

AĞRI

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

Bülten 2012 / 1

KANSER DIŞI KRONİK AĞRIDA OPIOİD KULLANIMI

Prof. Dr. Ruhiye Reisli

Kronik ağrı; üç aydan uzun süren veya alta yatan sebebin tahmin edilen iyileşme sürecinden daha uzun sürdüğü, kişinin iyilik hali, fonksiyon düzeyi ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir ağrıdır.⁽¹⁾ Akut ağrı koruyucu mekanizmalar içerirken, kronik ağrı fizyolojik fonksiyonlara hizmet etmez, koruyucu bir semptom değildir. Tanımlanması oldukça güçtür. Kanser Dışı Kronik Ağrı (KDKA) ciddi bir sağlık problemidir. Ülkemize dair elimizde net bilgiler olmamakla beraber kronik ağrı dünyamızın ortak problemidir. Ağrı birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran hastaların en sık yakınma nedenidir ve bu hastaların yaklaşık % 10 ile 20'si

kronik ağrıdan şikayet eder⁽²⁾. Asya, Afrika, Avrupa, Güney ve Kuzey Amerika ülkelerinin dahil olduğu 14 ülkeden 15 merkezli Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) rehberliğinde yapılan bir araştırmada birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran hastaların %22'si ağrılarının 6 aydan uzun süredir devam ettiğini ifade etmektedir.⁽³⁾ Gelişmiş ülkelerde bu oran % 10,5 den % 55,2 ye kadar yükselmektedir. Avrupalıların yaklaşık % 19'u^(4,5), Amerikalıların ise % 9'u⁽⁶⁾ orta ve ciddi düzeyde KDKA'dan yakınmaktadır. Kronik ağrı sadece yetişkinlerde değil, çocuklarda ve yaşlılarda da sık karşılaşılan bir problemidir. KDKA prevalansı ağrı tipine, araştırılan populas-

yonu göre değişir. Londrada yapılan bir çalışmada genel popülasyonda KDKA % 46.5 oranında saptanırken, en sık sebep olarak bel ağrısı ve artritler belirtilmiştir. Ağrı şikayetine, belirli hasta gruplarında daha sık oranda rastlanabilmektedir. Kadınlarda KDKA erkeklerden daha fazla görülürken, artan yaş ile her iki cinsiyette de kronik ağrı daha fazla görülmektedir.⁽⁷⁾ Dünyada 65 yaş üstü insan sayısı giderek artmaktadır. Daha önemlisi 85 yaş üstü kişilerin 2007 ila 2032 yılları arasında iki katına çıkacağı düşünülmektedir.⁽⁸⁾ Ömrün uzaması ile ağrı sebebi olan dejeneratif hastalıklarda artmaktadır. Genel bir ankette 15-84 yaş arasındaki popülasyonun %80'i kas iskelet sistemi hastalıklarından yakınmış ve bunların %13'ü ciddi ağrı tariflemişlerdir.⁽²⁾ Bunun yanında özellikle yaşlılarda hekimler ağrıyı çoğu zaman rapor etmemekte ve hatta tedavi etmeme eğilimi göstermektedirler.⁽⁹⁾

Kronik ağrıya yol açan en sık sebepler kas iskelet sistemi ağrıları (spinal stenoz, faset eklem hipertrofileri, dejeneratif disk hastalıklarına bağlı bel ağrıları, fibromyalji), osteoartritler, osteoporozla bağlı kemik kırıkları, nöropatik ağrılar (postherpetik nöralji, diyabetik nöropati), periferik vasküler hastalıklar

E ditörden...

Merhaba...

Ağrı bülteninin bu sayısını Opioid ajanlara "Tanrının ilacına" ayırdık. Opioid analjeziklerin kanser ağrısında kullanımı daha yaygınlaşma çabası içindeyken, kanser dışı ağrıda kullanımı bir çok sorunu da beraberinde getirmektedir. Tanrının ilacı olacak kadar nitelikli bu analjezikten hastaları ayrı tutmak hatadır, hekimin yada sağlık profesyonellerinin fobisidir. Hasta yada yakınlarının da

lar gibi dolaşım sisitemi hastalıklarıdır.^(8,10) Kas iskelet sistemi ağrıları hastane masrafları açısından beşinci sırayı alırken, işe devamsızlık ve sakatlık nedeni ile olan giderlerde ilk sırayı almaktadır.⁽²⁾

Kronik ağrı sık görülen bir hasta yakınması olmasına ve etkin ağrı tedavisinin yaşam kalitesini arttırdığı bilinmesine rağmen, birinci basamak sağlık merkezlerinde çalışan hekimlerin sadece % 15'i böyle bir hastayı tedavi ederken rahat olduklarını belirtmektedir.⁽¹¹⁾

Kronik ağrıda tedavinin yetersizliği ağrı yönetimindeki bilgi eksiklikleri, ilaç kötüye kullanım ve bağımlılık konusundaki bilgilendirme eksiklikleri ile opioidlerin yazılma ve ulaşılma sorunlarından kaynaklanabilmektedir. Opioidler elimizdeki en potent ağrı kesici ilaçlarımızdır. Kolay titre edilirler, kabul edilebilir bir risk/fayda oranı sunarlar. Akut ağrı, cerrahi sonrası ağrı ve kansere bağlı ağrıda kullanımları yaygındır. Kanser dışı kronik ağrıda kullanımları ise hala tartışmalıdır.⁽¹²⁾ DSÖ analjezik merdiveni, kanser ağrısının farmakolojik tedavisi için geliştirilmiş olmasına rağmen, kansere bağlı olmayan kronik ağrıda da güvenle kullanılmaktadır.^(13,14) KDKA da opioid kullanım etkinliğine dair kanıtlara paralel olarak opioid kullanımını giderek artmaktadır.⁽⁹⁾ Eriksen ve ark'nın yaptığı epidemiyolojik çalışmada Danimarkada KDKA oranının %19 olduğu, bu hastaların %12'sinin opioid kullandığı belirtilmektedir.⁽¹⁵⁾

Osteoartrit ve kronik bel ağrısı ayrı ayrı önemli birer ağrı sebebi iken, sıklıkla beraber bulunurlar. Osteoartrit ve kronik bel ağrısına sıklıkla obezite, kalp - damar

hastalıkları ve kardiyovasküler risk faktörleri eşlik etmektedir ve bu durum hastalardaki tedavi seçeneklerini etkilemektedir.⁽¹²⁾ Asetaminofen osteoartrit tedavisinde birinci seçenek olarak önerilir fakat non steroid anti - enflamatuar ilaçlar (NSAİ)' dan daha az etkilidir ve 4 gr' 1 aşan dozlar da hepatotoksik etkisi mevcuttur. NSAİ'lar hafif ve orta dereceli ağrılarda etkindirler, fakat bu ilaçlarında doz bağımlı gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal yan etkileri bulunmaktadır. Aynı zamanda NSAİ'ların yaşlı hastalarda çok kullanılan, antihipertansifler, warfarin, aspirin gibi ilaçlarla önemli etkileşimleri bulunmaktadır. Tedavi klavuzlarında NSAİ'lar osteoartrit ve kronik bel ağrısı gibi ağrılarda birinci tercih tedavi seçeneği olarak kabul edilsede Amerikan Geriatri Derneği (AGS) ve Ulusal Sağlık Enstitüsü klavuzları (NICE) mümkünse NSAİ'lardan kaçınılmasını önermektedir. Asetaminofen veya NSAİ'lara cevap vermeyen veya NSAİ'lara bağlı yan etkilerin geliştiği orta ve/veya şiddetli ağrılarda ise opioidler önemli bir tedavi seçeneğidir.⁽¹⁶⁾ Ağrı Tedavisi Çalışma grubu (WGPM; <http://www.painworkinggroup.org>) kronik kas iskelet sistemi ağrıları tedavisi için kanıta dayalı araştırmalar, uzman görüşleri ve klinik bulgularla bazı güncellemeler yapmışlar ve önerilerde bulunmuşlardır. Bu önerilerde kalp damar sistemi ve böbrek hastalığı olan hastalarda ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk taşıyan olgularda NSAİ ilaçların dikkatle kullanılması gerekliliği ve bu durumlarda parasetamol+ tramadol gibi zayıf opioidlerin iyi bir seçenek olduğu vurgulanmaktadır.⁽¹⁷⁾

Plasebo kontrollü çalışmalarda fibromyalji (sadece tra-

madol), diyabetik nöropati, periferik nöropati, post-herpetik nöralji, fantom güdük ağrısı, spinal kord hasarları, lomber radikulopati, osteoartrit, romatoid artrit, bel ağrısı ve boyun ağrısında opioidlerin etkin olduğu, yaşam kalitesini arttırdıkları ve hastaların günlük fonksiyonlarında düzelmeye sebep oldukları belirtilmektedir.⁽¹⁸⁻²¹⁾ Kas iskelet sisteminin nosiseptif kökenli ağrılarında ve nöropatik ağrıda opioidler düşük ve orta düzeyde yarar sağlarken⁽¹⁸⁾, migren, gerilim tipi baş ağrısı ve irritabl kolon gibi fonksiyonel barsak patolojilerinde önerilmemektedir.⁽²²⁾

2008 yılında Amerikan Girişimsel Ağrı Derneği (ASIPP) kanser dışı kronik ağrıda tedaviyi geliştirmek ve giderek artan ilaç kötüye kullanımlarını azaltmak için bir klavuz yayınladı. Bu klavuz literatür araştırmaları ve sentezleri, konsensus değerlendirmeleri, açık oturum sunumları ve ASIPP in onayı ile derlenmiştir. Kanıt düzeyleri Düzey I,II (1,2 ve 3 alt düzey) ve II-I olarak sınıflandırılmıştır. Düzey I güçlü kanıtları, düzey III ise tam olarak belirlenmemiş verileri göstermektedir. Öneriler 1A dan 2C ye kadar değişmektedir ve 1A yüksek kalitede kanıta dayalı güçlü öneriler, 2C ise düşük /çok düşük kalitede kanıta dayalı zayıf-güçsüz önerileri içermektedir. Klavuzda KDKA'da opioidlerin sıkça kullanıldıkları, kısa dönemde ağrı giderilmesinde etkili olabildikleri fakat uzun dönem kullanımlarında kanıtların transdermal fentanil ve kontrollü salınımlı morfin için ılımlı (Düzey II), oksikodon için sınırlı (Düzey II-3) hidrokodon ve metadon için ise belirlenmemiş (DüzeyIII) olarak değişmekte olduğu belirtilmektedir. Bu klavuzların yol gösterici olacağı, standart olmadıkları fakat tedavilerin hastadan hastaya, hastanın medikal durumuna, kişisel ihtiyaçlar ve tercihlere ve hatta hekimin bilgisi ve elde bulunan ilaç çeşitliliğine göre değişebileceği bilinmelidir.⁽²³⁾ Furlan ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ 2006 yılında, nöropatik ağrı, osteoartrit, romatoid artrit, fibromyalji, bel ağrısı ve iskelet kas sistemi hastalıkları ağrılarını içeren çalışmaların sonuçlarını değerlendirdikleri derlemeye göre opioidlerin;

1. KNMA tedavisi ve fonksiyon düzeyini atırmada hem nosiseptif hem de nöropatik ağrı da plaseboya göre daha etkili olduğu,
2. Zayıf opioidlerin KNMA tedavisi ve fonksiyon düzeyini atırmada NSAİ'lar ve trisiklik antidepresanlarla farksız olduğu,
3. Güçlü opioidlerin NSAİ'lar ve trisiklik antidepresanlara göre ağrı da daha etkili oldukları,
4. Tramadolün özellikle fibromyaljide hem ağrı giderilmesi ve hemde fonksiyonların düzelmesinde etkin olduğu,
5. Klinik ve istatistiksel olarak en sık görülen yan etkilerin konstipasyon ve bulantı olduğu (>%10),
6. Değerlendirilen çalışmalarda opioid kötüye kullanım ve bağımlılık açısından değerlendirme kriterleri tam belirlenmediğinden sağlıklı veriler olmadığı,
7. Sadece iki çalışmada opioid kullanan grupta plasebo grubuna göre seksüel fonksiyonlar açısından hastaların kendilerini daha iyi hissettiği belirtilmektedir.⁽¹²⁾ Kanser dışı kronik ağrıda ki değişik tutumların sebebi tedavi hedeflerinin hekimler ve hastalarca tam olarak belirlenmemesinden de kaynaklanabilmektedir. KDKA da tedavi hedefleri akut ağrı veya palyatif bakıma göre çok daha kompleks ve farklıdır. Hedef optimum derecede ağrı giderimi, fonksiyonel düzelme sağlanması ve tedaviye ait en az yan etki gelişimi olmalıdır. Tedaviyi hastaların psikolojik durumu, tedavi edilen ağrı türü, hekimin elindeki kaynaklar, bilgi ve becerisi gibi pek çok faktör etkilemektedir.

