

# HEMATOLOJİK HASTALIKLARDA AĞRI TEDAVİSİ: TEMEL İLKELER

**İbrahim Aşık**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, Ankara

**D**iğer bilinçli duyular gibi ağrının algılanması da reseptörler gibi işlev gören özelleşmiş nöronlarla uyarının alınması ve onun uygun şekile dönüştürülerek taşınması ve santral sinir sistemine iletilmesine bağlıdır. Duyu genellikle protopatik (noksioz=hoş olmayan, kötü) veya epikritik (non noksioz=kötü olmayan, iyi) olarak sınıflanır. Epikritik duyular (hafif dokunma, basınç, propriosepsiyon ve ısı ayırımı) düşük eşikli reseptörlerle karakterizedirler ve genellikle kalın, myelinli sinir lifleriyle iletilirler. Buna karşılık protopatik duyular ise (ağrı) yüksek eşikli, ince, az myelinli (A-delta) ve myelinsiz (C) grubu liflerle iletilir.

## Ağrı nedir?

Ağrı sadece bir duyu çeşidi değil aynı zamanda bir deneyimdir. Uluslararası ağrı çalışma derneği (IASP) ağrıyı 'hoş olmayan, gerçek veya potansiyel doku hasarı veya tehditi ile birlikte bulunan, duysal ve hissi deneyim' olarak tanımlamaktadır. Bu tanım ağrının objektif, fizyolojik duysal yönlerini aynı zamanda subjektif, hissi, ve psikolojik bileşenlerini de tanımlamaktadır. Nosisepsiyon terimi (nosi: latince zarar veya yaralanma) sadece travmatik veya noksioz uyarıya nöral yanıtı tanımlamakta kullanılır. Tüm nosisepsiyonlar ağrı oluşturur fakat ağrı sadece nosisepsiyon nedeni ile oluşmaz. Bu nedenle ağrının iki kategoriye bölünmesi yararlıdır. 1) Akut ağrı: Hemen her zaman nosisepsiyon kaynaklıdır ve 2) Kronik ağrı: nosisepsiyon kaynaklı olabilir fakat psikolojik ve davranışsal faktörler de rol oynar.

## Ağrı ölçüm yöntemleri

Ağrı Deneyiminin boyutları: Ağrı kişisel, subjektif ve çok boyutlu bir deneyimdir. Bu kompleks çok boyutlu ağrı görüşü Melzack-Wall tarafından tanımlanmış ve son zamanlarda ise Melzack-Casey tarafından genişletilmiştir. Bu araştırmacılar ağrının üç majör psikolojik boyutunun olduğunu öne sürmüştür: 1) Duysal-ayırıcı sistem 2) Motivasyonel affektif sistem 3) Kognitif-değerlendirici sistem. Bu boyutların nöraksial sistemde özelleşmiş fizyolojik sistemler tarafından destek gördüğünü öne sürmüşlerdir. Duysal-ayırıcı sistem ve moti-

vasyonel affektif sistemin her biri dikkat, uyanıklılık ve motor reaksiyon vb. gibi reflekslerden sorumlu nöral sistemleri etkiler. Somatosensoryal enformasyonun ileri analizleri yapması, sensoryal inputla etkileşmesi, hafıza depolarını aktive etmesi ve cevap stratejilerini belirlemesi için belirleme, değerlendirme, ve selektif input modülasyonun kompleks fonksiyonlarından sorumlu nöral sistemin kortekse bu bilgileri hızlıca iletilmesi gerekir. Bu bilgiler santral kontrol işleminin (kognitif kontrol) aktivasyonunu sağlar. Frontal korteks ağrının kognitif aktivitesi ile motivasyonel-affektif belirtileri arasındaki bağlantıyı sağlamada muhtemelen önemli bir rol almaktadır. Bu sayede ağrı duyumunun değerlendirilmesinde yer alan geçmiş deneyimler, kararlar ve duygusal duruma dayalı olarak her çeşit bağlantı kurulumu ve cevap stratejisi belirlenir. Sensoryal, motivasyonel ve kognitif proseslerin kompleks etkileşmesi entegre motor cevapları etkileyerek ağrıyı karakterize eden davranışı belirler. Bu mekanizmalar, davranışsal cevap paternlerine katkıda bulunan tüm beyin alanlarını içerir. Bunlar motor korteks, bazal ganglia ve ayrıca hipotalamus, beyinsapı ve ventral boynuzda cevap oluşturan mekanizmalardır.

Ağrı'nın lisanı: Ağrı subjektif olduğundan ve günümüzde henüz güvenilir bir objektif ağrı ölçüm metodu bulunmadığından, ağrının belirlenmesi primer olarak hastanın ifadesine bağlıdır. Şiddetli olarak ağrı duyan bir hasta ağrıyı tanımlamada ve şiddetini belirtmede uygun sözcükler bulamamaktadır. Bu, sözcüklerin olmadığından değil, sadece günlük hayatta bu sözcüklerin kullanılmamasından kaynaklanır. Diğer bir neden ise ağrıyı tanımlamada kullanılan kelimeler absürd görünebilir. Bilimsel platformda ağrının belirlenmesinde objektif referanslar kullanılmalı ve ağrı ölçümü mümkün olduğu kadar standardize edilmelidir. Ağrının belirlenmesinde ve tedavisinde kullanılan ilaçların etkinliğinin saptanmasında sayılar kullanılabilir.

