

# Ağrı Tedavisi

**Prof. Dr. Zeynep ETİ**

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

## Özet

Ağrı, hastaların doktora başvurmasına neden olan en sık semptomlardan biridir ve yeterli tedavi edilmeyen ağrı, fiziksel ve psikolojik fonksiyonları olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini düşürür. Prospektif çalışmalarda sistemik farmakolojik tedavi ile hastaların %90'ında yeterli analjezi sağlanabildiği gösterilmesine karşın klinikte bu başarı oranı elde edilememektedir. Yetersiz ağrı tedavisinin en önemli nedenlerinin başında tedaviden sorumlu kişilerin ağrının tanı ve tedavisi konusunda yetersiz bilgiye ve opioidlerin yan etkileri ile bağımlılık konusunda yanlış önyargılara sahip olmasıdır.

**Anahtar sözcükler:** ağrı; analjezikler

## Pain management

### Summary

Pain is among the most frequent symptoms with that patients resort to a physician and inadequately controlled pain can have a profoundly adverse impact on physical and psychological functioning and decrease their quality of life. Although prospective surveys indicate that as many as 90% of patients could attain adequate pain relief by systemic pharmacologic treatment, this success rate is not achieved in routine practice. One of the major reasons of inadequate management is undertreatment by clinicians with insufficient knowledge of pain assessment and therapy and inappropriate concerns about opioid side effects and addiction.

**Keywords:** pain, analgesics

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği'nin (IASP) tanımına göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, olası bir doku hasarı ile birlikte seyreden, kişinin geçmişteki deneyimleri ile de ilgili, hoş olmayan, emosyonel ve sensoriyel bir duydur. Tedavi edilmeyen ağrı; hastanın fizyolojik fonksiyonlarını, düşünme ve iletişim gibi zihinsel fonksiyonlarını ve sosyal ilişkilerini olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini düşürür ve psikolojik bozukluklara neden olur. Ağrı patofizyolojisi konusundaki bilgilerin artmasına, yeni analjezik ajanların kliniğe girmesine, uygulama yöntemlerindeki teknolojik gelişmelere karşın, hastaların çoğu yetersiz tedavi sonucu orta-şiddetli akut ve kronik ağrı deneyimini yaşamaya devam etmektedir.

### Yetersiz ağrı tedavisinin temel nedenleri:

1. Sağlık personeline ait: Ağrı tedavisinden sorumlu kişilerin ağrının patofizyolojisi, tedavi yöntemleri ve

analjezikler hakkında yetersiz ve yanlış bilgi sahibi olması, opioidler ile tolerans ve bağımlılık gelişeceği korkusu, yan etki korkusu, ağrının yeterli ve düzenli aralıklar ile değerlendirilmemesi

2. Hasta ve ailesine ait: Analjezik gereksinimindeki kişisel farklılıklar, ağrı şikayetini söyleme (iyi hasta olamama korkusu) ve ağrı kesici kullanma konusunda isteksizlik (bağımlılık, yan etki korkusu)

3. Sağlık sistemine ait: Ağrı tedavisine önem ve öncelik verilmemesi, opioid kullanımındaki sınırlamalar, ilaçlara ulaşmada zorluklardır.

Akut ve kronik ağrı insidansının yüksekliği, ağrının neden olduğu fizyolojik ve psikolojik yıkım bu hastaların tedavisinden sorumlu olan doktorların ağrı tedavisinde yeterli bilgi ve deneyime sahip olmaları zorunluluğunu doğurmaktadır. Günümüzde ağrı tedavisi etik yükümlülük ve hasta hakkı olarak kabul edilmektedir.<sup>1</sup>

Ağrı tedavisinin planı hastanın detaylı değerlendirilmesi ile başlar. Bu değerlendirme; ağrının karakteristiklerini belirlemek, ağrı sendromunu tanımlamak, altta yatan hastalığın yapı ve yayılımını tespit etmek, ağrıya eşlik eden ve artıran ya da azaltan fiziksel, psikolojik ve sosyal faktörleri belirlemeyi içerir. Tedavi planının amaçları; analjeziyi optimize etmek, ağrı tedavisinin yan etkileri ve maliyetini azaltmak, hastanın fonksiyonel, fiziksel ve psikolojik durumunu düzeltmek ve konforunu sağlayarak yaşam kalitesini artırmaktır.

