



TÜRK ALGOLOJİ (AĞRI) DERNEĞİ'NİN YAYIN ORGANIDIR
THE JOURNAL OF THE TURKISH SOCIETY OF ALGOLOGY

BÜLTEN 2017-1

Opioid kullanımına bağlı yan etkiler ve tedavileri

Haktan KARAMAN

Opioidlerin Yan Etki Yönetim Prensipleri

Opioidlere bağlı yan etkiler yaygındır ve bu yan etkiler önceden tahmin edilebilir özelliktedirler. Opioid yan etkileri, ortaya çıkması durumunda agresif bir biçimde tedavi edilmeyi gerektirecek kadar önemli olabilirler. Kanser hastalarında nadiren tek başına sadece ağrı tedavisi yapıldığı için yan etkilerin diğer tedavilere veya kanserin kendisine de ait olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Hastanın ve ailesinin opioidlerin yan etkileri ve yan etkilerle nasıl başa çıkacağı konusunda eğitimi başarı için esastır. Ayrıca hasta ve ailesi toksisite ve ilaçların saklama koşulları gibi konularda da bilgilendirilmeleri önemlidir. Opioidlerle tedavi başlangıcında sıkça iletişim ve hatta mümkünse 7/24 ulaşılabilirlik çok önemlidir.^[1]

Opioidler, hatırı sayılır sayıda hastada yan etkilerinden dolayı etkin dozda kullanılamayabilirler. Opioidlerin yan etkileri, hastaların zaten bozulmuş olan yaşam kalitesini daha da kötüleştirebilirler. Neyse ki, uzun süreli kullanımda opioidlerin "konstipasyon" dışındaki birçok yan etkisine karşı tolerans gelişmektedir. Opioidlerin yan etkilerinden kaçınmak için düşük dozla ve yavaş titrasyonla başlamak akıllıca bir yaklaşım olacaktır. Çünkü opioidlerin kullanımına yüksek dozla ve hızlı titrasyonla başlamak yan etki sıklığını ve şiddetini artıracaktır.^[2,3]

Uzun süreli opioid kullanımında sedasyon ya da solunum depresyonu daha az gözlenirken, deliryum ve miyoklonus gibi santral sinir sisteminin nöroeksita-

Editörden...

Kıymetli Meslektaşlarımız.....

Dünyada ve ülkemizde yaşanan tüm olumsuzluklara karşın Algoloji (ağrı tedavisi) açısından akademik olarak son derece verimli ve başarılı bir yılı geride bıraktık.

Son yıllarda ülkemizde farklı etkinlik süre ve yapılarına sahip opioidlerin sayısı giderek artmakta; ancak opioid tedavisinden fayda görecektir kanser ve kanser dışı ağrı çeken hastalar halen yeterli tedaviyi alamamakta. Bu noktada bizlerin görevi öğrenciden, hekime, halka, medyaya konu ile ilgili doğru ve etik bilgilendirmeyi yapmak.

Bu bilinç ile yola çıkarak 2017 Bültenlerimizi yine opioid kullanım yollarına ayırdık.

Prof. Dr. Gül Köknel Talu
Ağrı Dergisi Editörü

Ağrı Dergisi Editörü İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, İstanbul

tuar yan etkileri daha sıklıkla ortaya çıkabildiği bilinmelidir.^[4]

Opioidlere Bağlı Sık Görülen Yan Etkiler

Kabızlık

Kabızlık yaşlı hastalarda ve kadınlarda daha sık görülür, prevelansı en fazla olan yan etkidir ve maalesef opioid kullanımı süresince tolerans gelişmez. Kanser ağrısı nedeni ile oral morfin kullanan hastalarda bu oran %40–95, transdermal fentanil kullanımında %19–33, hidromorfonda %17 iken; tramadole bağlı konstipasyon oranı oldukça düşüktür. Oral yoldan verilen opioidler daha fazla konstipasyona yol açar. Kabızlık, abdominal ağrı/distansiyon, bulantı ve iştahsızlığın nedeni olabilir veya birlikte olabilir. Konstipasyon gelişimi için olası sebeplere sahip olan yaşlı hastalarda veya diğer hastalarda konstipasyon gelişiminden önce rutin olarak barsak rejiminin başlanması önerilir. Tedavi edilmeyen kabızlık intestinal obstrüksiyona ve ileusa neden olabildiği için mutlaka önlemelidir.^[5,6]

Koruyucu önlemler

- Profilaktik ilaçlar kullanılabilir;
 - Stimulan laksatifler ± Dışkı yumuşatıcılar [senna±dukozat]
 - Polietilen glikol saşe (ozmotik laksatif)
- Opioid dozu artırılacağı zaman laksatif dozu da artırılmalıdır.
- Yeterli sıvı alımı sağlanmalıdır.
- Günlük diyetle yeterli lifli gıdalar alımı önerilse de, tıbbi lif alımı hem etkisizdir hem de önerilmez.
- İyi hidrate hastalarda dışkı yumuşatıcılar tek başına işe yaramazlar.
- Eğer mümkünse “egzersiz”^[1]

Eğer kabızlık gelişmişse;

- Kabızlığın neden ve şiddeti değerlendirilmelidir.

- İntestinal obstrüksiyon dışlanmalıdır.
- Dışkı yumuşatıcıları/laksatifler titre edilmelidir.
- Opioid dozlarını azaltmak için adjuvan analjezikler düşünülmelidir.^[1]

Eğer kabızlık inatçıysa;

- Kabızlığın nedeni ve şiddeti yeniden değerlendirilmeli, obstrüksiyonun olup olmadığı ekarte edilmelidir.
- Magnezyum hidroksit, bisakodil, laktuloz, sorbitol gibi ilaçlar kullanılabilir. İhtiyaç halinde, magnezyum sitrat, polietilen glikol kullanılabilir.
- Bt enema kullanılabilir.
- Prokinetik ajan (metoklopramid gibi) kullanılabilir.
- Eğer ileri derecede hasta bireylerde opioide bağlı kabızlıkta bu tedavilere yanıt yeterli değilse 0.15 mg/kg/gün metilnaltrekson SC verilebilir.
- İnatçı konstipasyonda fentanil veya metadon rotasyonu düşünülebilir.
- Girişimsel ağrı tedavisi yöntemlerine başvurulabilir.
- Metilnaltrekson ve naltrekson; kan beyin bariyerini geçmeyen bir opioid antagonistidir. SC verildiğinde opioid çekilmesine neden olmadan etkili olabileceğini düşündürmektedir (Ülkemizde yok).^[1]

Bulantı–Kusma^[1,7]

Bulantı-kusma opioid tedavisinin başlangıcında nadir değildir (hastaların 1/3–2/3’ünde). Tipik olarak günler haftalar içinde bu etkiye karşı tolerans gelişir. Oral morfin kullanan hastaların %15–30’unda bulantı görülmektedir.

Koruyucu önlemler

- Hastanın barsak hareketlerinin olduğundan emin olunmalıdır.
- Öyküsünde opioidlere bağlı bulantısı olanlara başlangıçta anti-emetik verilmesi önemlidir.

