

Omurga cerrahisi sonrası kronik ağrı

Chronic pain following spine surgery

Abdürrahim DERBENT,¹ Berna YILMAZ,¹ Meltem UYAR²



Özet

Omurga cerrahisi girişimlerinde son yıllarda bir artma eğilimi mevcuttur. Omurga cerrahisi sonrası postoperatif kronik ağrı omurilikteki bazı bölümlerin veya sinirlerin bası altında kalmasına bağlı, omurgadaki hasar veya instabiliteye bağlı gelişebilir, ya da enflamasyon, enfeksiyon ve tümörün yol açtığı uzamış nosisepsiyona bağlı olabilir. Cerrahi girişim sonrasında 3-6 aydan fazla süren ağrı postoperatif kronik ağrı olarak tanımlanabilir. Herhangi bir tipteki kronik ağrı ile baş etmek oldukça zordur. Kronik postoperatif ağrı, non-steroid antiinflamatuar ilaçlarla, parasetamol, antikonvülzanlar ve sinir blokları, santral bloklarla tedavi edilebilir.

Anahtar sözcükler: Omurga cerrahisi; postoperatif ağrı; postoperatif kronik ağrı.

Summary

There has been an increasing trends in the procedures of spine surgery in recent years. Postoperative chronic pain in spine surgery can be caused by damage or instability of spinal column; pressure on nerves or segment of spinal cord; or can be due to long lasting nociception caused by inflammation, infection or tumour. Pain that lasts longer than 3-6 months after surgery can be define as postoperative chronic pain. The incidence of postoperative chronic pain after surgical procedures, was between 10-50%. Coping with any type of chronic pain is quite difficult. Chronic postoperative pain can be treated with: NSAIDs, paracetamol, opioids, anticonvulsants and invasive technics such as nerve blocs, central blocs.

Key words: Spine surgery; postoperative pain; postoperative chronic pain.

Neden omurga cerrahisi?

Günümüzde, modern toplumlarda bireylerin yaş ortalamasının artmasına bağlı olarak ya da yaşam koşullarının yol açtığı hareketsizlik sonucunda omurga problemlerinde artış söz konusudur. Omurga ile ilişkili rahatsızlıkların temelinde: çalışma koşulları sonucu ortaya çıkan immobil yaşam, genel anlamda spor yapmayan hareketsiz kalan bireyler, yaş ortalamasının artmasının neden olduğu osteoporotik kemiklerde gözlenebilen patolojik çökme kırıkları ya da düşme-travma sonrası kişilerde gözlenen diğer fraktürler de önemli bir yer tutmaktadır.

Bazen de omuriliğin içinde bulunduğu kanalın konjenital olarak darlığı ya da intervertebral eklemlerdeki osteofitlerin yol açtığı kompresyon mevcut olabilir. Tüm bu patolojiler ve etkenler spinal kanalda daralmaya yol açarak omurilik ve buradan vücuda dağılan radikler üzerinde bası oluşturarak bireylerde ağrıya, hareket kısıtlamasına, klodikasyon ve immobilitateye dek süren bir olaylar zincirine yol açmaktadır. Bunun yanı sıra tümör, travma, enfeksiyon, romatoid problemler, servikal ve lomber disk patolojileri de hastalarda, algoloji kliniklerindeki girişimsel uygulamalarla başlayıp nöroşirürji kliniklerinde

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, ²Algoloji Bilim Dalı, İzmir
Department of ¹Anesthesiology and Reanimation, ²Algoogy, Ege University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 05.12.2011 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 16.01.2012

İletişim (Correspondence): Dr. Abdürrahim Derbent. 1831/15 Sok. No: 4/5, 35530 Karşıyaka, İzmir, Turkey
Tel: +90 - 232 - 390 21 42 e-posta (e-mail): aderbent@gmail.com

omurga cerrahisi ameliyatları ile sona eren bir süreci başlatmaktadır.

Hughey ve ark.nın^[1] yaptığı oldukça yeni tarihli bir çalışmada da omurga cerrahisi uygulamasında dramatik bir artışın olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmacılar Amerikan Ulusal veri tabanını incelediklerinde 1993 yılında 54.000 adet yapılmış olan omurga cerrahisi uygulamasının 2007 yılında 350.000 olgu/yıl rakamına ulaştığını belirlemişlerdir.^[1] Klinik deneyimize göre ülkemizde de benzer değişimlerin olduğunu düşünmekteyiz.

Omurga cerrahisi uygulanacak hastalardaki ağrı

Anatomik olarak; vertebradaki deformiteler, intervertebral disklerdeki patolojilerin yanı sıra, sinir köklerinin, faset eklemlerin, ligamanların etkilenmesi sonucu oluşan bel-omurga ağrısı, ağrılı uyarıları algılayan ve ayırt edebilen nosiseptörler aracılığı ile omurilik arka boynuza ve sonrasında santal sinir sistemine iletilir ve hastalarda bel-sırt ya da omurga ağrısına neden olur. Bel ve omurganın etrafındaki yapılarda oluşan dejenerasyon, hasarlanma, enflamasyon sonucunda preoperatif dönemde başlayan ve hastanın rutin hayatını kısıtlayacak düzeyde ağrı oluşabilir. Eğer olgulardaki omurga ağrısının kökeninde malignite varsa ağrının şiddeti daha da artmıştır ve bu duruma yansıyan ağrı da eşlik edebilir. Yansıyan ağrı yalnızca malignite olgularında değil de tüm olgularda, mevcut olan patolojinin yaygınlığına ve patolojinin şiddetine bağlı olarak gelişebilir.