Ağrı ölçümünde kullanılan yaklaşımlar: Günümüze kadar kullanılan ölçüm yöntemleri ağrının sadece tek bir boyutunu (yoğunluğunu) değerlendirmekteydi. Bunlar; Verbal ağrı



Şekil 1. Kısa form McGill ağrı skorlaması ile akut ve kronik ağrılı durumlarda elde edilen total ağrı skorları.

skalası (VRS), sayısal ağrı skalası (NRS) ve vizüel analog skalasıdır (VAS). Verbal ağrı skalasında hastanın ağrısını sözel olarak belirtmesi (örn. ağrı yok, hafif, orta, şiddetli) istenir ve buna göre sayısal olarak (0,1,2...) derecelendirilir. NRS'de ise hastaların ağrılarına 0-10 veya 0-100 arasında değişmek üzere (0= hiç ağrı yok, 10 veya 100: düşünülebilecek en kötü ağrı) puan vermeleri istenir. VAS'da ise hastalardan ağrı şiddetlerini başlangıcında " 0 ", sonunda " 10 " rakamları yazılı 10 cm'lik horizontal bir çizgi üzerinde ( 0 = ağrı yok, 10 = çok şiddetli, dayanılmaz ağrı) işaretlemeleri beklenir. Ağrının sadece yoğunluğu ölçülecek ise kullanım kolaylığı ve basitliği nedeniyle en uygun olan VAS'dır. Ancak çok boyutlu ağrının VAS ile sadece tek boyutunun ölçülmesi ise aynı zamanda dezavantajdır.

McGill Ağrı Sorgulaması (MPQ) : Bu sorgulama ağrının kalitesinin spesifik olarak tanımlanması için geliştirildi. Burada tanımlanan 102 sözcük üç majör gruba ayrılmıştır. Sözcükler a) sensoriyel komponent; temporal, spatial, termal ve diğer özellikler, b) affektif komponent: gerilim, korku, ve otonomik özellikler ve c) değerlendirici komponent; subjektif ve yoğunluk gibi özelliklerin belirlenmesini amaçlamaktadır. Burada kullanılan sözcüklerden bazıları eş anlamlı veya benzer olmasına karşın, aralarında ince ve gizli nüanslar bulunmaktadır. Bu sorgulama aynı zamanda hastanın ağrısını çizerek gösterebileceği insan vücudunu da içermektedir. Ağrının geçerli, güvenilir, uyumlu ve yararlı şekilde değerlendirilmesinde MPQ iyi ve rölatif olarak hızlı bir seçenektir. Son çalışmalar MPQ'nun ağrıyı azaltacak girişimlerde kullanılmasında diğer ölçüm yöntemlerinden daha sensitif olduğunu göstermektedir. MPQ sorgulamasındaki sözcüklerin fazlalığı ve daha spesifik soruların sorularak hızlıca ağrının ölçülmesi amacıyla MPQ sorgulamasının kısa formu geliştirilmiştir.

İnfanlarda, ağrısını sözle ifade edemeyecek çocuklarda, koopere olamayan veya mental problemi olan hastalarda ağrı ölçümü için davranışsal metodlar kullanılabilir. Özellikle akut ağrıda sıklıkla fizyolojik değişiklikler ağrıya eşlik eder.

Tablo 1 . Opioid reseptörlerin etkileri.

RESEPTÖR	ETKİSİ
$\mu 1$	Supraspinal analjezi, öfori, miozis, hipertermi, pruritis, bulantı, kusma, konstipasyon
$\mu 2$	Solumun depresyonu, bağımlılık, bradikardi
$\kappa$	Spinal analjezi, sedasyon, miozis
$\delta$	Analjezi, mizaç değişikliği, bulantı, kusma
$\sigma$	Psikomotor değişiklikler, halüsinasyonlar
$\epsilon$	Analjezi, disfori

İzlenebilecek parametreler; kalp hızı, kan basıncı, elektrokardiyogram ve elektromyografik aktivite ve kortikal uyarılmış potansiyellerdir. Bununla birlikte bu veriler ağrıya özgün olmayıp aynı yanıtlar stres altındaki her hastada gelişebilir. Kişinin ağrısının ölçülmesinde unutulmaması gereken en önemli konu ağrının subjektif olduğu ve kişinin kendi ifadesinin en geçerli ölçüm olduğu gerçeğidir.

## Analjezik ajanlar

### Opioidler

Opioidler kronik ağrı kontrolünde en sık kullanılan ajanlardır. Dokunma, derin duyu ve bilinç kaybına yol açmaksızın analjezi oluşturur. Ağrıya gereken önemin verilmemesi, opioidlerin etkisinin uzun olduğunun tahmin edilmesi ve opioid bağımlılığı korkusu nedeniyle çoğu hastanın yetersiz tedavi aldığı bildirilmektedir. Bu nedenle opioidlerin etki mekanizmasının, yan etkilerinin ve ajanlar arasındaki farkın çok iyi bilinmesi gereklidir. Opioidler haşhaş suyundan elde edilir. Opioid terimi doğal veya sentetik olarak opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösteren ajanlara verilen addır.

