

KRİTİK BACAK İSKEMİSİ AĞRISINDA TEDAVİ METOTLARI

TREATMENT METHODS IN CRITICAL LIMB ISCHEMIA PAIN

Asuman SÜZER, Türkan ÇORUH, Zuhal AYKAÇ

Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul

Özet

Kritik bacak iskemisi istirahat ağrısı, ayakta iyileşmeyen yaralar ve gangrenle sonuçlanan, toplumda görülme sıklığı giderek artış gösteren klinik patolojidir. Önlenebilir risk faktörleri; diyabet ve hipertansiyonun kontrolü, sigaranın bırakılması ve hiperlipidemi tedavisidir. Tedavi, koruyucu tedavi, cerrahi ile revaskülarizasyon tedavisi ve amputasyon aşamalarını içerir. Cerrahi tedavi öncesi ve cerrahi tedavinin mümkün olmadığı hastalarda çeşitli farmakolojik ajanlardan oluşan medikal tedavi ve ağrı tedavi şemaları uygulanmaktadır. Çeşitli ağrı tedavi protokollerinin uygulanmasıyla ağrı giderilmekte, yara iyileşmesi hızlanmakta, yürüyüş mesafesi uzamakta, amputasyon seviyesi distale çekilmekte veya geciktirilmekte, hatta amputasyon önlenmektedir. Bu yazıda bu konudaki destekleyici tedavi seçenekleri ve üzerinde çalışılmakta olan tedavi metotları tartışılacaktır. (Damar Cer Der 2006;15(2):1-9).

Anahtar Kelimeler: Kritik bacak iskemisi, tıbbi tedavi, ağrı tedavisi

Abstract

Critical limb ischemia is a clinical pathology with rising incidence characterized by rest pain, persistant wounds at feet, and gangrene. Its preventable risk factors are control of hypertension and diabetes mellitus, cessation of smoking and treatment of hyperlipidemia. Treatment steps include preventive therapy, revascularization with surgery and amputation. There are medical therapy and pain therapy schema options with numerous pharmacological agents for patients before surgery and when surgery is not possible. With the help of various pain treatment protocols, pain is releived, wound healing accelerated, amputation drawn to distal levels, delayed or even prevented. In this paper we will discuss about supportive treatment options in this area and developing treatment methods. (Turkish J Vasc Surg 2006;15(2):1-9).

Keywords: Critical limb ischemia, medical therapy, pain therapy

Dr. Asuman SÜZER

Yahyolu İpekçi Sok. İnci Apt.

No: 4/20 34744 Bostancı/İstanbul

Tel: 0216 3499120/4269

GSM: 0505 521 77 86, 0533 256 92 81

Fax: 0212 414 30 82

e-mail: asumansuzer@gmail.com

asumansuzer@hotmail.com

GİRİŞ

Toplumda iskemik bacak hastalığının görülme sıklığı, yaşla ve diğer vasküler risk faktörleri ile artış göstermektedir. Kronik kritik bacak iskemisi; istirahat ağrısı, iyileşmeyen yaralar ve gangren ile kendini gösterir¹. Ülkemizde görülme sıklığı ile ilgili yapılmış geniş bir çalışmaya rastlanamadı. Avrupada İtalya sınırları içinde yapılan prevalans çalışması sonuçlarına göre kritik bacak iskemisi yılda hastaneye başvuran her 1 milyon hastadan 450-652'sinde görülmektedir². Bu hastaların %20-45'ine amputasyon yapılmaktadır.

Görülme sıklığının artması ile birlikte erken tanı ve etkin tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Önlenabilir risk faktörleri; sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve homosistein yüksekliği³. Bazı hastalarda diyabet hastalığının kontrolü, sigara içiminin bırakılması ve egzersiz programları rahatlık sağlasa da, hastaların %70'ine farmakolojik tedavi gerekmektedir. Farmakolojik tedavi çeşitlilik göstermekte ve sürekli kullanıma yeni ajanlar eklenmektedir. Çeşitli ağrı tedavi protokollerinin uygulanmasıyla iskemik ağrı giderilmekte, var olan yara iyileşmekte, yürüyüş mesafesi uzamakta, amputasyon seviyesi aşağı çekilmekte veya geciktirilmekte, hatta amputasyon önlenmektedir.

Tedavi aşamaları, koruyucu tedavi, cerrahi tedavi (revaskülarizasyon) ve amputasyon aşamalarını içerir. Başarılı revaskülarizasyon ameliyatı majör amputasyonu belirgin azaltmakla birlikte, enfeksiyon varlığı minör veya majör amputasyon olasılığını arttırmaktadır³. Cerrahi tedavinin mümkün olmadığı durumlarda analjezikler, vazodilatörler ve/veya antikoagülan tedavilerini içeren destekleyici tedaviye gidilmektedir^{4,5,6}. Cerrahi dışı tedavi; çeşitli farmakolojik ajanların kullanıldığı tıbbi tedavi seçenekleri ve girişimsel ağrı tedavileri olarak iki bölümde incelenecektir.

TIBBİ TEDAVİ

Farmakolojik tedavinin amacı farklı etki mekanizmaları ile mikrodolaşımın hızlandırılarak dokuya oksijen sunumunun artırılması ve ağrının giderilerek yaşam kalitesinin iyileştirilmesine dayanmaktadır.

3 ana başlık altında toplanabilir.

1. Vazodilatörler

Vazodilatör kullanımının amacı, genişleyen damarlardan iskemik bacağı doğru kan akımının artırılmasıdır. Aynı zamanda perfüzyon basıncını ve sistemik vasküler rezistansı düşürmekte ve iyi perfüze olmayan ekstremitelerde iskemiye artırabilmektedir. Bu nedenle kullanımları tartışmalıdır.