### Tedavi yöntemleri dört ana gruba ayrılır:

1. Ağrıya neden olan hastalığın primer tedavisi
2. Sistemik farmakolojik tedavi: Analjezik ajanlar (opioid ve opioid olmayan analjezikler) ve ko-analjezik ajanlar
3. İnvazif (girişimsel) yöntemler: Nöroaksiyal ilaç uygulaması, sinir blokları, nöroablasyon ve nörostimülasyon yöntemleri
4. Destek tedavisi : Fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri, psikoterapi

Ağrı tedavisinde en sık kullanılan yöntem sistemik farmakolojik tedavidir ve uygun yöntem ile %90 başarı sağlanır. İnvazif yöntemler komplikasyon oranlarının ve maliyetlerinin yüksek olması nedeni ile diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda son seçenek olarak tercih edilmelidir.

### Sistemik farmakolojik tedavi :

Sistemik farmakolojik tedavide analjezik ve koanaljezik

ilaç kombinasyonu hastaya ve ağrının mekanizmasına (nosiseptif, nöropatik) göre değişiklik gösterir. Analjezikler; uygulama yerinden ya absorpsiyon ile, ya depo formundan sabit ve sürekli salınım ile ya da direkt damar içine verilerek sistemik dolaşıma karışıp etki yerine ulaşır. Etkili sistemik farmakolojik tedavi için analjezik kullanım ilkelerine uyulmalıdır. Bu ilkeler; uygun analjezik ajanın, uygun dozda, uygun doz aralığında uygulanması, analjezinin hızlı titre edilmesi, yan etkilerin önlenmesi ve tedavi edilmesi ile uygun koanaljeziklerin kullanılması olarak özetlenebilir.<sup>2</sup>

**A. Uygun analjezik ajanın seçilmesi :** Hastanın ağrısının mekanizması ve şiddetine göre seçilir. 1986 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) özellikle kanser ağrısının tedavisi için üç basamaklı analjezik kullanım rehberini yayınlamıştır.<sup>3</sup> Buna göre 1. basamakta hafif şiddetli ağrı için nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ile tedaviye başlanır. Birine yanıt vermeyen ağrı diğerine verebileceği için 2. basamağa geçmeden önce ajan değiştirilebilir. NSAİ diğer basamaklarda da opioidlerin doz gereksinimini azaltıcı etkileri nedeni ile kullanılırlar.<sup>4</sup> Birinci basamağın etkisiz olduğu orta şiddetli ağrı için 2. basamakta kodein, hidrokodon ve tramadol gibi zayıf opioid ajanlar eklenir. Hiç opioid kullanmamış hastalarda önce zayıf opioidlerin kullanılması yan etki/analjezi dengesini olumlu etkilemektedir. Ayrıca bu ajanların reçetelenmesi ve elde edilmesi güçlü opioidlere göre daha kolaydır. İkinci basamağın yetersiz olduğu şiddetli ağrıda morfin, fentanil, metadon gibi güçlü opioidleri içeren 3. basamağa geçilir. Her basamakta ağrının niteliğine uygun koanaljezik ajanlar ve opioid olmayan analjezikler eklenebilir. Bir basamaktan diğerine geçiş hastalığın ilerlemesi ile analjezinin yetersiz olması veya kullanılan ilaçlar ile şiddetli yan etki oluşmasına göre belirlenir.

