

ANALJEZİKLER VE KULLANIM İLKELERİ

Doç.Dr.Serdar ERDİNE *

1.GİRİŞ VE TANIMLAR

Ağrı "Potansiyel doku hasarı ile seyreden duysal ve emosyonel tatsız bir his" olarak tarif edilmektedir. Ağrı her zaman subjektiftir. Yüz buruşturma, topallama ve taşikardi gibi objektif gözlemler ağrıyı değerlendirmede faydalı olsa da bu bulgular yapısal lezyonlara bağlı kronik ağrılarda gözlenmemektedir. Ağrıyı ölçen nöropsikolojik veya kimyasal bir test bulunmamaktadır. Aleyhte sağlam deliller yokluğunda hekim hastanın ağrı anamnezini kabul etmelidir.

Akut ağrı doku hasarı sonrası gelişir ve yara iyileşmesi ile kaybolur. Genellikle otonom sinir sistemi (OSS) aktivasyonunun fizik bulguları olan taşikardi, hipertansiyon, terleme, solukluk ve midriasis ile seyreder. Bu otonom bulgular sıklıkla akut ağrı deneyimine eşlik eden anksiyete bulgularına benzer. Akut ağrı nedeninin kesin olmadığı durumlarda tanıya varmak ön planda ise de inceleme sırasında semptomatik tedavi yapılmalıdır. Akut batın şüphesi gibi istisnai durumların dışında tanı konulana dek analjezi ihmal edilmemelidir. Gerçekten de rahat bir hasta tanısal girişimlere daha iyi koöper olabilecektir.

Ağrısı aylar süren bir hasta daha değişik bir klinik tablo göstermektedir. Genellikle malign hastalığa bağlı olmayan kronik ağrı henüz aydınlatılmayan nedenlerden ötürü beklenen iyileşme süresini aşmaktadır. Akut ağrıya zıt ola-

* İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalı Başkanı

rak kronik ağrının nadiren OSS bulguları ile seyretmesi, objektif bulguların olmaması nedeniyle deneyimsiz hekimleri hastanın ağrı duymadığı görüşüne yöneltmektedir.

Kronik ağrı kişilik, yaşam şekli ve fonksiyonel kapasite değişiklikleri ile depresyon, çaresizlik, kilo ve libido kaybı, uykusuzluk gibi semptom ve belirtilerle seyretmektedir. Kronik ağrı tedavisinde ağrıya neden olabilecek herhangi bir doku hasarının tanımlanması, eşlik eden affektif ve çevresel faktörlerin belirlenmesi ile hastanın kişisel aktivitesini sürdürmesi için gerekli metotların seçilmesi gerekmektedir.

Kanser ağrısı akut, kronik veya intermittan olabilir, genellikle etyoloji bilinmemektedir ve sıklıkla tümör nüksü ve tedavisine bağlıdır.

Erişkinler gibi çocuklarda da akut veya kronik ağrı görülebilir. Çeşitli nedenlerden dolayı çocuklarda ağrı değerlendirmesi güçtür. Örneğin okul öncesi çocukların ağrıyı tarifleyecek kelime bilgileri yoktur, daha büyükler ise ağrılı tanınan yöntemlerden çekinip ağrılarını ifade etmemektedir. Bazen sadece yürüyüş değişiklikleri, ekstremitte hareketlerinde güçlük, aktivite azalması ve sürekli ağlama gibi davranış değişiklikleri ağrı varlığını gösteren deliller olmaktadır. Pratikte çocuklarda ağrı yoğunluğunun değerlendirilmesinde çocukların söz ve ifadeleri ile ağrılı davranışların gözlenmesi en iyi yöntemdir. Nabız ve tansiyon değişiklikleri akut ağrının göstergesi olabilirse de, enfeksiyon ve kemoterapötik ilaçların varlığı bu parametreleri değersiz kılmaktadır.