Opioid seçimi:

Klinik kullanımda olan opioidler; Kimyasal özelliklerine göre [doğal (örn. morfin, kodein), yapay (örn. metadon, meperidin), yarı yapay (örn. buprenorfin)], opioid reseptörleri üzerindeki etkilerine göre [agonist (örn: morfin, kodein, fentanil), kısmi agonist (örn. buprenorfin), agonist-antagonist (örn. pentazosin), antagonist (örn. naloksan)], etki güçlerine göre [zayıf (örn: tramadol, kodein) ve güçlü opioidler (morfin, fentanil)] farklı şekillerde sınıflandırılır.

Tablo 1: Kanser ağrı tedavisinde sık kullanılan opioidlerin sınıflandırılması.⁽²⁷⁾

Kimyasal özelliklerine göre	Opioid reseptörleri üzerindeki etkilerine göre	Etki güçlerine göre
Doğal	Agonist	Zayıf
• Kodein	• Kodein	• Kodein
• Morfin	• Morfin	• Proksifen
Yapay	• Fentanil	• Tramadol
• Metadon	• Oksikodon	Güçlü opioidler
• Fentanil	• Metadon	• Morfin
• Meperidin	Kısmi agonist	• Fentanil
• Tramadol	• Buprenorfin	• Oksikodon
Yarı yapay	Agonist - antagonist	• Oksimorfon
• Buprenorfin	• Pentazosin	• Meperidin
• Oksikodon	Antagonist	• Metadon
	• Naloksan	

Editörden...

bu konudaki çekincelerini ortadan kaldırmakta hekimlere çok iş düşmektedir. Farmakolojik etkileri, özellikleri, yan etki yönetimi ve hasta takibine önem vererek opioid analjezikleri, doğru ve rasyonel kullanımı hasta hakkıdır.

Bültenin bu sayısında, Konya Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalından Prof. Dr. Rubiye Reisli Kanser dışı kronik ağrıda opioid kullanımı

başlıklı yazısında son derece güncel bilgi ile donatılmış, kapsamlı bir yazı hazırladı. Hastalarına ağrısız günler sunmak isteyen meslektaşlarımıza yararlı olması dileğiyle.....

Prof. Dr. Meltem Uyar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Algoloji Bilim Dalı, Bornova, İZMİR

meltemuyar@gmail.com

AĞRI BÜLTENİ / HABERLEŞME

Ağrı Derneği Yayın Komisyonu Sorumlusu: Dr. Meltem Uyar

Ağrı Derneği Yayın Komisyonu Üyeleri: Bilge Karlı, Aysen Yücel, Hayri Özbek, Gül K. Talu, Yeşim Ateş, Alp Yentür
Yayın Komisyonundan Sorumlu Ağrı Derneği Yönetim Kurulu Üyesi: Dr. N. Süleyman Özyalçın

Fakat ülkemizde kısıtlı opioid seçeneklerimiz bulunmaktadır.

Pratik kullanımda DSÖ'nün analjezik kullanım ilkele-ri ile desteklediği, etki güçlerine göre olan sınıflama kullanılmaktadır. Hafif ağrı için zayıf etkili opioidler (Kodein, dekstropropoksifen ve tramadol), orta şiddet ve şiddetli ağrılar için güçlü etkili opioidler (Morfin, fentanil, hidromorfon, oksikodon, meperidin) kullanılmaktadır.

Opioidler kısa etki süreli ve uzun etki süreli olarak reçete edilebilirler.

Kısa etki süreli opioidler akut ağrı giderilmesi, doz titrasyonu, alevlenme ağrıları ve daha önce opioid tedavisi almamış kişilerde başlangıç doz ayarlanmasında uygun bir seçim iken, uzun etkili opioidler günde bir veya iki kez kullanımları ve zamanında ilaç uygulaması ile orta ve şiddetli kronik ağrı tedavisinde önerilmektedir.^(24, 25) KDKA tedavisi için Kanada klavuzunda uygun opioid seçimi için hafif ve orta dereceli ağrıda birinci sıra tercih kodein veya tramadol, ikinci sıra tercih morfin, oksikodon veya hidromorfon; şiddetli ağrı da ise birinci sıra tercih morfin, oksikodon veya hidromorfon, ikinci sıra tercih fentanil ve üçüncü sıra tercih olarak metadon önerilmektedir.⁽¹⁸⁾

Ülkemizde zayıf opioid olarak elimizde tramadol ve kodein bulunmaktadır.

Tramadol

Tramadol hidroklorid, hem opioid hemde nonopioid özelliğe sahip, sentetik yapıda santral etkili bir analjeziktir. Opioid reseptör affinitesi düşüktür. Noradrenalin ve serotonin geri alınımını inhibe eder, nöronal serotonin salınımını artırır.⁽²⁶⁾ Böylece endojen analjezi sistemini, hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu nedenle nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılır.^(27, 28) Diğer opioidlere göre daha az konstipasyon, sedasyon ve immunsupresyon yapması, solunum depresyonu yapmaması, bağımlılık potansiyelinin düşük olması nedeniyle kanser dışı kronik ağrı tedavisinde yaygın kullanılmaktadır.⁽²⁸⁾ Yüksek doz ve bağımlılık riski diğer güçlü opioidlere göre daha azdır. Fakat bu riskin tamamen yok olduğu söylenemez, tramadol geçmişlerinde ilaç kötüye kullanım ve bağımlılık riski olmayanlarda bile bağımlılığı tetikleyebilir. Yüksek dozlarında solunum sayısını azaltabilir ve konvülzyon eşiğini düşürebilir.^(18, 29)

Mü reseptörüne affinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte aktif metabolitinin affinitesi tramalden 5- 6 kez daha fazladır. Oral biyoyararlanımı yüksektir, hızla absorbe olur. Oral dozun yaklaşık %68'i sistemik olarak yararlanan dozdur. Multipl dozlarda ise biyoyararlanım %90-100'e ulaşır. Oral alımdan sonra yaklaşık 2 saatte maksimum kan seviyesine ulaşır.⁽²⁶⁾ Serotonin düzeyini arttıran ilaçlarla (SSRI gibi) beraber kullanımlarında ve konvülzyon

riskindeki hastalarda nöbetlere sebep olabilir.⁽¹⁸⁾

Tramadol karaciğerde metabolize olur ve böbrekle atılır. Hepatik ve renal yetmezliği olanlarda ve yaşlılarda doz azaltılmalıdır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon, ağız kuruluğu, halsizlik, terleme ve ortostatik hipotansiyondur.⁽²⁶⁾ Tramadol doz titrasyonu yan etkileri azaltır.

Tramadolün osteoartrite bağlı orta şiddetteki ağrılarda etkin, şiddetli ağrılarda ise kısıtlı düzeyde etkili olduğunu belirtmektedirler.⁽³⁰⁾ Tramadol fibromyaljide diğer opioidlerle karşılaştırıldığında etkinliği kanıtlanmış tek opioiddir. Plasebo kontrollü çalışmalarda tramadol ve asetaminofen kombinasyonunda efektif olduğu bildirilmektedir.^(18, 31, 32)

Opiod kullanan hastalarda kullanmayanlara göre düşmelere bağlı kırıklar daha fazla görülmektedir. Bu risk tramadol kullanan hastalarda daha azdır.^(33,34)

Günde maksimum 400- 600 mg kullanılması önerilmektedir.

Kodein

Doğal bir fenantren türevidir ve mü reseptörüne düşük affinite gösterir.⁽³⁵⁾ Alınan kodeinin %90'ı karaciğerden metabolize olarak idrarla atılır ve %10'u karaciğerde demetilizasyona uğrayarak morfine dönüşerek etkisini gösterir.⁽³⁶⁾ Beyaz ırkta bazı kişilerde, kodeini morfine metabolize eden enzim olmadığı için, bu kişilerde kodeinin ağrı kesici özelliği görülmemektedir. Diğer opioidlerle kıyaslandığında bulantı - kusma yan etkisi daha fazladır.⁽²⁹⁾

Kodeinin etkisi morfinin etkisinin yaklaşık onda biri kadardır. Oral biyoyararlanımı yüksektir. Metabolitleri analjezik etkiye katkı sağlayabilir. Aktif metabolitleri birikeceğinden böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Kodein etkili bir antitussiftir ve öksürüğü basıklar.⁽²⁸⁾ Yenidoğanda morfin toksisitesine sebep olabileceğinden emziren annelerde dikkatle kullanılmalıdır.⁽¹⁸⁾ Dört saatte bir düzenli aralıklarla 30 mg kodein kullanılır. Maksimum günlük doz 120 mg'dır.

Zayıf opioidler düşük bağımlılık riski sebebi ile hafif ve orta şiddetli ağrılarda özellikle yaşlılarda sıkça kullanılmaktadır. Solomon ve ark 2010 yılında kanser dışı ağrısı olan 5 farklı opioidi karşılaştırdıkları çalışmalarında, tedavilerin başladığı ilk 30 günlük dönemde düşmelere bağlı kırık riskinin tramadol ve propoxyphen de anlamlı derecede az olduğunu, ilk 30 günlük periyotta kardiyovasküler yan etkiler tüm gruplarda benzer olsada 180. gün sonrasında kodein ve propoxyphene bağlı kardiyovasküler yan etkilerde artış saptamışlardır.⁽³³⁾ Kasım 2010 da propoxyphen US FDA tarafından, QT mesafesinde uzama, ciddi hatta fetal olabilen kardiyak aritmiler sebebi ile marketlerden kaldırılmıştır.

Güçlü opioidlerde morfin hala altın standarttır. Kronik ağrı tedavisi için daha yaygın olarak tercih edilen uzun etkili opioidler hidromorfon, oksikodon, bupre-

norfin ve fentanil olarak belirtilebilir. Ülkemizde ise morfin, hidromorfon ve fentanil ulaşabildiğimiz ajanlardır.

Morfin

Güçlü bir mü reseptör agonistidir. Etkinliği, güvenliği, ucuz olması ve birçok formda çeşitli yollardan (oral, rektal, intravenöz, epidural, intratekal) uygulanabilmesi nedeniyle en çok tercih edilen opioiddir.^(37,38) Oral uygulama tercih edilmelidir. Çünkü oral morfin uygulamasının biyoyararlanımı, parenteral uygulamaya oranla daha düşük olmakla birlikte daha düzenli bir emilim gösterir. Morfinin kendisi dışında aktif metaboliti morfin 6-glukronid de, mü reseptörüne bağlanması ve kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçmesi ile analjezik etkinlikte yardımcı olmaktadır. Oral biyoyararlanımı kişiler arasında belirgin farklılık gösterir. Karaciğerde metabolize olan morfin ve metabolitleri böbrek yolu ile atılır. İleri dönem hepatik yetmezliklerde eliminasyonun azalacağı unutulmamalı ve böbrek yetmezlikli hastalarda dikkatli olunmalıdır. Özellikle yaşlılarda renal fonksiyonlarda gerileme ve dehidratasyon gibi durumlarda morfinin ağrı kesici etkisinden sorumlu olan aktif morfin 6 glukronit birikebilir ve toksik reaksiyonlara sebep olabilir.⁽³⁷⁾

Morfinin orta düzey dozu (195 mg/gün) ile 6 yıla kadar uzun süreli tedavi bildirilmiştir. Orta dozlar ile kognitif fonksiyonların etkilenmediği fakat doz artımı için 7 günlük aralıkla ihtiyaç olduğu belirtilmektedir. Başlangıç için genellikle konfüzyon, hareketsizlik, uyku hali gibi belirtilere sebep olmaması için morfinin 5mg/ 4 saatte bir dozları önerilir. Daha önce düzenli zayıf opioid alanlarda bu doz 10 mg/4 saat şeklinde ayarlanabilir. Amaç her zaman tam ağrısızlık değil, fakat en azından ağrıların %30 azalması şeklinde olmalıdır. Doz genellikle %33' den % 50' ye kadar artırılır. Çoğu hastada 200mg/gün doz yeterli olmaktadır. Yeterli analjezi olmaksızın dozun 3 gr/gün ü bulması opioid dirençli ağrıyı gösterebilir, farklı metodlar denenmelidir. Yaşlılarda tedavide erişkin dozlarının %50 sinin kullanılması gerektiği bildirilmektedir.⁽¹⁸⁾ Oral morfin preparatlarının yavaş salınımlı şekilleri bulunur.