**Opioid olmayan analjezikler ;** Asetaminofen, asetilsalisilik asit ve diğer NSAİ'yi içerir. Asetilsalisilik asit gastropati riski yüksek olduğu ve dönüşümsüz trombosit agregasyon inhibisyonu yaptığı için ağrı tedavisinde kullanılmamaktadır. Hafif-orta şiddetli ağrıda tek başlarına analjezik olarak, şiddetli ağrıda ise opioid doz gereksinimini ve yan etkilerini azaltmak amacı ile kullanılırlar. Yan etkileri ve tavan etkisi (belli bir dozun üzerine çıktığında etkinliğin artmamasına karşın yan etkilerin artması) nedeni ile kısa süreli (maksimum bir hafta) kullanımları önerilmektedir. Etkilerine tolerans ve bağımlılık gelişmez.<sup>5</sup> Farmakolojik etkileri benzer, kimyasal yapıları farklı heterojen bir gruptur. Siklooksijenaz enzimini bloke ederek ağrılı uyarının nosiseptörler tarafından tanınması ve iletilmesinde sorumlu olan prostaglandinlerin sentezini inhibe ederler. Siklooksijenaz enziminin iki izoenziminden COX1; gastrik mukozanın korunması, gastrik asit sekresyonunun sınırlanması, renal hemodinami regülasyonu, su-elektrolit dengesi ve trombosit fonksiyonlarından sorumlu iken, COX2; doku hasarında IL1 ve TNF gibi inflamatuvar sitokin stimülasyonu ile artarak inflamasyon ve hiperaljezi oluşumunda rol alır.<sup>6</sup> Daha önce gastropati ve trombositler üzerine etkilerinin az olması nedeni ile uzun süreli kullanımda tercih edilen rofekoksib, selokoksib ve valdekoksib gibi COX2 selektif NSAİ ilaçların kardiyovasküler yan etkileri nedeni ile

kullanımları sınırlanmıştır.<sup>7</sup> Son yıllarda sadece santral sinir sisteminde bulunan COX3 enzim inhibisyonu ile etki ettiği ileri sürülen asetaminofen benzer analjezik ve antipiretik etkilere sahipken antiinflamatuvar etki oluşturmaz.<sup>6</sup>

**Opioid analjezikler :** Opioid; vücutta medulla spinalis, beyin ve periferik sinir uçlarında kendilerine özel reseptörlere bağlanarak morfin benzeri etki gösteren doğal ve sentetik ekzojen maddelere denir. Medulla spinaliste ağrı iletiminden sorumlu maddelerin salınımı ve beyinde ağrının algılanmasını inhibe ederler. Bilinen en güçlü analjezik ajanlardır. Ağrının patofizyolojisine bakılmaksızın orta ve şiddetli ağrı tedavisinde endikedirler. Opioid reseptörleri ile ilişkilerine göre agonist, parsiyel agonist ve karma agonist-antagonist olarak sınıflandırılırlar. Parsiyel agonist (buprenorfin) ve karma agonist-antagonistler (nalbufin, butarfanol, pentazosin); tavan etkilerinin olması, agonist varlığında yoksunluk sendromu oluşturmaları ve psikomimetik olumsuz etkileri nedeni ile kronik ağrı tedavisinde tercih edilmezler.<sup>2</sup> Agonistlerin tavan etkisi yoktur, doz arttıkça etkinlik ve yan etkiler artar. Kodein, hidrokodon, oksikodon ve tramadol zayıf etki gücü ile ikinci basamakta kullanılan opioidlerdir. Kodeinin etkinliği sit P450 ve CYP2D6 enzimi ile vücutta morfine metabolize olması ile oluşur. Plazma yarı ömrü 2-4 saattir. Kodein genellikle asetaminofen ile kombine preparatlar halinde kullanıldığı için doz sınırlaması söz konusudur; dozları asetaminofenin maksimum dozuna göre artırılabilir.<sup>8</sup> Tramadol ise zayıf opioid reseptör agonisti özelliğinin yanı sıra noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitör etkisi olan opioid analjeziktir. Şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan güçlü opioidler morfin, fentanil, meperidin, metadon ve hidromorfondur. Hangi hastada hangi ajanın etkili olacağı idiyosenkrotik farklılıklar nedeni ile öngörülemez. Buna karşın klinik uygulamada en sık kullanılan güçlü opioid; geniş güvenli doz aralığına sahip olması, doz titrasyonunun, uygulanmasının ve elde edilmesinin kolay olması, değişik formlarının olması, ucuz olması nedeni ile morfindir.<sup>2,8</sup> Hızlı ve yavaş salınımlı oral, parenteral ve rektal formları vardır. Karaciğerde glukronidasyon ile morfin-3-glukronid (M3G) ve morfin-6-glukronid (M6G) metabolitleri oluşur ve idrarla atılırlar. M3G'nin analjezik etkisi yoktur, miyoklonus, hiperaljezi gibi eksitatuvar yan etkilerden sorumludur. M6G ise aktif analjezik etkilidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda toksisite artışından sorumludurlar.<sup>2</sup> Meperidin kısa etki süresi ve uzun süreli kullanımda konvülfif etkili metaboliti normeperidinin birikme riski nedeni ile sadece akut ağrı tedavisinde ve kısa süreli (2-3 gün) kullanım için uygundur. Fentanilin intravenöz ve bukkal transmukozal formu hızlı analjezi gerektiğinde kullanılabilir, buna karşın özellikle kronik ağrı tedavisinde uzun etkili transdermal formu tercih edilir.<sup>9</sup> Etkisinin yavaş başlaması (12-24 s), doz titrasyon güçlüğü, pahalı olması ve ara ağrılar için kısa etkili ikinci bir opioid ajan gerektirmesi nedeni ile ilk tercih edilen ajan değildir .

