikle 2 yıl içinde geri dönmektedir.

- **Gasserian gangliyonu üzerindeki prosedürler:** Gliserol enjeksiyonu( genel anestezi olmadan uygulanabilir), gangliyonun balon kompresyonu, radyofrekans (RF) termokoagülasyon. Sonucusu genel anesteziye ihtiyaç duyar fakat hasta RF lezyon oluşturulmasından önce etkilenmiş sinir dalnında parasteziyi ortaya çıkarmak için prosedür boyunca uyanık tutulmalıdırlar. Teknik minimal invazivdir ve 3yıl ve üzerinde ağrısızlık sağlayabilir fakat uzamış duyuusal kayıp veya geç gelişimli anestezi dolorasa (sinir yıkımına sekonder nöropatik ağrı) ile komplike olabilir ki bu durum sıklıkla TGN semptomlarından daha nahostur ve tedaviye dirençlidir.
- **Mikrovasküler dekompresyon.** Suboksipital mikrovasküler dekompresyon %80-90 TGN vakasında uzun dönemli(10 yıla kadar) ağrı kontrolü sağlamaktadır ve günümüzde tercih edilen cerrahi girişimdir. Trigeminal sinir ve komşu anormal damar arasına inert bir materyalin konmasını içeren bir yöntemdir. Kraniyotomiye kontraendike hiçbir tıbbi durumun olmaması gereklidir. Preoperatif MR anjiyo TGN'deki vasküler basıyı göstermek için oldukça sensitif ve spesifik bir metottur ve cerrahiye uygun vakaların belirlenmesine olanak verir. Literatürdeki retrospektif takip serilerinden işlemin mortalitesinin %0.5 civarında olduğu görülmüştür. Kalıcı kranial sinir komplikasyonları hastaların %5-10'unda oluşabilmektedir.
- **Stereotaktik gamma bıçak radyocerrahi:** Trigeminal nevralsi için yeni bir tedavi seçeneğidir fakat çok yaygın uygulanmamaktadır ve uzun dönem sonuçları hakkında çok az veri bulunmaktadır.



**Nörodestrüktif işlemler ve mikrovasküler dekompresyon (kraniotomi) tıbbi tedaviye cevap vermeyen veya tıbbi tedaviye tolere edemeyen hastalar için düşünülmelidir.**

Tedavi seçenekleri Tablo 18.1 de özetlenmiştir.

## SONUÇ

Tedavi edilmeyen TGN ciddi sakatlık oluşturabilir. Tanı genellikle hikayeye dayanılarak konur. Patofizyolojisinin tam anlaşılmasından dolayı her ne kadar farmakolojik veya cerrahi olarak semptomatik iyileşme sağlanabilse de ideal tedavinin ne olması gerektiği açık değildir. Tedavi edilmediğinde prognoz

Tablo 18.1 Trigeminal neuralji tedavisi

Tedavi	Yorumlar
<b>Farmakolojik</b>	
<b>Antikonvülsanlar</b>	
Karbamazepin (KMZ)	İlk seçenek olarak sıklıkla kullanılır, cevap oranı %50-90 arasında bildirilmektedir. Hastaların %20'sinde yan etkiler oluşur
Gabapentin	Tek başına veya KMZ'ye adjuvan olarak veya hasta KMZ'ne cevapsız kaldığı veya tolere edemediği durumlarda kullanılabilir
Lamotrijin	Etkinliği randomize kontrollü ve açık çalışmalarda gösterilmiştir
Klonazepam	Etkinliği oldukça değişken bildirilmiştir. Kullanımı genellikle sedasyon yüzünden sınırlanır.
<b>Diğer ilaçlar</b>	
Trisiklik antidepresanlar	Diğer nöropatik ağrı durumlarındaki etkinliği nedeniyle faydalı olabileceği ümit edilebilir
Baklofen	Muhtemelen KMZ ile sinerjistikdir. Kullanım şekline ait çok az veri vardır
<b>Enjeksiyon terapisi</b>	
<b>Periferel blokaj</b>	
Lokal anestezipler	Lokal anestezi süresince analjezi sağlar. Kalıcı blokajdan önce hastanın anestezi alanlarını deneyimlemelerini sağlamakta faydalıdır
Fenol	Enjeksiyonu ağrılıdır. Duyusal kayıp sürekli fakat ağrı 6-12 ay içinde geri gelir.
Periferel kriyoterapi	Geçici duyu kaybı ile sonuçlanır. İyi sonuç verirse tekrarlanabilir.
<b>Cerrahi teknikler</b>	
<b>Gangliyoliz</b>	
Kimyasal	Önceleri alkol kullanılmakta idi fakat kranial sinir hasarına yol açabilmekte idi. Gliserin içinde fenol veya gliserin tek başına daha az yıkıcıdır. Gliserin ilk dalın lezyonlanmasında kullanışlı olabilir çünkü daha az korneal anesteziye neden olmaktadır.
Radyofrekans	Büyük serilerde iyi uzun dönem sonuçlar elde edilmiştir. Prosedür intraoperatif uyandırma içeren genel anesteziye ihtiyaç gösterir. Tekrarlanabilir fakat anestezi dolorosa riski vardır
Balon	Başarılı olabilir. Duyu kaybının yaygınlığı önceden tahmin edilemez
Mikrovasküler dekompresyon	Vasküler loop bulunan hastalarda tedavi seçeneğidir.
Stereotaktik gamma bıçak radyocerrahi	Genel anestezi gerektirmez. Daha uzun dönemli verilere ihtiyaç vardır.

kötüdür; epizod sıklığında ve semptom ciddiyetinde artış ve tedaviye cevapta kötüleşme görülür.

## ATİPİK YÜZ AĞRISI

### TANIM

Diğer hiçbir kategoriye girmeyen bir grup yüz ağrısı sendromunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. İlk başlarda trigeminal sinir lezyonlarına cevap vermeyen ağrıları tanımlamak için ortaya atılmıştı. Fakat günümüzde başka türlü sınıflandırılmayan yüz ağrıları için arta kalan bir kategoriye temsil etmektedir. Muhtemelen fantom diş ağrısı, atipik odontalji gibi bir grup diğer ilişkili durumları da içerebilir. Klinik özellikleri trigeminal nevralfiden farklıdır.

### KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Hastaların ortalama yaşı 45 civarındadır ve kadın baskınlığı söz konusudur (bazı serilerde %82-100). Ağrı tipik olarak yanıcı veya zonklayıcı, devamlı karakterdedir. Ağrısız dönemler söz konusu değildir. Genellikle tetikleyici bir uyararla ilişkili değildir. Ağrı genellikle ağzın bir çeyreğinde başlar ve yayılır. Sıklıkla bilateraldir. Yemek yemekle veya uyumakla etkileşime girmez. Hastalar genellikle daha önce birçok diş çekimi ve diş prosedürü, sinir bloğu ve ağrıyı gidermek için yapılan diğer girişimlere dair hikayeye sahiptirler.

Muayenede çok az objektif fiziksel belirti bulunur. Lokal hassasiyet çelişkili bir bulgudur. Otonomik disfonksiyon belirtileri yoktur.

### ETYOLOJİ

Altta yatan herhangi bir patofizyoloji tanımlanamamıştır. Sıklıkla ağrıdan önce bir yaralanma veya diş tedavisi hikayesi vardır. Bu hastaların birçoğu anormal duyu işlenmesi özellikleri gösterirler. Tek taraflı atipik yüz ağrısı olan hastalarda (bilateralinden çok daha nadirdir) altta yatan organik bir neden olabilir- muhtemelen migren tipi durumlar. Acımasızca ilerleyen semptomların varlığında altta yatan bir neoplasm varlığı araştırılmalıdır. Literatürde kendini uzunca bir dönem atipik yüz ağrısı ile gösteren serebellopontin açılı tümörlerine dair çeşitli anekdotal raporlar

mevcuttur. Birçok otör atipik yüz ağrısının psikiyatrik bir durum olarak düşünür ve en olası tanı depresyondur.

---

## TEDAVİ

Genellikle cerrahi tedaviler ve nöroablatif prosedürler kontraendikedir çünkü semptomları daha da kötüleştirirler.

Trisiklik antidepressanlar bu durumda kullanım etkinliğine dair iyi bir tarihçeye sahiptirler ve plaseboya üstünlükleri gösterilmiştir. Ağrı kontrol etkisi antidepressan aktivitesinden bağımsız olarak ortaya çıkar ve olağan dozları kullanılabilir. Atipik yüz ağrıları monoamin oksidaz inhibitörlerinin faydalı olduğu az sayıdaki durumlardan biridir ve genellikle düşük doz fenotiazinle birlikte verilirler.

Kognitif davranış terapileri başarılı sonuç verdiği bildirilmektedir.

---

## SONUÇ

Atipik yüz ağrısı anlamsız bir tanıdır. Tedavi genellikle tatmin edici değildir ve hastalar sıklıkla ağrılarını gidermek için tavsiye almaya devam ederler.

---

## TEMPOROMANDİBULAR EKLEM AĞRISI

Kendini ağrı ile gösteren Temporomandibular eklem (TME) ve çiğneme kaslarının rahatsızlıklarının sınıflandırılması ve bilimsel adlandırılması son 10 yılda görüntüleme tekniklerindeki gelişmeyle birlikte sık sık değişmiştir. Muhtemelen en kullanışlı sınıflandırma TME hastalıkları çiğneme kasları sorunları ve TME'den kaynaklanan sorunlar( internal düzensizlikler ve artrit) şeklinde ikiye bölmektir.

---

## ÇİĞNEME KASLARI BOZUKLUKLARI

Bu durum TME miyofasyal ağrı ve disfonksiyon sendromu (TMADS), yüz artromiyalji, veya TME disfonksiyonu gibi çeşitli şekillerde tanımlanır. Bu sorunlar muhtemelen TME ağrısı ile ağrı kliniklerine başvuran hastaların çoğunluğunu kapsamaktadır.

### Insidans

Çiğneme kaslarının disfonksiyonu toplumda oldukça yaygın bir problemdir ve insanların %50'si hayatlarının bir döneminde

bundan muzdarip olurlar. Ağrı daha nadir bir sorundur ve bireylerin %10'unda gözlenir. Prevalansı yaşa ve cinsiyete göre değişmez. Tedavi arayışı içindeki hasta grubuna baktığımızda bu veri ile zıtlıştığını görüyoruz çünkü hastaların %80-90'ı ağrı ile gelmekte ve bunlarında %80'nini yani çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır ve semptomlar yaşla birlikte artış gösterme eğilimindedirler.

### **Klinik özellikler**

Ağrı künt ve sızlayıcı doğadadır. Kulağın ön tarafından başlar ve temporal alana ve mandibula açısına yayılır. Bazen boyuna yayılabilir. Ağrı bilateral olabilir. Ağrının zaman içindeki seyri değişkendir fakat sıklıkla uyanma esnasında daha kötüdür. Yemek yeme sırasında alevlenmeler olabilir.

Muayenede hastalarda kısıtlı ağız açıklığı ve çiğneme kaslarında palpasyonda hassasiyet gözlemlenebilir. Radyolojik incelemeler genellikle eklemde bir anormallik göstermez fakat uzun dönemli ağrılarda bazı sekonder değişiklikler saptanabilir.

### **Etyoloji**

Uzun yıllar boyunca alt-üst çene uyumsuzluklarının ağrıya neden olduğu düşünülürken günümüzde bunun olası olmadığı görülmektedir. Benzer olarak her ne kadar diş gıcırdatma TME ağrısı ile ilişkili olabilse de bu bir neden sonuç ilişkisi değildir. Fibromiyalji ve TME ağrısı olan hastalarının arasında dikkate değer benzerliklerin olması bazı otörleri her iki durumu tek bir durummuş gibi düşünmeye sevk etmiştir. Güncel veriler TME'deki düzensizliklerin TME ağrısı gelişimi ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını düşündürmektedir. Erkek ve kadın arasında eklem yapı ve fonksiyonundaki çeşitli farklılıklar TME ağrısında kadın hakimiyetini açıklamaktadır.

TME ağrısı üzerine psikolojik faktörlerin etkisi tartışmalıdır: hastalar diğer ağrı hastalarından premorbid kişilik özellikleri, hastalığa cevap veya stresle baş edebilme kabiliyetleri açısından farklılık göstermemektedirler. TME ağrısı ve depresyon arasındaki bağlantı da komplekstir ve depresyonun hastalığın bir nedenimi yoksa sonucu mu olduğu açık değildir. Fikir birliği sağlanan tek şey etyolojinin multifaktöryel olduğudur.

### **Tedavi**

Genel olarak TME ağrısı tedavisi konservatiftir ve cerrahi seçenekler TME bozuklukları için mevcuttur. Tedaviler Tablo 18.2'de özetlenmiştir.

**Tablo 18.2 Temporomandibuler ağrı tedavisi**

<i>Tedavi</i>	<i>Yorumlar</i>
<b>Rahatlatma ve çiğneme kas egzersizleri</b>	Disfonksiyonun subjektif semptomlarını azaltır
<b>Fizik tedaviler</b> (tetik nokta enjeksiyonu, germe egzersizi sıcak ve soğuk tevadileri)	Kas spazmını azaltır
Diş telleri <b>Basit oral analjezikler</b> (NSAİİ, parasetamol)	Kısa dönem yanıtı iyi Akut alevlenmeler için faydalıdır
<b>Trisiklik antidepressanlar</b>	Anlamlı ağrı kontrolü sağladığı bildirilmiştir
<b>Davranış terapileri</b>	Başarılıdır, biyofeedback ve gevşeme terapileri özellikle faydalıdır
<b>Akupunktur</b>	Plasebodan daha başarılıdır.

## TME İNTERNAL DÜZENSİZLİKLERİ VE TME ARTRİTİ

TME internal düzensizlikleri mandibular kondil ile artiküler diskin ilişkisinin bozulduğu durumlarda oluşur. Ağrı ağız açmada kısıtlılık mandibuler klik ve eklem kilitlenmesi görülebilir. Daha önceleri artrografi ile saptanırken günümüzde MRG ile kolaylıkla gösterilebilmektedir. Disk düzensizliklerinin asemptomatik normal bireylerde de görülebildiği akılda tutulmalıdır ve disk cerrahisinin semptomları gidermede başarılı olup olmayacağı net değildir.

Diğer bütün sinoviyal eklemler gibi TME'de de dejeneratif artrit görülebilir. Ağrı, çene hareketlerinde sertlik ve eklemde krepitan ses olabilir. İlginç bir şekilde bu semptomlar muhtemelen fibrokartilaj dejenerasyonunun bir sonucu olarak kendiliğinden geçebilmektedirler. Bu durumların tedavisi çiğneme kasları sorunlarında olduğu gibi başlangıçta konservatiftir.





# KRONİK PELVİK AĞRI

Jinekolojik nedenler	328
Vulvodini	329
Jinekolojik olmayan nedenler	329
Psikolojik faktörler	332

Kadınlarda inatçı pelvik ağrılar oldukça sıktır. İngilterede yapılan jinekolojik laparatomilerin yaklaşık %50'si ağrı nedenini araştırmak için yapılmaktadır. Ağrı kaynağı olarak üreme organları genellikle düşünülse de bu bölgede ürolojik, gastrointestinal ve kas iskelet sisteminin de ağrı kaynağı olabileceği akılda tutulmalıdır. Ağrı kliniklerine kronik pelvik ağrısı ile gelen hastaların çoğunda sık görülen nedenler saptanamaz ve belirgin pelvik patoloji söz konusu değildir. Bununla birlikte kronik pelvik ağrıya (KPA) neden olan hastalıkların özelliklerinin bilinmesi önemlidir.

## KPA JİNEKOLOJİK NEDENLERİ

### ENDOMETRİYOZİS

Endometriyozis (endometriyum dokusunun uterus kavitesi dışında başka yerde bulunması) kendini çok çeşitli şekillerde gösterebilir ve asemptomatik bireylerin laparoskopisi sırasında tesadüfen fark edilmesi de olasıdır. En yaygın klinik yansıması pelvik ağrı şeklindedir ve ağrısı olan bireylerde olmayanlara göre laparoskopide daha sık saptanır.

Klinik belirtiler laparoskopide saptanan hastalığın yaygınlığı ile zayıf ilişki gösterir. Tedavi hem tıbbi hem de cerrahidir.

#### Tıbbi tedavi

- Düşük doz kombine oral kontraseptif
- Danazol: androjenik, antiöstrojenik ve antiprogesterjenik aktivitesi vardır. Genellikle hastalığın gerilemesini sağladığı halde ağrı kontrolü umut kırıcıdır. Androjenik yan etkiler yaygındır.
- Gonodotropin serbestleştirici hormon analogları: Hipofizer gonodotropin salgılanmasını azaltır ve menopoz benzeri yan etkilere neden olabilir.

#### Cerrahi tedavi

Başarılı sonuç bildiren çok az çalışma vardır. Cerrahi işlemler arasında:

- Laparoskopik ekzisyon/ lezyonların lazer ablasyonu
- Bilateral salpingo-oofektomi ve total histerektomi
- Uterusu inerve eden sinirlerinin ablasyonu
- Presakral nörektomi

### ADHEZYONLAR

Laporoskopide yaygın olarak peritoneal yapışıklıklara rastlanır. Endometriyozis, enfeksiyonlar (pelvik enfeksiyonu olan hastaların %25'inde ağrı vardır) ve daha önceki cerrahilerin bir sonucu olarak gelişirler. Laparoskopik bulguları ile ağrı semptomları arasındaki ilişkinin derecesi net değildir. Yapışıklıkların açılması ağrıda uzun süreli düzelmeye sağlamaktadır.

