

AĞRI

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

Bülten 2012 / 2 & 3

OPIOİD HİPERALJEZİSİ, OPIOİD TOLERANSI, MEKANİZMASI, ÖNLEME YOLLARI, TEDAVİSİ

Prof. Dr. Lütfiye PİRBUDAK*

“Opioidler hayatın acımasızlığını kolaylaştırır”

Nippur’dan gelen kil tabletler üzerindeki Antik Sümer yazısı

“Opioid bağımlılığı; sonunda bir hastalık halini aldığı anda opioid etkisinin tam tersi huzursuzluk, uykusuzluk, **hiperestezi**, **neuralji** ve irritabilite gibi bazı semptomlar ortaya çıkmaktadır”

1880, Rossbach

Tüm dünyada 14 milyonun üzerinde yaşayan kanser hastası mevcuttur ve her yıl on milyondan fazla yeni hasta kanser tanısı almaktadır. International Association For The Pain (IASP) 2010 verilerine göre dünya nüfusunun yaşlanması ve artan sigara içme oranları 2020 yılında yıllık 15 milyon yeni kanser hastasıyla bu sayıyı %50 artırabileceği öngörülmektedir.^[1] TC Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı’nın verilerine göre ülkemizde 1993-1998 yılları ara-

sında erkeklerde kanser insidansı 165.8/100.000 iken 2003 yılında bu 216.3/100.000 olmuştur. Kadınlarda ise 97.3’ten 152.2’ye yükselmiştir.^[2]

Kanser Dışı Kronik Ağrı (KDKA) da dünyamızın ortak, ciddi bir sağlık problemidir. Ülkemize dair elimizde net bilgiler olmamakla beraber Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) rehberliğinde yapılan bir araştırmada birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran hastaların %22’si KDKA’dan yakınmaktadır.^[3] Dünyada 65 yaş üstü insan sayısı giderek artmaktadır. Ömrün uzaması ile ağrı sebebi olan dejeneratif hastalıklarda artmaktadır.^[4] Genel bir ankette 15-84 yaş arasındaki popülasyonun %80’i kas iskelet sistemi hastalıklarından yakınmış ve %13’ü ciddi ağrı tariflemişlerdir.^[5]

Tüm dünyada kanser hastalarının artması ile beraber, hastaların tedavi dönemlerinde veya son dönem kanser hastalarının ağrı kontrolünde opioid türevi analjeziklerin kullanım oranı artmıştır. Akut ağrı, cerrahi sonrası ağrı ve kanser ağrısının tedavisinde altın standart olan

Editörden...

Bültenimizin bu sayısını; son yıllarda opioid tedavisi sırasında; tedavi başarısını olumsuz yönde etkileyen bir komplikasyona ayırdık. “Opioid hiperaljezisi”

Gerçekten opioid hiperaljezisi tanısının konması, önleme yolları, ya da opioid hiperaljezisinin tedavisi dikkatli bir yaklaşım gerektirmektedir.

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalından Sayın, Prof. Dr. Lütfiye PİRBUDAK bu konuyu güncel literatürler eşliğinde detaylı bir şekilde ele aldı.



* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Gaziantep
e-mail: lutfiyep@hotmail.com, pirdudak@gantep.edu.tr

opioidlerin kanser dışı kronik ağrıda kullanımları hala tartışmalı olmasına rağmen son yıllarda kullanımları hızla artmaktadır.^[6,7] Birleşik Devletlerde opioidler en çok reçete edilen ilaçların başında gelmektedir. Ancak bu hızlı artış birçok sorunu da beraberinde getirmektedir. Opioidlerin uzun dönem etkinliğini destekleyen kanıtının yokluğu, reçete edilen opioidlerin yanlış ve kötü kullanımı, opioid hiperaljezisi [opioid induced hiperaljezi (OİH)] gibi uzun süreli kullanıma bağlı çoklu yan etkiler bu problemlerden birkaçıdır.^[6-9] Bununla birlikte opioidlerin kullanımı hakkında birçok söylenti ve yanlış fikirler de bulunmakta ve bunlar da opioid kullanımını sınırlamaktadır. Tolerans, fiziksel bağımlılık, psikik bağımlılık, ilacın kötü kullanımı ve hiperaljezi ağrı tedavisinde oldukça önemli konular olmasına rağmen bu konular sıklıkla birbirine karıştırılmakta, bağımlılık korkusu veya “opiofobi” nedeniyle hastalar yeterli tedavi edilmemektedir.^[10]

Kronik opioid kullanımını paradoksik olarak “opioid hiperaljezisi (OİH)” olarak adlandırılan, hastaları akut ağrıya sensitize olduğu tabloya yol açar.^[11,12] Hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan direkt ve indirekt de-

neylerde OİH oluşumu kanıtlanırsa da, bu fenomenin klinik ipuçları belirsizliğini korumaktadır. Uzun süre yüksek doz opioid kullananlarda cerrahi sonrasında çok şiddetli akut ağrı gelişmektedir. Bu da doz artırımını gerektirmekte ve bu kısır döngü sonuçta hem hasta hem de klinisyen için anksiyete yaratır.^[13]

19. yy başlarında morfin tedavisi alan hastalarda OİH gözlenmiştir. 1870’de Albutt morfin kullandığı hastalarda bir süre sonra ağrı eşliğini düşürdüğünü gözlemleyerek morfinin daha çok ağrıya neden olabileceğini bundan dolayı dikkatli kullanılmasını önermiştir.^[14] 1880 yılında Rossbach kronik-opioid tüketimi dezavantajları arasında ‘hiperestezis ve sinirlilik’ gibi opioid etkilerine bakarak ‘opioid bağımlılığının kendisi bir hastalıktır’ sonucuna varmıştır ve opioidlerin sonuç olarak uyku problemlerine, hiperestezisi, nevroz ve irritabiliteye yol açtığını belirtmiştir.^[15,16] 1905 te Mitchell opioidlerin pronociceptive etkilerinin olabileceği kavramını ortaya atmıştır.^[17] 1940’larda, hiperaljezi opioid geri çekilme sendromunun bir parçası olarak kabul edildi. Sonra, uzun süreli opioid kullanımı sonucu ağrı eşliğinin düştüğü ve artan atipik ağrı insidansının arttığı laboratuvar ve klinik raporlar ile kanıtlandı.^[18] Son yıllardaki çalışmalar hiperaljezinin fiziksel bağımlılık ve withdrawal sendromunun rol oynamadığı kısa süreli sürekli infüzyon tedavilerinde de görülebildiğini ortaya koydu.^[19]

2000 lerin ilk yıllarında, çalışmalar opioidlerin OİH’ye neden olan metabolitleriyle ilgilidir. Morfin-3 glukuronidin merkezi sinir sistemi üzerinde irritabilite ve allodini yapıcı etkileri gösterilmiştir. Hidromorfon-3-glukuronidin farelerde toksik olduğu gösterilmiştir.^[20,21] Yapılan çalışmalar OİH’nin kronik nöropatik ağrı mekanizmasına benzer bir yolla oluştuğunu ortaya koydu.^[22] Bu noktadan sonra daha efektif ağrı reçeteleri yazmak için OİH mekanizması anlaşılmasına çalışılmıştır.

OPİOİLERE BAĞLI TOLERANS

Opioid ile indüklenen tolerans, en basit farmakolojik terimler içinde doz-yanıt eğrisinde sağa doğru bir kayma olarak açıklanmıştır, diğer bir deyişle, aynı düzeyde

bir analjezi sağlamak için, zaman içinde daha yüksek bir doza gerek duyulur.^[23,24] Fakat doz artımı opioid toleransını göstermede bir ölçüt olmayabilir. Bunun altında kanser hastalarında hastalık sürecine bağlı olarak ağrının artması hastalığın ilerlemesi gibi nedenlerden, postoperatif ağrı da yüksek opioid ihtiyacı mental depresyon, anksiyete, önceden var olan ağrılar gibi etkenler opioid dozunda değişiklik gereksiniminin en önemli nedeni olabilir.^[25-27]

Artan opioid ihtiyacının diğer nedenleri farmakokinetik veya farmakodinamik değişikliklerdir.^[23,24] Farmakodinamik tolerans, ilaç etkisindeki bir düşüşün farmakokinetik faktörlere dayandırılmadığı fakat onun yerine ilaç etkisi ile sinir sisteminin cevabında oluşan değişikliklerin yansıdığı zaman ortaya çıkar. “**Opioid tolerans**”ı ile kastedilen, **farmakodinamik tolerans**’tır.^[17]

Opioid toleransının iki önemli teorisi, opioid reseptörlerindeki değişiklikler içerir.

Teorilerden biri, opioidlere uzun süre maruz kalma ile reseptör aktivasyonunda azalma veya duyarsızlaştırma ile sonuçlanan, reseptörlerde değişikliklerin ortaya çıktığını iddia etmektedir. Diğer kanıtlar tolerans gelişiminde opioid reseptör down-regülasyonunun en azından, kısmen sorumlu olduğunu akla getirmektedir.^[17] Duyarsızlaştırma mekanizması opioid reseptörlerin fizyolojik değişikliklerini kapsar.

Bu reseptörler G protein bağlı reseptörler (GPCRs) ailesine aittir. Opioid reseptöre bağlandığında, ilgili G proteini “aktif” hale gelmektedir. G proteinlerinin aktivasyonu sonuç olarak ağrı yollarındaki nöronların hücre zarı boyunca uyarılabilirliğinde azalmaya yol açar. Bu olay, sıklık adenozin monofosfatta (cAMP) bir azalma yoluyla gerçekleşir, Na ve Ca kanallarında supresyona yol açar ve analjezi ile sonuçlanır (Fig.1).

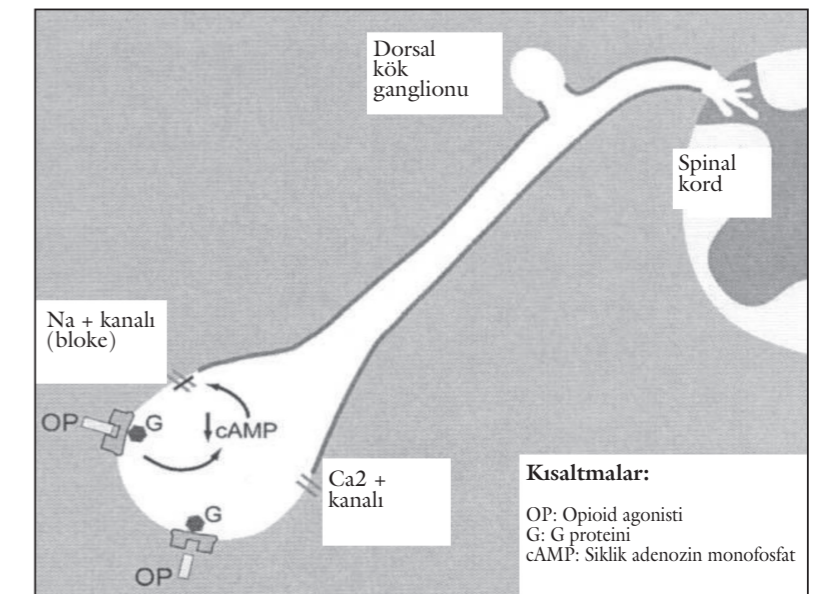
Zamanla, G protein aracılı mekanizmadaki değişiklikler, opioid reseptöründeki duyarsızlaşma yoluyla analjezide azalmaya yol açabilir.^[28-31] Hayvan modellerinde, bu duyarsızlaştırma, hücre içi düzenleyici proteinler veya enzimlerin (GPCR kinazlar, β-arrestinler, ve adenilat siklaz gibi) opioidlerle aktive edilmesi ile oluşur, ki bunlar opioid reseptörünü G proteinden ayrıştırır veya bir “nonanaljezik G protein için reseptör bağlantılı bir “switch” üretir, bunu takiben analjezik aktivitesi azalır. Reseptörü duyarsızlaştırma daha önceleri sıçanlarda morfin tolerans ile ilişkilendirilmiştir.^[32,33]

Opioid tolerans için sorumlu olduğuna inanılan ikinci bir mekanizma opioid reseptörünün hücre zarından içeriye alınması yoluyla gerçekleşmektedir. Hücre zarı bir baloncuk oluşturarak ve reseptörü hücre gövdesi içine çekerek, reseptör çevresinde kapanır ve bu sayede hücre zarı üzerinde bulunan opioid reseptörlerin yoğunluğu,

endositoz tarafından kontrol edilir. İntraselüler ortam içindeki reseptör bundan sonra fonksiyon yapamaz ve etkin şekilde down-regüle olur. Down regülatörlerden birisinin (β-arrestin2) yokluğu olan ratlarda morfin ile indüklenen uzamış analjezinin var olması devam ederken, bu down-regülatörlere sahip benzerlerinde analjezik etkilere tolerans geliştiği saptanmıştır.^[34] Bu kanıta rağmen, bazı araştırmacılar bu artmış internalizasyonun, desensitize membran reseptörlerinin alınması ile aslında toleransı azaltabileceğini ve yeni veya geri dönüşümlü reseptörlerin yerine koyulması yoluyla resensitizationa neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir.^[35]

Çeşitli opioid agonistlerinin (örneğin, morfin, metadon, fentanil) opioid reseptörlerini duyarsızlaştırmak ya da down-regülasyon yapma kabiliyeti açısından farklı oldukları gösterilmiştir.^[36-38] Bu farklılıklardan bazıları opioid agonistinin ‘intrinsek etkinliği’ ne dayandırılmıştır. İntrinsik etkinlik, reseptör aracılı tepkinin büyüklüğünü ile işgal edilmiş (occupy) reseptörlerin sayısı ile ilgili kavramsal bir parametredir. Belirli bir etki üretmek için, toplam reseptör popülasyonundan belirli bir miktarının işgal edilmiş olması gereklidir, bu da “**fraksiyonel reseptör işgali**” olarak adlandırılır.^[39,40] Bir analjezik etki yaratmak için işgal edilmesi gereken reseptörlerin sayısının intrinsek etkinliği ile ters orantılı olduğuna inanılmaktadır.^[41-44]

Genel olarak, morfin gibi düşük intrinsek etkinliği olan opioidler ile yapılan sürekli tedavilerin doz yanıtında daha büyük bir sağa kaymaya neden olduğu (yani, tolerans) bilinmektedir.^[45] Hayvan çalışmaları, fentanil gibi önemli bir reseptör rezervine sahip, yüksek etkinlikli opioidler ile yapılan kronik tedavilerin, daha az reseptörü down-regüle ettiğini göstermiştir.^[46] Ancak son



Şekil 1. Opioid reseptör mekanizması şeması (DuPen'den alınmıştır 2007)

Editörden...