**B.Uygun dozun kullanılması:** Uygun doz; bir doz aralığında tolere edilemeyen yan etkilere neden olmadan analjezi oluşturan dozdur. Analjezinin olduğu minimal plazma konsantrasyonuna "minimal etkin analjezik konsantrasyon" (MEAK) denir. NSAİ; farmakokinetik özelliklerine göre sabit doz ve doz aralığında uygulanırken

güçlü opioid ajanlar için maksimum doz söz konusu değildir. Tramadol 6-8 saat ara ile 50-100 mg dozda oral, im veya iv kullanılabilir. Opioid tedavisine genellikle hızlı etkili oral morfin preparatı 5-10 mg dozda 4 saatte bir uygulanarak başlanır. Pik plazma konsantrasyonuna 1 saatte ulaşılır, yarı ömrü 2-4 saattir. Türkiye’de oral hızlı etkili formu olmadığı için yavaş salımlı preparat ile başlamak gerekebilir. Günde tek doz 60 mg yavaş salımlı morfin ile tedaviye başlamanın hızlı etkili formu kadar etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>10</sup> Genellikle (%90 hastada) 30-300 mg/gün oral morfin ile yeterli analjezi sağlanır. İntravenöz uygulama gerektiğinde morfin 0.1 mg/kg bolus, 1-6 mg/s infüzyon, meperidin 1-1.5 mg/kg bolus, 15-60 mg/s infüzyon, fentanil 1-1.5 µg/kg bolus, 30-130 µg/s infüzyon uygulanır. Transdermal fentanil daha önce opioid kullanmayan hastada 25 µg/s dozda başlanmalıdır. 72 saatte bir doz %50 artırılır.

**C. Uygun yolun kullanılması:** En basit, en az invaziv ve en ucuz yol olan oral yol ağrı tedavisinde en uygun yoldur.<sup>11,12</sup> Yutma güçlüğü, gastrointestinal disfonksiyon, hızlı titrasyon ve yüksek doz gerekliliğinde diğer yollar kullanılmalıdır. İkinci tercih edilen yol rektal veya subkutan uygulamadır. Rektal uygulamada pik etki 60-90 dk. da görülür. Bu uygulamada en sık asetaminofen erişkinde 1 gr, çocuklarda 20 mg/kg dozda kullanılır. NSAİİ ilaçların gastrik etkilerinin, supozituar halinde rektal uygulanması ile ortadan kalkmayacağı unutulmamalıdır. Subkutan uygulama daha az ağrılı ve basit olduğu, etkisi hızlı başladığı için intramusküler yola tercih edilir. İntramusküler yol ağrılı ve kan konsantrasyonunda dalgalanmalar oluşturduğundan özellikle kronik ağrı tedavisinde kullanılmaz.<sup>13</sup> Yaygın ödemi olan, enjeksiyon yerinde eritem, apse ve ağrı oluşan, koagülasyon bozukluğu ve periferik dolaşım bozukluğu olanlarda da subkutan yol kullanılmamalıdır. Düşük volümler (3-5 cc/s) ile subkutan infüzyon intravenöz yola eşit düzeyde kan konsantrasyonu oluşturur.<sup>13</sup> İntravenöz infüzyona göre avantajları; venöz girişim ve yakın takip gerekmemesi, enfeksiyon riskinin daha düşük olmasıdır. Santral venöz kateteri olan, sık ara ağrıları olan, yüksek doz ve hızlı analjezi gereken hastalarda intravenöz yol uygundur (morfin 0.05-0.2 mg/kg yükleme sonrasında 0.025-0.075 mg/kg/s hızda infüzyon). Oral veya IM uygulamaya göre daha hızlı MEAK’a ulaşılmasına olanak sağlar Morfinin analjezik etkisi intravenözde 5 dk, subkutanda 10-15 dk, oralde 20-30 dk’da, transdermal fentanilin ise 12 saatte başlar.<sup>2</sup> Flasterler 25, 50, 75, 100 µg/s fentanil uygulanmasını sağlar. 25 µg/s fentanilin 60 mg/gün morfine eşdeğer analjezi oluşturduğu, bulantı-kusma ve konstipasyon şikayetinin morfine göre daha az olduğu gösterilmiştir.<sup>14</sup> Transmukozal fentanil şeker kaplı, ağız mukozasından emilen 200, 400, 800, 1600 µg’lık preparat şeklinde özellikle ara ağrıların tedavisi için kullanılmaktadır, etki başlangıcı 5-10 dk dir.<sup>15</sup>