### PELVİK KONJESYON

KPA hastalarının büyük bölümünde pelvik ven dilatasyonu ve konjesyon bulguları vardır. Bu laparoskopik esnasında veya daha az invaziv olarak USG veya venografi ile tanı konulabilir. Venöz stazın lokal hipoksemiye ve ağrı oluşturan kimyasalların salınımına neden olacağı kabul edilmektedir.

Projesteronlar ve gonadotropin salıcı hormon analogları ile tedavi pelvik konjesyon kaynaklı ağrıda faydalı olabilir. Cerrahi yaklaşımlar arasında histerektomi ve salpingo-ooferektomi vardır.

### VULVODİNİ

Vulvodini kronik vulvar konforsuzluk olarak tanımlanmaktadır ve hastalar sıklıkla yanma ve batma hissinden şikayetçidirler. Bu terim çeşitli durumları içermektedir. Bunlar arasında vulvar vestibülit, vulvar dermatozlar (liken skleroz, liken planus, HPV) ve vestibüler papillomatoz vardır. Bütün bunlar elendiğinde esansiyel vulvodini tanısı konabilir ve yukarıdakiler içinde ağrı kliniklerine en sık karşımıza çıkmaktadır. Genellikle postmenopozal dönemdeki kadınlarda görülür ve mekanik uyarıya bağlı disesteszi ve hipersensitivite ile ilişkilidir. Vulvar ağrının tedavisi nedene göre yapılır ve tedavi seçenekleri arasında vulvar hijyen önerileri, antiviral veya antifungal spesifik tedaviler ve nöropatik ağrının tedavisinde kullanılan ilaçlar vardır. Bazı vakalarda pelvik taban kaslarının güçlendirilmesi faydalı olmaktadır. Hastaların bir çoğunda anksiyete ve depresyon bulunmaktadır. Bu yüzden uygun olduğu durumlarda psikolojik ve davranış tedavileri uygulanmalıdır.

### JİNEKOLOJİK OLMAYAN PELVİK AĞRI NEDENLERİ

#### ÜRİNER TRAKTUS

Üriner fonksiyona yönelik sorgulama pelvik ağrı değerlendirilmesini bir parçası olmalıdır. Sorulması gerekenler:

- Urgency
- Sıklığı
- İdrar yaparken duraklama
- Dizuri
- İnkomplet işeme

Ek olarak sistouretroskopi KPA araştırmalarında düşünölmelidir. KPA'ya neden olan yaygın uriner traktus nedenleri ve tedavileri Tablo 19.1'de özetlenmiştir.

## GASTROİTESTİNAL TRAKTUS

KPA hastalarının büyük bir bölümünde (%7-60) özellikle irritabl barsak sendromu gibi gastrointestinal bozukluklar bulunmaktadır. Menstrüasyon öncesi semptomların alevlenmesi tanısıl karışıklığa neden olup jinekolojik bir neden düşündürebilmektedir.

### Irritabl barsak sendromu özellikleri

#### Hikaye

Kolik abdominal ağrı

Aralıklı daire/kabızlık

Barsak boşalması ile ağrıda düzelme ve yemeği takiben kötüleşme

Rektal doluluk hissi veya defakasyonu tam yapamama hissi

Alt üriner traktus irritasyon semptomları

Disparoni

#### Muayene bulguları

Sigmoid kolon üzerinde hassasiyet

Rektal muayenede alışılmadık konforsuzluk

Rektumda pelet benzeri feçes

Not: somatizasyon, anksiyete bozuklukları, depresyon ve ufak rahatsızlıklar hakkında şikayet etme benzeri psikopatolojik durumlar ile birlikte görölmeye eğilim vardır

#### Ayrırıcı tanı

Enflamatuvar barsak hastalıkları

GI neoplasmları

#### Tedavi

Antikolinergik ilaçlar ve hacim oluşturan ajanlarla tıbbi tedavi

Psikolojik destek önemlidir.

**Tablo 19.1 Kronik pelvik ağrı üriner nedenleri ve tedavisi**

<i>Durumlar</i>	<i>Yönetim</i>
Akut/kronik enfeksiyon	Antibiyotik
Üretral sendrom (alt üriner sistem iritasyon semptomları var fakat neden bulunamaz)	İdrar yapma alışkanlıklarında modifikasyonlar Pelvik taban kaslarının güçlendirilmesi Üretral dilatasyon Üretrotomi
<i>İnterstisyel sistit (mesanenin kronik enflamasyonu)</i>	<i>İdrar yapma alışkanlıklarında modifikasyonlar</i> <i>Mesane distansyonu</i> <i>Trisiklik antidepresanlar</i>

## KAS İSKELET SİSTEMİ

Kas iskelet problemleri KPA'ya neden olabilir ya da semptomatolojisine katkıda bulunabilirler. Nedenler arasında lomber omurga bozuklukları (Bkz. Bölüm 14), pelvik taban kaslarının spazmı (fizyoterapiye ve pelvik taban egzersizlerine cevap verir) ve abdominal duvar ağrısı vardır. Son neden ağrı kliniklerinde kantitatif olarak önemlidir ve 3'e bölünür:

- Skar ağrısı (Bkz. Bölüm 16)
- Sinir tuzaklanması
- Kas tetik noktaları

### Sinir tuzaklanması

KPA ile gelen iki sinir tuzaklanma sendromu vardır: ilioinguinal ve abdominal

#### *İlioinguinal sinir tuzaklanması*

Sinir L1 ve L2 sinir köklerinden köken alır, psoas boyunca quadratus lumborum ve pariyetal periton arasında ilerler. Transversus abdominis kasını iliak krestin medialinden delip geçer. Alt abdominal kasları ve kasık ve labia tabanı ve uyluk iç yüzü derisini inerve eder.

Cerrahi müdahale (apendektomi, herni onarımı), direkt travma veya doku retraksiyonu ile sinir hasarı oluşabilir. Ağrı keskin doğadadır ve egzersiz ile artar. Tedavi olarak lokal anestezik ve steroid kullanılarak yapılan tek veya tekrarlayan ilioinguinal sinir bloğu yapılabilir. Bazı serilerde sinirin cerrahi kesisini takiben yüksek başarı oranları bildirilmektedir.

#### *Abdominal kutanöz sinir tuzaklanması*

Abdominal duvar sinirleri alt 6 interkostal sinirin ventral ramusları ve birinci lomber sinirden oluşur. Alt 5 interkostal sinir

transversus abdomini ve internal oblique kaslar arasından geçer ve rektus kasına gider. Rektus kasını inerve eder ve bu kası delip geçerek rektus kılıfının lateral sınırındaki faysal tünel boyunca ilerleyerek abdomen derisini inerve eder. Cerrahi operasyonları, ani hareketleri takiben veya kendiliğinden hasara uğrayabilir veya tuzaklanabilir

Keskin delici ağrı ile kendini gösterir ve hareketle veya karın kaslarının gerilmesi ile ağrı kötüleşir ör: öksürme veya hapsirme sırasında. Yaygın sağ veya sol iliak fossa ağrısı şeklindedir. Muayenede rektus abdominis kasının lateral sınırında belirgin bir tetik noktası vardır, ve muayene masasından hastanın başının kaldırılması ile alevlenir. Tedavisi lokal anestezi ve steroid ile infiltrasyondur. Kriyoterapi veya radyofrekans lezyonlama ve fenol enjeksiyonu ile daha kalıcı ağrı kontrolü sağlanabilir. Enjeksiyon veya lezyonlamadan önce tetik noktanın net bir şekilde belirlenmesi önemlidir.

#### ***Kas tetik noktaları***

Karın duvarı tetik noktaların sıklıkla geliştiği bölgedir. KPA hastalarının büyük çoğunluğunda abdomende tetik noktaları vardır. Bunlar kas içinde nodüller veya bantlar olarak ele gelir ve üzerlerine baskı uygulandığında hassastırlar ve refere ağrıya neden olabilirler. Lokal anestezi ve steroid doğru bir şekilde lokalize edilmiş tetik noktalara uygulandığında başarı oranı yüksektir ve enjeksiyonlar ihtiyaç duyulduğunda tekrarlanabilir. Eğer hasta iyi fakat geçici cevap vermiş ise tetik noktalara kriyoterapi uygulaması ile kalıcı yanıt alınabilir. Germe ve sprey, TENS gibi diğer tedavi seçenekleri de başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

## **PSİKOLOJİK FAKTÖRLER**

KPA hastaları birçok uzman tarafından görülmüş ve çeşitli incelemelerden geçmiş olarak gelirler. Kesin tanımın bir türlü konulamamış olması bu hastalarda psikojenik ağrı tanımını gündeme getirmektedir. KPA hastalarının psikolojik özelliklerini araştıran birçok çalışma yapılmaktadır. Bazı serilerde KPA olan hastalarda pelvik ağrısı olmayanlara göre depresyon insidansı daha fazla bulunmuştur fakat psikolojik bozuklukların dinmeyen ağrının bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu hala net değildir. KPA hastalarındaki depresyon ile diğer kronik ağrı hastalarındaki depresyonu karşılaştıran çalışmalar henüz mevcut değildir. İlginç olarak KPA ile gelen kadınların psikolojik profilleri laparoskopik bulgularından bağımsız olarak birbirine benzerdir. KPA

hastalarında somatisasyon bozukluk insidansı artmış görünmektedir (ör: daire, kabızlık, dispareni, kusma). Irritabl barsak sendromu ile ilişki tartışmalıdır.

ABD'den gelen veriler KPA hastalarında fiziksel ve/veya cinsel istismar insidansının fazla olduğunu ve böyle bir hikayesi olan hastaların tedaviye dirençli olduğunu göstermektedir.

Diğer kronik ağrı durumlarında olduğu üzere entegre tıbbi ve psikolojik tedavi yaklaşımı tedavide başarıyı sağlamaktadır. Hastanın şikayetlerini ciddiye almak, hastaya altta yatan patolojiyi ve tam kür durumunun gerçekçi bir hedef olmadığını tam olarak açıklamak önemlidir. Gevşeme egzersizlerinin ve ağrıyı azaltmak veya önlemeye yönelik stratejilerin öğretilmesi faydalı olabilir. En büyük fayda multidisipliner yaklaşım ile sağlanabilmektedir.

---

## SONUÇ

Pelvik ağrı yaygın bir durumdur ve hastanın ilişkilerinde ve cinsel fonksiyonlarında yıkıcı bir etkiye sahiptir. Her ne kadar birçok durum tek başına pelvik ağrıya neden olabilmekte ise de etyoloji genellikle multifaktöryeldir ve multidisipliner bir takım tarafından değerlendirme ve tedavi ile en tatmin edici sonucun alınması olasıdır.





KISIM 4

# PSİKOLOJİ VE AĞRI



# PSİKOLOJİ VE AĞRI

Ağırdaki psikolojik faktörler 338  
Ağrı konsültasyonunun  
psikolojisi 342  
Ağrı kliniğinde psikolog 347

Psikoloji sosyal bağlamda akıl ve davranışların akademik çalışma alanıdır. Ağrı alanındaki araştırmalar ve uygulamalar deneysel, klinik ve sağlık psikoloji dallarınca geniş ölçüde informe edilmiştir. Deneysel psikoloji ağrı deneyiminin altında yatan temel kognitif, davranışsal, psikolojik ve farmakolojik mekanizmaları inceler. Klinik psikoloji ise ağrı ve ıstırabın neden arttığını veya devam ettiğini anlamak ve ağrı ile ilişkili ıstırabı iyileştirmek ile ilgilendirir.

### AĞRI ALGILANMASINDAKİ VE ŞİKAYETLERDEKİ PSİKOLOJİK FAKTÖRLER

Ağrı tanımında psikolojik faktörler önemlidir. Ağrı deneyiminin duyuşal, afektif, bileşenleri bulunmaktadır. Bu alanlardan herhangi birine aşırı odaklanmak hem tam hem de tedavide hata sınırını genişletir. Afektif ve değerlendirme bileşenleri psikolojik olarak anlaşılabilir.

### ANKSİYETE

Ağrı korku ile yakından ilişkilidir ve her iki duyumda subkortikal daha eski beyin bölgelerinde işlenirler. Öfke ve korku ağrı deneyiminin sık karşılaşılan sonuçlarıdır. Korku süreci biyolojik olarak faydalıdır ve adaptasyonu sağlar. Böylece koruyucu bir uyarı sistemi olarak iş görür. Her ne kadar kaç ya da savaş kuralının uygun olmadığı durumlarda korkumuzu kontrol etmeyi öğrensek de hastaların birçoğu fobi olarak adlandırılan özelleşmiş korkuları diğerleri de daha genelleşmiş anksiyete bozuklukları geliştirmektedirler. Hem akut hem de kronik ağrı sıklıkla anksiyete ile güçlenmektedir.

### Fobiler

Arı, örümcek ve yükseklik fobileri genel toplumda yaygın şikayetlerdendir. Her ne kadar mantıklı bir birey korkulan objenin yakınında bulunabilse de hissettiği yoğun bir korku ve kaçmak için önlenemez bir istek duyacaktır. Diğer yaygın fobiler arasında iğne, hastane ve kan fobileri vardır. Bunlara karşı reaksiyon güçlü olabilir örneğin kendinden geçme veya ani yoğun kas gerilimi gibi. Spesifik fobiler kolaylıkla tedavi edilebilir bu yüzden hastalar klinik psikoloğa yönlendirilmelidir.

### Yaygın anksiyete bozuklukları (YAB)

Bazı bireyler kişisel tehditlerin yargılanmasında ve farkındalığında aşırı artma ile karakterize genel bir dikkat bozukluğu geliştirirler. Bu tür insanlar bir tetikte olma durumundadırlar ve ilgileri

dağınıktır ve konsantrasyon ve hafıza güçlükleri yaşarlar. Bu durumda bilgi kaybı olması çok olasıdır. YAB oldukça yaygındır ve tedavi edilebilir. Birçoğumuz bu durumu hayatımızın bir döneminde tecrübe etmişizdir mesela sınavlar gibi stresli olaylar öncesinde. Kronik YAB bir klinik psikoloğa yönlendirilmelidir.

### **Akut ağrı ve anksiyete**

Anksiyete duyularımızı herhangi bir tehdidi fark etmeye hazırlayarak bizi korumak için fonksiyon gösterir ve böylece tehlide çok daha hızlı cevap verebiliriz. Arı fobisinde olduğu gibi fobik bireyler fobik olmayanlardan daha önce arı vızılıtsını duyarlar ve ağrıdan korkan insanlar korkmayanlara göre daha hızlı ve birçok vakada da daha yoğun olarak ağrı hissederler. Hasta yaklaşan ağrılı prosedür hakkında ne kadar endişeli ise hissettikleri ağrı o kadar çok ve iyileşme zamanı da o kadar uzun olmaktadır.

### **Kronik ağrı ve anksiyete**

Kronik ağrısı bulunanlarda tipik olarak bir dereceye kadar allodini ve hiperaljezi mevcuttur. Artmış anksiyete ağrıyı artırır ve daha fazla ağrı ise anksiyeteyi tetikler. Kronik ağrı durumunda bu genellikle kısır bir döngü yaratmaktadır. Eğer ağrı tahmin edilemezse ve hayatı tehdit eden hastalık korkusunu tetikliyorsa hasta genellikle klinik endişeli duruma gelir (fibromiyaljide olduğu gibi). Korku bir bölgedeki hasar ile ilişkili ise hasta o bölgeyi kullanmaktan kaçınabilir (bel ağrısında olduğu gibi). Bu tipik olarak kullanmama sendromuna yol açar.

## **DEPRESYON**

Depresyon toplumda yaygın bir şikayettir. Her ne kadar her birimiz deprese ruh hali periyodları yaşasak ta klinik depresyonun en karakteristik göstergesi karşı konulamaz hiçlik hissi ve yoğun apatidir. Ağrı ile depresyon arasında bir ilişki vardır. Deprese olmuş bireyler sıklıkla kas ağrısı ve güçsüzlük bildirirler. Baş ağrısı da depresyonun yaygın şikayetlerinden biridir. Depresyon akut ağrı ile birlikte olabilir. Genellikle depresyon-akut ağrı ilişkisi yoktur, fakat depresyon ağrıyı kötüleştirir ve iyileşmeyi geciktirir. İleri derecede deprese hastalarda sıklıkla algısal uyusukluk vardır, yaralanmalara ve girişimsel prosedürlere karşı ağrı hissini kaybolduğu gözlenir.

### **Depresyon ve kronik ağrı**

Kronik ağrı bir süre boyunca depresif hastalıkların bir çeşidi olarak düşünülmüştü fakat bu nedensel ilişki için herhangi bir kanıt bulunamamıştır. Benzer olarak depresyonun akut ağrıların

kronikleşmesinde bir risk faktörü olduğuna dair de kanıt yoktur. Depresyon günümüzde kronik ağrının ileri derecede hareket kısıtlayıcı etkisine karşı bir reaksiyon olarak algılanmaktadır. Bu sadece hastayı değil aileyi, arkadaşları, bakıcıları ve doktorları da etkilemektedir. Bu durum çaresizliği, umutsuzluğu, kendine saygı ve güven kaybını güçlendirmektedir.

### Öfke ve düşmanlık

Kronik ağrıda yaygındır ve sabırsızlık, tek bir hedefe odaklanma ve tartışmaya yatkınlıkla karakterizedir. Öfke hastalar için oldukça stres yaratıcı bir durumdur. Ağrı ve tedavi üzerine kontrol eksikliği ile ilişkilidir. Depresyonu güçlendirir ve genellikle düşmanca iletişimlerle sonuçlanır. Bu tarz düşmanlık fonksiyonları hastayı daha da izole etmekte ve sonuç olarak depresyonu ve ağrıyı arttırmaktadır.