Hidromorfon

Hidromorfon analjezik etkinliğini mü – opioid reseptörleri yolu ile gösteren yarı sentetik bir opioiddir. Oral hidromorfon, aynı yoldan alınan morfine göre 5-8 kat daha güçlü etkiye sahiptir. Esas olarak karaciğerde glukonidasyonla metabolize olur. Metabolitleri hidromorfon 3 glukronit, hidromorfon 3 glukoz ve dihidroizomorfin 6 glukronit idrar yolu ile atılır. Diğer pek çok ilaçtan farklı olarak sitokrom p- 450 yolunu kullanmaması daha az ilaç etkileşimine yol açar. Bu özelliği çoklu ilaç kullanımı olan kişilerde ve yaşlılarda hidromorfonu güvenli bir seçenek haline getir-

mektedir. Çoklu ilaç kullanımında hidromorfonla daha az yan etki görülmektedir.⁽⁸⁾ Morfine kıyasla ilaç kötüye kullanım oranı daha fazladır.⁽¹⁸⁾

Morfinin aksine, hidromorfon analjezik olarak aktif bir metabolit olan morfin 6 glukronite sahip değildir. Bu da özellikle renal kapasitesi sınırlı olan yaşlılarda diğer bir avantajdır. Nöroeksitatör bir metabolit olan hidromorfon 3 glukronit nedeni ile yüksek doz hidromorfon tedavisi alanlarda alodini, myoklonus ve konvülzyonlar bildirilmiştir.^(39,40)

Kronik bel ağrısı için Oros Hidromorfon tedavisi kullanılan ve hastaların 6 ay boyunca takip edildiği bir çalışmada, hidromorfonun bu periyotta etkin ve güvenilir olduğu, uyku kalitesini arttırdığını belirtilmiştir.⁽⁴¹⁾ Bu çalışma 6 ayla sınırlanmıştır, uzun dönem etkiler açısından araştırılmalıdır.

Plazma proteinlerine bağlanma morfin ile hidromorfon da hemen hemen eş değerde iken, oksikodon, fentanil ve metadona göre düşüktür. Hidromorfon plazma proteinlerine düşük oranda bağlandığından, ileri yaş, kronik hastalıklar ve malnütriyon gibi düşük serum albümin seviyesi ile giden durumlarda serbest ilaç konsantrasyonunda minimal değişikliğe sebep olur. Bu da hidromorfonun yaşlılarda tercih edilmesinde önemli faktörlerdendir.⁽⁴¹⁾

Hidromorfonun hızla salınan, kontrollü salınan, parenteral ve intraspinal preparatları vardır.

Ülkemizde kontrollü salınan hidromorfon preparatları bulunmaktadır.

Fentanil

Fentanil yarı yapay fenilpiperidin türevi olup güçlü bir mü reseptör agonistidir. Morfinden 75-100 kat daha kuvvetlidir. Transdermal formları kronik ağrıda kullanılmaktadır. Transdermal emilim hızı, flasterin yapıştırıldığı derinin terlemesi ve ısı, derinin altındaki kasın kitlesi ve yağ deposu gibi kişisel farklılıklar da doz titrasyonunda zorluklar meydana getirmektedir.⁽³⁵⁾ Fentanil histamin salınımına neden olmadığı gibi myokard kontraktilesinde ya çok az, ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Böbrek yetmezliğinde kullanılabilir, ancak kümülatif etkileri açısından kontrol edilmelidir.⁽⁴²⁾

Transdermal fentanille yapılan çalışmalarda Nosiseptif, nöropatik ve miks tipteki kronik orta derecede ve şiddetli ağrılarda etkili olduğu, uyku ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir.^(43- 45) Kolay uyum sağlanan ve daha az konstipasyona sebep olan, transdermal fentanil, bulantı- kusması olan, oral alımı sorunlu hastalarda kullanım avantajına sahiptir.

Meperidin

Yapay bir mü reseptör agonistidir. Yarı ömrü kısadır. Aktif metaboliti olan normeperidinin birikimi sonucu hastada konvülzyon nöbetlerine neden olan meperidin uzun süreli kullanımına bağlı olarak sedasyon artı-

şı ve psikomimetik aktivite gelişir. Meperidin bu etkilerinden dolayı kronik ağrıda kullanılmaz.⁽³⁷⁾

Oksikodon

Tebaiden elde edilen yarı yapay bir opioid agonistidir. mü ve kappa reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir.⁽³⁷⁾ Oral olarak hızlı salınan ve kontrollü salınan formları kullanılır. Oksikodon'un titre edilebilmesi, etkiye hızlı başlaması, aktif metabolitinin olmaması, yarılanma ömrünün kısa olması, etki süresinin uzun olması ve yan etkilerinin az olması avantajdır.⁽³⁵⁾

Oksikodonun kontrollü formları morfine göre daha hızlı etki gösterir ve 2 saat boyunca stabil bir analjezi sağlar. Morfin gibi mental durumda değişikliklere ve sedasyona yol açmadığından oksikodon yaşlılarda iyi bir alternatif olabilir. Oksikodon ve Hidromorfon doz azaltılması ile böbrek ve karaciğer fonksiyonları kısıtlanmış yaşlılarda güvenli seçimler olarak görülmektedir.⁽⁹⁾ Fakat oksikodon karaciğerde oksimorfona dönüşür ve oksimorfon böbrek yetmezliğinde birikerek santral sinir sistemi toksisitesine yol açar.⁽³⁷⁾ Bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Morfine kıyasla ilaç kötüye kullanım oranı daha fazladır.⁽¹⁸⁾ Özellikle yaşlılarda kullanımı hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Oksikodon preparatları ülkemizde bulunmamaktadır.

Buprenorfin

Yarı-yapay tebain türevi kısmi agonist opioiddir. Parsiyel mü reseptör agonisti delta ve kappa reseptör antagonistidir.⁽³⁷⁾ Tam bir mü reseptör agonisti gibi değildir, analjezik etkisi azdır. İlk geçiş etkisi yüksek olduğundan transdermal ve sublingual formları kullanılır. Diğer opioidlere göre daha az solunum depresyonu yapar. Solunum depresyonu için tavan etkisi vardır ve bu etki analjezik etkiden bağımsızdır. Ayrıca buprenorfin diğer merkezi sinir sistemi depresanları ile birlikte kullanıldığında solunum depresyonu açısından tavan etkisi bulunan tek opioiddir.⁽⁹⁾ Bağımlılık tedavisinde kullanılır.⁽⁴⁶⁾ Aynı zamanda nöropatik ağrı tedavisinde de etkin bulunmuştur.⁽⁴⁷⁾

Yaşlılarda ve renal fonksiyon bozukluklarında buprenorfin dışındaki tüm opioidlerin yarılanma ömürleri ve metabolitleri artmaktadır. Buprenorfinin yaklaşık üç de ikisi metabolize olmadan dışkı ile atılmakta, metabolitleri ise bilier sistem ve böbrekler yolu ile atılmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluklarında ilacın etki süresi uzayabilir ama bu durum metabolitlerin düşük aktivitesinden dolayı klinik olarak önemsizdir. Böbrek fonksiyon bozukluklarında ise, metabolitlerin birikimi söz konusu değildir ve doz azaltılmasına ihtiyaç yoktur.⁽⁹⁾ Bu durum yaşlılarda opioid kullanımında buprenorfini üst sıradaki seçim haline getirmektedir. Buprenorfin preparatı ülkemizde bulunmamaktadır.

Metadon

Morfine benzer şekilde mü ve delta reseptör agonisti-

dir. Monoaminlerin geri alınımını inhibe eder. Ayrıca N-Metil-D-Aspartat (NMDA) antagonist özelliği vardır.^(37,48) Karaciğer de metabolize olur. Ancak kompleks ve değişik farmakokinetik özelliği nedeni ile başlama ve doz titrasyonunda dikkatli olunmalıdır.⁽²⁸⁾ Uzun yarılanma ömrü ve birikici etkisi nedeni ile titrasyonu tehlikeli olabilir.⁽¹⁸⁾ Metadonun etkisi hızlı başlar (30 dk), yüksek oral biyoyararlanımı vardır, uzun yarı ömre sahiptir. Tolerans yavaş gelişir, aktif metaboliti yoktur ve çok ucuzdur.⁽²⁸⁾ Kronik ağrıda ikinci basamak tedavi de ve opioid bağımlılığı tedavisinde kullanılır. Ülkemizde bulunmamaktadır.

Son yıllarda kronik ağrı tedavisi sırasında metadona bağlı ölümlerle ilgili yayınlar artmaktadır. Metadona bağlı QT mesafesinde artma ve ventriküler aritmiler ölüm sebebi olarak bildirilmekte ve bu kişilerde metadon dışı başka madde kullanımlarının ve elektrolit bozukluklarının bulunması ilave risk oluşturmaktadır.^(23,49) Metadon birikimi ile sedasyon, solunum depresyonu, solunum arresti ve ölümler görülebilir. Bu etkiler toleransı olmayan kişilerde 30 mg gibi düşük dozlarda bile görülebilmektedir.⁽⁴⁸⁾ Çalışmalar metadona bağlı ölümlerin daha çok tedavi başlangıcında ve çoklu madde kullanımı olan kişilerde olduğunu göstermiştir. Metadonun solunum depresyonu yapan dozu, analjezi dozundan çok yüksektir.⁽⁴⁸⁾

OPIOİD KULLANIMINA BAĞLI YAN ETKİLER

Opioidlerin kısa süreli kullanımlarında fazla problemle karşılaşmazken, uzun süreli kullanımlarında yaş ve cinsiyete bağlı değişebilen faktörler, yararlar ve olası yan etkiler konusundaki bilgilerimiz oldukça azdır. Oysa kronik ağrı tedavisinde uzun süreli kullanımlara daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

Opioidlere bağlı bulantı ve kusma, konstipasyon, solunum depresyonu, sedasyon, mental durum ve kognitif fonksiyon bozukluğu, myoklonus, hiperaljezi ve allodini, nörotoksisite, kaşıntı, idrar retansiyonu, sıvı retansiyonu, ağız kuruluğu, nonkardiyojenik pulmoner ödem, immun sistem baskılanması, endokrin sistem etkileri, tolerans, fiziksel ve psikik bağımlılık gibi pek çok yan etki görülmektedir. Oral yoldan opioid alan kişilerin %51'i en az bir yan etki ile karşılaşmış ve %20 kadarı ise yan etki veya komplikasyon nedeni ile ilacı kesmek zorunda kalmıştır.⁽²⁹⁾ Yine opioidler kısa süreli kullanımlarında etkin bulunurken, uzun süreli kullanımlarda etkinliğin sınırlı olduğu ve yan etkiler nedeni ile tedavi devamının güçleştiği, hastaların ancak %40 kadarının (7-24 ay tedavide) tedaviyi sürdürdüklerini bildiren yayınlar mevcuttur.⁽²³⁾

Bu yan etkiler subjektiftir. Opioid kullanımına bağlı yan etkilerin görülme sıklığında birçok faktör rol oynamaktadır. Yan etkiler kullanılan opioide, uygulama yoluna, doza ve hastanın kişisel ve genetik farklılığına bağlı olarak değişiklik gösterir.⁽²⁸⁾ Örneğin yan etkiler

arasında yer alan kötüye kullanım ve bağımlılık riski genç erkeklerde daha fazla iken, düşmeye bağlı kemik kırıkları yaşlı kadın cinsiyette daha fazla görülmektedir.⁽⁵⁰⁾ Bu tür riskleri azaltmak için en önemli başlangıç uzun dönem opioid kullanımında yaş ve cinsiyete göre risklerin değişebileceğini bilmek ve tedaviyi bireyselleştirmektir.