**D. Uygun doz aralığının kullanılması:** Dozun uygunluğu kadar doz aralığı da önemlidir. Genellikle optimal olmayan standart dozlarda ve lüzum halinde uygulanırlar. Bu da “mümkün olan en az dozda” anlamına gelir ve yetersiz analjeziye neden olur. İlacın formülü ve uygulama yoluna göre ağrının tekrarlamasını önleyecek sıklıkta uygulanmalıdır. Kronik ağrı tedavisinde mümkün olan en uzun aralar için yavaş salımlı preparatlar tercih

edilmelidir. Oral hızlı etkili morfin etkisi 4-6 saat, yavaş salımlı morfinin etkisi 12 saattir, bazı hastalarda 8 saatte sonlanabilir. Analjezi yetersiz olduğunda doz aralığı değil doz miktarı artırılmalıdır. Transdermal fentanilde etki süresi 72 saattir, bazı hastalarda 48 saatte sonlanabilir. Çıkartıldığında emilimin 24 saat devam edeceği unutulmamalıdır.<sup>2,11,12</sup>

**E. İlaç dozunun hızlı titre edilmesi:** Etkin analjezi için doz hızlı titre edilmelidir. Sık aralar (günde ikiden fazla) ile ek analjezik gerekliliği düzenli alınan bazal dozun yetersiz olduğunu gösterir. Şiddetli ve sürekli ağrısı olan oral morfin dozu yeterli analjezi oluşana veya tolere edilemeyen yan etki görülene kadar 24 saatte bir %50-100, orta şiddette ağrısı olan %25-50 oranında artırılmalıdır.<sup>11</sup> Opioid gereksinimi azalan hastalarda doz titre edilerek her gün %25-50 oranında azaltılmalıdır. Opioid toksisitesi gelişenlerde ise 1-2 doz atlanarak günlük doz %50-75 azaltılmalıdır.<sup>2</sup>

**F. Yan etkilerin önlenmesi ve tedavi edilmesi:** Doz titrasyonunu engellediği ve yaşam kalitesini bozduğu için yan etkiler mutlaka tedavi edilmeli, mümkünse önlenmelidir.

**NSAİİ;** kullanımı sırasında hastalar gastropati, renal fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon ve kanama diyatezi açısından takip edilmelidir. Özellikle 70 yaş üzerindeki hastalarda dikkatli olunmalı, gerekmedikçe asetaminofen dışındakiler kullanılmamalıdır. Tüm NSAİİ gastrointestinal sistem üzerinde değişen derecelerde olumsuz etkilere sahiptir. Bulgular; bulantı-kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, karın ağrısı, gastrik mukozal irritasyon, yüzeysel erozyonlar, peptik ülserin alevlenmesinden perforasyon ve kanamaya kadar ilerleyebilir. Gastrointestinal kanama riski uygun ajan seçimi ve peptik sitoprotektif ajan (proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri) kullanımı ile azaltılabilir. Selektif COX-2 inhibitörlerinin kullanımı ile gastrointestinal komplikasyonlarda %60 oranında azalma olduğu ileri sürülmektedir.<sup>16</sup> Renal toksik etkileri; akut renal yetmezlik, hiperkalemi, su-tuz retansiyonu, nefrotik sendrom ve interstisyel nefrittir. Bu etkiler normal kişilerde klinik öneme sahip değilken, 60 yaş üzerinde, aterosklerotik hastalığı olan ve diüretik kullanan, böbrek yetmezliği, karaciğer sirozu, konjestif kalp yetmezliği olan kişilerde önem kazanır.