Ameliyat öncesinde omurgadan köken alan ağrı eğer maligniteye bağlı ise: 1- Sabit ve lokalize ağrı, 2- Radiküler ağrı, 3- Fonksiyonel yetersizliğin de eşlik ettiği aksiyel ağrı olarak değerlendirilmektedir. Malignite olgularındaki sabit ve lokalize ağrının, tümör büyümesinin periostta neden olduğu gerilmeye bağlı geliştiği, cerrahi ya da radyoterapi sonucu tümör çapının küçültülmesi ile azalabileceği göz önüne alınmalıdır. Radiküler ağrı ise, sinir köklerine tümörün bası yapması sonucu gelişebilir; bu basının radyoterapi ya da cerrahi olarak azaltılmasıyla ya da sinir kök blokları ile tedavi edilebilir. Aksiyel ağrı ise omurganın mekanik instabilitesine bağlı olduğu için; fiziksel aktivite ile kötüleşir, istirahatle azalır; stabilizasyon operasyonu ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır.

Ameliyat sonrası, bel-omurga ağrısının daha lokalize bir hal aldığı, cerrahi uygulanmış alanda bir yoğunlaşma olduğu ve VAS skorlarının daha yüksek saptandığı belirtilmektedir.^[2] Yansıyan ağrısı kalıcı hale gelen olgularda ise bunu nöropatik ağrı lehine yorumlanabileceği, bu olgularda standart ağrı kesicilerin yerine antikonvülzan, antiepileptikler gibi ek ilaçların gerekebileceği göz önüne alınmalıdır.^[3,4]

Omurga cerrahisi sonrası kronik postoperatif ağrı **Kronik postoperatif ağrı**

Bilindiği gibi postoperatif ağrı torakotomi, omurga cerrahisi, üst batın cerrahileri ve tümör cerrahileri gibi majör cerrahi girişimlerden sonra gelişebilen, hasta konforunu ciddi derecede bozan, mortalite ve morbidite üzerine etkileri olan kontrolü zor bir medikososyal durumdur.^[1] Postoperatif dönemde ilk 7 günde görülen “akut ağrı”, yedi günü geçerse “uzamış ağrı”, üç aydan uzun sürerse “kronik, dirençli postoperatif ağrı” olarak tanımlanmaktadır.^[5,6]

İnsidans

Postoperatif kronik ağrının sıklığı ile ilgili %5 ile %60 arasında değişen oranlar belirtilmiştir.^[5,6] Akut postoperatif ağrı; herni onarımı, meme ve toraks cerrahisi, bacak amputasyonu ve koroner arter baypas cerrahisi gibi sık uygulanan majör cerrahiler sonrasında %10 ile %50 oranında kronikleşebilmektedir.^[6] Preoperatif ciddi ağrı semptomları olan kişilerde, ağrının kronikleşme ihtimalinin yüksek olduğu görülmektedir.^[4,7] Omurga cerrahisi de, yol açtığı yaygın doku ve kemik travması nedeniyle perioperatif dönemde ciddi ağrı semptomlarının gelişimine neden olur. Ağrının kronikleşme ihtimali yüksektir ancak, omurga cerrahisi sonrası ağrı insidansı ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Wong ve ark.^[8] tarafından yapılan bir çalışmada, skolyoz nedeniyle opere olan hastaların %52'sinde cerrahi sahada ve iliak kemik grefti çevresinde ağrı olduğu saptanmıştır. Bu hastaların %20'sinde bel ve pelvik bölgede 12 ay süreyle devam eden ağrı şikayetleri olmuş ve bir kısmında nöropatik semptomlar görülmüştür.

Kronik ağrının karakteristik özellikleri

Günümüzde analjezikler üzerine yapılan çalışmalar, postoperatif ağrı semptomlarının azaltılması üzerine yoğunlaşmıştır. Cerrahi sonrası ağrının, enflamasyon veya daha sıklıkla cerrahi sahadaki majör peri-

ferik sinirlerin yaralanmasına bağlı, nöropatik ağrıdan kaynaklandığı düşünülmektedir.^[9] Son yıllarda “akut postoperatif nöropatik ağrı” konusu üzerinde sıklıkla durulmaktadır. Akut postoperatif nöropatik ağrı, tipik olarak yanıcı karakterdedir, bazen tetiklenen veya spontan gelişebilen çakıcı tarzda ağrı eşlik edebilir.^[10] Allodini, hiperaljezi ve dizestezi görülebilmektedir. Ağrı, sinir hasarından hemen sonra ya da operasyondan saatler veya günler sonra ortaya çıkabilir. Bu durum, çoğunlukla medulla spinalisin dorsal boynuzundaki nöronlardaki santral sensitizasyondan kaynaklanmaktadır.^[9] Kronik preoperatif ağrı, bu yolla santral sinir sisteminde değişikliklere ve semptomların devamlılık göstermesine sebep olur. Dolayısıyla başarılı cerrahiler sonrasında, her zaman ağrı semptomlarında gerileme görülmemektedir. Düzeltici spinal cerrahiler sonrası postoperatif ağrı süresi ve niteliği ile ilgili Urban ve ark.^[11] tarafından yapılan bir çalışmada lomber spinal cerrahi uygulanan hastaların uzun süreli izleminde hastaların %23’ünde 10 yıl sonrasında halen süren ağrı yakınlıklarının olduğundan bahsedilmektedir.