Ağrı Bülteni / Haberleşme

Türk Algoloji (Ağrı) Derneği Yayın Komisyonu Sorumlusu ve Ağrı Dergisi Editörü – Dr. Gül Köknel Talu
Türk Algoloji (Ağrı) Derneği Yayın Komisyonu Sorumlusu – Dr. Gül Köknel Talu, Dr. Ruhiye Reisli

Türk Algoloji (Ağrı) Derneği Yönetim Kurulu Üyeleri

Dr. N. Süleyman Özyalçın (Başkan), Dr. Sema Tuncer Uzun, Dr. Osman Nuri Aydın,
Dr. E. Levent İnan, Dr. T. Hayri Özbek, Dr. Kenan Akgün, Dr. G. Enver Özgencil

Eğer bulantı geliştirse;

- Bulantıya sebep olabilecek diğer nedenler gözden geçirilmelidir.
- Proklorperazin, metoklopramid veya haloperidol kullanılabilir. Bu ilaçlara bağlı gelişebilecek ekstrapiramidal yan etkilere dikkat edilmelidir.
- Parasempatolitik etkili bir alkaloid olan skopolamin (kısa etki süreli), şiddetli olmayan bulantılarda düşünülebilir.
- Bir serotonin antagonisti (ondansetron, granistron gibi) eklenebilir, ancak konstipasyon gelişimine dikkat edilmelidir.
- Deksametazon kullanılabilir.
- Özellikle barsak obstrüksiyonu olanlarda olanzapin tercih edilebilir.
- Opioid kaynaklı bulantıya sürekli kullanım sonunda tolerans gelişir. Eğer bulantı bir haftadan fazla sürerse, bulantı ve kusmanın şiddeti ve olası diğer nedenleri yeniden değerlendirilmelidir.
- Opioid rotasyonunu denemelidir.

Kaşıntı

Kaşıntı opioidlerin oral kullanımlarında (%2–10) daha az görülürken, nöroaksiyel uygulamalarında ise daha sık görülen bir yan etkidir (epidural %8.5, intratekal %46). Ancak bazen şiddetli kaşıntı tek başına ilaç sonlandırılmasına yeterli olabilir.^[8]

Eğer kaşıntı gelişirse;

- Olası diğer nedenleri gözden geçirilmelidir.
- Eğer kaşıntı ürtiker, raş ile beraberse gerçek alerji olabileceği düşünülmeli ve opioid kullanımını yeniden gözden geçirilmelidir.
- Difenhidramin ve prometazin gibi anti allerjik ajanlar kullanılabilir.

Eğer kaşıntı ısrar ederse;

- Semptomatik tedavi başarısız olursa opioid rotasyonunu denemelidir.
- Nalbufin gibi bir agonist-antagonist bir ajan denenebilir.
- Analjezik etkinlik kaybolmayacak şekilde naloksan titrasyonu uygulanabilir.^[1]

İdrar Retansiyonu

İdrar retansiyonu opioid tedavisinin ilk günlerinde görülen ve toleransın birkaç gün içinde geliştiği bir yan etkisidir. İntratekal kullanımda, intravenöz ve intramusküler kullanıma göre daha sık kaşıntı görül-

mektedir. Kodein, tramadol ve oksikodonda bu olasılık düşüktür. Rahatsız edici idrar retansiyonu gelişmiş ise düşük doz iv naloksan yararlı olabilir.^[9]

Solunum Depresyonu

Başlangıç opioid dozu çok yüksek ise, opioidler çok hızlı titre edilirse veya solunumu deprese eden diğer ilaçlarla (benzodiyazepin gibi) beraber kullanılırsa solunum depresyonu görülebilme ihtimali artar. Stabil dozda opioid kullanırken solunum depresyonu gelişirse farklı nedenler araştırılmalıdır. Bu hastalarda hipoksiden önce hiperkarbi olur. Eğer respiratuar problemler ve sedasyon gözlenirse dikkatlice naloksan uygulanabilir. Naloksanın yarı ömrünün opioidlerden kısa olduğunu unutulmamalıdır.

Metadon gibi uzun ömürlü bir opioidi veya dirençli opioid nedenli sedasyonu reverse ederken naloksan bolus yerine infüzyon olarak denemelidir. İnfüzyon esnasında opioidler metabolize olurken ağrının geri dönebileceğini unutulmamalıdır.^[1]

Motor ve Kognitif Bozulma

Çalışmalar iki haftadan uzun süren stabil doz opioid kullanımının, motor ve kognitif fonksiyonu bozmadığını göstermiştir. Ancak analjezikler başlanırken ve titre edilirken dikkatli olunmalıdır.^[1]

Opioidlere Bağlı Kognitif Yan Etkiler

- Somnolans; Uykuya eğilim olarak da adlandırılır. Uyanıklık bozukluğunun en hafif derecesi olarak kabul edilir. Somnolanstaki hastayı kolay uyandırılabilir, sorulan sorulara anlamlı cevaplar verir. Basit sorulara ya da emirlere cevap verebilir, basit hareketleri yapabilir. Örneğin bardağı eline verip "su iç" dediğinizde, su içebilir. Ancak, kendi haline bıraktığınızda yeniden uyuma eğilimindedir.
- Duygu durum değişiklikleri (öfori-disfori)
- Sensöriyel bozukluklar;
 - Görsel ve duyuşal ilizyonlar
 - Halüsinasyonlar
 - Deliryum

Deliryum

- Deliryumun olası diğer nedenleri dışlanmalıdır.
- Diğer nedenler dışlandıktan sonra opioid rotasyonu denemelidir.
- Deliryum olan hastalarda morfinden oksikodona geçilmesiyle %75 düzelleme görülmüştür. Opioid dozunu azaltmak için non opioid ilaçlar eklenme-

li veya artırılmalıdır. Haloperidol, olanzapin veya risperidon kullanılabilir.^[1,10]

Not

- Kognitif yan etkiler geçicidir ve kısa sürelidir.
- Kanser hastalarında görülen kognitif değişiklikler multifaktoriyeldir. Opioid kullanımının, katkıda bulunan (ileri yaş, bilüribin, laktat dehidrogenaz, kreatinin, SSS etkili ilaçlar vs gibi) birçok faktörden sadece birisi olduğu hatırdan çıkarılmamalıdır.

Miyoklonus

Opioide bağlı miyoklonus çok seyrek görülür ve genellikle hafif şiddettedir. Meperidinin nörotoksik metaboliti (normeperidin) miyoklonus oluşturur. Normeperidinin oluşturduğu miyoklonus doz bağımlıdır ve etki mekanizması açık değildir. Belirgin miyoklonus hasta için son derece rahatsız edicidir. Miyoklonus oluşturabilecek diğer etkenler ekarte edildikten sonra,

- Klonazepam
- Valproik asit verilebilir.