### AĞRI DAVRANIŞI

Davranış bir iletişim formudur. Biz nasıl davranmamız gerektiğini ve hangi davranışların uygun hangilerinin uygunsuz olduğunu sosyal etkileşimler ile öğreniriz. Ağrı araştırmaları ve tedavilerinde davranışlara odaklanma kronik ağrı oluşmasında ve güçlenmesinde rol alan sosyal faktörlere duyulan ilgiden kaynaklanmaktadır. Yüz buruşturma gibi bir ağrı davranışı içinde bulunulan konforsuz durumu yansıtır ve diğerlerinin sempatik davranışlar gösterme olasılığını artırır. Bu oldukça normal bir durumdur. Fakat asıl tehlike sempatik veya yararlı davranışların şikayeti güçlendirme ve ağrıyı kuvvetlendirme görevi görmeye başlaması ile başlar.

Oldukça garip ağrı davranışlarına bir anlam vermeye çalışırken şunlar akılda tutulmalıdır:

- Ağrı davranışının normalliğini ölçmek için hiçbir objektif ölçüm yöntemi yoktur çünkü ağrı için herhangi bir objektif test yoktur
- Hasar ve ağrı arasında basit bir ilişki yoktur. Hafif hasarlar yoğun ağrıya yol açabilirken ağır hasarlar orta şiddette ağrıya yol açabilmektedir.
- Klinik koşullarda santral mekanizmalar ve desendan inhibisyon bozukluğu nedeniyle ağrının kuvvetlenmesi (amplifikasyonu) sıkça gözlenir.
- Ağrı kişiliğinin varlığına dair bir kanıt yoktur
- Genellikle, davranışlarımızla diğer insanlara ne mesajlar verdiğimizizin farkında değiliz.

Ağrı davranışının normalliği ağrının gözleendiği durum ve gözlemcilerin davranışa cevabı ile tanımlanır.

Kronik ağrı hastaları özellikle aşağıdaki faktörlerin varlığında aşırı kronik ağrı davranışını gösterebilirler:

- Ağrı iletişimin merkezini oluşturuyor ise (ör: tanı veya tedavi almak için)
- Hasta artmış ağrı korkusu içinde ise
- Ağrı korkuyu besliyorsa
- Ağrı dışı iletişimlerin güçlendirilmemesi

Kronik ağrı durumunda son bahsedilen şık en önemlisidir. Ağrı davranışlarının gelişimi üzerine yapılan araştırmalar aşırı sempati ve ilgilenmenin ıstırabı, sakatlığı ve bağımlılığı arttırdığını göstermiştir. Bu şekilde hastalar ağrı odaklı hale gelmektedirler. Hayatın diğer yönleri sınırlı ilgi görmektedir ve bu nadiren pozitif bir gelecek sağlar.

---

## BİLİŞSEL ÖZELLİKLER

İdrak (cognition) düşünmek için kullanılan genel bir terimdir. Ağrı ile ilişkili düşüncelere odaklanmak ağrı deneyiminin neden bu kadar değişken olduğunu anlamak için merkezi önem taşımaktadır. Akut ve kronik ağrı durumlarında çalışılmış çeşitli idrak stilleri vardır.

### Öz-etkinlik

Bu terim hepimizin sahip olduğu hayatlarımızı değiştirebilme kabiliyeti olduğu inancını tanımlar. Kronik ağrısı olan hastalarda öz-etkinlik hissi zayıftır. Bunun nedenleri ise kontrolün daha güçlü birileri tarafından ele alınıp çeşitli tedaviler uygulanması, depresyon ve korkudur. Öz-etkinlik hissinin zayıflaması çeşitli fizik tedavi yöntemlerinin başarısızlığına yol açabilir. Faydalı olduğu bilinen bir fiziksel tedavi yöntemi eğer hastanın rahatsızlığını kontrol edebileceğine dair kabiliyetine inancı yoksa başarısız kalmaya mahkumdur.

### Nedenselliğe atıf

Biz deneyimleri anlamlandırmaya ihtiyaç duyarız. Bu ağrı inşasında hayati bir önem taşır. Ağrı genellikle bir şeyin semptomu olarak algılandığı için sıklıkla endişe uyandırıcıdır ve hastalar ağrının nedeni hakkında uzun uzun düşünürler ve fantezi kurarlar. Bu tamamen normaldir. Bizler ağrıyı anlamlandırmaya ihtiyaç duyarız. Her ne kadar birçok ağrı anlamlandırılabilse de tehlike ağrı kliniklerinde ortaya çıkmaktadır, kronik ağrıların çoğu

herhangi bir anlam ifade etmez veya birşeye işaret etmez. Kronik ağrı hastaları sıklıkla ağrıları için bir anlam ararlar ve kolay kolay tatmin olmazlar. Her ne kadar ağrı hastaları hipokondriak düşünme ölçümlerinde yüksek skorlar alsalar da primer hipokondriazim kronik ağrı hastalarında çok ama çok nadirdir.

### **Suçluluğa atıf**

Ağrıya anlam kazandırma ihtiyacından farklı olarak birçok hasta ağrı için suçluluk ve sorumluluk atfedebilmektedir. Her ne kadar çok iyi araştırılmamış bir alan olsa da özellikle kronik ağrı hastalarında bu tarz idraklar klinik olarak önemlidir. Birçok kronik ağrı hastası yüksek düzeyde suçluluk ve utanç duygusuna sahiptir ve kendilerini hayatlarındaki değişiklikler için suçlamaktadırlar. Diğer kronik ağrı hastaları ağrıya neden olduğunu düşündükleri şeylere karşı öfke ve anksiyete göstermektedirler. Bu tarz düşünme şekli sıklıkla ıstırapı arttırmakta ve değişiklikleri güçleştirmektedir.

### **Katastrofize etme**

Kronik ağrı için tanımlanmış bir risk faktörü olan bir düşünme biçimi ve idrak stilidir. Aynı zamanda kronik ağrı tedavilerindeki sonuçlarda karşımıza çıkan geniş değişiklikleri de açıklamaktadır: hasta ne kadar fazla katastrofize ediyor ise fiziksel ve davranışsal tedaviden o kadar az fayda görmektedir. Katastrofize edici idrak stilinde olayların önemi hızlı ve endişeli bir şekilde devre dışı bırakılmaktadır. Buna tipik bir örnek : hasta “bu daha iyiye gitmiyor ancak daha da kötüleşebilir ya sonra ne olacak? Kesin yayılacak, ben asla daha iyi olmayacağım, işimi kaybedeceğim, karım beni terk edecek- bunun bir sonunu göremiyorum doktor bana yardım etmelisiniz” der.

## **AĞRI KONSÜLTASYONUN PSİKOLOJİSİ**

Psikolojinin araçları kelimeler ve yorumlardır. Sağlığı ve hastalığı nasıl anladığımız bize söylenen, gösterilen ve kanıtlanan şeyler üzerinden olmaktadır. Neyin söylenmediği, neyin atlandığı, neyin düşünüldüğü ve korkulduğu fakat asla sorulmadığı da eş düzeyde önemlidir. Bu bölüm ağrı konsültasyonun altında yatan fikirleri ve sorunları irdelemeyi ve konsültasyon sürecinde etkileşimler için bir kılavuz oluşturmayı hedeflemiştir.

### **Ağrı her zaman hasar anlamına gelmez**

Hasta ile etkileşime geçildiğinde normalde hasta aşırı bir stres durumunda yani yoğun bir ağrı içinde veya yoğun ağrı tehdidi



altındadır veya hareket kabiliyetini yitirmiş olabilir. Bu etkileşimde çok şey umulur ve çok şey konuşulamaz. En önemli ağrının hasar anlamına geldiğine dair olan yaygın inanıştır. Bizler ağrının bir bozukluğun semptomu olarak anlamak üzere eğitilmişizdir. Ağrının nedenini araştırmamız, teşhis koymamız ve tedavi etmemiz istenir. Hastalar bunu farkeder. Bu durumdan sorumlu olduğu düşünülen hastanın aynı zamanda bizi tanı veya tedaviye götürecektir somatik olayları bize bildirecek kişi olduğu unutulmamalıdır. Eğer hastaya pasif bir rol verilirse bu birçok bilginin kaybına, detayların netliğinin kaybına, sorulamamış sorulara ve doktor için bilgi alma yollarının kapanmasına yol açar.

Ağrı tanısal açıdan önemli değilse (kronik bening ağrı vakalarında olduğu gibi) bu genellikle kafa karışıklığına ve doktor hasta ilişkisinde ki güvenin kırılmasına yol açar. Hastalar çileden çıkarma pahasına doktordan tetkik sonuçları hakkında bilgi istemeye devam ederler. Tanının koyulamaması hastalar tarafından doktorun ya da hastanenin beceriksizliği olarak algılanabilir. Diğer taraftan, ağrının tanımlanabilir herhangi bir fiziksel veya farmakolojik sürece bağlanamaması hastanın aklın dengesiz olduğu kanaati oluşmasına neden olabilir ve doktoru sıklıkla açıklama yapmak için birşeyler uydurmaya mecbur bırakabilir. Ağrıya bir anlam verilemediğinde derhal hastaya “deli”, doktora “kötü” sıfatı yapıştırılabilmektedir. Bunun tek çözümü ağrı ile hasar arasındaki ilişkiyi gösteren kafi kanıtın olmadığına akıldaki tutulmasıdır. Hastalar ağrıların nedenini anlama ihtiyacı duyar. Hastalara fark edilir bir hasar olmaksızın ağrının neden oluşabileceğini açıklamak için zaman ayrılmalıdır.

### **Ağrı ve ıstırab her zaman hafife alınmıştır**

Biz sürekli olarak hastanın yargısına oranla ağrının yoğunluğunu hafife almaktayız. Bunun özellikle yaygın olduğu iki alan vardır:

- **Çocuklarda ağrı:** Bir zamanlar yenidoğanların ve bebeklerin erişkinler kadar ağrı duymadığı düşünülürdü. Son kanıtlar bunun yanlış olduğunu göstermektedir: Çocuklar da ağrı çeker. Bunun tersine çocuklar rutin olarak ağrı yönünden yetersiz tedavi edilirler ve sıklıkla hiçbir analjezi formu uygulanmaz. Buna kısmen doktorun abartılmış bağımlılık korkusu neden olmaktadır. Bağımlılığın durumsal bir etki olduğu ve akut durumlarda ilaç bağımlılığının gelişme olasılığının çok düşük olduğu hatırlanmalıdır. Çocuklar genellikle iletişim problemleri yüzünden eksik tedavi edilmektedirler. Ağrısını iletemeyen çocuklarda ebeveynler ve bakıcılar ağrı derecesini tam olarak takdir edemezler.

- **Kabul edilebilir ağrı miti:** Bir miktar ağrının kabul edilebilir olduğuna ve analjezi için öncelik olmadığına dair olagelen bir inanış vardır. Buna yaygın örnekler postoperatif ağrı, prosedür sırasında ağrı( topuktan kan alma, enjeksiyon ağrısı gibi) ve kanser ağrısıdır. Gerçekte bu ağrıların birçoğu bir problem olarak görüldüğünde etkin bir şekilde üstesinden gelinabilen şeylerdir. Bu mit hem hastalar hem de doktorlar arasında yaygındır. Hastalar ağrı ve konforsuzluğu beledikleri için sıklıkla huzursuzluklarını direkt olarak iletmezler.

### **Ağrının ve etkilerini ölçmek**

Ağrının ve ağrıda iyileşmenin ölçülmesi her şey demektir. Anket ve ölçeklerin geliştirilmesine yönelik büyük bir akademik ve klinik endüstri vardır. Ağrı temel olarak subjektiftir ,objektif doğrulamalara açık değildir. Hastanın deneyimini sorgulamanın etik zorlukları mevcuttur. Ağrı kompleks bir olay olduğu için birçok hasta algılarının kapsamını etkin bir şekilde iletmede zorluklar yaşamaktadır.

### **Yaygın ölçekler**

En yaygın kullanılan ölçekler tek boyutlu analog derecelendirme teknikleridir. Görsel analog skala (VAS) bir ucunda ağrısızlık, diğer ucunda olabilecek en şiddetli ağrı yazan 10 cm'lik bir cetvelden oluşur. Hastalardan ağrılarının derecesini cetvel üzerinde işaretlemesi istenir. Ruh hali ve sakatlık VAS'ları da sıklıkla kullanılır. Bu ölçeklerin faydaları hızlı olmaları, uygulamalarının kolay olması ve kısmen geçerliliklerinin olmasıdır. Çalışma planlarında daha kullanışsızdırlar çünkü burada daha yüksek bir kesinliğe ve daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Diğer yaygın ölçeklerden biri de McGill ağrı soru formudur (Bkz. Bölüm 11) ve ağrının çok boyutlu yönünü yakalamaya çalışır. Geçerliliği iyi sınınmıştır ve güvenilirlidir. Bu formun kısa bir versiyonu da mevcuttur.

### **Ağrı dışı ölçekler**

Birçok vakada ağrı ölçümü yeterli değildir. Ağrı hatta oldukça kısa süren ağrılar bile ruh halini, idrağı, fonksiyonları ve hastalık ve iyileşme hakkındaki inançları etkiler. Kronik ağrı durumlarında bu genellikle birçok tedavi hedefinden sadece biridir. Kronik ağrıda fonksiyonu, anksiyeteyi, depresif durumu, tedavi hakkındaki inançları ve tedaviden beklentileri değerlendirmek için efor sarf edilmelidir. Ağrının boyutları için geçerliliği iyi sağlanmış ve güvenilir ölçekler mevcuttur fakat VAS değerlerinin bulunmadığı durumlarda basitçe uygulanabilir. Sıklıkla tedavi ağrıyla etkilemek yerine ruh hali ve fonksiyonlarında değişiklikler yaparak çekilen ıstırapı azaltmaktadır. Bu genellikle klinikte gözden kaçınılabilmektedir.

### ***Çocuklarda ağrı ölçekleri***

Dört yaşın altındaki çocuklarda davranış değişikliklerinin gözlenmesi gerekmektedir. Bunlar arasında geri çekilme, kaçınma, ağrı yüzü, ağlama, tutunma, iritabilite, yemeği reddetme, oyun oynamama ve dikkatini verememe sayılabilir. Bunlar her zaman ağrı olduğunun göstermez ama sıklıkla ağrı ile birlikte bulunurlar. 4-5 yaş grubu için “ağrı parçaları” metodunun uygulanması tavsiye edilmektedir. Çocuğa 5 tane poker fişi, oyun taşları verilir, ve her bir taşın ağrının bir parçası olduğu söylenir, bir taş az ağrı anlamına gelirken daha fazla taş daha fazla ağrı anlamına gelmektedir. Sonra çocuğa ağrısının kaç tane ağrı parçasından oluştuğu sorulur. 5 yaşından büyük çocuklar yüz skalaları gibi VAS'lara iyi cevap verirler. Bunlar literatürde mevcuttur. 10 yaşından büyük çocuklarda sıklıkla VAS ölçekleri kullanılabilir veya ağrınlarnı 0 ila 10 arasında derecelendirmeleri istenebilir.

### ***Analjezi ve ıstırab bilgilendirme ile hafifletilebilir***

Birçok etkili analjezi formu günümüzde mevcuttur ve çeşitli psikolojik tekniklerle güçlendirilebilmeleri mümkündür. Farmakolojik terapilerin endike olmadığı yerlerde psikolojik teknikler kullanılabilir.

### ***Ağrı hakkında bilgilendirme***

Uygulanacak prosedürün ağrısı hakkında önceden bilgi verme ağrı deneyimini önemli bir şekilde etkiler. Ağrının zaman seyri hakkında bilgilendirme ıstırabı ve şikayetleri azaltmakta etkilidir. Genel bir kural olarak insanlar ne kadar süreceğini ve ne zaman biteceğini bildikleri sürece birçok duyuşsal eğitici olayla başa çıkabilirler. Ağrının tipi hakkında bilgilendirme (ör: delici, yanıcı, zonklayıcı) daha az faydalıdır fakat gene de hastanın deneyim üzerinde kontrol kazanmasına faydalı olabilir. Eş düzeyde kronik ağrı hastalarında ağrının nedeni hakkında dürüst olmakta önemlidir.

### ***Hastalık hakkında bilgilendirme***

Yanlış iletişim problemleri tanı ve tedavi planlarını etkilemektedir. Sık kullanılan ibareler hastada endişe oluşturan katastrofiye neden olabilir. Örneğin, bir doktor olarak hastaya omurga grafisini tam olarak açıklamak isteyebilirsiniz. Dejeneratif disk hastalığı grafide gösterilerek bunun hakkında telaşlanmaması gerektiği söylenen bir hasta 6 ay sonra ağrı kliniğine “doktor bana omurgamda parçalanmalar var dedi” diyerek başvurabilmektedir. Daha ileri bir örnek olarak kronik ağrı hastalarının ağrıda alevlenme fikri ile kafalarının karıştığı ve bu kelimeyi hastalık sürecine garanti verilemediği olarak algıladıkları bilinmektedir.