2. AKUT VE KRONİK AĞRININ

ANALJEZİKLERLE TEDAVİSİ

Akut ağrı ve kronik kanser ağrısı tedavisi düzenlenirken ilaç tedavisi ön plana alınmalıdır. Buna karşın, özellikle yapısal lezyonların gösterilmediği kanser dışı kronik ağrılarda opioid analjeziklerin kullanımı tartışmalıdır.

Kullanılan ajanlar 3'e ayrılır

1.Non-opioid analjezikler (Aspirin ve NSAİD)

2.Opioid analjezikler

3. Analjezi adjuvanları (WHO 1986)

Non-opioid analjezikler

Aspirin ve asitaminofen gibi diğer salisilatlar ile non-steroid antiinflamatuar ajanlar (NSAİD) cerrahi, travma, artrit ve kanser gibi çeşitli etyolojisi olan akut ve kronik ağrılarda kullanılmaktadır.

1. Analjezide tavan etkisi " ceiling effect" görülmektedir.
2. Tolerans ile fizik veya psikolojik bağımlılık gelişmez.
3. Antipiretik özellikleri vardır.
4. Asitaminofen dışında siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin oluşumunu engellerler.

Özellikle etkiledikleri PGE2, periferik sinirlerdeki nosiseptörleri bradikinin gibi ağrı yaratan maddelerin etkilerine duyarlılığı arttırmaktadır. NSAİD ağrıyı periferik sinir sistemi düzeyinde etkiler ve esas analjezik etkileri merkezi sinir sistemi üzerinden olan opioid analjeziklere additif işlev görür. NSAİD özellikle tümör metastazına bağlı kemik ağrılarında çok etkilidir.

1. Aspirin (Asetil salisilik asit):

En eski non-narkotik oral analjeziktir. Terapötik dozlarda en sık görülen yan etkiler mide şikayetleri ve kanamadır. Aspirin hipersensitivitesi 2 tür klinik tablo yaratmaktadır. Bir grup hasta rinit, astım veya nazal polip gibi respiratuar reaksiyonlar gösterirken bir kısmında ürtiker, anjionörotik ödem, hipotansiyon, şok ve senkop gibi semptomlar gelişmektedir. Aspirine bağlı bu cevap genellikle birkaç dakika içinde ortaya çıkarken tüm olgularda başlangıç 1 saati aşmamaktadır. Aspirin hassasiyeti olanlarda NSAİD'a karşı krossensitivite gelişebilmektedir.

2. Salisilat tuzları: Kolin magnezyum trisalisilat örneğinde olduğu gibi etkili analjezik özellikleri yanında antitrombosit etkileri olmayan ve sindirim sistemi yan etkileri daha seyrek olan ajanlardır.

3. Asetaminofen: Non salisilat olup analjezik ve antipiretik özellikleri aspirine benzer. Anti-enflamatuar ve antitrombosit etkileri nispeten azdır. Önerilen terapötik dozlarda iyi tolere edilip gastrik mukozayı etkilememektedir. Terapötik dozlarda dahi kronik alkolizm ve karaciğer hastalığında, sarılık ile seyreden ciddi hepatotoksisteye yol açmaktadır.

4. NSAİD'ler

a. Analjezi: Bazı NSAİD ajanlar aspirin ile eşdeğer etkili bulunurken

bazıları aspirinden daha güçlü olup ciddi ağrılar için kullanılan ajanlara eşdeğer kabul edilmektedir. Hastaların NSAİD'a cevabı kişiden kişiye değişmektedir. Bu nedenle belirli bir ilacın maksimum terapötik dozuna yanıt vermeyen bir hastada başka bir NSAİD denenmelidir.

b.Hematolojik etkiler: Tüm NSAİDler prostaglandin sentezini reversibl olarak inhibe ederek trombosit aggregasyonunu engellerler. Trombositlere irreversibl etkili aspirine zıt olarak NSAİD'ın trombosit aggregasyonunu inhibe edici etkisi etkili serum konsantrasyonunun devam ettiği sürece görülmektedir. Antikoagülasyon NSAID uygulaması için relatif bir kontraendikasyondur. NSAID kullanımı ile reversibl agranülositoz bildirilmiştir.