Eğer hala devam ediyorsa opioid rotasyonu da bir seçenektir.^[11]

Sedasyon

En sık rastlanan yan etkidir (%90). İlk 24–48 saat içinde ortaya çıkar, sonra tolerans gelişir ve birkaç gün içinde kaybolur. Eğer önemli ve beklenmeyen bir sedasyon gelişirse ve opioid başlanmasından veya önemli doz artışından sonra gelişip ve iki–üç günden fazla ısrar ederse;

- I. SSS, metabolik vs gibi nedenleri dışlanmalıdır.
- II. Pik opioid dozunu düşürmek için sıkça ancak düşük doz opioid verilmelidir.
- III. Eğer ağrı düşük dozlarla elde edilecekse opioid dozunu düşürülmelidir.
- IV. Opioid rotasyonu denenebilir.
- V. Opioid dozunu azaltmak için nonopioid ilaçları düşünülebilir.
- VI. Kafein, metilfenidat, dekstroamfetamin veya modafinil gibi uyarıcıların eklemesi düşünülebilir (gece uykusuzluk yapmamaları için sadece sabah ve öğlen kullanımla sınırlanmalıdır!).

Eğer opioid rotasyonuna ve alınan önlemlere rağmen sedasyon devam ederse;

- I. Sedasyonunun neden ve şiddetini yeniden değerlendirilmelidir.
- II. Opioid dozlarını azaltmak için girişimsel yöntemler düşünülebilir.

Eğer hastalar ağrısından dolayı ileri derecede uyku ihtiyacı çekiyorlarsa, ağrı kontrolü için yapılacak düzenlemeler hastaları derin uykuya sevk edebilir ki bu da sedasyonla karışabilir. Ancak uyku, yorgunluğa bağlı ise bu durumdaki hastaları “çaba sarf ederek” tam olarak uyandırmak mümkündür.^[1,12]

Hormonal yan etkiler

Kronik kanser dışı ağrılar nedeniyle günümüzde uzun süreli opioid kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak opioidlerin kısa süreli kullanımında bilinen ve öngörülen yan etkileri hakkındaki bilgilerimiz, uzun süreli kullanımında oluşan yan etkilere oranla çok daha fazladır. Kronik uzun süreli opioid kullanımı hipogonadizm ile ve azalmış dehidroepiandrosteron sülfat düzeyleri ile ilişkilidir. Eğer hastalar libido azalması, seksüel disfonksiyon ve yorgunluk gibi hormon defektleri gösteriyorlarsa bu açıdan tetkik edilmelidirler.^[4,13,14] Bu konuda şikayeti olmayan hastaları rutin monitorize etmeye gerek yoktur.

İmmün Sisteme Etkileri

Opioidlerin immün sistem üzerine etkisinin olduğu düşünülmektedir. Fentanil ve tramadolun immünesupresif etkisinin morfine göre çok az olduğu bildirilmiştir. Morfin, insan lenfositlerinin rozet oluşumunu inhibe eder. Hayvanlarda NK hücrelerinin sitotoksik etkilerini baskımlarken, implante edilen tümör hücrelerinin büyümesini hızlandırır. İmmünesupresif hastada fentanil ve uygulama yolu olarak da intratekal uygulama tercih edilebilir.^[15,16]

Opioid ilişkili Hiperalezi

Opioid kaynaklı hiperalezi uzun dönem opioid kullanımına bağlı paradoksal bir hiperalezidir. Aşıkâr bir opioid çekilmesi olmadığı hale, hiperalezi veya allodini gibi ağrı sentivitesi şeklinde görülür. Hiperalezide ağrı anatomik olarak lokalize edilemez ve başlangıçtaki ağrıdan nitelik olarak farklıdır. Toleranstan farklı bir durumdur. Opioid nörotoksitesisi veya opioid kaynaklı ağrı hassasiyeti olarak tanımlanır. Şiddetlenen ağrı, artan opioid dozları ile tedavi edilmeye çalışılırsa bir kısır döngü oluşur.^[17,18]

Opioidlere Bağlı Diğer Yan Etkiler

- **Hipotansiyon:** Genellikle histamin deşerjına bağlıdır.

- **Oddi sfinkteri tonusu artması:** Morfinin en sık yan etkisidir.
- **Kserostomi (ağız kuruluğu):** En sık ortaya çıkan yan etkidir. Genellikle ağızın ıslatılması yeterli olmaktadır.
- **Nonkardiyojenik pulmoner ödem:** Overdoz doz opiooid alan kanser hastalarında ve madde bağımlılarında görülür. Enderdir, fakat fatal seyredebilir.

Tolerans

Bir ilacın kronik kullanımına bağlı olarak aynı dozun git gide etkisini yitirmesidir. Opiooid ile indüklenen tolerans, en basit farmakolojik ifade ile doz-yanıt eğrisinde sağa doğru bir kayma olarak açıklanır. Doz artırımının nedeni kanser hastalarında hastalığın ilerlemesine bağlı olarak ağrının artması ve postoperatif ağrı için ise mental depresyon, anksiyete veya önceden var olan ağrılar olabilir.^[4,16]

Analjeziye karşı tolerans gelişimi ile yan etkilere karşı tolerans gelişimi farklıdır. Çoğu yan etkiye karşı oluşan tolerans, analjezik etkiye karşı gelişen toleranstan daha hızlıdır. Genel olarak depresan etkilere karşı tolerans, eksitator etkilere kıyasla daha geç gelişmektedir.^[16]

Tolerans gelişimi aşağıdaki faktörlere bağlı olarak gelişmektedir;

- Doğal tolerans: ilaç dağılım ve metabolizmasındaki bireysel genetik faktörler.
- Farmakokinetik tolerans: dağılım ve metabolizmadaki değişiklikler.
- Farmakodinamik tolerans: reseptör yoğunluğunda ilaca bağlı olarak ortaya çıkan adaptif değişiklikler. Farmakodinamik tolerans, ilaç etkisindeki bir düşüşün farmakokinetik faktörlere dayandırılmadığı fakat onun yerine ilaç etkisi ile sinir sisteminin cevabında oluşan değişikliklerle açıklanabilen bir durumdur. Yani "Opiooid tolerans"ı ile kastedilen, aslında farmakodinamik tolerans'tır.

Tolerans hızı doza, kullanım yoluna ve sıklığına ve tekrarlanan uygulamaların süresine bağlıdır. Analjezik etkinin azalması her zaman tolerans değildir.^[19] Tolerans ile baş etmenin en temel yolu opiooidlerin diğer analjezik ve adjuvan ilaçlarla kombine tedavi olarak uygulanmasıdır. Diğer opiooidlerle çapraz tolerans tam değildir bu yüzden başka bir opioide geçmek mümkündür (opiooid rotasyonu).^[16,20-22]

Fiziksel Bağımlılık

Bir ilacın uzun süre kullanımı sonrasında; ilacın kesilmesi halinde oluşan huzursuzluk, terleme, piloerekسیون, burun akıntısı, esneme, kas ağrıları, midriyazis, titreme ve ateş basması gibi ortaya çıkan tablodur.