**Kognitif başatma teknikleri**

Birçoğumuz ağrıyı azaltmak için düşünme tekniklerine başvuruyoruz. Tercih edilen tekniğin normalde düşünülenenden daha iyi olduğu unutulmamalıdır. Örneğin prosedür sırasındaki ağrı ile ilgili olarak bazı kişiler prosedür boyunca zihinlerini başka noktaya çekmeyi tercih ederken bazıları ise bütün detaylar hakkında bilgilendirilmekten fayda görmektedirler. Zihni başta yöne yönlendirme teknikleri faydalıdır ve hasta kendisi için anlamlı şeyleri, kompleks detaylı fakat bir bütün olarak değerlendirebildiği şeyleri kullandığında çok etkilidir. Zihni yönlendirmenin en faydalı formu özellikle hikaye anlatma veya hayal kurmadır. Çocuklar sıklıkla bu tekniği yetişkinlerden daha etkin kullanabilme kabiliyetine sahiptirler.

**Gevşeme**

Bu terim güçlendirilmiş derin gevşeme durumunu tanımlamaktadır. İnsanlar stresli tıbbi bir olay veya prosedür öncesi gevşemeyi düşünebilir. Bunun yaygın başarılı bir örneği doğum ağrısı için Lamaze eğitimidir. Gevşeme çeşitli şekillerde düşünülebilir. Hepsisi derin ve yavaş nefes almayı içerir. Popüler olan metod derin kas gevşemesidir ve kasların sistematik olarak gerilmesi ve gevşetilmesi ile fiziksel olarak gevşeme hissinin öğrenilmesini içerir. Diğer metotlar düşsel ve hafif hipnotik önerileri içermektedir. Hepsisi analjeziyi arttırmada etkindir ve iyileşme süresini pozitif olarak etkiler. Fakat kullanımı için hastaları eğitmek zaman almaktadır. Her sağlık çalışanı bu eğitimi vermek için ehil değildir. Ani derin gevşemenin bazı kişileri korkutabileceği unutulmamalıdır.

**Ağrı içinde olanlar için tedavi klavuzu**

- İletişimi kolaylaştıracak ve anksiyeteyi azaltacak sessiz bir yer tespit edilmeli. Diğer çalışanlarca bölünme engellenmeli çünkü bu durum iletişimdeki güveni sarsar
- Ağrının ve analjezinin zaman içinde seyri hakkında net bilgi verilmeli. Eğer zaman aralığı çok genişse tahmini rakamlar ve aralık verilmeli.
- Hastanın ne hissedebileceği net olarak açıklanmalı (ör: uykulama ve ağız kuruluğu). Eğer yan etkiler bekleniyorsa hastaya bu yan etkileri geri bildiriminde bulunmasını söylenmeli.
- Her zaman ağrı ve ızdırap değerlendirilmeli
- Normal baş etme tekniklerini değerlendirilir örneğin: dışıya gittiğinizde veya enjeksiyon olurken ne yaparsınız? Bunlara paralel olarak mental teknikler önerilir
- Eğer yeterli zaman varsa (ör: debridasyon gibi ağırlı bir işlem öncesi) hasta hastanenin ağrı ekibine veya bunun

yokluğunda bir psikoloğa hazırlık için yönlendirilebilir (gevşeme teknikleri dahil)

- Çok küçükte olsa bir grup hastanın psikolojik sorunlarının ağrısını kuşattığını (klinik korku veya depresyon gibi) ve bu hastalar için klinik psikoloğun görüşünün alınması gerektiği unutulmamalıdır.

## AĞRI KLİNİĞİNDE PSİKOLOG

Ağrı ekiplerinde tipik olarak bir ağrı psikoloğu bulunur veya kuruluş sırasında bu kişilerden bilgi alınır. Birçok ağrı psikoloğu ağrı kliniği temellidir. Ağrı kliniğinde bir psikoloğun nasıl çalışacağı ekibe bağlıdır. Psikolog direkt olarak hastalar, hasta grupları veya ekibin bir parçası olarak diğer sağlık çalışanları ile çalışabilir. Psikologların en sık çalışma tarzları:

- Konsültasyona katılım/kompleks kronik ağrı probleminin değerlendirilmesi
- Hasta ile birebir veya ailesi ile işbirliği halinde
- Ağrı yönetiminde kognitif davranış tedavileri tanzim ederek uygulayarak

### **Konsültasyona Katılım/kompleks kronik ağrı probleminin değerlendirilmesi**

Ağrı kliniklerinde psikologların iş yükünün çoğunu yetişkin kompleks kronik ağrı hastaları oluşturmaktadır. Günümüzde bir psikoloğun bir ağrı ekibinin veya onkoloji, pediatri ve diğer özelleşmiş ekiplerin bir parçası olarak çalışması gittikçe yaygınlaşmaktadır. Mümkün olduğunda bir psikolog konsültan doktor ile birlikte hastayı değerlendirmelidir. Normalde bir psikolog ağrıya bağımlı sakatlığın derecesini değerlendirir. Fakat bu sakatlık sürecinin nasıl geliştiğini incelemeyiz. Bir doktor ile birlikte çalışmak konsültasyona güveni artırır ve yanlış anlaşılmalara önler. Aynı zamanda profesyoneller arasında bilgi alış veriş için de iyi bir zemin sağlar.

Sorunlar hastaya özel olsa bile, ağrılı hastanın psikolojik değerlendirilmesi tipik olarak şunları içerir:

- Ağrının nedenini hastanın anlaması
- Ağrının yerini, süresini ve duyumunu anlatmakta kullanılan dil
- Ağrı davranışı

- Uygulanmakta olan ve planlanan tedavinin hasta tarafından anlaşılması
- Ağrının günlük hayata etkisi
- Ağrının uyku düzenine etkisi
- Ağrının aile ilişkilerine etkisi
- Ağrının izolasyon ve sosyal uyuma etkisi
- O andaki veya daha önceki depresyon
- O andaki veya geçmiş intihar riski
- İsturabın artmasında anksiyete süreçlerinin derecesi
- Sorun çözüme yeteneği ve başarısız olan baş etme çabalarının etkileri
- Geleceği ve değişiklikleri düşünebilme yetisi
- Hastanın ve bakımında sorumlu diğer kişilerin tedavi isteği

Hastanın, doktorunun ve psikoloğun hemfikir oldukları tedavi planı yukarıdaki sonuçları içermelidir. Kronik ağrıda psikolog tarafından bu evrede var olduğu belirtilen yaygın sorunlar şunlardır:

- Çelişkili öneriler hakkında ve tıbbi terminoloji hakkında kafa karışıklığı
- Kullanılan ilaçlar hakkında kafa karışıklığı (ör: amitriptilini analjezik olarak kullanmak)
- Bağımlılık korkusu ve ilaç yoksunluğunda ağrı artmasından korkma
- Tam kür sağlayıcı bir tedavi seçeneği olmadığına inanmakta zorluk
- Tedavi ve olası değişiklikler hakkında gerçekçi olmayan beklentiler
- Rehabilitasyon yaklaşımlarından korkma
- Sağlık çalışanlarına güven eksikliği
- Ağrı üzerinde kontrol eksikliğine bağlı anksiyete ve depresyon
- Deli olarak suçlanma ve kovulma korkusu
- Sağlıklı olma kimliğinin kaybına adaptasyon

### **Bireysel olarak veya aile ile çalışma**

Hasta ile birebir ya da eşi veya ailesi ile işbirliği içinde terapi çalışmaları yapılabilir. Örneğin ağrı içinde bir çocukla çalışmak demek her zaman bakıcısı veya aile bireyleri ile de çalışmak demektir. Her ne kadar çocuklar çocuk ve aile terapi merkezlerindeki psikologlar tarafından görülmekte ise de çocukluk ağrı psikoloji uzmanlarına ihtiyaç giderek artmaktadır.

En sık müdahaleler venöz kan alma veya flaster çıkarılması gibi ağırlı işlemler ile baş etmeye yöneliktir. Bu durumlarda korku başı çekmektedir ve diğer ağrı kontrol teknikleri kullanılamaz. Benzer ağrı kontrol ve anksiyete azaltma teknikleri yaygın olarak

postoperatif ağrı ve streste kullanılmaktadır. Koşu çalışanlarının diğer üyeleri de bu konuda eğitilebilir. Çocuklarda kronik ağrıdan muzdarip olabilirler. Bir çocuk ağrı psikoloğu juvenil romatoid artrit veya juvenil fibromiyalji veya diğer kas iskelet ağrıları ile baş etmekte zorlanan çocuklarla karşılaşabilir. Çocuk psikologlarına yönlendirmenin yaygın sebeplerinden biri olan karın ağrısı genellikle okul korkusu gibi başka problemlerin sonucudur. Yaygın kronik ağrı problemlerinden biri de migrendir ve psikolog atak tetikleyicileri belirleyerek ve ağrı için farmakolojik olmayan metodlar sağlayarak çocuğa yardımcı olabilir.

Yetişkin ağrısı ile alakalı birçok sorun çocuklardaki ağrı ile de alakalıdır. Özellikle çocuklarda ağrılarının olduğuna inanılmadığı hissi sık görülen problemdir. Bu sorun okula gitmeyi ret etmeleri ve ağrıya dair objektif fiziksel bir belirteç olmadığı durumlarda barizdir. Ağrı içindeki çocuğun değerlendirilmesinde özellikle gözönüne alınması gerekenler:

- Ağrılarının kardeşleri, ebeveynleri ve bakıcıları üzerindeki etkisi
- Okul ve öğrenmeleri üzerindeki etkileri
- Sürekli kuşku ve suçlamanın akıl sağlıkları üzerindeki etkisi
- Ailenin işlevi ve aile iletişimde ağrının yeri
- Ebeveynlerin umutsuzluğu ve ana babanın kontrolü
- Çocuğun ağrı hakkındaki inançları (özellikle fantastik düşünmenin etkileri)

Çocuk klinik psikologları en erken dönemde çağırılmalıdırlar. Çoğu uygulamalarının etkileri çocuk belirgin stres altındayken net olarak fark edilir. Ağrının ve stresin önlenmesinde psikolojik stratejilerin etkinliğine dair mükemmel kanıtlar mevcuttur. Çocuklara etkin bir psikolojik terapi en iyi, diğer pediatrik sağlık çalışanları ile iş birliği içinde sağlanmaktadır.

Bazı yetişkin kronik ağrı hastaları ek olarak sakatlığa neden olan kompleks psikolojik faktörlere sahiptirler. Ağrı kliniğindeki psikolog hastanın geliş durumuna göre en iyi tek başına mı yoksa ailesi veya eşi ile işbirliği içinde mi tedavi edilebileceğine karar vermelidir. Basit bireysel psikoterapötik müdahalelerin ağrı tedavi planı içinde kullanılması nadir değildir. Fakat uzun dönemli psikoterapiye ihtiyaç olduğunda ideali bu hastaları ağrı klinikleri dışına yönlendirmektir.

Hasta kognitif davranış tedavisine uygun olduğu halde grup terapisine istekli değilse veya uygun değilse, tedavi bireysel olarak ta uygulanabilir. Bireysel tedavinin faydaları terapinin direkt bireye uygun biçimlendirilmesi ve değişimin ayarlanabilmesidir. Fakat

terapi süreci içinde fikir ve davranışlarında değişiklik yapmayı başarabilen ve ağrısında azalma sağlayan güçlü insan modellerinden yoksun kalınır.

### **Ağrı tedavisinde kognitif davranış terapisi**

Kognitif davranış terapisi ağrı ve sakatlığı şiddetlendiren düşünme şekillerinin tümünü hedef alan bir rehabilitasyon yaklaşımıdır. Aynı zamanda çevredekilerin hastalığı destekledikleri veya aktiviteleri önledikleri ortamda yaşayan hastaların davranış kalıplarını ve alışkanlıklarını anlamaya yardımcı olur. Bu kitabın yazıldığı dönemde kognitif davranış terapisinin şu ana hedeflerde etkin olduğunu gösteren 34 tane randomize kontrollü çalışma vardı:

- Sakatlığı azaltma
- İşlevselliği arttırma
- İlaç kullanımını azaltma
- Hastaneye gitme ihtiyacında azalma
- Anksiyetede azalma
- Depresyonda azalma
- Bağımsızlıkta artma
- Problem çözüme yeteneğinde artma

Bu terapi multidisipliner sağlık ekipleri tarafından uygulanmalıdır. İdael ekip bir psikolog, doktor, fizyoterapist, iş-üçraşı terapisti, ve hemşireden oluşmalıdır. Bütün takım üyeleri ağrı kontrolü açısından eğitilmiş olmalıdır. Bu terapi yöntemi hem yataklı hastane hem de poliklinik şartlarında uygulanabilir.

### **Poliklinik programları**

Bunlar daha çok eğitim amaçlıdır ve bireylerin ağrı ile baş etmede gerekli yeteneklerin geliştirilmesine odaklanmıştır:

- Gevşeme teknikleri
- Düşünce durdurma veya sorgulama
- Aile ile birlikte ağrı davranışlarının tartışılması
- Ağrı eğitimi
- Durumda kötüleşme olduğunda başedebilme
- Uyku sorunlarının tedavisi

Bunlar genellikle haftanın 2 günü 6-8 hafta boyunca uygulanmaktadır. Bütün poliklinik programları birbirine benzemez. Birçoğu eğitim ve gevşeme çalışmalarını içerir fakat bir



çoğu uyguladıkları kognitif terapinin derecesi veya davranış değişikliklerine odaklanma dereceleri açısından farklılıklar gösterirler. Burada psikologun görevi hastanın bu tür müdahalelere uygunluğunu değerlendirmektir. Aynı zamanda bu tarz terapilerin uygulanması ve tutarlılığından sorumludurlar.

### *Hastane programları*

Kognitif davranış ağı tedavisi için yatırılan hastalar genellikle otel benzeri ortamlarda kabul edilirler. Mümkün olduğunca hastane dışı veya hastalıktan yoksun bir ortam yaratılmaya çalışılır. Yataklı kognitif davranış terapsine katılan hastaların birçoğu poliklinik programlarına katılmayacak kadar sakatlıklar veya beceri temelli modelin sağlayacağından daha mükemmel bir yaklaşıma ihtiyaçları vardır. İngilterede yataklı programların süresi 3 veya 4 haftadır. Bu programlar sakatlığa katkıda bulunan davranışsal faktörlerin açığa çıkarılmasında daha fazla olanak sunarlar. Kognitif tedavi yaklaşımları daha iyi yapılandırılabilir ve tam uyum içinde tedavinin çeşitli unsurları koordine edilebilir. Eve döndüğünde rehabilitasyona nasıl devam edebileceği daha iyi öğretilir.

Kronik ağrıda çoklu ilaç kullanımı belirgin bir sorundur ve hastane programları aynı zamanda detoksifikasyon programları da içermelidir. Rehabilitasyon programındaki aksilikler ile daha fazla ilgilenme olanağı vardır.

Kronik ağrının gelişimindeki psikolojik faktörlerin daha iyi anlaşılması ile beraber daha fazla psikolog birinci sağlık basamağında doktorlarla birlikte akut ağrıları kronik hale gelmeden durdurabilecek sekonder önleyici metodlar sağlamak için çalışmaktadır.

## **SONUÇ**

Ağrı tedavisinde psikoloji önemli bir realitedir. Ağrı ve ızdırabı uyguladığınız tedavi şekilleri ile azaltmak veya arttırmak mümkündür. Eğitimli psikologlar tarafından uygulanabilen spesifik tedavi şekilleri de mevcuttur. Psikologlar diğer terapilerin etkinliğini arttırabilirler. Ağrı tedavi merkezlerinin veya ekiplerinin çekirdek üyeleri olarak çalışırlar.