COX-2 enziminin kalp üzerindeki koruyucu etkilerini bloke ederek hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, miyokard iskemisinin artmasına ve ödem oluşmasına neden olabilirler.<sup>16</sup> Metamizol kemik iliğinde inhibisyon yaparak agranülositoz ve aplastik anemi oluşturabilir. Astımlı hastalarda bronkokonstrüksiyon ile astım atağına neden olabilecekleri için kullanılmamalıdır. Asetaminofen periferik etkisi olmadığı için en az toksik etkili analjeziktir, fakat yüksek dozlarda kronik karaciğer toksisitesi riski olduğu için 4 g/gün üzerindeki dozlarda kullanılmamalıdır.

**Opioidler** ile tolere edilemeyen yan etkiler özel tedavi yöntemlerini veya opioid ajanın değiştirilmesini gerektirir.<sup>17,18</sup> En çok korkulan opioid yan etkileri solunum depresyonu ve fiziksel, psikolojik bağımlılık, en sık görülen ise konstipasyondur.

**Solunum depresyonu:** Kronik tedavide doz ağrıya göre titre edildiği için çok nadir görülür. Ağrı solunumu stimüle ederek depresyonunu engeller.<sup>19</sup> Daha önce hiç opioid

kullanmamış özellikle kardiyopulmoner, intrakraniyal patolojisi olan ve bilinç bulanıklığı olan hastalarda başlangıç dozlarında ve doz artışlarında dikkat edilmesi gerekir. Öncesinde sedasyon ve bilinç bulanıklığı olur. Takipne ve solunum sıkıntısı opioidler ile oluşmaz, solunum sayısında azalma olur. Solunum depresif etkisine hızla tolerans gelişir. Tedavide iv naloksan 1-2 dk da bir 40-80 µg titre edilerek uygulanır.

**Fiziksel ve psikolojik bağımlılık:** Fiziksel bağımlılık; reseptörler üzerinden etki eden ilaçların ani kesilmesi veya antagonistinin uygulanması ile ilaca özel yoksunluk sendromu bulguları oluşmasına neden olan "ilaca adaptasyon durumu" olarak tanımlanır ve uzun süre opioid kullanan hastaların hepsinde gelişir.<sup>2</sup> Yoksunluk sendromu önlendiği sürece klinik önemi yoktur. Opioidlere özel değildir, steroid, beta bloker ve digital gibi ilaçlar ile de oluşur. Opioid yoksunluk sendromu bulguları; ateş basması hissi, otonomik disfonksiyon, diaforez, bulantı-kusma, karın ağrısı, diyare ve ajitasyondur. Hastalara ilacı ani kesmemeleri, azaltarak kesmeleri söylenmelidir. Psikolojik bağımlılık ise genetik, çevresel ve sosyal faktörlerin etkili olduğu kompleks psikobiyojik bir hastalıktır. İlaç kullanımı üzerinde kontrol kaybı, zarara karşın kullanımda ısrar, kompulsif kullanım ve ilaç temininde patolojik davranışlar ile karakterizedir.<sup>12,20</sup> Madde bağımlılığı öyküsü, yoğun psikopatoloji, somatizasyon, tıbbi olarak açıklanamayan ağrı ve doktor uygulama hataları risk faktörleridir. Ağrılı hastada yetersiz dozda uygulama da psikolojik bağımlılık oluşmasına neden olabilir.

**Konstipasyon:** Opioidler santral sinir sistemi ve mezenterik opioid reseptörlerine bağlanarak ileum ve kolonda tonus ve propulsif olmayan hareket artışına, geçiş zamanının uzamasına, sekresyonların azalmasına neden olurlar. Sıvı-elektrolit emilimi de artar ve barsak sıvı içeriği azalır. Transdermal fentanil ve parenteral morfin kullanımında oral morfine göre daha az görülür.<sup>8,20</sup> Genellikle tolerans gelişmez, bu nedenle laksatifler profilaktik kullanılmalıdır.