1.a Kalsiyum kanal blokerleri: En sık kullanılan vazodilatörlerdir, iskemik ekstremitelerde oksijen kullanımını iyileştirmektedirler. Bagger ve ark. verapamil'in ağrısız yürüme mesafesini %29 artırdığını göstermişlerdir⁷. Çalışma sonuçlarına göre, kalsiyum kanal blokerlerinin ikincil etkileri oksijen kullanım/atılım kapasitesini değiştirmektedir. Şu anda tedavide tek başına kalsiyum kanal blokeri kullanımı önerilmemektedir.

1.b Pentoksifilin: 1984 yılından itibaren intermitent kladikasyon tedavisinde kullanılmakta olan metilksantin türevidir⁸. Farklı etkileri vardır; akışkanlığı artırır, eritrositlerin deformasyonunu azaltır, trombosit agregasyonunu engeller ve fibrinojen düzeyini düşürür. Yaygın kullanımına karşın, meta-analizler sonucu pentoksifilinin minimal yararı gösterilmiştir⁷.

1.c Cilostazol: Fosfodiesteraz III inhibitörüdür. cAMP düzeyini artırarak trombosit agregasyonunu engeller ve damar düz kasında gevşemeyi sağlar. Ayrıca HDL kolesterol düzeyini artırırken, trigliserid düzeyini düşürür. Cilostazol tedavisi maksimal yürüme mesafesini yaklaşık %28-100 artırmaktadır⁴. Aynı zamanda fiziksel performansı ve fonksiyonel durumu da düzeltmektedir, ancak kalp yetmezliği bulguları olan hastalarda kullanılmamalıdır. Baş ağrısı, gastrointestinal şikayetler, çarpıntı gibi yan etkileri mevcuttur⁷. Cilostazol tedavisinin hem yürüme mesafesini hem de yaşam kalitesini artırdığı bildirilmiştir⁹.

1.d Prostanoidler: Prostosiklin analogu olan iloprost kimyasal olarak stabil bir ilaç olup uygulaması kolaydır. Dinlenme ağrısı olan hastada 0.5-2 ng/kg/dk doz aralığında 6 saat/gün süre ile 28 gün veya 1-1.5 ng/kg/dk dozunda 6 saat x 2/gün süre ile 12 gün uygulanması önerilmektedir¹⁰. Farmakolojik çalışmalar, çeşitli mekanizmalarla kısmen iskemik alanlarda mikrodolaşım akımını artırdığını göstermiştir¹¹. Daha önceki çalışmalar 14-28 gün süreyle iloprost ile infüzyon

tedavisinin, plaseboya göre kritik bacak iskemisi olan hastada yara iyileşmesine, dinlenme ağrısının azalmasına, uzuv kaybına ve hastalığın seyrine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir^{10,12}. Ani kızarmalar, baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi yan etkileri mevcuttur. Tedavi sırasında hipotansiyon-taşikardi olduğu gibi hipertansiyon atakları da olabilir. Yan etkiler doz azaltılması ve infüzyonun geçici olarak durdurulması ile giderilebilmektedir.

1.e Naftidrofuryl: Serotonin antagonistidir, Avrupa'da pek çok merkezde kullanılmaktadır. On iki haftalık tedavi sonrası ağrısız yürüme mesafesini artırdığı gösterilmiştir^{4,7}. Ancak ABD'de şu anda kullanılmamaktadır. Gaz ve karın ağrısı gibi yan etkileri mevcuttur.

Diğer:

Buflomedil, beraprost, levokarnitin, arginin, ketanserin, kalsiyum şelasyon tedavisi, nifedipin, balık yağı, alfa blokerlerin intermitent kladikasyo tedavisinde kullanımı denenmektedir, ancak yararı gösterilememiştir⁷.

ACE inhibitörleri, statin kullanımı, ginkgo biloba ekstresi ve EGb 761 kullanımı da placebo ile karşılaştırıldığında ağrısız yürüme mesafesini belirgin artırmaktadır⁴.

Gen tedavisi: Tedavi amaçlı angiogenesisde, intramusküler vasküler endotelial growth faktör (VEGF), hepatosit growth faktör, basic fibroblast growth faktör (bFGF) kullanımının güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir⁴. Kemik iliği mononükleer hücre tedavisi diğer bir angiogenetik tedavi yöntemidir. Ancak bu yöntem her hasta için uygun olmayıp, halen üzerinde yaygın olarak çalışılmaktadır. Kritik bacak iskemisinde kollateral damar gelişmesini sağlayarak, doku kaybını azalttığı, dinlenme ağrısını giderdiği, analjezik kullanımını belirgin azalttığı ve amputasyon seviyesini aşağıya indirdiği bildirilmiştir¹³. Gen tedavisinin ağrısız yürüme süresini uzattığı ve kan akımını artırdığı objektif kanıtlarla gösterilmiştir⁴.

2.Antikoagülanlar

Tedavi şemasında mutlaka antitrombotik ilaç bulunmalıdır. Kritik bacak iskemisinde 160-325 mg aspirin veya aspirinin tolere edilmediği, kontrendike olduğu durumlarda clopidogrel kullanımı önerilmektedir. Tedavinin yararı yaş, cins, hipertansiyon

ve diyabet olup olmamasına göre değişiklik göstermemektedir⁷. CAPRIE çalışması ile clopidogrel'in inme, kalp krizi ve diğer damar hastalıklarına bağlı ölümleri azalttığı gösterilmiştir¹⁴. Ancak uzun süreli kullanımının kladikasyosu olan hastalarda semptomları azalttığına dair kanıtlar yoktur. Aspirin kullanımı, intermitent kladikasyosu olan hastalarda, ciddi kardiyovasküler komplikasyonları %23 oranında azaltmaktadır. Dipyridamol ve warfarinin vasküler hasarı azalttığı yönünde bulgular yoktur. Uzun süreli aspirin ve ticlopidin kullanımının femoral ateroskleroz ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir⁴. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi dinlenme ağrısını azaltmaktadır ve yara iyileşmesine olumlu etkileri mevcuttur⁴.

