

Ağrı Tedavisi

İhsan KARADOĞAN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Ağrı, kanser ile ilgili en sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Hastaların yaklaşık üçte ikisi, hastalıklarının bir döneminde tedavi gerektirecek kadar şiddetli ağrı duymaktadır. Ağrı çekme korkusu, tedavi edilememe ve ölüm olasılığından sonra kanser tanısı alan hasta ve yakınlarının en çok endişe duyduğu konuların başında gelmektedir. Kök hücre nakli (KHN) yapılan hastalar da birçok nedene bağlı olarak değişik şiddette ağrı ile karşı karşıya gelmektedir. Tablo 1'de KHN sırasında karşılaşılan ağrı nedenleri örnekleriyle birlikte özetlenmiştir.

AĞRI OLUŞUMU

Klasik olarak ağrı doku hasarı (nociception) ile başlamaktadır. Dokuda oluşan hasarın yeri ve tipi bir şekilde algılanmakta ve beyine ulaştırılmaktadır. Burada yer alan mekanizmalar ve ağrı kesici olarak kullanılan ilaçların etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Ancak bu konuda bilinen temel mekanizmaların anlaşılması etkili bir ağrı tedavisi (farmakolojik olan veya olmayan) uygulanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

İnsan vücudundaki tüm dokularda doku hasarını algılayan reseptörler (nociceptors) bulunmaktadır. Bu reseptörler ya fiziksel uyarılarla ya da ağrı oluşturan (algogenic) kimyasal maddeler ile uyarılmaktadır. Bazı durumlarda ise algojenik maddeler nedeni ile bu reseptörlerin normal uyarılara karşı hassasiyeti artmaktadır (ör: inflamasyon durumlarında normal bir dokunma uyarısının ağrı olarak algılanması). Ağrı reseptörlerince algılanan sinyaller periferik sinirler aracılığı ile medulla spinalise ulaşmakta ve buradan biri hızlı (A

lifleri) diğeri yavaş (C lifleri) 2 ayrı nöral yol ile beyne iletilmektedir. Hızlı yol herhangi bir sinaps yapmaksızın direkt olarak talamusa ulaşır ve oradan beyne iletilirken diğeri yol (C lifleri) önce limbik sisteme gitmekte ve orada birçok sinaps yaptıktan sonra talamusa ulaşmaktadır. Ağrı duyusunu ileten C liflerinin limbik sistem ile yaptığı sinapslar

Tablo 1. Kök Hücre Nakli Sırasında Karşılaşılan Ağrı Nedenleri

Etiyoloji	Örnek
Primer hastalığa bağlı kemik infiltrasyonu	Kemik ağrısı Kıvrık Yumuşak doku veya organ ağrısı
Kök hücre mobilizasyonu	Kemik ve eklem ağrıları
Kemoradyoterapi	Mukozit Cilt lezyonları Periferik nöropati
Graft versus host hastalığı	Deri irritasyonu İntestinal kramplar Orofaringeal ağrı
İmmünsüpresif ilaçlar	Periferik nöropati Eklem ağrıları Osteopenik kemik kırıkları
Enteksiyonlar	Zona CMV bağlı intestinal ağrı Postherpetik nöralji
Tanıtısal veya cerrahi girişimler	Kemik iliği biyopsisi Lomber ponksiyon (LP) LP sonrası baş ağrısı Damar yolu açılması
Hastalık veya tedaviye bağlı diğer nedenler	Baş ağrısı Sirt ağrısı Hareketsizliğe bağlı myalji

ağrı ile oluşan emosyonel yanıtın ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

Ağrı reseptörleri ile başlayıp ağrı duyusunu beyine kadar ileten yol direkt bir yol değildir. Bu yol boyunca uyarılar birçok noktada farmakolojik olan veya olmayan farklı uyarıların etkisi ile kuvvetlendirilebilmekte veya klinik açıdan daha önemlisi bloke edilebilmektedir:

1- Periferik ağrı reseptörlerinin modifikasyonu.

Algojenik maddeler (prostoglandinler, serotonin) reseptörleri uyabilir veya hassasiyetini artırabilirken anti-inflamatuar ilaçlar (aspirin) ters yönde etki göstermektedir.

2- Ağrı iletiminin zararlı düzeyde olmayan periferik uyarı ile medulla spinalis düzeyinde inhibisyonu.

Dokunma (ovma hareketi), sıcak, soğuk veya elektrik ile periferik duyuşal afferent liflerin uyarılması medulla spinalis düzeyinde ağrı iletimini bloke etmektedir.

3- Ağrı iletimini beyinden gelen sinyallerle medulla spinalis düzeyinde modülasyonu.

Bu iletiler arka beyin bölgesinden gelmektedir. Serotonin, norepinefrin ve morfin benzeri endojen opioidler bu sistemde nörotransmitter olarak rol almaktadır. Bu modülatör sistem bazı davranış modellerinin öğrenilmesi/geliştirilmesi veya endojen nörotransmitter benzeri farmakolojik ilaçların (ör: opioidler) kullanılması veya sistemin direkt uyarılması (ör: trisiklik antidepressanlar) ile aktive olmaktadır.