Kullanılan opioidin farmakolojik yapısı yan etki gelişiminde önemlidir. Tramadolün istenmeyen etkileri güçlü opioidlere göre daha azdır.⁽⁵¹⁾ Fakat kodein ve hidrokodon ile kıyaslandığında kusma, baş dönmesi, iştahsızlık ve halsizlik tramadol kullanan hastalarda daha fazla görülmektedir.⁽⁵²⁾ Meperidin, metaboliti nor-meperidinin santral sinir sistemine toksik etkisi ve kısa etki süresi nedeni ile kronik ağrı tedavisinde tercih edilmeyen bir opioiddir.

Yan etkilerin görülmesi opioidlerin uygulama yolundan da etkilemektedir. Kronik kullanımda yan etki olasılığı en yüksek uygulama yolu oral yoldur. Subkutan ve rektal uygulama oral morfine göre daha az bulantı ve kusmaya neden olmaktadır.⁽²⁸⁾ Transdermal uygulamalarda da oral yola göre daha az yan etki görülmektedir. Transdermal fentanil kullanımında daha az konstipasyon görülmesi, oral alamayan hastalarda kullanım kolaylığı sağlaması morfine göre avantaj sağlarken, doz ayarlamasının zaman alması ve daha pahalı olması dezavantajdır.^(53,54)

Kullanılan opioid dozu arttıkça, opioidlere bağlı gelişen sedasyon, kognitif bozukluklar, halüsinasyon, myoklonus ve solunum depresyonu görülme sıklığı artmaktadır.⁽²⁸⁾ Bu yan etkilerin birçoğuna kısa sürede tolerans gelişir. Uzun süre ve özellikle yüksek dozlarda opioid kullanımında renal fonksiyonlardan bağımsız olarak myoklonus ve deliryum gibi nöroeksitator yan etkilerin gelişme riski daha yüksektir.⁽⁵⁵⁾

Yan etki gelişimi için predispozan faktörler de önemli rol oynamaktadır. Kişisel ve genetik farklılıklar opioidlere karşı hassasiyeti etkilemektedir.^(50,56) Yaş, ırk ve cinsiyet önemlidir. Bulantı ve kusma zencilerde beyazlardan, iştahsızlık, ağız kuruluğu, kaşıntı ve bulantı kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmektedir.⁽⁵⁷⁾ Myoklonus ve üriner problemler gençlerde daha fazla görülür. Konstipasyon, ağız kuruluğu ve halüsinasyon yaşla beraber artan yan etkilerdir. Yaşla birlikte renal fonksiyonların bozulması opioid ve metabolitlerinin birikmesine yol açabilmektedir. Bu nedenle, yaşlı hastalarda doz azaltılmalı ve doz aralıkları uzatılmalıdır.^(8,58)

Bulantı ve Kusma, opioid tedavisine yeni başlanan veya ciddi doz artışı yapılan hastalarda sık rastlanan bir yan etkilerdir. Birkaç gün sonra tolerans gelişir ve tedavinin 3. ya da 4. gününde kendiliğinden ortadan kalkar. Oral morfin alan hastaları yaklaşık %15-30'unda bulantı görülmektedir.⁽⁵⁹⁾

Konstipasyon kronik opioid kullanımı ile ortaya çıkan en yaygın yan etkidir ve kanser ağrısı nedeni ile

oral morfin kullanan hastalarda bu oran yaklaşık % 40-95, transdermal fentanil kullanımında ise % 19-33 olarak bildirilmiştir.^(53,60) Diğer opioidlerle karşılaştırıldığında tramadolle bağlı konstipasyon oranı oldukça düşüktür.^(28,61) Oral yoldan verilen opioidlerin daha fazla konstipasyona yol açması, direk olarak intestinal opioid reseptörlerin aktive olmasına bağlanmaktadır.^(53,62) Transdermal formlar gastrointestinal fonksiyon bozuklukları veya yutma güçlüğü olan hastalarda uygun seçenektir.⁽⁹⁾ İleri derecede konstipasyonu olan hastalarda bu seçenekler göz önünde tutulmalıdır. Yaşlı hastalarda ve kadınlarda kabızlık daha sık görülür. Metadonun konstipasyon yapma potansiyelinin morfinden daha az olduğu rapor edilmiştir.⁽⁶³⁾ Buprenorfin ve transdermal fentanil, morfin ve oksimorfona göre daha az oranda konstipasyona sebep olmaktadır. Bu nedenle konstipasyonun sorun olduğu hallerde tercih edilebilirler.⁽⁹⁾ Çünkü konstipasyona tolerans çok geç gelişir veya hiç gelişmez.⁽⁶⁴⁾

Solunum depresyonu doza bağlı, en ciddi, en korkulan ve fatal yan etkidir. Bu yan etkiye karşı tolerans hızla gelişir. Genellikle daha önce opioid kullanmamış hastalarda yüksek doz opioid kullanımı sonrası görülür. Tedavinin başında veya devamında belli kuralları dikkate almadan, titre edilmeden opioid kullanılırsa risk artar. Uzun süredir opioid kullanan hastalarda ise oldukça nadir görülür.⁽⁶⁵⁾

Yaşlı ve çocuklarda, uyku apne sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hepatik ve renal disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ve obezlerde opioide bağlı solunum depresyonu riski yüksektir.⁽⁶⁶⁾

Opioidin solunum depresyonu oluşturma riski analjezik potensi ve lipofilik özelliği ile doğru orantılıdır. Zayıf opioidlerde (kodein ve tramadol) bu olasılık yok denecek kadar düşüktür. Sistemik uygulamada fentanil ile solunum depresyonu olasılığı morfine göre daha fazladır. Sadece parenteral veya spinal uygulamada değil, transdermal ve oral uygulamalarda da meydana gelebilir. Opioidler risk faktörleri değerlendirilerek doğru uygulanırsa (endikasyon, doz, tedaviyi bireyselleştirme vb) şiddetli ağrılı bir hastada solunum depresyonu gelişmez. Solunum depresyonu yapan doz analjezi dozunun çok üzerindedir.

Sedasyon, opioid tedavisinin başlangıcında veya dozda belirgin bir artış yapıldığında görülen bir yan etkidir ve opioid doz artımında en önemli kriter olup doz artımını sınırlamaktadır.⁽⁶⁷⁾ Bu yan etkiye çabuk tolerans gelişir.

Kronik ağrı tedavisinde opioid analjezikler ilk kullanılmaya başladıklarında ve tedavi dozu artırıldığında **kognitif fonksiyonlarda** bozukluğa neden olmaktadır. Paranoid psikoz, öfori, disfori, anksiyete, deliryum ve halüsinasyon gibi mental durum değişiklikleri olabilir.⁽²⁸⁾ Hastalar opioid aldıkları süre boyunca araba kullanabilecek kadar uyanıkturlar, fakat opioid teda-

vinin başladığı ilk hafta ve doz artırıldığı dönemin ilk haftasında hastalar bu konuda uyarılmalıdır.⁽¹⁸⁾ Transdermal fentanilin uzun süreli kullanımında psikomotor ve kognitif fonksiyonların etkilenmediği gösterilmiş, bu nedenle araba kullanmak gibi günlük aktivitelerdeki performansı bozmadığı savunulmuştur.⁽⁶⁸⁾

Opioide bağlı **nörotoksisite** genellikle yüksek dozlarda ve uzun süre opioid kullanıldığında görülen, nöropsikiyatrik semptomlar ile seyreden bir sendromdur. Belirtileri kognitif bozukluk, şiddetli sedasyon, halüsinasyon, deliryum, myoklonus, konvülsiyon, hiperaljezi ve alodinidir.⁽⁶⁹⁾ **Hiperlaljezi ve alodinini** genellikle morfinin çok yüksek dozlarda kullanılması sonucu görülür. Özellikle intratekal uygulama sonrası görülse de diğer uygulama yollarında da rastlanabilir.⁽⁷¹⁾ Sıklıkla hiperlaljeziye myoklonus eşlik etmektedir.

Kaşıntı oral opioid kullanımında, parenteral kullanıma göre daha az sıklık ve şiddet de meydana gelir. Oral opioid kullanımında % 2-10 iken, uzun süreli intratekal kullanımda % 14 dır.^(59,71) Çok hızlı tolerans gelişir.

Opioidler mesane ve sfinkter tonusunu artırarak ve idrar boşalma refleksini inhibe ederek idrar retansiyonuna yol açabilirler. **İdrar retansiyonu**, opioid tedavisinin ilk günlerinde görülür ve tolerans birkaç günde gelişir. Intratekal kullanımda intravenöz ve intramusküler kullanıma göre daha fazla olup, uzun süreli kullanımda % 3 oranında görülür.⁽⁷¹⁾ Yaşlı ve prostatı büyük erkek hastalarda daha sık görülmekte ve doza bağlı olarak arttığı düşünülmektedir. Zayıf opioidlerde ise olasılık düşüktür.

Madde bağımlılarında **nonkardiyojenik pulmoner ödem** seyrek de olsa görülebilir bir yan etkidir (% 1'den az).⁽⁷²⁾

İmmün sistemdeki opioid reseptörleri hem periferde, hem de merkezi sinir sisteminde (suprapinal) bulunurlar. Opioid analjezikler immün sistemdeki opioid reseptörlere ($\mu 3$) de etki ederek immünsupressif etki gösterirler.⁽⁷³⁾ Morfin özellikle tedavinin başlangıcında immünsupresif etki ile lenfosit proliferasyonunu, natural killer hücre (NK) aktivitesi, makrofaj fonksiyonları ve interlökin üretimi azalmaktadır.⁽⁷⁴⁾ Fentanilin $\mu 3$ reseptör afinitesinin olmaması veya daha az olması, spinal bölgede $\mu 3$ reseptörlerinin bulunmaması, uzun süreli kullanımlarda fentanilin morfine tercih edilebileceğini ve morfinin sistemik değil de intratekal uygulanması durumunda immünsupressif etkinin daha az olacağını düşündürmektedir. Zayıf bir opioid olan tramadolün immün süpresif etkisi konusunda farklı görüşler vardır. Tramadolün immün süpresif etkisi olmadığı hatta NK hücrelerinin aktivitesini, lenfosit proliferasyonunu ve interlökin-2 üretimini artırdığı ileri sürülmektedir.⁽⁷⁵⁾ Son yıllarda yapılan bir çalışma da ise tramadolün doz ve sitokin düzeyine bağlı immün süpresif etkisinin olduğu, fakat bu etkisinin mor-

fine göre daha az olduğu bildirilmiştir.⁽⁷⁶⁾ Kronik opioid kullanımı **endokrin sistemi** etkilemekte ve stres hormonlarının salınımını azaltmaktadır. Opioidler ayrıca hipotalamik salınım faktörlerini baskılayarak luteinize hormon (LH), follikül-stimüle edici hormon (FSH), ACTH ve β -endorfin salınımını azaltırlar. Seksüel disfonksiyon en sık görülen yan etkidir, impotans ve libido azalması sıklıkla tanımlanır.⁽⁷⁷⁾ Hastaya bu etkinin geri dönüşümlü olduğu hakkında bilgi verilmelidir. Premenopozal dönemdeki kadınlarda amenore ve düzensiz menstruel siklus olabilir.