3.Analjezikler

Ağrı, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, genellikle doku hasarına bir cevap olarak oluşan, kendini oluşturan uyarıdan kaçmak için motivasyona yol açan hoş olmayan bir duyu olarak tanımlanır. Ağrı doku harabiyeti, doku iskemisi ve kas spazmına bağlı oluşur. Cilt ve diğer organlar ağırlı uyarıyı algılayan serbest sinir uçlarından oluşan reseptörlere sahiptir. Ağrı duyusu bu reseptörlerce algılanır ve efferent sinir lifleri (myelinli A delta ve myelinsiz C lifleri) ile santral merkezlere iletilir. A-delta lifleri sinirsel uyarıları hızla ileterek keskin, batıcı, elektrik çarpması niteliğinde ağrı hissedilmesine neden olur. İnce çaplı C liflerinin aktivasyonu ise yavaş, yanıcı, sızlayıcı, künt, zonklayıcı tipte kronikleşen şiddetli ağrıya neden olmaktadır¹⁵.

Doku hasarına bağlı olarak salınan potasyum, histamin, lökotrienler, bradikinin, serotonin, kalsitonin-gen ilişkili peptid (CGRP) ağrının oluşumunda görev alan nörotransmitterlerdir. Ayrıca P maddesi ve prostaglandinler tek başına ağrı uyarısına neden olmazken ağrı sonlanmalarının duyarlılıklarını artırırlar¹⁶.

Vasküler kaynaklı tüm hastalıklar klinikte farklı bulgularla ortaya çıksa da ortak semptom ağrıdır. Ancak ağrının niteliği farklıdır. Kritik bacak iskemisindeki vasküler kaynaklı ağrı yetersiz doku oksijenlenmesinden kaynaklanmaktadır. Özellikle beraberinde ülserasyon olan iskemik lezyonda, cerrahi revaskülarizasyon şansı yoksa ağrının giderilmesi çok zordur¹⁷. Bu nedenle girişimsel ve medikal kombine ağrı tedavi metodları

geliştirilmiştir. Arteriyel ülserasyonda doku kaybı ile birlikte ciltteki duyuşal sinirlerde de kayıp olur, bu da ağrının niteliğini değiştirir.

Nöropatik ağrı; sinir sisteminde primer lezyon veya fonksiyon bozukluğuna bağlı duyuşal semptom ve bulgularla kendini gösteren ağrıdır. Sinir zedelenmesi ve kaybı, sinir basısı, ağrılı diyabetik nöropati, fantom ekstremitte ağrısı bu grupta incelenebilir. Kritik bacak iskemisinde ülserasyon ve doku kaybı varsa ağrının niteliği hem iskemik hem de nöropatik vasıfıdır.

Kronik ağrı periferik, santral ve fizyolojik mekanizmalar sonucu meydana gelir. Hasta ağrısı sık sık, sürekli, zaman zaman veya uykudan uyandıran sıklıkta hissedilmektedir. Sıcak-soğuk, çevresel faktörler, hastanın psikolojik durumu, pozisyon ve gece-gündüz ağrının niteliğini ve hissedilme derecesini değiştirmektedir. Ağrının hissedildiği şiddet hastanın tanımlamasına bağlıdır ve VAS (Görsel ağrı skalası) skorlaması ile değerlendirilir. VAS ağrı skalası 0 (ağrı yok) ile 10 (dayanılmaz ağrı var) arasında derecelendirilen genellikle 10 cm lik bir cetvel olup hastanın ağrısının değerlendirildiği basit, etkili bir yöntemdir. Kronik ağrı ile birlikte uyku ve davranış bozuklukları (anksiyete, depresyon), yeme alışkanlığında değişiklik, çevre ile ilişkilerde bozulma gibi yakınmalar da gelişmektedir¹⁶. Hastalar hiç uyuyamadıklarından veya uykudan uyandıklarından yakınır. Bu nedenle tedavide uykunun düzenlenmesine yardımcı olacak ilaçlar ve antidepresanlar da olmalıdır. Ağrı ve yandaş semptomlarının tanınması ile birlikte etkili bir tedavi sağlanabilmektedir.

Kritik bacak iskemisine bağlı ağrı tedavisinde amaçlar; hastanın ağrısının giderilmesinin yanında uyku düzenin ve hayata bağlılığının yeniden sağlanması, moralinin düzeltilmesi, yürüyüş mesafesinin uzaması ve günlük hayatının hareketlenmesidir. Ayrıca sempatolitik tedavi ile vazodilatasyon oluşturularak doku perfüzyonu da artırılmaktadır.

Daha önceki deneysel ve klinik çalışmalar, kombine farmakoterapinin ağrı tedavisindeki etkinliğini göstermiştir¹⁸. Şimdiki araştırmalar ise optimal ilaç kombinasyonları ve doz oranları, güvenlik, esneklik ve maliyet-etkinlik konularına açıklık getirmeye çalışmaktadır. Tedavinin başarısı, düşük dozda, daha az

yan etki ve ilaç etkileşimi ile etkili ve güvenli ilaç kullanmakla sağlanabilmektedir. Farklı etki mekanizmaları olan ilaçların birlikte kullanımıyla daha düşük dozlarda, daha az yan etki ile daha güçlü analjezi sağlanmaktadır.

Sıklıkla kullanılan kombinasyonlar; opioid olmayan oral analjezikler, trisiklik antidepresanlar, gabapentin ve opioidlerdir. Ancak kombinasyon farmakoterapisi ile ilgili çözülmemiş bazı sorunlar vardır¹⁸.