**Sedasyon ve kognitif disfonksiyon:** Genellikle başlangıç dozlarında, yüksek doz artışında ve hızlı doz titrasyonu sırasında %10-40 oranında görülür.<sup>17</sup> Sersemlik ve dikkat bozukluğundan ajitasyon ve halüsinasyona kadar değişen semptomlar olabilir. Analjezi yeterli ise doz %25 oranında azaltılabilir. Konfüzyon ve delirium hasta yakınlarının en korktuğu yan etkilerdir. Tedavide 0.5-1 mg haloperidol kullanılır.

**Bulantı-kusma:** Opioidler; beyinde kemoreseptör trigger zonundaki area postrema'da bulunan dopamin<sub>2</sub> reseptörleri ile emetik merkezi stimüle ederek ve mide boşalması ile intestinal geçişi yavaşlatarak bulantı-kusmaya neden olurlar. Kronik bulantı %15-30 oranındadır, kusma daha nadirdir. Metoklopramid, haloperidol, ondansetron, transdermal skopolamin ve deksametazon tedavide kullanılır.<sup>17</sup> Bir haftada tolerans gelişebilir.

**Kaşıntı:** Mekanizması tam bilinmemektedir, %5-12 oranındadır. Antihistaminik ve steroidler tedavide kullanılabilir.

**Terleme:** Bazı hastalarda rahatsız edici olabilir. %14-28 oranında görülür. NSAİl, steroid, benzodiazepin, H<sub>2</sub> reseptör antagonisti ve antikolinergik ajanlar tedavide etkilidir.<sup>17</sup>

**G.Uygun adjuvan analjeziklerin kullanılması:** Adjuvan

analjezik ; primer endikasyonu ağrı olmamasına karşın özel ağrı sendromlarında analjezik etki oluşturan ajanlardır.<sup>21</sup> Ağrı tedavisinin üç basamağında da kullanılabilirler. Opioidlerin analjezik etkinliğini artırır, ağrıyı artıran semptomları önler ve özel ağrı sendromlarında analjezik etki oluştururlar. Sıklıkla kullanılanlar :

**a. Kortikosteroidler :** En yaygın kullanılan adjuvanlardandır. Antiödem, antiinflamatuvar ve sinirde membran stabilizasyonu yapıcı etkileri ile özellikle metastatik kemik ağrısı, kafa içi basınç artışı, akut spinal kord basısı, superior vena cava sendromu, kompresyona bağlı nöropatik ağrı, karaciğer kapsül distansiyonunda endikedirler. Ayrıca iştah, bulantı, halsizlik ve 'mood' üzerine olumlu etkileri ile yaşam kalitesini artırır.<sup>8,21</sup> En sık deksametazon, sonra prednizon, prednizolon ve metilprednizolon kullanılır. Genellikle 2-4 mg/gün deksametazon etkilidir. Aktif peptik ülser, sistemik enfeksiyon ve regüle olmayan diyabeti olanlarda kontrendikedir.

**b. Antidepresanlar :** Trisiklik antidepresanlar özellikle yanıcı nöropatik ağrı olmak üzere birçok kronik ağrı sendromunda analjezik etkilidirler. Amitriptilin, imipramin doksepin gibi tersiyer amin trisiklikler analjezik etkinliği en fazla olanlardır.<sup>22</sup> Desipramin ve nortriptilin gibi sekonder amin trisiklikler ise daha az yan etkili oldukları için antikolinergik etki, sedasyon ve kardiyovasküler toksisitenin belirgin olduğu hastalarda tercih edilir.<sup>21</sup> Serotonin geri alım inhibitörlerinin analjezik etkinliği tartışmalı olduğu için önerilmemektedir. Amitriptilin gençlerde 25 mg, yaşlıda 10 mg gece tek doz olarak başlanır ve 75-150 mg'a kadar artırılabilir. Analjezik etkisi bir hafta içinde başlar. Sedatif ve anksiyolitik etkileri ile uykusuzluk ve depresyon varlığında tercih edilirler.<sup>22</sup>

