



İntratekal Opioid Kullanımı

Intrathecal Opioid Infusion

Aşkın ŞEKER

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Marmara Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Aşkın ŞEKER / E-posta: askinseker@hotmail.com, askin.seker@marmara.edu.tr

ÖZ

Günlük pratiğimizde kronik, dirençli ağrı tedavisinde intratekal ağrı tedavisi sistemleri giderek artan bir öneme sahiptir. Özellikle 1970'li yıllardan itibaren kullanılmaya başlayan intratekal opioid kullanımı 1980'den sonra kalıcı pompa sistemi ile daha modern olarak kullanılmaya başlanmıştır. Fizyolojik olarak spinal kordda arka boynuzun substantia gelatinosa bölgesindeki reseptörler üzerinde etkilidirler. İyi seçilmiş, koopere hastaların ilaçlara dirençli kanser ağrısı veya kanser dışı ağrılarında etkinliği ispatlanmıştır. Hastaya ameliyathanede L3/4 veya L4/5 aralığından spinal subaraknoid mesafeye kateter yerleştirilir. Bu kateter ciltaltından açılan tünel yardımı ile batına taşınır. Burada açılan cebe yerleştirilen pompa ile konnekte edilir. Postop pompa açılarak ayarlanan dozda ilaç infüzyonu başlanır. Bu sistemlerin komplikasyon oranlarının toplamı yaklaşık %20 dir. Sonuç olarak iyi seçilmiş uygun hastalarda intratekal opioid kullanımı yaşam kalitesini artırmaktadır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Opioid, İnfüzyon, Intratekal

ABSTRACT

Drug delivery systems are important tools in the management of chronic severe intractable pain in clinical practice. The administration of opioids for pain reduction was documented in 1970's and the use of intrathecal drug delivery system (IDDS) to administer opioids in the spinal fluid compartment for the treatment of pain was introduced in the early 1980s. Opioids act at receptors in the substantia gelatinosa of the spinal cord dorsal horn to yield analgesia. Selecting patients with the right indications, and providing them with adequate education and counseling about all aspects of the process is a key component to ensure a successful outcome. In the operating room, the patient is anesthetized and positioned in the lateral decubitus position. The catheter is introduced subarachnoidally at the L3/L4 or L4/L5 level. The other end of the catheter is carried to the abdomen subcutaneously to connect with the pump that is placed in the pocket over the abdominal fascia. The infusion is started after the operation. The average complication rate is about 20%. In conclusion, drug delivery systems are important tools in the management of chronic severe intractable pain and increase the quality of life in selected patients.

KEYWORDS: Opioid, Infusion, Intrathecal

GİRİŞ

Intratekal morfin ve diğer opioidler, akut ve kronik ağrı tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar (18). Intratekal analjezinin geçmişi, 19 yy.'ın sonlarına, lokal anestezi olarak kokainin bulunmasına kadar uzanmaktadır. 1898'de August Bier spinal analjezi yaparak, vücudun alt kısmında cerrahi işlem yaptırdığını rapor etmiştir. 1900 yılında Rudolph Natas kokainle morfini intratekal uygulayarak tek başına kokain uygulanmasına nazaran yan etkilerin azaldığını göstermiş, takiben 1901'de Otojiro Kitagawa vertebral inflamasyon tedavisinde intratekal morfini uygulamıştır.

Sürekli spinal analjezi ilk olarak 1940'larda uygulanmaya başlanmıştır. Spinal opioidlerle analjezinin obstetrik alanında kullanılması gündeme 1970'li yıllarda gündeme gelmiştir. 1973'de spinal kordda opioid reseptörlerinin bulunmasıyla opioid ilaçların intratekal yolla uygulanması, bilimsel anlamını kazanmıştır. Fields ve Basbaum substantia gelatinosa'da inen ağrı yolağını tarif ettikten sonra, J. Wang kanser ağrısı tedavisinde intratekal morfini uygulamıştır.

İmplant edilebilir intratekal opioid uygulama sistemi ilk olarak 1981'de maligniteye bağlı kronik ağrıda kullanılmıştır (Tablo I).

Günümüzde intratekal olarak uygulanan ilaçlar morfin, klonidin, baklofen ve zikonidin'dir (Tablo II). Bu ilaçlar, intratekal alana yerleştirilen bir kateter ve karında cilt altına yerleştirilen bir pompa sistemi ile sürekli olarak infüzyon şeklinde edilirler (13).