Kronik ağrı oluşumunun mekanizmaları

Cerrahi sonrası kronik ağrı tam net olmayan ve karışık bazı mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılmaktadır.^[12] Buna en önemli örnek olarak, aynı tipte ameliyatlarda farklı mekanizmalar ile farklı ağrı tipleri oluşur, fantom ağrısı ve güdük ağrısı buna örnek teşkil eder.

Akut ağrının fizyopatolojisinde enflamasyona bağlı savunma hücrelerinin hasarlı dokuda birikimi, medulla spinalisdeki ağrıyı iletici yolların aktivasyonu ve korunma amaçlı kas spazmı yer almaktadır. İyileşme sürecinde enflamasyon azalır, ağrı yollarının iletimi yavaşlar ve refleks kas spazmı çözülür. Önceki ağrı deneyimi, ağrı yollarının devamlı aktivasyonu sonucu akut ağrının kronikleşmesine neden olmaktadır.^[13]

Cerrahi işlem; lokal doku hasarı ve ardından histamin, serotonin, prostaglandinler, 5HT, bradikinin ve P maddesi gibi aljezik maddelerin salınımıyla ağrı stimuluslarının oluşmasına yol açar (periferik sensitizasyon).^[6] İnce miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleri nosiseptör olarak adlandırılır ve bu impulsların nöral yollara transmisyondan sorumludur. Nosiseptörler, yavaş iletimli nöronlardan tekrarla-

yan uyarıya adapte olma yeteneği ile farklılık gösterirler. Zararlı uyarılar serbest sinir sonlanmaları ile spinal kord ve en sonunda da santral sinir sistemine iletilir. Afferent iletimde hasar oluşması, sinir sistemine impuls girişinde parsiyel veya total kayba ve dolayısıyla dokunma, sıcaklık ve basınç gibi duyu kaybına neden olur. Anormal nöronal fonksiyonlara yol açan santral değişiklikler için başlangıç noktası sinir hasarıdır. Sinir hasarına yanıt olarak gelişen duyu kaybı, bazen spontan ağrı, dizestezi, allodini, hiperaljezi, hiperpati gibi semptomlara da yol açabilir ve hasarlı sinirin innervasyon alanındaki hipersensitivite ise hastadaki mevcut duyu kaybını maskeleyebilir. Beyinden inen yollardan salınan serotonin, norepinefrin ve endojen opioidler ağrı modülasyonunda etkili mediyatörlerdendir. Ağrının algılanması limbik sistem aktivasyonu ile mümkün olduğundan, bilişsel yeniden yapılandırma ve stres yönetiminin kronik ağrı semptomlarının azaltılmasındaki etkisi bu mekanizma ile açıklanabilmektedir.^[6]

Omurga cerrahisi ve risk faktörleri

Lumbosakral cerrahi sonrası devam eden ve tekrarlayan radiküler ağrı sıklıkla sinir köklerinin bası altında kalması ile ilişkilendirilir ve cerrahinin tekrarlanması veya spinal kord stimülasyonu ile tedavi edilebilmektedir.^[14] Lumbosakral cerrahiler sonrası kronikleşen ağrı, başarısız bel cerrahisi olarak ta adlandırılır ve medikal, cerrahi, rehabilitasyon ve davranışsal terapileri içeren multidisipliner ağrı yönetimini gerektirmektedir. Bu hastalarda çoğunlukla tekrarlayan operasyonlar, sinir blokları, kortikosteroid enjeksiyonu, fizyoterapi gibi birçok tedavi yöntemlerinin uygulanmasıyla birlikte, hastalarda depresyon, psikolojik ve ekonomik stres, üretkenlik ve iş gücü kaybı, özgüven yitimi gibi komplike problemlere yol açmaktadır. Başarısız bel cerrahisi sendromu nedenleri arasında tekrarlayan veya rezidü disk herniasyonu, spinal sinirler üzerindeki baskının devam etmesi, değişken eklem mobilitesi, eklem hiper mobilitesi, skar oluşumu, depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve spinal muskuler bozukluklar bulunmaktadır. Tekrarlayan disk herniasyonları, spinal stenoz, postoperatif infeksiyon, epidural postoperatif fibrozis, adeziv araknoidit ve sinir hasarı patolojik nedenleridir. Diyabet, otoimmün hastalıklar, periferik vasküler hastalıklar gibi kronik hastalıklar postoperatif kronik ağrı gelişimine yatkınlığı arttırabilir. Başarısız bel cerrahisi sendromu ağrısı çoğunlukla

belde ve bacaklarda yaygın, künt bir ağrıdır, keskin-bıçak saplanır, iğneleyici karakterde de olabilir.