Fizyolojik (fiziksel) bağımlılık ilacın normal fizyolojik fonksiyonların devamı için gerektiği zaman görülür. Bu durum kendini çekilme reaksiyonları ile gösterir. Çekilme reaksiyonları genellikle ilaç tarafından oluşturulan fizyolojik etkilerin tersidir (sözgelimi analjezi yerine ağrı, solunum depresyonu yerine hiperventilasyon, öfori yerine disfori gibi).

- Tekrarlanan dozlarda kullanıldığında opiooidlere karşı değişik düzeylerde fiziksel bağımlılık gelişebilir. İlacın kesildiği veya antagonistinin (naloksan veya naltreksan) verildiği durumlarda belirtiler ortaya çıkar. Belirtilerin ortaya çıkışı fiziksel bağımlılığın şiddetine bağlıdır.
- Eksiklik belirtilerinin ortaya çıkmaması için hastanın kullandığı dozu dörtte birden fazla azaltmamalı ve kullanıma birden son verilmemelidir.
- Genel kural olarak kısa etki süreli opiooidlere (meperidin, anileridin gibi) uzun etkili opiooidlere (metadon gibi) göre daha kısa sürede fiziksel bağımlılık geliştirmektedir.^[16]

Psikolojik Bağımlılık-Addiksiyon

Opiooidlere karşı çok şiddetli ilaç kullanma isteği ile belirgin psikik bağımlılık da gelişmektedir. Psikolojik bağımlılık, ilaç kesildiğin zaman hastanın ilaca bağlı oluşan hoşça giden belirtileri aramasıdır.

Bağımlılığa yol açan başlıca neden, hastaya yeterli doz verilmediği için ağrısının sürmesi ve hastanın ilacı "talep etmesidir". Bu durumda ilaç pozitif pekiştirici olmakta, bağımlılık gelişmesi kolaylaşmaktadır. Opiooidler terapötik dozda ve farmakokinetik özelliklerine uygun doz aralıklarında kullanılmalıdır. Böyle kullanıldıklarında hem hastanın ağrısı etkin bir biçimde kontrol altına alınır, hem de bağımlılık gelişmesi olasılığı azalır.^[16]

"Psödoaddiksiyon" idiyopatik opiooid addiksiyonuna benzer şekilde şiddetli ağrılarda yetersiz opiooid verilmesine bağlı gelişen iatrojenik davranış bozukluklarıdır. Bu fenomende ilaç tariflenen miktarın üzerinde alınır. Ayrıca ilaçların erkence tüketimi ve çekilme semptomları da görülebilir. Sonuç olarak yeterli analjezinin sağlanması bu tip davranışları önleyecektir.^[23,24]

Hekimler opioidlerin bağımlılık yapıcı özelliklerinden ürktükleri için tedavide bu ilaçları yeterli doz ve sürede kullanmamaktadır (opiofobi). Oysa addiksiyon opioid kullanan hastaların %0.1'den daha azında gelişmektedir Boston collaborative drug surveillance projesi çerçevesinde opioidler 11.882 hasta üzerinde kullanılmış ve sadece dört hastada bağımlılık geliştiği gözlenmiştir.^[25]

Birçok yazar, opioid analjeziklerle ilaç tedavisinin ağrı tedavisinde önemli rol oynadığını ve kanser dışı ağrı da dahil olmak üzere bütün ağrı tiplerinde ihtiyaç duyulduğu zaman korkmadan göz önünde bulundurulması gerektiğini söylemektedir. DEA; ağrı tedavisinde opioidler en iyi seçenek olduğunda onları yazmasında tereddüt edilmemesi gerektiğini söylemiştir.^[26,27] Tolerans ve fiziksel bağımlılığın görülmesi fizyolojik bir adaptasyondur ve madde kötü kullanımı ve addiksiyon ile aynı kefeye konmamalıdır.^[28] Kısa etkili opioidler tolerans gelişimi için predispozanken, yavaş salınımlı oral preparatların ve transdermal fentanil uygulamalarının yan etki ve addiksiyon açısından oldukça düşük riske sahip oldukları unutulmamalıdır.^[29-31]

Kaynaklar

- Adult Cancer Pain. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1. 2014.
- Argoff CE, Viscusi ER. The use of opioid analgesics for chronic pain: minimizing the risk for harm. *Am J Gastroenterol Suppl* 2014;2(1):3-8.
- Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician* 2008;11(2 Suppl):105-20.
- Eyigör C. Opioidlerin kullanım ilkeleri, yan etki yönetimi ve yeni opioidler. *Ağrı Bülten* 2015;1:1-6.
- Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(5):254-61.
- Grunkemeier DM, Cassara JE, Dalton CB, Drossman DA. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1126-39; quiz 1121-2.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Impact of morphine, fentanyl, oxycodone or codeine on patient consciousness, appetite and thirst when used to treat cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD011056.
- Ganesh A, Maxwell LG. Pathophysiology and management of opioid-induced pruritus. *Drugs* 2007;67(16):2323-33.
- Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008;31(5):373-88.
- Kurita GP, Sjøgren P, Ekholm O, Kaasa S, Loge JH, Poviloniene I, et al. Prevalence and predictors of cognitive dysfunction in opioid-treated patients with cancer: a multinational study. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1297-303.
- Mercadante S. Pathophysiology and treatment of opioid-related myoclonus in cancer patients. *Pain* 1998;74(1):5-9.
- Reissig JE, Rybarczyk AM. Pharmacologic treatment of opioid-induced sedation in chronic pain. *Ann Pharmacother* 2005;39(4):727-31.
- Rhodin A, Stridsberg M, Gordh T. Opioid endocrinopathy: a clinical problem in patients with chronic pain and long-term oral opioid treatment. *Clin J Pain* 2010;26(5):374-80.
- McWilliams K, Simmons C, Laird BJ, Fallon MT. A systematic review of opioid effects on the hypogonadal axis of cancer patients. *Support Care Cancer* 2014;22(6):1699-704.
- Melzack R, Wall P. Ağrı tedavisi el kitabı, Güneş kitabevi, 2006.
- Erdine S. Ağrı, Nobel Tıp Kitabevi, 2000.
- Bekhit MH. Opioid-induced hyperalgesia and tolerance. *Am J Ther* 2010;17:498-510.
- Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain* 2006;7(1):43-8.
- Portenoy RK. Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. *Cancer Surv* 1994;21:49-65.
- DuPen A, Shen D, Ersek M. Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manag Nurs* 2007;8(3):113-21.
- Collin E, Poulain P, Gauvain-Piquard A, Petit G, Pichard-Leandri E. Is disease progression the major factor in morphine 'tolerance' in cancer pain treatment? *Pain* 1993;55(3):319-26.
- Foley K. Changing concepts of tolerance to opioids: what the cancer patient has taught us. In Chapman CR and Foley KM (Eds.), *Current and emerging issues in cancer pain: research and practice*. New York: Raven Press 1993. p. 331-50.
- Weissman DE, Haddox JD. Opioid pseudoaddiction--an iatrogenic syndrome. *Pain* 1989;36(3):363-6.
- Sees KL, Clark HW. Opioid use in the treatment of chronic pain: assessment of addiction. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:257-64.
- Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 1980;302(2):123.
- Fishman SM, Papazian JS, Gonzalez S, Riches PS, Gilson A. Regulating opioid prescribing through prescription monitoring programs: balancing drug diversion and treatment of pain. *Pain Med* 2004;5(3):309-24.
- Drug Enforcement Administration. Physician's manual: An informational outline of the Controlled Substances Act of 1970. US Department of Justice, Washington, DC, 1990.
- Jage J. Opioid tolerance and dependence - do they matter? *Eur J Pain* 2005;9(2):157-62.
- Bruera E, Schoeller T, Wenk R, MacEachern T, Marcelino S, Hanson J, et al. A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(5):348-55.
- Ballyntyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *New Engl J Med* 2003;349:1943-53.
- Breivik H. Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. *Eur J Pain* 2005;9(2):127-30.

