

# Opoidlerle İndüklenen Hiperaleji

## Opoid Induced Hyperalgesia: Review

Ayten SARAÇOĞLU,<sup>a</sup>  
Bilge ŞENTÜRK ÇATALOĞLU<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İstanbul

<sup>b</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
Saray Devlet Hastanesi,  
Tekirdağ

Geliş Tarihi/Received: 14.10.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Ayten SARAÇOĞLU  
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
askimingulcegi@mynet.com

**ÖZET** Fiziksel bağımlılık, opoidlerin bilinen önemli bir yan etkisi iken, ağrıyı azaltmak amacıyla kullanılan bu ajanların hastalarda paradoksik olarak ağrıya hassasiyeti arttırdığı gösterilmiştir. Genel olarak pronosiseptif yollarda duyarlılaşmaya neden olan periferik ve santral sinir sistemi (SSS)'ndeki nöroplastik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu önemli yan etki opoid ile indüklenen hiperaleji (OIH) olarak bilinmektedir. OIH'de ağrı orjinal ya da başlangıçtaki ağrıdan daha fazla, bölge sınırları iyi tanımlanmayan ve ağrı eşliğinin düşmesiyle ifade edilen bir durumdur. OIH'nin prevalansı bildirilmemiştir. Opoidin, artan dozlara rağmen hissedilen ağrıyı azaltmaması ya da ağrıyı daha da kötüleştirilmesi durumlarında OIH'den şüphelenilmelidir. Hiperaleji varlığındaki ağrı süreci, hiperaleji olmayan durumlarla kıyaslandığında kantitatif ve kalitatif olarak farklılık göstermektedir. Şu ana kadarki mevcut veriler, periferik yapıların, spinal kordun ve yüksek SSS yapılarının OIH mekanizmasında yer aldığını göstermektedir. Opoidlerin gerek hayvanlarda gerekse de insanlar üzerinde tolerans ve hiperaleji gelişimine yol açması; bu medikasyonun, analjezik etkilerinden faydalanırken bu iki majör istenmeyen etkiden kaçınmayı da planlamayı beraberinde getirmiştir. Bu derlemede, OIH'nin tanımını yapmak, oluş mekanizmalarını incelemek, opoid toleransıyla arasındaki farkları ve karşılaştığında yapılması gerekenleri belirlemek amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Analjezikler, opoid; hiperaleji; istenmeyen etkiler

**ABSTRACT** Physical dependence is a well known side effect of opioids, but also recently it is shown that the use of opioids to alleviate pain, caused an enhanced sensitivity to pain paradoxically. In general, it is thought that neuroplastic changes in peripheral and central nervous system lead to sensitivity in pronociceptive pathways. This important new side effect is known as opoid induced hyperalgesia (OIH). The pain in OIH is more severe than the original or initial pain. Its bounds are not well defined and is characterized by a decrease in the pain threshold. The prevalence of OIH has not been reported. In spite of increasing doses of opioids, an insufficiency or worsening in pain treatment, the occurrence of OIH should be suspected. Pain process in the presence of hyperalgesia, differ both quantitatively and qualitatively when compared to non-hyperalgesic situations. The available data prove that the peripheral structures, spinal cord and high central nervous system structures take place in the mechanism of OIH. The development of tolerance and hyperalgesia to opioids, are two major adverse effects. In this review we aimed to define OIH, analyse the mechanisms and to determine the differences between opoid tolerance with OIH and how to react when we meet OIH.

**Key Words:** Analgesics, opoid; hyperalgesia; adverse effects

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2014;12(1):31-8

Opoidler, ağrı tedavisinde önemli bir role sahiptir.<sup>1</sup> Kullanımı ise git-tikçe daha da yaygınlaşmaktadır. Kullanımları bu kadar yaygınlaş-mış olmasına rağmen, bu ilaçların önemli yan etkilere sahip oldukları unutulmamalıdır.<sup>2</sup> Bu derlemede, orta ve şiddetli ağrı tedavisinde sıkça kul-

lanılan opioidlerin, gündeme yeni taşınmakta olan önemli yan etkisi opioidlerin indüklediği hiperaljezi (DİH)'yi tanımak, tolerans gelişimi ile arasındaki farkları çözümlenmek, oluşum mekanizmalarını ve mekaniğini yorumlamak ve karşılaşıldığında nasıl davranılması gerektiğine ışık tutmak amaçlanmıştır.

## OPIOİDLERİN ANALJEZİDEKİ YERİ

Günümüzde orta ve şiddetli ağrı tedavisinde bir yapı taşı olan opioidlerin kullanımının eski medeniyetlere kadar uzandığı bilinmektedir. Eski Sümer yazıtlarında hayatın zorluklarına karşı mücadele ve ağrı tedavisi amacıyla opioid kullanımından söz edilmektedir.<sup>3</sup>