- Polifarmasi ile ilgili güvenlik ve esneklik,
- Maliyet-yararlılık oranı,
- Spesifik ilaç kombinasyonlarında optimal doz oranları ne olmalıdır?
- Sabit-değişken ilaç oranları (örneğin; yan etkiye göre doz ayarlaması).

Günümüzde kritik bacak iskemisinde gelişen ağrının tedavisinde; opioid olmayan analjezikler (parasetamol, metamizol), nonsteroid anti-inflamatuar analjezikler, opioidler (morfin, fentanil), tramadol, trisiklik antidepresanlar ve antikonvülzanlar (gabapentin) gibi ilaç grupları, hastanın verdiği yanıtı göre farklı kombinasyonlarda kullanılmaktadır. Hastadan alınan cevaba göre doz artışı yapılabilir veya farklı gruptan bir ilaç eklenebilir.

İskemiye bağlı kronik ağrı tedavisinde basamak yöntemi tercih edilmektedir. Bu yöntemde göre; opioid olmayan analjeziklerle başlanmakta, bu doz ve sıklıkta istenen ağrısız dönem sağlanamazsa, tek başına analjezik olmayan ancak analjeziklerle kullanıldığında bu etkiyi gösteren adjuvan ilaç (trisiklik antidepresanlar ve antikonvülzanlar gibi) ilaçlar tedaviye eklenmektedir. Sonraki basamaklarda öncelikle zayıf opioid ve gerekirse güçlü opioid ilaçlar tedavide yerini almaktadır.

1.basamak: nonopioid (Parasetamol, Metamizol) + adjuvan ilaç (antidepresan)

2.basamak: nonopioid (Parasetamol, Metamizol, kısa süreli NSAİİ)+adjuvan ilaç (antidepresan)+zayıf opioid (tramadol) eklenebilir. Analjezik ilaçlarla birlikte antidepresanlar, pentoksifilin, kalsiyum antagonistleri, asetil salisilik asit, ilomedin infüzyon tedavisi ve rejonel sempatik blok, sürekli epidural sempatolitik tedavi uygulanması bütün halinde düşünüldüğünde tedavi başarısını belirgin artırmaktadır.

Opioid olmayan analjezikler:

Parasetamol: COX₁ ve COX₂ enzimlerinin zayıf inhibitörüdür. Tedavi dozlarında güvenli ve orta etkili

bir ilaçtır, antiinflamatuvar etkisi yoktur. Kronik kullanımı böbrek hasarı, karaciğer hasarı yapabilir. Günde 4 gr. dan az kullanılmalıdır²⁰. 500 mg'lık tabletleri 4x500 mg/gün po önerilmektedir.

Metamizol: pirazolon grubu analjezik, antipretik ilaçtır. Oral, parenteral formları vardır. Önerilen doz 4x500 mg/gün dür. Kronik kullanımı agranülositoz yapabilir. Parasetamol ile birlikte kullanımı etkin analjezi sağlar.

Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar: Analjezik, antipiretik, anti inflamatuvar ve antitrombosit etkileri vardır. COX₁ ve COX₂ (daha az sıklıkta) grubu NSAİ ilaçlar bu amaçlarla kullanılmaktadır. Naproksen, İbuprofen, Diklofenak, Ketoprofen, Asetmetasin, İndometazin, Ketorolak, Etofenamat, Piroksikam, Tenoksikam klinikte kullanılan NSAİ ilaçlardan bazılarıdır. Gastrointestinal (gastrit, duodenal ülserler, GIS kanama, bulantı, kusma), renal sistem (interstisyel nefrit, geçici böbrek yetmezliği, analjezik nefropatisi) yan etkileri nedeniyle kronik ağrıda uzun süreli kullanımı tavsiye edilmez²⁰. Ağrı tedavi şemalarına göre kullanımları 10 güne sınırlıdır.

Opioidler: Spinal ve supraspinal opioid reseptörler aracılığı ile etkilerini gösterirler. Morfin opioid ilaçların prototipidir, genel anlamda epidural-spinal anestezide en sık kullanılan ilaçtır. Morfin benzeri etki gösteren ilaçlara opioidler denir. Opioidlerin analjezik etkilerinin büyük kısmından μ (mü) reseptörleri sorumludur. δ (delta) reseptörleri periferik etki ile analjezi oluştururlar. κ (kappa) reseptörleri ise spinal ve periferik düzeyde analjezik etkiden sorumludur.

Morfin; güçlü analjeziktir. Oral, parenteral ve rektal yoldan kullanılabilir. Ancak iskemik bacak ağrısında daha nadir kullanılır. Bulantı kusma, bradikardi, kabızlık, miyoziz, hipertermi, bronkokonstriksiyon gibi yan etkileri vardır. Astım, akut kolesistit, prostat hipertrofisi, amfizem öyküsü olan hastada kullanılmamalıdır. Sürekli epidural blok ve bölgesel sempatik bloklarda lokal anestezi ajanla birlikte kullanılmaktadır.

Fentanil; epidural analjezide sıklıkla kullanılan kısa etkili, güçlü opioid ilaçtır. Morfinden daha güçlü ve özellikle solunumla ilgili yan etkileri daha düşüktür.

Tedavinin ikinci basamağını oluşturan opioidlerin nonopioid adjuvan ilaçlarla birlikte kullanımının avantajları gösterilmiştir¹⁹;

- Analjezik etkinliğin artırılması: aditif veya sinerjik etkileşimlerle gerçekleşir.

- Analjezik spektrumun genişlemesi: opioidler uyarıdan bağımsız ağrıyı giderirken, adjuvan ilaçlar uyarıya bağımlı ağrıyı azaltırlar.