# ÖNERİLEN KİTAPLAR VE FAYDALI WEBSİTELERİ

Önerilen kitaplar 354  
Faydalı websiteleri 354

**ÖNERİLEN KİTAPLAR**

- Casey K L, Bushnell C M 2000 Pain imaging. IASP Press, Seattle
- Expert panel of the Accident Compensation Corporation 2003 New Zealand acute low back pain guide. Incorporating Kendall N AS, Linton S J, Main C J 1997 Guide to assessing psychosocial yellow flags in acute low back pain: risk factors for long-term disability and work loss. Accident Compensation Corporation and the New Zealand Guidelines Group, Wellington, New Zealand
- Flor H, Birbaumer N 2000 Phantom limb pain: cortical plasticity and novel therapeutic approaches. Current Opinion in Anaesthesiology 13:561-564
- Hanks GW 2001 Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. British Journal of Cancer 84(5):587-593
- O'Neill J F, Selwyn PA, Schietinger H 2003 A clinical guide to supportive and palliative care for HIV/AIDS. US Department of Health and Human Services
- Sindrup S H, Jensen TS 1999 Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 83:389-400
- Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Rickman A 2002 Palliative care formulary PCF2. Radcliffe Medical Press, Abingdon

**FAYDALI WEBSİTELERİ**

- [www.acc.co.nz/acc-publications/pdfs/ip/acc1038-col.pdf](http://www.acc.co.nz/acc-publications/pdfs/ip/acc1038-col.pdf)  
(New Zealand Acute Back Pain Guide- Yeni Zelanda akut sırt ağrısı rehberi)
- [www.fmrib.ox.ac.uk](http://www.fmrib.ox.ac.uk) (Pain Research Group-Ağrı Araştırma Grubu)
- [www.hab.hrsa.gov](http://www.hab.hrsa.gov) (HIV/AIDS Bureau, Health Resources and Services Administration, US Dept of Health and Human Services-)
- [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org) (International Association for the Study of Pain- Uluslararası Ağrı Çalışma Cemiyeti)
- [www.mdanderson.org/topics/paincontrol](http://www.mdanderson.org/topics/paincontrol) (MD Anderson cancer centre- Dr Anderson Kanser Merkezi)
- [www.painsociety.org](http://www.painsociety.org) (The British Pain Society- İngiliz Ağrı Birliği)
- [www.palliativedrugs.com](http://www.palliativedrugs.com) (Drugs in palliative care- Palyatif Bakımda İlaçlar)
- [www.palliative-medicine.org](http://www.palliative-medicine.org) (Association of Palliative Medicine- Palyatif Tıp Cemiyeti)
- [www.whocancerpain.wisc.edu](http://www.whocancerpain.wisc.edu) (WHO website- DSÖ websitesi)



- Abdominal kutanöz sinir  
tuzaklanması 331-332
- Abdominal duvar tetik noktaları
- Aβ lifleri 5,8,11,162
- Absorbsiyon  
bukkal/sublingual 36  
ilaç formülasyon  
etkileşimleri 26  
intramusküler 29  
oral 25-27  
perkutan 34  
rektal 32  
subkutan 31
- Adenozin 300
- Adenilat siklaz 46
- Adezyonlar, kronik pelvik ağrı  
329
- Adaptasyon reaksiyonları 187
- Adjuvan ilaçlar. 25  
kanser ağrısı 209  
nöropatik ağrı 225-226
- Adrenal yetmezlik 78
- Adrenalin (epinefrin)  
anafilaksi yönetimi 29  
lokal anestetik ajanlara  
eklenmesi 31, 106
- Aerosol. 42
- Ağrının afektif bileşeni  
deneyim. 9, 338
- Akupunktur 167-168  
sırt ağrısında 272  
sevikal spondiloz 277  
etkinliği 168  
etki şekli 167-168  
postherpetik nevralsi 308  
istenmeyen etkiler 168
- Akut ağrı  
anksiyete 339  
kanser hastaları 185.205  
lokal anestetik blok 211  
transkutan sinir  
stimülasyonu (TENS). 158
- Asetaminofen (bak parasetamol)
- Asiklovir 307
- Aδ lifleri 4, 5, 10,295  
asendan yollar 8
- Aferent lifler 4-5  
iletim 5
- Ajite/öfkeli hastalar 29
- Agonist  
tam. 21  
kısmi 22
- Ağrı alevlenmeleri  
kanser ağrısı, 186, 242-244  
incident ağrı 243  
intranazal diamorfin 61  
oral transmukozal fentanil  
sitrat (OTFC pastilleri)  
65, 66, 67,236, 237
- Alkol etkileşimleri 124, 129
- Alendronat. 148
- Allfentanil. 69  
intranazal. 60
- Allodini. 172, 223, 224, 294.  
313, 339
- a-adrenoreseptörler 10, 296
- Amantadine. 300  
santral ağrı.3, 14
- Ametop (topikal tetrakain). 110
- Amitriptilin 118, 119, 124-125  
depresyon. 209  
dozaj. 125  
herpes zoster. 306, 307  
nöropatik ağrı. 226, 296, 297  
postherpetik nevralsi. 307  
skar ağrısı. 29 i  
istenmeyen etkiler. 119,  
123, 226
- Amputasyon. 11, 16  
fantom ağrısı  
güçük bakımı 302
- Anestezi dolorosa. 172
- Analjezi. 172
- Analjezi merdiveni DSÖ 24-25,  
46, 208, 246
- Analjezikler  
Adjuvan ilaçlar 25  
Tavan etkisi. 23  
Ağrıya karşı doz  
titrasyonu, 25  
non-opioidler, 84- 101

- opiooid bkz. Opioidler  
sekonder 209  
istenmeyen etkiler. 23
- Anaflaktik reaksiyonlar, 27,  
30, 34  
aspirin sensitivitesi  
(duyarlılığı) 89
- Anastrozol, 190, 209
- Anatomik yaklaşım 4-12
- Anjina, 158, 162
- Anjiyotensin II 12
- Anhedonya, 187
- Ankilozan Spondilit. 266
- Annulus Fibrosus. 264
- Antagonist 22
- Anteriyör Singulat Korteks. 9, 16
- Antiaritmik ilaçlar. 152  
nöropatik ağrı. 298  
postherpetik nevralsi 308
- Antikoagülasyon  
aspirin etkileşimleri 90  
ilaç uygulama yolları 30  
spinal analjezi. 41
- Antikonvülsanlar 130-139  
analjezik etkileri 25  
sırt ağrısı.271  
kanser ağrısı.209  
santral ağrı. 314  
servikal radikülopati, 277  
dozlar 139  
ilaç etkileşimleri. 138, 146  
antiretroviral ilaçlar, 254  
etki şekli, 130-131, 297  
nöropatik ağrı. 130-131,  
226, 297-298  
HIV hastalığında periferik  
nöropati 252  
postherpetik nevralsi. 308  
skar ağrısı. 29 i  
trigeminal nevralsi 319, 321  
istenmeyen etkiler 298
- Antidepressanlar 118-130  
analjezik etkileri 25  
kanser ağrısı. 209  
sınıflandırma. 118-119
- depresyon, 120  
ilaç etkileşimleri. 130  
antiretroviral ilaçlar. 254  
fibromyalji sendromu. 285  
nöropatik ağrı.120  
postherpetik nevralsi, 307  
önlemler. 129
- Antifungal ajanlar. 251
- Anksiyete. 338-339, 341, 342  
akut ağrı. 339  
kronik ağrı.339  
fibromyalji sendromu. 284
- Arteriyal kanülasyon. 115 .
- Arteriovenöz malformasyonlar.  
3 12
- Assendan ağrı yolağı. 6, 8-9
- Aseptik femur başı  
nekrozu 200
- Aspartat, 299
- Aspirin. 41, 84, 86-91i  
ilaç etkileşimleri 89-90, 134  
vücut üzerine etkileri, 86, 87  
hematolojik etkileri. 96-97  
metabolizma, 87  
etki şekli. 86, 96  
oral absorpsiyon 25, 26  
oral uygulama 90-9 i  
farmakokinetik 86-87  
önlemler ve  
kontraendikasyonlar, 89  
rektal , 9 1  
sensitivite reaksiyonları, 88-89  
topikal terapi, 299  
istenmeyen etkiler. 88-89  
vasküler koruyucu etki ,  
96-97
- Aspirin-sensitif astım 51, 98
- Atlantoaksial eklem 276
- Atipi yüz ağrısı.322-323  
tanım 322  
TENS (transkutan sinir  
stimülasyonu) 159  
trisiklik antidepresan  
ilaçlar 323
- Azapropazon. 96

- Ağrı deneyiminin duyuşal bileşeleri, 9
- Aileler  
kanser hasta desteği, 213-214
- Ağrı kliniğinde psikoloğun rolü 348
- Alt ekstremite tendon refleksleri, 268
- Akciğer kanseri, 209
- Ayna kutusu aleti, 302
- Ağız ülserleri, 251
- Ağrı değerlendirilmesi, 170, 177, 344-345
- anormal duyu fenomeni. 172
- sırt ağrısı. 265-269
- davranışsal metodlar, 177
- kanser hastaları, 186-189
- çocuklar, 174-175, 177, 345
- muayene, 171-172
- ağrı hikayesi, 170-171
- fiziksel metodlar, 176
- psikolojik ölçümler. 175
- derecelendirme skalaları/ anketler 172-174, 344
- tedavi etkinliği izlemi, 245
- hafife alma. 343-344
- Ağrı davranışı 340-341, 350
- Ağrı konsültasyonu, 342-347
- klavuzlar, 346-347
- ağrı kliniğinde psikoloğun rolü 347-348
- Ağrı günlüğü, 174, 245
- Ağrı çizimleri 174
- Ağrı hikayesi 170-171
- sırt ağrısı, 265-266
- kanser hastaları. 187-188
- Ağrı yolları 6, 7
- antidepressan ilaçların etki şekli 119
- assendan. 6, 8-9
- beyin bölgeleri, 9
- dessendan .7, 9-10
- modülasyon, 7-8
- plastisite, 11
- visceral ağrı, i O
- Ağrı derecelendirme skalaları 172-174, 177, 344
- Ağrı kliniklerinde psikolog, 347-351
- Bağımlılık 23
- korkular 215, 216, 229, 343, 348
- opioidler 23, 79
- Baklofen, 152, 300
- santral ağrı, 314
- trigeminal nevralsi 319, 321
- Benzodiazepinler, 137
- Benzidamin, 100
- topikal terapi , 299
- $\beta$ -endorfin, 12, 21
- Biliyer kolik, 51
- Biyoyararlılık, 27
- Bisfosfonatlar 148-149
- metastatik kemik ağrısı 191
- istenmeyen etkiler, 149
- Bolus enjeksiyon rejimleri, 27, 28, 31
- Botulinum toksini
- sırt ağrısı 273
- miyofasyal ağrı sendromu 286
- Barsak obstruksiyonu, kanser hastaları 202-203
- Brakial pleksopati 221
- Brakial pleksus radyasyon fibrozu, 198
- Bradikinin, 4, 92
- Beyin sapı. 9
- Bronkospazm
- aspirin sensitivitesi , 88
- tedavi 53, 234
- non-steroidal anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAII) 98
- opioidler 53, 234
- Bukkal uygulama 36-37
- Bupivakain IM, 105, 112
- uygulama yolları, 112
- kontraendikasyonlar 112



- obstetrik analjezi, 110  
 ropivakain karşılaştırılması, 112  
 istenmeyen etkiler, 106, 107  
 Buprenorfin , 22, 73-74, 78  
   kanser ağrısı. 238  
   sublingual, 36, 73, 74, 238  
   transdermal (yama), 35-36, 73-74,238  
 Bursit, 93  
 Bilgisayarlı tomografi (BT)  
   sırt ağrısı, 269  
   kanser ağrısı 189  
 Boyun ağrısı 276  
 Baş ve boyun kanserleri, 220  
 Başağrısı 93  
   HIV hastalığı, 253  
   intrakranial neoplazm. 202  
 Bulantı/kusma  
   kanser ilişkili barsak tıkanması 202  
   hepatik kanser 203  
   tedavi, 52, 233  
   opioidler, 48, 52, 78, 231, 233  
 Boyun ağrısı. 276-279  
 Görüntüleme incelemeleri, 276-277  
 Basınç yaraları 57, 210  
  
 C lifleri 4, 8, 10, 147, 162  
   hasar ilişkili değişiklikler, 295  
   topikal kapsaisin etki şekli,298  
 C7-TI sendromu, 193  
 Kozalji bkz kompleks reyonel ağrı sendrom tip II  
 Cerrahi sonrası ağrı, 264-265  
 Cerrahi 89, 96  
   spinal analjezi,38  
  
 Çocuklar  
   arteriyal kanülasyon 115  
   kortikosteroidler s, 146  
  
   zihni başka yöne odaklama teknikleri 346  
   ilaç uygulama yolları, 30  
   lomber ponksiyon,LP 115  
   morfin kullanımı 51  
   ağrı değerlendirilmesi, 174-175,177,345  
   ağrının gözardı edilmesi, 343  
   tekrarlayan karın ağrısı, 349  
   psikoloğun ağrı kliniğindeki rolü 348-349  
   sodyum valproat  
     hepatotoksisite 133  
   trisiklik antidepresan ilaçlar, 124  
   venöz giriş, 36, 115  
   Çölyak pleksus blok, 211  
   Çapraz düz bacak kaldırması, 268  
   Çiğneme kasları bozuklukları 323-324  
   Çınlama, 88  
  
   Danazol, 328  
   Daunorubisin, 206  
   Deafferentasyon ağrısı, 300, 312-313  
   Derin beyin stimülasyonu, 165-166  
   santral ağrı, 315  
   postherpatik neuralji, 308  
   bölgeler, 165  
   Demans, 256  
   Diş abseleri, 25 i  
   Depo-Medrone, 273  
   Depoprovera, 29  
   Depresyon, 25, 339-340  
     kanser hastaları, 187, 209, 212  
     kronik ağrı, 339-340  
     kronik pelvik ağrı, 332  
     fibromyalji sendromu, 284  
     HIV hastalığı, 254  
     palyatif bakım, 225  
     trisiklik antidepresan ilaçlar 120

- Dessendan ağrı yolağı, 7, 9-10  
 Desipramin, 119  
   nöropatik ağrı, 296  
 Deksametazon, 25, 142, 143-147  
   biyolojik yarı ömrü, 143-144  
   kanser ağrısı, 209  
   kontraendikasyonlar/  
   önlemler, 145  
   ilaç etkileşimleri, 146  
   lokal tedavi, 146  
   oral uygulama, 146  
   farmakokinetik, 143-144  
   spinal kord basısı, 195  
   istenmeyen etkiler, 144-145  
   uzun dönem kullanımı  
   takiben ilaç çekilmesi 144  
 Dekstrometorfan, 300  
 Dikstropropoksifen, 22, 59  
   compound analjezik, 62  
   ilaç etkileşimleri, 137  
 Diabetik nöropati, 118, 300  
   antikonvulsanlar, 297  
   flekainid, 152  
   meksiletin, 152  
   selektif serotonin geri alım  
   inhibitörleri(SSRI), 127  
 Diasetilmorfin bkz Diamorfin  
 Diamorfin, 61  
   devamlı subkutan  
   infüzyon,246  
   değişik uygulama yollarına  
   göre doz hesaplanması, 244  
   fentanil yama büyüklüğü  
   ilişkisi,235, 236  
   intranazal, 61  
   intraspinal terapi, 210  
   farmakolojik özellikler, 58  
   subkutan,48  
 Diazepam, 29, 32  
 Diklofenak, 30, 92, 94, 96, 100  
 Didanosin, 253  
 Diffüz ağrılı inhibitör  
   kontrol,167  
 Dihidrokodein, 59  
 Dissosiyatif anestezi, 149  
 Dokusat, 232  
 Dorsal kolon stimülasyonu bkz  
   Spinal kord stimülasyonu  
 Dorsal boynuz, 5-8  
   çıkıcı yollar, 8  
   inici yollar, 9  
   kapı mekanizması, 7-8  
   hasar ilişkili değişiklikler, 11  
   nöronlar, 6-7  
   opioid reseptörler 38, 47  
   spinal opioid etkiler, 47  
 Dorsal kök ganglia (DRG), 5  
   herniye disk etkisi, 263  
 Dothiepin, 296  
 Doksepin, 296  
 Dinorfin, 12,21,80  
 Disestezi, 172,212,223  
 Dismenore, 93  
 Disfaji, 251-252  
 Doğum ağrısı  
   lokal anestezikler 110  
   morfin, 54  
   gevşeme teknikleri, 346  
   spinal analjezi, 38  
   TENS 158  
 Düşük eşik değerli nöronlar, 7  
 Düz bacak kaldırma, 268  
 Dünya sağlık örgütü (DSÖ)  
   analjezi merdiveni, 24-25,  
   46;318, 246  
 Emziren anneler  
   aspirin, 89  
   karbamazepin  
   kontraendikasyonları 136  
   morfin, 54  
   NSAİİ 98  
 Eroin bkz Diamorfin  
 EMLA krem, 34, 36, 113-115  
   istenmeyen etkiler 115  
 Endojen opioidler 12,20-21,92  
 Endometriyoz, 328, 329  
 Endorfinler 21  
 Enkefalinler 12, 21

- Entonoks, 43  
Epidural abseler, 40  
Epidural analjezi, 38, 41-42, 56  
  avantajlar, 42  
  sırt ağrısı, 272-273  
  kanser ağrısı, 209-210, 227  
  kortikosteroidler, 147  
  boyun ağrısı, 277  
  fantom ağrısını önleme, 303  
Epidural kan yamaları, 41  
Epidural aralık  
  epidural ilaç uygulamaları,  
  38, 39  
  enfeksiyon, 40  
Episodik arı  
Epstein-Barr virus, 251  
Eritromisin 137  
Etidronat , 148  
Etodolak, 93  
Egzersiz programları  
  sırt ağrısı, 274  
  akut, 270  
  kanser ağrısı, 212-213  
  fibromiyalji sendromu, 285  
  miyofasyal ağrı sendromu,  
  286  
Enflamatuvar ağrı, 48  
Enjeksiyon ağrısı, 29-30  
Enjeksiyon terapisi  
  faset eklem, 273  
  fibromiyalji sendromu, 285  
  miyofasyal ağrı sendromu, 287  
  skar ağrısı, 291  
  trigeminal nöralji, 321  
Eklem ağrısı, 144  
  
Faset eklemler  
  sırt ağrısı, 261, 263, 264  
  enjeksiyon prosedürleri,  
  273, 277  
  boyun ağrısı, 277  
Famsiklovir, 307  
Felbinak, 100  
Felipressin, 106  
  
Femoral germe testi, 268  
Fentanil , 65-69, 78  
  kanser ağrısı 232,  
  235-237, 239  
  intranazal, 61  
  intravenöz, 65-66  
  metabolizma, 65  
  etki şekli, 47-48  
  monoamin oksidaz inhibitör  
  etkileşimleri 66  
  oral transmukozal fentanil  
  sitrat(OTFC pastilleri) , 65,  
  66, 67-69,236-237  
  avantaj / dezavantaj  
  68-69  
  doz titrasyonu , 68  
  hastalar için  
  bilgilendirme, 237  
  farmakokinetik, 65  
  farmakolojik özellikler, 58  
  transdermal yamalar, 34, 35,  
  65, 66-67,235-236  
  kontraendikasyonlar/  
  önlemler, 67  
  ölmekte olan hastalar,  
  235,242  
  oral morfin/diamorfin  
  doz ilişkisi 235,  
  236, 241-242  
  terapi başlangıcı, 236  
  istenmeyen etkiler,  
  47, 66  
Fibromiyalji, 282-284, 339  
  klinik özellikler, 283  
  tanı kriterleri, 283  
  yönetim, 284, 285  
  patofizyoloji, 284  
  psikolojik etkiler, 284  
  hasas noktalar, 283  
Flekainid, 130, 152  
Fluoksetin, 127, 128, 296  
Flurbiprofen, 96, 98  
Fluvoksamin, 127  
Foraminotomi, 275  
Fonksiyonel görüntüleme,  
  9, 14, 15-16