Endojen opioidler hipofizer bezin anterior bölümündeki prohormonların hidrolizi sonucunda meydana gelir. Bunlar endorfin, dinorfin ve enkefalinlerdir. Etkilerini spinal ve supraspinal olarak gösterirler. Reseptörler santral sinir sisteminde ortabeyin ve spinal kordun dorsal boynuzunda Lamina I'de yer alır. Reseptörler aynı zamanda visseral ve vasküler düz kaslarda, iskelet-kas yapısında ve sempatik ve sensoriyel periferik nöronların terminallerinde bulunur. Opioidlerin üç snaptik mekanizması vardır; 1) opioid reseptörüne presnaptik olarak bağlanır ve eksitatuar nörotransmitter salınımını inhibe eder, 2) internöronlardaki aktiviteyi düşürür, 3) postsnaptik hiperpolarizasyon yapar. Supraspinal olarak ağrının algılanmasını azaltır. Ayrıca desendan inhibitör nörotransmitter salınımını (5-HT, NE, GABA ve enkefalin) sağlar ve bu mediatörler spinal kord üzerinde antinosiseptif etkilerini gösterirler. Spinal etkilerini ise dorsal boynuzda C lifleriyle



nosiseptif nörotransmitterlerin (NMDA, P maddesi ve glutamat) inhibisyonunu sağlayarak gösterir. Opioid reseptörler agonistik farmakolojik etkilerine göre gruplandırılabilir.

Opioidler reseptör affinitesine (agonist, agonist-antagonist, antagonist) veya lipide erirliğine göre sınıflandırılabilir. En çok lipid çözünür sufentanil iken, daha sonra orta derecede çözünür olan fentanil ve zayıf çözünür olan morfin, meperidin, metadon, ve alfentanil gelir. Opioid alkaloidleri kimyasal olarak da iki sınıfa ayrılır. 1) Fenantrenler 2) Benzilzokolinolonlar. Fenantren grubunda başlıca ajan morfin iken benzilzokinolon grubunda ise opioid aktiviteden yoksun papaverinden söz edilebilir. Opioid etkisini G proteinlerine bağlanarak ve adenilat siklaz etkisini inhibe ederek gösterir. Sonuçta hiperpolarizasyona yol açar ve deşarşlar ve uyarılmış potansiyeller baskılanır. Opioidler, aynı zamanda membrandan geçen kalsiyum iyon transportu ile ve presnaptik olarak eksitatuar nörotransmitter salınımı ile etkileşir. Morfin opioid agonistlerin prototipidir ve diğer opioidlerin potensleri onunla karşılaştırılır. Bir opioid ne kadar lipid çözünür ise, o kadar çok miktarda elimine olmadan reseptöre ulaşabilir. Bir ilacın pKa'sı (dissosiasyon sabitinin negatif logaritması) o ajanın yarısının iyonize ve diğer yarısının ise noniyonize olduğu pH değeridir. Bir ilacın iyonizasyon derecesi o ilacın pKa'sı ile kanın pH'sı arasındaki ilişkiye bağlıdır. Opioidler ne kadar düşük pKa'ya sahipse, fizyolojik pH'da o kadar çok nonionize formu bulunur. Sadece nonionize ilaçlar biolojik membranları geçebilir. Sonuçta opioidlerin etkileri direkt olarak pKa değerlerine bağlıdır.

Opioidlerin uygulama yollarından intravenöz yol (IV), intramüsküler (IM) ve oral yolla kıyasla daha hızlı ve kısa etkilidir. Bu yolda "ilk geçiş hepatik metabolizma" etkisi gerçekleşmez. Ajanın intratekal uygulanımı direkt olarak ilacın reseptör bölgesine ulaşmasını sağlarken, epidural yolda ajanın dağılımı dura, yağ dokusu ve intravasküler kompartman nedeniyle sınırlıdır. Bu nedenle epidural ajanın dozu intratekal verilene göre 5-10 kat fazladır. Fentanil gibi lipid çözünür ajanların epidural uygulanımı ile IV verilmesi arasında fark yoktur. Nedeni ise iyi vaskülarize epidural bölgeden verilen ajan yağda erirliği nedeni ile hızla intravasküler kompartmana geçer ve IV yoldan verilen ajan ile aynı plazma konsantrasyonuna ulaşır.