Tekrarlayan omurga operasyonları sonrasında iyileşmeyen ve kronik ağrısı olan hastalar iki gruba ayrılabilir. Tam endikasyonu olmadan ya da endikasyonun çerçevesi geniş tutularak uygulanan cerrahiyle istenilen başarıya ulaşılamamış, veya cerrahi endikasyonu olup, cerrahi sonrası beklenen sonuca ulaşılamamış hastalar birinci grubu oluştururlar. İkinci grupta tamamlanmamış veya yetersiz operasyon geçiren hastalar yer almaktadır. Spinal stenoz varlığında diskin çıkarılması, cerrahinin yanlış seviyeye uygulanması, sekestre olan bir disk fragmanının fark edilmemesi, sinir köklerinin hasara uğratılması başarısız sonuçlara neden olmaktadır. Yukarıdaki komplikasyonlar ve durumlar dışındaki cerrahi sonrası ağrı olgularında ağrı uzmanları, hastanın ağrısına neden olan anatomik yapının yani ağrı jeneratörünün tanımlanması gerektiğini vurgulamaktadırlar. Birçok hastada multipl (çoklu) disk protrüzyonlarının fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle tanımlanamaması nedeniyle, çoğu zaman cerrahlar ağrıya neden olan noktaları saptamakta güçlük çekebilmektedirler. Birden fazla seviyede spinal füzyon varlığı komşu segmentlerde dejenerasyona sebep olabilir. Diğer bir ağrı nedeni kimyasal radikülitir. Herniye olan disk, bağlantılı olduğu sinir kökünde masif inflamasyona neden olur. Ağrıdan sorumlu mediatör TNF α sadece herniye ve protrüde olan diskten değil de aynı zamanda annüler yırtıktan, faset eklemlerden ve spinal stenozdan da salgılanabilmektedir. Ağrı ve inflamasyon dışında, TNF α disk dejenerasyonuna da neden olur. Eğer ağrının nedeni kompresyon değilse, TNF α 'nın neden olduğu inflamasyon ise, cerrahi ağrı nedenini ortadan kaldıramadığı için başarısız olacak hatta yakınmaları ve bölgedeki inflamasyonu daha da arttıracaktır.

Doku hasarı sonrasında gelişen enflamatuvar reaksiyon, operasyon sonrası bir hafta süreyle gelişen immün depresyonuna neden olur. Postoperatif ağrı, santral sinir sistemi ile immün sistem arasındaki bağlantı nedeniyle immün fonksiyonları etkileyen bir durumdur. Cerrahi ile hipotalamopitüiteradrenal aks ve sempatoadrenal aksın aktive olması, immün yanıtın düzenlenmesinde rol alır. Epidural anestezi ile sağlanan afferent nöronal blokaj, postoperatif nöroendokrin stres yanıtını baskıla-

maktadır. Enflamasyonun erken döneminde salınan TNF α perioperatif dönemde artar. IL6 cerrahi sahadan doku hasarının miktarıyla bağlantılı olarak artış gösterir; immün supresyon ve ağrı modülasyonunda görevlidir. Monosit kemotaktik protein- 1 (Kemokin motif ligand 2) (MCP 1 veya diğer adıyla CCL2) sekestre disklerden lokal olarak salınır. Cerrahi stres ve ağrı artmış lenfosit apoptozisine neden olarak postoperatif infeksiyöz komplikasyonlar için risk yaratabilmektedir. Monosit aktivasyonu ve monosit fenotip değişiklikleri ile ilişkili dolaşımdaki sitokinler, sistemik opioid tedavisi ile karşılaştırıldığında epidural analjezi yönteminden etkilenmemektedir; ancak epidural analjezi lenfosit dağılımını etkilemektedir; postoperatif B hücreleri ve CD4/CD8 oranını arttırıp Natural Killer hücrelerini azaltmaktadır. Bu nedenle epidural analjezi, hastalarda sistemik immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir yöntemdir.

Santral sinir sisteminin glial hücreleri mikroglia ve astrositler kronik ağrı gelişimi ve yönetiminde rol alan hücrelerdir.^[15] Astrositler sinaplarla yakın iletişim içindedirler, 4 ile 6 nöronal gövdeyi sarabilme ve yaklaşık 300 ile 600 nöronal dendrit ile iletişim halinde olma kapasitesine sahip olmalarından dolayı, sinir hasarı sonrası astrosit reaksiyonu gelişiminin kronik ağrı gelişiminde mikroglial reaksiyondan daha etkili olduğu bilinmektedir.^[16] Aktive olan astrositler, spinal korddan proinflamatuvar sitokinler interlökin 1 β (IL-1 β) ve kemokinleri (MCP-1/CCL2) salgılayarak kronik ağrı sürecini uzatırlar. IL-1 β spinal kordda eksitatuvar sinaptik iletimi güçlendirip inhibitör sinaptik iletimi inhibe ederek sinaptik iletimi düzenler. IL-1 β aktivasyonu astrositlerden matrix metalloprotease-2 (MMP-2) ve c-Jun N-terminal kinase (JNK) gibi moleküllerin salınımına yol açar ve bu moleküller MCP-1 ekspresyonuna neden olur. MCP-1, medulla spinalisin dorsal kök hücrelerinde NMDA reseptörlerini direkt olarak aktive ederek ağrı sensitivitesini arttırır. IL-1 β , JNK, MCP-1 veya MMP-2 sinyallerinin farmakolojik olarak inhibe edilmesi enflamatuvar ve nöropatik ağrının sonlandırılmasında etkili olabilecek tedavi seçenekleridir. NMDA reseptör antagonistleri selektif serotonin/norepinefrin reuptake inhibitörleri, opioid analjezikler ve sodyum kanal blokerleri gibi nörotransmitter iletimini bloke ederek kronik ağrıyı durdurmaya çalışan tedavi yöntemleri kısa süreli ra-

hatlama sağlarlar ve yan etkileri kullanımlarını sınırlar. Astrositlerde spesifik sinyal yollarının düzenlenmesi gibi nöronal olmayan yaklaşımlar kronik ağrı yönetiminde yeni tedavi yöntemlerine öncülük etmektedir.^[15]

Bel ve omurgadaki patolojiler bir bakıma daha önce belirttiğimiz ağrı jeneratörünün yakıtını oluşturan faktörlerdir. Hem ağrı algısının ve modülasyonunun merkezinde yer alan omuriliğe bu kadar yakın bölgede oluşan moleküler düzeydeki bu değişiklikler ağrının daha şiddetli ve dayanılmaz olarak algılanmasına yol açabilir.