- klinik kullanım. 16-17  
 Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), 14  
 Fantom ağrısı, 155, 198,300-303  
   kalsitonin 303  
   santral mekanizmalar 301  
   klinik özellikler 301 -302  
   tedavi, 302-303, 304  
   periferel mekanizmalar 301  
   önlemek, 303  
   TENS 158, 303  
 Fantom fenomeni, 16  
 Farmakoloji klinik, 20-43  
   terminoloji, 20-25  
 Fenazokin , 58  
   sublingual uygulama, 36  
 Fenelzin 127  
 Fentolamin, 311i  
 Fenitoin, 138  
   dozu, 139  
   intramuskuler, 29  
   etki şekli, 297  
   nöropatik ağrı, 297  
 Fobiler 338  
 Fotosensitivite reaksiyonları, 122  
  
 GABA (g-amino butirik asid),  
   12,130, 137,152,297  
 Gabapentin, 131-132  
   santral ağrı, 314  
   doz, 139  
   titrasyon, 131-132  
   ilaç etkileşimleri, 131  
   metabolizma, 131  
   etki şekli, 297  
   nöropatik ağrı, 226  
   postherpetik nevralsi, 308  
   preparatlar, 132  
   trigeminal nevralsi, 319, 321  
   istenmeyen etkiler, 131  
 Galanin, 12  
 Ganglioliz, 321  
 Gasserian ganglion  
   prosedurleri, 320  
  
 Gastrik erozyonlar, 95  
 Gastrointestinal kanama, 88, 95  
 Gastrointestinal etkiler  
   aspirin, 88  
   karbamazepin 135  
   NSAII 94-95, 99  
   opioidler, 48-49  
   SSRI, 128  
 Gastrointestinal traktus  
   bozuklukları  
   kronik pelvik ağrı, 330-331  
   HIV hastalığı, 251-252  
 Generalize anksiyete  
   bozuklukları 338-339  
 Glutamat 12, 80, \37, 297, 299  
 Glisin, 12  
 Gonadotropin releasing hormon  
   (GnRH) analogları. 328, 329  
 Goserelein, 209  
 Gut, 93  
 Guillain-Barre sendromu 252  
 Görüntüleme incelemeleri, 14-17  
   kanser hastaları, 189  
 Gevşeme teknikleri, 346, 350  
   kanser ağrısı 213  
   HIV hastalığı 255  
 Güdük bakımı, 302  
 Güdük ağrısı,300,301,302  
   TENS 158  
 Gerilim tipi baş ağrısı 119  
 Görsel analog skalalar 172-173,  
   177,245, 344, 345  
 Görsel komplikasyonlar 121  
  
 HAART (oldukça aktif  
   antiretroviral terapi, 43, 250  
 Hematolojik etkiler  
   karbamazepin, 136  
   NSAII,96-97  
 Hepatik kanser ağrısı, 203  
 Hepatik metabolizma  
   ilk geçiş etkisi, 26-27  
   morfin, 50  
   parasetamol, 85

- Hepatotoksisite  
 karbamazepin, 136  
 sodyum valproat, 133  
 trisiklik antidepressan  
 ilaçlar, 122
- Herpes simpleks virus, 251, 253
- Herpes zoster, 253, 305-306  
 tedavi, 306  
 bkz Postherpetik nöralji
- Histamin, 4, 49, 92
- Histamin H1 reseptörleri, 296
- Histamin H2 reseptör  
 antagonistleri, 96
- Histoplazmoz, 251
- HIV hastalığı, 43, 250-256  
 antiretroviral ilaç  
 etkileşimleri, 254  
 ilişkili fakirlik ve sosyal  
 mahrumiyet, 254, 255, 256
- tamamlayıcı terapiler, 255
- demans, 256
- gastrointestinal traktus  
 bozuklukları 251-252
- HAART, 43, 250
- intravenöz ilaç kullanıcıları,  
 255-256
- kaposis's sarkomu, 252, 253
- kas iskelet ağrıları, 253
- nörolojik hastalıklar, 252-253
- non-Hodgkin's lenfoma,  
 252, 253
- opioidler, 255
- ağrı tedavi stratejileri,  
 254-255
- ağrı sendromları, 250-251
- ağrının yetersiz tedavisi,  
 250, 255-256
- farmakoterapi ilişkili  
 ağrı, 253-254
- Hormonal antitumor terapi,  
 208,209
- Hospis bakımı, 217-219
- Hiyaluronidaz, 31
- Hidrokortizon, 142  
 devamlı subkutan infüzyon  
 246
- Hidromorfon, 72-73  
 kanser ağrısı, 239  
 preparatlar, 73
- Hyosin, 203  
 sublingual uygulama 36
- Hiperestezi, 172
- Hiperaljezi, 172, 223, 294, 339
- Hiperpati, 172,223,294
- Hipersensitivite reaksiyonları  
 lokal anestetikler, 107  
 trisiklik antidepressan  
 ilaçlar, 122  
 bkz Anafilaktik reaksiyonlar
- Hipoestezi, 172,223
- Hipoaljezi, 172,223
- Hipokondriyaz, 342
- Hipoglisemik ajanlar, 90
- Hipotiroidizm, 283
- Hipovolemi 25, 27, 29, 3
- Hastalar için bilgiler, 345, 346  
 kanser ağrısı187  
 opioid terapisi 229  
 nöropatik ağrı, 227  
 oral transmukosal fentanil  
 sitrat(OTFC pastilleri) , 237
- Hasar sonrası sinir sistemi  
 değişiklikleri, 11
- Hasta-kontrollü analjezi  
 (HKA), 28, 31
- Hamilelik  
 aspirin, 89  
 bisfosfonat  
 kontraendikasyonları149  
 karbamazepin  
 kontraendikasyonları 136  
 ketamin önlemleri, 151  
 NSAİİ, 98  
 sodyum valproat  
 kontraendikasyonları  
 133, 134 ,  
 TENS, 159
- Ibandronik asid, 148, 149, 191
- Ibuprofen, 96, 100, 270

- İdyopatik ağrı, 184  
 İdoksüridin, 307  
 İlioinguinal sinir  
   tuzaklanması, 331  
 İmipramin, 119, 120  
 İmmün-aracılı nöropatiler, 252  
 Incident ağrı, 228  
   kemik ağrısı, 190  
   ağrı alevlenmesi, 243  
   kanser hastaları, 186, 188  
   intraspinal terapi, 210  
   tedavi, 228  
   nöropatik ağrı, 226  
   oral transmukosal fentanil  
     sitrat (OTPC pastilleri), 236  
   palyatif bakım, 219  
   patolojik kırıklar, 206  
   İndometasin, 94, 98  
   topikal terapi, 299  
 İnhalasyon uygulamaları, 42-43  
 İnsula, 9, 16  
 İnterkostal sinir bloğu, 227  
 İntersegmental  
   dekompresyon, 275  
 İntersitisyel sistit, 331  
 İntervertebral disk  
   protrüzyonu/hernisi  
     263-264  
   servikal radikülopati, 277  
   ameliyat 265, 275  
 İntervertebral foramen, 263, 264  
 İntrakraniyal neoplasm, 202  
 İntrakraniyal basınç yükselmesi  
   kortikosteroid, 144, 146  
   intrakraniyal neoplasm, 202  
 İntramuskular uygulama, 28-30  
   komplikasyonlar, 29-30  
   ilaç emilimi 29  
   enjeksiyon bölgeleri, 30  
 İntranazal uygulama 37, 60, 61  
   yan etkiler, 37  
 İntratekal (subaraknoid)  
   analjezi, 38, 41, 47, 56  
   advantajlar, 42  
   hipotansiyon, 108  
 İntravenöz uygulama, 27-28  
 İritabl barsak sendromu, 330  
 İsokarboksazid, 127  
 İşitme kaybı, 88  
 İlaç etkinliği 22-23  
 İlk geçiş metabolizması, 26-27  
 İlaç potansı, 22  
 İnme, santral ağrı, 312, 313  
 İstenmeyen etkiler 23, 25, 27  
 Jugular foramen sendromu, 196  
 Juvenil fibromyalji, 349  
 Juvenil romatoid artrit, 349  
 Kaposi's sarkomu, 252, 253  
 Ketamin, 149-151  
   uygulama 151  
   kanser ağrısı, 227  
   intraspinal terapi, 210  
   santral ağrı, 314  
   metabolizma, 150  
   nöropatik ağrı, 150,  
     151, 227, 300  
   farmakokinetik, 150  
   postherpetik nevralji, 308  
   önlemler, 151  
   hamilelik/laktasyon, 151  
   istenmeyen etkiler, 151  
 Ketoprofen, 96, 100  
 Ketorolak, 96, 100  
 Kapı mekanizması, dorsal  
   boynuz, 7-8  
 Kabul edilebilir ağrı 344  
 Kronik ağrı üzerine akut  
   ağrı 244-245  
 Kemik metaztazları 190, 191, 209  
 Kemik ağrısı 148, 149, 155,  
   190-191  
   tedavi 190  
   bisfosfonatlar 191  
   mekanizma, 190-191

- Kalsitonin 155  
fantom ağrısı, 303
- Kalsiyum kanalları, 47, 104, 130, 296, 297, 300
- Kanser ağrısı, 23, 24, 25, 46, 182-247  
akut, 185, 205  
kronik üzerine akut, 205, 244-245  
adjuvan ilaçlar, 209  
antidepresanlar, 118  
antitümör terapi, 208-209  
sırt ağrısı, 192-195, 266  
kafa kaidesi hastalıkları, 195-197  
kemik ağrısı, 148, 149, 190-191  
barsak obstrüksiyonu, 202-203  
alevlenme ağrısı 242-244  
bukkal/sublingual ilaç uygulamaları 37  
kanser tedavisi ilişkili, 196  
sitotoksik ilaçlar 199, 201, 207  
cerrahi sonrası 197-198  
radyasyon hasarı, 198-199, -201  
kabızlık, 204-205  
kortikosteroidler, 144  
terimlerin tanımı, 183-185  
depresyon yönetimi, 209, 212  
zor ağrılar. 227, 232  
direkt tümör etkileri, 185-186  
aile desteği, 213-214  
hepatik. 203  
görüntüleme incelemeleri, 189  
incident ağrı , 228  
hastalar için bilgilendirme, 187, 229  
başlangıç tedavisi, 207-209  
tedavi izlemi, 207, 245  
miyofasyal, 205  
sinir blokları/nörolitik blok 210-212  
nöropatik ağrı, 220, 223-228  
sinirin direkt tümör katılımı 221-222  
nörocerrahi nöroablatif teknikler 212  
non-opioid ilaçlar, 208  
nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar NSAİİ 93, 207, 208  
opioid-responsif , 48  
opioidler 28, 51, 54, 73, 74, 185, 203, 204, 205, 207, 215, 244-245  
intra nazal uygulama, 60  
pratik uygulamalar, 229-245  
ilaç değişimi, 239-241, 242  
palyatif bakım, 216-219  
patolojik kırıklar, 191, 205-206, 210  
hasta değerlendirilmesi, 186-189  
pelvik, 203-204  
fizik terapiler, 212-213  
primer bakım ekibi/genel pratisyen yönetimi 214-215  
rektal ilaç uygulanması, 33  
spinal analjezi 38, 209-210  
subkutan ilaç uygulaması 30  
destek bakım servisleri, 213-214  
sendromlar, 190-207  
tenesmus, 204  
(TENS), 159  
Yetersiz tedavi 182, 205, 215-216  
DSÖ analjezi merdiveni, 208, 246  
Kandidiyaz 251, 253  
Kannabinoid CBU 1 u reseptörleri, 154  
Kannabinoid CBU 2u reseptörleri, 154

- Kannabinoidler 12, 153-154
- Kapsaisin 147  
nöropatik ağrı 298-299  
postherpetik nevralji.. 307
- Karbamazepin, 134-137  
kontraendikasyonlar 136  
doz, 139  
ilaç etkileşimleri, 137  
etki şekli, 297  
nöropatik ağrı, 134, 135, 297  
oral uygulama , 137  
farmakokinetik, 135  
trigeminal nevralji. 134, 135, 297, 319, 321  
istenmeyen etkiler, 135-136, 298
- Kardiyak pacemakerlar , 159
- Kardiyovasküler etkiler  
karbamazepin, 136  
ketamin. 151  
lokal anestetikler, 106, 107-108  
trisiklik antidepresanlar, 122,296
- Katastrofize etme, 342
- kauda equina basısı, 263, 264, 267  
kanser hastaları, 192,221  
nörolojik semptomlar, 194
- Kemoreseptör triger zone 20, 48
- Kemoterapi, 208, 209  
kanser ağrısı 226  
ağrı sendromları, 199, 201  
ilişkili ilaç uygulamaları 206-207
- Kolesistokinin 12
- Kronik ağrı 17  
öfke/düşmanlık 340  
anksiyete 339  
sırt ağrısı, 270-275  
suçluluk davranışı, 342  
kanser ağrısı 85- 186  
katastrofize edici kogniti stil, 342  
nedenselliğe atf 341-342
- depresyon, 339-340  
hastalar için  
bilgilendirme, 345  
IV ilaç uygulaması, 27  
ağrı davranışı 340, 34 i  
hasta değerlendirilmesi 344  
pelvik bkz. Pelvik ağrı, 347-348  
öz etkinlik düzeyleri 34 i  
TENS, 158-159
- Klivus sendromu, 197
- Klodronat , 148, 149, 191
- Klomipramin, 296
- Klonazepam, 137-138  
doz , 139  
nöropatik ağrı 226  
trigeminal nevralji 321
- Klonidin, 147-148,300  
intraspinal terapi 210
- Koagülasyon bozuklukları  
aspirin kullanımı, 89  
ilaç uygulama yolları 28,30,31  
sodyum valproat, 133, 134  
spinal analjezi 41  
trisiklik antidepresan ilaçlar, 122
- Ko-analjezikler, 25, 209
- Kokain, 110
- Kokadamol, 62
- Ko-dantrusat, 232
- Kodein fosfat, 23, 59, 61  
istenmeyen etkiler, 61
- Kadidramol, 62
- Kognitif davranış terapisi 349, 350  
atipik yüz ağrısı, 323  
fibromyalji sendromu, 285  
yataklı programlar, 35 i  
poliklinik programları 350-351
- Kognitive baş etme stratejileri 346
- Kognitif stil 341-342
- Kolik, 93, 202



- Kompleks bölgesel ağrı  
sendromu,309-312  
otonomik disfonksiyon  
310-311  
klinik özellikler 309-310  
tedavi, 311-312  
spinal kord stimülasyonu, 162  
TENS, 159  
tip I (refleks sempatik  
distrofi),309  
tip II (causalgia), 309
- Kompond analjezikler, 61-62
- Kabızlık  
kanser hastaları, 204-205  
barsak tıkanması, 202  
tedavi 52  
opiooidler, 4~9, 52, 78, 209  
tedavi, 233  
önlemler, 232  
trisiklik antidepresanlar, 121  
devamlı infüzyon, 27, 28  
şırınga sistemleri, 246
- Ko-proksamol, 22, 62-63  
kanser ağrısı, 208  
ilaç etkileşimleri, 63, 137
- Kordotomi, 2 i2
- Kortikal ağrı algılanması, 9  
hasarı takip eden  
değişiklikler, 11, 16  
fonksiyonel görüntüleme  
teknikleri, 15-16
- Kortikal reorganizasyon, 16  
fantom ağrısı, 301
- Kortikosteroidler, 142-147  
biyolojik yarı ömürleri,  
143-144  
kanser ağrısı, 227  
çocuklar 146  
ilaç etkileşimleri, 146  
antiretroviral ilaçlar, 254  
epidural uygulama 147  
sırt ağrısı, 272, 273  
herpes zoster, 307  
HIV hastalığı 251  
intra-artiküler  
enjeksiyon, 146
- intrakranial basınç  
azaltılması, 202  
oral uygulama, 146  
farmakolojik etkiler 142-143  
psödöromatizma, 200  
spinal kord basısı, 195  
terapötik kullanım, 144  
istenmeyen etkiler 144-145  
uzun dönem kullanımı  
takiben ilaç çekilmesi 144
- Kriptokokal enfeksiyon,  
251, 253
- Kuru ağız, 121
- Kas spazmı, sırt ağrısı, 262  
botulinum toksin  
enjeksiyonu, 273
- Kas ağrıları, 282-287
- Kas-iskelet ağrıları  
kronik pelvik ağrı, 331-332  
HIV hastalığı 253  
TENS. 159
- Kaşınıtı 40, 53, 78  
tedavi, 53, 234
- Kafa kaidesi,kanser ağrı  
sendromları 195-197
- Kilo alımı ,78
- Laminektomi, 275
- Lamotrijin, 137,300  
doz, 139  
etki şekli, 297  
trigeminal nevralsi, 319, 321
- Laksatifler 25, 209
- Leptomeninjiyal metastazlar, 222
- Lökotrienler, 4
- Levobupivakain 112, 113
- Levomepromazin  
(metotrimeprazin), 153
- Lhermitte's belirtisi, 194
- Lidokain, 106, 107,  
110-111, 152  
uygulama yolları, 111  
adrenalin (epinefrin)  
eklenmesi 110, 111