c. Gastrointestinal etkiler: NSAİD insanda istenmeyen gastrointestinal etkiler yaratabilir. Eski ülserli, debilizan hastalıklı ve ileri yaştaki şahıslar risk grubunda ön planda yer alır. Tedavide erken dönemde dispepsi gibi minör şikayetler görülebilir. Ülser, kanama ve perforasyon gibi ciddi olaylar uyarıcı bir semptom izlenmeden herhangi bir dönemde gelişebilir. İbuprofen, ketoprofen ve naproksen gibi seçilmiş propionik asit deriveleri aspirine eşdeğer analjezik dozlarda diğer NSAİD'a oranla daha az gastrik yan etkilere yol açar. NSAID kullanılması gereken riskli hastalarda uygun analjezi yaratan muhtemel en düşük dozlar kullanılmalıdır. İçki ve sigara kısıtlanmalıdır. Sukralfat, ranitidin ve misoprostol eklenmesi gastrik ve duodenal ülserle karşı kısmi korunma sağlamaktadır.

d.Renal etkiler: NSAİD böbrek yetmezliğini provoke edebilir. NSAID'ın bu etkisi; renal vazodilatör prostaglandin sentezinin azalması, interstisyel nefrit, renin sekresyon yetersizliği ve tubuler su ve sodyum reabsorbsiyonunda artış ile açıklanmaktadır. NSAİDlerin yolaçtığı akut böbrek yetersizliğinin risk faktörleri ise; konjestif kalp yetersizliği, kronik böbrek yetersizliği, assitli siroz, sistemik lupus, damar içi volem azalması, diüretikler, yaşlıda aterosklerotik hastalık ve multipl myelom olarak belirtilmektedir. Etkilenen hastalarda aniden oligüri ile su ve sodyum retansiyonu gelişmektedir. Bu durum NSAID kesilmesi ile geri dönmektedir. NSAID seyrek olarak ödem, proteinüri ve hipoalbuminemi ile seyreden interstisyel nefrit ve nefrotik sendroma neden olmaktadır. Böbrek yetersizliği eşlik etsin veya etmesin genellikle ateş, döküntü ve eozinofili görülmemektedir. Bu sendromda NSAİD kesilmesi ile kaybolmaktadır. Ek olarak NSAID renal tubuler fonksiyonu etkileyip hiperkalemiye neden olmakta, antidiüretik hormon etkisini arttırarak su atılımını azaltmakta ve hiponatremiye yol açmaktadır.

e.Santrol sinir sistemi: NSAID seyrek olarak merkezi sinir sistemi disfonksiyonuna neden olur. Muhtemel semptomlar dikkat azalması, kısa

sürelî hafıza kaybı ve hesaplama güçlüğüdür.

f. Hipersensitivite:

B.OPİOİD ANALJEZİKLER

Opioid analjezikler ciddi akut ağrı ve kronik kanser ağrısı tedavisinde kullanılır. Opioid tedavisinde aşağıda sayılan prensipler dikkate alınmalıdır.

1.Hastaya göre dozaj:

a. Hastaya en uygun olan uygulama yolu seçilmelidir.

-**Oral (PO):** Nispeten sabit kan düzeyi sağladığı ve güvenilirliği nedeniyle tercih edilmektedir. Birçok ajan için peak analjezik etki 1,5-2 saat içinde görülmektedir.

-**İntramusküler (IM):**Sık kullanılmasına rağmen, adeleden absorpsiyonun dalgalanmalar göstermesi, peak etki için 30-60 dakika gerekmesi ve oral uygulamaya oranla etkinin hızla kaybolması gibi dezavantajları mevcuttur. Özellikle metadon gibi lipid solübl ajanlar için gluteal enjeksiyona oranla deltoide enjeksiyon hızlı bir absorpsiyon sağlamaktadır.

-**İntravenöz-bolus (IV):**En hızlı etkiyi sağlar. Peak etki için gerekli süre lipid erirliğine göre değişir. Fentanyl için 1-5 dak., morfin için ise 15-30 dakikadır.