Tolerans, fiziksel ve psikişik bağımlılık ağrı tedavisinde oldukça önemli konulardır. Bu konular sıklıkla birbirine karıştırılmakta, bağımlılık korkusu ile hastalar yeterli tedavi edilmemektedir.^(65,78,79)

Tolerans; tekrarlanan uygulamalarda aynı analjezik yanıtı elde etmek için doz artışına gereksinim duyulmasıdır.⁽⁷⁰⁾ Kronik opioid kullanımında ise hangi yol kullanılırsa kullanılsın belli bir tolerans gelişmektedir.⁽⁸⁰⁾

Tolerans zaman ve doza bağlı, reseptöre özgü ve geri dönüşümlüdür; hastaya ve opioide göre belirgin farklılık gösterebilir. Bu nedenle kullanım yolu önemlidir. Oral veya transdermal uygulamalarda, aralıklı parenteral uygulamalara göre daha yavaş tolerans gelişir ve analjezik etkinlik daha uzun süre korunur. Tolerans gelişiminde kullanılan opioid de önemlidir. Örneğin metadon kullanımında morfine göre daha yavaş tolerans gelişir.⁽⁸¹⁾ Kanseri-dışı kronik ağrısı olan hastalarda uzun süreli opioid kullanımında analjeziye karşı tolerans gelişmemektedir.⁽⁷⁹⁾ Çarpaz-tolerans bir ilacın tekrarlayan dozlarının aynı kategorideki diğer ilaçlara karşı tolerans geliştirmesidir. Opioidler arasındaki çarpaz tolerans tam bilinmemektedir. Tolerans sorun olmaya başladığında veya opioid dozundaki artışlar yan etkilere neden oluyorsa alternatif bir opioid kullanılmalıdır.⁽⁸²⁾

Kabızlık ve miyozis tolerans gelişmeyen iki yan etkidir.

Fiziksel bağımlılık; kronik kullanılan opioidin farmakolojik etkisine fizyolojik cevaptır. Düzenli kullanılan ilacın aniden kesilmesine, dozun hızlı azaltılmasına agonist opioid etkisindeki hastaya agonist-antagonist veya antagonist verilmesine bağlı olarak santral nöradrenajik ve sempatik sistemde hiperaktivite ile görülen geri çekilme bulgularıdır.⁽⁸³⁾ Fiziksel bağımlılığın gelişmesi, genelde 3-4 hafta kullanımdan sonra beklenir. Kısa etki süreli opioidlerle (meperidin vb.) uzun etki süreli opioidlere (metadon vb.) göre daha kısa sürede fiziksel bağımlılık gelişmektedir.⁽⁸⁵⁾ Bulgular; esneme, burun akıntısı, terleme, göz yaşarması, ajitasyon, titreme, ateş, taşikardi, hiperventilasyon, hipertermi, midriyazis, bulantı-kusma, diyare, karın ve kas kramplarıdır. Bu bulgular opioid ani kesildikten hemen sonra gelişir, 72 saat içerisinde en yüksek düzeye ulaşır, bir hafta içerisinde geriler.⁽⁶⁰⁾ Tolerans ve fiziksel bağımlılık

geriye dönebilen bir süreçtir. İlacın uygulama aralıklarını değiştirmeden, dozun yavaş yavaş azaltılmasıyla belli bir süre sonra reseptörlerdeki aşırı duyarlılık düzelmektedir.

Psikolojik bağımlılık (addiksiyon); fizyolojik bağımlılık ve toleransdan ayrıdır. Psikolojik bağımlılık ilacın psikişik ve mental etkileri için kullanılan, ısrarcı ilaç-kullanma davranışı ile karakterize biyopsikososyal bir hastalıktır. Psikolojik bağımlılığı olanların fiziksel bağımlılığı da olması muhtemeldir. Ancak psikolojik bağımlılık olmaksızın fizyolojik bağımlılık addiksiyonu işaret etmez. Analjezi için opioidlerin yeterli düzeyde kullanılmamasının en önemli nedenlerinden biri psikolojik bağımlılık korkusudur.⁽⁸⁴⁾ Opioid kullanımı tek başına psikolojik bağımlılık sebebi değildir. Bağımlılık oluşması için genetik yatkınlık, ilacın kronik kullanımı, alkol bağımlılığı, hoş olmayan psikososyal faktörler bağımlılık oluşmasında önemli faktörlerdir.⁽⁵⁶⁾ Psikolojik bağımlılığı olanların ilaç kullanımında kontrol bozulmuştur. İlacı bulmak ve kullanmak için karşı konulmaz istek duyarlar ve yan etkiler ortaya çıksa bile ilacı kullanırlar. Opioid tedavisine başlanacak hastalar dik-

Tablo 2: Opioid Risk Değerlendirmesi(ORT) ⁽¹⁷⁾

	Bayan	Erkek
Madde kötüye kullanımına ait aile öyküsü		
Alkol	[]	3
İllegal ilaçlar	[]	3
Reçete ile alınabilen ilaçlar	[]	4
Madde kötüye kullanımına ait hasta öyküsü		
Alkol	[]	3
İllegal ilaçlar	[]	4
Reçete ile alınabilen ilaçlar	[]	5
Yaş (16-45 arası ise işaretlenir)	[]	1
Adelolan öncesi seksüel davranış bozukluğu	[]	0
Psikolojik hastalıklar		
Obsesif, kompulsif bozukluk		
Bipolar, Şizofreni	[]	2
Depresyon	[]	1
TOPLAM		
Toplam skor risk kategorisi		
Düşük risk	0-3	
Orta risk	4-7	
Yüksek risk	8 ve üzeri	

ORT kişinin kendisi ve ailesinin madde kullanımını, yaşını, adelolan öncesi seksüel davranış bozukluklarını, depresyon ve diğer psikiyatrik hastalık öyküsünü değerlendirerek bağımlılık riskini düşük, orta ve yüksek risk olarak kategorize etmektedir. ORT yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir.^(18,85) Bağımlılık riskinin belirlenmesinde en güçlü prediktör hastanın önceki alkol, kokain ve ilaç kullanım öyküsü ile bu nedenler-

katlice irdelenmeli ve tedaviye başlarken psikolojik değerlendirilmesinin önemi unutulmamalıdır.⁽⁸⁴⁾ Opioid tedavisi alan kronik ağrılı bir hasta akut ağrı ile gelirse, bağımlılık bulguları açısından da mutlaka değerlendirilmelidir

Kanser dışı ağrı için opioid kullanımında riskler kullanılan opioide, yan etkilere ve hatta kullanım süresine göre değişmektedir.⁽³³⁾ Opioid tedavisinde başarı, yan etkilerin tedavisine bağlıdır. Yan etkilerin tedavisinde Avrupa Palyatif Bakım Derneğinin (EAPC) önerdiği **dozun azaltılması, uygulama yolunun değiştirilmesi, yan etkilerin semptomatik tedavisi ve opioidin değiştirilmesi şeklinde dört genel yaklaşım vardır.**⁽⁵⁷⁾

Opioid kötüye kullanımı-bağımlılık:

KDKA'da opioid kullanımı sırasında bağımlılık oranını belirleyebilmek için değişik risk skalaları kullanılsa da hangi hastaların bağımlılık geliştirebileceğini tahmin etmek güçtür.⁽¹⁸⁾ Opioid yanlı kullanım ve bağımlılık belirlenmesinde en çok tercih edilen skala Opioid Risk Tool (ORT) dur.

mektedir. Hatta ruh sağlığı bozuklukları olan kişilerde bağımlılık oranı (% 45.3), öncesinde farklı madde bağımlılığı (%7.6) olanlardan yüksek bulunmuştur.⁽⁸⁶⁾ Psikiyatrik hastalıkları olan ve KDKA için opioid tedavisi alacak kişiler yan etkiler açısından riskli grubu oluşturmaktadır. Depresyon, panik bozukluklar, sosyal fobi ve agorafobik (kalabalık içinde yalnızlık korkusu, panik atak korkusu) hastalarda reçete edilen ilaçların medikal dışı kullanımı sık bulunmuştur.⁽⁸⁷⁾ Opioid kötüye kullanımı, problemlili ilaç kullanımları ve psikiyatrik bozuklukları olan hastalarda siktir, hatta kronik ağrı tedavisi alan bu hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla intihar girişimlerine rastlanmaktadır.^(88,89) Tüm hastalarda olduğu gibi bu hastalarda da iyi tanımlanmış somatik veya nöropatik ağrıda opioidler reçete edilmelidir. Bu hastalarda ayrıca yavaş titrasyon, sıkı ve ayrıntılı takip gerekmektedir.⁽¹⁸⁾

Erkekler, genç yetişkinler ve yüksek doz opioid reçetelenen kişilerde opioid yanlış kullanımı daha fazladır (86). Genç popülasyon ile karşılaştırıldığında 65 yaş üstü kişilerde ilaç kötüye kullanım insidansı 10 kat daha az bulunmuştur.⁽⁸⁹⁾

Kronik ağrılı hastalarda yapılmış 24 çalışmanın değerlendirildiği derlemede, bağımlılık davranışları sık bulunmamış olup, % 3.2 ila %18.9 arasında değiştiği rapor edilmiştir.⁽⁹⁰⁾ Aynı yazarın bir başka makalesinde klinik olarak tanımlanmış opioid yanlış kullanımı ve bağımlılık riski % 3.3 olarak belirtilmiştir, ilaca bağlı aberran davranış sıklığı ise % 11.5 olarak belirtilmiştir (91). Bir başka araştırmada KDKA sı için opioid tedavisi alan hastalarda bağımlılık oranı % 24 -31 olarak belirtilmektedir.⁽²⁾ Bu oranlar bölgeler göre ve hatta klinikten kliniğe değişebilmektedir. Amerika da 1990 ve 2000 yılları arasında 12-25 yaşlar arasındaki kişilerde medikal olmayan opioid kullanımının 4 kat arttığı, bu tür ilaçların daha fazla reçetelenmesinin bu artışta rolü olabileceği tartışılmaktadır.⁽²⁵⁾ 1997 ila 2007 yılları arasında reçete edilen opioidlerle kötüye kullanım % 456, heroin ile ise %5 oranında artmıştır.⁽⁹²⁾

Son yıllarda yayınlanan klavuzlarda narkotik yanlış ve kötüye kullanımında reçete edilen opioidlerin, heroin, marihuana gibi ajanların önüne çıktığı, opioid reçetelenmesinin artması ile birlikte ilaç kötüye kullanım ve yüksek dozlara bağlı ölümleri arttığı bu yüzden önemlerin alınması gerektiğinin altı ısrarla çizilmektedir. Amerikada kazara olan ölümlerin ikinci en sık görülen sebebi istemsiz yüksek doz ilaç uygulanmasıdır ve bu ölümlerin %40'ından reçete edilen opioidler sorumlu tutulmaktadır.^(18, 23, 93) Yavaş salımlı opioid türüne göre suistimal oranı değişebilmekte olup suistimal açısından hidrokodon ve oksikodon morfine kıyasla daha riskli bulunmuştur.⁽⁹⁴⁾

Washington eyaletinde bu yılın başında hekimlerin KDKA'da opioid kullanımına başlamadan önce tanı, tedavi planı ve görüşleri içeren bir değerlendirme for-

mu doldurmaları istenmesine karar verilmiş ve bunun bir yasa haline getirilerek uygulamaya geçirilmesi planlanmıştır. Kanun aynı zamanda 120 mg/gün morfin ve eş değer dozda diğer opioidleri geçen durumlar da hastanın yazılı onayını, periodik değerlendirmelerini, uzun etkili opioidi yazan hekimin eğitim sürecini, ağrı uzmanı ile yapılan konsültasyonları istemektedir.