Cerrahi sonrasında süreklilik gösteren ağrı, bireylerin fiziksel, emosyonel, sosyal, ailesel ve profesyonel hayatlarını etkilemek suretiyle yaşam kalitelerini ciddi oranda azaltmaktadır. Uykusuzluk ve depresyon sıklıkla ağrı semptomlarına eşlik etmektedir.^[17]

Omurga cerrahisi sonrası kronik ağrı gelişimi önlenebilir mi? Girişimsel tedaviler, medikal tedavi, gelecekteki olası tedavi önerileri

Postoperatif ağrı yönetiminin önemi ve yeni tedaviler

Omurga cerrahisi sonrası ağrı kontrolü; taşikardi, hipertansiyon, miyokard iskemisi, alveolar ventilasyonda azalma ve kötü yara iyileşmesi gibi olumsuz sonuçlardan kaçınılması amacıyla, önem kazanmaktadır.

Analjeziklere yanıtızsız nöropatik ağrıda, tramadolün morfinle birlikte kullanımının abdominal cerrahi sonrası yararlı olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır ancak NMDA reseptör antagonistlerinin uzun dönemde analjezik etkinlikleri hayal kırıcıdır. Hayvan deneylerinde sinir hasarının, mü reseptörlerini *down* regüle ettiği ve opioid etkinliğini spinal seviyede düşürdüğü gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan kısa süreli çalışmalarda bu etkilere benzer sonuçlarla birlikte opioidlerin nöropatik ağrı duyarlılığını azalttığı yönündedir.^[1] Opioid analjezide kullanılan en etkili ilaç morfindir.

Akut ağrı alevlenmeleri, nöral sensitizasyon ve periferik ve santral mediatörlerin salınımına yol açar. Moleküler mekanizmaların keşfedilmesi, postoperatif ağrı tedavisinde multimodal analjezi ve yeni

farmakolojik ajanların geliştirilmesine yol açmıştır. Yeni farmakolojik ajanlardan bazıları uzun salınımlı epidural morfin, kapsaisin, ketamin, gabapentin, pregabalın, deksmedetimidin ve tapentadol gibi analjezik adjuvanları içermektedir.^[18] İntranasal, rejyonel, transdermal ve pulmoner gibi yeni geliştirilen PCA modları dikkat çekici gelişmelerdir. NSAİİ'lerin, İV morfin PCA ile kombine edildiğinde; sedasyon, bulantı, kusma, kaşıntı, konstipasyon ve taşiflaksi gibi yan etkilerinin morfin'in PCA'de tek ajan olarak kullanımına göre azaldığı belirlenmiştir.^[19]

Uzun salınımlı epidural morfin

Postoperatif ağrı üzerine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunun amacı, cerrahi sahada lokal olarak uzun süreli ağrı kontrolü sağlayabilecek nitelikte bir ajan yaratmaktır. Yeni ilaç; tek doz, lomber epiduralden yapılan, uzun salınımlı morfin (EREM) DepoDur yeni bir basamak olabilir. Bu ürün 48 saat süreyle opioidlerin yüksek sistemik konsantrasyonları olmadan uzun süreli analjezi sağlamada daha iyi hasta aktivitesi sonuçlarıyla etkili olabilmektedir.^[18]

Iontopheretic transdermal fentanil (ITS)

PCA etkinliğinin ve hasta memnuniyetinin yüksek olması nedeniyle sıklıkla tercih edilmesine rağmen, kontinü İV uygulamanın programlama hatalarına yol açabilmesi, hastanın mobilizasyonunun engellemesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Fentanil ITS, fentanil'in iyontoporetik teknoloji kullanılarak, deride düşük yoğunlukta elektriksel alan yaratılması ile fentanilin emiliminin sağlandığı; yeni, non invaziv, önceden programlanabilen bir uygulama şeklidir. Panchal ve ark.nın^[20] yaptığı bir çalışmada postoperatif ağrı tedavisinde fentanil ITS ve İV morfin PCA kullanımı analjezik etkileri bakımından karşılaştırılmış ve fentanil ITS daha etkili bulunmuştur. Bu uygulamanın olası yan etkileri ise İV opioid uygulamalarıyla benzer olmakla birlikte; deride hipersensitivite, kızarıklık ve hiperpigmentasyondur.

Analjezik adjuvanlar

Postoperatif ağrı yönetiminde, birlikte kullanımları halinde, opioid dozu azaltılarak yan etkilerinden kaçınılması amacıyla geliştirilen adjuvanlardan biri olan kapsaisin, TRPV-1 agonisti olarak et-

kili olan non narkotik bir ajandır. TRPV reseptörleri enflamasyon durumunda kayda değer bir azalma gösteren ve periferik miyelinsiz C liflerinde bulunan bir reseptördür. TRPV reseptörleri uyarıldıklarında yüksek duyarlılıkta impulslar ve substans P salınımına yol açarlar. Kapsaisin varlığında, devamlı substans P salınımı, kapsaisinin tüketilmesine ve C liflerinin aktivasyonunda azalmaya neden olur. Kapsaisin'in İV formu postoperatif nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır ve kullanımını sınırlayan tek durum kapsaisine karşı hipersensitivite gelişimidir.