Umarım bültenin bu sayısı; kanser ve kanser dışı kronik ağrı tedavisi için hastaların gereksinim duyduğu opioid ajanların ya da Thomas Sydenham'ın deyimiyle Tanrı'nın ilacının kullanımında, ağrı tedavisi ile uğraşan tüm hekimlere yararlı olur.

Yayın kurulu adına,

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

Türk Algoloji Derneği Adına Yayın Kurulu: Prof. Dr. Serdar Erdine, Prof. Dr. Süleyman Özyalçın,

Prof. Dr. Meltem Uyar, Prof. Dr. Gül Köknel Talu, Prof. Dr. Gülseren Akyüz, Prof. Dr. Ayşegül Ketenci,

Prof. Dr. Hakan Gündüz, Doç. Dr. Mehmet Ali Taşkaynatan, Prof. Dr. Ersin Tan, Prof. Dr. Işın Ünal Çevik,

Doç. Dr. Kayhan Uluç

çalışmalar yüksek etkinlikteli opioidlerin aslında düşük etkinlikteli opioidlerden daha çok reseptör-desensitizan maddeyi (G protein-coupled reseptör kinazlar) aktive ettiğini göstermiş^[30] ve bizi opioid ilişkili hücre içi mekanizmalar hakkında netlikten daha fazla karmaşıklık ile tekrar baş başa bırakmıştır.

OPİOİD HİPERALJEZİSİ (OİH)

Opioidlere bağlı hiperaljezi de ağrı kavramı gibi karmaşıktır. OİH, hiperestezi ve/veya allodini kliniği ile ortaya çıkan bir durumdur. Kronik opioid tedavisi uygulanan bazı hastalarda (ve, laboratuvar çalışmalarında, hayvanlarda) oluşur; anormal ağrı genellikle anatomik olarak daha farklı bir bölgede ortaya çıkar ve orijinal ağrı sorunundan farklı bir özelliğe sahiptir.^[46-48] Örneğin, oral opioid ve non-opioid ilaçlar alan kronik ağrı hastalarında (n = 100) yapılan bir çalışmada, soğuk ağrı için hiçbir belirgin anormal duyarlılık gözlenmemiş, fakat opioid analjezikler alan hastaların non-opioid analjezikler alan hastalarla karşılaştırıldığında endojen ağrı inhibisyonunun nöronal aktivite ile daha az ilişkili olduğu gözlenmiştir.^[49]

Opioidlere sürekli maruziyet (persistan veya kronik ağrıda olduğu gibi) veya postoperatif dönemde olduğu gibi agresif titrasyon durumlarında OİH olasılığı mantıklı görünmektedir. Ancak OİH oluşmasının nedeni pek açık değildir. Örneğin fizyolojik veya “normal” bir ağrı ile karşılaştırıldığında, hiperaljezi “anormal” ağrının bir formu olarak adlandırılır.^[50] Hiperaleji anti-nosisepsiyonu takiben vücudun doğal bir tepkisi olabilir, bu bir tür “mücadele veya uçuş”tur. Böylece akut ağrı deneyimleri olan bir hastanın analjezik ilaçların daha fazla arttırdığı doğal analjezik deneyimleri de vardır (endojen endorfin ve enkefalinlerin serbestleşmesinden), ancak “tehlike” geçtiğinde, vücut saldırdan kurtulmak için ağrıya karşı duyarlılığı artırmaktadır. Bu düşünceye göre, OİH vücudun pronosiseptif aktivite ile birlikte transmitterleri (örneğin, kolesitokinin, P maddesi, veya dinorfin gibi)^[51] serbest bıraktığı zamana denk gelen zamanda adaptif bir homeostaz süreci olabilir.^[52,53] Opioid bağlayan bölgeler muhtemelen adaptif bir ağrı sürecinin bir parçası olarak, desensitize hale gelirler (**antinosisepsiyona karşı nosisepsiyon**).^[54,55] OİH sadece ilaç kaynaklı da olabilir. Hayvanlarda OİH sırasında oluşan uyarıcı NMDA reseptörlerinin opioidler tarafından başlatılan up-regülasyonu üzerine genel bir kabul söz konusu olmasına rağmen,^[56-58] OİH nin uyarılma fonksiyonu tartışmalıdır.^[22]

Bir alternatif veya tamamlayıcı görünüm olarak, travma, inflamasyon, viral enfeksiyon, metabolik bozukluklar ve diğer patofizyolojilerle gelen hiperaleji vücudun ağrıya karşı duyarlılığını artıran inflamasyonun

oluşturduğu veya artırdığı periferik mekanizmalarla ortaya çıkar. Bu gibi altta yatan nöral mekanizmalar nöropatik ağrı gelişimi ile ilgili olanlara benzer.^[58] Eğer ileri sürüldüğü gibi OİH nöral aracılı ise,^[59] OİH mekanizmaları kronik nöropatik ağrı gelişimine katılanlar ile çakışabilir.^[60] Birçok kronik ağrı hastasında nöropati ya da ağrısının bir nöropatik komponenti vardır; ^[61] bazı hastalarda görülen bu nöropati ile ilişkili primer hiperalejinin uygunsuz olsa da sekonder hiperaleji olarak OİH'ye atfedilmesi mümkündür. Nöropatik ağrı tedavisinde etkili bir ilaç olan buprenorfinin ^[72] aynı zamanda OİH'i önlemesi tesadüfi değildir.^[63] İnflamatuar ağrı ve OİH arasındaki ilişki belirsizdir. Ratlarda inflamatuar ağrı olmadan fentanil ile indüklenen hiperaleji sevofluranın nispeten düşük konsantrasyonlarında (% 1.0) geri çevrilebilir olduğu bildirilmiştir.^[64] Bu, inflamatuar ağrı mekanizmalarının OİH mekanizmalarından farklı olabileceğini göstermektedir.

Opioid Hiperalejisi ve Tolerans

Opioid hiperalejisi ve tolerans benzer klinik sunar: daha önce yeterli olan dozda yetersiz analjezi. Klinik görünüm açısından benzerlikler aynı şey olduğunu bile telkine yol açmıştır.^[65,66] OİH birçok prelinik çalışmalarda kolayca gözlenmiş olsa da, insan çalışmalarındaki sonuçlar çok net değildir.^[67,68] Belki de “belirgin opioid.” ^[69] toleransı” terimi gibi “belirgin OİH” ifadesini kullanmak daha uygun olabilir. Tolerans ve OİH arasındaki mekanistik sınırın henüz çizilmediği bildirilmiştir.^[22] Dahası, tolerans ve hiperalejiye yol açan mekanizmalarda da benzerlikler vardır. Örneğin; inen inhibisyon yollarındaki kolesitokinin-aracılı değişiklikler^[70], NMDA reseptörlerindeki değişiklikler ile ilişkili olan hücrel mekanizmalar gibi.^[71,72] Mitra^[73] yüksek-derece tolerans ile OİH gelişmesi arasında güçlü ilişki olduğunu bulmuştur. İlgili çalışmalarda morfinin hem toleransa hem de OİH'ye nöronal hücre ölümüyle yol açtığı açıklanmıştır. Ayrıca P-glikoprotein inhibisyonu OİH'nin ağırlığında ve devamlılığında rol oynamaktadır. P-glikoproteini toksinlerin atılmasında transport sisteminde görevlidir, bunun inhibisyonunda BOS ta yüksek oranda morfin ve metaboliti birikecektir. Literatürde bildirilen P-glikoprotein inhibitörleri **verapamil, siklosporin, kinin, ketokonazol, rezepin** ve diğerleridir.

Tolerans ve hiperalejiye neden olan mekanizmalar arasındaki benzerlikler bazı hedeflenmiş tedavilerin her iki fenomeni de önleyebileceği veya geriye döndürülebileceğini akla getirmektedir. Bu stratejinin prelinik ve klinik çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiş olsa da, Mao bu yaklaşıma temkinli olmakta ısrar etmiştir.^[72,74] Mao OİH nin toleransdan farklı klinik özellikler ile ka-

rakterize olduğunu belirtmiştir. Bu özellikler, orijinal ağrı probleminin ciddiyetinden daha çok ağrı yoğunluğu; kalitesi ve yeri tam olarak tanımlanmayan ağrı; ve ağrı eşiği ve tolere edilebilirlikteki değişiklikleri içerir. Bu farklı özellikler, tolerans ve hiperalejinin altında yatan hücrel mekanizmalardan en azından bazıları, bu iki oluşum arasında fark olduğunu göstermektedir. Hiperaleji, ağrıya karşı artmış duyarlılık gösterir, oysa tolerans opioidlere karşı azalmış duyarlılığı yansıtır olabilir.

En önemlisi, toleransın aksine, OİH ile ilgili ağrı opioid dozundaki bir artış sonrasında da hastalığın progresyonu olmamasına rağmen kötüleşir, oysa tolerans ile ilgili ağrı, opioid dozunda bir artış ile giderilebilir.^[72,74,75] Bu nedenle tolerans doz-yanıt eğrisinin sağa kayması olarak, OİH aşağı kayması olarak tanımlanmaktadır.^[76]

Akut Ağrıdan Kronik Ağrıya Geçiş ve Opioidler

Akut ağrıdan kronik ağrıya geçiş tam anlaşılamamıştır. Tıbbi tanımlar yalnızca akut ve kronik ağrı arasında mekanistik bir ayrım değil, sadece zamansal bir ayrım sunmaktadır.^[77] Ayrıca, bazı hastalarda akut ağrıdan kronik ağrıya geçiş görünüşte benzer görüldüğü halde bazılarında açık değildir. Cerrahi modellerde tespit edilen risk faktörleri korku, anksiyete ve depresyon^[94] ve genetik yatkınlıktan oluşmaktadır.^[78] **Akut ağrı tedavisinde opioid kullanımı da risk faktörleri listesine eklenmiştir.**^[79]

Akut ağrı ve kronik ağrı arasında mekanistik bir fark olabilir.^[80,81] Bu görüşe göre, uzun süreli ağrı gerçek kronik ağrıdan çok akut ağrının uzamış halidir, ancak uzamış akut ağrı kronik ağrıya dönüşebilir.^[82] Geçiş sırasında, hasta ağrı tedavisine karşı azalan bir yanıt oluşturabilir.^[83] Örneğin, akut inflamatuar hareket ve çevresel stresin indüklediği primer afferent nosiseptörlerde nöronal plastisiteyi artıran inflamatuar sitokinlere bu nosiseptörlerin aşırı duyarlılığını tetikleyen “**hiperaljezik priming**” oluşur.^[77]

Kronik ağrı aynı zamanda periferik nosiseptörlerin eksitabilitesini artıran periferik sensitizasyon veya primer hiperalejiye yol açan periferik yaralanma olduğunda gelişebilir.^[82] Bu, santral sensitizasyona yol açan, santral sinir sistemi nöronlarının eksitabilitesini artıran ve uzatan abartılı merkezi sinir sistemi inputları oluşturabilir. Yaralı nosiseptörler depolarize olduğunda, ilişkili nöronlar daha fazla eksojen uyarı olmadan kendiliğinden ateşlenebilirler.^[82]

Cerrahi ağrı birden çok bileşeni içerir,^[84] akut nosiseptif uyarılarla uyarılır. Bu ağrının şiddeti, uyarıların şiddeti, doğrudan uyarının süresi ve şiddetine bağlıdır. Hassasiyet nosiseptif girişlerle artırılabilir, ama aynı

zamanda opioid analjeziklerin kullanımı ile de indüklenebilir. Bu nedenle bazı araştırmacılar **opioitlerin akuttan kronik ağrıya geçişi hızlandırmasının dışında preemptif analjezi için kullanılmaması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.**^[85]

OPİOİD HİPERALJEZİSİNİN OLASI MEKANİZMALARI

Literatürde ağrı sensivite ve analjezik yanıtta genetik ve diğer faktörlerin rol oynadığı bildirilmiştir.^[22] OİH nin altında yatan hiçbir fizyolojik mekanizma kesinlikle kanıtlanmamıştır. Ancak, bir dizi açıklamalar öne sürülmüştür. Bazı nedenlerin kombinasyonunun gerektiği veya bazı olayların zamansal sırasının da önemli olması mümkündür. OİH için santral glutaminerjik sistem, spinal dinorfinler, desendan fasilitasyon, genetik mekanizma ve azalmış reuptake ve artmış nosiseptif yanıt önemli mekanizmaların başında gelmektedir.^[86]

1. Santral Glutaminerjik Sistem

OİH mekanizmaları arasında santral glutaminerjik sistem en önemlisidir.^[87] Çalışmaların çoğunda sistemik opioid uygulamasına bağlı OİH gelişimine bakılmıştır.^[88,89] Eksitator nörotransmitter olan NMDA OİH gelişiminde büyük rol oynar.^[89] Silverman OİH de NMDA in rolünü aşağıdaki gibi özetlemiştir.^[13]

1. NMDA reseptörleri devreye girer ve inhibe edilirse, OİH gelişimi ve tolerans önlenir.
2. Glutamat taşıyan sistemi inhibe edilir, böylece glutamat NMDA RESEPTÖR BAĞLANMASI ARTAR.
3. Kalsiyum bağımlı intraselüler kinaz C, tolerans ve OİH oluşumunda hücrel mekanizmada rol oynar.
4. Ağrı ve tolerans mekanizması arasında çapraz ilişki olabilir.
5. Uzun süreli morfin tedavisinde nörotoksisite NMDA reseptörleri aracılığıyla artar ve arka boyunuzda hücrel ölüm gerçekleşir.