Ağrının Klinik Algılanması ve Ağrıya Yanıt Oluşturulması

Ağrı sadece yukarıda açıklanan patofizyolojik mekanizma ile kolayca açıklanabilecek bir fenomen değildir. Ağrının klinik olarak algılanmasında ve ağrıya karşı oluşturulan yanıtın şekil ve derecesinin belirlenmesinde kişiler arasında önemli farklılıklar olduğu bilinmektedir. Hatta aynı kişide benzer bir ağrı uyarımı farklı koşullarda ve zamanda farklı yanıtlar oluşmasına da yol açabilmektedir. Kişilerin ağrı ve ağrı oluşumuna yol açan nedenlerin farkında olmaları/bilgileri, emosyonel durumları, sosyo-kültürel yapıları, güçlükleri algılama şekilleri ve baş etme yöntemleri, ağrı ve ağrı kaynakları ile daha önce yaşadıkları deneyimler, ağrının ortaya çıktığı durum, kullandıkları ilaçlar veya eşlik eden diğer hastalıkları gibi pek çok faktör kişiler arasında veya aynı kişide oluşan farklı ağrı algılama ve yanıtlarından sorumlu olabilmektedir.

Ağrının Ölçülmesi

Bilindiği gibi kişilerin çektikleri ağrının objektif olarak ölçülmesini sağlayan bir yöntem bulunmamaktadır. Bu nedenle hastaların ifadeleri ağrının değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Ağrının ölçülmesinde sayısal veya şekilsel subjektif bazı ölçekler kullanılabilir. Ağrı nedeni ile oluşan fonksiyon kayıplarının ölçülmesi, kullanılan ilaçların doz monüterizasyonu ve yan etkilerin izlenmesi de ağrının değerlendirilmesinde önem taşımaktadır.

AĞRI TEDAVİSİNDE GENEL YAKLAŞIM

KHN yapılan hastalarda ağrı yakınması sadece fiziksel nedenlere bağlı olmayabilir. Bu nedenle ağrısının tedavisi, fiziksel, ruhsal ve sosyal faktörleri de içeren geniş bir kavramdır. Ağrı tedavisinde dikkat edilmesi gereken prensipler şu şekilde özetlenebilir:

1- Ağrının kontrol altına alınması

Tam bir ağrı kontrolü için, ağrının tüm yönleri ile tanınması gerekir. Bunun için, ayrıntılı bir öykü alınmalı, hastalığın seyri bilinmeli ve ağrı tedavisi hastalığın seyrine göre planlanmalı, hasta ve ailesine ağrı tedavisi ile ilgili bilgi verilmeli ve onların güveni kazanılmalıdır.

2- Ortaya çıkacak yan etkilerin minimal olmasının sağlanması

3- Hastanın varolan fiziksel fonksiyonlarının korunarak kişinin kendisini iyi hissetmesinin sağlanması

4- Yaşam kalitesinin artırılması

KHN döneminde ağrı yakınması olan bir hastaya ilk seçenek olarak ağrı kesiciler başlanmaktadır. Beraberinde farmakolojik olmayan yöntemlerin de tedaviye eş zamanlı eklenmesi büyük önem taşımaktadır. Çünkü bazı ağrılı durumlarda tek başına analjezik tedavinin yetersiz kaldığı bilinmektedir. Örneğin KHN sırasında sıklıkla karşılaşılan ve ciddi bir ağrı nedeni olan mukozit varlığında yeterli dozda opioid kullanımına rağmen mukozit ağrılarının ancak % 50-60 düzeyinde azaltılabildiği gösterilmiştir. Ağrı ve ağrı kaynakları hakkında hastaların bilgilendirilmesi, uygulanacak işlemler ve olası komplikasyonlar, bunların çözüm yolları, ağrı kesici ilaçların etkileri vb. konularda hastaların eğitimi, hastaların gerçekler doğrultusunda pozitif motivasyonu, ağrı sırasında ilginin başka yönlere kaydırılması, relaksasyon/hipnoz uygulamaları gibi yöntemler farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır.

Ağrı tedavisinde çok önemli iki kavram, "uygun dozda ve saatinde ilaç uygulanması" ve "basamak

yöntemi" dir.

Bilindiği gibi her ilacın belli bir yarı ömrü ve etki süresi vardır. Analjezinin sürekli ve yeterli olmasını sağlamak için ilacın etki süresi dikkate alınmalıdır. Hasta için belirlenen dozun hastanın gereksinimi olmasını beklemeden (yani ağrının ortaya çıkmasını beklemeden) belirlenen saatte uygulanması ve tekrarlanması gerekmektedir. Fakat bu kuralın bazı istisnaları olabilir. Tedavinin başlangıcında, hastanın analjezik gereksinimini belirlemek için saatinde ilaç uygulaması geciktirilebilir. Radyoterapi ve kemoterapi tedavileri sırasında hastanın analjezik gereksinimi azalabilir. Bu durumlarda saatinde ilaç uygulamasından vazgeçilerek ilaç gerektiği zaman verilebilir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün kronik kanser ağrısında önerdiği basamak yöntemi, bütün ağrı tedavisi ile ilgilenen kişi ve kliniklerin uyguladığı bir yöntemdir. Buna göre ağrı tedavisinde üç basamaklı analjezik kullanımı uygulanması önerilmektedir:

1. basamak: Non-opioid analjezikler (parasetamol, aspirin) + adjuvan ilaçlar
2. basamak: Zayıf opioidler (kodein, buprenorfin, tramadol) + non-opioidler (gerektiğinde) + adjuvan ilaçlar
3. basamak: Güçlü opioidler (morfin) + adjuvan ilaçlar

İlk basamakta, parasetamol, aspirin ve NSAİ ilaçlar kullanılır. Burada tercih edilen ilacın uygun doz ve sıklıkta kullanılmasına rağmen ağrı etkin bir şekilde giderilememiş ise ikinci basamağa geçmek gerekir. Bir ilacın etkinliği azaldığında aynı gruptan başka bir ilaca geçilmemeli, bu durumda bir üst basamakta yer alan ilaçlara başlanmalıdır.