NMDA reseptör antagonisti olarak görev yapan ketamin perioperatif ağrı tedavisinde kullanılan diğer bir yardımcı ajandır. Subanestezi dozda kullanımı cerrahi insizyon, doku hasarı veya perioperatif opioid kullanımı ile gelişen santral sensitizasyon üzerinde etkilidir. Ketamin'in subanestezi dozlarında opioid bağımlı kişilerde ağrı kontrolü sağlamak amacıyla kullanımına ilişkin yeni yaklaşımlar dikkat çekicidir. Yüksek dozda opioid kullanan hastalarda opioidde bağıli hiperaljezi gelişimini engellemek üzere kullanımı söz konusudur. Baş dönmesi, bulantı, kusma, halüsinasyonlar ve kötü rüyalar kullanımını sınırlamaktadır.

Selektif antiepileptikler ve antidepresanlar koanaljezikler olarak tedavide sıklıkla kullanılmaktadır. Amitriptilin, karbamazepin, gabapentin ve tramadol etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Na kanal blokerleri, hasarlı primer afferent liflerindeki Na kanallarında mevcut olan patolojiye bağıli üretilen ektojik uyarıları azaltır. Karbamazepin, oksikarbamazepin, lamotrijin, lidokain, meksiletin, flekainid, tokainid, topiramid ve zonisamid bu amaçla kullanılmaktadır. Trisiklik antidepresanlar ve SSRI ların antikolinerjik yan etkileri, ajitasyon, anksiyete ve uykusuzluk gibi istenmeyen etkilerinin gözönünde bulundurulması gerekmektedir. Antiepileptik ajanların nöropatik ağrının yanıcı ve delici semptomları üzerinde olumlu etkileri bulunmaktadır. Bu ilaçlar, santral ağrı yollarındaki voltaj kapılı ve ligand kapılı kalsiyum ve sodyum kanalları üzerinden GABA ve diğer eksitatuvar aminoasitlerin inhibisyonu ile etki gösterirler. Karbamazepin Na kanal blokajı üzerinden etki gösteren birinci jenerasyon bir antiepileptiktir. Özellikle trigeminal nevralgide yüksek oranda etkinliği kanıtlanan bir ajandır

ancak aşırı sedasyon ve ataksi sık görülen yan etkileridir. Nadiren aplastik anemi görülebilmektedir ve kullanımı sırasında hepatik ve hematolojik yakın takip gerektirmektedir. Gabapentin nöropatik ağrının birçok formunda etkinliği gösterilmiş ikinci jenerasyon bir antiepileptiktir. Sinir hasarı sonrası, sensoriyal nöronlarda yüksek miktarda eksprese olan voltaj kapılı Ca kanallarının alfa 2 delta subünitesinden etki göstermektedir. Somnolans, baş dönmesi, ataksi, yorgunluk, nistagmus ve kilo alımı gibi yan etkileri bulunmaktadır. Pregabalin güvenli ve iyi tolere edilebilen yeni bir ajandır. Voltaj kapılı Ca kanallarının alfa 2 delta subünitesine bağlanarak nöronal Ca akışını azaltır, glutamat salınımını düşürür ve alfa amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionat reseptörlerini azaltır. Hızlı etki başlangıcı, %90'a yakın oral biyoyararlanımı ile toleransı yüksek bir ilaçtır. Baş dönmesi, somnolans ve ataksi gibi SSS yan etkileri yaşlılarda gösterilmiştir. Periferik ödemele kilo alımı da yan etkileri arasındadır. Lamotrijin de Na kanal blokajı üzerinden presinaptik glutamat salınımını bloke eden ikinci jenerasyon antiepileptiklerdendir. Lignocaine, kapsaisin, klonidin, amitriptilin ve ketaminin bölgesel olarak nöropatik ağrı tedavisinde kullanımı söz konusudur.

Antiepileptiklerden gabapentin, presinaptik voltaj kapılı Ca kanallarının alfa 2 delta subünitesine bağlanarak Ca akışını inhibe ederek, ağrı yollarında görevli nörotransmitterlerin salınımını önler. Perioperatif hazırlık döneminde gabapentin ve yapısal analogu pregabalin kullanımı ile ilgili son yıllarda yapılan birçok çalışmada, opioid ihtiyacının ve postoperatif ağrı skorlarının azaldığı gösterilmiştir. Perioperatif dönemde operasyondan 1-2 saat önce verilen tek doz 300 mg-1200 mg gabapentinin, opioid gereksinimini ilk 24 saatte %20 ile 62 oranında azalttığı gösterilmiştir.^[21]

Bir gabapentin derivesi olan pregabalinin analjezik, anksiyolitik, sedatif ve opioid gereksinimini azaltıcı etkileri nedeniyle yakın zamanda üzerinde çokça durulan adjuvanlardandır. Bazı çalışmalarda postoperatif ağrı dahil akut ağrıda önemli bir analjezik etkisi görülmemekteyken diğer birçok çalışmada akut ağrı kontrolünde sedatif ve opioid gereksinimini azaltıcı etkisinden bahsedilmektedir.^[18] *Pregabalin*; opioid gereksinimini azaltması, opioid toleransını düşürücü etkisi, opioid analjezi kalitesini artırır

ması, solunum depresyonunu azaltıcı etkileri, anksiyete kontrolü sağlaması nedeniyle, postoperatif ağrı kontrolünde etkileyici bir ajan gibi görünmektedir.