İdeal bir opioidde hızlı etki, iyi analjezik etkinlik, etki süresinin orta derecede olması ve yan etkisinin minimal olması istenir. Bununla birlikte günümüzde bu özelliklerin tek bir ajanda elde edilmesi güç gözükmemektedir. Opioidlerin yan etkileri; kas rijiditesi, nöroeksitasyon, kardiak etkiler, solunumsal etkiler, gastrointestinal etkiler, aşırı sedasyon, tolerans, idrar retansiyonu ve pruritis olarak sayılabilir. Potent opioidler verildiğinde veya yüksek dozlarda nöroeksitasyon görülür. Meperidinin metaboliti olan normeperidin, SSS eksitasyonuna ve nöbetlere neden olabilir. Normeperidin,

uzun bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir ve böbreklerle atılır. Bu nedenle renal hastalığı olanlarda uzamış meperidin uygulanımı bu riski arttırmaktadır. Opioidler sempatik tonusu azaltır ve bradikardiye neden olur. Morfin ve meperidin histamin salınımına ve dolayısıyla vazodilatasyon ve potensiyel hipotansiyona neden olur. Buna karşılık fentanil, alfentanil ve süfentanil histamin salınımına neden olmaz. Diğer opioidlerin tersine meperidin potent bir myokardial depresandır. Solunum depresyonundan doza bağımlı olarak sorumlu olan opioid reseptörü  $\mu$  dür. Hipoksiye ve karbondioksit azalmış cevap söz konusudur. Bu etki naloksan ile geri döndürülür, fakat naloksanın etkisi kısa olacağından hipoventilasyon kısa süre sonra sıklıkla nüks eder. Bulantı - kusma hastaların %20-50'sinde gözlenen postoperatif yan etkidir. Opioidler dışında cerrahinin tipi, hipotansiyon, gastrik distansiyon, hareket ve cinsiyet gibi bir çok faktöre bağlıdır. Medulladaki kusma merkezi serebral korteks, gastrointestinal (GI) traktus, vestibüler sistem ve kemoreseptör trigger zondan (CTZ) input alır. Kusmayı provoke eden opioid reseptörler CTZ'de yer almaktadır. Opioidler aynı zamanda GI sekresyonları artırır, özefagal sfinkter tonusunu artırır ve gastrik boşalmayı uzatır ki bunların tümü bulantı - kusmadan ve konstipasyondan sorumludur. Opioidler Oddi sfinkterindeki basıncı artırır ve bilier spazm ve koliğe neden olur. Bu yan etki glukagon ve naloksan ile geri döndürülebilir. Opioidlere ilaç bağımlılığı gelişmesi çok nadirdir. Erken tolerans veya abstinens semptomları ve işaretleri örneğin ağrı, disfori, kızgınlık, ilaç arama davranışı, hipertansiyon, taşikardi olabilir. İdrar retansiyonu ajanın daha çok nöraksial olarak uygulandığında görülür. Ağrı, sedasyon, pozisyon ve antiemetik kullanımı da retansiyona yol açacağından akılda tutulmalıdır. Pruritis sık gözlenir, nedeni bilinmemekle beraber naloksan ile geri döndürülebilir.

En önemli ilaç etkileşimi meperidin ile monoamin oksidaz inhibitörleri (MOA) arasında gerçekleşir. Hayati tehdit eden eksitatuar veya depresan etkiler gözlenir. Eksitatuar etkiler ajitasyon, konvülsiyon, hiperpreksi ve hemodinamik instabilitedir. Depresif etkiler ise solunum depresyonu ve hipotansiyondur.

#### **Opioidlerin klinik kullanımlarında önemli hususlar**

Morfin, kronik ağrıda sıklıkla kullanılır. Morfinin lipid çözünürlüğünün az olması, fizyolojik pH'da yüksek derecede iyonizasyonu ve glukuronik asit ile hızla konjugasyonu morfinin SSS'e çok az miktarda geçmesine neden olur. Morfin hepatik ve ekstrahepatik bölgelerde glukuronik asit ile birleşerek morfin-3-glukuronid ve morfin-6-glukuronid'i oluşturur. Morfin-3-glukuronid inaktif iken, morfin-6-glukuronid'in analjezik özelliği vardır ve solunum depresyonuna yol açar. MAO alanlarda morfinin konjugasyonu bozulur ve bu kişilerde morfinin artmış etkileri gözlenir. Morfinin eliminasyon yarı ömrü 2-4 saattir ve analjezik etkisi 1- 6 saat arasında

değişebilir. Spinal ve epidural morfinin etkisi yavaş başlar (15-60 dk) ancak IV veya IM yolla karşılaştırıldığında uzun bir etki süresine sahiptir (6-24 saat).

Meperidin, yapısı atropine benzemektedir ve morfinin onda biri kadar potenttir. Meperidin premedikasyon, analjezi, ve postoperatif titremenin tedavisinde kullanılır. Ayrıca lokal anestetik özelliği olduğu ve spinal anestetik olarak kullanılabilmesi öne sürülmektedir. Morfinden daha çok lipid çözünür olduğundan etkisi hızlı başlar. Etki süresi 2-4 saattir. Meperidin proteine özellikle AAG'ye fazla oranda bağlanır, bu nedenle bu proteinin plazmadaki seviyesinin azalması bu ajanın serbest fraksiyon oranını ve dolayısıyla etkisini artırır. Meperidin GI traktattan iyi absorbe olur ve hepatik metabolizması yaygındır. İlacın %90'ı demetilasyon ile normeperidin ve hidroliz ile meperidinik asite dönüşür. Normeperidin eliminasyon yarı ömrü 15-40 saattir ve SSS stimülasyon etkisi meperidinden iki kat fazla, analjezik etkisi ise meperidin yarı kadardır. Meperidin diğer opioidlerin tersine kalp hızını artırır ve myokardiyal kontraktileti azaltır. Epidural veya spinal meperidin uygulandığında etkisi 15-30 dk.da başlar 4-6 saat kadar sürer. Bu ajan yan etkileri nedeniyle 72 saatten uzun süre kullanımı kontrendikedir.