Reçete edilen ilaçları medikal olmayan anlamda kullanan kişilere bu ilaçlara nasıl ulaştıkları sorgulandığında, kullanıcıların % 50'si genellikle arkadaş ve yakınlarından ücretsiz olarak aldıklarını bildirmişlerdir. Onlar bu ilaçları nereden temin ediyorlar? diye sorulduğunda %80.7'si tek bir doktordan cevabını vermiş, sadece %1.6'sı ise ilaç satıcısı veya bir yabancından para ile temin ettiklerini belirtmişlerdir.⁽⁹⁵⁾ Aile hekimliği uygulamasının giderek yaygınlaşmakta olduğu ülkemizde de, özellikle rapor ile kullanılan opioidlerin farklı hekimlerce daha kolay reçetelenebileceği yurt dışında olduğu gibi ülkemizde de bu tür sorunların artabileceği göz önünde tutulmalıdır.

OPIOİD TEDAVİSİ VE ÖNLEMLER

Opioid tedavisine başlamadan önce hasta ve hekim tedavi beklentilerini ve hedeflerini belirlemelidir. Hedef çoğu zaman ağrının ve fonksiyon kaybının tamamen ortadan kalkması değildir. Hedef ağrı şiddetinin en azından %30 azalması ve fonksiyonlarda düzelme şeklinde olabilir. Hekim hastanın hedeflerinin gerçekçi olması konusunda yardımcı olmalıdır. Belirlenen hedefler hastanın dosyasına ve opioid kontratına kaydedilmelidir. Bu hedefler daha sonra tedavinin etkinliğini ölçmede kullanılabilir. Hastalar ile tedavi öncesi ayrıntılı olarak tedavi riskleri konuşulmalı ve bu ilaçları kullanırken sorumluluk taşıdıklarının bilincinde olmaları sağlanmalıdır. Kaybolan, çalınan, tahrip olan ilaçlar nedeni ile sorumsuz olarak tanımlanabilecekleri ve bu davranışların tedaviyi sonlandırmayı gündeme getirebileceğini bilmelidirler. İlaç kullanımları dikkatle takip edilmeli ve opioid reçeteleri tek sağlık danışmanı tarafından yazılarak, dosyaya kaydedilmelidir.^(2,18) Gelişebilecek komplikasyonlar, özellikle de uzun dönem etkileri (uyku apnesi, hipogonadizm, amenore, opioid hiperaljezisi) ve tedavi planları hakkında hasta bilgilendirilmelidir.

Özellikle opioidlerin uzun dönem kullanımlarında opioid kontratları sıkça kullanılmaktadır. Hekimin hastayı tanımadığı ve kötüye kullanım riskinin olduğu zaman tercih edilebilir. Bu sözleşmeler hasta uyumunu arttırmakta ve uyumsuzluk halinde opioid tedavisini kesmede yardımcı olmaktadır. Opioid kontratları, yazılı veya sözlü olabilir. Sözlü kontratlar hasta dosyasına işlenmeli, yazılı kontratlar ise hasta ve hekime verilen form olarak iki nüsha hazırlanmalıdır.

Örnek 1: Opioid kontratı ^(17. Kaynaktan uyarlanmıştır)

Ağrılı durumumun tedavisi için Dr.....'nın bana opioid tedavisi başladığını anladım, bu tedavinin etki ve yan etkilerini kendisinden dinledim. Aşağıdaki bahsedilenlere katılıyorum.

1. Başka bir doktordan opioid tedavisi almayacağım. Sadece Dr..... bana opioid tedavisi verecektir.
2. Çok miktarda veya Dr..... tarif ettiğinden çok veya değişik opioid kullanmayacağım.
3. Tedavi ilaçlarımı aile bireyleri de dahil herhangi bir kişiye vermeyeceğim veya satmayacağım.
4. Başkasından opioid ilaçlar kabul etmeyeceğim.
5. Bana reçete edilen ilaçları kaybedersem veya yazılıdan fazla kullanırsam reçetemin bir daha ki reçete zamanına kadar yazılmayacağını Dr..... bana anlattı.
6. İlaçlarımı tercih ettiğim tek bir eczaneden alacağım; Eczane İsmi:.....
7. İlaçlarımı korunaklı yerde saklayacağım.
8. Bahsedilen kurallara uymadığım veya tedavim sırasında ilaç dayanıklılığı gelişirse tedavimin kesilebileceği ve/veya bir bağımlılık servisine yönlendirilebileceğim bana anlatıldı.

Yukarıdaki kontratı doktorumla beraber okudum ve koşullarına uymayı taahhüt ediyorum. Ayrıca, doktorum ve ekibinin bu kontratı başkalarıyla paylaşmasına ve ilaçlarımı yaptırdığım eczane ve diğer sağlık kurumlarıyla benim durumum hakkında haberleşmesine izin veriyorum. Anlaşma dışına çıkarsam, Dr.....tedavimi sonlandırabilir.

Onay veren hastanın imzası:..... Kontratın tarihi:.....

Reçete yazan doktorun imzası:..... Tarih:.....

Opioid kontratlarının uyumu arttırdığına ait yayınlar vardır,^(96,97) aynı zamanda eğer opioid kontratını ağrı uzmanı da imzalamış ise birinci basamak hekimlerin opioid reçetesi yazmakta daha istekli oldukları vurgulanmaktadır (98).

İdrarda madde taramaları hastanın opioidleri uygun kullanıp kullanmadıklarını takip etmek açısından önemlidir. Gerekliliği açısından farklı görüşler olmakla beraber riskli olgularda, tedavi başlangıcı ve devamında periodik habersiz takipler önerilmektedir. Bu testlerle aynı zamanda diğer reçetesiz kullanılan maddelerinde takibi yapılabilir. İmmunoassay ve kromatografi olarak iki tip laboratuvar testi vardır. İmmunoassay daha uzun sürede ilaç kullanımını değerlendirirken, değişik tipdeki opioidleri ayıramayabilir, oksikodon ve meperidin gibi bazı yarı sentetik ve sentetik opioidleri belirleyemeyebilir. Kromatografi daha pahalıdır, özellikle spesifik ilaç ayırımı gerektiğinde kullanılır (18).

Kanser dışı kronik ağrı tedavisinde optimal opioid dozunun belirlenmesi çok önemlidir. Tedaviye düşük dozlarda başlanması, küçük miktarda artırımlar ve dikkatli titrasyon önerilmektedir. Özellikle yaşlı hastalar ve riskli hastalar tedavinin üçüncü gününde etki ve sedasyon gibi yan etkiler için kontrol edilmelidir. Opioid etkinliği fonksiyonlardaki (günlük aktiviteler, uyku durumu, yürüme kabiliyeti, sosyal aktivitelere katılım) düzelme veya ağrı şiddetinde %30 azalma ile belirlenebilir. Gelişen komplikasyonlar kontrol edilebilir nitelikte olmalıdır. Optimal doza ulaşıldığında veya başa-

rısız olduğunda (başarısız ağrı tedavisi, kötüye kullanım veya bağımlılık) titrasyon sonlandırılır. Tüm bu durumlar hasta dosyasına ayrıntılı olarak kaydedilmelidir. KDKA'da genellikle 200mg/gün morfin ve eşdeğer dozdaki opioidlerle amaca ulaşılabilir. Daha yüksek dozlarda hasta yan etkiler, opioid etkisizliği açısından sıkça gözlenmeli ve kötüye kullanım olasılıkları değerlendirilmelidir.⁽¹⁸⁾

KDKA için opioid kullanan ve bağımlı olan kişilerde opioid tedavisi yeniden yapılandırılmalı, metadon veya buprenorfin tedavisi planlanmalı veya yoksunlukbazlı tedaviler düşünülmelidir. Yeniden opioid planlanmasında mümkünse oksikodon ve hidromorfondan sakınılarak, 200mg/gün morfin veya eşdeğer dozdan yüksek dozda olmayacak opioid, ağrı tedavisinde ve bağımlılık tedavisinde uzman bir hekimin sıkı kontrolünde hastane veya tedavi ünitesinde başlanmalıdır. Hastanın eğitilmesi, tedavi sözleşmesi, idrar analizleri, mutlak sağlanmalıdır.⁽¹⁸⁾ Bu şartlarla opioid kötüye kullanımının %50 azaldığı belirtilmektedir.⁽⁹⁹⁾ Başarısızlık halinde ise metadon tedavisi veya bağımlılık bazlı tedavilere geçilir.⁽¹⁸⁾

Kronik kanser dışı ağrıda opioid kesilme kriterleri önemlidir.^(18,23,29) Buna göre;

- Ağrıda yetersiz azalma,
- Tolere edilemeyen yan etkilerin görülmesi,
- Kontrol edilemeyen doz artışı,
- İlacın kural dışı kullanımı,
- Hastanın aktivitesinde artış sağlanamaması,
- Doktor değişimi opioidlerin kesilmesi için kriterlerdendir.

YAŞLI HASTALARDA OPIOİD KULLANIMI

Yaşlı popülasyonda yandaş hastalıkların fazlalığı, kullanılan ilaç tedavileri ve buna bağlı ilaç etkileşimlerinin artması ağrı yönetimini zorlaştırmaktadır. Yan etki oluşumunda kullanılan fazla sayıda ilaçların yanı sıra, bu hastaların değişik hekimlerce değerlendirilmesi ve reçetelenmesi de etkin olmaktadır.⁽¹⁰⁰⁾ Yaşa bağlı farmakodinamik ve farmakokinetik değişiklikler ilaçların terapotik indekslerini azaltabilmektedir. Bu yüzden yaşlı insanların opioid analjezik etkileri ve yan etkilerine daha hassas olması doğaldır. Yaşlıların opioid tedavisine gençler gibi hatta onlardan daha iyi cevap verdiği gösterilmiştir.⁽⁹⁾

Post herpetik nöralji 60 yaş üstü yaşlıların hemen hemen yarısında görülmektedir. Post herpetik nöralji tanısı alan hastaların ancak %50'si trisiklik antidepresan ajanlarla tedavi edilebilmekte, diğer hastalarda karbamazepin, pregabalin ve veya opioidlerle kombine tedavi gerekmektedir. Farklı tedavi seçeneklerine rağmen yan etkiler özellikle yaşlı hastalarda tedaviyi kısıtlamaktadır. Bu durumda düşük doz opioidlerin birinci basamak tedavi seçeneği olması önerilmektedir.⁽¹⁰¹⁾ Gerek saf gerekse miks tip nöropatik ağrı tedavisinde opioidlerin etkinliğine dair yayınlar giderek artmaktadır.^(43, 102,103)

Osteoartrit ve kronik bel ağrısı kanser dışı ağrıda opioid kullanımının en fazla olduğu hastalıklar arasındadır ve prevalansları yaşla artmaktadır.

Yaşlılarda ve renal fonksiyon bozukluklarında buprenorfin dışındaki tüm opioidlerin yarılanma ömürleri ve metabolitleri artmaktadır. Buprenorfinin yaklaşık üç de ikisi metabolize olmadan, dışkı ile atılmakta, metabolitleri ise bilier sistem ve böbrekler yolu ile atılmaktadır. Karaciğer fonksiyon bozukluklarında buprenorfinin etki süresi uzayabilir ama bu durum metabolitlerin düşük aktivitesinden dolayı klinik olarak önemsizdir. Böbrek fonksiyon bozukluklarında ise, metabolitlerin birikimi söz konusu değildir ve doz azaltılmasına ihtiyaç yoktur. Bu durum yaşlılarda opioid kullanımında buprenorfini ilk tercih edilmesi gereken ajan haline getirmektedir. Oksikodon ve hidromorfon doz azaltılması ile böbrek ve karaciğer fonksiyonları kısıtlanmış yaşlılarda güvenli seçimler olarak gözükmektedir.⁽⁹⁾ Buprenorfin farmakolojik profili nedeni ile nöropatik ağrıda farklı bir yarar sağlar.