- Opioid dozunun düşürülmesi ve yan etkilerinin azaltılması: aditif veya sinerjik etki mekanizmalarıyla daha fazla etki daha düşük dozlarda ortaya çıkar.

Tramadol: Santral etkili, kodein analogu sentetik opioiddir. μ reseptörlerine affinitesi yoktur, kısmi μ reseptör agonistidir. Aynı zamanda seratonin ve noradrenalinin geri alınımını engellerler. Tramadolun analjezik etkisi hem opioid hem de monoaminergik mekanizmalara bağlıdır. Aktif metaboliti μ reseptörlerine 300 kat daha yüksek affinite ile bağlanır. Ayrıca periferik sinir sistemi üzerine; selektif spinal ve lokal anestezi etkisi de mevcuttur²¹. Analjezik etkisi orta derecededir (morfinin 1/10 kadar), ancak morfin ve fentanilin neden olduğu solunum depresyonu gibi yan etkileri daha az olduğu için tercih edilmektedir. Tolerans eğilimi düşüktür ve nöropatik ağrıda sıklıkla kullanılmaktadır. Oral (100 mg) ve iv, im, sc, rektal yoldan uygulanabilen parenteral (100 mg) formları vardır²².

Petidin (Meperidin): güçlü opioid agonistidir. Parenteral formu mevcuttur (100 mg ampul). Etki süresi 2-4 saattir. Hızlı iv kullanımı periferik vasküler dirençte düşme ile birlikte hipotansiyon ve taşikardiye neden olur. Kullanımı özellikle kardiyak şikayetleri de olan hastalarda yan etkiler nedeniyle sınırlıdır.

Antidepresanlar: düşük dozlarda analjezik etkileri vardır. Seratonin ve noradrenalinin presinaptik gerilimlerini engelleyerek etkilerler. Asetaminofen gibi NSAİ analjeziklerin trisiklik antidepresanlar ile birlikte kullanımıyla analjezik etkinin artırıldığı bildirilmiştir¹⁹. Trisiklik antidepresanların sedasyon, kognitif disfonksiyon, ağızda kuruluk ve konstipasyon gibi yan etkileri mevcuttur. Özellikle nöropatik ağrıda etkindirler ve opioidlerin etkilerini güçlendirirler. Amitriptilin bu amaçla en sık kullanılanlardan biridir²³. Selektif seratonin gerilim inhibitörü grubu antidepresanlar daha az yan etki ile daha iyi tolere edilirler. Paroxetine ve citalopram plaseboya göre belirgin analjezi sağlamaktadır, ancak fluoksetinin ağrı tedavisinde etkin olmadığı görülmüştür¹⁸. Klinik çalışmaların sonuçlarına

göre nöropatik ağrı tedavisinde nortriptilin veya başka trisiklik antidepresan ilaca yeterli yanıt alınamadığı durumda, tedaviye bir antidepresan eklenecekse bupropion, citalopram, paroxetine veya venlafaxine seçeneklerinden herhangi birinin seçilmesi önerilmektedir¹⁸. Kritik bacak iskemisinde kronik ağrı tedavisinde uyku düzeninde, yeme alışkanlığında ve hastanın moodunda iyileşme sağlaması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır.

Antikonvulsanlar: periferik diyabetik nöropatide, nöropatik ağrı ve fantom ağrısında çok etkindirler¹⁸. En sık kullanılan ajanlar: fenitoin, karbamazepin, valproik asit, klonozepam ve gabapentindir. Bunlar içinde gabapentin en sık kullanılanıdır. Kronik nöropatik ağrı tedavisinde gabapentinin kullanımı ile ilgili çok sayıda plasebo kontrollü çalışma mevcuttur. İlaç etkileşimi, etki, yan etki ve doz aralığı konusunda en fazla çalışılan ilaçlardan biridir. FDA'in onayıyla Amerika'da da periferik nöropatik ağrıda gabapentin kullanılmaktadır¹⁸. Plasebo ile karşılaştırıldığında, hastanın ağrısını belirgin azaltmasının yanında uyku düzenini, psikolojisini ve yaşam kalitesini iyileştirmektedir¹⁸. Yan etkileri; uykuya meyil, baş dönmesi nadiren de sindirim sistemi yan etkileri ve periferik ödemdir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır. Genellikle iyi tolere edilmekte ve ilaç etkileşimi az görülmektedir. Yan etkileri nedeniyle öncelikle düşük doz başlanır, 100-300 mg, hasta tolere ediyorsa, doz artırımı gerekiyorsa 1-7 günde bir 100-300 mg artırılır, 1800-3600 mg'a kadar arttırılabilir (3x1200 mg/gün).

Nöroleptikler: Ağrıya bağlı ajitasyon ve psikotik sendromların giderilmesinde yararlıdırlar. Etkilerini dopaminerjik reseptör blokajına bağlı olarak gösterirler. Yan etkileri nedeniyle yaygın kullanılmamaktadırlar.

Amputasyon sonrası gelişen ağrının tedavisi: Amputasyon sonrası erken dönemde ağrı yaranın kendisinden çok nöropatik mekanizmalara bağlıdır. Hasta ampute olan uzvunun ağrıdığını, kaşındığını, karıncalandığını hisseder. Buna, (fantom:hayalet) "fantom ağrısı" denmektedir. Fantom ağrısında esas mekanizma amputasyon öncesi ağrının hafızadaki kayıdır. Sıklıkla iyi huylu ve sınırlıdır, nadiren aylar veya yıllar sürebilir. Tedavide; antikonvulsanlar, trisiklik antidepresanlar, uzun etki süreli lokal anestezipler

kullanılarak yapılan bölgesel sempatik bloklar, TENS uygulaması, sempatektomi ve spinal kord uyarılması yöntemleri kullanılmaktadır¹⁶.