Spinal nöronların sensitizasyonu artmış nosisepsiyon ile birliktedir. Mekanizması NMDA ve NMDA reseptör antagonisti MK801 üzerinden glutaminerjik sistem ile ilişkilidir.^[90,91] Buna ek olarak, morfinin aşırı dozda tekrarlanan uygulaması CGRP (kalsitonin gene related peptid) ve substance P düzeyini dorsal kök ganglionunda artırır.^[90] Bir diğer hipotez ise rostral ventromedulla kaynaklı inen ağrı yollarının aktivasyonudur. Özellikle, NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ve omurilikte glutamat taşıyıcılarının down-regülasyonu OİH ile ilişkilendirilmiştir.^[58,92-94] Bir NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin OİH karşı koyduğu bildirilmiştir,^[95-97] bu durum NMDA reseptör aktivasyonunun OİH'da rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Remi-

fentanilin sıçanlarda spinal kord içindeki NMDA reseptörü 2B alt ünitesinin tirozin fosforilasyonunu artırarak indüklediği hiperaljezi ketamin ön tedavisi ile inhibe edilmiştir.^[98]

2. Spinal Dinorfinler

Dinorfinler beyin tarafından üretilen opioid peptidlerdir. Dinorfinler opioidler alındığında artar ve vücudun ağrıya cevabını modüle ederler. Dinorfinler henüz tam anlaşılmamış yollarla hem ağrı azaltılması hem de ağrı nedeni olan yollarda rol oynarlar.^[99] Dinorfinler kappa reseptör agonistidir. Spinal dinorfinlerin Mü reseptör agonistlerinin devamlı infüzyonuyla OİH gelişiminde önemli rol oynar.^[100] Bu artmış dinorfin düzeyi afferent yolakta spinal eksitator nöropeptid olan CGRP düzeyini artırır.^[101] Eksitator nöropeptid sentezi ve bunların periferik nosiseptif stimülasyon etkisi göstermesi OİH'ye yol açar.^[89,102]

Eksitator olan Kolesistokinin aktivite artışı RVM de spinal yolları aktive eder ve nosiseptif inputlarla spinal düzeye iner.^[100,101,103]

3. Desendan Fasilitasyon

Mekanizmalardan biriside rostral ventromedial medulla (RVM)'dan başlayan desendan fasilitasyon yolu ile ilişkilidir.^[103]

Opioidlerin desendan fasilitasyonda sistem-seviye adaptasyonunu uyarma, spinal dinorfinlerin up-regülasyonu ve primer afferentlerden uyarıcı transmitterlerin abartılı salınımı gibi ağrı persepsiyonunu artırıcı özellikleri ileri sürülmektedir.^[104] Örneğin, RVM'ya uygulanan morfin spinale taşınan ağrı sinyallerini azaltan inhibitör yolların aracılık ettiği antinosisepsiyonu ortaya çıkarır, ancak rostral ventromedial medulla spinal düzeyde nosiseptif sinyalleri kolaylaştıran inen yolların da kaynağıdır. **Belki de morfin aynı zamanda ağrı duyarlılığını artırarak (hiperaljezi) bu yolları aktive eder.**^[104]

Opioidlere bağlı hiperaljezi rostral ventromedial medulla ve omurilik dorsolateral funikulus içinde nöroplastisite ile bağlantılı bulunmuştur.^[105-109] Ayrıca inen yolaktan spinale (dorsolateral funikulus) doğru yapılan lezyonların eksitator nöropeptid salınımını önlediği gösterilmiştir.^[101]

4. Genetik Faktörler

Günümüzde OİH mekanizmaları arasında genetik lokus çalışmaları da yapılmaktadır.^[110] Jensen ve ark^[111] genetik faktörleri katekolaminleri yıkan COMT enzimi üzerinden tariflemişler. Metionin yerine valin aminoasidinin geçmesine bağlı oluşan 3 farklı genotip polimorfizmi tespit edilmiştir. Valin aminoasidinin yer aldığı genotipte dopamin ve nöradrenalin metionin bulunan genotipe göre 4 kat hızlı yıkılmaktadır.^[112]

Böylece sinaptik dopamin/nöradrenalin seviyeleri arasında farklılık doğmaktadır. Bu polimorfizm hafıza, anksiyete, ağrı sensitivitesinin regülasyonundaki değişikliklerle ilişkilidir.^[113-115]

İnsan ve hayvan çalışmalarında ağrıyı etkileyen yaklaşık 500 gen, insan mü reseptörü geni ile ilgi yaklaşık 100 varyasyon tespit edilmiştir. Mü reseptörünü kodlayan gen (Oprm1) opioide bağlı hassasiyette kişisel farklılıklara neden olan birincil aday gen olduğu ileri sürülmektedir.^[116] Bunlardan en yaygın olanı A118G'dir. Kafkas'larda A118G polimorfizmi oranı % 10-14'dür. A118G alleli taşıyanlarda morfin-6-glukuronid (M6G)'nin potansi azalmıştır. Bu nedenle bu polimorfizmin, M6G'ye bağlı opioid toksitesine karşı koruyucu bir faktör olarak varsayılabilirliği ileri sürülmektedir.^[117] Kanser ağrısı nedeniyle kronik morfin tedavisi alan hastalarda yapılan bir çalışmada da Oprm1 genindeki A118G polimorfizminin morfin gereksinimini arttırdığı saptanmıştır.^[118]

Mü reseptör polimorfizm ile tolerans gelişmesi, ilaç bağımlılığı ve ağrı tedavisinde opioidlerin etkinliği arasındaki muhtemel bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Ancak genetik varyasyonların tam olarak önemi açıklığa kavuşmamıştır.^[17]

5. Azalmış Reuptake ve Artmış Nosiseptif Yanıt

OİH gelişiminde primer afferent liflerden nörotransmitterlerin re-uptake inin azaldığı gösterilmiştir. Nosiseptif transmitterlerden P maddesi ve glutamata spinal nöronların afinitesi artmıştır.^[90,119] Daha önce ilgisi olmadığı düşünüldüğü halde, 2 adrenerjik reseptörlerin (β 2-AR) ekspresyonu kronik opioid tedavisi süresince artmaktadır.^[120,121] Aynı şekilde sinir sistemi dokularında β 2-AR artışı gösterilmiştir.^[121,122]

Jensen ve ark.^[111] ağrı sensitivitesini afferent duysal input ve bu stimulusun bilişsel sürecinden oluşan kompleks bir olay olarak tanımlamıştır.^[123] Kabul edilen mekanizma desendan ağrı inhibitör sistemi santral katekolaminerjik sistemle ayarlanır.^[124] COMT enzimi bu regülasyonda majör rol oynar.^[112] Deneysel kanıtlar göstermektedir ki endojen opioidler OİH oluşumunda anlamlı rol oynamamaktadır,^[113] pronociceptive stimülasyon ve nöroplastik değişiklikler OİH ekspresyonunda önemlidir.^[125]

Morfine uzun süre maruz kalma duysal nöropeptid aktivitesini artırır, örneğin, kalsitonin gen-ilişkili peptid ve P maddesi, ve onların aşağı sinyal habercileri, prostaglandinler, lipoksijenaz metabolitleri ve endokannabinoidler^[126,127] ilaveten omurilik dorsal boynuzunda nörokinin (NK) 1 reseptör ekspresyonunu artırmaktadır.^[128] Duysal nöropeptidler analjezi dahil olmak üzere birçok beyin fonksiyonlarına katılmaktadır.

NK-1 reseptör eksprese eden nöronlar termal ve do-

kusal hipersensivite olarak spinal eksitabilite ile ilişkili nöroplastik değişiklikler içinde bir rol alır.^[108]

Pronosiseptif olaylar olasılıkla primer afferent nosiseptörlerden gelen inputu yükselten spinal dinorfin düzeylerinin opioidle indüklenmiş up-regülasyonu ile ilişkilidir. Opioid analjezinin etkinliği ile eş zamanlı olarak ağrıya duyarlılığı artıran adaptif nöroplastik değişiklikler ortaya çıkarılmıştır.^[104,109]

6. Diğer Mekanizmalar

Opioid Hiperaljezi mekanizmasına dair çalışmaların bazıları plastisiteye dayandırılmıştır. 1) Primer afferent nöronların desentizasyonu, 2) artmış üretim ve eksitator nörotransmitter salınımı artışı ve azalmış nörotransmitter reuptake i, 3) eksitator nörotransmitterlere sensitizasyon 4)RVM'de oluşan nöroplastik değişiklikler, desendan yolakta artmış aktivite, spinal dinorfin ve artmış primer afferent nörotransmitter salınımı ve ağrı.^[12]

6.1. Periferik Etki. Hiperaljezinin ortaya çıkması için verilen ilaçların SSS'e ulaşması gerekmektedir. Mü reseptörleri hem santralde hem de periferik primer afferent nöronlarda bulunmaktadır. Opioid agonistlerinin periferik enjeksiyonları nöronlarda fonksiyonel değişikliklere yol açar.^[12] Tekrarlanan enjeksiyonlar tolerans ve mekanik hiperaljezi ile ilişkilidir ve lokal fiziksel bağımlılığın bir işaretidir. Bu fenomen yalnızca opioid reseptörlerle sınırlı değildir.

6.2. Spinal Etki. Spinal kord plastisitesi hem intraspinal hem de sistemik opioid uygulaması sonrası OİH oluşumunun altında yatan etkidir.^[129] OİH morfinin intratekal kontinyu infüzyonunda, intermittan infüzyonunda oluşana göre daha az olduğu bulunmuştur.^[130] Yapılan ilk çalışmalardan itibaren, OİH'ye spinal dinorfin,^[119] spinal siklooksijenaz,^[131] spinal sitokin IL-1 β ve kemokinlerin^[132] neden olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle araştırmacılar biyokimyasal ve davranışsal çalışmalarda spinal kord dorsal boynuzunu OİH mekanizmasında esas olarak ileri sürmüşlerdir.^[12]

6.3. Supraspinal Etki. Yaygınlaşan bir görüş ise yüksek SSS merkezlerinin ağrı sensitivitesinde önemli rol oynadığıdır. Bu işin odağı RVM dir. Buradan nöronal deşarji engellemek için mikroinjeksiyon ile lokal anestezi verilmesi veya dorsolateral fasikülün hasarlandırılması OİH oluşumunu ve tolerans gelişimini önler.^[103,133,134] Bu çalışmalara göre kolesistokinin RVM salınır, CCK-2 reseptörleri aktive olur ve inen yolak çalışır.^[135]

6.4. Seks Steroidleri. Bu süreçte cinsiyet önemli bir rol oynayabilir, çünkü morfin ile indüklenen hiperaljezi tercihen erkek farelerde bloke edilmiş,^[136] yüksek doz opioid kullanımı OİH neden olduğunda sadece erkek farelerde NMDA reseptör antagonistleri ile bloke edilmiş, dişi farelerde ise melanocortin-1 reseptör antagonistleri ile bloke edilebilmiştir (melanocortin-1

reseptörü NMDA ve opioid analjezi mekanizmasında dişi cinse spesifik bir role sahip). Düşük doz opioidlerin oluşturduğu hiperaljezi ise iki cinsde de NMDA reseptör antagonistleri ile bloke edilmiştir. Bu çalışmada seks steroidlerinin opioid dozu ile bağlantılı olarak OİH'de sürece karıştığı görülmüştür.^[137] İnsanlarda opioid kullanımı ve hiperaljezi ile ilgili bir çalışmada, tedavi skorları kadınların daha fazla ağrı şiddeti ve daha tatsızlık yaşadığını göstermiştir.^[138] Kemirgen çalışmalarında, opioidlerin analjezik etkileri genellikle erkeklerde daha belirgin ve dişi hayvanlarda hiperaljezik etkileri daha belirgindir.^[139] Bununla birlikte, OİH'de cinsiyetin rolü üzerine daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

6.5. Glial hücreler. Glial hücreler beyin nöronlarını destekleyen ve koruyan, homeostazi sağlayan ve miyelin üreten nöron dışı hücrelerdir. Glial hücreleri periferik sinir yaralanmasında nosisepsiyon üzerinde rol oynamaktadır. Opioidler, opioid aracı analjezi ile ilişkili olan glial hücreleri etkinleştirirler. Bu süreç içerisinde, opioidler tümör nekroz faktörünün de içeren proinflatuar sitokinler serbest bırakan glial hücreleri indüklerler bunların opioid toleransı, bağımlılık, ödül^[140,141] ve son zamanlarda OİH ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[142]

Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) sinyali bu süreçte sorumlu olmuştur.^[142] TLR4 sinyalizasyonunun tutulumu opioid seçiciliğini göstermektedir. Çünkü morfin-3-glukuronid TLR4 aktivasyonu ile ilişkilendirilmiş ancak M6G ilişkilendirilememiştir.