Kanser ağrılarında spinal ilaç uygulamaları

Şebnem ATICI

Kanserli hastaların ilerlemiş evrelerinde sürekli ağrı olasılığı %80–90 civarındadır.^[1] Oral tedaviyle ağrıların büyük bir kısmı azaltılabilmektedir. Ancak ilaç dozlarının çok yükseltilmesi gereken veya yüksek dozlarda yan etkilerin tolere edilemediği durumlarda farklı yollarla ağrı azaltılmaya çalışılmaktadır. Sıklıkla kullanılan yöntemlerden birisi spinal alana ilaç uygulamalarıdır.^[2-5]

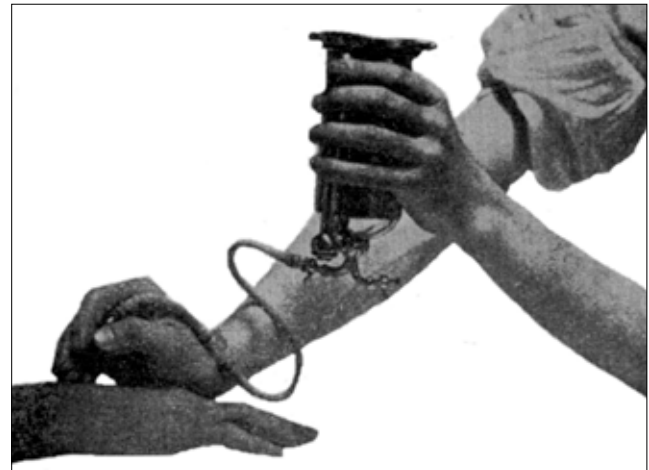
Analjezi için spinal alanın kullanılması August Bier'in 16 Ağustos 1898 tarihinde intratekal kokain uygulamasıyla başlamıştır.^[6] İlaçların kombine kullanımını 1900'de Rudolph Matas kokainin yan etkilerini azaltmak için birlikte morfin kullanarak gündeme getirmiştir.^[7] Matas'ın ilaçların sürekli verilebildiği bir sistem de geliştirdiği bilinmektedir (Şekil 1).^[7] Spinal opioidlerin anestezi uygulamaları dışında analjezi amacıyla ilk kullanımı Kitagawa ve ark.nın, vertebral inflamasyonun azaltılması amacıyla iki hastaya intratekal 10 mg morfin uygulamaları ile gerçekleşmiştir.^[8] Malignansi ağrısının spinal yolla azaltılmasının gösterildiği ilk makale, Wang JK ve ark.nın 1979 yılında sekiz kanserli hastaya ikişer girişim yaparak morfin analjezisinin etkinliğini serum fizyolojik ile karşılaştırdıkları çalışmaları olmuştur.^[9] Bu çalışmanın sonuç bölümünde opioidlerin infüzyon şeklinde uygulanmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Bu tarihten üç yıl sonra sürekli düşük doz morfin infüzyonu uygulaması gerçekleştirilmiştir.^[10] Bugün geliştirilen yeni teknolojik araçlarla sürekli infüzyonların yıllarca uygulanması mümkündür.

Spinal alanda ilaç kullanımı için hasta üzerinde invaziv işlemlerin gerçekleştirilmesi gereklidir. Girişim sırasında veya hastanın kullanımı sürecinde ciddi komplikasyonlar gelişebilir.^[5,11] Bu nedenle sadece hastanın değil aynı zamanda hastanın bakımını üstlenen yakınlarının da yöntem konusunda bilgilendirilmesi önemli ve gereklidir. Hastanın psikolojik durumu iyi çözümlenmiş olmalıdır. Ciddi kognitif bozukluk, kronik alkol ve ilaç kullanımı, aktif psikoz, halsüsilasyon, şiddetli depresyon, deliryum, ciddi uyku bozukluğu, aktif intihar teşebbüsü gibi durumların varlığında yöntem uygulanmamalıdır.^[12,13] Hastada

tıbbi kontrendikasyonlar arasında sayılan koagülopati veya enfeksiyon var ise nedenler araştırılıp tedavi yapıldıktan sonra uygulamaya geçilebilir.^[12]

İlaçlar hem epidural hem de intratekal alan kullanılarak uygulanabilir. Her iki alan da farklı üstünlüklere ve dezavantajlara sahiptir.^[14] Epidural alanda kateter analjezi istenilen dermatoma daha kolay yerleştirilir. Ayrıca dura delinmediği için buna bağlı komplikasyonlar gözlenmez. İntratekal alanda ise kateterin tıkanma riski daha azdır, ilaç uygulaması daha kolay yapılır, daha düşük doz kullanılarak uzun süreli analjezi elde edilebilir. Ancak BOS kaçağı oluşabilmesi ve menenjit riski ciddi dezavantajlarıdır.

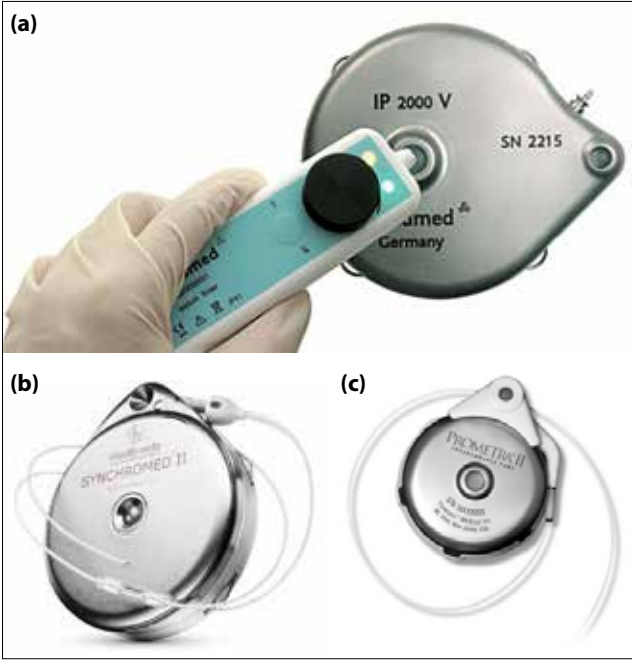
Spinal alana tekrarlayan ilaç uygulamaları için kullanılacak yöntemler, epidural ve spinal kateterler, subkutanöz yerleştirilen port veya pompalardır.^[15] Epidural ve spinal kateterler, tünel açılıp vücuda sabitlenerek haftalarca kullanılabilir. Subkutanöz portlar ise cilt üzerinden yerleştirilen bir bağlantı ile bolus enjeksiyonlar yapılarak veya tek kullanımlık infüzyon pompaları takılarak sürekli infüzyon şeklinde aylarca kullanılabilir (Şekil 2). Tekniğin dezavantajı her bağlantı değişiminde porta takılan iğnenin ağrı yaratması ve her enjeksiyonun enfeksiyon riski taşımasıdır. Pompalar belli bir volümle doldurulurlar (Şekil 3a). Subkutanöz yerleştirilen pompaların bazılarında akım hızı sabittir (Şekil 3b, c). Bazılarının ise akım hızı hem hekim hem de kullanıcı tarafından