Fentanil, akut ve kronik ağrıda sıklıkla kullanılmaktadır. Morfinden 75-125 kat daha potenttir. Fentanil için güvenilir terapötik aralık plazma seviyesinin 0.6-2.0 ng/mL olmasıdır. Fentanil yüksek derecede lipid çözünür olduğundan etkisi hızlı başlar ve etki süresi morfinden daha azdır. Hızla kan beyin bariyerini geçer ve 30 sn.de etkisini gösterir. İnaktif dokulara hızlı dağılımı sonucu fentanilin %75'i akciğerde depolanır. Bu inaktif dokulardan fentanilin yavaş salınımı eliminasyonda hız sınırlayan basamaktır. Bu nedenle eliminasyon yarı ömrü 185-219 dk. Arasındadır. Fentanil oral, parenteral, nöraksial, transdermal, transmukozal ve inhalasyon yollarıyla kullanılmasına rağmen en sık IV ve nöraksial yol tercih edilir. Fentanilin transdermal kullanımı kanser ağrısında tercih edilir. Epidural olarak verildiğinde sıklıkla 1 saat içinde pruritis gözlenmekte ve kısa sürede geçmektedir. Epidural fentanil, epidural morfine göre daha lokalize etkiye sahiptir. İntratekal fentanil çok iyi analjezi sağlar ancak intratekal kateter nörotoksositeye ve enfeksiyona neden olabilir.

Hidromorfan (Dilaudid), morfin türevidir ve morfinden 8 kat daha potenttir ancak etki süresi daha kısadır. Kanser ağrısında sıklıkla kullanılır. Orta ciddi ağrılarda oral, rektal veya parenteral yollarla verilir. Oksikodon'un potent analjezik aktivitesi vardır ve mu ve kapa reseptörleri üzerinden etkiler. Özellikle bulantı, kusma, konfüzyon ve halüsinasyon açısından morfinden daha az yan etkisi vardır.

Kodein morfinin fenolik hidroksil grupta metilasyonu ile edle edilir. Öksürük suprese etkisi ve orta derecede analjezik etkisi vardır. Hafif orta dereceli ağrılarda parasetamolle birlikte sabit dozlarla kullanılır.

Tramadol, sentetik bir analjeziktir ve minimal derecede sedasyon, solunum depresyonu, GI staz ve bağımlılık yapar. Tramadolün hem opioid hem nonopioid etkisi vardır. Tramadol,  $\mu$  opioid reseptör üzerine agonistik etki gösterir ve serotonin salınımını artırır. NE'nin ise reuptake'ini inhibe eder. Başlıca dezavantajları ağız kuruluğu, bulantı, sedasyon ve terlemedir. Parenteral olarak verildiğinde ciddi postoperatif ağrıda morfine eşdeğer analjezi sağlar. Ancak epidural tramadol, epidural morfinden daha az etkilidir. Günlük oral olarak önerilen doz maksimum 600 mg'dır.

### Nonopioidler

Opioidler kronik ağrının tedavisinin esasını oluşturmakla birlikte kullanımları yan etkileri nedeni ile önemli derecede sınırlanabilmektedir. Ağrının patofizyolojisinde birden fazla faktör ve sistem yer aldığından bu komplike duyumun tek bir ajan ile değil bir dizi farmakolojik modalitelerle dengeli şekilde yani multimodal analjezi ile kontrolü mümkündür. Multimodal analjezide periferik inflamasyonun inhibisyonu (NSAİD), afferent sinir aktivitesi blokajı (lokal anestetikler) ve santral ağrının modülasyonu (opioidler, NMDA antagonistler,  $\alpha$ -agonistler) yer almaktadır.

Asetaminofen, antiinflamatuvar özelliği olmamasına rağmen analjezik ve antipiretik etkisi vardır. Etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, SSS'de siklooksijenaz enzim inhibisyonu yaptığı düşünülmektedir. Önerilen doz 0.5-1.0 gr oral 4-6 saatte bir verilir. Günlük maksimum doz 90 mg/kg'dır. Tek dozda bile karaciğer hasarı, hipoglisemi ve akut tübüler nekroz yapabilir. Bununla birlikte asetaminofenin yan etkileri NSAİD'lerden daha azdır ve NSAİD kullanımı kontrendike ise asetaminofen yerine kullanılabilir (astma ve peptik ülser gibi). Bir prekürsör olan propasetamol asetaminofenden daha potent analjezi sağlamıştır.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD), siklooksijenaz (Cox 1 ve 2) enzimini inhibe ederek araşidonik asitten prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan oluşumunu engeller. NSAİD'ler analjezik etkilerini, hasarın olduğu bölgede inflamatuvar prostaglandinlerin inhibisyonu, santral prostaglandin inhibisyonu veya diğer santral etkilerle gösterir. NSAİD'ler Cox 1 ve 2 inhibisyonu dışında inflamasyon sırasında sitokin gen ekspresyonu için kritik olan nükleer transkripsiyon faktör  $\kappa B$ 'yi de inhibe eder. Ayrıca tüm NSAİD'lerin antipiretik, analjezik ve anti-inflamatuvar etkisi vardır. NSAİD'lerin enjektabl preparatları, ketorolak, diklofenak, ketoprofen ve tenoksikam opioidlerin yan etkisinden yoksun olarak analjezi oluşturmaktadır. Bununla birlikte bu





ajanların peptik ülserasyon, renal disfonksiyon, trombosit fonksiyonun bozulması ve aspirin kaynaklı astma gibi yan etkileri vardır.

