

Ağrı ve cinsiyet

Ş. Şahin*

SUMMARY

Gender and pain

Epidemiological, psychophysical and prevalence studies reveal that women have greater and more variable pain than men. Gender differences in pain are brought by genetic, physiological, anatomical, neural, hormonal, lifestyle and cultural factors. While women are more vulnerable to pain than men, they have more ways to deal with it. The clinical applicability of findings from the studies on gender differences in pain may lead to improve not only diagnosis but also treatment with various drugs and techniques.

Key words: Pain, gender, male, female

ÖZET

Epidemiyolojik, psikofiziksel ve prevalans ile ilgili çalışmalar ağrının kadınlarda daha fazla ve daha değişken olduğunu göstermektedir. Ağrıda cinsiyet farkı genetik, psikolojik, anatomik, nöral, hormonal, yaşam tarzı ile ilgili olup ve kültürel farklardan doğmaktadır. Kadınların ağrıya daha çok maruz kalmakla birlikte, ağrı tedavisine ve ağrı ile başetmeye daha yatkın oldukları görülmektedir. Çalışmalardan elde edilen bulguların kliniğe uyarlanması her iki cinse ait ağrıların sadece tanısında değil, tedavisinde de çeşitli ilaç ve yöntemlerin geliştirilmesine yol açabilecektir.

Anahtar kelimeler: ağrı, cinsiyet, kadın, erkek,

(*) Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Prof. Dr.

Başvuru adresi / Correspondence to:

Prof. Dr. Şükran Şahin, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Bursa
Ş. Şahin, M. D. Prof., Department of Algology, Medical Faculty of Uludağ University, Bursa, TURKEY
e-mail: sahin@uu20.bim.uludag.edu.tr

Giriş

Kadın ve erkek cinsiyetleri arasındaki farklar yakın geçmişte temel ve klinik bilimlerin yanında ilaç geliştirme çalışmalarından, moleküler genetik ve sosyokültürel alanlara kadar pek çok konuda araştırma konusu olmuştur. Ortaya çıkan bulguların analiz ve sentezleri, fütüstan ileri yaşa kadar ağrı modülasyonunun anlaşılmasında önemli ilerlemelere ve her iki cinse ait ağrının tedavisinde yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açabilecektir (Berkley ve ark. 1999).

Ağrı Yönünden Kadın ve Erkek Arasındaki Farklar Nelerdir?

Ağrıda cinsiyet farkı en çok epidemiyoloji, cinsiyet prevalansı, psikofizik, röproduktif biyoloji, jinekoloji ve üroloji alanlarında çalışılmıştır.

Hastalıklardaki epidemiyoloji ve cinsiyet prevalansı

Toplumsal epidemiyolojik çalışmalar kadınların erkeklere göre daha fazla, daha sık, vücudun daha çok bölgesinde ve daha uzun süren ağrı bildiriminde bulduklarını göstermektedir (Unruh 1996). Yenidoğan kız bebekler, yüz skalası kullanılarak yapılan bir çalışmada kapiller ponksiyona erkek bebeklere göre yüzlerini daha fazla buruşturarak yanıt vermişlerdir (Guinsburg R ve ark. 2000). Ayrıca tabloda da görüldüğü gibi (Bkz. Tablo 1), kadınlarda erkeklere göre özellikle baş-boyun, kas-iskelet, viseral kaynaklı ağrılar veya otoimmün etyolojiye bağlı daha çok ağrılı hastalık vardır. Bazı yazarlar bu durumu kadınların ağrı bildirimine ve sağlıkları ile ilgili yardım istemeye daha yatkın olmalarına bağlamaktadırlar. Bu bir faktör olabilirse de aslında pek çok etkenden birisidir. Kadınlardaki bu prevalans büyük oranda do-

Tablo 1: Sık görülen bazı ağrı sendromlarının ve potansiyel nedenlerinin cinsiyet prevalansı

	Kadın prevalansı	Erkek prevalansı
Baş ve boyun	Auralı migren Kronik gerilim baş ağrısı Dural ponksiyon baş ağrısı Servikojenik baş ağrısı Tik doloroza Tempotomandibuler hastalık Oksipital nevralsi Atipik odontalji Dil yanması Karotidinia Temporal arteritis Kr. paroksizmal hemikrania	Aurasız migren Küme baş ağrısı Posttravmatik baş ağrısı Paratrigeminal sendrom
Kol ve bacaklar	Karpal tunel sendromu Raynaud hastalığı Chilblain Refleks sempatik distrofi Kronik venöz yetmezlik Piriformis sendromu Peroneal müsküler atrofi	Tromboanjitis obliterans Hemofilik artropati Brakial pleksus nöropatisi
İç organlar	Özofajit Safra keseli hastalığı İrritabl kolon sendromu İnsterstisyel sistit Proktalji fugaks Kronik konstipasyon	Pancoast tümörü Pankreas hastalığı Duodenal ülser
Genel	Fibromyalji sendromu Multipl skleroz Romatoid artrit Akut intermittan porfiri Lupus eritematozis	Postherpetik nevralsi

ğum ve jinekolojik problemlere bağlı olabilir. Ayrıca, her iki cinsiyetteki pek çok ağrının prevalans örnekleri (temporomandibular hastalıklar, fibromiyalji, migren, göğüs, abdomen ve eklem ağrıları) yaşam boyunca değişiklik gösterir (Von Korff ve ark. 1998) Diğer psikolojik semptomlar benzer olduğunda kadınlarda kronik myofasiyal ağrı prevalansı daha yüksektir (Velly ve ark. 2003). Bazı ağrılardaki prevalans örnekleri yaşla azalabilir veya artabilir. Bu durumu daha da karmaşık kılan irritabl kolon sendromu, akut apandisit, migren, romatoid artrit ve koroner kalp hastalığı gibi bazı hastalıklarda klinik bulguların cinsiyetle değişmesidir. Majör hastalık durumlarında ağrı bildirimlerindeki cinsiyet farkı kaybolur ve genel olarak değerlendirildiğinde kadınlar akut, intermittan ve kronik ağrıya karşı daha çok savunmasız olmalarına rağmen, bireysel durumlarda değişkenlik ve istisnalar görülebilir.