-**İntravenöz-infüzyon:** Akut ağrı ile kronik ağrının akut alevlenmelerinde sabit kan düzeyleri ile hızlı titre etme avantajı sağlar. Genellikle yarı ömrü kısa ajanlar (morfin, hidromorfon, fentanyl) yarı ömrü uzun olanlardan (metadon, levorfanol) daha kolay titre edilir. Kusma, disfaji ve barsak hastalığı gibi oral medikasyonu engelleyen nedenler dışında oral yol stabil kronik ağrılarda bu yol kadar etkilidir. Bu türolgularda subkutan infüzyon intravenöz infüzyonun alternatifidir ve eşdeğer kan düzeyleri sağlar. Subkutan ve intravenöz infüzyonların analjezisini arttırmak için infüzyon hızını arttırmaya ek olarak bir bolus önerilmektedir. (1 saatlik infüzyon dozuna eşdeğer, saat başı tekrarlanabilir) Bolus yapılmasının nedeni tek başına infüzyon hızını arttırmanın etkisinin 12 saatten önce ortaya çıkmamasıdır.

-**İntravenöz hasta kontrollü analjezi (PCA):** Kanser ağrısı için araştırılma aşamasında olan, genellikle postoperatif ağrı tedavisi amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Uygun hastalarda ağrısızlığı optimal düzeye getirir ve toksisiteyi azaltır. Fakat uygulayan ekibin eğitimi gereklidir.

-Rektal: PO medikasyon alamayan hastalarda parenteral yolun alternatifidir.

-Epidural ve intratekal: Bu iki spinal opioid uygulama yöntemi postoperatif ağrı tedavisi ve kronik kanser ağrısında kullanılmaktadır. Epidural ve intratekal yol özellikle kronik kanser ağrısı tedavisinde son yıllarda önemli bir yere sahiptir. Kanserli hastaların büyük bir çoğunluğunda oral yol ile uzun süreli bir analjezi sağlanabilmesine rağmen, yine aynı hastalarda özellikle terminal dönemde ağrı kontrolü yeterli olmamaktadır. Bu dönemde intratekal ve peridural-epidural yol tercih edilmelidir. Bu yolun en önemli özelliği, morfinin diğer verilmiş biçimlerine göre çok daha düşük dozlarda daha uzun sürelerle analjezi sağlama ve toleransın çok uzun sürede ortaya çıkmasıdır. Son zamanlarda ciltaltına yerleştirilen morfin pompaları aracılığı ile intratekal ve epidural morfin uygulaması daha da yaygınlaşmaktadır. Ülkemizde de uygulanmaya başlanan bu yöntem kanser ağrısı kontrolünde yeni bir adım olmuştur.

***Spinal/serebral opioid gradyeni:** Ağrılı uyarının çıktığı spinal segmente lokal uygulama küçük opioid dozları gerektirir, böylece beyne ulaşan ajan miktarı düşer ve sedasyon, bulantı ile solunum depresyonu gibi yan etkiler azalır. Bu olumlu spinal/serebral gradyenin boyutları opioid enjekte edilen segmente, ajanın su erirliğine ve verilen volüme göre değişir. Alt ekstremiteleri içeren olaylarda muhtemelen belirgin bir gradyen oluşurken batin ve toraks olgularında bu potansiyel azalmaktadır. Hatta lomber uygulama sonrasında da kan beyin omurilik sıvısı (BOS) yoluyla morfin ve diğer opioidlerin redistribüsyonu görülmekte ve ilk doz sonrası 24 saat solunum monitörizasyonu gerekmektedir. Ek olarak, ajanın omurilikteki lokal etkisi ile kaşıntı ve idrar retansiyonu gelişmektedir.