İkinci basamakta, zayıf opioid ilaçlar kullanılır. Bazen tek başına bazen de bir non-opioid ilaçla birlikte kullanılır. Fakat her iki uygulamada da adjuvan eklenmelidir. Burada önemli olan her gruptan sadece bir ilacın kullanılmasıdır.

Üçüncü basamakta, güçlü bir opioid olan morfin kullanılır. İlk tercih edilecek, oral ya da transdermal uygulama şeklindeki non-invaziv yollardır. Daha sonra parenteral, epidural, intratekal, intraserebroventriküler yöntemler de uygulanabilir. Uygulama şekli değiştirilerek hem etkinliğin artırılması hem de tolerans ve fiziksel bağımlılık olasılığının azaltılması sağlanmaktadır.

Adjuvan ilaçların kendilerine özgü bir analjezik etkiye sahip oldukları ve ayrıca diğer analjeziklerin etkilerini güçlendirdikleri bilinmektedir. Bunlar, antiemetikler, anksiyolitikler, antidepresan vb. değişik gruptan ilaçlardır.

AĞRININ FARMAKOLOJİK TEDAVİSİ

Non-Opioid Analjezikler

Non-opioidler, hafif ve orta şiddetteki ağrılarda kullanılırlar. Orta ve ağır şiddetteki ağrılarda opioidlerle birlikte kullanılarak opioid dozunun azaltılmasında yararlı olabilirler. Tedavinin başlangıcındaki amaç, algojen mesajın alınmasını kolaylaştıran ve şiddetlendiren fiziksel ve psikolojik etkenlerin ortadan kaldırılmasıdır. Parasetamol ve aspirin bu grupta en sık kullanılan ilaçlardır.

Parasetamol

Doz artırılmasına rağmen periferik prostaglandinleri etkilemeyen, sadece analjezik etkili bir ilaçtır, anti-inflamatuar etkisi çok azdır. Santral prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinmektedir. Yan etkilerinin az olması nedeniyle tedavinin başlangıcında tercih edilmektedir. NSAİ ilaçları kullanamayanlarda parasetamol tedavide yer alabilir.

NSAİ İlaçlar

NSAİ ilaçlar, etkilerini siklooksijenaz enzim inhibisyonu sonucu prostaglandin oluşumunu inhibe ederek gösterirler. Özellikle ödem ve inflamasyonun ön planda olduğu ağrı durumlarında bu etkilerinden dolayı ilk basamakta seçilmeleri yararlıdır. Aspirin bu grupta sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Küçük dozlarda analjezik etkili olan, doz arttıkça anti-inflamatuar etkinlik kazanan bir non-opioiddir. Aspirine seçenek olarak diğer NSAİ ilaçların tümü kullanılabilir.

Non-opioidlerin dozunun belirlenmesi için, bunların minimal etkin ve minimal toksik dozlarının bilinmesi gerekir. İlaçlar minimal etkin dozlarda verilmelidir. Bu nedenle en küçük dozdan başlanarak ihtiyaca göre doz artırılması yapılır. Uygulamada maksimal dozun üzerine çıkılmasının analjezik etkiye bir katkısı olmadığı gibi yan etki olasılığını da arttıracığı bilinmektedir.

Non-opioidlerde ilacın uygulama saatleri, ağrının zamanına ve analjeziğin etki süresine göre belirlenir. Ağrının ortaya çıkış zamanı ve devam süresi ile ilacın etki süresi uygun olacak şekilde ilaç aralıkları belirlenir. Uygulama aralığının iyi belirlenmesi, hastadaki ağrının yeniden ortaya çıkacağı endişesini gidererek ağrının daha da şiddetlenmesine yol açan anksiyeteyi de engeller.

İdeal dozda uygulanmasına rağmen yeterli analjezik etkinin elde edilememesi, kısa süre (1 hafta) içinde ya ilacı değiştirmeyi yada zayıf opioid bir ilacın eklenmesini gerektirir. Aynı gruptan başka bir ilaca geçilmesi önerilmeyen bir uygulamadır.

Fakat aynı gruptan bir ilaca yanıt alınmazken bir diğeri ile yeterli analjezi elde edilmesi klinikte gözlenen bir durumdur. Bu da kişisel yanıtlardaki farklılıkla açıklanmaktadır. Bu yöntem, çok dikkatli bir gözlem ve çok zaman geçirmeden uygulanabilecek bir seçenektir.

Klinikte sıklıkla yapılan önemli bir hata ise ilaçların uygun dozlarda kullanılmaması ve yeterli analjezi elde edilmediği için erkenden bir üst basamağa geçilmesidir. Bu durumda kronik ağrıda çok önemli olan zaman ve seçenekten hasta yoksun bırakılmış olacaktır.

NSAİ İlaçlar ve Parasetamolun Yan Etkileri

1- Trombosit fonksiyonları ile etkileşim: Bu etki aspirin kullanılması durumunda birkaç gün sürerken diğer NSAİ ilaçların kullanımında daha kısa süreli gözlenmektedir. Parasetamolün hematolojik bir etkisi bulunmamaktadır.