6.6. Yeni Reseptörler; Vaniloid (TRPV1). Vaniloid reseptörü termal ve kimyasal stimulusları taşıyan, inflammatuar hiperaljezi oluşumunda önemli rolü olan bir moleküler transducer. Farelerde enflamasyonun TRPV1 artışına neden olduğu, ayrıca TRPV1'in OİH oluşumunda periferik mekanizmalarında önemli rol aldığı gösterilmiştir.^[143]

6.7. Opioid Bağlı Eksitator Eylemler. Opioidler, izole duysal nöronlarda ortaya konabilen direkt eksitator etki uyandırabilirler.^[144,145] Bu eksitator etki, insan ve hayvan çalışmalarında çeşitli opioidler için ortaya konmuştur.^[52,146-148] Sufentanil ve remifentanil gibi saf-opioid reseptör agonistlerinin, inhibitör etkisinin eksitator etkisi tarafından takip edildiği bir bimodal etkisi gözlenmiştir; ikincisi daha sonra nalokson ile yeniden ortaya çıkarılabilir.^[149] Farelere verilen 4, 6 ve 8 nmol/L remifentanil, kontrol hayvanlara kıyasla NMDA tepe akım genliğinde anlamlı ortalama artışlara sebep olmaktadır ve bu NMDA oluşumları hiperaljezi ve tolerans gelişimine paralel bulunmuştur.^[150] NMDA oluşumunun mü ve delta reseptörlerinin her ikisi de bağlı olarak gösterilmiş, ancak sadece delta reseptörleri tarafından tamamen indüklenebileceği sanılmaktadır.

6.8. Ca²/Kalmodulin-Bağımlı Protein Kinaz II. Ca²/kalmodulin-bağımlı protein kinaz II (CaMKII) çok fonksiyonlu bir serin / treonin protein kinaz olup omuriliğin dorsal boynuz ve dorsal kök gangliyonları küçük-orta çaplı primer afferent nöronların yüzeyel laminaında mü opioid reseptör ile kolokalizdir.^[151,152] CaMKII yükselmiş intrasellüler Ca² düzeyleri ve aktive kalmodulin tarafından uyarılır. Spinal CaMKII-a aktivitesi OIH gösteren morfin ile tedavi edilen farelerde önemli ölçüde artar. Farelere bir CaMKII inhibitörü (KN93) uygulandığında, OİH doza bağımlı ve zaman-bağımlı olarak CaMKII ile paralel olarak tersine döner.^[153]

6.9. Serotonin. Serotonin 1A reseptörlerinin uyarılması, OIH nin bir ayna görüntüsünü indükler, bu da paradoksal analjezi ve ters toleransı uyarır.^[154] Fenomeni açıklamak için akut ve kronik opioid ve sinyal iletimini kapsayan kompleks bir teori geliştirilmiştir. Bu hipotezde, tek bir giriş bir birine ters etki gösteren iki stimulusu neden olur. Örneğin, periferik nosiseptör stimülasyonu gibi kısa bir pozitif giriş anında bir pozitif tepkiye (stimülasyon) neden olur, ama daha sonra gecikmiş bir ikinci dereceden karşı kuvvet oluşur. Buna göre, morfin bir opioid reseptör stimüle ettiğinde analjezi (birinci derece yanıt) ve hiperalejinin (ikinci derece yanıt) her ikisini de içeren dual yanıtları üretir. Nalokson gibi bir opioid antagonistin alınması, sadece analjeziyi geri döndürmez, aynı zamanda hiperalejiyi artırır.^[155]

OPIOİD HİPERALJEZİSİ İLE İLİŞKİLİ SPESİFİK OPIOİDLER

Methadon. Methadon bir yapay opioid agonistidir. Mü ve delta agonist aktivitesine ek olarak güçlü bir N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptör antagonisti ve SSRI'dür.^[156] Ülkemizde bulunmamaktadır. Literatürde bir kanser hastasında morfin yerine metadon rotasyonu ile OIH'nin çözüldüğü bir vaka rapor edilmiştir.^[157] Çalışmalarda metadonun opioidler ile rotasyon uygulanarak kullanılmasının da OİH olasılığını azalttığı bildirilmektedir.^[158,159] L-methadon saf mü-opioid reseptör agonisti olmasına rağmen d-isomeri OİH'de de rolü olan NMDA reseptörünü antagonize eder ve serotonin-adrenalin geri alınımını engeller. Methadonun opioide bağımlı alodini ve hiperalejide etkin olması NMDA antagonist özelliğine bağlanmaktadır.^[22,156] Özellikle delta opioid reseptörüne bağlanma özelliği nedeni ile methadon opioidlere bağımlı tolerans ve bağımlılık tedavisinde kullanılmaktadır.^[156] Genellikle diğer opioidlerle yeterli analjezi sağlanamamış veya yan etki gelişmiş hastalarda ikinci sırada opioid olarak kullanılmaktadır.^[156] Ancak birkaç vakada metadona bağımlı hiperaleji rapor edilmiştir.^[17,160] Bu neden-

le tek başına metadon olarak D-izomerinin test edilmesinin ilginç olabileceği bildirilmiştir.^[22] **Morfin.** Hiperaleji (OIH) ve alodini genellikle morfinin çok yüksek dozlarda kullanılması sonucu görülmektedir ve morfin-3-glukronid suçlamaktadır. Özellikle intratekal uygulama sonrası görüle de diğer uygulama yollarında da rastlanabilir. Kemirgenlerde, sürekli sistemik morfin,^[109, 161,162] aralıklı subkutan morfin^[163] ve günlük subkutan morfin^[164] uygulamalarına bağımlı OIH geliştiği rapor edilmiştir. Sıklıkla OİH'ye miyoklonus eşlik etmektedir.

Fentanyl, Remifentanyl, Sufentanyl. Güçlü mü reseptör agonisti olan fentanilin ratlarda^[56,66] ve insanlarda^[165,166] OİH neden olduğu rapor edilmiştir. Opioidlere bağımlı hiperaleji uzun etkili opioid ile karşılaştırıldığında, remifentanyl gibi güçlü kısa etkili opioidler ile daha sık ve daha hızlı geliştiği rapor edilmiştir.^[167,168] Remifentanyl hayvanlarda^[100,147,169] ve insanlarda^[170,171] OIH ile ilişkili bulunmuştur. Akut opioid toleransı ve OIH oluşumunda remifentanyl dozunun önemli olduğu vurgulanmıştır.^[172,173] Sufentanilin hayvan çalışmalarında OIH ile ilişkisi ortaya konmuştur.^[174]

Buprenorfin. Parsiyel mü reseptör agonisti delta ve kappa reseptör antagonisti yarı yapay tebain türevi kısmi agonist opioiddir.^[175] Mü reseptöre afinitesi yüksek, fakat reseptörde intrinstik aktivitesi düşüktür. Analjezik etkisi azdır.^[156,175] İnsanda buprenorfinle yapılan bir çalışmada bir antihiperalejik etki bildirilmiştir.^[171] Bu etki buprenorfin ile dinorfinler arasındaki kısmi ilişkiye bağımlı olabilir. Dinorfinler kappa reseptör agonisti, buprenorfin ise kappa reseptör antagonistidir.^[65] Buprenorfinin santral sensitizasyonu engellediği gösterilmiştir.^[64] Fentanyl ile tedavi edilirken OIH gelişen hastalarda yapılan bir çalışmada fentanyl yerine buprenorfin rotasyonu ile hiperalejinin azaltıldığı bildirilmiştir.^[171] Aynı zamanda özellikle bağımlıların tedavisinde öncelikle seçilir. Nöropatik ağrı tedavisinde de etkin bulunmuştur.^[156,176,177] Buprenorfin preparatı ülkemizde bulunmamaktadır.

KLİNİK PREVELANS

Geçtiğimiz on yılda OİH'nin potansiyel klinik bulgularıyla ilgili birçok gözlemsel, kesitsel ve prospektif çalışmalar yapılmıştır (13). Bu çalışmalarda değişik metodolojiler uygulanmıştır: 1) opioid bağımlılarında metadon idame tedavisi alanlar, 2) cerrahiye girecek hastalarda perioperatif opioid alanlar, 3) sağlıklı gönüllülerde akut opioid yüklemesi sonrası yapılan deneysel ağrı testleri.

Opioid Bağımlılığı

Çalışmaların bir kısmında opioid bağımlılığı tedavisi için idame metadon kullanan hastalarda soğuk baskı,

elektriksel ve basınç uyarımına verilen ağrı yanıtları değerlendirilmiştir.^[178] Bu çalışmalar göstermiştir ki bu grup hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre soğuk baskıya artmış sensitivite oluşmuştur.^[133-135,179] Buna karşın mekanik uyarılmış ağrı modellerine göre elektrik stimülasyonuna karşı hiperaleji ya çok zayıftır ya da oluşmamıştır.^[134,178] Chu ve ark.^[180] OİH nin değişik ağrı tiplerinde oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Sonuç olarak bu çalışmalar tüm kısıtlılıklarına rağmen kronik opioid maruziyetinde OİH oluştuğu hipotezini desteklemektedir.

Perioperatif Opioid Maruziyeti

Birkaç klinik çalışmada perioperatif opioid verilen hastalarda OİH değerlendirilmiştir. İki prospektif kontrollü çalışmada intraoperatif yüksek doz opioid verilen hastalarda postoperatif doz artırımına rağmen ağrı sensitivitesi artmıştır.^[181,182] Diğer çalışmalarda ise postoperatif ağrı sensitivitesi artışında farklılık görülmemiştir.^[183] Bu nedenle akut perioperatif opioid uygulanan hastalarda OİH gelişimi hipotezinin kanıtları yeterli değildir.

Sağlıklı Gönüllüler

Sağlıklı gönüllülerde kısa süreli akut opioid uygulaması sonrası OİH gelişimine dair yapılan birçok çalışma mevcuttur. Araştırmacılar gönüllülerde sekonder hiperaleji ve soğuk baskı ağrısının ortaya çıktığını göstermişlerdir.^[184,185] Ayrıca sosyal dışlanma ve çatışmaya bağımlı olarak fiziksel ağrı sensitivitesinde azalma, sağlık durumu orta düzeyde kötü olan bireylerde ise artmış santral termal nosisepsiyon bildirilmiştir.^[186]

Kronik Ağrı Olan Hastalar

Kronik opioid tedavisinde OİH yönetimi kritiktir.^[180,187] Hooten ve ark.^[187] kronik ağrı için opioid alanlarda ısıya bağımlı ağrı hassasiyeti arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmada standardize kantitatif sensöryel test (QST) kullanılmıştır. Hiperaleji düzeyinin morfin eşdeğer dozuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Doz bağımlı ilişki ağrı süresi, şiddeti ve tanısı, opioid yoksunluk semptomları açısından anlamlı olduğu saptanmıştır. Hay ve ark.^[188] kronik ağrı tedavisi alanlarda ve metadon idamesi alan opioid bağımlılarında soğuk baskı testinde hiperaleji geliştiğini, alodini gelişmediğini bildirmişlerdir. Cohen ve ark.^[189] düzenli analjezik medikasyon alan hastalarda yaptıkları araştırmada hem opioid dozu hem de tedavi süreci direkt olarak ağrı şiddeti memnuniyetsizlik skorları ile korele bulunmuştur. Bu parametreler opioid almayan hastalarla karşılaştırılmış, opioid tedavisi alanların ağrı stimulusunu standardize etmesi daha olası bulunmuş. Çalışma sonuçları opioid alanlarda prelinik ve deneysel ağrı modellerinde artmış ağrı algısı olduğunu kanıtlamıştır. Buna ek

olarak remifentanyl gibi mü reseptör agonistlerinin kısa süreli infüzyonlarının aniden kesilmesi hiperalejiyi alevlendirmektedir.^[190]

Bazı çalışmalarda yaygın kullanılan dozlarda oral opioid alımının anormal ağrı sensitivitesine yol açmadığını göstermektedir.^[191] Ayrıca opioidlerin detoksifikasyonu ağrı algısını bir haftadan kısa sürede ortadan kaldıramamaktadır. Ağrılı deri lezyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda opioid hiperalejisi gelişmiş ve opioid kesildikten 4 saat sonra semptomlar gerilemeye başlamıştır.^[192] OİH kas iskelet ağrısı ve migren hastalarında daha sık karşımıza çıkmaktadır.^[194]

Çok Düşük Doz Opioid Kullanımı

Birkaç çalışmada düşük doz opioid alımının da OİH ye neden olduğu gösterilmiştir. Opioid bağımlılarında düşük doz morfin verilenlerde morfinin bifazik etkileri araştırılmıştır.^[12,194] Ek olarak bir başka açıdan bakıldığında çok düşük doz opioid ANTAGONİST verilmesi postoperatif opioid tüketimini azaltmıştır.^[195,196] Son derece düşük doz opioidin hiçbir klinik uygulaması yoktur.

Çok Yüksek Doz Opioid Kullanımı

Opioid hiperalejisi daha yaygın olarak yüksek doz opioid kullanımında görülür. Çok sayıda vaka bildirim ve çalışma olmasına rağmen sistemik kanıt bulunmamaktadır.^[12] Bildirilerin büyük çoğunluğunda sistemik veya intratekal morfin uygulaması ele alınmış, metabolitlerden morfin 3-glukronidin nörotoksositeye neden olduğu ve hiperalejiyi yol açtığı sonucuna ulaşılmıştır.^[197,198] Chu ve ark.^[112] yüksek doz opioid verilenlerde, düşük doz opioid verilenlerdeki gibi opioid reseptörlerince değil, glisin ve spinal kord NMDA reseptörlerince OİH fenomeni oluştuğunu ileri sürmüşlerdir.^[199,200] Bu da opioid antagonistlerinin yüksek doz opioidlere bağımlı OİH oluşumunu azaltmadığı bilgisine dayanır.^[12] İntratekal yüksek doz morfin uygulamasına bağımlı alodini tedavisinde intratekal doz bağımlı glisin enjeksiyonunun faydalı olduğu görülmüştür.^[200] Çalışmalar hiperaleji yaratan spinal kord NMDA reseptör sistemi ve alodini oluşturan yüksek doz morfin uygulamaları üzerine odaklanmıştır.^[201]

OPIOİD HİPERALJEZİSİNİN TANI VE TEDAVİSİ

Kronik ağrı tedavisinde opioidlerin etkinliklerinin azlığı tahmin edilenden ve bildirilenden daha fazladır. Bu durum için opioid değişimi, doz azaltımı veya detoksifikasyonu OİH yönetiminde denlenir. Buradaki ikilem OİH tanısı ve toleranstan ayırımıdır. Bu yüzden bu birbirinden oldukça farklı tabloyu birbirinden ayırmak araştırma konusu olmalıdır.