Deksmedetomidin, yüksek selektif santral alfa 2 agonisti, İV olarak 0.5-2 mg/kg dozda kullanıldığında santral sempatik yanıtı baskılayarak sedatif, proanestetik ve proanaljezik etki ortaya çıkarmaktadır. Opioid ilişkili kas rijiditesini azaltır, postoperatif titremeyi azaltır, solunum depresyonu yapıcı etkileri minimaldir ve hemodinamik stabilizasyon sağlamaktadır. Adjuvan olarak kullanımında, postoperatif morfin gereksinimini azalttığına dair birçok yayın bulunmaktadır. Dholakia ve ark.^[22] yaptıkları bir çalışmada İV morfin PCA ile birlikte deksmedetomidin kullanıldığında, hastalarda morfin gereksinimini önemli miktarda azalttığını, daha az bulantı ve kusmaya neden olduğunu, daha az sedasyon ve hemodinamik değişikliğe yol açtığını göstermişlerdir.

Perioperatif farmakoterapide diğer yeni yaklaşımlar

Lokal anesteziklerin etkilerinin uzatılabilmesi için lipozom veya polimer kapsül ile kaplanması söz konusudur. Sıklıkla, bupivakain olmak üzere mepivakain, ropivakain, lidokain ve prilokain'in lipozomlar veya polimer mikrokürelere yüklenmesi gelecek yıllarda birçok ağrı üzerine çalışan araştırmacının üzerinde yoğunlaşacağı yeni yaklaşımlar arasında yer almaktadır.

Prostaglandin sentezinin periferik blokajına ek olarak COX-2'nin santral inhibisyonunun, nosisepsiyonun düzenlenmesinde önemli etkileri bulunmaktadır. Nonspesifik NSAİİ'nin perioperatif hazırlık döneminde platelet disfonksiyonu yapıcı etkileri ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle tercih edilmemesi nedeniyle, COX-2 inhibitörleri daha güvenli ajanlar olarak kullanılmaktadır. Kısa süreli olarak ve etkili olduğu en düşük dozda kullanımlarıyla, önemli derecede toksisiteye yol açmadan analjezi kalitesini arttırmaktadırlar. Asetaminofen'in spinal kord düzeyinde nörotransmisyonu NMDA, substans P ve nitrikoksit yolları üzerinden antagonize ettiği ve hayvan modellerinde COX-3 inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir.^[23] ABD ve Avrupa'da geliştirilen mannitolde çözünen 10 mg'lık İV formunun 5-10 dk'da etkisi başlamaktadır ve 1-2 saatte pik

yapmaktadır. Ciddi ağrı semptomlarının giderilmesinde tek bir ajanın kullanılmasıyla istenilen sonuca ulaşılması güç olduğu için, asetaminofen'in nonsteroid bir ajanla kombine edilmesi, opioid gereksinimini %40 ile %50 oranında azaltmaktadır.

Klonidin, neostigmin, tapendalol ve adenozin non opioid analjezik adjuvan olarak klinik etkinlikleri araştırılan yeni ajanlardandır.

Yeni PCA teknikleri

Hasta kontrollü rejyonel analjezi (PCRA), sistemik opioid ihtiyacı olmadan efektif postoperatif ağrı kontrolü sağlayan birçok teknik içermektedir. Önceden programlanan dozlarda lokal anestezi madde, sıklıkla bir opioid ile kombine edilerek kateter yardımıyla cerrahinin uygulandığı yere göre; insizyonel, intraartiküler, perinöral, intranasal veya transpulmoner olarak verilebilmektedir. *Aerosol lipozom enkapsüle fentanil*; yeni çalışılan hızlı etki başlangıçlı akut ağrı atakları sırasında kullanılan inhalasyon formudur. Hastalar her ağrı atağı için uygun tedavi dozunu ayarlayabilirler, etki başlangıcı hızlıdır ve uzun süreli analjezi sağlayabilmektedir ancak klinik kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

İnvaziv teknikler

Spinal kord stimülasyonunun, lomber ve servikal spinal cerrahi sonrası periferik sinir hasarına bağlı bacak ve ayak ağrısında etkinliğiyle ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır.^[2,10] Spinal kord stimülasyonu; reoperasyon, dorsal kök ganglionektomi, radyofrekans faset denervasyonu ile karşılaştırıldığında ağrı yönetiminde daha yüksek başarı, nörolojik fonksiyonlar ve yaşam kalitesinde artış sağlamaktadır.^[2] Spinal kord stimülasyonu uygulananlarda tedavi başarısı da daha yüksektir.

Cerrahi hastalarında ağrı yönetiminde yeni tedavi yöntemleri denenmektedir. Periferik sinir stimülasyonu, beyin derin bölgeleri ve korteksin stimülasyonu kronik refrakter ağrı tedavisinde denenmektedir. Kanabinoidlerin henüz sınırlı yararı gösterilebilmiştir. Hayvan modellerinde intatekal olarak IL 10'u kodlayan *adeno associated viral vector* uygulanması başarılı sonuçlar sunmaktadır.