Bütün bu cinsiyet farklarının kadın ve erkekte ağrıyı hafifletmek için kullanılan stratejilerde de değişiklik göstermesi önemlidir. Epidemiyolojik çalışmalarda kadınların daha sık analjezik kullandıkları ve bu nedenle yan etkiler ve bağımlılık yönünden daha çok risk taşıdıkları, bunun ağrı sıklığı ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (Isacson 2002). Kadınlar, yalnız daha çok ilaç kullanmak, daha fazla çare aramak ve farklı tedavi yaklaşımlarını kombine etmekle kalmaz, örn. kognitif tedavi gibi bazı yaklaşımlardan daha çok yarar görürler (Berkley ve ark. 1999, Keogh ve ark. 2002, Rollnik ve ark. 2003).

Psikofiziksel çalışmalar

Sağlıklı bireylerde yapılan psikofiziksel çalışmalarda, kadınlarda erkeklere göre ağrı eşliğinin daha düşük olduğu, ağrı şiddetinin daha yüksek olarak değerlendirildiği ve toleransın daha az olduğu gösterilmiştir (Riley ve ark. 1998, Chesterton ve ark. 2003). Bunda uyarının tipi ve şekli gibi çeşitli faktörler de etkin olabilir. Basınç ve elektriksel uyarılarla yapılan çalışmalar daha fazla cinsiyet farkları göstermekteyken, termal veya iskemik uyarılarla yapılan çalışmaların sonuçları tutarsızlık göstermektedir. Yine kadınlarda termal uyarılara olan duyarlılık, uyarı tekrarlandığında daha belirgin hale gelir (Fillingim ve ark.1998). Uyarının yeri de önemlidir. Örn. erkekler, uyarı alt abdominal bölgeye (genital bölgeye yakın) uygulandığında, ekstremitelere uygulanmasına göre daha çok duyarlılık göstermektedirler (Giamberardino ve ark. 1997). Diğer önemli faktörler arasında testlerin uygulandığı yer ve durumlara ait değişkenler

örn. deneyi uygulayanın cinsiyeti (Weisse ve ark. 2003) ve çekiciliği veya testin uygulandığı yer (klinik veya laboratuvar) veya anksiyete gibi psikolojik değişkenler vardır. Fizyolojik faktörler de önemlidir. Örnek olarak şu durumlar gösterilebilir:

1. Kan basıncı normotansif kişilerde bile ağrıya duyarlılık ile ters orantılıdır.
2. Stresin oluşturduğu analjezi ve etkileri iki cinsiyet arasında farklıdır.
3. Beslenme (şeker ve yağ alımı) ve bazı hastalıkların varlığı ağrıya duyarlılığı önemli derecede artırabilir veya azaltabilir.

Röproduktif biyoloji / jinekoloji / üroloji

Her iki cinsiyette röproduktif organların değişik olması, diğer pelvik organların birbirine göre yerleşimini etkilemektedir. Örn. kadınlarda üretra erkeklere göre daha kısa ve daha az kıvrımlıdır. Bu farklar cinsiyete özel pelvik orijinli ağrıları oluşturur. Diğer önemli bir fark, seks hormonlarında yaşam boyu oluşan dalgalanmalardır. Son yıllarda pek çok hastalıkta ki ağrı semptomatolojisinin özellikle puberte, menstrüel siklus, gebelik, erken postpartum dönem, menopoza esnası ve sonrası ve andropoz sonrası gibi röproduktif durumlarla ilgili olduğu gösterilmiştir (Marcus 1995, Unruh 1996). Benzer şekilde hem insan hem de hayvanda yapılan deneysel ağrı duyarlılığının puberte, menstrüel siklus, gebelik, laktasyon ve eksojen hormon kullanımı ile değişebileceği de görülmüştür. Genel olarak röproduktif durumun etkisi ile kadınlarda erkeklere göre daha çok değişkenlik görülmektedir (Fillingim ve ark. 1995, Fillingim ve ark. 1998).

Bu Farkların Muhtemel Oluş Mekanizmaları Nelerdir?

Deneysel olarak oluşturulan veya endojen ağrılarla ilgili cinsiyet farklarını araştıran pek çok çalışmadaki değişken ve bazen de birbiri ile çelişen bulgular, röproduktif ve hormonal durum ile birlikte ele alındığında, sonuçların spesifik klinik durumlara uyarlanması zorlaştırmaktadır.

Genetik

Sıçanlarda yapılan çalışmalar, bazı canlı türlerinde ağrı modülasyonunun erkek ve dişi, hormonal faktörler, özellikle de östrojen ile ilgili olarak farklı olabileceğini ve ağrıya olan yanıtta cinsiyet farkları yaratabileceğini göstermiştir (Mogil ve ark.