2- Gastrik irritasyon ve gizli üst GIS kanaması: Tüm NSAİ ilaçlar ile değişik derecelerde izlenen bir yan etkidir. Parasetamol bu açıdan güvenlidir.

3- Böbrek üzerine etkileri: NSAİ ilaçların yüksek dozlarda direkt toksik etkileri söz konusudur. Parasetamolün böbrek üzerine etkisi bulunmamaktadır.

4- Karaciğer üzerine etkileri: Yüksek dozlarda parasetamol oldukça hepatotoksiktir.

NSAİ İlaçlar ve Parasetamolün KHN Sırasında Kullanımı

Sadece oral formlarının oluşu, GIS yan etkileri, trombosit fonksiyonları üzerine olumsuz etkileri ve ateş yanıtını baskılamaları nedeni ile özellikle NSAİ ilaçlar KHN'nin akut fazında pek kullanılmamaktadır. Parasetamol daha güvenli olması nedeni ile bu dönemde oral alımı olan hastalarda kullanılabilir.

Trisiklik Antidepressanlar

Klasik olarak depresyon tedavisinde kullanılan bu ilaçların bağımsız olarak analjezik etkileri de bulunmaktadır. Özellikle analjezik etki antidepressif etkiden daha düşük dozlar ile sağlanabilmektedir. Ağrının serebral modülasyonunda rolü olan serotonin ve norepinefrin düzeylerini değiştirerek etki etmektedir. Ancak kemik iliği üzerine süpresif etkilerinin oluşu nedeni ile özellikle aplazi ve engraftman dönemlerinde KHN sırasında kullanımı zordur. Ayrıca analjezik etkileri 10-20 gün sonra başladığı için yanıt değerlendirilmesi zaman almaktadır. Özellikle KHN sırasında sıklıkla karşılaşılan nöropatik ağrılarda daha yararlı olabileceği diğer nöropati yapan diyabet gibi hastalıklarda iz-

lenen olumlu etkileri nedeni ile düşünülmektedir.

ZAYIF OPIOİD ANALJEZİKLER

Basamak yönteminin ikinci basamağında önerildiği şekilde, non-opioid ilacın etkisi azaldığında ona ilave edilerek kullanılırlar. Genellikle tek başlarına kullanılmazlar. Gerekliğinde adjuvan ilaçlarla da birlikte uygulanabilirler. Zayıf opioidler arasında en sık kullanılanları Kodein (30-60 mg/gün,oral), Tramadol (200-400 mg/gün,oral) ve Dekstropoksifen (200-500 mg/gün,oral)'dir. Genellikle oral uygulanırlar. Bulantı ve konstipasyon en önemli yan etkileridir.

OPIOİD ANALJEZİKLER

Non-opioid ilaca, zayıf opioid ya da adjuvan eklenmesine rağmen ağrı ortadan kaldırılamıyorsa üçüncü basamakta yer alan güçlü bir opioid analjeziğe geçilmelidir. Burada en sık kullanılan opioid, morfindir. Morfin, orta şiddette yada şiddetli ağrıların tedavisinde çok yararlanan bir ilaçtır.

Opioidler analjezik etkilerini santral sinir sisteminde farklı yolları etkileyerek gösterirler:

- Spinal kord arka boynuz düzeyinde ağrı sinyallerinin geçişini bloke ederler.
- Bazal gangliada bulunan inhibitör sistemi aktive ederler.
- Limbik sistemi etkileyerek ağrıya karşı oluşan emosyonel yanıtı düzenlerler.

Opioidlerin bir kişide farmakokinetik özellikleri ve yarı ömürleri oldukça stabildir. Ancak kişiler arasında 2-4 kata ulaşan önemli farklılıklar bulunmaktadır. Opioidlerin tedavi edici doz aralığı dardır ve kişiler arasında yine önemli farklılıklar göstermektedir. Örneğin, opioidlerin minimum etkili analjezik konsantrasyonu kişiler arasında 5-6 kat farklılık gösterebilmektedir.

Opioidlerin Yan Etkileri

-Konstipasyon opioidler midenin boşalmasını ve intestinal geçişi yavaşlatmaları için ortaya çıkmaktadır. Konstipasyon dışındaki diğer istenmeyen etkiler zamanla kaybolurken konstipasyona tolerans gelişmediği için, uzun süreli opioid kullanımında önemli bir sorun haline alabilmektedir.

-Bulantı ve kusma erken dönemde ortaya çıkan bir yan etkidir ve antiemetik (Metoklopramid-Metpamid) verilebilir. Bulantı ve kusma oral morfin kullanan hastaların yaklaşık 1-2/3'ünde görülür. Uzun süreli kullanımda tolerans geliştiği için zamanla kaybolur.

-Üriner retansiyon detrüssör kasın tonüsünün artmasına bağlı izlenebilmektedir.

-Sedasyon sık izlenen yan etkiler arasındadır ancak KHN yapılan hastalarda başka nedenlerle de (antiemetikler, antihistaminikler, anksiyolitikler, siklosporin) ortaya çıkabileceği hatırlanmalıdır.

-Öfori KHN yapılan hastalarda nadir izlenen bir yan etkidir.

-Konfüzyon, delirium, hallüsinasyonlar % 10-15 oranında izlenmektedir. Küçük dozda antipsikotik ilaçlar verilebilir.