Opioid hiperaljezisi ayırımıdaki ipuçları, artmış ağrı, hastalık progresi, artmış aktivite, artmış stres ve interval hasarıdır. Buna karşılık OİH tipik olarak diffüz ağrı, yaşam kalitesinde düşme, ağrının vücudun diğer sahalarına yayılması gibi tipik özellikleri vardır.^[89] OİH de klinik olarak azalmış ağrı eşiği, tolerabilite ve yayılımın değişikliği bulguları bağımlılık tedavisinde idame opioid kullananlarda görülmüştür. OİH genellikle cerrahi ağrılar sebebi ile opioid kullanan hastalarda gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda opioid hiperaljezisinde ağrı daha çok soğuk ve basınç uygulamalarında ortaya çıkmıştır.

Son olarak tolerans gelişmişse eğer doz artımı ağrıyı azaltacaktır ancak OİH de doz artımıyla ağrı kötüleşmektedir.

Opioid Hiperalezisinin Modülasyonu

Klinik uygulamalar için olan stratejiler, bu problemlerin altında yatan kompleks mekanizmaların mevcut (geçerli) anlayışına dayalı olmalıdır. OİH oluşumundan sorumlu moleküler mekanizmalara henüz yeni anlaşılmasına rağmen, prelinik modeller glutaminerjik sistem ve NMDA reseptörünün patolojik aktivasyonunu işaret etmektedir. Bununla birlikte klinik çalışmalar OİH yı önlemede glutaminerjik sistemi NMDA reseptör sistemi üzerinden direk ya da indirekt olarak modüle etmek üzerine odaklanmıştır. Ancak bu klinik etkinliği kanıtlayacak prospektif randomize kontrollü klinik çalışmalar henüz yoktur.

NMDA reseptör sistemi çok sayıda subunitten meydana gelir (NR1,NR2A-D,NR3A/B) ve bunlar beyin çeşitli bölgelerinde üretilirler.^[12,202] Subunitlerin ekspresyonu farklı modülatörlere bağlanmayı sağlar.^[203] Ketamin ve deksstrometorfan gibi birinci jenerasyon NMDA reseptör antagonistleri bu nedenden ötürü sınırlı miktarda faydalıdır.

Ketamin. Fensiklidinin non-competitif antagonisti olan ketamin NMDA reseptörlerinin birçok farklı noktasına bağlanabilmektedir.^[204] Asıl rolü klinik anesteziye olmasına rağmen, NMDA reseptörleri üzerinden kronik nöropatik ağrı tedavisinde yerini almaktadır.^[205,206] Meta analizlere göre opioidlerle birlikte düşük doz ketamin verilmesinde karşıt sonuçlar ortaya çıkmaktadır.^[207-209] Bir sistemik derlemede ketaminin opioidlerin kanser ağrılarının tedavisinde etkinliğini arttırdığına dair anlamlı bulgu saptanmamıştır. Bununla birlikte ketaminin uzun süreli opioid kullananlarda tolerans gelişimini azalttığı gösterilmiştir. İnsan deneysel ağrı çalışmalarında S-ketaminin remifentanilin indüklediği intradermal elektrik stimülasyonuna bağlı hiperaleziyi önlediği görülmüştür.^[207,208] Opioidle bağlı hiperalezinin önlenmesinde ketaminin kullanıldığı bir çalışmada, algometre ile yapılan değerlendirmede cerrahi

insizyon çevresinde hiperalezinin azaldığı rapor edilmiştir.^[173]

Özet olarak, perioperatif düşük doz ketamin tedavisinin akut intraoperatif opioid maruziyeti sonrası OİH veya analjezik tolerans gelişmesini azalttığı saptanmıştır.

Dekstrometorfan. Dekstrometorfan daha çok anti-tussif amaçla kullanılan non-competitif NMDA reseptör antagonistedir. Çok sayıda çalışmada indirekt olsa da deksstrometorfanın OİH ye yol açtığı veya engellediği araştırılmıştır. Galer ve ark.^[210] nın yaptığı 3 geniş randomize, çift kör, placebo-kontrollü çok merkezli MorphiDex çalışmalarında (morfin ve deksstrometorfan 1:1 oranında karıştırılmış) kanser dışı kronik ağrıda MorphiDex ve morfin grubu arasında fark bulunamamış, MorphiDex'in analjezik üstünlüğü gösterilmiştir. **Propofol.** Bazı bulgular OİH modülasyonunda propofolün supraspinal seviyede GABA üzerinden etki ettiğini öne sürmüştür. Kronik ağrı yönetiminde ise klinik anlamlı bulgu yoktur.

COX-2 İnhibitörleri. Prostaglandinler nosiseptif süreçte etkin rol alırlar ve arka spinal korda eksitatör olan glutamat salınımını arttırlar ve COX inhibitörleri NMDA reseptör fonksiyonunu antagonize ederler. Hayvanlarda opioid tolerans gelişimini zayıflatırlar. Bu yüzden, prostaglandinlerin sentezinin inhibisyonu OİH gelişmesini engeller. Preemptif olarak uygulanan lornoksikamın remifentanile bağlı gelişen hiperaleziyi önlediği gösterilmiştir.^[173]

Alfa-2 Reseptör Agonistleri. Koppert ve ark.^[211] alfa2 agonist klonidinin opioid-induced post-infüzyon antianaljeziyi ve post infüzyon sekonder hiperaleziyi azalttığını bulmuşlardır. Bu etki S-ketamin ile birlikte verildiğinde görülmüştür. Quartilho ve ark. [212] fareler üzerinde klonidin uygulamasının geçici olarak antinosisepsiyonu azalttığını ve termal hipersensitiviteyi 24-30 saate kadar ertelediğini göstermişlerdir. Bu etkilerin alfa2 antagonisti olan idazoxan ile birlikte uygulandığında ortadan kalktığı görülmüştür. Bununla birlikte hayvan çalışmaları alfa2 agonistlerin hiperalezi yapabileceğini öne sürmüştür.^[213]

Tramadol. Tramadol zayıf opioid agonist aktiviteli bir aminohegzanol türevidir. Tramadol'un analjezik etkisi sadece opioid mü reseptörleriyle etkileşerek değil, aynı zamanda serotoninin presinaptik salınımını arttırıp, geri alınımının inhibisyonuna sebep olurken, noradrenalinin geri alınım inhibisyonuna yol açmaktadır. Morfinle karşılaştırıldığında daha az solunum depresyonu ve daha az bağımlılık yapar. Akut postoperatif ağrı, nöropatik ağrı, kronik kanser dışı ağrı ve kanser ağrısında yaygın olarak kullanılmaktadır.^[156,214] Çeşitli çalışmalarda; postoperatif ağrı tedavisinde tramadolun antinosiseptif etkisi gösterilmişse de cerrahi girişim sonrası ağrı tedavisinde preemptif analjezik etkisi açık

değildir.^[215,216] Tramadolün diğer opioidlerden farklı olarak hatta NK hücrelerinin aktivitesini, lenfosit proliferasyonunu ve interlökin- 2 üretimini arttırdığı ileri sürülmektedir.^[156] Buna karşın Tsai ve Won siyatik sinir hasarı oluşturulan farelerde tramadolün NK hücre aktivitesinde değişiklik yapmadığını, splenosit proliferasyonunda ise azalmaya yol açtığını saptamışlardır.^[156] Tramadol ratlarda postoperatif ağrı modeli oluşturulan ratlarda spinal korda NA ve serotonin düzeyini artırarak postoperatif hipersensitiviteyi inhibe ettiği gösterilmiştir.^[217] Sağlıklı gönüllülerde küçük bir deri alanında UVB ışınlanarak oluşturulan hiperalezi sıcak ağrı ve soğuk ağrı eşiği, mekanik ağrı duyarlılığı hiperalezi alanında ve güneş yanığı alanında ölçülüyor. Parasetamolün sekonder hiperaleziyi azalttığı, fakat tramadolle kombine edildiğinde bu tkinin görülmediği, tek başına tramadolün inflamatuvar hiperalezide zayıf antihiperalezik etkili olduğu, parasetamol ilavesi küçük doz olsa bile termal antihiperalezinin arttırıldığı gösterilmiştir.^[218] OİH tedavisinde etkinliği ile ilgili prospektif randomize kontrollü klinik çalışmalar henüz yoktur. Monoamin oksidaz inhibitörleri ile kullanılması kontrendikedir. Ancak MAOI tedavisini kestikten iki hafta sonra tramadol verilebilir. Tramadolün en sık görülen yan etkisi bulantı-kusma, ağız kuruluğu, konstipasyon ve sersemliktir. Tramadolün parasetamol ile kombine hazır oral preparatı (37,5 mg tramadol + 325 mg parasetamol) ülkemizde ve bazı ülkelerde vardır.

Tapentadol. Tapentadol bir molekülde hem mu-opioid reseptör agonisti, hem de noradrenalin gerilim inhibitörü gibi iki etki mekanizmalı, merkezi sisteme etkili bir atipik opioiddir. Tapentadolün mü reseptör agonist aktivitesi ağırlıklı olarak antinosiseptif etkilerine, norepinefrin geri alım inhibisyonu ise ağırlıklı olarak antihipersensitivite etkilerine aracılık eder.^[218] Tapentadolün, en fazla norepinefrin geri alım inhibisyonu ve minimal serotonerjik etkisi ile tramadolden birkaç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Buna göre, tramadol güçlü bir opioid bileşenine ihtiyaç duyulmayan iyi tanımlanmış ağrı koşulları için çok uygundur; tapentadol ise, 2. sırada, bir güçlü opioid bileşen gerektiren ağrı koşulları için çok uygundur, klasik güçlü opioidlere kıyasla gastrointestinal tolerabilitesinin büyük yararı vardır. Bu nedenle her iki ilaç farklı ve tamamlayıcı klinik seçenekleri sunduğu bildirilmiştir.^[219]

Tedavi Stratejileri

Hastalar opioid etkinliği kaybıyla karşı karşıya kaldıklarında ve OİH tanısı aldıklarında tedavi çoğu zaman vakit kaybıdır ve genellikle uygulanamaz durumdadır. Bu hastaların yönetiminde yüksek doz opioidlerden vazgeçilmelidir, bu da zaman ve sabır gerektirir. Opioid dozu azaltılırken hastalarda zaman zaman geçici ağrı

artışları veya artmış olan ağrıyı daha da kötüleştirecek orta seviyede opioid yoksunluğu ortaya çıkabilir. Kritik opioid dozuna ulaşınca kadar hiperalezi azalmayabilir. Bu süreçte, hastalar ve klinisyenler hayal kırıklığına uğrayabilir hatta hasta ve hekim arasındaki ilişkiler kopma noktasına gelebilir. Bu hastalar sıklıkla başka merkezlerde opioid tedavisine devam ederler.

Tedavide non-opioidlerden oluşmuş rasyonel ilaç kullanımı, opioid kullanımının minimize edilmesi ve yoksunluk semptomlarının azaltılması ve OİH'nin engellenmesi hedeflenir. Nöropatik ağrıda antidepresan ve antikonvülzanlar gibi non-opioidler tercih edilir. Opioidin bir başka opioide değiştirilmesi analjeziyi sağlayabilir.^[220-222] Girişimsel tedavi yöntemleri ile farmakoterapi ihtiyacı ya azalacaktır ya da hiç gerek kalmayacaktır.^[220-226] Ayrıca davranışsal tedavi hedeflerin tamamını yakınına gerçekleştirebilir.^[223]

Eğer bu seçenekler uygulanabilir değil ise, klinisyen OİH tanısı ve tedavisinde birtakım seçeneklerle karşı karşıya kalır.

1. Opioid dozunu arttırmak ve artmış efikasiteyi yakalamak

2. Opioid dozunu azalt ve OİHyı değerlendir

3. Opioidlerin OİH yi hafifletecek özelliklerinden yararlanmak

4. NMDA reseptör antagonistlerini kullanmak

5. COX-2 inhibitörleriyle kombine tedaviye geçmek
Üçüncü seçenek kısmen etkili olan metadon ve buprenorfin kullanımıyla mümkündür.^[224,225] Hastalar genellikle 2. ve 3. seçeneklerin kombinasyonu ile tedavi olurlar (dozu azalt ve düşük doz metadon ekle). Buprenorfin kronik ağrı tedavisinde kullanılan parsiyel opioid agonistidir. USA'de IV/IM (buprenex) formu, Avrupada transdermal preparatı bulunmaktadır. Opioid bağımlılarında yeni kullanıma girmiş olan sublingual formu da vardır (Suboxone, Subutex)

Buprenorfin sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda fentanille kıyaslandığında hiperalezi tedavisinde daha etkin görülmüştür.^[211] Kapa reseptör agonisti olan spinal dinorfinler OİH oluşturmaktadır ve buprenorfin de bir kapa reseptör antagonistedir. Bu sebeple buprenorfin OİH yi ve kronik ağrıyı tedavide önemlidir.