FİZYOLOJİ

Intratekal olarak verilen opioidler, spinal kordun arka boynuzunda substantia gelatinosa'daki reseptörler üzerinde etkilidirler. Opioidlerin etki mekanizması; kalsiyum kanallarının presinaptik inhibisyonu ile primer aferentlerden nörotransmitter salınımını önleme şeklindedir. Spinal kordun arka boynuzundaki MOR taşıyıcısı nöronlar, spinal opioid analjide çok önemli bir role sahiptir. 2. sıradaki ağrı taşıyıcı hücrelerin üzerindeki opioid reseptörlerini aktive ederler. Böylece ağrı sinyallerinin yukarı doğru gitmesini önlerler (9,10,12,14,16).

HASTA SEÇİMİ

Hasta seçimi konusunda kesin bir kriter bulunmamakla birlikte, genel olarak intratekal ilaç uygulaması konservatif tedaviye cevap vermeyen çok şiddetli ağrısı olan hastalar için kullanılır. Özellikle kanserle ilgili ağrılarda birçok hasta oral opioid tedaviye rağmen ya ağrıları tamamen geçmemekte, ya da bu

Tablo I: İntratekal İlaç Uygulamalarında Önemli Kilometre Taşları

1885 Leonard Corning: Nöroaksiyel ilk lokal anestezi kullanımı
1901 İntraspinal morfinin ilk kullanımın rapor edilmesi
1935 Dr. Grafton Love ilk defa intratekal kateter uygulamıştır
1940 Dr. William Leonard Philadelphia'da yaklaşık 200 hasta üzerinde spinal infüzyon ile anestezi uygulamıştır.
1944 Edward Tuohy spinal kateter ile prokain vererek tekrarlayıcı anesteziler uygulamıştır.
1976 Yaksh and Rudy hayvan modellerinde intratekal opioidlerin etkinliğini kanıtlamışlardır.
1979 Wang and ark. kanser ağrısında morfin kullanımını rapor etmişlerdir.
1982 İlk intratekal programlanabilir pompa kullanımı rapor edildi
1991 İntratekal programlanabilir pompa onaylanarak resmen pratik olarak kullanıma girdi.

Rauk R, Deer T, Rosen S, et al. Accuracy and efficacy of intrathecal administration of morphine sulfate for treatment of intractable pain using prometra programmable pump. *Neuromodulation* 2010.

Tablo II: İntratekal Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İlaç	Doz(mg/day)	Max Konsantrasyon (mg/ml)
Morfin	15	30
Hidromorfon	5-10	30
Bupivakain	2-30	38
Klonidine	0.01-1.0	2
Ziconotide	2,5-25	15

ilaçlara bağlı tolere edilemeyen yan etkiler ortaya çıkmaktadır (2,5). Kansere ağrısında konservatif tedaviler başarısız kaldığında, cerrahi söz konusu olmadığında, deneme sürecinde ilacın etkinliğinin kanıtlandığında ve tıbbi kontraendikasyon olmadığında; aşağıdaki hastalıklarla birlikte intratekal morfin endikasyonu vardır (7).

Kansere dışı ağrılar ise; Diskojenik ağrı (failed back), Epidural fibrosis, Araknoidit, Postlaminektomi sendromu, Fantom ekstremitte ağrısı, İskemik ağrı, Pleksopati'dir (11,17).

Ağrı hastalarının %2-6'sında epidural veya intratekal analjezikler gereklidir. Cerrahi gerektirenlerin ise oranı %1-5 arasındadır. Hastaların %75-85'i oral, transdermal ve rektal ilaçlarla; %5-20'si ise intravenöz ve subkütan ilaçlarla tedavi edilebilmektedirler. Kalıcı sistem implante edebilmek için hastanın beklenen yaşam süresi 3 aydan fazla olmalıdır. Aksi durumda sadece intratekal kateter ya da port yeterlidir.

KONTRAENDİKASYONLAR

Lokal sistemik tedavi edilmemiş enfeksiyonlar, koagulopatiler, serebrospinal sıvı kaybıyla oluşabilecek kranial herniasyonlar, ciddi psikolojik problemler ve hastanın bu tedaviyi istememesi, kesin kontraendikasyonları oluşturmaktadır.

3 aydan daha az beklenen yaşam süresi, mental kapasitede azalma ya da ilaç bağımlılığı ise rölatif kontraendikasyonlardır (4).