**c. Antikonvülanlar :** Özellikle çakıcı tarzda paroksizmal nöropatik ağrıda endikedirler. Sinir hasarı sonrası oluşan spontan nöronal deşarjları inhibe ederler. Karbamazepin kemik iliği üzerindeki depressif etkisi nedeni ile günümüzde tercih edilmemektedir. 4000 <lökosit ve 1500<nötrofil sayısı olanlarda ise kontrendikedir. Diğer antikonvülanlardan en sık kullanılan; düşük yan etki profili ve kolay titrasyonu ile gabapentin ve pregabalindir. gabapentin 300 mg/gün (maksimum 3600 mg/gün), pregabalin 150 mg/gün (maksimum 600 mg/gün) dozda başlanarak yanıt alınana kadar maksimum doza kadar artırılırlar. En sık görülen yan etkisi somnolans ve sersemlik hissidir.<sup>23</sup>

**d. Alfa<sub>2</sub>-adrenerjik agonistler :** Klonidin nöropatik ağrıda oral, transdermal ve spinal yolla analjezik etkili olmasına karşın hipotansiyon ve sedasyon gibi yan etkileri klinik kullanımını sınırlamaktadır.

**e. Bifosfonatlar:** Kemik ağrılarında endikedirler. Pirofosfat analoglarıdır. Kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar ve osteoklastik element diferansiasyonunu ve kemik dokusuna afinitesini inhibe eder, osteoklastik enzim sistemine zarar vererek metastaz yayılımını yavaşlatır, hiperkalsemiyi önler, kemik stabilizasyonunu artırır ve yeni metastaz oluşumunu azaltırlar.<sup>24</sup> Oral biyoyararlanımları düşüktür. En güçlü etkili ikinci jenerasyon aminobifosfonat olan pamidronat disodyum 60 mg iv iki haftada bir uygulanır. **Yan etkileri;** gastrointestinal reaksiyonlar, renal fonksiyon bozukluğu, elektrolit bozuklukları, ateş ve miyaljidir ve %8 oranında görülebilir.

## Kaynaklar

1. Eti Z. Kanserde ağrı tedavisi. "Üroonkoloji Kitabı" içinde. (ed) Özen H, Türkeri L. Ankara, Ertem Basım Yayın. 2007;1361-1375
2. Levy MH, Samuel TA. Management of cancer pain. *Semin Oncol* 2005; 32: 179-193.
3. Mercadante S. World Health Organization guidelines: problem areas in cancer pain management. *Cancer Control* 1999;6:191-197.
4. McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids in cancer pain. A systematic review. *J Clin Oncol* 2004;22:1975-1992.
5. Munir MA, Enany N, Zhang JM. Nonopioid analgesics. *Anesthesiology Clin* 2007;25:761-774
6. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isoenzymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004;56:387-437.
7. Solomon DH, Schneeweis S, Glynn RJ, et al. Relationship between selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and acute myocardial infarction in older adults. *Circulation* 2004;109:2068-2073.
8. Cherny NI. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2000;50:70-116.
9. Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignancy. *Drugs* 2004;64:2629-2638.
10. Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al. Immediate or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients: a randomized, double-blind trial. *Pain* 2003;193-198.
11. ESMO Minimum recommendations for the management of cancer pain. *Ann Oncol* 2005;16(suppl 1):83-85.
12. American Pain Society (APS). Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain. 5th ed. Glenview, IL: APS, 2003.
13. American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Cancer Pain Section. Practice guidelines for cancer pain management. *Anesthesiology* 1996;84:1243-1257.
14. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997;13:254-261.
15. Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulphate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91:123-130.
16. Gajraj NM. Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Anesth Analg* 2003;96:1720-1738.
17. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic non-cancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003; 4: 231-256.
18. Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: A systematic and critical review. *Cancer Treatment Review* 2006;32:304-315.
19. Borgbjerg FM, Nielsen K, Franks J. Experimental pain stimulates respiration and attenuates morphine-induced respiratory depression: a controlled study in human volunteers. *Pain* 1996;64:123-128.
20. McCleane G, Smith HS. Opioids for persistent noncancer pain. *Anesthesiology Clin* 2007; 25:787-807.
21. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *The Oncologist* 2004;9:571-591.
22. Sansone RA, Sansone LA. Pain, Pain, go away. *Antidepressants and pain management. Psychiatry* 2008;5:16-19.
23. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *J Clin Oncol* 2004;22:2909-2917.
24. Reale C, Turkiewicks AM, Reale CA. Antalgic treatment of pain associated with bone metastases. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37: 1-11.