Ayrıca bir G proteini değişimini baskılanmak için birlikte düşük doz opioid antagonistlerinin kullanımı, down-regülasyonu önlemek için arrestin2 inhibisyonu, veya ağrı fasilitasyon yollarını baskılamak için CCK ve NMDA reseptör antagonistlerinin kullanılması gibi, bazı stratejiler halen prelinik veya erken klinik çalışmalardır.^[17]

Pratik Yaklaşım

Opioid hiperalezisini önlemek için genel prensip opioid tedavisine NSAİİ tedavi de ekleyerek opioid dozu

nu düşürerek tedaviye devam etmek gerekir. NSAİİ + opioid + asetaminofen kombinasyonu tedavide kullanılabilir. Ya da opioid tedavisine tapentodol ve tramadol eklenebilir.^[86]

Sonuç olarak opioid tedavisiyle birlikte yan etkiler ve komplikasyonlar görülebilir. OİH, opioid bağımlılığı, kötüye kullanımının yanında daha az farkında olunan bir uzun dönem komplikasyonudur. Kronik opioid kullanımının artmasıyla prevalansı artmaktadır. Yapılan çalışmalar kronik nöropatik ağrı mekanizmasına benzer bir yolla oluştuğunu ortaya koymuştur. Opioid hiperaljisini önlemek için opioid tedavisine hastanın mevcut durumuna göre NSAİİ, NMDA antagonisti, tramadol gibi tedaviler ekleyerek opioid dozunu düşürerek tedaviye devam edilmelidir. Opioid tedavisi başarısızlığında akıllara **opioid hiperaljesisi** gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. International Association for the Study of Pain Global Year Against Cancer Pain: October 2008-October 2009.
2. Kanserle Savaş Politikası ve Kanser Verileri (1995-1999) T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Ankara, 2002.
3. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent Pain and Well-Being: A World Health Organization on Study Primary Care. *JAMA* 1998; 280:287-51
4. 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.
5. Marcus AD. In: Opioids in Chronic Pain. Marcus AD, editor; Chronic Pain, Totowa, New Jersey, Humana Press Inc 2005, p269-87.
6. Manchikanti L, Fellows B, Ailinani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: A ten-year perspective. *Pain Physician* 2010; 13:401-435.
7. Chapman CR, Lipschitz DL, Angst MS, Chou R, Denisco RC, Donaldson GW, et al. Opioid pharmacotherapy for chronic noncancer pain in the United States: A research guideline for developing an evidence-base. *Pain* 2010; 11:807-829.
8. Manchikanti L, Ailinani H, Koyyalagunta L, Datta S, Singh V, Eriator I, Sehgal N, Shah R, Benyamin RM, Vallejo R, Fellows B, Christo PJ. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2011; 14:91-121.
9. Sjøgren P, Grønbaek M, Peuckmann V, Ekholm O. A population-based cohort study on chronic pain: The role of opioids. *Clin J Pain* 2010; 26:763-769.
10. Yıldırım YK, Uyar M. Etkili kanser ağrı yönetimindeki başarılar. *Ağrı* 18(3):12-19, 2006
11. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; 104:570-587.
12. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: Molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008; 24:479-496.
13. Silverman S. Opioid induced hyperalgesia: Clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician* 2009;12:679-684.
14. Caraceni A, Martini C, Zecca E, Portenoy RK, Ashby MA, Hawson G, et al; Working Group of an IASP Task Force on Cancer Pain. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004;18:177-83.
15. Sanford M. Silverman. Opioid Induced Hyperalgesia: Clinical Implications for the Pain Practitioner. *Pain Physician* 2009; 12:679-684.
16. Kapural L., Kapural M, Bensitel T. et al. Opioid-Sparing Effect of Intravenous Outpatient Ketamine Infusions Appears Short-Lived in Chronic-Pain Patients with High Opioid Requirements. *Pain Physician* 2010; 13:389-394.
17. Anna DuPen, MN, ARNP, Danny Shen, Mary Ersek. Mechanisms of Opioid- Induced Tolerance and Hyperalgesia. *Pain Management Nursing* 2007;8(3):113-121
18. Doherty M, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ali R, Ling W. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain* 2001;90:91-96.
19. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104:570-587.
20. Wild D. Studies revive debate on opioid-induced hyperalgesia. *Pain Med News* 2010; 8:1, 47.
21. Lötsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29:S10-S24.
22. Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Opioid-Induced Hyperalgesia: Is It Clinically Relevant for the Treatment of Pain Patients? by the American Society for Pain Management Nursing 2011
23. 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;55:319-326.
24. Foley K. Changing concepts of tolerance to opioids: what the cancer patient has taught us. In C. R. Chapman and K. M. Foley (Eds.), *Current and emerging issues in cancer pain: research and practice*. New York: Raven Press 1993, pp. 331-350.
25. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Adamatti LC, Bandeira D, Ferreira MB: Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1265-1271.
26. Kain ZN, Sevarino F, Pincus S, Alexander GM, Wang SM, Ayoub C, Kosarussavadi B: Attenuation of the preoperative stress response with midazolam: Effects on postoperative outcomes. *Anesthesiology* 2000;93:141-147.
27. Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonse GJ, Grobbee DE, Moons KG: Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain* 2003;105:415-423.
28. Ferguson SS, Zhang J, Barak LS, Caron MG. Role of beta-arrestins in the intracellular trafficking of G-protein-coupled receptors. *Advances in Pharmacology* 1998;42:420-424.
29. Rachal KM, Bohn LM. Mu opioid receptor regulation and opiate responsiveness. *AAPS Journal* 2005;7:E587-591.
30. Terman GW, Jin W, Cheong YP, Lowe J, Caron MG, Lefkowitz RJ, et al. G-Protein receptor kinase 3 (GRK3) influences opioid analgesic tolerance but not opioid withdrawal. *British Journal of Pharmacology* 2004;141: 55-64.
31. Wang HY, Friedman E, Olmstead MC, Burns LH. Ultra-low-dose naloxone suppresses opioid tolerance, dependence and associated changes in mu opioid receptor-G protein coupling and G betagamma signaling. *Neuroscience* 2005;135:247-261.
32. Noble F, Cox BM. Differential desensitization of mu- and delta- opioid receptors in selected neural pathways following chronic morphine treatment. *British Journal of Pharmacology* 1996;117:161-169.
33. Sim LJ, Selley DE, Dworkin SI, Childers SR. Effects of chronic morphine administration on mu opioid receptor-stimulated [³⁵S]GTPgammaS autoradiography in rat brain. *Journal of Neuroscience* 1996;16:2684-2692.
34. Bohn LM, Lefkowitz RJ, Gainetdinov RR, Peppel K, Caron MG, Lin FT. Enhanced morphine analgesia in mice lacking beta-arrestin 2. *Science* 1999;286:2495-2498.
35. Finn AK, Whistler JL. Endocytosis of the mu opioid receptor reduces tolerance and a cellular hallmark of opiate withdrawal. *Neuron* 2001;32:829-839.
36. Arden JR, Segredo V, Wang Z, Lameh J, Sadee W. Phosphorylation and agonist-specific intracellular trafficking of an epitope-tagged mu-opioid receptor expressed in HEK 293 cells. *Journal of Neurochemistry* 1995;65:1636-1645.
37. Sim-Selley LJ, Selley DE, Vogt LJ, Childers SR, Martin TJ. Chronic heroin self-administration desensitizes mu opioid receptor-activated G-proteins in specific regions of rat brain. *Journal of Neuroscience* 2000;20:4555-4562.
38. Yabaluri N, Medzihradsky F. Down-regulation of mu-opioid receptor by full but not partial agonists is independent of G protein coupling. *Molecular Pharmacology* 1997;52:896-902.
39. Chavkin C, Goldstein A. Reduction in opiate receptor reserve in morphine tolerant guinea pig ilea. *Life Sciences* 1982;31:1687-1690.
40. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999;86:1856-1866
41. Chavkin C, Goldstein A. Opioid receptor reserve in normal and morphine-tolerant guinea pig ileum myenteric plexus. *Proceeding of the National Academies of Science of the United States of America*, 1984;81:7253-7257.
42. Duttaroy A, Yoburn BC. The effect of intrinsic efficacy on opioid tolerance. *Anesthesiology* 1995;82:1226-1236.
43. Ivarsson M, Neil A. Differences in efficacies between morphine and methadone demonstrated in the guinea pig ileum: a possible explanation for previous observations on incomplete opioid cross-tolerance. *Pharmacology & Toxicology* 1989;65:368-371.
44. Sosnowski M, Yaksh TL. Differential cross-tolerance between intrathecal morphine and sufentanil in the rat. *Anesthesiology* 1990;73:1141-1147.
45. Saeki S, Yaksh TL. Suppression of nociceptive responses by spinal mu opioid agonists: effects of stimulus intensity and agonist efficacy. *Anesth Analg* 1993;77, 265-274.
46. Ossipov MH, Lai J, King T, Vanderah TW, Porreca F. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers* 2005;80:319-324.
47. Devulder, J. Hyperalgesia induced by high-dose intrathecal sufentanil in neuropathic pain. *The Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 1997;9(2):146-148.
48. Ossipov MH, Lai J, King T, Vanderah TW, Porreca F. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers* 2005;80(2-3):319-324.
49. Ram KC, Eisenberg E, Haddad M, Pud D. Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain-new perspective of opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 2008;139(2):431-438.
50. Werz M, MacDonald R. Opiate alkaloids antagonize postsynaptic glycine and GABA response: Correlation with convulsant action. *Brain Research* 1982;236(1):107-119.
51. Leknes S, Brooks JC, Wiech K, Tracey I. Pain relief as an opponent process: A psychophysical investigation. *European Journal of Neuroscience* 2008, 28:794-801.
52. Kiss I, Degryse AD, Bardin L, Gomez de Segura IA, Colpaert FC. The novel analgesic, F 13640, produces intra- and postoperative analgesia in a rat model of surgical pain. *European Journal of Pharmacology* 2005;523(1-3):29-39.
53. Rivat C, Laulin JP, Corcuff JB, Celerier E, Pain L, Simonnet G. Fentanyl enhancement of carrageenan-induced long-lasting hyperalgesia in rats: Prevention by the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine. *Anesthesiology* 2002;96(2):381-391.
54. Chakrabarti S, Yang W, Law PY, Loh HH. The mu-opioid receptor downregulates differently from the delta-opioid receptor: Requirement of a high affinity receptor/G protein complex formation. *Molecular Pharmacology* 1997;52(1): 105-113.
55. Cvejic S, Trapaidze N, Cyr C, Devi LA. Thr353, located within the COOH-terminal tail of the delta opiate receptor, is involved in receptor down-regulation. *The Journal*