1993). Genetikle ilgili özellikler birkaç şekilde ortaya çıkabilir: Bunlardan birincisi Tabloda görülen hemofili, porfiri, peroneal müsküler distrofi (Charcot-Marie-Tooth) gibi cinsiyetle bağlantılı genetik hastalıklardır. İkincisi, ağrı mekanizmaları ve tedaviye yanıtta farklar gösteren metabolizma enzim sistemlerinin cinsiyetle bağlantılı genetik varyasyonlarıdır. Bir örneği, CYP2 ailesindeki genetik varyasyonlar içinde olan sitokrom P450 enzim ailelerinde erkek ve kadınlarda farklar olmasıdır. Üçüncüsü, fare ve sıçanlarda hem nosisepsiyon, hem de eksojen ve endojen analjezik manipülasyonlara olan yanıtlardaki cinsiyetle bağlantılı genetik farklar, dördüncüsü ise, gen ekspresyonunda östrojen regülasyonu ile birlikte görülebilen cinsiyet farklarıdır (Berkley et al 1999).

Fizyoloji ve vücudun bileşimi

Kadınlarda erkeklere oranla vücut yağ yüzdesi daha çoktur, kas kitlesi daha azdır, kan basıncı daha düşüktür. Gastrointestinal geçiş zamanı, üriner kreatinin klirens, metabolizma ve termoregülasyonda röprodüktif durumla ilgili olarak dalgalanmalar görülür. Bu farklar sadece kas iskelet gibi bazı ağırlarda değil, aynı zamanda ağrı tedavisinde kullanılan analjezik, anestezi ve adjuvanların farmakodinamik ve farmakokinetiğinde de önem kazanır (Fillingim ve ark. 1995).

Pelvik anatomi

Pelvik organ yapıları ve düzenlerindeki değişiklikler ağrıya büyük cinsiyet farkları oluşturur. Kadınlarda röprodüktif sistemdeki farklar, lokal ve uzak santral sensitizasyona daha çok yatkınlık oluştururlar. Bu durum, kadınlardaki özellikle kaslarda ve baş ve boyundaki multipl refere ağrıları kısmen açıklayabilir (Tablo 1). Koroner kalp hastalığı olan kadınlardaki yaygın boyun ve omuz ağrılarında olduğu gibi, bazı hastalıkların klinik bulgularındaki cinsiyet farklarının altında yatan temel neden de bu olabilir. Bu konuyu destekleyen bulgular şöyle özetlenebilir:

1. Pelvik organların afferent innervasyonu çok geniştir ve başlıca C lifleri yolu ile olur.
2. C liflerinin dorsal kök aksonları spinal korda girdiklerinde birbirlerinden ayrılarak, girdikleri düzeyin üzerinde ve altındaki uzak segmentler boyunca sinaps yapan dorsal boynuz nöronlarına uzun aksonal dallar verirler.
3. C lifleri travma, yaralanma veya hastalık ile, aktive ve sensitize olurlar. Bu periferik sensitizasyon organ harabiyeti azaldıktan sonra da devam ede-

bilir ve böylece dorsal boynuz nöronlarında santral sensitizasyonun sürdürülmesine ve sonuçtaki refere hiperaljeziye neden olur.

4. Röprodüktif sistemin büyük bir kısmı kadında erkeklere göre daha içerde yer almıştır (kadında vajinal kanal ve serviks karşılık erkekte penis).
5. Kadında internal röprodüktif organlar erkeklere göre daha sık travma, yaralanma ve hastalıklara maruz kalırlar (vajinal tampon, cinsel ilişki, muayene, gebelik, uterus, periyodik kuvvetli kontraksiyonlar, doğum gibi)
6. Uterus hastalıkları kaslarda ciltte yaptığından daha fazla yaygın hiperaljeziye yol açar.

Stres

Stresin, genetikten sosyokültürel alanlara kadar biyolojinin her dalında etkileri vardır ve strese olan yanıtlarda da çok büyük oranda cinsiyet farkı görülür. Bu konuda psikonöroimmünoloji denilen yeni bir disiplin oluşmaktadır. Kronik bel ağrısında cinsiyet ve oral opioid kullanımını araştıran bir çalışmada ağrı şiddeti, psikolojik durum ve fiziksel disabilite araştırılmış, opioid kullanımının erkeklerde afektif distressi artırdığı, kadınlarda artırmadığı, kadınların ağrı şiddetini daha yüksek bildirdikleri görülmüştür (Fillingim ve ark. 2003).

Cinsiyet farkı ile ilgili devam eden çalışmalar şu konuları içermektedirler:

1. Seksüel ve röprodüktif fonksiyonların entegrasyonunda en iyi bilinen sistem olan hipotalamik-pitüiter aksın streste erkek ve kadında farklı etkilenmesi.
2. Anjinada egsersiz oluşturduğu kardiyovasküler, respiratuar ve ağrı yanıtlarının kadın ve erkekte farklı olması.
3. Opiat/nonopiat varlığında cinsiyet farkı gösteren strese bağlı analjezi mekanizmaları.

Stresli majör yaşam olaylarında (puberte, gebelik, doğum, menapoz, andropoz), seks steroid hormonlarında değişiklikler görülür (Berkley ve ark. 1999, Jones A ve ark. 2003).

Seks steroid hormonları

Gonadal hormonların etkileri "organize eden" ve "aktive eden" olarak tarif edilmiştir. Organize edenler embriyonik gelişim sırasında oluşur ve o andaki hormonal durumlardan ya bağımsız olarak veya onlarla aktive olarak yetişkindeki cinsiyet farkını oluştururlar.

Seks steroidlerinin hücre fonksiyonu üzerine olan organize ve aktive edici etkileri oldukça yaygındır.

Aslında santral sinir sistemi de dahil pek çok organ sisteminin fonksiyonlarını modifiye eden kompleks yollar henüz çok iyi bilinmemektedir. Potansiyel olarak önemli pek çok hormonal etki-den ağrı ile ilgili olan 5 tanesi; 1. Metabolizma, 2. İmmün sistem, 3. Travmaya bağlı inflamasyon, 4. Hipotalamik pitüiter aks ve 5. Nöroaktif ajanlardır.