Metamizol, değişik bir NSAİD'dir. 2 gr metamizol, 30 mg ketorolak'a eşittir. Ciddi agranülositoza yol açtığından bu ajanın yaygın kullanımı yoktur.

Kalsitonin, özellikle vertebra kompresyon kırıklarında osteoblastik aktiviteyi artırarak ağrıyı azaltmaktadır. Bir diğer etkisi de santral beta-endorfin seviyelerini yükselterek ağrı kontrolünü sağlamasıdır. Salmon kalsitonin kullanıldığında ağrı hızla azalmış ve hastaların ambulasyon süresi kısalmıştır.

Lokal anestetikler (LA), sistemik olarak verilen LA'nin antinörosetif ve antinöropatik etkisi vardır. Aynı zamanda hiperkoagülabiliyeti önlemiş ve derin ven tromboz insidansını azaltmıştır. Lidokain santral sensitizasyonu ve nöropatik ağrıyı hayvanlarda önlemiştir. Lidokain özellikle fantom ekstremitte ağrısı, majör sinir hasarı, veya nöropatik ağrıda etkindir. Yanıcı, vurucu ve delici ağrı veya alodinia varsa nöropatik ağrıdan şüphelenilmelidir. Klinikte kullanımı %1'lik solüsyondan 1-1.5 mg/kg/saat verilir. SSS toksisitesini önlemek için serum seviyesinin 4µmL < olması gerekir.

Meksiletin, lidokain analogu antiaritmik ajandır. Etkisi lidokaine benzer. Yan etkileri tremor ve ataksidir. Oral formu vardır ve dozu 2x50 mg'dır.

Antikonvülzanlar, nöropatik ağrısı olan hastalarda uzun dönem kadar kullanılır. Antikonvülzanlar santral sensitizasyonu ve reseptif alanın genişlemesini (alodinia) önler. Karbamazepin kimyasal olarak antidepresanlara benzeyen bir antikonvülzandır, nöropatik ağrıda uzun yıllar kullanılmasına rağmen nadiren fatal agranülositoza yol açtığından kullanımı sınırlanmıştır. Valproat antikonvülzan ve antinöropatik özelliğe sahiptir. Yan etkisi ise sedasyon ve nadiren ilk 6 ayda gözlenen fatal karaciğer disfonksiyonudur. Gabapentin nöropatik ağrısı olanlarda kullanılan yeni bir antikonvülzandır. Kullanım dozu 2x300 mg'dır. Yan etkisi fazla olmamasına rağmen ilacın kesilmesi ile ortadan kalkan polinöropati bildirilmiştir.

Antidepresanlar, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılır. Ağrı eşliğini yükseltir ve uyku düzenini sağlar. Kolinerjik yan etkisi minimaldir, çünkü antinöropatik dozu, antidepresan dozunun altındadır. Amitriptilin 25 mg tek doz sıklıkla kullanılır. Selektif olarak serotonin reuptake'ini inhibe eden ajanlar sıklıkla nöropatik ağrıda kullanılır.

### Hematolojik malignitelerde ağrı tedavisi

Hematolojik malignitelerde ağrı sendromlarından sorumlu bir çok patolojik mekanizma bulunmaktadır. Bu ağrı sendromları hastalığın kendisine, diagnostik işlemlere, terapötik

**Tablo 2.** Hematolojik maligniteli hastalarda en sık gözlenen ağrı sendromları.

Ağrı tipi		Ağrı kaynağı ve sendromları
Nosiseptif (sürekli ve arada inatçı ağrı)	Derin somatik	Kemil iliği ekspansiyonu ve osteolizis; karaciğer ve dalak kapsülünün tümör infiltrasyonu ve organ genişlemesi nedeniyle distansiyonu; sıvı kaybı nedeniyle başağrısı 8postlumbar ponksiyon); intrakranial hipertansiyon (meninks ve/veya beyin tümörü tutulumu)
	Yüzeysel somatik	Mukozit, cilt lezyonları
	Visseral	Abdominal lenf nodları nedeniyle visseral cava'nın infiltrasyonu ve/veya kompresyonu; dalak ve karaciğer büyümesi
Nöropatik	Periferik nöropatik	Vinka alkaloidlerin toksisitesi, postherpetik nöralji; paraproteinlere amiloide bağlı
	Santral nöropatik	Santral sinir sistemi hasarı ve/veya tümör tutulumu
Mikst	Nöropatik + somatik	Tümör meningiozisi, periferik sinir hasarı ve/veya tümör hasarı
Arada inatçı ağrı	Hareketle ilişkili	Osteolizis, mukozit, kutanöz bozukluklar
	Hareketle ilişkisiz	Stabil analjezi sırasında ağrı atakları