GİRİŞİMSEL TEDAVİLER

Tanısal ve tedavi amaçlı sinir blokları, lokal anestezi (LA) ajanın infiltrasyon amaçlı lokal olarak, periferik sinire, sinir köküne, somatik pleksusa veya sempatik gangliona uygulanması ile gerçekleşir.

1.Somatik bloklar: Epidural analjezi bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır. Lumbal epidural aralıktan takılan kateter ve katetere bağlı olarak elastomerik infüzyon sistemi veya hasta kontrollü analjezi cihazı ile uzun süreli, sürekli epidural blok yöntemiyle analjezi sağlanmaktadır (epidural sempatolitik tedavi, medikal sempatektomi). Medikal sempatektomi, aynı zamanda cerrahi sempatektomi öncesi tedavi başarısını değerlendirmede de kullanılmaktadır.



Resim 1: Hastanemiz ağrı polikliniğinde sürekli epidural sempatolitik tedavi uygulanan hastaya ait görüntü.

Yöntemin yararları yanında bazı yan etkileri de mevcuttur. Bunlar; dura delinmesi olduysa buna bağlı geçici baş ağrısı, hipotansiyon, epidural venöz enjeksiyon, epidural hematoma, motor blok, kontaminasyon, epidural apse, bel ağrısı, mesane disfonksiyonu, nöropati ve kullanılan ilaca bağlı yan etkilerdir. Ciddi enfeksiyon haricinde gelişen diğer yan etkiler genellikle tedaviye son verilmesi, sıvı replasmanı ile giderilmektedir. Lokal anestezi (sıklıkla bupivacain % 0.125-0.0625 doz aralığında), fentanyl (3 µgr/kg/gün dozunda başlanır, gerekirse artırılır) ve serum fizyolojik karışımı ile hastanın kilo ve boyuna göre 6-10 cc volüm aralığında tekrarlayan dozlarda yada elastomerik infüzyon sistemi ile 0.5-1 ml/saat hızında sürekli epidural aralığa verilmektedir. Sık aralıklarla pansuman yapılan, kateter giriş yeri temiz olan hastalar 6-8 hafta süreyle aynı epidural kateteri kullanabilmektedir.

Elastomerik infüzyon sistemi: (Easypump B.Braun® Germany) elastomerik infüzyon pompaları hastalara

hastane veya ev ortamında önceden tespit edilen konsantrasyon ve miktardaki ilacın kesintisiz ve doğru bir şekilde verilmesi amacıyla tasarlanmıştır. Ana güç kaynağı veya pile bağımlı değildir, kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir. Hastaya sıvı verilmesi elastik membranın pozitif basıncı ile sağlanmaktadır. 60-270 ml dolum hacmi ile 1-12 gün süren sürekli infüzyon sağlanabilmektedir. 0.5-1 ml/saat ilaç salınımlı çeşitleri mevcuttur. Biz polikliniğimizde elastomerik infüzyon sistemi ile sıklıkla bupivacain % 0.125-0.0625 doz aralığında, fentanyl 3-5 µg/kg/gün dozunda ve serum fizyolojik karışımı ile 0.5 veya 1 ml/saat hızında kullanılmaktayız.

Hasta kontrollü analjezi cihazı (PCA) (Abbott, Baxter): Hazırlanan konsantrasyondaki ilaçların yine ayarlanan doz aralıkları ile hastaya sunulduğu bir sistemdir. Ağrı polikliniklerinde ve operasyon sonrası ağrı tedavileri için yaygın olarak kullanılmaktadır. Adaptör veya pil yardımıyla gerekli enerjiyi alır, enerji kaynağına ihtiyaç duyması dezavantajdır. Benzer ilaç kombinasyonları, benzer dozlarda aynı şekillerde kullanılmaktadır. Sürekli ilaç infüzyonunun yanında hastanın gereksinimi olduğunda butona basarak ilave doz verimi sağlayabilmesi avantajdır.

2. Sempatik bloklar: İzole sempatik blok somatik duyu etkilemeden sempatik tonusu azaltarak ciltteki kan akımını ve ısıyı arttırmak amaçlı yapılmaktadır. Özellikle sempatik liflerin bloke edilmesi hastada uzun süreli ağrının giderilmesini sağlayacaktır.

Femoral sinir bloğu (üçü bir yerde): Uyluğun ön kısmı, diz ve ayağın bir kısmına analjezi sağlar. Femoral arter ve venle yakın komşuluğu nedeniyle hematoma olabilir. Femoral, obturator ve lateral femoral kutanoz sinirler 20-40 ml lokal anestezi-serum fizyolojik karışımı kullanılarak bloke edilebilir.

Popliteal blok: Popliteal fossada bulunan, popliteal sinir ve safenöz sinir yaklaşık 20-30 ml volumde lokal anestezi-serum fizyolojik karışımı kullanılarak bloke edilebilir. Cerrahi tedavinin mümkün olmadığı hastalarda, medikal tedavi ile birlikte sık aralıklarla yapılan bölgesel sempatik blok tedavileri uzun süreli rahatlama sağlamaktadır.

Bilek bloğu: Safenöz sinir, superfisyal ve derin peroneal sinir, tibial sinir, sural sinirler her biri 3-5 ml lik lokal anestezi kullanılarak bloke edilebilir.

Paravertebral sempatik blokaj: Lomber sempatik blok kronik ağrı sendromlarının yanı sıra, amputasyon sonrası kronik ağrı (fantom ağrısında) ve operasyon sonrası olmayan alt ekstremitenin periferik vasküler vazospastik hastalıklarında da kullanılmaktadır²⁴. Paravertebral yaklaşım lokal anesteziyle yapılan sempatik blokajda ve nörolitik lomber sempatik bloklarda en sık kullanılan tekniktir²⁵. Uygulama sırasında iğnenin yeri radyolojik olarak doğrulanmalıdır. İntravasküler enjeksiyon, lomber pleksusta somatik blok olması gibi yan etkileri vardır.