-Solunum depresyonu gelişme olasılığı vardır, fakat analjezik dozlarda çok nadir olarak görülen bir komplikasyondur.

-Morfin intoleransı bazı hastalarda dirençli yan etkilerle kendini gösterebilir, fakat çok ender görülen bir durumdur. Bu durumda başka bir opioid yada uygulama yoluna geçilmelidir.

-Tolerans, psikişik ya da fiziksel bağımlılık gelişmesi morfin kullanımı ile ilgili karşımıza çıkan önemli sorunlar arasındadır. Morfinin kronik ağrı tedavisinde en yaygın kullanılan analjezik olması bu sorunları da sürekli gündemde tutmaktadır. Bu endişe, hekimin düşük doz ilaç kullanmasına ve yetersiz ağrı tedavisine yol açabilmektedir. Tolerans, aynı süre ve güçte etki elde etmek için daha yüksek doza ihtiyaç duyulmasıdır. Psikişik bağımlılık, tolerans ile birlikte gelişir, fakat ayrı kavramlardır. Psikişik bağımlılık, bir davranış şeklidir ve ilacı kullanmak için büyük bir istek duyulmasıdır. Klinikte çok sık rastlanan bir durum değildir. Fiziksel bağımlılık ise ilaç kesildiğinde hastanın yoksunluk belirtileri göstermesidir. Genellikle 3-4 haftalık opioid kullanımından sonra tolerans ve bağımlılık gelişmesi beklenir. Bazı durumlarda toleransın çok hızlı (10 gün içinde) gelişebildiği de bilinmektedir. Terminal dönemdeki kanser hastalarında bu durum önemli bir sorun teşkil etmez. Fakat kronik ağrısı olan diğer hasta gruplarında, ağrı ortadan kalktığında ilacın yavaş yavaş kesilmesi ile bu sorun önlenir.

Yeterli bir analjezi elde edilmesi için gereğinden yüksek dozda opioid verilmesinin, etkinliğin hızla kaybolmasına sebep olduğu bilinmektedir. Çünkü, aşırı dozda ilaç uygulaması, opioid reseptörlerinde desensitizasyona sebep olmaktadır. Tolerans gelişiminde, opioidlerin uygulama şekillerinin de rolü vardır. Sürekli ilaç etkisi oluşturan düzenli ilaç uygulamaları erken tolerans gelişimine sebep olabilmektedir. Opioidin parenteral uygulanması ile oluşan yüksek kan konsantrasyonları fazla miktarda reseptör işgaline ve hızla tolerans gelişimine sebep olmaktadır. Daha düzenli ve sürekli kan düzeyi elde etmeyi sağlayan oral uygulamalarda ise bu olasılık daha düşüktür. Tolerans opioidlerin, sedas-

yon, solunum depresyonu ve bulantı gibi istenmeyen etkilerine karşı daha kolay ve hızlı gelişmektedir (konstipasyon ve myozis hariç). Ağrı tedavisinde basamak yöntemi uygulandığında tolerans gelişiminin çok yavaşladığı kabul edilmektedir. Opioid kullanımında hastanın gereksinimine göre en uygun dozun ayarlanması ve hastanın düzenli takibi ile tolerans gelişimi yavaşlatılmaktadır. Opioid analjezikler arasında çapraz toleransın varlığı da bilinmektedir.

Tolerans ve bağımlılık gelişme riski, pratik uygulamada ilaçların uygun şekilde kullanımını engellemektedir. Fakat bu sorunların çok sık olmadığı ve önlemlerinin bulunduğu bilinmelidir. Ağrı tedavisinde, doğru tanı ve iyi planlanmış tedavi programı ile opioid kullanımından korkulmamalıdır.

Kök Hücre Nakli Sırasında Sıklıkla Kullanılan Opioidler

Morfin

Opioidlerin prototip ilacıdır. Oral alımı takiben etki süresi 3-5 saat arasındadır. Yavaş salımlı tabletlerde bu süre 6-12 saat arasında değişmektedir. Böbrek yetmezliği olanlarda morfin dikkatli kullanılmalıdır. Hepatik yetmezlik durumlarında çok ileri yetmezlik olmadıkça kullanımı güvenlidir.

Meperidine

Gücü morfine göre 1/10 oranında daha az olan meperidine böbrek yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliği durumunda kullanılmamalıdır. KHN yapılan hastalarda uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Kısa süreli kullanımlar için uygun bir ilaçtır.

Hydromorphone

Morfine göre 3-6 kat daha potenttir ve yan etkilerinin daha az olduğu kabul edilmektedir. Böbrek yetmezliği durumunda kullanılabilir.

Fentanyl

Morfine göre 100 kat daha güçlüdür ve etkisi daha çabuk başlamaktadır. Böbrek yetmezliği durumlarında kullanılabilmesi önemli bir avantaj oluşturmaktadır. Genellikle IV olarak kullanılan bu ilacın dil altı kullanıma uygun formları geliştirilmiştir. Ayrıca transdermal (Duragesic) olarak da cilt bütünlüğü bozulmamış hastalarda kullanılabilir. İlaç yapıştırıldıktan 16-24 saat sonra stabil plazma konsantrasyonu sağlanabilmektedir.

Butophanol

Etkisi zayıf bir ilaçtır. Şiddetli ağrılarda kullanılmamalıdır. GIS yan etkileri az olduğu için GVHH

olanlarda tercih edilmektedir. IV veya nasal olarak uygulanmaktadır.