Yaşlılarda immün sistemin baskılandığı bilinmektedir. Yaşlılarda opioidlerin immunsupresif etkileri ise tam olarak anlaşılmamıştır, ağrının kendisi de immün baskılanmaya sebep olabilir. Yaşlılarda belirgin yan etkiler olmaksızın yeterli analjezi sağlamak için immunsupresif etkisi az olan opioidler tercih edilmelidir. Tramadol doğal öldürücü hücre aktivitesinde artma, IL- 2 üretimi ve Con A ile uyarılmış lenfoproliferyon ile T lenfosit fonksiyonlarında artışa sebep olmaktadır.⁽¹⁰⁴⁾ Bu etkiler tramadolü diğer immün sistemde baskılanma

yapan opioidlerden ayırmakta ve yapılan çalışmalar immün sistemi baskılanmış hastalarda ağrı tedavisinde tramadolün uygun seçim olacağını vurgulamaktadır.^(104,105) Diğer opioidler için ise eldeki sınırlı prelinik ve klinik verilerle buprenorfinin önerilebileceğini, morfin ve fentanilin ise önerilemeyeceğini belirtmektedir.⁽⁹⁾

Opioid seçimine göre yan etkiler değişebilmekte ve özellikle yaşlılarda ciddi yan etkiler görülebilmektedir. Düşük doz titrasyonları ile özellikle tedavi başlangıcında sık görülen bulantı-kusma gibi yan etkiler azaltacak transdermal formları da içeren devamlı salınımlı preparatlar hasta uyumunu kolaylaştıracaktır.⁽⁹⁾

Yaşlı hastalarda opioid kötüye kullanım veya bağımlılık riski gençlere oranla daha azdır. Geçmişteki ilaç kötüye kullanım veya bağımlılık hikayesi yaşlı bireylerde dahil olmak üzere tüm opioid reçetelenen kişilerde dikkatlice değerlendirilmeli ve sık olarak monitorize edilmelidir.⁽⁶⁾

Amerikan Geriatri Derneğinin 2002 yılında yayınladığı uluslararası kılavuzda yaşlı hastaların ağrı tedavisinde:

- Tedavide en az invaziv yolun kullanılması,
- Mümkün olduğunca devamlı salınımlı preparatların seçilmesi,
- Aynı anda birden fazla ilaç başlanılmaması ve düşük doz ile başlanıp düşük doz titrasyon yapılması,
- İlaç etkinliğinin değerlendirilmesi için geniş interval bırakılması,
- Güvenliliği arttırmak ve yan etkileri sınırlayabilmek için tedavinin sıkıca monitorize edilmesi,
- Gerektiğinde opioid değiştirilmesi, şeklinde önemli önerilerde bulunmaktadır.⁽¹⁰⁶⁾

Sonuç olarak KDKA'da opioidler düşük dozlarda kullanılmaya çalışılmalı, yüksek dozların reçete edilmesi gerekiyorsa mutlak ağrı uzmanına danışılmalıdır. Düşük opioid dozlarını aşmamak tolerans ve bağımlılık riskini azaltır. Opioidlerin kullanımı uzun süreli non opioidlere bağlı gastrik ve renal toksisiteyi azaltırken, opioid tedavisi alan kronik ağrılı hastalarda bağımlılık riski atlanmamalıdır. Hasta ile tedavi hedeflerinin belirlenmesi, kontratların imzalanması, düzenli aralıklarla yapılan kontroller bağımlılık gelişmemesi için benimsenmesi gerekli tedavi stratejileridir.

Günümüzde KDKA için sorumluluk opioidleri kullanmamız değil, ağrı tedavisinde önemli yeri olan opioidleri etkin kullanmak, güvenliliği arttırmak, yan etkileri ve yanlış kullanımları azaltmak için neler yapmalıyız olmalıdır.

Kronik kanser dışı ağrıda opioid kullanımında güvenliliği ve etkinliği arttırmak, opioid kötü kullanımı ve bağımlılık da dahil olmak üzere olası yan etkileri azaltmak ve tedavide başarılı olabilmek için ülkemizde de opioid kullanım kılavuzlarının oluşturulması gerektiği kanaatindeyim.

Kaynaklar

1. American Pain Society. Pain Control in the Primary Care Setting. Glenview, IL: American Pain Society, 2006.
2. Marcus AD. In: Opioids in Chronic Pain. Marcus AD, editor; Chronic Pain, Totowa, New Jersey, Humana press Inc 2005; p269-87.
3. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent Pain and Well-Being: A World Health Organization Study in Primary Care. JAMA1998;280: 287-51.
4. Harstall C, Ospina M. How Prevalent is Chronic Pain?. Pain Clinical Update 2003; 11:1-4.
5. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of Chronic Pain in Europe: Prevalence, Impact on Daily Life, and Treatment. Eur J of Pain 2006; 10: 287-333.
6. Clark JD. Chronic Pain Prevalence and Analgesic Prescribing in a General Medical Population. Journal of Pain and Symptom Management 2002; 23:131-7.
7. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term Opioid Management for Chronic Noncancer Pain, The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library 2010, Issue 1.
8. Lussier D, Richarz U, Finco G. Use of Hydromorphone, with Particular Reference to the OROS Formulation, in the Elderly. Drugs Aging 2010; 27 :327-35.
9. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel With Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization Step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone) Pain Practice, 2008; 8: 287-313
10. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of Chronic Pain in Europe: Prevalence, Impact On Daily Life And Treatment. Eur J Pain 2006; 10: 287-333
11. Potter M, Schafer S, Gonzalez E, et al. Opioids for Chronic Nonmalignant Pain: Attitudes And Practices of Primary Care Physicians in the UCSF/ Stanford Collaborative Research Network. J Fam Pract 2001;50:145-51.
12. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic Non-Cancer Pain: A Meta-analysis of Effectiveness and Side Effects. CMAJ 2006;174:1589-94.
13. World Health Organization. WHO's Pain Ladder (online) Available from URL: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en>
14. Brunsch U. Drug Therapy of Chronic Pain: a Practical Approach (in German). MMW Fortschr Med 1999;141: 30-2.
15. Eriksen J, Jensen MK, Sjogren P, et al. Epidemiology of Chronic Non-Malignant Pain in Denmark. Pain 2003;106:221-8.
16. Altman RD, Smith HS. Opioid Therapy for Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain, Postgraduate Medicine 2010;122: 87-97.
17. Schnitzer JT. Update on guidelines For The Treatment Of Chronic Musculoskeletal Pain. Clin Rheumatol Metabolites. Clin Exp Pharmacol Physiol 2000;27:524-8.
40. Thwaites D, Mc Cann S, Broderic P. Hydromorphone Neuroexcitation. J Palliat Med 2004;7:545-51.
41. Wallace M, Thipphawong J. Open-label Study on the Long-Term Efficacy, Safety, and Impact on Quality of Life of OROS Hydromorphone ER in Patients with Chronic Low Back Pain. Pain Med 2010;11:1477-88.
42. Aşık İ. Kanser Ağrı Tedavisi. In: Filiz Tüzüner. Editör, Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı-Ankara: Nobel Tıp Sarayı. Kitabevleri. 2010; 1613-35.
43. Park JH, Kim JH, Yun SC, et al. Evaluation of Efficacy and Safety of Fentanyl Transdermal Patch (Duragesic D-Trans) in Chronic Pain. Acta Neurochir 2011;153:181-190.
44. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal Fentanyl Versus Sustained Release Oral Morphine in Strong Opioid Naive Patients With Chronic Low Back Pain. Spine 2005;30:2484-90.
45. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, et al. Long Term Management of Noncancer Pain with Transdermal Therapeutic System-Fentanyl. J Pain 2003;4:398-306.
46. Mégarbane B, Buisine A, Jacobs F, et al. Prospective Comparative Assessment of Buprenorphine Overdose with Heroin and Methadone: Clinical Characteristics and Response To Antidotal Treatment. J Subst Abuse Treat. 2010; 25.
47. Induru RR, Davis MP. Buprenorphine for Neuropathic Pain--Targeting Hyperalgesia. Am J Hosp Palliat Care 2009;26:470-3.
48. Modesto-Lowe V, Brooks D, Petry N. Methadone Deaths: Risk Factors in Pain and Addicted Populations. J Gen Intern Med 2010;25:305-9.
49. Graham NA, Merlo LJ, Goldberger BA, Gold MS. Methadone and Heroin-Related Deaths in Florida. Am J Drug Alcohol Abuse 2008;34: 347-53.
50. Campbell C I, Weisner C, Le Resche L, et al. Age and Gender Trends in Long-term Opioid Analgesic Use for Non Cancer Pain, Am J Public Health 2010; 100: 2541-7
51. Prommer EE. Tramadol: Does It Have a Role in Cancer Pain Management? J Opioid Manag 2005;1:131-138.
52. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of Weak Opioids Adverse Events in the Management of Cancer Pain: A Double-Blind Comparative Trial. J Palliat Med 2007;10:56-60.