Şekil 1. Dr. Rudolph Matas'ın infüzyon cihazı.



Şekil 2. Porta enjeksiyon setinin bağlanması.



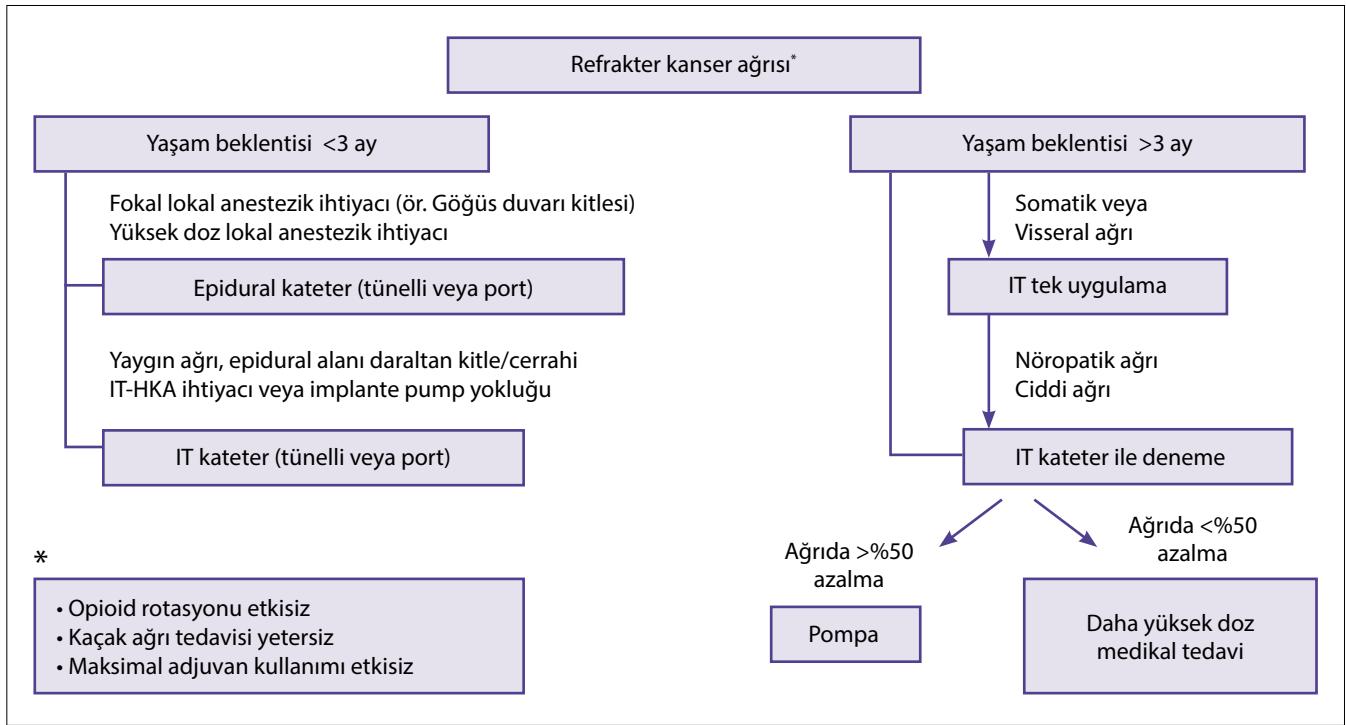
Şekil 3. (a-c) Subkutan yerleştirilen pompa örnekleri.

değiştirilebilecek şekilde tasarlanmıştır.^[16] Enfeksiyon riski portlara göre daha azdır. Pil ömürleri 4-7 yıl arasında değişir. Yeni üretilen pompalara içerdikleri volüm bitmeden 90 gün önce alarm verme özelliği de eklenmiştir. Hem portlar hem de pompalar MR uyumludurlar. Burton ve ark.'ları hangi sistemin hangi hasta için en uygun olduğunu araştırdıkları çalışmalarında, en önemli etkenin hastanın beklenen yaşam süresi olduğunu vurgulamışlardır.^[17] Yaşam süresine ait beklenti üç ay ve üzeri olanlarda pompa düşünülebileceği belirtilmektedir (Şekil 4). Port ya da pompa yerleştirilmeden önce geçici kateterlerle deneme dönemi gerçekleştirilmelidir. Bazı yayınlar hastanın beklenen yaşam süresi 3 aydan kısa ise bu deneme döneminin yapılabileceğini belirtmektedirler.^[18] Bu dönem hastanın uyumun görülmesi, doz ayarlanabilmesi ve bazı yan etkilerin gözlenebil-

mesi açısından önemlidir. Deneme döneminde analjezinin %50 oranında sağlanmış olması yöntemin başarılı olduğunu düşündürmelidir.

Spinal alana uygulanacak ilaç seçenekleri için "Polyanalgesic Consensus Conferanse 2012" kararları alınmıştır.^[12] Bu kararlar 15 Ocak 2007-1 Mart 2011 arasında yayınlanmış 391 makale araştırılarak alınmıştır. Konsensusun öncekilerden farkı ağrıların nöropatik ve nosiseptif niteliğine göre ilaç seçeneklerinin verilmiş olmasıdır (Tablo 1, 2). Nosiseptif ağrı için ilk seçenekler içerisinde morfin, hidromorfon, ziconotid ve fentanil yer almaktadır. İkinci seçenekte ise bu ilaçlara lokal anestetik olarak bupivakain eklenmiştir. Bununla birlikte Kore'de yapılan bir araştırmada lokal anestetik olarak levobupivakain kullanılmış ve etkin olduğu vurgulanmıştır.^[19] Nöropatik ağrılar için ilk seçenek olarak morfin, zikonotid ve morfin-bupivakain kombinasyonları önerilmektedir. Baklofen kullanımı 5. basamakta yer almakta ve etkisinin tartışmalı olduğu vurgulanmaktadır. Kararlar içerisinde spinal alana uygulanması istenmeyen ilaç listesine de yer verilmiştir (Tablo 3). Konsensus sadece intratekal alan için, ilaç dozlarının önerilen en yüksek konsantrasyon ve günlük doz uygulamalarını vermiştir (Tablo 4). Bununla birlikte kullanılacak ilaç miktarları, hastanın önceden aldığı dozlar ve uygulama alanı göz önünde bulundurularak hesaplanmalıdır. Morfinin uygulama alanına göre doz değişimi: 30 mg oral=10 mg parenteral= 1 mg epidural= 0.1 mg intratekal'dır.