- analjezi süresi, 111  
 nöropatik ağrı, 298  
 kanser ağrısı, 227  
 yama preparatları, 111, 299  
 postherpetik nevralji 307, 308  
 topikal tedavi, 299  
 istenmeyen etkiler, 108  
 bkz EMLA krem
- Lityum, 130
- Lokal anestetikler, 31, 104-115  
 amidler, 104, 105, 110-113  
 bakteriyostatik/koruyucu katkı maddeleri 108  
 kontraendikasyonlar/ önlemler, 109  
 etki süresi, 106  
 epidural tedavi  
 sırt ağrısı, 272, 273  
 kanser ağrısı 210  
 esterler 104, 105, 110  
 sinir lif duyarlılığı, 104, 105  
 nöropatik ağrı, 298  
 obstetrik analjezi, II O  
 farmakolojik etkiler, 104  
 plazma konsantrasyonları, 113, 114  
 potansi, 105-106  
 topikal tedavi, 227, 299  
 toksisite, 104, 106-107  
 lokal etkiler, 109  
 tedavi, 108  
 vazokonstriktör katkı maddeleri, 106  
 önlemler 108  
 yanlışlıkla intravasküler enjeksiyon, 108
- Lokus seruleus, 47
- Lofepramin, 118, 119, 123
- LP, 115
- Lumbosakral pleksopati, 222
- Malignansi hiperkalsemisi, 148, 191
- Merkezi sinir sistemi etkileri  
 antikonvulsanlar, 298  
 karbamazepin, 135  
 ketamin, 151  
 lokal anestetikler, 106, 107  
 morfin, 234  
 non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar NSAII 98  
 selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) 128
- Meme kanseri 190, 191,209,216
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)  
 sırt ağrısı, 269  
 kanser ağrısı, 189  
 boyun ağrısı, 276  
 nöropatik ağrı, 224  
 kafa kaidesi tümörleri, 195  
 trigeminal nevralji, 319
- Magnetoensefalografi (MEG), 15
- Maprotilin, 118
- McGill ağrı anketi, 174, 175,344
- Meloksikam, 93
- Membran-stabilize edici ajanlar, nöropatik ağrı, 295, 297-298
- Menenjit, 40
- Meperidin bkz Petidin
- Meptazinol, 59
- Mezotelyoma, 220, 227
- Metadon, 70-72  
 uygulama yolları, 31  
 kanser ağrısı 239  
 kontraendikasyonlar/ önlemler, 71-72  
 intravenöz ilaç kullanıcıları, 256  
 metabolizma, 71  
 oral uygulama, 72  
 parenteral uygulama, 72  
 farmakolojik özellikler 58  
 plazma yarı ömrü, 70-71  
 rektal uygulama, 72  
 terapötik kullanım 71
- Metotreksat, 90

- Metotrimeprazin bkz  
levomepromazin
- Metilprednizolon, 308
- Meksiletin, 152  
nöropatik ağrı, 298  
kanser ağrısı, 227  
postherpetik nevralsi, 308  
istenmeyen etkiler 152
- Mikrodissektomi, 275
- Midazolam. 152-153,210
- Migren, 93, 349
- Mirtazapin, 118, 125-126  
istenmeyen etkiler, 126
- Misoprostol, 96
- Mikst agonist-antagonist, 22
- Moklobemid 127
- Modifiye (geç) salınlımlı  
preperatlar, 26
- Monoamine oksidaz inhibitörleri  
(MAOI), 118, 127  
atipik yüz ağrısı 323  
ilaç etkileşimleri 123,  
129, 134  
fentanil, 66  
petidin, 64  
tiramin etkileşimleri 127
- Mononöropati, tümör ilişkili 221
- Morfin, 20, 21, 22, 24,49-61, 78  
aktif metabolit, 49  
bukkal/sublingual, 57  
kanser ağrısı, 208,  
229-231, 240  
ağrı alevlenmesi,  
243, 244  
intraspinal terapi, 210  
ilaç değişimi, 242  
yaygın korkular, 229-230  
kabızlığın önlenmesi, 232  
sürekli subkutan infüzyon  
246  
kontraendikasyonlar, 51  
doz  
değişik uygulama  
yolları için  
hesaplama 244  
ağrıya göre doz  
titrasyonu 50  
51, 56  
yaşlı hastalar, 54  
epidural, 56  
eşdeğer analjezik dozlar, 241  
renal fonksiyon  
bozukluğunda  
ekskresyon(atılım)50-51  
intramuskular 56  
intranazal, 60-61  
intratekal 47, 56  
intravenöz, 55  
emziren anneler, 54  
metabolizma, 50  
modifiye salınlımlı  
preperatlar 55, 230  
inhalasyon ile uygulama,  
42, 43  
neonatal, 51  
obstetrik hastalar, 54  
oral emilim, 49  
oral uygulama, 27,  
54-55,229-230  
diğer bir opioide  
geçerken doz  
çevirimi 242  
fentanil yama  
büyüklük ilişkisi  
235, 236, 241-242  
başlama dozu,  
54-55, 230-231  
pediatrik kullanım, 51  
zirve analjezi, 49-50  
farmakokinetik, 49-51  
farmakolojik özellikler, 58  
plazma yarı ömrü, 49  
kullanım esnasında alınacak  
önlemler. 51  
rektal, 32, 55  
respiratuvar depresyon,  
56-57  
spinal, 47,56-57  
subkutan, 31, 48, 55-56  
terapötik kullanımlar 51

- topikal, 57  
 transdermal, 57  
 istenmeyen etkiler. 51. 55  
   tedavi, 52-53,  
   233-234  
 DSÖ analjezik merdiveni, 25  
 Morfin-3-glukoronid, 50  
 Morfin-6-glukoronid, 49, 50  
 Morfin-kitosan, 60  
 Morfinle-induklenen  
   (paradoksik) ağrı 50,53,71  
   tedavi, 234  
 Motor korteks stimülasyonu,  
   166,315  
 Motor nöron hastalıkları, 152  
 Mukozitler, 57, 60  
 Multiple skleroz, 152, 153, 313  
 Mikobakteriyal enfeksiyon,  
   251, 253  
 Miyeloma. 191. 209  
 Miyoklonus. 234  
 Miyofasyal ağrı sendromu,  
   205,284-287  
   klinik özellikler, 286  
   tanı kriterleri 286  
   tedavi 286-287  
   patofizyoloji. 286  
   tetik noktaları, 285
- Nabilon, 153  
 Nalbupin, 58  
 Nalokson, 22, 55, 72, 74-76  
   uygulama yolları. 74  
   ani analjezi bitiminin yan  
   etkileri, 75  
   santral ağrı yönetimi, 314  
   kontraendikasyonlar/  
   önlemler 76  
   metabolizma, 75  
   oral/parenteral oranı, 26  
   plazma yarı ömrü. 74  
   pratik yönleri, 75, 245  
   başlama dozu, 76  
 Naproksen. 92, 98
- Nebulize ilaç uygulamaları,  
   42, 43  
 Nekrotizan gingirit. 251  
 Neonatal yüz hareketleri  
   kodlama sistemi. 177  
 Neonatal  
   morfin kullanımı, 51  
   opioid çekilme  
   septomları, 76  
 Nörodestrüktif/nörolitik  
   prosedürler  
   kanser ağrısı 210-212  
   skar ağrısı, 291  
   trigeminal nevralkji. 319,  
   320, 321  
 Nöroleptik malign sendromu,  
   122, 123  
 Nöromata  
   oluşumu, 11  
   spontan elektriksel  
   aktivite, 295  
 Nöropatik ağrı. 25, 183 184.  
   219. 294-312  
   adjuvan analjezikler,  
   225-226  
   antiaritmik ilaçlar, 298  
   antikonvulsanlar,  
   130-131, 226, 297-298  
   antidepressanlar, 118, 119  
   kanser ağrısı 209, 220,  
   223-228  
   antitumor tedavi,  
   226, 227  
   direkt tumor katılımı  
   veya sinir, 221-222  
   kapsaisin. 147  
   karbamazepin, 134. 135  
   klinik özellikler 294  
   klonazepam, 226  
   tanımlamalar 220  
   tanı, 223-224  
   ısrarcı ağrı tedavisi, 227  
   flekainid, 152  
   gabapentin, 131  
   insident ağrı, 226, 228

- girişimsel teknikler, 227  
intraspinal terapi, 210  
ketamin. 150, 151, 300  
lidokain yaması 111  
lokal anestezi ilaçlar. 298  
membran-stabilize edici ajanlar 295,297-298  
meksiletin. 152  
NSAİ, 225  
opioide zayıf cevap. 48, 225  
opioidler, 51, 78, 296, 299  
periferel sinir hasar sekeli 294-295  
    santral sinir sistemi, 295  
sekonder analjezikler 225-226  
SSRI. 127  
sodyum valproat, 133  
özel incelemeler. 224-225  
topikal terapi. 295, 298-299  
TENS 158, 225  
tedavi. 48, 295-300  
    prensipleri.225-228  
trisiklik antidepresan ilaçlar. 120, 226, 295. 296-297  
Nörostimülasyon. 158-168  
Nörocerrahi nöroablatif teknikler 212  
Nötropeni 33, 122  
Nitrik oksid, 12  
Nitrik oksid sentaz inhibisyonu NSAİ 92  
    parasetamol. 84  
NMDA(N-metil-D-aspartat) reseptörleri 296  
    antagonistler, 299-300  
        santral ağrı, 314  
        ketamin. 150  
    nöropatik ağrı. 295  
    fantom ağrısı. 301  
Nosiseptif spesifik (NS) nöronlar. 6  
Nosiseptörler.4, 183  
    aferent iletim. 5  
    hasar ilişkili sensitizasyon. 11, 294  
Non-Hodgkin's lenfoma. 252, 253  
Non-steroidal anti-inflammatuvar ilaçlar (NSAİ), 84, 91-101  
uygulama yolu. 30  
sırt ağrısı, 93, 270, 271  
kanser ağrısı. 207, 208  
servikal spondiloz, 277  
sınıflandırma. 92-93  
ilaç etkileşimleri, 99, 145, 146  
etki şekli 91-92  
boyun ağrısı. 277  
nöropatik ağrı, 225, 299  
oral uygulama, 100  
parenteral uygulama, 100  
farmakokinetik. 93  
önlemler/  
    kontraendikasyonlar 8-99  
hamilelik/laktasyon 98  
rektal. 100  
sensitivite reaksiyonları 89  
terapötik kullanım 93  
topikal, 100-101, 299  
    postherpetik nevrالji 308  
toksikite, 96  
istenmeyen etkiler 94-98  
Noradrenalin (norepinefrin), 9, 10, 12, 110, 118, 119, 296, 311  
Noradrenerjik ve spesifik serotoninerjik antidepresanlar (NaSSA) 125  
Norketamin, 150  
Nukleus pulposus, 264  
Nukleus raphe magnus, 9, 47  
Nosisepsiyondaki kimyasallar, 4, 11, 12  
Otonomik disfonksiyon, 310-311

- Orta fossa sendromu, 196  
 Oksipital kondil sendromu. 197  
 Oksipital nevralsi. 278  
 Odontoid proçes sendromu, 193  
 Opioid reseptörleri. 20, 21,  
 46, 47, 296  
 agonistler. 21, 46  
 antagonistler. 22, 46  
 fonksiyonel etkiler, 47, 48  
 G-protein çiftleşmesi, 46  
 mikst agonist-antagonist. 22  
 kısmi agonist. 22, 46  
 spinal kord. 38, 47  
 Opioidle indüklenen ağrı, 79-80  
 Bkz morfinle indüklenen  
 (paradoksik) ağrı  
 Opioid-ilişkisiz ağrı, 184  
 185, 217  
 Opioidle cevap veren ağrı. 48  
 Opioidler 20, 46-76  
 hücre düzeyinde etki. 46-47  
 bağımlılık 23, 79  
 yanlış anlamalar/  
 korku 15, 216  
 analjezik aktivite. 20, 21,  
 22, 47, 48  
 ani sonlanmanın yan  
 etkileri ,75  
 sırt ağrısı 78, 271  
 bolus enjeksiyon rejimleri  
 27, 28, 31  
 kanser ağrısı 185, 203, 204,  
 205, 207  
 kronik üzerine akut  
 244-245  
 değişik uygulama  
 yolları için doz  
 hesaplamaları 244  
 intraspinal terapi,210  
 pratik yanlar 229-245  
 ilaç değişimi, 239  
 241, 242  
 santral sinir sistemi  
 etkileri, 48  
 santral ağrı 78, 314  
 klinik farmakoloji, 46-49  
 compound analjezikler 61-62  
 kabızlık. 78  
 öksürme refleksi  
 baskılanması . 48  
 bağımlılık. 23, 76, 79  
 ağrıya göre doz titrasyonu,  
 230-231  
 endojen. 20-21  
 eşdeğer analjezik dozları  
 241  
 öfori, 48  
 ekzojen, 21  
 gastrointestinal etkiler, 25,  
 48-49  
 herpes zoster, 306, 307  
 HIV hastalığı ilişkili ağrı,  
 252, 255  
 immunosupresan etkiler. 49  
 intranasal, 37  
 intravenöz infüzyon, 27, 28  
 laksatifler ko-  
 reçetelendirme 25  
 yanlış kullanım, 46, 49  
 bulantı/kusma, 48, 78  
 nöropatik ağrı, 48, 225,  
 296, 299  
 non-kanser-ilişkili ağrı,  
 78-81  
 oral emilim. 25  
 farmakolojik özellikler 58-59  
 postherpetik nevralsi,  
 307, 308  
 kaşıntı, 78  
 pupiller konstriksiyon. 48  
 respiratuvar depresyon. 27,  
 48, 78  
 sedasyon. 48, 78  
 spinal analjezi. 38, 39, 40, 47  
 subkutan, 31  
 geç salınımlı preparatlar. 79  
 tolerans, 23, 27, 78, 79, 231  
 transdermal. 34, 35  
 istenmeyen etkiler. 39, 40,  
 47, 48-49, 51.78, 231, 232  
 yönetim, 52-53  
 DSÖ analjezik merdiveni.

- 24, 25, 46  
yoksunluk sendromu, 76  
bağımlı annesi olan neonataller 76
- Oral uygulama, 25-27
- Oral kandidiyaz, 251
- Oral kontraseptif haplar ilaç etkileşimleri 137  
endometriyoz tedavisi, 328
- Oral mukozit. 199  
topikal morfin, 57, 60
- Oral/parenteral oranı, 26
- Orbital sendromu. 196
- Osteoartrit. 93
- Osteoporoz, 148, 155  
kanser hastaları 213  
tedavi ilişkili, 200  
HIV farmakoterapi-ilişkili 253-254
- Osteoradionekroz, 199
- Over kanseri, 202
- Okskarbamazepin . 139, 297
- Oksikodon , 69-70, 78  
kanser ağrısı 237-238, 239  
devamlı subkutan infüzyon 246  
modifiye-salınımlı preperatlar. 237  
oral uygulama 237-238  
farmakolojik özellikler 58  
rektal, 238  
subkutan 238  
istenmeyen etkiler ,47
- Oksimorfon 69-70
- Oksitosin 12
- Öfke 338, 340, 342
- Öksürük refleksi baskılanması 48
- Ölmekte olan hastaya bukkal ilaç uygulaması, 37
- Öfori . 48
- Ödem 28,31
- Özofajial ağrı. 251-252
- Öz-etkinlik, 341
- Paget's hastalığı, 148
- Palyatif bakım 216-219  
tanımlar, 216  
depresyon yönetimi, 225  
ağrı tedavisi, 217-219  
takım yaklaşımı, 217
- Pamidronat, 148, 149, 191  
uygulama. 149
- Pankreatik karsinom, 201-202  
nörolitik çölyak pleksus blok, 211
- Pankreatit, ilaçla indüklenen 253
- Papaveretum. 58
- Papovavirus, 253
- Parasetamol, 24, 78, 84-86, 208  
akut sırt ağrısı, 270  
komponent analjezikler 62  
kontraendikasyonlar, 85  
metabolizma 84-85  
etki şekli, 84  
oral emilim, 84  
farmakokinetik. 84-85  
toksikite  
akut. 85  
kronik, 86
- Paradoksal ağrı bkz morfinle-indüklenen ağrı
- Paraestezi, 172, 223
- Paraldehid, 30
- Paraneoplastik nöropati, 221
- Parasellar sendrom, 196
- Paroksetin. 127  
oral uygulama. 130  
farmakokinetik, 128  
istenmeyen etkiler. 128, 129
- Parsiyel agonist, 22
- Patolojik kırıklar  
kanser hastaları 191,  
205-206, 210  
HIV farmakoterapi-ilişkili 253
- Pelvik kanser ağrısı, 203-204
- Pelvik konjesyon, 329
- Pelvik ağrı, kronik. 328-333  
gastrointestinal tratus patolojileri,330-331