- of Biological Chemistry 1996;271(8):4073–4076
56. Celerier E, Rivat C, Jun Y, Laulin JP, Larcher A, Reynier P, et al. Long-lasting hyperalgesia induced by fentanyl in rats: Preventive effect of ketamine. *Anesthesiology* 2000;92(2):465–472.
 57. Mao J, Price D, Mayer DJ. Thermal hyperalgesia in association with the development of morphine tolerance in rats: Roles of excitatory amino acid receptors and protein kinase C. *The Journal of Neuroscience* 1994;14:2301–2312.
 58. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Neuronal apoptosis associated with morphine tolerance: Evidence from an opioid-induced neurotoxic mechanism. *The Journal of Neuroscience*, 2002;22(17):7650–7661.
 59. Ueda H. Cellular mechanisms underlying morphine analgesic tolerance and hyperalgesia. In J. Mao (Ed.), *Opioid-induced hyperalgesia*. New York, NY: Informa Healthcare 2010, pp. 9–20.
 60. Ling W, Compton P. Challenging clinical issues on the interaction between addiction and hyperalgesia. In J. Mao (Ed.), *Opioid-induced hyperalgesia*. New York, NY: Informa Healthcare 2010, pp. 74–94.
 61. Vorobeychik Y, Chen L, Bush MC, Mao J. Improved opioid analgesic effect following opioid dose reduction. *Pain Medicine* 2008;9(6):724–727.
 62. Induru R, Davis D. Buprenorphine for neuropathic pain—targeting hyperalgesia. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine* 2009;26(6):470–473.
 63. Silverman SM. Opioid induced hyperalgesia: Clinical implications for the pain practitioner. *Pain Physician* 2009;12(3):679–684.
 64. Richebe P, Rivalan B, Rivat C, Laulin JP, Janvier G, Maurette P, Simonnet G. Effects of sevoflurane on carrageenan- and fentanyl-induced pain hypersensitivity in Sprague-Dawley rats. *Canadian Journal of Anaesthesia* 2009;56(2):126–135.
 65. Ballantyne JC. Opioid tolerance, dependence, and hyperalgesia. In J. Mao (Ed.), *Opioid-induced hyperalgesia*. New York, NY: Informa Healthcare 2010, pp. 61–73.
 66. Mao, J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity. *Current Pain and Headache Reports* 2006;10(1):67–70.
 67. Fillingim RB, Doleys DM, Edwards RR, Lowery D. Clinical characteristics of chronic back pain as a function of gender and oral opioid use. *Spine* 2003;28(2):143–150.
 68. Reznikov I, Pud D, Eisenberg E. Oral opioid administration and hyperalgesia in patients with cancer or chronic non-malignant pain. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2005;60(3):311–318.
 69. Colpaert F. System theory of pain and of opiate analgesia: No tolerance to opiates. *Pharmacological Reviews*, 1996;48(3):355–402.
 70. King T, Ossipov MH, Vanderah TW, Porreca F, Lai J. Is paradoxical pain induced by sustained opioid exposure an underlying mechanism of opioid antinociceptive tolerance? *Neurosignals* 2005;14:194–205.
 71. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Thermal hyperalgesia in association with the development of morphine tolerance in rats: roles of excitatory amino acid receptors and protein kinase C. *Journal of Neuroscience* 1994;14:2301–2312.
 72. Mao, J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002;100:213–217.
 73. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: Pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manage* 2008;4:123–130.
 74. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity. *Current Pain & Headache Reports* 2006;10:67–70.
 75. Mao J. Overview of opioid-induced hyperalgesia. In J. Mao (Ed.), *Opioid-induced hyperalgesia*. New York, NY: Informa Healthcare 2010, pp. 1–8.
 76. Angst MS, Chu LF, Clark JD. Overview on clinical features of opioid-induced hyperalgesia. In J. Mao (Ed.), *Opioid-induced hyperalgesia*. New York, NY: Informa Healthcare 2010, pp. 21–37.
 77. Reichling D, Levine J. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends in Neurosciences* 2009;32(12):611–618.
 78. Katz J, Seltzer Z. Transition from acute to chronic postsurgical pain: Risk factors and protective factors. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2009;9(5):723–744.
 79. Webster BS, Verma SK, Gatchel R J. Relationship between early opioid prescribing for acute occupational low back pain and disability duration, medical costs, subsequent surgery and late opioid use. *Spine* 2007;32(19):2127–2132.
 80. Kovacs FM, Abaira V, Zamora J, Fernandez C, Spanish Back Pain Research Network. The transition from acute to subacute and chronic low back pain: A study based on determinants of quality of life and prediction of chronic disability. *Spine* 2005;30(15):1786–1792
 81. Young Casey C, Greenberg MA, Nicassio PM, Harpin RE, Hubbard D. Transition from acute to chronic pain and disability: A model including cognitive, affective, and trauma factors. *Pain* 2008;134(1):69–79.
 82. Wang CK, Myunghae Hah J, Carroll, I. Factors contributing to pain chronicity. *Current Pain and Headache Reports* 2009;13(1):7–11.
 83. Biondi DM. Is migraine a neuropathic pain syndrome? *Current Pain Headache Report* 2006;10(3):167–178.
 84. Woolf C, Salter M. Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 2000;288(5472):1765–1769.
 85. Eisenach J. Preemptive hyperalgesia, not analgesia? *Anesthesiology* 2000;92:308–309.
 86. Raffa RB, Pergolizzi JV. Multi-mechanistic analgesia for opioid-induced hyperalgesia. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2012;37:125–127
 87. Li X, Angst MS, Clark JD. A murine model of opioid-induced hyperalgesia. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;86:56–62.
 88. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: Implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002;100:213–217.
 89. Mao J, Price D, Mayer D. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: A current view of their possible interactions. *Pain* 1995; 62:259–274.
 90. Ossipov MH, Lai J, King T, Vanderah TW, Porreca F. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers* 2005; 80:319–324.
 91. King T, Gardell LR, Wang R, Vardanyan A, Ossipov MH, Malan TP Jr, Vanderah TW, Hunt SP, Hruby VJ, Lai J, Porreca F. Role of NK-1 neurotransmission in opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 2005;116:276–288.
 92. Mao J, Mayer, DJ. Spinal cord neuroplasticity following repeated opioid exposure and its relation to pathological pain. *Annals of the New York Academy of Science* 2001;933: 175–184.
 93. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: Implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. *The Journal of Neuroscience* 2002;22(18):8312–8323.
 94. Inturrisi C. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain and morphine tolerance. *Minerva Anestesiologica*, 2005;7(7-8):401–403.
 95. Richebe P, Rivat C, Laulin JP, Maurette P, Simonnet G. Ketamine improves the management of exaggerated postoperative pain observed in perioperative fentanyl-treated rats. *Anesthesiology* 2005;102(2), 421–428.
 96. Singla A, Stojanovic MP, Chen L, Mao J. A differential diagnosis of hyperalgesia, toxicity, and withdrawal from intrathecal morphine infusion. *Anesth Analg* 2007;105(6):1816–1819.
 97. Vorobeychik, Y. Role of ketamine in managing opioid-induced hyperalgesia. In J. Mao (Ed.), *Opioid-induced hyperalgesia*. New York, NY: Informa Healthcare 2004;pp.124–133.
 98. Gu X, Wu X, Liu Y, Cui S, Ma Z. Tyrosine phosphorylation of the N-methyl-D-aspartate receptor 2B subunit in spinal cord contributes to remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia: The preventive effect of ketamine. *Molecular Pain* 2009;5:76.
 99. Lai J, Luo MC, Chen Q, Ma S, Gardell LR, Ossipov MH, et al. Dynorphin A activates bradykinin receptors to maintain neuropathic pain. *Nature Neuroscience* 2006;9(12):1534–1540.
 100. Vanderah TW, Gardell LR, Burgess SE, Ibrahim M, Dogrul A, Zhong CM, et al. Dynorphin promotes abnormal pain and spinal opioid antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2000;20:7074–7079.
 101. Gardell LR, Wang R, Burgess SE, Ossipov MH, Vanderah TW, Malan Jr. TP, et al. Sustained morphine exposure induces a spinal dynorphin-dependent enhancement of excitatory transmitter release from primary afferent fibers. *J Neurosci* 2002;22:6747–6755.
 102. Wang J, Christo PJ. The influence of prescription monitoring programs on chronic pain management. *Pain Physician* 2009;12:507–515.
 103. Vanderah TW, Suenaga NM, Ossipov MH, Malan TP Jr, Lai J, Porreca F. Tonic descending facilitation from the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced abnormal pain and antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2001;21:279–286.
 104. Ossipov MH, Lai J, King T, Vanderah TW, Malan TP Jr, Hruby VJ, et al. Antinociceptive and nociceptive actions of opioids. *Journal of Neurobiology* 2004;61(1), 126–148.
 105. Gardell LR, King T, Ossipov MH, Rice KC, Lai J, Vanderah TW, et al. Opioid receptor-mediated hyperalgesia and antinociceptive tolerance induced by sustained opiate delivery. *Neuroscience Letters* 2006;396(1):44–49.
 106. Meng I, Harasawa I. Chronic morphine exposure increases the proportion of on cells in the rostral ventromedial medulla in rats. *Life Sciences*, 2007;80(20):1915–1920.
 107. Vera-Portocarrero L, Zhang E, Ossipov MH, Xie JY, King T, Lai J, et al. Descending facilitation from the rostral ventromedial medulla maintains nerve injury-induced central sensitization. *Neuroscience* 2006;140(4):1311–1320.
 108. Vera-Portocarrero L, Zhang E, King T, Ossipov MH, Vanderah TW, Lai J, et al. Spinal NK-1 receptor expressing neurons mediate opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance via activation of descending pathways. *Pain* 2007;129(1-2):35–45.
 109. Xie J Y, Herman DS, Stiller CO, Gardell LR, Ossipov MH, Lai J, et al. Cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance. *The Journal of Neuroscience* 2005;25(2):409–416.
 110. Liang DY, Liao G, Wang J, Usuka J, Guo Y, Peltz G, et al. A genetic analysis of opioid-induced hyperalgesia in mice. *Anesthesiology* 2006;104:1054–1062.
 111. Jensen KB, Lonsdorf TB, Schalling M, Kosek E, Ingvar M. Increased sensitivity to thermal pain following a single opiate dose is influenced by the COMT val(158)met polymorphism. *PLoS One* 2009; 4:e6016
 112. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulmanen I, Melén K, Julkunen I, et al. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 1995; 34:4202–4210.
 113. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; 299:1240–1243.
 114. Chen Q, Goldberg TE, Mattay VS, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Callicott JH. Catechol-O-methyltransferase val158met modulation of prefrontal pa-

- rietal striatal brain systems during arithmetic and temporal transformations in working memory. *J Neurosci* 2007; 27:13393-13401.
115. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, Bhalang K, Belfer I, Max MB, Goldman D, Maixner W. Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain* 2006; 125:216-224.
116. Ross JR, Riley J, Quigley C, Welsh KI. Clinical pharmacology and pharmacotherapy of opioid switching in cancer patients. *Oncologist* 2006;11:765-773.
117. Lotsch J, Zimmermann M, Darimont J, Marx C, Dudzik R, Skarke C, et al. Does the A118G polymorphism at the mu-opioid receptor gene protect against morphine-6-glucuronide toxicity? *Anesthesiology* 2002;97:814-819.
118. Klepstad P, Rakvag TT, Kasa S, Holte M, et al. The 118A>G polymorphism in the human mu-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48:1232-1239
119. Li X, Clark JD. Hyperalgesia during opioid abstinence: Mediation by glutamate and substance p. *Anesth Analg* 2002; 95:979-984.
120. Moises HC, Smith CB. Electrophysiological responsiveness to isoproterenol in rat hippocampal slices correlates with changes in beta-adrenergic receptor density induced by chronic morphine treatment. *Brain Res* 1989; 485:67-78.
121. Moises HC, Smith CB. Changes in cortical beta-adrenergic receptor density and neuronal sensitivity to norepinephrine accompany morphine dependence and withdrawal. *Brain Res* 1987;400:110-126.
122. Moises HC, Smith CB. Changes occur in central adrenoceptor function following long-term morphine treatment and during morphine withdrawal. *Neuropeptides* 1984; 5:29-32.
123. Petrovic P, Ingvar M. Imaging cognitive modulation of pain processing. *Pain* 2002; 95:1-5.
124. Basbaum A, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: Review and hypothesis. *Ann Neurol* 1978; 4:451-462.
125. Chu LF, Dairmont J, Zamora AK, Young CA, Angst MS. The endogenous opioid system is not involved in modulation of opioid-induced hyperalgesia. *J Pain* 2011; 12:108-115.
126. Trang T, McNaull B, Quirion R, Jhamandas K. Involvement of spinal lipoxygenase metabolites in hyperalgesia and opioid tolerance. *European Journal of Pharmacology* 2004;491(1):21-30.
127. Trang T, Sutak M, Jhamandas K. Involvement of cannabinoid (CB1)-receptors in the development and maintenance of opioid tolerance. *Neuroscience*, 2007;146(3):1275-1288.
128. King T, Gardell LR, Wang R, Vardanyan A, Ossipov MH, Malan TP Jr, et al. Role of NK-1 neurotransmission in opioid-induced hyperalgesia. *Pain* 2005;116(3):276-288.
129. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Thermal hyperalgesia in association with the development of morphine tolerance in rats: Roles of excitatory amino acid receptors and protein kinase C. *J Neurosci* 1994;14:2301-2312.
130. Dunbar SA, Pulai JJ. Repetitive opioid abstinence causes progressive hyperalgesia sensitive to N-methyl-D-aspartate receptor blockade in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284:678-686.
131. Dunbar SA, Karamov IG, Buerkle H. The effect of spinal ibuprofen on opioid withdrawal in the rat. *Anesth Analg* 2000; 91:417-422.
132. Johnston IN, Milligan ED, Wieseler-Frank J, Frank MG, Zapata V, Campisi J, et al. A role for proinflammatory cytokines and fractalkine in analgesia, tolerance, and subsequent pain facilitation induced by chronic intrathecal morphine. *J Neurosci* 2004; 24:7353-7365.
133. Compton MA. Cold-pressor pain tolerance in opiate and cocaine abusers: Correlates of drug type and use status. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9:462-473.
134. Ossipov MH, Lai J, King T, Vanderah TW, Malan TP Jr, Hruby VJ, et al. Antinociceptive and nociceptive actions of opioids. *J Neurobiol* 2004; 61:126-148.
135. Xie JY, Herman DS, Stiller CO, Gardell LR, Ossipov MH, Lai J, et al. Cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance. *J Neurosci* 2005; 25:409-416.
136. Juni A, Klein G, Kowalczyk B, Ragnauth A, Kest B. Sex differences in hyperalgesia during morphine infusion: Effect of gonadectomy and estrogen treatment. *Neuropharmacology* 2008;54(8):1264-1270
137. Juni A, Cai M, Stankova M, Waxman AR, Arout C, Klein G, et al. Sex-specific mediation of opioid-induced hyperalgesia by the melanocortin-1 receptor. *Anesthesiology* 2010;112(1):181-188.
138. Cohen SP, Christo P J, Wang S, Chen L, Stojanovic MP, Shields CH, et al. The effect of opioid dose and treatment duration on the perception of a painful standardized clinical stimulus. *Regional Anesthesia and Pain Management* 2008;33(3):199-206.
139. Bodnar RJ, Kest B. Sex differences in opioid analgesia, hyperalgesia, tolerance and withdrawal: Central mechanisms of action and roles of gonadal hormones. *Hormones and Behavior* 2010;58(1):72-81.
140. Watkins LR, Hutchinson MR, Johnston IN, Maier SF. Glia: Novel counter-regulators of opioid analgesia. *Trends in Neurosciences* 2005;28(12):661-669.
141. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: A driving force for pathological pain. *Trends in Neurosciences*, 2001;24(8):450-455.
142. Hutchinson MR, Lewis SS, Coats BD, Rezvani N, Zhang Y, Wieseler JL, et al. Possible involvement of toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor-2 activity of opioid inactive isomers causes spinal proinflammation and related behavioral consequences. *Neuroscience* 2010;167:3:880-893.
143. Vardanyan A, Wang R, Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, Porreca F, et al. TRPV1 receptor in expression of opioid-induced hyperalgesia. *J Pain* 2009;10(3):243-52.
144. Crain S, Shen K. Opioids can evoke direct receptor mediated excitatory effects on sensory neurons. *National Institute of Drug Abuse Research Monograph* 1990;105:34-39.
145. Wang H, Burns L. Gbetagamma that interacts with adenylyl cyclase in opioid tolerance originates from a Gs protein. *Journal of Neurobiology* 2006;66(12):1302-1310.
146. Angst MS, Koppert W, Pahl I, Clark DJ, Schmelz M. Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain* 2003;106(1-2):49-57.
147. Celerier E, Laulin JP, Corcuff JB, le Moal M, Simonnet G. Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration: A sensitization process. *The Journal of Neuroscience* 2001;21(11):4074-4080
148. Vinik H, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 2010;86(6):1307-1311.
149. Freye E, Levy JV. No hyperalgesia following opioid withdrawal after the oripavine derivative etorphine compared to remifentanyl and sufentanyl. *European Journal of Anaesthesiology* 2010;27(2):174-180.
150. Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl-D-aspartate receptor function by remifentanyl action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. *Anesthesiology* 2008;109(2):308-317.
151. Bruggemann I, Schulz S, Wiborny D, Holtt V. Colocalization of the mu-opioid receptor and calcium/calmodulin dependent kinase II in distinct pain-processing brain regions. *Brain Research Molecular Brain Research* 2000;85(1-2):239-250.
152. Carlton S. Localization of CaMKII-alpha in rat primary sensor neurons: Increase in inflammation. *Brain Research* 2002;947:252-259
153. Chen Y, Yang C, Wang ZJ. Ca2/calmodulin-dependent protein kinase II alpha is required for the initiation and maintenance of opioid-induced hyperalgesia. *The Journal of Neuroscience* 2010;30(1):38-46.
154. Xu XJ, Colpaert F, Wiesenfeld-Hallin Z. Opioid hyperalgesia and tolerance versus 5-HT1A receptor-mediated inverse tolerance. *Trends in Pharmacological Sciences* 2003; 24(12):634-639.
155. Le Bars D, Guillaud G, Jurna I, Besson JM. Differential effects of morphine on responses of dorsal horn lamina V type cells elicited by A and C fibre stimulation in the spinal cat. *Brain Research* 1976;115(3):518-524
156. Keskinbora K. opioid analjezikler. . Erdine S, editör. Ağrı (3. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. 2007; p. 581-604.
157. Sjøgren P, Jensen NH, Jensen TS. Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. *Pain* 1994;59(2):313-316.
158. Axelrod DJ, Reville B. Using methadone to treat opioid-induced hyperalgesia and refractory pain. *J Opioid Manag* 2007; 3:113-114.
159. Chung KS, Carson S, Glassman D, Vadivelu N. Successful treatment of hydromorphone-induced neurotoxicity and hyperalgesia. *Conn Med* 2004; 68:547-549.
160. Davis AM, Inturrisi CE. d-Methadone blocks morphine tolerance and N-methyl-D-aspartate-induced hyperalgesia. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapy* 1999; 289(2):1048-1053.
161. Li X, Angst MS, Clark JD. A murine model of opioid-induced hyperalgesia. *Brain Research Molecular Brain Research* 2001;86(1-2):56-62.
162. Li X, Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia and incisional pain. *Anesth Analg* 2001;93(1):204-209.
163. Liang DY, Liao G, Wang J, Usuka J, Guo Y, Peltz G, et al. A genetic analysis of opioid-induced hyperalgesia in mice. *Anesthesiology* 2006;104(5): 1054-1062.
164. Petersen KL, Meadoff T, Press S, Peters MM, LeComte MD, Rowbotham MC. Changes in morphine analgesia and side effects during daily subcutaneous administration in healthy volunteers. *Pain* 2008;137(2):395-404.
165. Chia, Y. Y., Liu, K., Wang, J. J., Kuo, M. C., & Ho, S. T. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anesth* 2008;46(9):827-877.
166. Cooper DW, Lindsay SL, Ryall DM, Kokri MS, Eldabe SS, Lear GA. Does intrathecal fentanyl produce acute cross-tolerance to i.v. morphine? *Br J Anaesth* 1997;78(3):311-313.
167. Derrode N, Lebrun F, Levron JC, Chauvin M, Debaene B. Influence of perioperative opioid on postoperative pain after major abdominal surgery: Sufentanyl TCI versus remifentanyl TCI. A randomized, controlled study. *Br J Anaesth* 2003;91: 842-849.
168. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small dose ketamine. *Anesthesiology* 2005;103(1):147-155.
169. Zhao M, Joo DT. Enhancement of spinal N-methyl-D-aspartate receptor function by remifentanyl action at delta-opioid receptors as a mechanism for acute opioid-induced hyperalgesia or tolerance. *Anesthesiology* 2008;109(2):308-317.
170. Luginbühl M, Gerber A, Schnider TW, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Curatolo M. Modulation of remifentanyl-induced analgesia, hyperalgesia, and tolerance