Gittikçe artan opioid kullanımının ardında çeşitli nedenler yatmaktadır. Dünya üzerindeki artan yaş ortalaması nedeniyle palyatif ağrı tedavisi ihtiyacı duyan terminal kanser hastalarının artması ve opioid medikasyonunun bu hasta grubunda, tedaviye temel kaynak olması bu nedenlerin başında gelir.<sup>4</sup> Ancak bu artışın tek nedeni de değildir. Çünkü uzun zamandır akut ve kronik kanser ağrısında kullanılan opioidler, artık kanser dışı kronik ağrı tedavisinde de önemli ölçüde yer almaktadır.<sup>5</sup> Günümüzde kronik ağrı tedavisinde opioidler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlardan hemen sonra, ikinci sırada yer almaktadır.<sup>6</sup> Fentanil, alfentanil, remifentanil ve morfin farklı uygulama yolları ile sağladıkları kolay ve hızlı analjezi ile sıkça tercih edilen ajanlar olmuşlardır.<sup>7</sup> Opioidler ve santral sinir sistemi (SSS) arasındaki ilişki yakın ve bir o kadar da karmaşıktır. SSS, uyarı sonucu aktifleşen ağrı yolları ile opioid inhibisyonu ile oluşan mekanizmaları dengeleyip homeostaz durumunu sürdürmek için çalışır.<sup>4</sup> Opioidler, SSS'de; inhibisyon ile sonuçlanan bir dizi olayları tetikleyen bir reseptör grubu üzerinden etki göstermektedir.<sup>8</sup> Analjeziden söz edildiğinde de  $\mu$  reseptörlerinin etkili olduğu bölgelerin başlıcaları spinal ve beyin sapı/orta beyin kısımları olarak göze çarpar. Beynin daha yüksek merkezlerinde de opioid reseptörleri mevcuttur. Ancak onların analjezik mekanizmaları henüz tam olarak çözümlenmemekle birlikte ilacın daha çok kognitif ve sedatif etkileri ile ilişkili olabilecekleri düşünülmektedir. Opioid reseptörlerin çoğu spinal kord lamina 1 ve

substantia gelatinoza tabakasında bulunur.<sup>9</sup> Bu katlar aynı zamanda ağrı taşıyan C ve A delta liflerinin de bulunduğu tabakalardır. Bu tabakalarda ağrı ikincil nöronlara iletilir. Substantia gelatinoza'da ayrıca enkefalinerjik ara nöronlar da bulunmaktadır ve preganglionik uçlarla sinaps yaparlar. Hem nörotransmitter salınımını engelleyerek presinaptik hem de postsinaptik ağrı inhibisyonu yapabilirler.

Opioidler ayrıca orta beyin ve beyin sapından çıkan desendan yollar üzerinde de etki göstermekte ve spinal nosiseptif fonksiyonlarda modülasyona yol açmaktadırlar. Rostral ventral medulla üzerinde inhibitör ve eksitör desendan yollar mevcuttur. Bunlar sırasıyla "off-cell" ve "on-cell"ler ile yönetilmektedir. Opioidler "off-cell"leri aktive ederken, "on-cell"leri inhibe ederek desendan yollarını inhibisyona yönlendirirler.<sup>4</sup> Bu da hastanın ağrıyı algılamasını büyük ölçüde etkilemekte ve engellemektedir.

Opioidlerin kullanımı bu kadar yaygınlaşmış olmasına rağmen, bu ilaçlar oldukça önemli yan etkilere sahiptirler ve kullanımlarının dikkatle takip edilmesi gerekmektedir. Fiziksel ve psikişik bağımlılık, tanınmış iki önemli yan etkidir. Ağrıyı azaltmak amacıyla kullanılan opioidler, hastalarda paradoksik olarak ağrıya hassasiyeti arttırmaktadır. Klinik olarak bu, dozun arttırılmasına rağmen, ağrıda bir rahatlama gözlenmesinin yerine ağrının artması olarak gözlenmektedir.<sup>10-14</sup> Bu durum başta direkt analjezik ve antihiperaljezik etki gösteren opioidlerin, kısa bir süre sonra kompensatuar pronosiseptif yollarında up-regülasyona yol açarak hiperaljeziye neden olması ve pronosiseptif ve antinosiseptif yolların dengesinde ağrı yönüne bir bozulma gerçekleşmesi olarak açıklanmaktadır.<sup>15</sup> Bu durum opioidle indüklenen hiperaljezi olarak bilinmektedir.

## PRONOSİSEPTİF VE ANTİNOSİSEPTİF SİSTEMLER

Ağrının nöroanatomi, içinde hem fasilitör hem de inhibitör rolleri barındıran desendan yollar ile oldukça komplike bir yapıdadır. Bu sürecin algılanmasında major rolü olan en önemli iki yapı, medullada yer alan rostral ventral medulla (RVM) ve dorsolateral fünüklus (DLF)'tur. Talamusta yer alan lateral çekirdek (nüklei), ağrının lokalizasyonu

ve diskriminasyonunda önemli bir yere sahipken; medyal çekirdek ise, ağrının emosyonel ve afektif tarafında önemlidir. Spinal düzeyde ise, arka boy-nuzda periferik nosiseptif aferentler ikincil nöron-larda sinaps yaparlar. Lamina 1'den 5'e kadar olan kısım gelen çoğu ağrı lifini karşılar. Santral senti-zasyon bu ikincil nöronların aferent yolla gelen uyarıya gösterdikleri yanıtın değişimiyle gerçekleşir. Bu değişimde nöronlar, daha düşük uyarılara yanıt verilebildiği gibi, temel periferik algı alanın-dan daha geniş bir alan tarafından uyarılabilirler.<sup>16</sup>

Asenden yollar; spinotalamik, spinoretiküler ve spinomezensefalik yollarla, ağrıyı ilgili alan-lara iletmekle yükümlüdürler. Burada ve konumu-zun devamında daha da sıkça sözünü edeceğimiz desendan yollar ise; beyin sapındaki retiküler formasyon ile spinal kord arasındaki inhibitör ve fasilitatör modülasyon yollarını kapsar. RVM, dorsolateral pontin tegmentum, dorsal medulla, kaudal medulla ve lateral hipotalamus; bu yola-kardan çift yönlü iletimi olanlardır.