- jinekolojik nedenler  
328-329
- kas iskelet patolojileri  
331-332
- sinir tuzaklanmaları 331-332
- psikolojik faktörler,  
332-333
- uriner traktus patolojileri,  
329-330
- Pelvik tümörler 203, 204
- Pentazokin, 22, 59
- Peptik ulserasyon, 88, 95
- Periakueduktal gri madde  
(PAG), 9, 47, 165
- Perineal ağrı, 211
- Periferel vasküler hastalıklar 162
- Petidid, 23, 63-65  
uygulama yolları, 31  
kontraendikasyonlar, 64-65  
metabolizma 64  
monoamine oksidaz  
inhibitor (MAOI)  
etkileşimleri 64  
norpethidin metaboliti, 63, 64  
farmakokinetik, 63-64  
farmakolojik özellikler, 58  
terapatik kullanım, 64
- Piroksikam, 100
- Plastisite, sinir sistemi 11,183
- Poker fiş aletleri, 177, 345
- Polimodal nosiseptörler. 4
- Poliradikülopati, 252
- Pozitron emisyon tomografi  
(PET),14-15
- Postherpetik nevralji, 111, 115,  
118, 295, 303, 305-309  
antiaritmikler, 308  
antikonvulsanlar 297  
antidepressanlar 120, 307  
kanser hastaları 200  
kapsaisin, 147  
klinik özellikler, 306  
tanımlamalar 305  
insidans, 305  
opioid, 307, 308  
patofizyoloji, 306  
önlemler, 306, 307  
topikal terapi, 298, 299  
TENS, 158, 308  
tedavi, 307, 308, 309
- Postmastektomi ağrı  
sendromu,197-198
- Postoperatif ağrı 51  
intramuskuler ilaç  
uygulamaları,28  
NSAII 93  
hasta kontrollü analjezi  
(HKA), 28  
spinal analjezi, 38  
respiratuvar depresyon, 56, 57  
TENS, 158
- Post-torakotomi ağrı  
sendromu,197
- Potasyum kanalları. 46
- Prednizolon, 142, 147
- Pregabalin. 139
- Prilokain, 106, 111  
topikal terapi. 299  
bkz EMLA krem
- Proklorperazin, 31
- Progesteron, 329
- Propranolol, 130
- Prostaglandin, 4  
NSAII etkileri, 91, 92,  
94, 95, 97
- Prostat kanseri 209
- Proton pompa inhibitörleri. 96
- Psödobağımlılık 79
- Psikolojik faktörler 338-35 i  
kronik pelvik ağrı, 332-333  
ağrı konsultasyonu 342-347  
ağrı algılanması 338-342
- Psikolojik ağrı, 185
- Psikotropik ilaç uygulanması 25
- Pupiller konstriküsyon 48
- Radyasyon miyelopatisi, 198-1 99
- Radyasyon proktiti/enteriti, 199
- Radikal boyun diseksiyonu,  
cerrahi sonrası ağrı  
sendromu, 198



- Radikülopati , 252, 267, 277
- Radyoterapi , 208, 209
- kemik ağrısı, 190
  - kanser ağrısı 226
  - takip eden ağrı
  - sendromları,198-199, 200-201
- Raynaud's hastalığı, 283
- Reseptör agonistleri, 21
- Reseptör antagonistleri, 22
- Rektal uygulama, 32-33
- Rektal tumor, 204
- Rekürren aftöz ülserler, 251
- Refere ağrı, 184
- Refleks sempatik distrofi
- Bkz Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip I
- Renal fonksiyon bozukluğu
- aspirin, 89
  - morfin, 50-51
- Respiratuvar depresyon, 5 i
- intraspinal lokal anestezikler 108
  - tedavi, 52, 233
  - nalokson ile döndürme, 74, 75, 76, 245
  - opioidler, 48, 52, 78, 233
  - intraspinal, 56-57
- Retiküler formasyon, 9
- Reyes sendromu, 89
- Romatoid artrit, 93
- fibromyalji, 283
- Rizotomi, 212
- Rofekoksib, 92, 94, 96
- Ropivakain, 107, 112-113
- bupivakain karşılaştırılması 112
- Sakral pleksopati, 222
- Sakral sendromu, 193
- Salisilik asit, 86
- Skar ağrısı, 290-291
- Sekonder analjezikler 209
- nöropatik ağrı, 225-226
- Sedasyon
- tedavi, 52
  - opioidler, 48, 52, 78, 23 i
  - nalokson ile geri döndürme, 245
  - trisiklik antidepresan ilaçlar 121, 123, 124
- Selektif noradrenalin gerilim inhibitörleri (SNRI), 126,296
- Selektif serotonin gerilim inhibitörleri(SSRI), 118, 127-130, 296
- antidepresan etkileri 128
  - kesilmesi, 130
  - ilaç etkileşimleri 123, 129-130
  - nöropatik ağrı, 127
  - oral emilim, 127
  - farmakokinetik, 127-128
  - önlemler, 129
  - istenmeyen etkiler 127, 128-129
- Selejilin, 130
- Serotonin (5HT), 4, 9, 12, 118, 119, 296
- Serotonin ve noradrenalin gerilim inhibitörleri (SNRI), 126
- Sertralin, 127
- SPECT- Tekli foton emisyon bilgisayarlı tomografi, 14-15
- Sosyal ağrı, 185
- Sodyum kanalı 296, 297
- Sodyum valproat, 132-133
- gebelikteki kontraendikasyonlar 133, 134
  - doz, 139
  - ilaç etkileşimleri 134
  - etki şekli, 297
  - nöropatik ağrı., 133
  - oral uygulama, 134
  - farmakokinetik, 132
  - önlemler/
  - kontraendikasyonlar,132-133
  - istenmeyen etkiler 132

- Solpadol, 62  
 Somatik ağrı, 183  
 Somatizasyon bozuklukları 333  
 Somatosensoral assosiyasyon korteksi, 16  
 Somatosensoral korteks. 9, 15, 16  
 Somatostatin, 12  
 Somatotopik organizasyon, 8  
 Sfenoid sinus sendromu, 197  
 Spinal analjezi, 38-41, 47  
   avantajlar 42  
   kanser ağrısı 209-210  
   epidural yol, 4 1-42  
   insident ağrı, 228  
   intratekal yol, 4 i  
   yanlış yerleştirilen ilaçlar. 39  
   opioid reseptörleri, 47  
   sistemik komplikasyonlar 39-41  
   istenmeyen etkiler 38-40  
   hipotansiyon 108  
   respiratuvar depresyon, 56-57,108  
 Spinal kord basısı  
   kanser hastaları 192  
   direkt tümör katılımı, 221  
   tedavi, 194-1 95  
   nörolojik semptomlar, 194  
   ağrı özellikleri, 194  
 Spinal kord hasarı, 312, 314  
 Spinal kord stimülasyonu  
   162-165  
   sırt ağrısı 272  
   santral ağrı, 315  
   kompleks bölgesel ağrı sendromu,311  
   komplikasyonlar 164  
   elektrodlar 164  
   endikasyonlar 162-163  
   etki şekli, 162  
   postherpetik nevralji. 308  
   deneme stimülasyonu, 164  
 Spinal fuzyon prosedurleri 275  
 Spinal başağrısı 41  
 Spinal instabilite, 262-263  
   fuzyon prosedüleri 275  
 Spinal manipülasyon, 274  
 Spinal stenoz, 264. 267  
 Spinal X-ray  
   sırt ağrısı 268-269  
   boyun ağrısı 276-277  
 Spinoretiküler traktus 8, 9  
 Spinotalamik traktus, 8-9, 312, 313  
 Spiritüel ağrı, 185  
 Stavudin, 253  
 Stimülasyon teknikleri  
   sırt ağrısı 272  
   santral ağrı, 315  
   miyofasyal ağrı sendromu, 287  
 Subaraknoid saddle blok,211  
 Subaraknoid aralık, 38, 39  
 Subkutan uygulama,30-32  
 Subkutan infüzyon pompası, 31, 32  
 Sublingual uygulama, 36-37  
 Substance-P, 12,47,147,298,299  
 Substantia gelatinoza 5,11  
 Sufentanil 69,237  
   intranazal uygulama,60, 61  
 Sulindak 98  
 Simetrik periferel polinöropati 199  
 Sempatik sinir sistemi 10-11,295  
   Kompleks bölgesel ağrı sendromu 310-311,  
 Sifiliz. 253  
 Siringomiyeli 312  
 Sistemik lupus eritematosus 93-283  
 Savaş alanı analjezisi, 151  
 Sırt kasları. 262  
 Sırt ağrısı 260-276  
   akut, 270  
   etyoloji.260-261  
   kanser hastaları. 188, 192-195  
   vertebral gövde sendromları 193  
   kronik ağrı yönetimi. 270-275

- görüntüleme incelemeleri  
268-269
- enjeksiyon terapi, 272-273
- manipulasyon 274
- mekaniksel.261-262
- ilaç tedavisi 270, 271
- Kortikosteroidler,  
144, 147
- NSAII non-steroidal  
anti-inflamatuvar ilaçlar  
93, 270, 271
- opioitler. 78, 271
- nörolojik bası, 266,267,268
- sinir kökü. 263-264
- spinal kord basısı 192,194
- hasta değerlendirilmesi,  
265-269
- muayene 267-268
- hikaye 265-266, 267
- fizik tedavi, 274
- cerrahi sonrası, 264-265
- kronikleşmenin psikolojik  
faktörleri (sarı bayraklar)  
266,267
- ciddi spinal patolojiler  
(kırmızı bayraklar) 266
- spinal instabilite, 262-263
- stimulasyon teknikleri, 272
- cerrahi yönetim, 274-275
- TENS- Transkutan Sinir  
Stimülasyonu 159, 272
- Seleksiyon , 93, 94, 96
- Santral ağrı, 220, 294, 312-315
- klinik özellikler, 313-314
- deafferentasyon, 312-313
- disinhibisyon 313
- tedavi t, 78, 314-315
- Santral ağrı algılanması, 9
- hasarı takip eden  
değişiklikler 11
- fonksiyonel görüntüleme  
teknikleri 15-16
- Santral post-stroke ağrı 313
- Serebropontin açılı tümörleri, 322
- Servikal miyelopati, 278
- Servikal pleksopati, 221
- Servikal radikulopati, 277
- Servikal omurga görüntülenmesi,  
276-277
- Servikal spondiloz, 276, 277
- Suçiçeği 305
- Sitalopram , 127
- Siklooksijenaz inhibisyonu  
aspirin, 86
- NSAII, 92, 93, 94
- parasetamol, 84
- Siklooksijenaz tip I (COX-I),  
91,92,96
- Siklooksijenaz tip II (COX-2),  
91,92,97
- Selektif inhibitörler  
(coxibs), 92, 93, 94, 97
- Sitokinler , 5
- Sitomegalovirüs enfeksiyonu  
251, 252,253
- Sinir blokları
- kanser ağrısı 210-212. 227
- herpes zoster, 307
- postherpetik nevralji, 308
- Sinir hasarı, 11
- santral sekeller. 295
- periferal sekeller, 294-295
- Sinir tuzaklanması, kronik  
pelvik ağrı,331-332
- Sinir kökü basısı, 263
- kemiksi tuzaklar (spinal  
stenoz).264
- kauda equina sendromu, 264
- intervertebral disk  
protrüzyonu/hernisi,  
263-264
- boyun ağrısı 277
- cerrahi yönetim 275
- Sayısal derecelendirme  
skalaları(ölçekleri),  
173, 177
- Sözel derecelendirme skalaları  
173, 245
- T12-L1 sendromu 193
- Temporomandibüler eklem  
miyofasyal ağrı ve

- disfonksiyon sendromu 323
- Temporomandibüler eklem ağrısı  
323-324
- Internal eklem  
düzensizliği/artrit 325
- tedavi. 324,325
- çiğneme kas bozuklukları  
323-324
- Tetik noktalar,283
- Tendon refleksleri, 268
- Tenesmoid kanser ağrısı, 204
- Tetrakain (ametokain) 36  
topikal terapi, 110, 299
- Tetrahidrokannabinol, 154
- Talamik sendrom, 312
- Talamus  
hasarı takiben değişiklikler 16
- derin beyin stimülasyonu  
165,315
- ağrı yolları 8-9
- Talidomid, 251
- Teofillin, 130
- Tromboliz, 30
- Tromboksan AU2u, 96
- Tiagabin, 300
- Tizanidin, 300
- Tolerans, 23-24, 27  
opioid, 78, 79, 231
- Topikal terapi  
lokal anestezipler 227
- lokal güçlendirilmiş topikal  
uygulama (LETD), 101
- morfin, 57, 60
- nöropatik ağrı, 227, 295,  
298-299
- postherpetik nevralji,  
307, 308
- Topiramid, 139
- Total ağrı, 185,217,218,219,220
- palyatif bakım, 220
- Toksoplazmoz, 253
- Tramadol, 76  
uygulama yolları, 76
- kanser ağrısı, 238-239
- farmakolojik özellikler 58
- önlemler, 76
- Transkutan sinir stimülasyonu  
(TENS), 158-162
- sırt ağrısı, 159, 272
- santral ağrı, 315
- servikal radikülopati, 277
- servikal spondiloz, 277
- kontraendikasyonlar 159-  
etkinlik, 162
- elektrod yerleşimi, 160
- donanım, 159-160
- endikasyon, 158-159
- etki şekli, 158
- nöropatik ağrı, 225
- hasta seçimi, 159
- HIV hastalığında periferik  
nöropati, 252
- fantom ağrısı, 158, 303
- postherpetik nevralji,  
158,308
- güvenlik 161
- skar ağrısı291
- stimülasyon modları 161
- tolerans, 161
- Transdermal uygulama, 33-36
- yama uygulama sistemleri  
34-36
- istenmeyen etkiler 36
- Travmatik ağrı, 48  
spinal analjezi, 38
- Trazodon, 76, 118
- Triamsinolon, 143, 146
- Trisiklik antidepressan ilaçlar 118
- atipik yüz ağrısı, 323
- sırt ağrısı271
- santral ağrı, 314
- servikal radikülopati, 277
- kesme, 124
- kontraendikasyonlar/  
önlemler.122-123
- depresyon, 120
- ilaç etkileşimleri 123-124
- analjezik etki  
mekanizması, 296
- nöropatik ağrı, 120, 226,  
295, 296-297

- opiooid-koruyucu ajanlar 120  
 oral emilim, 120  
 oral uygulama, 124  
 HIV hastalığında periferel nöropati 252  
 farmakokinetik, 120  
 farmakoloji, 119  
 postherpetik nevrâlji, 308  
 başlama dozu, 124  
 trigeminal nevrâlji, 321  
 istenmeyen etkiler 120  
 122, 296  
 Trigeminal ganglion, 5  
 Trigeminal nevrâlji, 318-322  
 antikonvulsanlar 297,  
 319, 321  
 karbamazepin, 134, 135  
 klinik özellikler, 318  
 tanımlar, 318  
 tedavi, 319-322  
 nörodestrüktif prosedürler,  
 320  
 patofizyoloji, 319  
 hasta değerlendirilmesi 319  
 TENS, 159  
 Tetik noktalar  
 sırt ağrısı, 262  
 kronik pelvik ağrı, 332  
 miyofasyal ağrı sendromu,  
 285  
 enjeksiyon terapi, 287  
 boyun ağrısı 277  
 Tümör ilişkili mononöropati, 221  
 Tyleks 62
- Uygulama yolları 25-43  
 Uyku bozuklukları, 350  
 kanser hastaları 188  
 fibromyalji sendromu,  
 283, 284  
 nöropatik ağrı, 226, 297  
 Uretral sendrom, 331
- Urikozurik ilaçlar, 90  
 Uriner retansiyon  
 tedavi 52, 233  
 opiooidler 40, 52, 233  
 trisiklik antidepresan ilaçlar  
 121  
 Uriner traktus enfeksiyonu 331  
 Uriner traktus patolojisi, kronik  
 pelvik ağrı 329-330
- Varisella zoster virus, 305  
 aşılama, 307  
 Vazoaktif intestinal peptit, 12  
 Venlafaksin, 118, 126-127  
 İstenmeyen etkiler 126  
 Verapamil, 137  
 Vertebral gövde tümör  
 katılımı 193  
 Vestibular papillomatoz, 329  
 Vinkristin, 206  
 Viseral ağrı, 10, 183  
 Vulvar dermatozlar, 329  
 Vulvar vestibulit, 329  
 Vulvodini, 329  
 Varfarin ilaç etkileşimleri, 63,  
 134, 137
- Websiteleri 354  
 Whiplash injury, 278-279  
 Wind-up fenomeni, 11, 92
- X-ray, düz  
 sırt ağrısı, 268-269  
 boyun ağrısı, 276-277
- Yan etkiler (bak. İstenmeyen  
 etkiler)  
 Yanıcı ağrı, 223  
 Yanık tedavisi, 150

- Yanlış kullanım sendromu, 339
- Yaşlı hastalar
- NSAİİ 98-99
  - opioidler 54
  - trisiklik antidepresan ilaçlar 121,123
- Yoksunluk sendromu 23
- Yüz (fasyal) artromiyaljisi, 323
- Yüz ağrısı, 159
- Yüksek eşik değerli mekanoreseptörler, 4
- Zalsitabin, 253
- Zidovudinle indüklenen baş ağrısı, 253
- Zaledronik asit, 148, 149, 191
- Zona bkz Herpes zoster

### **Kontrollü ilaç içeren (narkotikler içeren) reçete yazarken**

Morfine benzer güçlü narkotikler kontrole tabi ilaçlardır ve reçete yürürlüğe girmeden önce tamamıyla doldurulması gereken yasal gereksinimler mevcuttur.

- Reçete silinmez veya mürekkepli kalemle yazılmalı
- Doktor imzalamalı, günü ve kendi adresini eklemeli
- Hangi müstahzar formu terim olarak açıklanmalı
- (örnek solüsyon) ve etkinlik, çözünürlüğü belirtilmeli.  
(örnek 2 mg/ml, 2 mg/per ml)
- Müstahzarın total miktarı gereklidir (örnek: tablet sayısı)  
Hem kelime hem de sayı olarak yazılmalı
- Doz açıkça belirtilmeli