HASTALARIN HAZIRLANMASI

İmplantasyon Öncesi Dönem: Sistem implante edilmeden

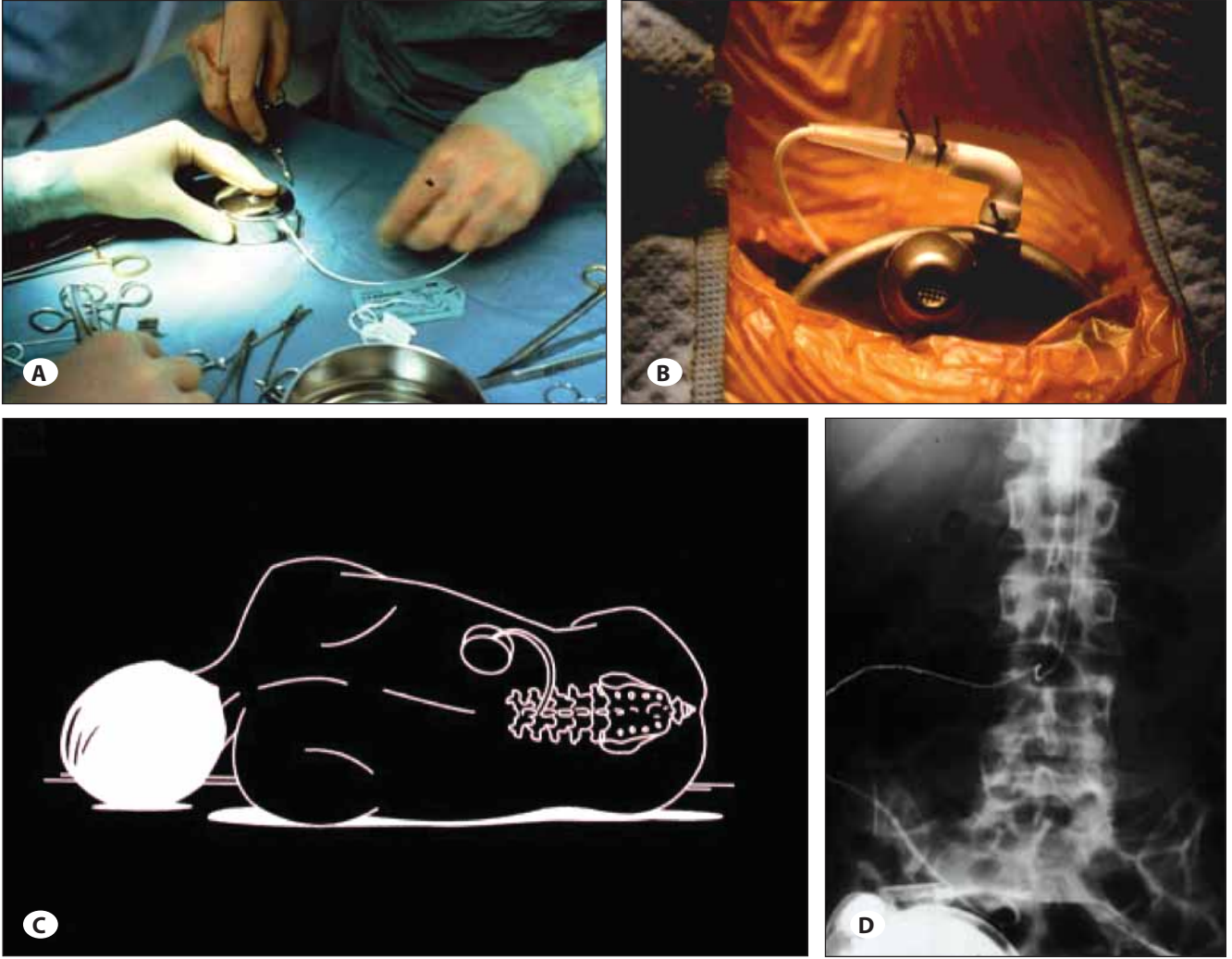
önce bir deneme yapılmalıdır. İntratekal olarak bir kateter yerleştirilir ve morfin dozu titre edilir. Ağrıda %50'lik azalma başarılı olarak kabul edilir. Bu durumdaki hastalarda plasebo uygulamaları tartışmalıdır ve uygun görülmemektedir.

Bu hastaların cerrahi hazırlıkları normal cerrahi rutinden farklı değildir. Preop rutin hematolojik biyokimyasal kan testleri, akciğer röntgeni anestezi konsültasyonu yapılır. Ek olarak ilaç pompasının implante edileceği karın bölgesi muayene edilerek daha önce herhangi cerrahi bir işlem geçirip geçirmediği, enfeksiyon olup olmadığı kontrol edilir. Pompa kontraendikasyon yoksa genelde sağ tarafa alt kosta ile pubisin tam ortasına denk gelecek şekilde yerleşecek şekilde ayarlanır (4).