*** Sabit kan düzeyleri:** Birçok opioidin spinal uygulaması standard İM ve İV yollara zıt olarak BOS'da uzun süreli bir analjezik rezervuarı sağlamaktadır. İntravenöz ve subkutan opioid infüzyon yöntemleri de aynı avantajı daha az solunum depresyonu riski ile sağlamakta fakat bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

a. Opioidlerin yeterli dozlardaki yan etkilerinin sistemik kullanımı engellediği bel bölgesinin altında orta hat ve bilateral ağrılı kronik kanser hastalarında morfin ve diğer opioidlerin kronik spinal infüzyonu önerilmektedir. Uzmanlara göre yan etkilerin azalması bazı hastalarda faydalı olmakta, fakat genellikle sistemik uygulamaya hızla cevapsızlık gelişen hastalarda spinal yol da faydalı olamamaktadır.

b. Hastalar arasında optimal doz açısından büyük farklılıklar bulunduğu

unutulmamalıdır. Postoperatif ağrı tedavisinde Morfin'in IM dozu 0.08-0.2mg./kg. (5-15 mg. 70 kg.hastada) arasında değişmektedir.

c.Başka bir ajan denemeden önce kullanılan ajanın dozu kısıtlayıcı yan etkiler gelişene dek titre edilerek artırılmalıdır.

2.Ağrı günün çoğunluğunu kaplıyorsa analjezikler düzenli uygulanmalıdır. Bu ancak optimal doz titre edildikten sonra uygulanır. Titrasyon başlangıç dozunun ağrı ve yan etkilere göre azaltılıp çoğaltılması ile yapılır. 24 saatlik optimal doz gereksinimi öğrenildikten sonra analjezikler belirli saatlerde uygulanır ve daha az yan etki görülür.

3. Çeşitli güçlü opioidlerin doz ve zamanlamasına aşına olmak gerekir. Morfin standard güçlü opioid olup diğer morfin benzeri agonistler benzer kalitede analjezi ile benzer kalite ve sıklıkta yan etki oluşturur. oysa, pratik uygulamada her kişi değişik opioidlere değişik cevap verir. Standard morfin uygulaması yerine başka bir opioid analjezik seçimi için:

a.Başka bir ajanla başarılı bir deneyimin bulunması

b.Uzun etki süresinin olması. Örneğin metadon ve levorfanol (24-36 ve 12-26saat) morfine (2-3 saat) oranla daha uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip olup, özellikle morfinden biraz daha fazla analjezi süresi sağlamaktadır. Metadon ve levorfanol analjezi süresi plazma yarı ömründen kısa olduğundan sabit bir ağrı azalması eldesi için 4-6 saatte bir verilmelidir.

c.Morfinin kısıtlayıcı yan etkisini göstermemesi. Bulantı tüm opioidlerle görülse de bazı hastalar morfinin emetik etkilerine diğer opioidlere olduklarından daha hassas olabilir.

d.Morfin ile giderek daha az rahatlama görülen hastalarda tolerans gelişimini bertaraf etmek amacıyla. Opioidler arasında tam olmayan cross-tolerans bulunmaktadır ve eşdeğer analjezik dozda başka bir opioid ajana geçmek fayda sağlayabilir.

e. Hızlı etki başlaması arzu edilirse. Meperidin, fentanyl ve alfentanyl gibi lipofilik ajanlar kan beyin bariyerini hızla geçmekte, kısa radyolojik ve cerrahi girişimler öncesi premedikan olarak kullanılmaktadır.

f. İstenen bir preparasyonun bulunması.

- Potent preparasyon. Hidromorfon'un 10mg/ml formu kaşektik hastalarda volüm yüklenmesini önemektedir.

-Rektal supositar. Hidromorfon (4 mg), Oxymorfon (5mg) ve Morfin (5,10,20,30 mg)

-Sustained-release morfin preparasyonu: Bu tip morfin preparatları ile 12 saatlik sürelerle analjezi sağlamak mümkündür. Ancak verilen doz çok yükseltildiği takdirde ağır sedasyon, letarji gibi yan etkiler ortaya çıkmakta ve hastanın aktivitesini engellemektedir.