Ağrıda seks steroid hormonlarının rölatif miktarları veya hormon tedavisi (doğum kontrol hapları, peri ve postmenapozal hormon kullanımı, kadın ve erkekte hormonal kanser tedavisi) konularında da hala çok az şey bilinmektedir.

Migren gibi bazı ağrılı durumlar gebelikte veya menstrüel siklusun midluteal fazında hafifler. Hayvanlarda laktasyon sırasında (progesteron düzeyi yüksek olduğunda) ağrılarda azalma görülür. Ayrıca bazı anestezi ajanları (alfaksolon) progesteron esaslı olduklarından ve progesteron da travmanın etkilerine karşı koruyucu olduğu için analjezi ve anestezi oluştururlar. Benzer şekilde, eklem ağrıları ve vajinal ağrı gibi bazı ağrılar menapoz sonrası östrojen azaldığında arttığından, östrojen ile bazı ağrılar (vajinal ağrı) azaldığından ve östrojen yara iyileşmesini hızlandırdığından dolayı östrojenin de analjezi oluşturduğu düşünülebilir. Testosteronun da analjezik etkisi vardır. Testosteron konsantrasyonları azaldıkça anjina ağrısı gibi bazı ağrılarda sabit bir artış görülür. Ancak bu örneklerin ikisinde de hiç etki görülmemesi veya tam tersi gibi durumlar da olabilir. Bunlar erkeklerde pubertede (testosteron düzeyi artarken) küme başağrılarında artış, yaşlı erkek ve postmenapozal kadında (testosteron, östrojen ve progesteron azaldıkça) abdominal ağrı (irritabl kolon dahil), migren ve gerilim başağrısında azalma ve son zamanlarda bulunan hormon tedavisi alan kadınlarda temporomandibüler ağrıda artış görülmesi şeklinde ortaya çıkar. Burada önemli olan nokta belirtilen bu etkilerin sadece hormonun o zamanki konsantrasyonuna bağlı olmayıp süresine, daha önceki dalgalanmalarına, diğerlerine göre olan konsantrasyonları ile birlikte nöral ve daha önemlisi yaşam tarzı gibi faktörlere bağlı olmasıdır. Bu konuda daha fazla bilgiler oluştuğunda hormon tedavisinin bazı ağrılı durumlarda yararlı bir adjuvan olması muhtemel görünmektedir (Le Resche 2001).

Santral sinir sistemi fonksiyonu ve nöroaktif ajanlar

Günümüzde beyin ve spinal kordda cinsiyet farkı olduğu konusundaki genel inanışa itiraz edilmesi pek mümkün değildir. Ancak ne yazık ki, cinsiyet

hormonlarının santral sinir sistemindeki hücre ve sistemler üzerine nasıl etki ettikleri ve santral ağrı mekanizmaları ile olan ilişkileri hala bilinmemektedir. Bu konu ağrı araştırmacıları tarafından yeni incelenmeye başlanmış bir konudur ve muhtemelen bu ilişki oldukça geniş ve komplekstir.

Bu karmaşa kısmen SPECT, PET veya MRI kullanılarak yapılan beyin görüntüleme araştırmalarının ağrılı uyaran verilmesi ile oluşturulan ağrılardaki aktivasyonlarından kaynaklanmaktadır (Paulson ve ark. 1998). Her ne kadar bu çalışmaların sonuçları daha çok karmaşa yaratmaktaysa da iki bakımdan tutarlıdır. Birincisi, bu araştırmalarda geleneksel olarak ağrı ile ilgili olmayan pek çok bölgeyi de içeren oldukça geniş beyin bölgelerinde beklenmeyen aktiviteler görülmesidir. İkincisi ise, bireyler arasında aktivasyon örneklerinde büyük farklar görülmesidir. Bu nedenle seks steroid hormonlarının organizasyonel ve aktive edici etkilerinde sosyokültürel ve yaşam boyu oluşan faktörlerle beraber birden çok santral sinir sistemi hedefi vardır ve bunlar ağrıdaki cinsiyet farklarını etkileyebilirler. Son zamanlarda yapılan iki çalışma bu sonuçları desteklemiştir. Birincisinde irritabl kolon sendromu olan kadın ve erkekler, sağlıklı kişilerle, barsakların distansiyonu ile oluşturulan beyin aktivasyon örnekleri PET ile karşılaştırılmış normal kadın ve erkeklerde aktivasyon örneklerinde cinsiyet farkı bulunmazken, irritabl kolon sendromu olanlarda sol prefrontal kortekste ek bir aktivasyon ve perigenual anterior singulat korteks aktivasyonunun yokluğu ile normal kişilerden farklı örnekler görülmüştür. İkinci çalışmada, kadın ve erkekte beyin aktivasyon örnekleri menstrüel siklusun iki döneminde (midfoliküler dönem-düşük progesteron/östradiol, yüksek progesteron/östradiol, düşük testosteron) ağrılı termal uyaran ile oluşturulan beyin aktivasyon örnekleri MRI kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, kadın ve erkekte midfoliküler dönemde multipl bölgelerde benzer aktivasyon örnekleri gösterirken, kadınlarda midluteal fazda, insula ve frontal loblarda iki fazda benzer ağrı değerlendirmeleri olmasına rağmen aktivitede önemli derecede azalma bulunmuştur (Berkley ve ark. 1999).