OPİOİDLERİN KLİNİK KULLANIMI

Non-invaziv opioid uygulamalarında, klinikte en sık kullanılan yollar oral, sublingual ve transdermal olarak sistemik uygulanmasıdır.

Oral Opioid Uygulaması: Genellikle üçüncü basamakta ilk uygulanacak yol oral opioid uygulamasıdır. Bu yöntem hem güvenilir hem de ekonomik bir uygulamadır. Ancak KHN yapılan hastalarda oral alımın bozulması ve emilim problemi nedeni ile nadiren kullanılmaktadır. Hızla yüksek plazma konsantrasyonları oluşturmadığı için yan etki ve özellikle solunum depresyonu gelişme riski azdır.

Ağız yoluyla morfin solüsyon, şurup ve tablet formunda kullanılabilir. Başlangıç dozu 5-10 mg'dır. Hastanın ihtiyacına göre doz ayarlanarak 4 saatte bir oral verilebilir. Morfinin yarı ömrü kişisel farklılıklar nedeniyle 1.2-4.9 saat arasında değişmektedir. Bu özelliği nedeniyle 4 saatlik aralarla uygulanan morfinin vücutta birikme olasılığı ortadan kaldırılmış olur. Oral uygulanan morfinin ilk dozundan sonra ağrı giderilememiş olabilir. Doz arttırılmasına gidilmeden önce ilaç ikinci kez aynı dozda tekrarlanmalıdır. Enterohepatik siklüs nedeniyle tekrarlanan uygulamalarda plazma düzeyleri artar. Oral yolla morfin uygulamasının biyoyararlanımı parenteral uygulamaya oranla daha düşük olmakla beraber daha düzenli bir emilim ve plazma düzeyleri görülür.

Oral morfin preparatlarının yavaş salınımlı şekilleri de bulunmaktadır. Bu yavaş salınımlı formlar 8-12 saat ara ile uygulanır.

Buprenorfinin sublingual tabletleri oral morfin uygulamasına seçenek olabilir. Oral buprenorfinin biyoyararlanımı % 15 olmasına rağmen, sublingual uygulamada biyoyararlanım % 55'e yükselmektedir. Buprenorfin 8 saatte bir uygulanabilir (200-400 mg/gün). Buprenorfin etkisiz kalırsa oral morfine geçilebilir. Bu durumda en son uygulanan buprenorfin dozu 100 ile çarpıldığında oral morfinin başlangıç dozunu verir. Buprenorfinin agonist-antagonist özelliği nedeniyle diğer opioidlerle birlikte kullanılmamalıdır. Agonist-antagonist özelliğinden dolayı buprenorfine karşı tolerans gelişimi daha yavaştır.

Bunların dışında opioid uygulamasında alternatif bir yol olarak fentanilin transdermal formu (DUROGESİC) da kullanılmaktadır. 25, 50, 75 ve 100 mg/saatlik uygulama dozları bulunan transdermal fentanilin kolay uygulanabilmesi hasta tarafından tercih edilmesini sağlamaktadır. İlk doz

olarak 25 mg/saat olarak başlanır, daha sonra hastanın ağrısına göre doz düzenlenir. Çocuklarda önerilmemektedir.

Rektal Opioid Uygulaması: KHN yapılan hastalarda bakteriyel yayılım riski nedeni ile kullanılmamaktadır.

Kasıcı Veya Derialtı Opioid Uygulaması: Trombositopeni ve sık uygulama gerektirmesi gibi nedenlerle KHN yapılan hastalarda nadiren kullanılmaktadır.

İntravenöz Bolus Opioid Uygulaması: Hızla kan düzeyi yükseldiği için etkisi hemen başlamaktadır ancak etki süresi kısa sürekdedir (yaklaşık 30 dk.). KHN yapılan hastalarda santral venöz yol genelde açık olduğu için sık kullanılmaktadır.

İntravenöz Sürekli Opioid Uygulaması: Etki süresi geç başlamakta ve doz hastadan hastaya değişmektedir. Bu nedenle kişinin etkili dozunun saptanabilmesi için uzun süreli kullanım gerektiğinden doz ayarlanıncaya kadar toksik dozlara çıkılabilmektedir.

İntravenöz Bolus Ardından Sürekli Opioid Uygulaması: Bu uygulamada önce IV bolüs ile tedavi edici düzeye hızla ulaşmakta ardından devamlı infüzyon ile idame sağlanmaktadır.

Hasta Kontrollü Analjezi: Bu sistemde özel bilgisayar kontrollü pompalar kullanılmaktadır. Hastalara başlangıçta bir yükleme dozu yapılarak plazma düzeyi sağlanmakta ardından hastalar ağrı hissettikçe kendileri bir butona basarak ek dozlar uygulamaktadır. Bu şekilde hasta gerekli doz aralıklarını kendisi saptamaktadır. Bu yolla sürekli infüzyona göre daha az ilaç kullanıldığı ve küçük çocuklarında bu uygulamadan yararlanabildiği gösterilmiştir. Yanlış yada sık uygulamaları önlemek için belirlenen güvenli sürelerde pompalar otomatik olarak kilitlenebilmektedir.

KHN DÖNEMİNDE AĞRIYA KLİNİK YAKLAŞIM

KHN yapılan hastalarda ağrı nedenleri nakil işleminin değişik dönemlerinde farklılıklar göstermektedir. Ek olarak hastaların klinik durumlarında olan farklılıklar nedeni ile ağrı tedavisinde değişik yaklaşımlar söz konusu olabilmektedir.