4. Pentazosin ve Meperidin'in potansiyel yan etkileri bilinmelidir. Pentazosin oral formu bulunan tek agonist-antagonist ajandır. Mikst agonist-antagonist ajanlar opioid reseptörlere bağlanıp analjezi sağlarken, antagonist özellikleri ile morfin benzeri agonist kullananlarda opioid analjezisini azaltmakta ve withdrawal semptomlarına neden olabilmektedir. Opioid-bağımlı hastalarda dahi pentazosin konfüzyon ve halusinasyonlara neden olurken ciddi ağrılarda etkili bir analjezi sağlamamaktadır. Bu nedenle pentazosin'in rutin kullanımını önermemektediriz.

Meperidin oral potensi zayıf, sentetik ve kısa etkili (2-3 saat) bir opioiddir. Yaklaşık olarak 300 mg. oral meperidin 10 mg. IM morfin'e eşdeğerdir. Tekrarlayan dozlarda akümüle olarak santral sinir stimülasyonu yapan ve anksiyete, tremor, myokloni ve jeneralize konvülsiyonlara neden olan normeperidin bir meperidin metabolitidir. Böbrek yetersizliği olanlarda kullanım özellikle risklidir. Naloksan bu hipereksitabiliteyi geri döndürmez hatta alevlendirebilir. Bu nedenlerle meperidin kronik olarak kullanılmamalıdır. Bu uyarı özellikle orak hücreli anemisi olan hastalar için geçerlidir. Orak hücreli anemide böbrek hastalığı ile düşük konvülsiyon eşiği görülebilir ve bu hastalar normeperidin orijinli konvülsiyonlara adaydır.

5. Yan etkiler tanınmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Opioidleri en sık görülen yan etkileri sedasyon, kabızlık, bulantı, kusma ve solunum depresyonudur. Sedasyon en iyi dozu azaltıp frekansı artırarak önlenir. Bu yöntem başarı sağlamazsa dikkati arttırmak için dekstroamfetamin (2.5-7.5 mg. BID, PO) ve metilfenidat (5-10 mg. PO) denenebilir. Opioid kullanan tüm hastalar kabızlığa aday olup dışkı yumuşatıcılar ile laksatif verilmelidir. Dioktil sodyum sulfosuksinat (Colace 100-300 mg/gün) ve senna (2 tab BID) ve kolonik motiliteyi arttıran supositarlar kullanılabilir. Bulantı ve kusma hidrokizin veya fenotiazinler ile tedavi edilir. Opiat orijinli ileus metoklopramid ile geri döndürülmüştür.

Kronik olarak opioid kullanan hastalar bu ajanların solunum depresyonu etkilerine genellikle tolerans kazanır. Kısa yarı ömürlü bir opioid ile overdozaj gelişen hastalarda belirgin hipovantilasyonu önlemede fiziksel uyarı yeterli ol-

maktadır. Hiçbir hasta uyanık durumda solunum depresyonuna yenik düşmemektedir. Kronik opiat kullanan bir hastada koma veya solunum depresyonunu geri döndürmek amacıyla opioid antagonistleri kullanılması gerektiğinde bu hastaların opioid antagonistlerine gayet hassas olduğu unutulmamalıdır. Dilüe bir naloksan solüsyonu (0.4 mg/10 ml ve 2 dakikada 0.5 ml verilecek) hazırlanıp withdrawal, konvülsiyon ve ciddi ağrı gelişmemesi için titre edilerek verilmelidir. Komatöz bir hastada naloksan uygulaması öncesi aspirasyonu önlemek için bir endotrakeal tüp yerleştirilmelidir. Kronik meperidin kullanan hastalarda naloksan konvülsiyon eşiğini düşürerek normeperidin konvülsan aktivitesini ortaya çıkarabilir.