Gelişme sırasında organizasyonel olarak yerleşmiş olan cinsiyet farklarına ek olarak, seks steroidleri santral sinir sistemi içindeki nöronlar üzerinde ya direkt veya diğer nöroaktif ajanların modifikasyonu ile spesifik genomik ve non-genomik modülatuar etkiler gösterirler. Bu etkilerin santral sinir sisteminde röproduktif fonksiyon gösteren bölgelerde olması şaşırtıcı değildir. Ancak ilginç olan, proenkefalin, enkefalinler, dopamin, serotonin, gala-

nin, N-metil-D-aspartat (NMDA), gama-aminobütirik asit (GABA), glutamat, kolesistokinin, bombesin, substans-P, nörokinin A, nitrik oksit, sitokinler ve büyüme faktörü gibi nöroaktif ajanların neokorteks, hipokampus, bazal önbeyin, striatum, santral gri, serebellum, inferior oliv, dorsal kolon, trigeminal nukleus ve spinal kord gibi çeşitli nöroaktif bölgelerde lokalize olmasıdır.

Yaşam sürecindeki olaylar, yaşam tarzı ve sosyokültürel roller

Ağrıda bireysel farklar yaşam sürecinde, majör (hem bireysel, hem de röprodüktif durum ve yaşlanma ile ilgili) olaylarla, yaşam tarzı denilen kişisel özellikler ile ve sosyokültürel rolleri değiştirerek belirgin bir şekilde etkilenirler. Kronik ağrılı hastalarda kardiyorespiratuar dayanıklılık ve fizik aktivite, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında, kronik ağrının erkekler üzerine olan etkisinin kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu fenomen muhtemelen sosyokültürel faktörlerden kaynaklanmaktadır (Nielens 2001).

Bu faktörler önemli olmalarına karşın, bizim ağrı mekanizmaları anlayışımıza ve bireyselleştirilen tedavi stratejilerimize kabaca entegre edilmişlerdir. Her ne kadar bu faktörlerin cinsiyet farklılıklarını oluşturmasında nasıl etkili olduklarını kesin olarak bilmek güç ise de, ortaya çıkan bazı olumlu yönler vardır. Yararlı bir bakış açısı yönünden insanlığın gelişiminde her aşamada fetus, çocukluk, puberte, adolesan, fertil yetişkinlik, menapoz, yaşlanma sırasındaki değişen özellikleri ve bunların yaşamboyu biriken potansiyel etkilerini göz önünde bulundurmak gerekir.

Fetus, çocukluk, puberte

Gelecekteki vücut yapısı, fizyoloji ve beyin fonksiyonu (nosiseptif duyarlılık ve stres modülasyonu da dahil) majör cinsiyet farkları fetal dönemde tayin edilir ve giderek çocukluk çağına girildikçe kendilerini göstermeye başlarlar. Bu faktörler, ailenin yaşam tarzı ve okul ile birlikte sosyokültürel cinsiyet rollerinden etkilenirler, her çocukta kendine özel işlev görürler ve giderek ağrı duyarlılığı ve diğer davranışlarda cinsiyete özel şekiller oluştururlar. Puberte ve adolesan dönemde hormonal durum dramatik olarak değişir ve sinir sistemi ile diğer organlarda büyük değişikliklere neden olur. Ağrı ile ilgili cinse özel bazı yaşam tarzı örneklerinin kültürel çevreden de etkilenerek yerleşmesi bu zamanda olur.

Fertil yetişkinlik

Bir kişinin mesleği, sosyal rolleri, yaşam tarzı, fertil yetişkinliğin uzun dönemi içinde yavaş olarak değişmekle birlikte yerleşir. Kültürler toplumlara göre değişme gösterse de, kadınlar aile içinde ve işyerinde daha çok yükümlülük alırlar, erkeklerde ise işyeri ve boş zaman aktiviteleri daha agresiftir ve fizik güç gerektirir. Bu farklar cinslere, çeşitli yaralanmalara daha çok maruz kalma (erkekler için iş veya sporla ilgili, kadınlarda saldırı veya tecavüze uğrama gibi), kadınlarda görev fazlalığı, ek yükümlülükler, daha çok tedavi arama, ağrılı durumlara daha duyarlı olma şeklinde yansiyabilir. İşyerlerinde benzer ağır kaldırma koşullarında erkekler daha fazla yüke maruz kalırken, kadınlarda özellikle ağır ve asimetrik yük kaldırmalarda zarar görme riski daha yüksektir (Marras ve ark. 2003). Bel ağrısına bağlı işe gitmemenin gebelik ile ilişkisini araştırmak amacı ile yapılan bir çalışmada 16-44 yaş arasındaki gebe olmayan kadınlarla aynı yaştaki erkekler arasında işe gitmeme oranı arasında fark bulunmamıştır (Sydsjo 2003).

Yaşam tarzındaki farklar bazı hastalıklardaki cinsiyet prevalansı ile kendisini gösterir. Brakial pleksus yaralanmaları erkeklerde, pelvik ağrı kadınlarda daha yaygındır. Tromboanjitis obliterans gibi sigara ve içki içme ile ilgili bazı hastalıklar erkeklerde daha sık görülmekteyken, sigara içmenin artması ile kadınlarda da giderek artmaktadır. Diğer bir örnek nutrisyonel, metabolik ve hormonal faktörlerin bir kombinasyonu ile kadınlarda safra kesesi hastalıklarının daha fazla görülmesidir.