Nörolitik bloklar: Seçilmiş periferik arter hastalarında uygulanır, alkol veya fenol enjeksiyonu ile sinir liflerinde veya ganglionda geçici hasara yol açar. Periferik bloklarda alkol (etil alkol) saf olarak, sempatik bloklarda ise yarı yarıya lokal anesteziyle birlikte kullanılır, hipobariktir, enjeksiyonu ağrılıdır. Fenol ise enjeksiyonu ağrısızdır, gliserin ile kullanıldığında hiperbariktir, lomber sempatik blokajda tercih edilir. İğnenin yeri floroskopi ile doğrulanmalıdır, nörolitik uygulama öncesi en az 1 doz lokal anesteziyle diagnostik blok yapılmalıdır¹⁶.

Diğer:

Spinal kord stimülasyonu: Spinal kordun arka boynuzundaki A₁ liflerinin, kalıcı epidural elektrotlar yardımıyla sürekli uyarılması ve sempatik blokaj sağlanması esasına dayanır. 20 yıldan fazla süredir ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Periferik arter oklüziv hastalığında mikrodolaşımı iyileştirerek amputasyon olasılığını azaltmaktadır²⁶. Meta analiz sonuçlarına göre standart konservatif tedaviye ilave olarak spinal kord stimülasyonu yapılması tek başına tedaviye belirgin üstünlük sağlamaktadır. Sistem kapatıldıktan sonra 10 gün süreyle klinik iyileşme ve plazma enkefalin düzeyi yüksekliği devam etmektedir²⁷. Ağrının giderilmesi ve ülserin iyileştirilmesi, yürüme kapasitesini artırmakta dolayısıyla bölgesel dolaşım hızlanmaktadır. Ağrı ve yaşam kalitesine pozitif etkilerinin olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur²⁸. Periferik arter hastalığı ve nöropatik ağrısı olan hastalarda ek doz analjezik ihtiyacını azaltmaktadır²⁹, maliyetli olması kullanımını kısıtlamaktadır.

Reflexoterapi: Akupunktur, elektroakupunktur, farmakopunktur ve termopunktur yöntemleri ile tedavi sonuçlarının olumlu olduğu ve klinik tedavide önerildiği bildirilmiştir²⁸.

Akupunktur: Kronik ağrılı hastalarda, anatomik olarak tanımlanan noktalara yerleştirilen iğneler yardımıyla küçük elektrik akımları verilerek uygulanır. Yöntem endojen opioidlerin salınımını uyarır.

PENS: Perkütan elektrik sinir stimülasyonu, yeni geliştirilen hem TENS'in hem de elektroakupunkturun avantajlarını içeren elektro analjezik tedavidir. Nöröpatik ağrının olduğu bölgeye yerleştirilen akupunktur iğnesine benzer iğnelerle o bölgeyi inerve eden periferik duyu sinirleri uyarılır. Bu yöntemin çeşitli nedenlere bağlı akut ve kronik ağrı sendromunda oldukça etkili olduğu rapor edilmiştir. Son çalışmalar, diyabetik nöropatik ağrıda nonfarmakolojik tedavide yararlı olduğu, ekstremitte ağrısını azaltması yanında fiziksel aktiviteyi, uyku kalitesini arttırdığı, nonopioid analjezik ihtiyacını da azalttığını göstermiştir³¹.

TENS: Transkütanöz elektrik sinir uyarılması, kronik ağrı sendromunda ve nöropatik ağrıda kullanılmaktadır. Tek başına etkisizdir, ancak diğer yöntemlerle kullanıldığında analjezik ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir^{32,33}.

Fizik tedavi: Soğuk ödem çözücü, sıcak ise kas gevşetici-eklem hareketlerini kolaylaştırıcı ve ağrı kesici etkileri nedeniyle kullanılmaktadır.

Hiperbarik oksijen tedavisi: Kapalı basınç odaları içinde, 1 atmosfer basınçtan daha yüksek basınçlarda aralıklı olarak %100 oksijen solutulması esasına dayanır. Tek hasta içeren odalarda veya çok hastanın tedavi edildiği kabinlerde oksijen ortamdan, maske ile veya endotrakeal tüpden alınır. Basıncın artışı ile parsiyel oksijen basıncı ve dolayısıyla kandaki erimiş oksijen miktarı da artar. Diyabetik yaralarda, venöz ve arteriyel yaralarda kullanımı giderek artmaktadır. Multidisipliner tedavi protokolleri ile özellikle diyabetik hastalarda iyileşmeyen ülserlerde major amputasyonu azaltmaktadır^{34,35,36}.

Sonuç olarak; oral analjezik tedaviler ve tüm girişimsel yöntemlerle oluşturulan medikal sempatotik tedaviyle ağrının giderilmesi ile hastanın egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi iyileştirilmektedir. Yara iyileşmesinin hızlanması ve amputasyon seviyesinin distale kaydırılması yada amputasyonun geciktirilmesi veya önlenmesi gibi olumlu etkilerle de hastalığın seyri yavaşlatılmaktadır. Tedavi bir bütün olarak düşünülmeli cerrahi, anestezi-ağrı ve diğer ilgili bölümlerin işbirliği