İmplantasyon Dönemi: İşlemden yaklaşık 30 dk önce profilaktik antibiyotik verilir. Hasta lateral dekübit pozisyonunda, batındaki cep yeri yukarı gelecek şekilde yatırılır. Kalçalar batındaki cerrahi alanı kapatmayacak şekilde hafif fleksiyona getirilir, dizler ise kırılarak bacaklar fleksiyona alınır, her iki bacak arasına yastıklar konarak basınç gelen yerler pamuk ve padler ile desteklenir. Cilt temizliği ve örtümünden önce skopi ile kateterin yerleştirilmeyi planlandığı yer bulunarak bir işaret konur. Daha sonra cilt antiseptik solüsyonlar ile temizlenir, batiyon ile boyanır ve örtülür.

Daha sonra L3/L4 veya L4/L5 mesafelerinden biri hedeflenerek 2-3 cm'lik cilt, ciltaltı insizyonu yapılır. Fasya ortaya konduktan sonra, spinal Touhy iğne ile subaraknoid mesafeye girilir. Stileyi çekip BOS geldiği görüldükten sonra iğnenin açılı ucu kraniale çevrilir. İğnenin giriş deliği etrafındaki fasyaya çuval ağzı dikiş konulursa iğne çekilince dikiş sıkılarak kateter etrafından BOS kaçışı veya kateterin subkutan cebe migrasyonu engellenebilir. Kateter iğne içerisinden kraniale doğru rehber tel yardımı ile ilerletilir. Skopi ile istenilen seviyeye ulaştığı görüldükten sonra önce iğne yavaş yavaş çekilir, daha sonra kateterin içerisindeki tel çıkarılır. Kateterin içerisinden BOS geldiğinden emin olunmalıdır.

Kateterden BOS gelişi gözlemlendikten sonra çuval ağzı dikiş düğümlemlenir ve daha sonra kateter fasya üzerine küçük bir aparat vasıtasıyla sabitlenir.



Şekil 1: A) İlaç pompası takılması B) Pompanın cebe yerleştirilmesi C) Cerrahi pozisyonun şematik olarak gösterilmesi D) Cerrahi sonrası kateterin ve pompanın direkt grafi ile yerinin gösterilmesi. (Sindou M' dan alınmıştır).

Daha önce batin bölgesinde pompa için belirlenen bölgeye yaklaşık 10 cm'lik transvers insizyon yapılarak cilt, ciltaltı geçilir. Cilt ciltaltı kalınlığı uygun hastalar için pompa fasya üzerine, cildi çok ince olan hastalar için ise fasya altına kas üzerine uygun ebatta cep açılır. Tünelizatör yardımı ile batından lomber bölgedeki alana bir tünel açılır ve kateter tünelizatörün içerisinden geçirilerek kateterin ucu batına taşınır ve burada pompaya konnekte edilir. Pompa daha önce deneme enjeksiyonlarında belirlenen ilaç konsantrasyonu ile doldurulur ve açılan cebe yerleştirilir. Kateterin kink yapmamasına ve kırılmamasına dikkat edilir. Daha sonra tabakalar katlarına uygun kapatılarak cerrahi işlem sonlandırılır. Postop dönemde 24 saat antibiyotik verilebilir (2,7,15,19) (Şekil 1A-D).

KOMPLİKASYONLAR

Yaklaşık komplikasyon oranları %20'ler civarındadır. Komplasyonları başlıklar halinde sıralayacak olursak:



Şekil 2: Cildin dehisensi ve pompanın dışarı çıkarak enfekte olması.

1) Postop Komplikasyonlar

a) Enfeksiyonlar: Cerrahiden sonraki 30 gün içerisinde cerrahi alanda ya da herhangi bir yerdeki enfeksiyon, komplikasyon olarak kabul edilir. En ufak bir şüpheye hemen tüm kan sayımı, CRP ve eritrosit sedimentasyon oranına (ESR) bakılmalı, yara yerinde en ufak hiperemi, ısı artışı gözden kaçırılmamalıdır. Enfeksiyonlar derin veya yüzeysel yara yeri enfeksiyonları olabilirler. Ayrıca menenjit, pompa cebinin enfeksiyonu olabilir. Enfeksiyon riskini artıran faktörlerden biri de PEG tüpü gibi başka kateterlerin varlığıdır (3,6,8).

b) Yara yeri problemleri: BOS fistülleri, psödpmeningosel, cebin dehisensi ve cepte hematom görülebilir. Olguların yaklaşık %10'unda görülebilir. BOS fistula olgularında özellikle yara yerinin aşırı gergin olduğu durumlarda hidrosefali olasılığı akılda tutulmalıdır (Şekil 2).