Yaşam tarzındaki cinsiyet farkları kadınların genelde ağrıya yatkınlıklarının altında yatan en önemli komponentlerden birisidir. Bu farklar dismenore ile tekrarlayan ağrı sıklusları, gebelik ve doğumla aşırı hale gelir. Oldukça önemli sayıda kadını etkileyen şiddetli dismenore devamlı ve jeneralize kas hiperalejisi oluşturur. Gebelik ve premenstrüel dönemde oluşan sıvı retansiyonu, sinir çevresindeki dokuların basıncını artırarak karpal tunnel sendromu veya lateral femoral kutanöz sinir ağrısı gibi ağrılı nöropatilerin meydana gelmesine veya artmasına neden olabilir. Doğumun oluşturduğu travma doğal olarak kendine özel çok şiddetli ağrı oluşturur ve sonraki doğumlarda postpartum ağrı şiddetini ve bunun yanında ağrılı uyarılara olan duyarlılığı, erkeklerdeki benzer fenomenlerdekine (savaş, spor) veya hayvanlardaki yaralanmaya bağlı gen ekspresyonundaki uzun süren değişikliklere benzer şekilde artırabilir.

Menapoz, andropoz ve yaşlanma

Fertil yaşlardan sonra kadınlarda hormon düzeyleri 5-10 yıl süreyle menopozal değişikliklere neden olur ve daha sonra giderek hızla azalır. Erkeklerde ise, yaklaşık 48-70 yaşları arasında daha uzun süren ve daha kompleks bir hormon metabolizması değişikliği görülür. Buna genel metabolizma, fizyoloji ve yapısal değişiklikler de eşlik eder. Bu dönemde yaşam tarzındaki değişiklikler de hızla görülmeye başlar. Çocuklar evden ayrılırlar, mesleki uğraşlar ve boş zamanlarda yapılan işler değişir. Bu değişiklikler her iki cinstede artan bir hastalık yükü ve ilaç metabolizması değişiklikleri oluşturur. Bunlar kadınlarda daha dramatik olmakla birlikte erkeklerde de tedaviye karşı olan davranış ve yaklaşımları modifiye eder. Sonuçta ağrıdaki cinsiyet farklarının çoğunda bir azalma olmakla birlikte, özellikle kronik hastalıklar her iki cinstede önemli hale gelir (Berkley ve ark. 1999).

Klinik Önemi

Tanı ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde en iyi yaklaşım cinsiyete bakılmaksızın birey üzerine odaklanmaktır. Ancak daha fazla bilgi birikimi ve sistem oluşunca ağrı deneyimleri ve ağrı mekanizmalarında cinsiyet farkları, tanı ve tedavide ve sağlık ekonomisi üzerinde giderek artan yararlı yönlerden etkili olacaktır.

Tanı

Ağrıda cinsiyet farkının bilinmesi, klinisyenin hastası ile daha yakın bir ilişki kurmasını ve sorgulamada elde ettiği bilgileri ayırıcı tanı ve tedavi kararlarında daha iyi kullanmasını sağlayacaktır. Özellikle kadınlarda doğum sayısı, menstürasyon ve menopoz durumları, her iki cinsiyette de hormon kullanımı, travma ve ilaç alışkanlığı sorgulanması tanıda yol gösterici olabilir.

Tedavi

İlaç etkisinde cinsiyet farkı

Kadın ve erkekte vücut yapısı ve seks hormonlarına bağlı farklar, ilaç farmakokinetiği ve farmakodinamiğini etkileyebilir. Farmakokinetik etkiler_ ilaç absorpsiyonu, proteine bağlanma, distribüsyon volümü, renal atılım, total ilaç klirensi ve metabolizmadan kaynaklanır.

Absorpsiyon yönünden kadınlar, menstrüel siklus esnasında gastrik fonksiyonların değişmesi ile etkilenirler. Perioovuluar dönemde aspirin gibi bazı ilaçların (ve alkolün) absorpsiyonu azalır. Geç

luteal fazda, gebelikte ve hormon tedavisi alanlarda intestinal geçiş zamanı uzamıştır. Proteine bağlanma yönünden 1-asit glikoprotein kadınlarda erkekler göre hafifçe düşüktür ve doğum kontrol ilaçları ve gebelikte değişir. Bu nedenle serbest lidokain, sinir bloklarında kullanıldığında artar.

Vücut bileşimi değişiklikleri renal atılımı değiştirir. Erkeklerde kas kitlesi daha fazladır ve glomerüler filtrasyon da vücut ağırlığı ile orantılı olduğundan kreatinin klirensi kadınlara göre yüksektir. Ancak gebelikte glomerüler filtrasyon arttığı için, antiepileptik ilaç dozlarının da artırılması gerekir. Yaş burada önemli bir faktördür ve kısa etkili bir opioid olan alfentanilin klirensinde belirgin cinsiyet farkı görülür. Ağırlığı aynı olan kadın ve erkeklerde total ortalama alfentanil klirensi 50 yaşın altındaki kadınlarda en yüksektir, daha sonra erkeklerdeki oranlara benzer.

İlaçların hepatik metabolizması yönünden cinsiyete özel etkiler vardır. Öncelikle, CYP2 enzim ailesinin bazı komponentleri genetik polimorfizm gösterirler. CYP3 ailesinin bazıları da (ki lidokain ve midazolam gibi ilaçları metabolize eder) androjenlerle regüle edilir. İkinci olarak, eksojen seks steroid hormonlarının ilaç metabolizmasındaki enzim sistemlerinde kolaylaştırıcı veya inhibitör etkileri olabilir. Örn. ağrı ilaçlarına tamamlayıcı olarak kullanılan prednisolonun yarılanma ömrü doğum kontrol hapları kullanıldığında artar. Üçüncüsü, enzim aktivitelerinde sadece kantitatif değil, kalitatif etkiler de vardır. Bu nedenle bir antikonvülzan olan mephobarbital gibi bazı "chiral" ilaçların akibeti cinsiyete özeldir. Genç erkeklerde, kadınlara ve daha yaşlı erkekler göre klirensi daha fazla, eliminasyon yarı ömrü daha kısadır.