- by small-dose ketamine in humans. *Anesth Analg* 2003; 96(3):726-732.
171. Koppert W, Ihmsen H, Kgorber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M, et al. Different profiles of buprenorphine-induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005;118(1-2):15-22.
172. Cortinez LI, Brandes V, Munoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 2001;87(6):866-869.
173. Tuncer S, Yalçın N, Reislı R, Alper Y. Remifentanil bağı gelişen postoperatif hiperaljezinin önlenmesinde lornoksikaminin etkisi. *Ağrı* 2009;21(4):161-167
174. Minville V, Fourcade O, Girolami JP, Tack I. Opioid-induced hyperalgesia in a mice model of orthopaedic pain: Preventive effect of ketamine. *Br J Anaesth* 2010;104(2):231-238.
175. Reislı R. Kanser Dışı Kronik Ağrıda Opioid Kullanımı. *Ağrı* 2012/1
176. Megarbane 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
177. Induru RR, Davis MP. Buprenorphine for Neuropathic Pain—Targeting Hyperalgesia. *Am J Hosp Palliat Care* 2009;26:470-3
178. Schall U, Katta T, Pries E, Klöppel A, Gastpar M. Pain perception of intravenous heroin users on maintenance therapy with levomethadone. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29:176-179.
179. Dyer KR, Foster DJ, White JM, Somogyi AA, Menelaou A, Bochner F. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance patients: Comparison of those who do and do not experience withdrawal and concentration-effect relationships. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:685-694.
180. 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; 7:43-48.
181. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000; 93:409-417.
182. Chia YY, Liu K, Wang JJ, Kuo MC, Ho ST. Intraoperative high dose fentanyl induces postoperative fentanyl tolerance. *Can J Anaesth* 1999; 46: 872-877.
183. Cortinez LI, Brandes V, Muñoz HR, Guerrero ME, Mur M. No clinical evidence of acute opioid tolerance after remifentanyl-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001; 87:866-869.
184. Tröster A, Sittl R, Singler B, Schmelz M, Schüttler J, Koppert W. Modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans. *Anesthesiology* 2006;105:1016-1023.
185. Compton P, Miotto K, Elashoff D. Precipitated opioid withdrawal across acute physical dependence induction methods. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77:263-268.
186. Borsook TK, MacDonald G. Mildly negative social encounters reduce physical pain sensitivity. *Pain* 2010; 141:372-377.
187. Piñerua-Shuhaibar L, Villalobos N, Delgado N, Rubio MA, Suarez-Roca H. Enhanced Central Thermal Nociception in Mildly Depressed Nonpatients and Transiently Sad Healthy Subjects. *J Pain* 2011;12 (3):360-369.
188. Hay JL, White JM, Bochner F, Somogyi AA, Semple TJ, Rounsefell B. Hyperalgesia in opioid-managed chronic pain and opioid-dependent patients. *J Pain* 2009; 10:316-322.
189. Cohen SP, Christo PJ, Wang S, Chen L, Stojanovic MP, Shields CH, Brummett C, Mao J. The effect of opioid dose and treatment duration on the perception of a painful standardized clinical stimulus. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33:199-206.
190. Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 2003; 97:810-815.
191. Pud D, Cohen D, Lawental E, Eisenberg E. Opioids and abnormal pain perception: New evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82:218-223.
192. Hood DD, Curry R, Eisenach JC. Intravenous remifentanyl produces withdrawal hyperalgesia in volunteers with capsaicin-induced hyperalgesia. *Anesth Analg* 2003;97:810-815.
193. Saper JR, Lake AE. III Continuous opioid therapy (COT) is rarely advisable for refractory chronic daily headache: limited efficacy, risks, and proposed guidelines. *Headache*, 2008;48:838-849.
194. Andrews HL. The effect of opiates on the pain threshold in post addicts. *J Clin Invest* 1943; 22:511-516.
195. Joshi GP, Duffy L, Chehade J, et al. Effects of prophylactic nalmefene on the incidence of morphine-related side effects in patients receiving intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 1999; 90:1007-1011.
196. Gan TJ, Ginsberg B, Glass PS, Fortney J, Jhaveri R, Perno R. Opioid-sparing effects of a low-dose infusion of naloxone in patient-administered morphine sulfate. *Anesthesiology* 1997; 87:1075-1081.
197. Hemstapat K, Monteith GR, Smith D, Smith MT. Morphine-3-glucuronide's neuro-excitatory effects are mediated via indirect activation of N-methyl-D-aspartic acid receptors: Mechanistic studies in embryonic cultured hippocampal neurones. *Anesth Analg* 2003; 97:494-505.
198. Wright AW, Mather LE, Smith MT. Hydromorphone-3-glucuronide: A more potent neuro-excitant than its structural analogue, morphine-3-glucuronide. *Life Sci* 2001; 69:409-420.
199. Woolf CJ. Intrathecal high dose morphine produces hyperalgesia in the rat. *Brain Res* 1981; 209:491-495.
200. Hara N, Minami T, Okuda-Ashitaka E, Sugimoto T, Sakai M, Onaka M, et al. Characterization of nociceptin hyperalgesia and allodynia in conscious mice. *Br J Pharmacol* 1997; 121:401-408.
201. Sakurada T, Watanabe C, Okuda K, Sugiyama A, Moriyama T, Sakurada C, et al. Intrathecal high dose morphine induces spinally-mediated behavioral responses through NMDA receptors. *Brain Res Mol Brain Res* 2002; 98:111-118.
202. Chen HS, Lipton SA. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. *J Neurochem* 2006; 97:1611-1626.
203. Goebel DJ, Pooch MS. NMDA receptor subunit gene expression in the rat brain: A quantitative analysis of endogenous mRNA levels of NR1Com, NR2A, NR2B, NR2C, NR2D and NR3A. *Brain Res Mol Brain Res* 1999; 69:164-170.
204. Sloan TB. Anesthetics and the brain. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:265-292.
205. Smith HS. Ketamine-induced urologic insult (KIUI). *Pain Physician* 2010;13:E343-E346.
206. Nama S, Meenan DR, Fritz WT. The use of sub-anesthetic intravenous ketamine and adjuvant dexmedetomidine when treating acute pain from CRPS. *Pain Physician* 2010; 13:365-368.
207. Cohen SP, Christo PJ, Wang S, Chen L, Stojanovic MP, Shields CH, et al. The effect of opioid dose and treatment duration on the perception of a painful standardized clinical stimulus. *Reg Anesth Pain Med* 2008; 33:199-206.
208. Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain—a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005; 113:61-70.
209. Weinbroum AA. A single small dose of postoperative ketamine provides rapid and sustained improvement in morphine analgesia in the presence of morphine-resistant pain. *Anesth Analg* 2003; 96:789-795.
210. Koppert W, Ihmsen H, Korber N, Wehrfritz A, Sittl R, Schmelz M. Different profiles of buprenorphine induced analgesia and antihyperalgesia in a human pain model. *Pain* 2005; 118:15-22.
211. Galer BS, Lee D, Ma T, Nagle B, Schlagheck TG. Morphine-Dex (morphine sulfate/dextromethorphan hydrobromide combination) in the treatment of chronic pain: Three multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trials fail to demonstrate enhanced opioid analgesia or reduction in tolerance. *Pain* 2005; 115:284-295.
212. Quartilho A, Mata HP, Ibrahim MM, Vanderah TW, Ossipov MH, Lai J, et al. Production of paradoxical sensory hypersensitivity by alpha2-adrenoreceptor agonist. *Anesthesiology* 2004; 100:1538-1544.
213. Pirbudak L, Sevinç A, Maralcan G, Kılıç E. Pain management with intrathecal clonidine in colon cancer patient with opioid hyperalgesia: case presentation. *Ağrı (baskıda)*
214. Rawall N. Postoperatif ağrı tedavisi. *Ağrı*, ed: Serdar Erdine, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2000: 124-141.
215. Naguib M, Seraj M, Attia M, Samarkandi AH, Seet M, Jaroudi R. Perioperative antinociceptive effects of tramadol. A prospective, randomized, double-blind comparison with morphine. *Can J Anaesth* 1998; 45:1168-75.
216. Coetzee JF, van Loggerenberg H. Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate postoperative effects after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1998; 81:737-41.
217. Kimura M, Obata H, Saito S. Antihypersensitivity effects of tramadol hydrochloride in a rat model of postoperative pain. *Anesth Analg*. 2012;115(2):443-9.
218. Ortner CM, Steiner I, Margeta K, Schulz M, Gustorff B. Dose response of tramadol and its combination with paracetamol in UVB induced hyperalgesia. *Eur J Pain*. 2012;16(4):562-73.
219. Raffa RB, Buschmann H, Christoph T, Eichenbaum G, Englberger W, et al. Mechanistic and functional differentiation of tapentadol and tramadol. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(10):1437-49.
220. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Adlaka R, Patel S, Manchikanti L. Opioids in the management of chronic non-cancer pain: An update of American Society of Interventional Pain Physicians' (ASIPP) guidelines. *Pain Physician* 2008; 11:S5-S62.
221. Manchikanti L, Singh V, Falco FJE, Cash KA, Pampati V. Evaluation of the effectiveness of lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic pain of lumbar disc herniation or radiculitis: A randomized, double-blind, controlled trial. *Pain Physician* 2010; 13:343-355.
222. Manchikanti L, Cash KA, McManus CD, Pampati V, Benyamin RM. Preliminary results of a randomized, double-blind, controlled trial of fluoroscopic lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic lumbar discogenic pain without disc herniation or radiculitis. *Pain Physician* 2010;13:E279- E292.

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 tamamiyle anlaşılammış olmasına rağmen hayvan deneyleri sonucu iki tamamlayıcı mekanizması uygulanabilir gözükmetedir. Bunlar ana ve M1 metabolitini μ -opioid reseptörlere başlaması ve norepinefrin ve serotonin yeniden alımının 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 artırmaktadır. Tramadol aşağıda belirtilen ilaçları kullanan hastalarda nöbet riskini artırabilir. Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI) depresanları veya anorektikler). Trisiklik antidepresanlar ve diğer trisiklik bileşenler (örneğin siklobenzaprin, prometazin vb.) MAO inhibitörleri, nöroleptikler, nöbet eşğini düşüren diğer ilaçlar, diğer opioidler. Anafaktoid Reaksiyonlar: Tramadol ile tedavi edilen hastalarda nadiren ciddi ve fatal olabilen anafaktoid 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 artırmaktadır. **KULLANIM ŞEKLİ ve DOZU:** Ağız yoluyla kullanılır. Yetişkinlerde ve 12 yaş üzeri gençlerde başlangıç dozu olarak günde iki tablet Zaldiar kullanılması önerilir. Gerek duyuldukdça, 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



ABDIİBRAHİM



ZALDIAR®
Parasetamol 325 mg / Tramadol 37.5 mg