girişimlere veya comorbid rahatsızlıklara eşlik edebilir. Analjezikler tedavi stratejisi sırasında önemli yer tutmaktadır. Doğal veya sentetik olarak elde edilen opioid analjezikler kanser ağrı tedavisinin esasını oluşturmaktadır. Opioidler reseptör profiline göre agonist, antagonist veya agonist-antagonist şeklinde sınıflandırılabilir. Son gruptan pentazosin, yan etkileri nedeniyle (kognitif bozukluk ve halusinasyonlar) kanser ağrısının modern tedavisinde yer almamaktadır. Dünya Sağlık Teşkilatının analjezik sınıflamasına göre opioidler zayıf ve güçlü diye ikiye ayrılabilir. Fonksiyonel etkileri ise periferik sinirlerde, spinal kordun dorsal boynuzunda presnaptik ve postsnaptik bölgelerde, talamusta, kortekste (assendan ağrı iletiminde) ve desendan inhibitör sistemlerde yer alan opioid reseptörler ile etkileşmelerinden kaynaklanmakta ve kompleks ve kişiden kişiye değişebilen özelliktedir.

Dünya Sağlık Teşkilatı'nın (WHO) hazırladığı basamak yaklaşımı kullanıldığında kanser hastalarının %90'ında başarı sağlanmaktadır. Ev ortamında hematolojik malignitelerde de bu oran aynıdır. Kanla ilişkili malignitelerde uygulanacak ideal ajanı seçerken eşlik edebilecek ciddi nötropeni ve trombositopeni olabileceğinden çok dikkatli olunmalıdır. Bu anlamda trombositopenik hastalarda ve koagülopati varlığında NSAİD'lerin kullanımı tartışma konusudur. Gerçekte NSAİD'ler renal hastalığı, peptik ülseri ve kanama

**Tablo 3.** Hematolojik maligniteli hastalarda en sık gözlenen ağrı sendromlarında tedavi stratejileri.

Ağrı Sendromu	Tedavi
Kemik ağrısı	Opioidler, bifosfonatlar, radyoterapi, alta yatan hastalığın tedavi edilmesi, COX-2 NSAID'ler, kırık varsa; ortopedik cihazlar veya cerrahi
Hematopoeze bağlı kemik ağrısı	Alta yatan hastalığın tedavi edilmesi, opioidler
Spinal kord kompresyonu	Deksametazon, radyoterapi, gerekirse cerrahi
Splenomegali	Kemoterapi, opioidler, radyoterapi
Herpes Zoster Nöraljisi	Antiviral tedavi, gabapentin + tramadol, topik kapsaisin veya lidokainin şüpheli etkisi
Amiloid polinöropatisi	Gabapentin + tramadol, alta yatan hastalığın tedavisi
Mukozit	Korunma (oral hijyen, amifostin, krioterapi vb), palifermin (rKGF), opioidler, PCA
Arada inatçı ağrı	Hızlı salınan morfin veya kısa etkili opioid
Lomber poksion sonrası ağrı	IV sıvılar veya gerektiğinde kısa etkili opioidler
Phnömoni ağrısı	Nedene yönelik tedavi, steroidler, COX-2 NSAID'ler

bozukluğu olan veya riski altında bulunan onkohematolojik hastalarda uygulanmamalıdır. Bunun yerine tramadol gibi zayıf opioid verilebilir.

Kemik ağrısı, kemik iliği infiltrasyonuna ve/veya kemik hasarına (osteolizis) bağlı olabilir. Alttaki mekanizma mekanik (iskelet instabilitesi, hipertansiyon), biokimyasal (ağrı mediatörlerinin salınımı) ve nöropatik faktörler (santral hipersensitivite) olabilir (Tablo 2). Kısaca tümör tutulumu nedeniyle birçok ağrı mediatörü ortaya çıkarak prostaglandin E1 ve I2 oluşturur. Bradikinin ve histamin nosiseptif afferent sinir liflerini aktive ederek ağrı yanıtını oluşturur. Vazodilatasyon ve sıvıların ekstrasvazasyonu sonucu ödem ve hassasiyet oluşur. Prostaglandinler serbest sinir uçlarını hassaslaştırır ve ağrı stimulusu A-delta ve C lifleri ile spinal kord ve kortekse ulaşır. Çoğu olguda nosisepsiyon ağrının ana komponentini oluşturur. Bununla birlikte erken tedaviye başlanmazsa periferik ve santral sensitizasyon da ağrının oluşumuna ve devamına katkıda bulunur. Kemik tutulumunun şekline göre üst üste binen farklı ağrılı sendromlar ayırt edilebilir. Multiple Myelom'u olan hastalar özellikle TNF-alfa ve IL-1'in osteoklastik özellikli biyolojik aktiviteleri sonucunda iskelet lezyonlarını ( lomber omurga, kranial kemik, torasik vertebra ve kostalar tutulumu sonucunda spinal kord kompresyonu, kas spazmı ve sinir infiltrasyonu ) oluşturur. Kemik iliği infiltrasyonu olan hastalarda ağrı hematopoetik matriksin rijid duvarlı boşlukta ekspansiyonu sonucunda intraosseoz hipertansiyona, kan akımının bozulmasına ve periostun distansiyonuna bağlıdır. Sonuç olarak iskelet lezyonları olan hastalar nöropa-