Opioid kullanımı sonrası analjezik etkinin azalması klinik olarak gözlenmektedir, ancak hipe-raljezi de ortaya çıkabilmektedir.<sup>17-20</sup> Bu da azalan analjezik etkinin yalnızca, opioidin antinosisseptif etkinliğinin azalması ile değil; aktifleşen ve zıt yönde hareket eden pronosisseptif bir karşıt siste-min varlığı ile açıklanabilir.<sup>21-24</sup>

İlaç kullanımı ve karşıt sistem mekanizmalarıyla yanıt oluşumu "zıt proses teorisi" ile basitçe ifade edilebilir. Bu teoride, bir ilacın oluşturduğu santral etki ve vücudun bu etkiye karşı gösterdiği doğal yanıt tartışılmaktadır.<sup>25</sup> Opioidlere bağlı anal-jezi, geçici bir etki olup, vücudun buna yanıt olarak geliştirdiği mekanizmaların tümü opioidlerin indüklediği hiperanaljeziyi oluşturmaktadır ve bu etki daha geç başlayan ve tekrarlama sonucu etkisi artan bir yanıt modelidir. Bu teoriye göre opioidlerin et-kisi, bu karşıt iki durumun birlikteliğinin yani an-tinosisseptif ve pronosisseptif etkilerin bir özeti olarak algılanabilir.

### ANTİNOSİSEPTİF SİSTEMLER

Opioidler; vücuttaki periferik, spinal ve supraspi-nal opioid reseptörleri uyarırlar. Bu reseptörlerin başlıcaları;  $\mu$ ,  $\delta$ , K, ORL-1 olarak tanımlanabilir ve

etkilerini guanin nükleotid bağlayıcı protein (G-protein) olarak bilinen bir protein grubunun bir alt grubu olan  $G_{i/o}$  proteinin aktivasyonu ile yönetirler. Bunların sonucu olarak;

1. Kalsiyum kanallarının inhibisyonu ve sod-yum kanallarının aktivasyonu sonucu membran potansiyelinin modülasyonu gelişir.
2. Adenilat siklazın deaktivasyonu sonucu cAMP azalır.
3. Nöron içinde reseptörler hareket ederler.
4. Desendan inhibisyon ve "off cell" aktivas-yonu sağlanır.

Yukarıda sözü edilen bu mekanizmalar anti-nosisseptif sistemleri özetlemektedir.

### PRONOSİSEPTİF SİSTEMLER

Eş zamanlı olarak aynı nöroanatomiik yollar üz-e-rinde, antinosisseptif sistemleri karşılayan ve ona zıt çalışan mekanizmalar da devreye girer. Bunlar;

1. Reseptör desensitizasyonu.
2. Adenilat siklaz aktivasyonu sonucu cAMP artışı ve protein kinaz C'nin artışı.
3. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu-opioid reseptörlerinin fosforilasyonu ve inaktivasyonu.
4. CCK&NPFF ve nosiseptin gibi anti opioid peptidlerin salınımı.
5. Desendan fasilitasyon ve "on cell" aktivas-yonudur.

### OİH NEDİR

OİH, ana hatlarıyla, opioid maruziyeti sonrası geli-ş-en nosiseptif sensitizasyon olarak ifade edilebilir.<sup>26</sup> Bu durum ağrı tedavisi amacıyla opioid alan hasta-ların ağrıya daha hassas hale gelmesi ile karakteri-zedir.<sup>27,28</sup> Hiperanaljezi varlığı, beynin ağrıyı algılama aşamasında büyük bir etkiye sahiptir. OİH, bu has-sasiyet artışının yanı sıra tüm vücutta yaygın ağrı algılanmasına neden olur.<sup>24</sup> Bu artmış olan hassasi-yet durumu ile algılanan ağrı, hastanın orjinal ağ-rısının üstünde ve daha yaygın hissedilebilen, daha farklı yapıda bir ağrı olabilir. Klinikte OİH ile ağrı tedavisine rağmen, analjezik etkinin azalması ya da ağrının kötüleşmesi şeklinde karşılaşılabılır ve bir kez indüklendikten sonra hiperanaljezi uzunca bir

süre devam edebilir.<sup>29</sup> Bu fenomenin SSS'deki nöroplastik değişimlerin sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir, ki bu da daha sonraki olası opioid uygulamalarında da bu durumun tetiklenmesine izin vermektedir.<sup>29</sup>

### OİH İLE OPIOİD TOLERANSI ARASINDAKİ FARKLAR

Opioid alan hastalarda yeterli analjezi sağlanması için hastanın aldığı dozun arttırılması gerekliliği klinikte gözlemlenen bir durumdur. Çoğu zaman bu durum opioidin analjezik etkisine tolerans gelişimi olarak yorumlanır. Ancak bu durum farklı mekanizmalara bağlı olarak OİH'nin sonucu olarak da gelişebilir. Bu tanısal güçlüğün ardında hem toleransın hem de hiperaleji mekanizmalarında reseptör sistemleri ve birtakım nörotransmitterlerin ortak olarak yer almasından kaynaklanmaktadır.<sup>30</sup> OİH ve analjezi toleransı; opioid dozu düzenlemesinde etkileri olan iki ayrı farmakolojik fenomendir.