ile tüm medikal ve girişimsel tedavilerle multidisipliner olarak hastaya maksimum yarar sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Steven Dean, Vaccaro SP. Successful pharmacologic treatment of lower extremity ulcerations in 5 patients with chronic critical limb ischemia. JABFP jan-feb 2002;15(1):55-62.
2. Catalano M. Epidemiology of critical limb ischemia: North Italian data. Eur J Med. 1993; 2(1):11-4.
3. Kummer O, Widmer MK, Pluss S et al. Does infection affect amputation rate in chronic critical leg ischemia. Vasa. 2003;32(1):18-21.
4. Bendermacher BLW, Willigendael EM, Teijink JAW, Prins MH. Medical management of peripheral arterial disease. JThromb Haemost. 2005; 3(8):1628-1637.
5. Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Medical management of peripheral arterial disease. J Tromb Haemost. 2005;3(8):1628-37.
6. Santilli JD, Santilli SM. Chronic critical limb Ischemia: diagnosis, treatment and prognosis. Am Fam Physician 1999;59(7):1899-908.
7. Samuel Money, W Charles Sternberg, Medical treatment of intermittent claudication.In: Vascular Surgery, Rutherford, 6th ed, volume one. Pennsylvania, Elsevier Saunders, Inc., 2005: 602-6.
8. The European Study Group. Intravenous pentoxifylline for the treatment of chronic critical limb ischaemia. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1995; 9(4): 426-36.
9. Dean SM. Pharmacologic treatment for intermittent claudication. Vasc Med. 2002; 7(4):301-9.
10. Centorrino T, Versaci A, Ciccolo A et al. Our experience in using a synthetic prostacyclin analog in the treatment of critical ischemia of the extremities. G Chir. 1998; 19(10): 399-403.
11. U.K. Severe Limb Ischaemia Study Group. Treatment of limb threatening ischaemia with intravenous iloprost: a randomised double-blind placebo controlled study. Eur J Vasc Surg 1991;5:511-516.
12. Stricker H, Kaiser U, Frei J, Mahler F. Acute and long-term effects of prostaglandin E1 assessed by clinical and microcirculatory parameters in critical limb ischemia: a pilot study. Int J Microcirc Clin Exp. 1996;16(2): 57-63.
13. Cooke JP, Bhatnagar R, Szuba A, Rockson SG. Fibroblast growth factor as therapy for critical limb ischemia : a case report. Vasc Med. 1999;4(2):89-91.
14. CAPRIE Steering Committee: A randomized, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). Lancet 1996; 348:1329-39.
15. Clifford J. Woolf, Mitchell B. Max. Mechanism-based pain diagnosis. Issues for analgesic drug development. Anesthesiology 2001; 95:241-9.

16. Carl C Hug Jr. Pain Management. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ(ed). Clinical Anaesthesiology, 3rd ed, United States of America, McGraw-Hill Companies, Inc. 2002: 309-58.
17. Drowkin RH, Bankonja M, Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol. 2003;60:1524-1534.
18. Kaj Johansen, Vascular Pain. In: Vascular Surgery, Rutherford, 6th ed, volume one. Pennsylvania, Elsevier Saunders, Inc., 2005:631-38.
19. Gilon I, Max MB. Combination pharmacotherapy for neurother. Expert Rev Neurother. 2005;5(6):823-30.
20. Süzer Ö Analjezik, Antiinflamatuvar, Antipiretik ilaçlar; Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar. Süzer Farmakoloji, Öner Süzer. 3. baskı, İstanbul, Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2005:253-72.
21. Kapral S, Gollmann G, Walzl B et al. Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade. Anesth Analg 1999;88:853-856.
22. Süzer Ö Opioid Analjezikler ve Antagonistleri,. Süzer Farmakoloji, Öner Süzer. 3. baskı, İstanbul, Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2005:245-51.
23. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, et al. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. Clin J Pain. 1997; 13(4):313-23.
24. Chaturvedi A, Dash HH. Sympathetic blokade for the relief of chronic pain. J Indian Med Assoc.2001;99(12):698-703.
25. Weyland A, Weyland W, Carduck HP et al. Optimization of the image intensifier-assisted technique of lumbar sympathetic block. Computed tomographic simulation of a paravertebral puncture Access. Anaesthesist 1993;42(10):710-8.
26. Horsch S, Claeys L. Epidural spinal cord stimulation in the treatment of severe peripheral arterial occlusive disease. Ann Vasc Surg. 1994;8(5):468-74.
27. Fontana F, Bernardi P, Lanfranchi G et al. Opioid peptide response to spinal cord stimulation in chronic critical limb ischemia. Peptides. 2004;25(4):571-5.
28. Spincemaille GH, Klomp HM, Steyerberg EW, Habbema JD. Pain and quality of life in patients with critical limb ischaemia : results of a randomized controlled multicentre study on the effect of spinal cord stimulation. ESES Study Group. Eur J Pain. 2000;4 (2): 173-84.
29. Klomp HM, Spincemaille GH, Steyerberg EW et al. Design issues of a randomised controlled clinical trial on spinal cord stimulation in critical limb ischemia. ESES Study Group. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1995; 10 (4): 478-85.
30. Ul'ianov VI, Pogorelova EA, Sakharov AB. Reflexotherapy in patients with ischemic angiopathies of the lower extremities . Khirurgiia 2003; (12): 34-8.
31. Hamza MA, White PF, Craig FW et al. Percutaneous electrical nevre stimulation A novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. Diabetes Care 2000;23:365-370
32. Walsh Dm, Liggett C, Baxter D, Allen JM. A double-blind investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon experimentally induced ischaemic pain. Pain 1995; 61(1):39-45.
33. Simpson KH, Ward J. A randomised ,double-blind, crossover study of the use of transcutaneous spinal electroanalgesia in patients with pain from chronic critical limb ischemia. J Pain Symptom Manage. 2004;28(5):511-6.
34. Abushov NS. Hyperbaric oxygenation for treatment of extremities major arteries. Khirurgiia 1999;(11):44-6.
35. Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Diabetes Care. 1996;19(12):1338-43.
36. Kuyama T, Umemura H, Sudo T, et al. Nippon Geka Gakkai Zasshi. 1998;89(5):763-70.