Her cerrahi girişim sırasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar spinal alandaki girişimlerde daha ciddi sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle uygulama öncesi özellikle kanama testleri gözden geçirilmiş olmalıdır. Cerrahi işlem, kateterin, intratekal veya epidural alana ilerletilmesi, port veya pompanın subkutan bölgeye açılan cebe yerleştirilmesi ve kateterle bağlantının gerçekleştirilmesi şeklinde üç aşamada gerçekleştirilir (Şekil 5a, b). İşlem sırasında hematoma, epidural yerleşim istenmesine karşın subdural veya spinal alana girilmesi, cebin açıldığı alanda kanama, pnömotoraks gibi komplikasyonlar gelişebilir. Daha sonraki dönemlerde komplikasyonlar ilaç ve/veya sistem kaynaklı da görülebilir (Tablo 5). Sistemik (oral, transdermal vb) ve spinal ilaç uygulamalarında kısa dönemde gelişen komplikasyonların karşılaştırıldığı bir çalışmada görülme oranlarının benzerlik gösterdiği saptanmıştır.^[20] Ancak uzun süreli



Şekil 4. Yaşam beklenti süresine göre yöntem seçimi.^[17]

Tablo 1. Nosiseptif aęrıda ilaç seenekleri^[12]

Tercih sırası	İlaçlar		
1. Morfin	Hidromorfon	Ziconotid	Fentanil
2. Morfin-Bupivakain	Zikonotid-Opiooid	Hidromorfon- Bupivakain	Fentanil- Bupivakain- Sufentanil
3. Opiooid-Klonidin	Zikonotid-Opiooid		Sufentanil
4. Opiooid-Klonidin- Bupivakain	Sufentanil- Bupivakain/Klonidin		
5. Sufentanil- Bupivakain- Klonidin			

Tablo 2. Nöropatik aęrıda ilaç seenekleri^[12]

Tercih sırası	İlaçlar		
1. Morfin	Ziconotid		Morfin-Bupivakain
2. Hidromorfon	Hidromorfon-Bupivakain / Hidromorfon-Klonidin		Morfin -Klonidin
3. Klonidin	Zikonotid-opiooid	Fentanil	Fentanil- Bupivakain/ Fentanil-Klonidin
4. Opiooid – Klonidin- Bupivakain			Bupivakain/ Klonidin
5. Baklofen			

kullanımlarda spinal uygulamalarda komplikasyon gelişme oranı daha az bulunmuştur. Spinal ilaç uygulamalarında uzun süreli kullanımlarda en sık rastlanan komplikasyonlar; enfeksiyon (%0.10/hasta/yıl) oluşumu ve kateterin yer değiştirmesi olarak saptanmıştır (%0.7).^[21,22] Üzerinde en çok araştırma yapılan komplikasyon ise epidural alanda granülom oluşmasıdır (Şekil 6a, b).^[23-26] Deneysel bir çalışmada alfentanil ile morfin infüzyonu karşılaştırılmış ve sadece morfin grubunda granülom geliştiği saptanmıştır.^[27] Ancak literatürde hidromorfon, tramadol ve baklofenin sürekli kullanımı sonrasında da granülom geliştiği bildirilen vakalar mevcuttur.^[25] Bir çalışmada ise kullanılan doz ve konsantrasyon arttıkça granülom riskinin arttığı saptanmıştır.^[23] Erken dönem komplikasyonlar açısından implantasyondan sonra hastanın en az üç gün izlenmesi gerektiği belirtilmektedir. Daha sonraki dönemlerde hastanın karşılaşılabileceği problemler için iletişim kurabileceği merkezlerin isimlerinin de paylaşılması önemlidir. Hastaya kontrol görüşmelerinin öne-

Tablo 3. İntratekal kullanımı önerilmeyen ilaçlar ^[12]

Opioidler	Meperidin Metadon Tramadol
Lokal anestezi	Tetrakain
Adrenerjik agonist	Deksmedetomidin
NMDA antagonisti	Bu gruptaki bütün ajanlar
Diğer non-opioidler	Droperidol Midazolam Metilprednizolon Ondansetron

Tablo 4. İntratekal tedavi için önerilen ilaç dozları ^[12]

İlaçlar	En yüksek konsantrasyon	En yüksek doz
Doz/Gün		
Morfin	20 mg/ml	15 mg
Fentanil	10 mg/ml	Üst limit bilinmiyor
Bupivakain	30 mg/ml	10 mg

mi vurgulanmalı ve tedavinin bir parçası olduğu hatırlatılmalıdır.

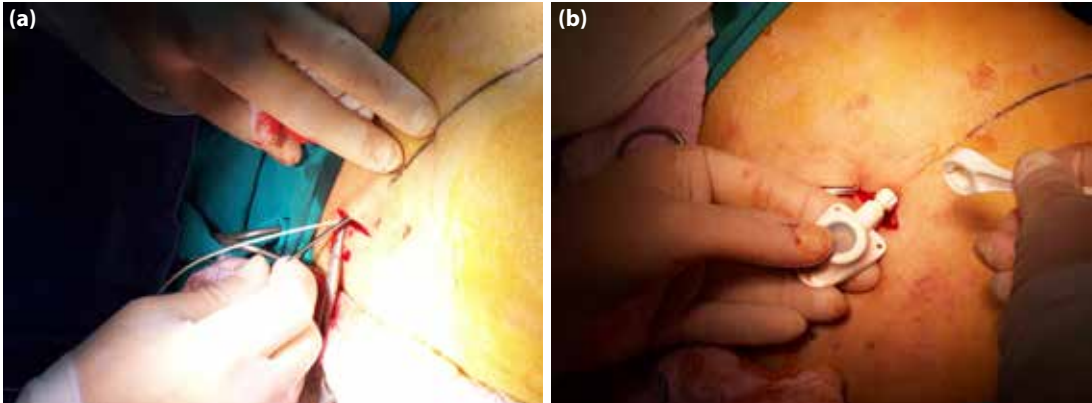
Sonuç

Kanser hastalarının süreklilik gösteren ağrılarının kontrol edilmesi hayat standartlarının yükseltilmesi anlamına gelir. Kanser ağrısı tedavisinde farmakolojik tedaviyi sınırlayan en önemli faktör ilaç yan etkileridir. Spinal alana ilaç uygulamalarıyla daha az dozla daha etkin analjezi elde edilebilmektedir. Bununla birlikte tedavi sürecinde invaziv işlemlere, kullanılan