OİH ve analjezi toleransı madalyonun iki yüzü gibidir. Tolerans bir ilacın tekrarlayan dozlarının terapötik etkisinin azalması ya da aynı etkiyi sürdürürebilmek için daha yüksek doza ihtiyaç olduğunu ifade eden ve antinosiseptif yolakta bir desensitizasyon sonucu opioid sensitivitesinde azalmayla gelişen bir durumdur.<sup>31,32</sup> Antinosiseptif yolağın desensitizasyonunda, G protein reseptörleri, intrasellüler cAMP'yi azaltamaz ve sodyum ile kalsiyumun içeri akışı başlar. İnternalizasyon sonucunda membran reseptörlerinin sayısının azalması da toleransın bir diğer nedenidir.<sup>32</sup> Toleransta doz/etki eğrisi sağa kayar. Tolerans desensitizasyon üzerine kurulu iken, OİH sensitizasyon mekanizmaları sonucu gelişen bambaşka bir durumdur.<sup>33</sup> Pronosiseptif yolağın santral ve periferel sensitizasyonu sonucu ağrı eşiği düşer ve ağrının algılanan yüzey alanında ise artış gözlenir. Bunlar da nosiseptif bir uyarıya verilen yanıtın artışına yol açar. Hiperalejide doz/etki eğrisi aşağı kaymıştır. OİH'de ağrı orjinal ya da başlangıçtaki ağrıdan daha fazla, bölge sınırları iyi tanımlanmayan ve ağrı eşiğinin düşmesiyle ifade edilen bir durumdur.<sup>34,35</sup> Ağrının kantitatif duysal testi ve analjezik sensitivite ölçümü bu iki durum arasındaki farkı ortaya çıkararak tanıyı kolaylaştırabilir.<sup>26</sup>

### OİH TEŞHİSİ

Yalnızca klinik semptomlar baz alınarak hiperaleji tanısı koymak zordur.<sup>36</sup> Ancak günlük klinik uygulamalara uyarlanmış kantitatif kesin bir tanı metodu da mevcut değildir. Opioidin, artan dozlara rağmen hissedilen ağrıyı azaltmaması ya da ağrıyı daha da kötüleştirilmesi durumlarında OİH'den şüphelenilmelidir.<sup>37</sup> Bazı durumlarda hiperalejinin maskeleyenmiş olabileceği de unutulmamalıdır. Uzun etkili opioid kullanımının cerrahi uygulamalardan sonra hiperalejiyi gizlediği de bilinmektedir.

OİH söz konusu olduğunda opioidin bu ağrıyı neden azaltmadığına dair tüm olasılıkları dikkatlice gözden geçirmek gerekir. Ağrıya neden olan patolojinin kötüleşmesi, opioidin toleransı, opioid çekilmesi ve psödo bağımlılık, opioidlerin indüklediği hiperaleji ile karıştırılabilecek temel durumlardır. Ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken, tüm bu yukarıda sayılan durumlarda opioid ile ağrının azaldığıdır. Opioid uygulaması ile düzelme olmuyor hatta klinikte kötüleşme oluyorsa, OİH seçeneği daha da kuvvetlenir. Ancak bazı klinik çalışmalarda gösterilmiştir ki hiperalejinin değerlendirilmesi, nosiseptif stimülasyonlara bağlı ağrı eşiği ölçümü ya da soğuk tolerans testi ile yapılabilmektedir.<sup>38,39</sup> Elektriksel uyarıya hiperaleji yanıtı, bugüne kadar yapılmış birçok çalışmada gözlenememiş ve elektriksel uyarı ile anlamlı bir ölçüm yapılamayacağı düşünülmüştür.<sup>40,41</sup> Bu da OİH'nin farklı ağrı tiplerinde farklı yanıtlar oluşturduğunu gösteren önemli bir veridir. Tüm bunlar değerlendirildiğinde, verilen nosiseptif uyarıya daha fazla yanıt, yani "hiperaleji" durumunu tespit etmek için uyarı ve yanıt durumunu kıyaslamamız gerekmektedir. Hiperalejinin sistemik tanısı ve sayısal olarak değerlendirilmesi bir dizi uyarı/ doz/yanıt eğrisinin sayısal verileri ile sağlanır. Buna "kantitatif duysal test" denmektedir.<sup>36</sup> Kantitatif duysal test, termal ve mekanik uyarılara ağrı eşiğinin değişimini göstermektedir. Ancak bu test, yapısal olarak deneysel uygulamalar için kurgulanmış olduğundan klinik kullanımda yerini henüz alamamıştır.<sup>42</sup>

### OİH OLUŞ MEKANİZMALARI

Hiperaleji varlığındaki ağrı süreci, hiperaleji olmayan durumlarla kıyaslandığında kantitatif ve kalitatif olarak farklılık göstermektedir.<sup>43</sup> Şu ana

kadar ki mevcut veriler, periferik yapıların, spinal kordun ve yüksek SSS yapılarının OİH mekanizmasında yer aldığını göstermektedir. Ancak hâlâ aydınlanmamış pek çok kısım vardır. Analjezi mekanizmalarına zıt olarak çalışan ve ağrıya hassasiyeti arttırarak OİH'ye neden olan opioidlerle indüklenen mekanizmaların sinir sistemindeki yerleşimi; opioidlerin analjeziyi sağladıkları bölgelerle örtüşmektedir. Bu veriler ve ortak lokasyonlar, OİH mekanizmasının arkasında kompanساتuar değişikliklerin yattığı fikrini desteklemektedir.