2) Farmakolojik Problemler

Opioide bağlı kabızlık, bulantı, letarji, prurit, diaforez, mental durum değişiklikleri ve peripherel ödem gibi yan etkiler görülebilir.

Ayrıca ilacın yüksek dozlarında solunum depresyonu ve nöbet görülebilir. Bu nedenle ilacın dozu en minimumdan başlanmalı ve doz yavaş yavaş artırılmalıdır. Ayrıca ilaca karşı zamanla tolerans gelişebilir.

3) Sistem İle İlgili Komplikasyonlar

Kateter ile ilgili komplikasyonlar olabilir. Bunlar; kateterin tıkanması, kink yapması, yerinden migrasyonu, kateterde delinmeler ya da diskonneksiyon olabilir. Pompa ile ilgili komplikasyonlara gelince pompanın çalışmaması, pompanın ters dönmesi ve tıkanması olabilir (17).

Sonuç olarak uygun hastalarda kanser ve kanser dışı ağrılarda çok iyi bir alternatif yöntem olarak kullanılan opioidler, hastanın yaşam kalitesini artırmaktadırlar.

KAYNAKLAR

- Anderson VC, Burchiel KJ: A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. *Neurosurgery* 44: 289–300, 1999
- Brescia FJ: An overview of pain and symptom management in advanced cancer. *Pain Symptom Management* 2:7–11, 1987
- Borowski A, Littleton AG, Borkhuu B, Presedo A, Shah S, Dabney KW, Lyons S, McMannus M, Miller F: Complications of intrathecal baclofen pump therapy in pediatric patients. *J Pediatr Orthop* 30:76–81, 2010
- Boswell MV, Shah RV, Everett CR, Sehgal N, McKenzie-Brown AM, et al: Interventional techniques in the management of chronic spinal pain: Evidence-based practice guidelines. *Pain Physician* 8:1–47, 2005
- Deer T, Winkelmuller W, Erdine S, et al: Intrathecal therapy for cancer and nonmalignant pain: Patient selection and patient management. *Neuromodulation* 2(2):55–56, 1999
- Fjelstad AB, Jorunn Hommelstad J, Sorteberg A: Infections related to intrathecal baclofen therapy in children and adults: Frequency and risk factors. *J Neurosurg Pediatrics* 4:487–493, 2009
- Foley KM: Treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 313:84–95, 1985
- Follett KA, Boortz-Marx RL, Drake JM, et al: Prevention and management of intrathecal drug delivery and spinal cord stimulation system infections. *Anesthesiology* 100:1582–1594, 2004
- Gu Y, Xu Y, Li GW, Huang LY: Remote nerve injection of mu opioid receptor adeno-associated viral vector increases antinociception of intrathecal morphine. *J Pain* 6:447–454, 2005
- Kline R, Wiley R: Postsynaptic spinal mu opioid receptor-expressing neurons are required for morphine antihyperalgesia. *J Pain* 8 :S1, 2007
- Krames ES, Lanning RM: Intrathecal infusional analgesia for nonmalignant pain: Analgesic efficacy of intrathecal opioid with or without bupivacaine. *J Pain Symptom Manage* 8:539–548, 1993
- Nallu R, Radhakrishnan R: Spinal release of acetylcholine in response to morphine. *J Pain* 8: S19, 2007
- Nauss LA, Thomas JE, Wang JK, Nauss LA, Thomas JE: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 50:149–151, 1979
- Pert CB, Snyder S: Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science* 179:1011–1014, 1973
- Rauck R, Deer T, Rosen S, et al: Accuracy and efficacy of intrathecal administration of morphine sulfate for treatment of intractable pain using prometra programmable pump. *Neuromodulation* 13(2):102–108, 2010
- Terenius L: Characteristics of the "receptor" for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fractions from rat brain. *Acta Pharmacol Toxicol* 33:377–384, 1973
- Turner JA, Sears JM, Loeser JD: Programmable intrathecal opioid delivery systems for chronic non-cancer pain: A systematic review of effectiveness and complications. *Clin J Pain* 23:180–195, 2007
- Wang JK, Nauss LA, Thomas JE, Wang JK, Nauss LA, Thomas JE: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 50:149–151, 1979
- Zhang Y, Conklin DR, Li X, Eisenach JC: Intrathecal morphine reduces allodynia after peripheral nerve injury in rats via activation of a spinal A1 adenosine receptor. *Anesthesiology* 102:416–420, 2005