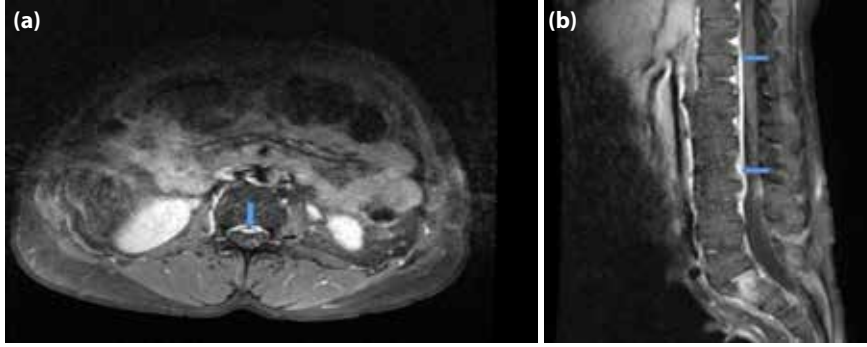
Tablo 5. Spinal ilaç uygulamaları sırasında görülebilecek komplikasyonlar

Cerrahi ile ilişkili	Cerrahi bölgesinde kanama Port veya pompanın yerleştirildiği sahada hematoma, seroma Epidural hematoma BOS kaçağı Post spinal baş ağrısı Enfeksiyon Ödem
Yöntem ile ilişkili	Kateterde kırılma veya kıvrılma Kateterde tıkanma, Kateter migrasyonu Port veya pompa membranında kaçak Port veya pompanın kateterden ayrılması Port veya pompa cebinde seroma Cilt nekrozu Epidural fibrozis Subaraknoid fistül
İlaçla ilişkili	Bulantı-kusma Kaşıntı İdrar retansiyonu Solunum depresyonu Hormonal bozukluklar Sedasyon Hiperaleji Myoklonus Libido azalması Yoksunluk belirtileri

ilaçlara ve/veya araçlara bağlı ciddi problemler gelişebileceği göz ardı edilmemelidir.



Şekil 5. (a) Kateterin yerleştirilmesi. (b) Subkutan port yerleştirilmesi.



Şekil 6. (a, b) Oklar granülosyon dokusunu göstermekte.

Kaynaklar

1. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999;353(9165):1695–700.
2. Saulino M, Kim PS, Shaw E. Practical considerations and patient selection for intrathecal drug delivery in the management of chronic pain. *J Pain Res* 2014;7:627–38.
3. Mitchell A, McGhie J, Owen M, McGinn G. Audit of intrathecal drug delivery for patients with difficult-to-control cancer pains how a sustained reduction in pain severity scores over a 6-month period. *Palliat Med* June 2015;29:554–63.
4. Farquhar-Smith P, Chapman S. Neuraxial (epidural and intrathecal) opioids for intractable pain. *Br J Pain* 2012;6(1):25–35.
5. Bennett G, Serafini M, Burchiel K, Buchser E, Classen A, Deer T, et al. Evidence-based review of the literature on intrathecal delivery of pain medication. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(2):12–36.
6. Bier A. Versuche über Cocainisierung des Rückenmarkes (Experiments on the cocainization of the spinal cord). *Deutsche Zeitschrift für Chirurgie* (in German) 1899;51:361–9.
7. Hutson LR, Vachon CA. Dr. Rudolph Matas: innovator and pioneer in anesthesiology. *Anesthesiology* 2005;103(4):885–9.
8. Knight KH, Brand FM, Mchaourab AS, Veneziano G. Implantable intrathecal pumps for chronic pain: highlights and updates. *Croat Med J* 2007;48(1):22–34.
9. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979;50(2):149–51.
10. Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc* 1981;56(8):516–20.
11. Hitt JM, Leon-Casasola OA. Complications of intrathecal drug delivery systems. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2011;15:162–6.
12. Deer TR, Prager J, Levy R, Rathmell J, Buchser E, Burton A, et al. Polyanalgesic Consensus Conference 2012: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinous) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 2012;15:436–66.
13. Yennurajalingam S, Dev R, Walker PW, Reddy SK, Bruera E. Challenges associated with spinal opioid therapy for pain in patients with advanced cancer: a report of three cases. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(5):930–5.
14. Lozano J, Leon-Casasola OA. Indications for intrathecal in cancer patients. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2011;15:147–9.
15. Deer TR, Smith HS, Burton AW, Pope JE, Doleys DM, Levy RM, et al. Comprehensive consensus based guidelines on intrathecal drug delivery systems in the treatment of pain caused by cancer pain. *Pain Physician* 2011;14(3):283–312.
16. Khan R, Gillespie G. Implantable technology for pain management. *Anesthesia and Intensive Care Medicine* 2013;14:520–3.
17. Burton AW, Rajagopal A, Shah HN, Mendoza T, Cleeland C, Hassenbusch SJ 3rd, et al. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Med* 2004;5(3):239–47.
18. Kedlaya D, Reynolds L, Waldman S. Epidural and intrathecal analgesia for cancer pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002;16(4):651–65.
19. Heo BH, Pyeon TH, Lee HG, Kim WM, Choi JI, Yoon MH. Epidural infusion of morphine and levobupivacaine through a subcutaneous port for cancer pain management. *Korean J Pain* 2014;27(2):139–44.
20. Naumann C, Erdine S, Koulousakis A, Van Buyten JP, Schuchard M. Drug adverse events and system complications of intrathecal opioid delivery for pain: origins, detection, manifestations, and management. *Neuromodulation* 1999;2(2):92–107.
21. Engle MP, Vinh BP, Harun N, Koyyalagunta D. Infectious complications related to intrathecal drug delivery system and spinal cord stimulator system implantations at a comprehensive cancer pain center. *Pain Physician* 2013;16(3):251–7.
22. Vadera S, Harrop JS, Sharan AD. Intrathecal granuloma and intramedullary abscess associated with an intrathecal morphine pump. *Neuromodulation* 2007;10(1):6–11.
23. Duarte RV, Raphael JH, Southall JL, Baker C, Ashford RL. Intrathecal granuloma formation as result of opioid delivery: systematic literature review of case reports and analysis against a control group. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114(6):577–84.
24. Williams BS, Wong D, Amin S. Case scenario: self-extraction of intrathecal pump medication with a concomitant intrathecal granulomatous mass. *Anesthesiology* 2011;114(2):424–30.
25. Varghese T, Bemporad J, Camici S, Mortazavi S. Recurrent intrathecal catheter-tip granuloma in a patient receiving high dose hydromorphone: A case report. *Advances in Bioscience and Biotechnology* 2013;4:147–52.
26. Phillips JA, Escott, EJ, Moosey JJ, Kellermier HC. Imaging appearance of intrathecal catheter tip granulomas: Report of three cases and review of the literature. *American Journal of Roentgenology* 2007;189:375–81.
27. Yaksh TL, Steinauer JJ, Veasart SL, Malkmus SA. Alfentanil: correlations between absence of effect upon subcutaneous mast cells and absence of granuloma formation after intrathecal infusion in the dog. *Neuromodulation* 2013;16(5):459–66.