Opioidlerin indüklediği hiperaleji oluşumunda yer alan pek çok mekanizma vardır. Bunlardan en çok üzerinde durulanları şunlardır;

1. NMDA reseptörü üzerinden santral glutaminerjik sistemin uyarılması.
2. Hiperalejik bir madde olan dinorfinin salınımı.
3. Antiopioid peptidlerin salınımı.
4. Desendan fasilitasyon.

Desendan fasilitasyon, rostral ventral medulada yer alan üç tip hücreden (on cell, off cell, neutral cell) opioid-sensitif, "on cell"lerin aktive olması ile oluşan süre bağımlı bir plastisite durumudur.<sup>44</sup> RVM'de "on cell"lerin aktive olması desendan fasilitasyonuna, "off cell"lerin aktive olması ise desendan inhibisyona neden olmaktadır.<sup>45,46</sup>

Bunların yanı sıra RVM'de artmış olan CCK seviyesinin de OİH mekanizması ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Spinal dorsal boynuzda ise kalsitonin bağımlı peptid ve substans P'nin arttığı da gözlenmiştir.<sup>35</sup>

Tüm bu mekanizmaların yanı sıra seks steroidleri, glial hücreler ve seratonin de günümüzde araştırmacıların ilgisini çeken diğer olası mekanizmalardır.<sup>47</sup> Henüz bu mekanizmalara olan ilgi yenidir ve de açıklığa kavuşturulması beklenen epeyce konu vardır.

## OİH MEKANİZMİNİ ANLAMAK

OİH'nin hangi koşullarda geliştiğini henüz tam anlamıyla bilmiyor olsak da, yüksek doz, uzun tedavi ve konsantrasyondaki ani değişikliklerin bu du-

ruma neden olduğu düşünülmektedir.<sup>24</sup> Bu mekanizmin anlaşılması opioid uygulamalarına da yön verecek ve yararlılığını arttıracaktır.

Célèrier ve ark., OİH sonrası ağrı hassasiyeti normal seviyeye ulaşmış hayvanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tek doz opioid agonisti veya antagonist ile yeniden karşılaşılması sonucu hiperaleji durumunun tekrar ortaya çıktığını bildirmiştir.<sup>21</sup> Bu bulgular iki önemli durumu ortaya çıkarmaktadır. İlk olarak, OİH'den kurtulan hayvanlar, opioidin hiperalejik etkilerine sensitif olarak kalırlar. İkinci olarak da, bu sensitizasyon durumu normal zamanda ortaya çıkmaz ve opioid antagonist bir ajan uygulandığında hiperaleji tetiklenir. OİH'nin ortadan kalkması, eksitator yolların desensitizasyonu ile değil de, bu yollara karşı inhibitör yolların up-regüle olması ile sağlanmıştır.

Klinik olarak yorumlandığında ise bu yeni denge durumu aslında hastaların ağrıya karşı daha savunmasız olması anlamına gelmektedir. Bu olaylar zincirinin desensitizasyon ile değil de inhibitör mekanizmaların artışı ile karşılık bulması sonucu olduğunu görmek, OİH'nin altında yatan sorumlu nöronal mekanizmaların algılanması ve uygun tedavi yaklaşımlarını şekillendirmek için de oldukça önemli bir veri sağlamaktadır.

## OİH İLE KARŞILAŞILDIĞINDA NE YAPILMALIDIR?

Daha önce sözü edildiği gibi OİH'nin altında yatan mekanizmalar ve etkilerinin bilinmesi bize bu konuya nasıl yaklaşmamız ve müdahale etmemiz gerektiği konusunda yol göstermektedir. Glutaminerjik sistemin etkileri ve NMDA reseptörlerin patolojik aktivasyonu, santral sensitizasyona yol açan iki önemli durumdur. Bu nedenle OİH oluşumunun engellenmesi ve etkilerin azaltılması amacıyla yapılan klinik çalışmalar daha çok bu iki sistemin direkt ve indirekt manipülasyonu üzerine odaklanmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda sözü geçen ajanlar NMDA reseptör antagonistleri,  $\alpha$ -2 agonistleri ve COX-2 inhibitörleridir.<sup>26</sup> Opioidlerin, NMDA reseptör antagonistleri ketamin ve dekstrometorfan ile kombine kullanımı, perioroperatif çalışmalarda güncel bir konu olmuştur. Çalışmalar, ketaminin düşük dozlarının bile posto-