Nakil Öncesi Dönem

Bilindiği gibi nakil işlemi hastalar tarafından oldukça endişe ile karşılanmakta ve önemli düzeyde stres kaynağı olmaktadır. Dolayısı ile ağrı dahil olası birçok probleme karşı oluşturulan yanıtta abartılı olabilmektedir. Bu nedenle nakil işlemi öncesinde hastaların ve yakınlarının işlem ve kompli-

kasyonları hakkında iyi bir şekilde bilgilendirilmeleri, ağrı dahil ortaya çıkan sorunlar ile nasıl başa çıkılacağına yollarının anlatılması büyük önem taşımaktadır. Hastalar tarafından ağrı yapabilecek sorunların önceden bilinmesi, ağrıyı ortadan kaldıracak yöntemlerin varlığından haberdar olmaları, gerekli durumlarda opioid dahil birçok ilaçla ağrının önlenebileceğinin anlatılması ve opioid kullanımının bağımlılık açısından korkulması gereken bir durum olmadığının açıklanması nakil işlemi sırasında ağrı tedavisindeki başarının artmasına yol açmaktadır. Kısaca, nakil öncesi dönem ağrı ve tedavisi konusunda hastanın bilgilendirilmesi, eğitilmesi ve özellikle farmakolojik olmayan ağrı tedavi yöntemlerinin öğretilmesi için en uygun zamanı oluşturmaktadır.

Nakil dönemi yaklaştıkça trisiklik antidepressanlar, SSRI ve NSAİ ilaçlar gibi nakil sırasında kontrendike olduğu kabul edilen analjeziklerin kesilmesi, opioid veya uzun etkili clonozepam gibi anksiyolitik ilaçlara geçilmesi gerekmektedir.

Nakil (Hastanede Yatış) Dönemi

Bu dönem ağrı tedavisinin yoğun uygulandığı zor bir dönemdir. Bu dönemde kullanılan ilaçların engraftman açısından zararsız olması gerekmektedir, ayrıca hastaların oral alımları genellikle kısıtlı olduğu için IV uygulama tercih edilmektedir. Trombositopeni nedeni ile IM uygulamalardan da kaçınılmaktadır. Opioid ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Daha önceden çeşitli nedenlerle psikoaktif ilaç kullanan hastalarda tolerans nedeni ile kullanılan opioid dozu yüksek olabilmektedir.

Bu dönemde sıklıkla ortaya çıkan ağrı nedenleri ve klinik yaklaşım aşağıda belirtilmiştir.

Orofaringeal mukozit: Uygulanan kemoradyoterapinin etkisi ile mukozit genellikle 2-7. günler arasında başlamakta 10-14. günler arasında en şiddetli dönemine ulaşmakta ve engraftmanın gerçekleşmesi ile gerilemektedir. Mukozit ağrısı şiddetli olduğu için hastaların % 90'ında opioid kullanılması gerekmektedir. Topikal yöntemlerde ağrı için yararlı olabilmektedir. Ağız içinin fizyolojik tuzlu su ile yıkanması hijyen yanında ağrı kontrolü için gereklidir. Buzlu su uygulamaları da rahatlatıcı olabilmektedir. Topikal anestezipler erken dönemlerde kullanılabilirse de mukozitin ağırlaştığı dönemde şiddetli yanma tarzı ağrı yaptığı için kullanılmamaktadır.

Topikal yöntemlerle ağrı giderilemediği zaman hastalarda opioid kullanımına geçilmektedir. Mukozit nedeni ile yutma zorluğunun varlığı, kusmaların sık oluşu gibi nedenlerle oral opioid kullanımı

başarısız olduğu için genellikle IV hasta kontrollü opioid kullanımı önerilmektedir.

Hazırlama rejimine bağlı cilt yanıkları: Hafif bir eritemden ikinci derece yanıklara kadar geniş bir yelpazede izlenen bu komplikasyonda gümüş içeren kremler ve biyolojik cilt greftleri kullanılmaktadır. Hafif yanıklarda soğuk buz uygulaması yararlı olabilmektedir. Ağrı şiddetli ise IV opioid kullanımı gerekebilir. Engraftmandan 6-7 gün sonra iyileşmektedir.

İmmünsüpressif ilaçlara bağlı nöropatik tip yanma tarzı ağrı: El ve ayaklarda sıklıkla izlenen bu ağrı genellikle siklosporin veya FK506 kullanımına bağlı gelişmektedir. Özellikle IV kullanımlarda daha sık izlenmektedir. Hafif olgularda soğuk uygulama yeterli olurken şiddetli olgularda opioid kullanılabilir ancak birçok hastada etkisi yeterli olmamaktadır, bu hastalarda IV lidokain (kan düzeyi 1-2 mg/mL) denenebilir.

Hepatik kapsül gerilmesi: Veno oklüzif hastalığa bağlı gelişen bu tip ağrılarda ileri derecede karaciğer yetmezliği (bilirubin >20 mg/dL) veya böbrek yetmezliği olmadığı sürece opioidler güvenle kullanılabilir.

Büyüme faktörlerine bağlı ağrı: Genellikle ilacın verilmesinden 1-2 saat sonra ortaya çıkan şiddetli ağrı yapabilirler. İlaç aralarında ağrı olmaması tipiktir. Opioid kullanımını gerektirebilir.