tik semptomlarla komplike olabilen lokalize, bazen yayılan istirahatte sürekli ağrı çeker ve hareketle tetiklenen insidental ağrıları olur. Kemik iliği ekspansiyonuna bağlı ağrı ise diffüz ve sürekli geçeder şekildedir, nöropatik semptomlarla birlikte dayanılmaz hal alır. Tipik olarak akut ağrılı epizodlar uzun kemikleri ve eklemleri etkiler (alt bel ağrısı en çok bildirilen bölgedir). Opioid tedavisi mutlaka radyoterapi ve kemoterapiye entegre edilmelidir. Ek olarak MM olan hastalarda iskeletteki problemin gelişimini önlemesi ve kemik ağrısını gidermesi nedeniyle bifosfonatların bariz rolü vardır (Tablo 3). Kemik hasarı oluşturan diğer hematolojik malignitelere de başarı ile kullanılır. Son olarak ağırlık taşıyan kemiklerde MM sonucu geniş litik lezyonları oluşan hastalarda ağrı kontrolü ve kırıklara karşı profilaksi amacıyla ortopedik cihazlar ve cerrahi uygulanabilir.

Mukozit yüksek doz kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonunun sürekli komplikasyonudur. Mukozitte genel olarak ağrıyı gidermenin en iyi yolu opioidlerin hasta kontrollü analjezi cihazı ile IV titrasyonudur. Transdermal fentanil idame tedavisinde etkili bir alternatif yol olabilir ancak başlangıç aşamasında uygun değildir.

Meningozise eşlik eden ağrı ile uğraşmak gerçekten zordur. Meningeal ve/veya serebral neoplastik tutulum çoğu olguda yaygın başağrısına yol açar. Meninkslerin, intrakranial sinus venlerinin, ve meningeal arterlerin distansiyonu ve gerilmesi (derin somatik ağrı) ve kranial sinirlerin kompresyonu ( nöropatik ağrı) sonucunda başağrısı oluşur. Opioidler intrakranial basıncı arttırılabileceğinden bu hastalarda problem yaratabilir, mutlaka serebral ödem tedavisi ile birlikte düşünülmelidir.

Hematolojik maligniteli hastalarda nöropatik ağrılı durumlarda trisiklik antidepressanları ve antikonvülzanları opioidlerle birlikte düşünmek gerekir. Antidepressanlar serotoninin reuptake'ini bloke ederek desendan inhibitör yollarını güçlendirir. Antikonvülzanlar içinde gabapentin nöropatik ağrıda tercih edilir. Bu arada karbamazepin hematolojik hastalarda agranülositoz ve trombositopeni riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

Sonuç olarak diyebiliriz ki kanla ilişkili malignitelere ağrı tedavisi için opioidler temel analjeziklerdir. Bununla birlikte opioidler, apoptozis ve sitokin salınımını suprese etmeleri sonucunda normal immünhematopoezi inhibe eder. Bu etki opioidlerin antinosiseptif etkileri ile ilişkili değildir. Bu etki akut ataklarda ve terminal fazda opioid kullanımı ile uyumlu değildir. Kanser ağrısında opioidlerin etkin rolü bilirse de hekim ve hasta opiofobi nedeniyle kullanım henüz yeterince istenilen düzeyde değildir. Opioidlerin hematolojik malignitelere intraspinal kullanımı ise enfeksiyon ve kanama nedeniyle istenmemektedir. Bununla birlikte bu hastalarda ağrının giderilmesi temel komponenttir ve günümüzdeki ilaçlar ve stratejilerle bunun sağlanamaması için hiçbir neden yoktur.



**Kaynaklar**

1. Lang JD. Perspectives in pain management; Pain: a prelude. *Critical Care Clinics* 1999;15:1-16.
2. Niscola P, Scaramucci L, Romani C and et al. Opioids in pain management of blood-related malignancies. *Ann Hematol* (2006) 85: 489–501.
3. Wilson JE, Pendelton JM. Oligoanalgesia in the emergency department. *Am J Emerg Med* 1989;7:620-623.
4. Carr DB, Cousins MJ. Spinal route of analgesics: opioids and future options. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*, 3rd edn. Philadelphia:Lippincott-Raven, 1998:915-983.
5. Raj PP. Pain mechanisms. In Raj PP, ed. *Pain Medicine*, 1st ed. Los Angeles:Mosby, 1996;12-23.
6. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277-299.
7. Stoelting RK. Opioid agonists and antagonists. In *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincott 1991;70-101.
8. Schrijvers D. Pain control in cancer: recent findings and trends. *Annals of Oncology* 18 (Supplement 9): ix37–ix42, 2007.