peratif antihiperalezik etki gösterdiğini vurgularken, dekstrometofanın postoperatif morfin tüketimini azalttığını ortaya koymuştur.<sup>48-51</sup> COX-2 inhibitörleri ve parasetamolün de opioid ihtiyacını artırdığı ve postoperatif ağrıyı engelleyici nitelikte olduğu da klinik çalışmalarda yer almıştır.<sup>52-54</sup> COX inhibitörleri, eksitator nörotransmitterlerin spinal salınımını azaltır ve NMDA reseptör antagonistleri ile sinerjistik etki gösterir.<sup>55,56</sup> Parekoksib ve parasetamol ise, bu özelliklerinin yanı sıra, hem kanama-pıhtılaşma sistemi hem de gastrointestinal sistem üzerinde etkilerinin olmayışı nedeniyle peroperatif kullanım için oldukça uygun ajanlar olarak bilinmektedir. Parekoksibin profilaktik uygulanmasının, remifentanilin antinositif etkisini artırdığı ve geriçekilme esnasında hiperalezik yanıtı azalttığı gösterilmiştir.<sup>57</sup> Bu da  $\mu$ -reseptörleri ve prostaglandin sentezi arasında, nosiseptif süreç modülasyonunda kliniğe yansiyacak düzeyde bir ilişki bulunduğunun göstergesidir.<sup>58</sup> Ancak parekoksibin eş zamanlı uygulanmasının remifentanil tarafından indüklenen hiperalezji üzerinde bir etkisi olmadığı da belirtilmiştir.<sup>59</sup> Buradan da antihiperalezik etki için zamanlamanın da önemli olduğu anlaşılmaktadır.  $\alpha$ -2 agonistlerin OİH modülasyonuna etkilerini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde peroperatif kullanılan klonidinin, opioidlerin analjezik etkisini artırdığı gözlenmiştir.<sup>59-62</sup>  $\alpha$ -2 agonistlerin kullanımını opioidlere tolerans gelişimini azaltır ve hatta opioid kullanımının kesilmesiyle gelişen yoksunluk durumunu engellediği bildirilmiştir.<sup>63,64</sup>

Etkili bir diğer modülasyon yöntemi de opioid rotasyonudur. Etki mekanizmaları düşünüldüğünde  $\kappa$ -agonist/ $\mu$ -antagonist olan nalbufinin kullanımının, morfin toleransını geciktirdiği ve engellediği bilinmektedir.<sup>65-67</sup> Bir parsiyel  $\kappa$ -anta-

gonist/ $\mu$ -agonisti olan buprenorfinin de hastalarda opioid tüketimini azalttığı bildirilmiştir.<sup>68</sup> Bu iki ilacın saf  $\mu$ -agonistlerine oranla antihiperalezik etkileri daha uzun sürmektedir. Ancak yalnız  $\mu$ -agonisti olan ajanların da opioid rotasyonunda kullanılabilirdiği bilinmektedir. Morfin günümüzde sıklıkla transdermal fentanil, oksikodon, hidromorfon ve metadon ile değiştirilmektedir.<sup>69-71</sup> Bunlardan metadon, zayıf NMDA reseptör antagonizması da göstermesi nedeniyle OİH düşünülen hastalarda daha çok tercih edilmektedir.<sup>72</sup> OİH olan hastalarda morfin-metadon değişiminden fayda görüldüğünü ifade eden birçok çalışma mevcuttur.<sup>73-77</sup> Ancak doz ayarlanması amacıyla iyi bir titrasyon gerektiğinden, bu metodun, oluşabilecek yan etkilerin tümüne hakim kişilerce kullanımı daha uygundur.