53. 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: 254-261.
54. Aydınlı I. *Kanser Ağrısı. Klinik Gelişim*, 2004; 17: 3-15.
55. Tiseo PJ, Thaler HT, Lapin J, et al. Morphine-6-Glucuronide Concentrations and Opioid-Related Side Effects: a Survey in Cancer Patients. *Pain* 1995; 61: 47-54.
56. Somogyi AA, Barratt DT, Collier JK. Pharmacogenetics of Opioid. *Clin Pharmacol Ther* 2007 ;3:429-444.
57. Swegle JM, Logemann C. Management of Common Opioid-Induced Adverse Effects. *Am Fam Physician* 2006;74: 1347-1354.
58. Forman WB. Opioid Analgesic Drugs in The Elderly. *Clin Geriatr Med* 1996;12: 489-500.
59. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, et al. Strategies to Manage the Adverse Effects of Oral Morphine: An Evidence-Based Report. *J Clin Oncol* 2001;19: 2542-2554.
60. Yentür A. Opioid Kullanımında Engeller. *Klinik Gelişim* 2007; 20: 155-158.
61. Raffa R. Pharmacological aspects of Successful long term analgesia. *Clin Rheumatol* 2006;25 (Supple 1):9-15
62. Canty SL. Constipation as a Side Effect of Opioids. *Oncol Nurs Forum*, 1994; 21: 739-745.
63. Daeninc PJ, Bruera E. Reduction in Constipation And Laxative Requirements Following Opioid Rotation to Methadone. A Report of Four Cases. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 303-309.
64. Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JJ. Opioid-induced Bowel Dysfunction: Prevalence, Pathophysiology and Burden. In *J Clin Pract* 2007; 7: 1181-1187.
65. Ballantyne JC. Opioid analgesia: Perspectives on Right Use and Utility. *Pain Physician* 2007; 10: 479-491.
66. Smith LH. Opioid Safety: Is Your Patient at Risk For Respiratory Depression? *Clin J Oncol Nurs* 2007; 11:293-296.
67. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. American Pain Society. Management of Opioid Side Effects in Cancer-Related and Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review. *J Pain* 2003; 4: 231-256.
68. Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, et al. Driving Ability under Long Term Treatment with Transdermal Fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003, 25: 38-47.
69. Bruera E, Pereira J. Acute Neuropsychiatric Findings in a Patient Receiving Fentanyl for Cancer Pain. *Pain* 1997; 69:199-201.
70. DuPen A, Shen D, Ersek M. Mechanisms of Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *Pain Manag Nurs*, 8:113-121, 2007.
71. Ruan X. Drug – related Side Effects of Long-Term Intrathecal Morphine Therapy. *Pain Physician*, 10: 357-365, 2007.
72. Brurera E, Miller MJ. Non-cardiogenic Pulmonary Edema After Narcotic Treatment for Cancer Pain. *Pain* 1989; 39: 297-300.
73. Kristiansen K. Molecular Mechanism Of Ligand Binding, Signaling, and Regulation Within the Superfamily of G-Protein-Coupled Receptors: Molecular Modeling and Mutagenesis Approaches to Receptor Structure and Function. *Pharmacol Ther* 2004; 103:21-80.
74. Mellon RD, Bayer BM. Evidence for Central Opioid Receptors in the Immunomodulatory Effects of Morphine: Review of Potential Mechanism(S) of Action. *J Neuroimmunol* 1998; 83: 19-28.
75. Gaspani L, Bianchi M, Limiroli E, et al. The Analgesic Drug Tramadol Prevents The Effects of Surgery on Natural Killer Cell Activity and Metastatic Colonization in Rats. *J Neuroimmunol* 2002;129:18-24.
76. Qian YN, Jin WJ, Wang L, et al. Effect of Different Concentrations of Morphine and Tramadol on the Differentiation of Human Helper T Cells in Vitro. *Br J Anaesth* 2005; 97:277.
77. Cole BE. Neuroendocrine implications of opioid therapy. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11: 89-92.
78. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, et al. Opioids in Chronic Non-cancer Pain; Systematic Review of Efficacy and Safety. *Pain* 2004; 112:372-380.
79. Cowan DT, Wilson-Barnett J, Griffiths P, et al. A Survey of Chronic Noncancer Pain Patients Prescribed Opioid Analgesics. *Pain Med* 2003; 4:340-351.
80. Galler BS, Lee D, Ma T, et al. Morphidex (morphine sulfate/dextromethorphan hydrobromide combination) in Treatment of Chronic Pain: Three Multi-Centers, Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trials Fail to Demonstrate Enhanced Opioid Analgesia or Reduction in Tolerance. *Pain* 2005; 115:284-295.
81. Bulka A, Plesan A, Xu XJ. et al. Reduced Tolerance to the Anti-Hyperalgesic Effect of Methadone in Comparison to Morphine in a Rat Model of Mononeuropathy. *Pain* 2002; 95:103-109.
82. Morita T, Takigawa C, Onishi H, et al. Japan Pain, Rehabilitation, Palliative Medicine, and Psycho-Oncology (PRPP) Study Group Opioid Rotation From Morphine to Fentanyl in Delirious Cancer Patients: An Open-Label Trial. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30:96-103.
83. Conigliaro DA. Opioids for Chronic Nonmalignant Pain. *J Fla Med Assoc* 1996;83:708-711.
84. Saffier K, Colombo C, Brown D, et al. Addiction Severity Index in a Chronic Pain Sample Receiving Opioid Therapy. *J Subst abuse Treat* 2007; 33:303-311.
85. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in Opioid-treated Patients: Preliminary Validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 2005;6:432-42.
86. Edlund MJ, Steffik D, Hudson T, Haris KM, Sullivan M. Risk Factor for Clinically Recognized Opioid Abuse and Dependence Among Veterans Using Opioid for Non-Cancer Pain. *Pain* 2007;129:355-62.
87. Becker WC, Sullivan LE, Tetrault JM, Desai RA, Fiellin DA. Non-medical Use, Abuse and Dependence on Prescription Opioids Among U.S. Adults: Psychiatric, Medical and Substance Use Correlates. *Drug & Alcohol Dependence* 2008;94: 38-47.
88. Wilsey BL, Fishman SM, Tsodikov A, et al. Psychological Comorbidities Predicting Prescription Opioid Abuse Among Patients in Chronic Pain Presenting to the Emergency Department. *Pain Medicine* 2008; 9:1107-17.
89. Manchikanti L, Giordano J, Boswell MV, et al. Psychological Factors as Predictors of Opioid Abuse and Illicit Drug Use in Chronic Pain Patients. *J Opioid Management* 2007; 3:89-100.
90. Fishbain DA, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Drug Abuse, Dependence, and Addiction in Chronic Pain Patients. *Clin J Pain*. 1992; 8:77-85.
91. Fishbain DA, Cole B, Lewis J, Rosomoff HL, Rosomoff RS. What Percentage of Chronic Nonmalignant Pain Patients Exposed to Chronic Opioid Analgesic Therapy Develop Abuse/Addiction and/or Aberrant Drug-Related Behaviors? A Structured Evidence-Based Review. *Pain Medicine* 2008; 9: 444-59.
92. Substance Abuse And Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies. Treatment Episode Data Set (TEDS) Highlights-2007. National Admissions to Substance Abuse Treatment Services. RockvilleMd: Department of Health and Human Services, 2009. <http://www.dasis.samhsa.gov/teds07/tedshigh2k7.pdf>
93. Okie S. A Flood of Opioids, A Rising Tide of Deaths. *N Eng J Med* 2010;18:363(20):1981-4.
94. Huges AA, Bogdan GM, Dart RC. Active Surveillance of Abused And Misused Prescription Opioids Using Poison Center Data: A Pilot Study And Descriptive Comparison. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45:144-51.
95. Substance abuse and Mental Health Services Administration. 2006. Results From the 2005 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. Office of Applied Studies, NSDUH Series h-30, DHHS Publication No. SMA 06-4194. Rockville, MD. www.oas.samhsa.gov/nsduh/2k5nsduh/2k5Results.pdf
96. Arnold RM, Han PK, Seltzer D. Opioid Contracts in Chronic Nonmalignant Pain Management: Objectives and Uncertainties. *Am J Medicine* 2006;119:292-6.
97. Fishman SM, Wilsey B, Yang J, et al. Adherence Monitoring and Drug Surveillance in Chronic Opioid Therapy. *J Pain Symptom Manage* 2000;20: 293-307.
98. Fishman SM, Manajan G, Jung SW, Wilsey BL. The Trilateral Opioid Contract. Bridging the Pain Clinic and the Primary Care Physician Through the Opioid Contract. *J Pain Symptom Manage* 2002;24: 335-44.
99. Manchikanti L, Manchukonda R, Pampati V, et al. Does Random Urine Drug Testing Reduce Illicit Drug Use in Chronic Pain Patients Receiving Opioids?. *Pain Physician* 2006;9:123-9.
100. Gren JL, Hawley JN, Rask KJ. Is the Number of Prescribing Physicians An Independent Risk Factor for Adverse Drug Events in an Elderly Outpatient Population? *The Am J Geriatr Pharmacotherapy*, 2007;5:31-39.
101. Gobel H, Stadler T. Treatment of Post- Herpes Zoster Pain with Tramadol. Results of an Open Pilot Study Versus clomipramine with or without Levomepromazine. *Drugs* 1997;53: 34- 39.
102. Moulin DE, Richarz U, Wallace M, Jacobs A, Thipphawong J. Efficacy of the Sustained-Release Hydromorphone in Neuropathic Pain Management: Pooled Analysis of Three Open-Label Studies. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010; 24:212.
103. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain. *N Eng J Med*, 2005;352: 1324-34.
104. Sacerdate P, Bianchi M, Manfredi B, Panerai AE. Effect of Tramadol ON Immune Responses and Nociceptive Thresholds in Mice. *Pain* 1997; 72: 325-30.
105. Sacerdate P, Bianchi M, Gaspani L, Panerai AE. Effects of Tramadol and Its Enantiomers on Concanavalin-A Induced Proliferation and NK Activity of Mouse Splenocytes: Involvements of Serotonin. *International Journal of Immunopharmacology*, 1999; 21: 727-34.
106. American Geriatric Society. The Management of Persistent Pain in Older Patients. *J Am Geriatr Soc*. 2002;2:637-43.

Ağrı için zaman yok



Orta şiddette
ağrı tedavisinde¹

1) Zaldiar prospektüs bilgisi.

FORMÜLÜ: Her bir film tablet, 37.5 mg tramadol hidroklorür ile 325 mg parasetamol ve renk maddesi olarak titan dioksit (E 171) ve sarı demir oksit (E 172) içerir. Zaldiar Film Tablet merkezi etkili bir analjeziktir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Zaldiar Tablet'in etken maddelerinden bir tanesi olan Tramadol merkezi etkili bir sentetik opioid analjeziktir. Etki mekanizması tamıyla anlaşılmamış olmasına rağmen hayvan deneyleri sonucu iki tamamlayıcı mekanizması uygulanabilir gözükmektedir. Bunlar ana ve M1 metabolitini μ -opioid reseptörlere bağlaması ve norepinefrin ve serotonin yeniden alınımının zayıf inhibisyonudur. Zaldiar Tablet'in diğer etken maddesi parasetamolün analjezik özelliklerinin kesin mekanizması bilinmemekte olup, merkezi ve santral etkileri bulunmaktadır. **ENDİKASYONLARI:** Zaldiar Tablet orta veya şiddetli derecedeki ağrıların semptomatik tedavisinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Tramadol, parasetamol veya Zaldiar Tablet'in bileşimindeki maddelerden herhangi birisine karşı önceden bilinen duyarlılığı olan kişilerde, alkol, uyuşturucu ilaçlar, merkezi etkili analjezikler, opioidler veya psikotropik ilaçlarla birlikte, Mono amin oksidaz inhibitörleri (MAO) ile tedavi olan hastalarda veya bu tedaviyi bıraktıktan sonraki iki hafta içinde, ciddi karaciğer yetmezliği olan kişilerde, tedavi ile kontrol edilemeyen epilepsi hastalarında kullanılmamalıdır. **UYARILAR / ÖNLEMLER:** Yetişkinlerde ve 12 yaş ve üzeri kişilerde en fazla 8 tablet Zaldiar dozu aşılmamalıdır. Önerilen dozun üzerindeki kullanımı nöbet riskini arttırmaktadır. Tramadol aşağıda belirtilen ilaçları kullanan hastalarda nöbet riskini artırabilir. Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI depresanları veya anorektikler), Trisiklik antidepressanlar ve diğer trisiklik bileşenler (örneğin siklobenzaprin, prometazin vb.) MAO inhibitörleri, nöroleptikler, nöbet eşğini düşüren diğer ilaçlar, diğer opioidler. **Anafilaktoid Reaksiyonlar:** Tramadol ile tedavi edilen hastalarda nadiren ciddi ve fatal olabilen anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir Solunum depresyonu: Solunum depresyonu riski altında olan hastalarda Zaldiar dikkatli kullanılmalıdır. Ciddi böbrek yetmezliği durumlarında (kreatinin klerensi < 10 ml/dak.) Zaldiar Tablet kullanılması tavsiye edilmez. Ciddi karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda Zaldiar Tablet kullanılmamalıdır Hamilelerde ve emziren annelerde kullanımı: Hamilelik kategorisi C. Zaldiar Tablet, tramadol içeren aktif maddeler bileşiminden oluştuğu için hamilelik ve emzirme sırasında kullanılması tavsiye edilmez. Emzirme döneminde yaklaşık % 0.1 oranında anne sütüne geçtiği göz önüne alınmalıdır. **YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER:** Parasetamol/tramadol kombinasyonu ile en yaygın olarak görülen yan etkiler (%10 dan fazla) mide bulantısı, baş dönmesi ve uyku halidir. **İLAÇ ETKİLEŞMELERİ:** MAO inhibitörleri: MAO inhibitörleri ile birlikte kesinlikle kullanılmamalıdır. -Alkol: Alkol, opioid analjeziklerin sedatif etkilerini arttırmaktadır. **KULLANIM ŞEKLİ ve DOZU:** Ağız yoluyla kullanılır. Yetişkinlerde ve 12 yaş üzeri gençlerde başlangıç dozu olarak günde iki tablet Zaldiar kullanılması önerilir. Gerek duyuldukları, günde 8 tableti (300 mg tramadol ve 2600 mg parasetamole eşdeğer) geçmemek üzere ilave doz alınabilir. Dozlar arasındaki ara en az 6 saat olmalıdır. 12 yaş altı çocuklarda kullanımı önerilmez. **DOZ AŞIMI VE TEDAVİSİ:** Doz aşımı halinde tramadol ya da parasetamol veya her ikisine ait zehirlenme belirtileri görülebilir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. **RUHSAT SAHİBİ:** Grünenthal GmbH, (Almanya) lisansı ile Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş. Maslak/İSTANBUL. **RUHSAT TARİHİ VE NO:** 27.03.2008 - 124/24 **ÜRETİM YERİ:** Grünenthal GmbH, Aachen Almanya. **PAREKENDE SATIŞ FİYATI:** Zaldiar Film Tablet 20 tablet 9,97 TL (Ocak 2011), Reçete ile satılır. Daha fazla bilgi için firmamızı arayınız. Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş. Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No 4 Maslak/Sarıyer 34467 İSTANBUL. Tel: (212) 366 84 00 . www.abdiibrahim.com.tr



ABDİİBRAHİM



ZALDIAR®
Parasetamol 325 mg / Tramadol 37.5 mg