Farmakodinamikte cinsiyet farkına gelince, nalbupin, buprenorfin ve pentazosin gibi parsiyel kappa opioidleri postoperatif ağrıda morfin ile karşılaştırıldığında genç nullipar kadınlarda genç erkekler göre daha iyi bulunmuştur. Seks hormonlarının hayvanlarda ağrı ile ilgili pek çok nöroaktif ajanın fonksiyonlarını etkilediği gösterildiğine göre, bu ajanlara hedeflenen yeni ilaçların farmakodinamiklerinde de cinsiyet farkı görülmesi muhtemeldir (Berkley ve ark. 1999). Anestezik ilaçlar yönünden de kadınların kas gevşeticilere %20-30 daha yüksek duyarlılık gösterdikleri, erkeklerin propofole daha duyarlı oldukları, ayrıca kadınların opioidlere olan duyarlılıkları nedeniyle erkeklerle aynı dozlarda kullanıldığında solunum depresyonu ve diğer yan etkilerin artabileceği ileri sürülmüştür (Pleym ve ark. 2003).

İlaçların yan etkileri

İlaç kullanımında yan etkiler en az iki bakımdan cinsiyet farkı gösterir. Birincisi, bu etkilerin prevalansı kadınlarda erkeklerin iki mislidir. Bunun nedeni muhtemelen vücut bileşimi değil, kadınların ek hormon (Doğurgan kadınlarda % 25) kullanımı da dahil, bütünüyle daha fazla ilaç kullanmasına bağlı ilaç duyarlılığı ve etkileşimlerinden kaynaklanır. Buna ek olarak kadınlar demir preparatları ve antiinflamatuar ajanları, anemi ve menstrüel ağrı için kullanırlar. Ayrıca üriner sistem enfeksiyonu gibi bazı ağrılı enfeksiyonlar kadınlarda daha sık olup antibiyotik kullanımı daha fazladır. İkincisi ise, bazı ilaçların yan etkileri bakımından yeni bulguların ortaya çıkmasıdır. Örneğin morfin karbon-dioksit ventilatuar yanıt eğrisini genç yetişkin kadınlarda erkeklere göre daha fazla azaltır (Dahan ve ark. 1998, Sarton ve ark. 1999).

Günümüzde kullanılan ağrı ilaçları

Ağrı tedavisinin etkin ve emniyetli bir şekilde yapılmasında cinsiyet farkının öneminde bazı genelleştirme ve önerilere ulaşmak mümkündür. Bunlar:

Opioidler gibi bazı ilaçların kullanımında kadın ve erkeklerde farklı spesifik agonistlerin kullanılması veya dozun kadınlarda yaşla olan değişiklikler göz önünde bulundurularak titre edilmesi düşünülebilir. İnsanlarda yapılan çalışmalarla elde edilecek bilgilerin ışığı altında dozun cinsiyet, reproduktif durum ve ek hormon kullanımına göre ayarlanması ile ilaçların etkinliğini artırmak mümkün olabilir.

- Bir ağrının periyodik olması tanı konulmasında etkin olabilir veya olmayabilir, ancak bu özellik tedavide bir avantaj olarak kullanılabilir. Ağrının artacağı düşünüldüğünde ilaç dozunu artırmak ve azalacağı da azaltmak mantıklı olacaktır. Bir örnek vermek gerekirse, romatoid artritli kadınlarda ağrının perimenstrüel dönemde arttığı görülür. Bu hastaların NSAİ dozları bu dönemde artırılabilir ve beceri gerektiren aktiviteleri menstrüel siklusun başka dönemlerine planlanabilir.

- Oldukça sık görülen ilaç etkileşimlerinden dolayı hastaların ilaç ve hormon kullanımları konusunda rutin olarak geniş bilgi edinmek yanında ilaç ve doz seçiminin ayarlanması çok önemlidir.

- Adjuvan hormonların veya benzer ajanların ağrının önlenmesi ve tedavisinde yararlı etkileri olabilir.

- Klinik uygulanabilirlik yönünden daha fazla bilgi elde edildikçe ilaçların ve hormonların etkinlik

ve emniyeti klinisyenler tarafından sürekli izlenmelidir.

Diğer tedaviler

Basit somatik tedavi şekillerinden bazılarının etkinliğinde cinsiyet farkı konusunda henüz çok az şey bilinmektedir, ancak rölaksasyon, sıcak ve soğuk uygulaması, masaj ve vibrasyon gibi yöntemleri kullanmaya kadınlar daha çok isteklidirler. Şayet erkekler de bu konularda bilgilendirilir ve özendirilirse bu yöntemlerden yarar görebilirler. Somatik uyaranlar (basınç, ısı) menstrüel durumla değişebilir ve bu da ağrı için yapılan sıcak, soğuk, vibrasyon veya masajın etkinliğini değiştirebilir. Fizik tedavi ve eksersiz bakımından kadınlar, özellikle perimenstrüel dönemde, daha fazla yaralanma riski taşırlar. Ayrıca kadın ve erkeklerde egzersize bağlı kardiyovasküler yanıtlardaki farklar ağrıyı ya kan basıncı ile olan ilişkileri veya diğer mekanizmalar yoluyla etkileyebilir. Hormonal veya menstrüel durumun cerrahi sonucu etkileyebileceğine dair bazı bulgular da görülmektedir. Bu bulgu günümüzde en çok mastektomi için mevcutsa da yakın zamanda diğer cerrahi girişimler için de geçerli hale gelebilir. Akut postoperatif ağrıda cinsiyet farklılıklarını araştıran postoperatif bir çalışmada kadınların erkeklere göre daha çok boğaz ağrısı, baş ağrısı ve sırt ağrısı gibi minör postoperatif ağrıları olduğu gösterilmiştir (Myles ve ark. 1997). Bu fark, kadınlarda anestezi sırasında kullanılan bazı ilaçlara (süksinilkolinin kadınlarda erkeklerden daha fazla kas ağrısına neden olduğu bilinmektedir), postoperatif analjezik seçimine veya ağrı bildirimini daha fazla olmasına bağlı olabilir.