## SONUÇ

Opioidlerin gerek hayvanlarda gerekse de insanlar üzerinde tolerans ve hiperalezji gelişimine yol açması; bu medikasyonun, analjezik etkilerinden faydalanırken bu iki majör istenmeyen etkiden kaçınmayı da planlamayı beraberinde getirmiştir. Bu hiperalezik etkiler opioidlerin pronositif sistemleri aktive etmesi ile açıklanmaktadır. Bu mekanizmaları modüle edebilen yöntemler, opioid medikasyonuna bu bağlamda katkı sağlamaktadır. OİH gelişme riski taşıyan hastalarda olası uygun yaklaşımlar; opioid dozunun azaltılması ve uygun opioid titrasyonu, opioid rotasyonu ve yoksunluk sendromuna yol açabilecek zaman aralıklarından kaçınılmasıdır. Bu hasta grubunda; COX-2 inhibitörleri,  $\alpha$ -2 agonistleri, NMDA reseptör antagonistleri gibi adjuvan ajanlar ile multimodal analjezi uygulanmalı ve uygun hastalarda rejyonel anesteziden faydalanılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Roux JL. Long-term opioid therapy for chronic pain: optimizing management, minimizing risk. *N C Med J* 2013;74(3):205-8.
2. King S, Forbes K, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011;25(5):525-52.
3. Krijtkos P, Papadaki SP. [The history of poppy and of opium and their expansion in antiquity]. *Bull Narc* 1967;19(3):17-38.
4. Bannister K, Dickenson AH. Opioid hyperalgesia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4(1):1-5.
5. Freynhagen R, Geisslinger G, Schug SA. Opioids for chronic non-cancer pain. *BMJ* 2013;346:f2937.
6. Clark JD. Chronic pain prevalence and analgesic prescribing in a general medical population. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(2):131-7.
7. Murphy EJ. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. *Anaesth Intensive Care* 2005;33(3):311-22.
8. Madhavan A, Bonci A, Whistler JL. Opioid-induced GABA potentiation after chronic morphine attenuates the rewarding effects of opioids in the ventral tegmental area. *J Neurosci* 2010;30(42):14029-35.
9. Faull RL, Villiger JW. Opiate receptors in the human spinal cord: a detailed anatomical study comparing the autoradiographic localization of [3H]diprenorphine binding sites with the laminar pattern of substance P, myelin and nissl staining. *Neuroscience* 1987;20(2):395-407.
10. Compton P, Charuvastra VC, Kintaudi K, Ling W. Pain responses in methadone-maintained opioid abusers. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(4):237-45.
11. 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):311-3.
12. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Arcuri E. Hyperalgesia: an emerging iatrogenic syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2003;26(2):769-75.
13. 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(3):218-23.
14. Wilson GR, Reisfield GM. Morphine hyperalgesia: a case report. *Am J Hosp Palliat Care* 2003;20(6):459-61.
15. Koppert W, Schmelz M. The impact of opioid-induced hyperalgesia for postoperative pain. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21(1):65-83.
16. Vanderah TW. Pathophysiology of pain. *Med Clin North Am* 2007;91(1):1-12.
17. Ali NM. Hyperalgesic response in a patient receiving high concentrations of spinal morphine. *Anesthesiology* 1986;65(4):449.
18. Arnér S, Rawal N, Gustafsson LL. Clinical experience of long-term treatment with epidural and intrathecal opioids--a nationwide survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32(3):253-9.
19. Doherty M, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ali R, Ling W. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain* 2001;90(1-2):91-6.
20. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebraut C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* 2000;93(2):409-17.
21. Célèrier E, Laulin J, Larcher A, Le Moal M, Simonnet G. Evidence for opiate-activated NMDA processes masking opiate analgesia in rats. *Brain Res* 1999;847(1):18-25.
22. Colpaert FC. System theory of pain and of opiate analgesia: no tolerance to opiates. *Pharmacol Rev* 1996;48(3):355-402.
23. Ossipov MH, Lai J, Vanderah TW, Porreca F. Induction of pain facilitation by sustained opioid exposure: relationship to opioid antinociceptive tolerance. *Life Sci* 2003;73(6):783-800.
24. Simonnet G, Rivat C. Opioid-induced hyperalgesia: abnormal or normal pain? *Neuroreport* 2003;14(1):1-7.
25. Solomon RL, Corbit JD. An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev* 1974;81(2):119-45.
26. Chu LF, Angst MS, Clark D. Opioid-induced hyperalgesia in humans: molecular mechanisms and clinical considerations. *Clin J Pain* 2008;24(6):479-96.
27. Compton P, Geschwind DH, Alarcón M. Association between human mu-opioid receptor gene polymorphism, pain tolerance, and opioid addiction. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;121B(1):76-82.
28. Richebé 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):421-8.
29. Célèrier E, Laulin JP, Corcuff JB, Le Moal M, Simonnet G. Progressive enhancement of delayed hyperalgesia induced by repeated heroin administration: a sensitization process. *J Neurosci* 2001;21(11):4074-80.
30. Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006;104(3):570-87.
31. Chang G, Chen L, Mao J. Opioid tolerance and hyperalgesia. *Med Clin North Am* 2007;91(2):199-211.
32. DuPen A, Shen D, Ersek M. Mechanisms of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manag Nurs* 2007;8(3):113-21.
33. Mao J. Opioid-induced abnormal pain sensitivity: implications in clinical opioid therapy. *Pain* 2002;100(3):213-7.
34. Reznikov I, Pud D, Eisenberg E. Oral opioid administration and hyperalgesia in patients with cancer or chronic nonmalignant pain. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(3):311-8.
35. Ossipov MH, Lai J, King T, Vanderah TW, Porreca F. Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers* 2005;80(2-3):319-24.
36. Wilder-Smith OH, Arendt-Nielsen L. Postoperative hyperalgesia: its clinical importance and relevance. *Anesthesiology* 2006;104(3):601-7.
37. Mitra S. Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications. *J Opioid Manag* 2008;4(3):123-30.
38. Schmidt S, Bethge C, Förster MH, Schäfer M. Enhanced postoperative sensitivity to painful pressure stimulation after intraoperative high dose remifentanyl in patients without significant surgical site pain. *Clin J Pain* 2007;23(7):605-11.
39. 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):147-55.
40. Doherty M, Somogyi AA, White JM, Bochner F, Beare CH, Menelaou A, et al. Methadone maintenance patients are cross-tolerant to the antinociceptive effects of morphine. *Pain* 2001;93(2):155-63.
41. 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(6):685-94.