Nakil Sonrası Dönem

GVHH

Allojenik nakillerden sonra profilaksiye rağmen sıklıkla GVHH gözlenmektedir. Ağrıda özellikle GVHH'nın tutulum bölgelerinde izlenmektedir.

Oral: Oral GVHH özellikle orofaringeal mukozit engraftmandan sonra da devam ediyorsa mutlaka aklı gelmelidir. İyi bir ağız hijyeni sağlanması ve topikal anesteziplere rağmen ağrı geçmiyorsa oral veya PE opioid kullanılmalıdır.

Deri: Genellikle opioid tedavisine iyi yanıt vermektedir.

GIS: Barsak duvarının inflamasyonu ve karaciğerde kapsül gerilmesi gibi çeşitli nedenlerle ağrı oluşabilmektedir. Barsaklardan kaynaklanan kramp tarzı ağrılarda opioid kullanımı etkisiz olmakta bazı durumlarda ise ağrıyı arttırabilmektedir. Butophanol gibi opioidler ise GIS etkilerinin az olması nedeni ile denenebilir. Farmakolojik olmayan yöntemler veya invaziv analjezik teknikleri dirençli olgularda denenebilir.

Steroid kesilmesine bağlı ağrı: Steroidlerin azaltılmaya başladığı dönemde distal femur ve proksi-

mal tibiada hissedilen şiddetli, kısa süreli ağrılar şeklinde gözlenir ve opioid kullanımına yanıt verir.

Herpes zostere bağlı ağrı: Ağrı akut atak sırasında % 75 oranında izlenmektedir ve genellikle opioid olan veya olmayan analjeziklere yanıt vermektedir. Ağrı akut ataktan sonra 1 ay geçmesine rağmen devam ediyorsa sinir hasarı olmuş demektir ve bu tip postherpetik nöralji (PHN) opioid olan ve olmayan analjeziklere genellikle yanıt vermektedir. PHN 3 farklı ağrı şeklinde karşımıza çıkmaktadır ve tedavi yaklaşımları farklılıklar göstermektedir.

1- Hafif dokunmalarla oluşan ciltte aşırı hassasiyet durumunda lokal anestezi kremler kullanılabilir. Antikonvülsif ilaçlar veya trisiklik antidepressanlar sistemik tedavide kullanılabilir.

2- Arka boynuz sinirlerinin hasarına bağlı oluşan episodik patlama tarzı ağrılar için antikonvülsifler (phenytoin vb.) kullanılmaktadır.

3- Tutulum yerinde gözlenen yanma tarzı ağrı ise trisiklik antidepressan veya opioidlere yanıt vermektedir.

PHN yukarıdaki tedaviler yanıt vermiyorsa invaziv yöntemler (sinir blokajı vb.) kullanılabilir.

LP sonrası ağrı: Bu tip ağrılar beyin omirilik sıvısının işlem sonrası delikten sızması ve kafa içi basıncının düşmesi nedeniyle izlenmektedir. Oksipitalden frontale kadar yayılan pozisyonel değişiklikler ile artan şiddetli bir ağrı şeklindedir. Fotofobi, bulantı, kusma, çift görme gibi bulgular eşlik edebilir. Dar çaplı iğnelerin kullanılması, tek giriş yapılması, işlem sonu 24 saat kadar yatar pozisyonda kalınması, profilaktik teofilin (BOS yapımını artırır) kullanımı gibi yöntemler ile ağrı oluşumu en aza indirilmeye çalışılmalıdır. Ağrı oluşursa yatak istirahati ve hafif analjezikler verilmelidir. Kafein infüzyonu (500 mg 1-2 saatlik infüzyon günde 2 kez) denenebilir. Bazı durumlarda hastanın kendi kanı ile (fizyolojik yapıştırıcı) girişim yerine enjeksiyon yapılarak deliğin kısa sürede kapanması sağlanmaktadır.

Cerrahi ağrı: KHN yapılan hastalara kateter takılması, biyopsi yapılması gibi çeşitli nedenlerle cerrahi girişimler gerekebilir. Yaklaşım diğer hastalarda olduğu gibidir.

KAYNAKLAR

1. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: A new theory. Science 1965; 150:971.
2. Ho SM, Horne DJ, Szer J. Pain language of bone marrow transplantation patients. Psychol Rep. 2001; 89(1):3-10.
3. Jensen MP, Karoly P. Self-report scales procedures for assessing pain in adults. In: Turk DC, Melzack R, eds. Handbook of pain assessment. New York: Guilford Press, 1992; 135-51.
4. Syrjala KL, Roth-Roemer SL. Non-pharmacologic approaches to pain. In: Berger A, Levy MH, Portenoy RK, Weissman DE, eds. Principles and practice of supportive oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1998; 7-91.
5. Zucker TP, Flesche CW, Gerding U, Schroter S, Willers R, Wolf HH, Heyl A. Patient-controlled versus staff-controlled analgesia with pethidine after allogeneic bone marrow transplantation. Pain. 1998; 75(2-3):305-12.
6. Hill HF, Chapman CR, Kornell JA et al. Self administration of morphine in bone marrow transplant patients reduced drug requirements. Pain 1990; 40:121-9.
7. Pederson C, Parran L. Bone marrow transplant nurses' knowledge, beliefs, and attitudes regarding pain management. Oncol Nurs Forum. 1997; 24(9):1563-71.
8. Coda BA, O'Sullivan B, Donaldson G, Bohl S, Chapman CR, Shen DD. Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. Pain. 1997; 72(3):333-46.