Spinal cerrahi uygulamaları teknolojik ilerlemele-

re ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere paralel olarak hızla artan sayıda uygulanmaktadır. Tüm bu gelişmelere paralel olarak anestezi ve postoperatif analjezi uygulamalarında da çok sayıda alternatifler ortaya çıkmaktadır. Önemli olan hasta, cerrahi ekip anestezi ekibi ve algoloji ekibinin iyi bir iletişim kurarak operasyon öncesinden itibaren, gereken planlamayı yapıp bu aşamadan itibaren postoperatif analjezinin uygulanmaya başlanmasıdır. Hastanın ve hastayla ilgilenen tüm ekibin de konforu açısından, preemp-tif, preventif, multimodal, dengeli ya da hasta kontrol-lü analjezinin eldeki imkanlara, hastanın klinik durumuna, uygulanan operasyonun büyüklüğüne göre, yerinde ve zamanında başlatılıp aksatılmadan uygulanmasıdır. Tüm bunlar sağlandığında günümü-zümüz cerrahi ve anestezi uygulamalarının en önemli amaçları arasında yer alan morbiditenin, hastane ya-tış süresinin, maliyetin, postoperatif komplikasyon oranlarının azalması ile ilgili olarak olumlu neticeler elde etmek mümkün olacaktır.

Sonuç olarak, son yıllarda omurga cerrahisi ve di-ğer cerrahiler sonrasındaki, ağrı çalışmaları, preven-tif analjezi üzerinde yoğunlaşmaktadır. Başarı sağ-lanabilmesi için efektif analjezinin mümkün oldu-ğu kadar erken başlatılması ve postoperatif periyod-da- akut enflamatuvar süreçte santral sensitizasyo-nun önlenmesi için etkili bir şekilde ve yeterli sü-rede devam edilmesi görüşü yaygınlık kazanmıştır. Postoperatif ağrı kontrolü sağlanmasında çok uzak olmayan bir gelecekte ise genetik bilimin ışığı altın-da kişiye spesifik tedavi kavramı yaygınlaşacak gibi görünmektedir.

Kaynaklar

- Hughey AB, Lesniak MS, Ansari SA, Roth S. What will anesthesiologists be anesthetizing? Trends in neurosurgical procedure usage. *Anesth Analg* 2010;110(6):1686-97.
- Klimek M, Ubben JF, Ammann J, Borner U, Klein J, Verbrugge SJ. Pain in neurosurgically treated patients: a prospective observational study. *J Neurosurg* 2006;104(3):350-9.
- Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Ann Pharmacother* 2001;35(5):557-9.
- Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000;60(5):1029-52.
- Akkaya T, Ozkan D. Chronic post-surgical pain. *Agri* 2009;21(1):1-9.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006;367(9522):1618-25.
- King JS. Dexamethasone--a helpful adjunct in management after lumbar discectomy. *Neurosurgery* 1984;14(6):697-700.
- Wong GT, Yuen VM, Chow BF, Irwin MG. Persistent pain in patients following scoliosis surgery. *Eur Spine J* 2007;16(10):1551-6.
- Shipton E. Post-surgical neuropathic pain. *ANZ J Surg* 2008;78(7):548-55.
- Jaffe RA, Samuels SI. *Anesthesiologist's manual of surgical procedures*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 401-30.
- Urban MK, Ya Deau JT, Wukovits B, Lipnitsky JY. Ketamine as an adjunct to postoperative pain management in opioid tolerant patients after spinal fusions: a prospective randomized trial. *HSS J* 2008;4(1):62-5.
- Manchikanti L, Singh V, Cash KA, Pampati V, Datta S. Management of pain of post lumbar surgery syndrome: one-year results of a randomized, double-blind, active controlled trial of fluoroscopic caudal epidural injections. *Pain Physician* 2010;13(6):509-21.
- Pöpping DM, Zahn PK, Van Aken HK, Dasch B, Boche R, Pogatzki-Zahn EM. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth* 2008;101(6):832-40.
- North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 2005;56(1):98-107.
- Bernard JM, Surbled M, Lagarde D, Trennec A. Analgesia after surgery of the spine in adults and adolescents. *Cah Anesthesiol* 1995;43(6):557-64.
- Gao YJ, Ji RR. Targeting astrocyte signaling for chronic pain. *Neurotherapeutics* 2010;7(4):482-93.
- Puolakka K, Ylinen J, Neva MH, Kautiainen H, Häkkinen A. Risk factors for back pain-related loss of working time after surgery for lumbar disc herniation: a 5-year follow-up study. *Eur Spine J* 2008;17(3):386-92.
- Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in post-operative pain management. *Yale J Biol Med* 2010;83(1):11-25.
- Jirattanaphochai K, Jung S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for postoperative pain management after lumbar spine surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurosurg Spine* 2008;9(1):22-31.
- Panchal SJ, Damaraju CV, Nelson WW, Hewitt DJ, Schein JR. System-related events and analgesic gaps during postoperative pain management with the fentanyl iontophoretic transdermal system and morphine intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2007;105(5):1437-41.
- Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007;104(6):1545-56.
- Dholakia C, Beverstein G, Garren M, Nemergut C, Bonczyk J, Gould JC. The impact of perioperative dexmedetomidine infusion on postoperative narcotic use and duration of stay after laparoscopic bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2007;11(11):1556-9.
- Piletta P, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49:350-4.