42. Holtman JR Jr, Jellish WS. Opioid-induced hyperalgesia and burn pain. *J Burn Care Res* 2012;33(6):692-701.
43. Casey KL, Lorenz J, Minoshima S. Insights into the pathophysiology of neuropathic pain through functional brain imaging. *Exp Neurol* 2003;184(Suppl 1):S80-8.
44. 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(1):279-86.
45. Fields HL, Bry J, Hentall I, Zorman G. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci* 1983;3(12):2545-52.
46. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991;14:219-45.
47. Raffa RB, Pergolizzi JV Jr. Opioid-induced hyperalgesia: is it clinically relevant for the treatment of pain patients? *Pain Manag Nurs* 2013;14(3):e67-83.
48. Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999;82(2):111-25.
49. Chia YY, Liu K, Chow LH, Lee TY. The preoperative administration of intravenous dextromethorphan reduces postoperative morphine consumption. *Anesth Analg* 1999;89(3):748-52.
50. Weinbroum AA, Bender B, Bickels J, Nirkin A, Marouani N, Chazam S, et al. Preoperative and postoperative dextromethorphan provides sustained reduction in postoperative pain and patient-controlled epidural analgesia requirement: a randomized, placebo-controlled, double-blind study in lower-body bone malignancy-operated patients. *Cancer* 2003;97(9):2334-40.
51. Weinbroum AA, Gorodetzky A, Nirkin A, Kolender Y, Bickels J, Marouani N, et al. Dextromethorphan for the reduction of immediate and late postoperative pain and morphine consumption in orthopedic oncology patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Cancer* 2002;95(5):1164-70.
52. Joshi W, Connelly NR, Reuben SS, Wolkenhaar M, Thakkar N. An evaluation of the safety and efficacy of administering rofecoxib for postoperative pain management. *Anesth Analg* 2003;97(1):35-8, table of contents.
53. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002;94(1):55-9, table of contents.
54. Hyllested M, Jones S, Pedersen JL, Kehlet H. Comparative effect of paracetamol, NSAIDs or their combination in postoperative pain management: a qualitative review. *Br J Anaesth* 2002;88(2):199-214.
55. Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. *Science* 1992;257(5074):1276-9.
56. Malmberg AB, Yaksh TL. Cyclooxygenase inhibition and the spinal release of prostaglandin E2 and amino acids evoked by paw formalin injection: a microdialysis study in unanesthetized rats. *J Neurosci* 1995;15(4):2768-76.
57. 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(5):1016-23.
58. Baba H, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Direct activation of rat spinal dorsal horn neurons by prostaglandin E2. *J Neurosci* 2001;21(5):1750-6.
59. Bernard JM, Hommeril JL, Passuti N, Pinaud M. Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology* 1991;75(4):577-82.
60. De Kock M, Crochet B, Morimont C, Scholtes JL. Intravenous or epidural clonidine for intra- and postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1993;79(3):525-31.
61. De Kock MF, Pichon G, Scholtes JL. Intraoperative clonidine enhances postoperative morphine patient-controlled analgesia. *Can J Anaesth* 1992;39(6):537-44.
62. Spaulding TC, Fielding S, Venafro JJ, Lal H. Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol* 1979;58(1):19-25.
63. Koppert W, Sittl R, Scheuber K, Alsheimer M, Schmelz M, Schüttler J. Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology* 2003;99(1):152-9.
64. Gowing LR, Farrell M, Ali RL, White JM. Alpha2-adrenergic agonists in opioid withdrawal. *Addiction* 2002;97(1):49-58.
65. Lee SC, Wang JJ, Ho ST, Tao PL. Nalbuphine coadministered with morphine prevents tolerance and dependence. *Anesth Analg* 1997;84(4):810-5.
66. Tao PL, Hwang CL, Chen CY. U-50,488 blocks the development of morphine tolerance and dependence at a very low dose in guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 1994;256(3):281-6.
67. Yamamoto T, Ohno M, Ueki S. A selective kappa-opioid agonist, U-50,488H, blocks the development of tolerance to morphine analgesia in rats. *Eur J Pharmacol* 1988;156(1):173-6.
68. Likar R, Griessinger N, Sadjak A, Sittl R. [Transdermal buprenorphine for treatment of chronic tumor and non-tumor pain]. *Wien Med Wochenschr* 2003;153(13-14):317-22.
69. Bruera E, Pereira J, Watanabe S, Belzile M, Kuehn N, Hanson J. Opioid rotation in patients with cancer pain. A retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 1996;78(4):852-7.
70. Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999;86(9):1856-66.
71. Thomsen AB, Becker N, Eriksen J. Opioid rotation in chronic non-malignant pain patients. A retrospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43(9):918-23.
72. Callahan RJ, Au JD, Paul M, Liu C, Yost CS. Functional inhibition by methadone of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes: stereospecific and subunit effects. *Anesth Analg* 2004;98(3):653-9, table of contents.
73. Sjøgren P, Jensen NH, Jensen TS. Disappearance of morphine-induced hyperalgesia after discontinuing or substituting morphine with other opioid agonists. *Pain* 1994;59(2):313-6.
74. Sjøgren P, Thunedborg LP, Christrup L, Hansen SH, Franks J. Is development of hyperalgesia, allodynia and myoclonus related to morphine metabolism during long-term administration? Six case histories. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42(9):1070-5.
75. Mercadante S, Arcuri E. Hyperalgesia and opioid switching. *Am J Hosp Palliat Care* 2005;22(4):291-4.
76. Axelrod DJ, Reville B. Using methadone to treat opioid-induced hyperalgesia and refractory pain. *J Opioid Manag* 2007;3(2):113-4.
77. Chung KS, Carson S, Glassman D, Vadivelu N. Successful treatment of hydromorphone-induced neurotoxicity and hyperalgesia. *Conn Med* 2004;68(9):547-9.