Kaynaklar

- Berkley K. J., Holdcroft A.: Sex and gender differences in pain. In: Wall P D, Melzack R, editors. Textbook of Pain. 4th Ed. London: Churchill Livingstone, 1999. pp. 951-965.
- Dahan A., Sarton E., Teppema L., Oliveier C.: Sex-related differences in the influence of morphine on ventilatory control in humans. *Anesthesiology*. 1998; 88(4):903-13.
- Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC: Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain*. 2003; 101 (3): 259-66
- Fillingim R. B., Maixner W., Kincaid S., Silva S.: Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain*. 1998; 75: 121-127.
- Fillingim R. B., Maixner W.: Gender differences in the responses to noxious stimuli. *Pain Forum*. 1995; 4: 209-221.

- Fillingim R. B., Doleys D. M., Edwards R. R., Lowery D.: Clinical characteristics of chronic back pain as a function of gender and oral opioid use. *Spine* 2003; 15: 143-150
- Giamberardino M. A., Berkley K. J., Iezzi S., de Bigontina P., Vecchiet L.: Pain threshold variations in somatic wall tissues as a function of menstrual cycle, segmental site and tissue depth in non-dysmenorrheic women, dysmenorrheic women and men. *Pain*. 1997; 71: 187-197.
- Guinsburg R., de Araujo Peres C., Branco de Almeida M. F., de Cassia Xavier Balda R., Cassia Berenguel R., Tonelotto J., Kopelman B. I.: Differences in pain expression between male and female newborn infants. *Pain*. 2000; 85 (1-2): 127-133.
- Isacson D., Bingefors K.: Epidemiology of analgesic use: a gender perspective. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2002; 26: 5-15
- Jones A., Zachariae R., Arendt-Nielsen L.: Dispositional anxiety and the experience of pain: gender-specific effects. *Eur J Pain*. 2003; 7 (5): 387-395.
- Keogh E., Herdenfeldt M.: Gender, coping and the perception of pain. *Pain*. 2002; 97 (3): 195-201.
- LeResche L.: Gender, cultural and environmental aspects of pain. In: Loeser J.D., Butler S.H., Chapman C. R., Turk D. C., editors. *Bonica's Management of Pain*. 3rd. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. pp.191-195.
- Marcus D. A.: Interrelationships of neurochemicals, estrogen, and recurring headache. *Pain*. 1995; 62: 129-141.
- Marras W. S., Davis K. G., Jorgensen M.: Gender influences on spine loads during complex lifting. *Spine J*. 2003; 3 (2): 93-99.
- Mogil J. S., Sternberg W. F., Kest B., Marek P., Liebeskind J. C.: Sex differences in the antagonism of swim stress-induced analgesia: effects of gonadectomy and estrogen replacement. *Pain*. 1993; 53: 17-25
- Myles PS, Hunt JO, Moloney JT: Postoperative 'minor' complications. Comparison between men and women. *Anaesthesia*. 1997; 52 (4): 300-306
- Nielens H, Plaghki L. Cardiorespiratory fitness, physical activity level, and chronic pain: are men more affected than women? *Clin J Pain*. 2001; 17 (2): 129-137.
- Ochroch EA, Gottschalk A, Augostides J, Carson KA, Kent L, Malayaman N, Kaiser LR, Aukburg SJ. Long-term pain and activity during recovery from major thoracotomy using thoracic epidural analgesia. *Anesthesiology*. 2002; 97 (5):1234-1244.
- Paulson P. E., Minoshima S., Morrow T. J., Casey K. L.: Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain*. 1998; 76 (1-2): 223-229.
- Pleym H, Spigset O, Kharasch ED, Dale O. Gender differences in drug effects: implications for anesthesiologists. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47 (3): 241-59.
- Riley J. L. Robinson M. E., Wise E. A., Myers C. D, Fillingim R. B.: Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*. 1998; 74: 181-187
- Rollnik J. D., Karst M., Piepenbrock S., Gehrke A., Dengler R., Fink M.: Gender differences in coping with tension-type headaches. *Eur Neurol*. 2003; 50 (2): 73-77.
- Sarton E., Teppema L., Dahan A.: Sex differences in morphine-induced ventilatory depression reside within the peripheral chemoreflex loop. *Anesthesiology*; 1999; 90 (5): 1329-1338.
- Sydsjo A., Alexanderson K., Dastserri M., Sydsjo G.: Gender differences in sick leave related to back pain diagnoses: influence of pregnancy. *Spine*; 2003; 15: 385-389
- Unruh A. M.: Gender variations in clinical pain experience. *Pain*. 1996; 65: 123-167.
- Velly AM, Gormitsky M, Philippe P: Contributing factors to chronic myofascial pain: a case-control study. *Pain*. 2003; 104 (3): 491-499.
- Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A: An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain*. 1998; 32: 173-183.
- Weisse C. S., Sorum P. C., Dominguez R. E.: The influence of gender and race on physicians' pain management decisions. *J Pain*. 2003; 4 (9): 505-510.