6. Analjeziyi arttırmak için ilaç kombinasyonları kullanılmalıdır.

7. Ağrının tabiatını ölçmek için plasebo kullanılmamalıdır.

8. Tolerans gelişimi gözlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir. Tolerans, orijinal etkinin eldesi için daha yüksek doz opioide gereksinim duyulmasıdır. Bu kronik opioid kullanan hastalarda sık karşılaşılan bir problemdir. Tolerans genellikle fizik bağımlılık ile beraber gelişir fakat psikolojik bağımlılığın gelişmediği anlamına da gelmez. Toleransın ilk belirtisi efektif analjezi süresinin kısılmasıdır.

Toleransın gelişimini geciktirmek ve tolerans gelişen hastada etkili analjezi sağlamak için;

1. Opiatları non-opiatlarla kombine etmek,

2. Başka bir alternatif opiata geçip, opiatlar arası cross-tolerans tam olmadığından eşdeğer analjezik dozların yarısını vermek gereklidir.

9. Fizik bağımlılık geliştiği anlaşılmalı ve withdrawal sendromu önellenmelidir. Fizik bağımlılık kronik opiat kullanan hastalarda ilacın aniden kesilmesi veya opiat antagonisti verilmesi ile abtinans sendromu gelişmesi sonrası anlaşılır. Bu sendrom anksiyete, irritabilite, ateş basması, tükürük ve gözyaşı salgısı artışı, rinore, terleme, piloereksiyon, bulantı, kusma, abdominal kramplar ve uykusuzluk ile karakterizedir. Abstinans sendromunun gelişme süresi opiat ajanını yarı ömrü ile ilişkilidir. Morfin veya hidromorfon gibi yarı ömrü kısa ajanlarla 6-12 saatte başlayıp 24-72 saatte maksimuma ulaşırken, metadon ve lovorfanol gibi yarı ömrü uzun ajanlarla günler sonra ve daha az abartılı olarak ortaya çıkabilir. Abstinans sendromu kronik kullanılan opiatların yavaşça kesilmesi, örneğin önceki günlük dozun %25 azaltılması ile önlenir. Opiatların kesilmesi için kullanılan yöntem şöyledir; Önceki günlük toplam dozun dörtte biri ilk 2 gün bölünerek doze edilir ve 2 günde bir %25

azaltılır. Bu doz indirimli günlük total doz IM 10-15 mg Morfin veya eşdeğeri düzeyine gelene dek sürdürülür. Bu minimum dozdan 2 gün sonra analjezi sonlandırılır. Bu yöntemin bir alternatifi de oral Metadon'a geçerek (eşdeğer doz) ilk gün dörtte birini vermek ve anlatıldığı gibi devam etmektir.

10.Fizik ve psikolojik bağımlılık (Addiksiyon) karıştırılmamalıdır. Psikolojik bağımlılık veya addiksiyon, opiatların ağrı kesici özellikleri dışındaki ihtiyaçlar için sürekli olarak aşırı derecede arzulanması ile karakterize kompulsif bir ilaç kullanım paternidir. Hasta sürekli olarak ilacı arar, ilacın kullanımı ile çok ilgilidir.

Hernekadar günde birkaç kez opiat alımını 1 aydan fazla sürdüren hastaların çoğunluğunda bir derece tolerans ve fizik bağımlılık gelişse de elimizdeki bilgiler iatrojenik addiksiyon riskinin düşük olduğunu ve addiksiyon endişesinin akut ağrı ve kronik kanser ağrı tedavisinde ön plana gelmemesi gerektiğini göstermektedir. Tek başına ilaç kullanımı psikolojik bağımlılık gelişmesinde major rol oynamazken, diğer medikal, sosyal ve ekonomik faktörler daha önemli görülmektedir. Ayrıca fizik bağımlılık ve toleransın addiksiyon ile eşdeğer olmadığı hasta ve ekibe açıkça anlatılmalıdır.

II. Hastaların psikolojik durumu ile ilgilenilmelidir. Akut ağrılı hastada ankiyete görüldüğü ve bunun genellikle ağrının ilaçla tedavisi sonrası gerilediği bilinmektedir. Anksiyetenin sürdüğü durumlarda ise (Hastalığın tabiatı ile ilgili veya tanısız yöntemlerden çekinme sonucu) hastanın endişeleri dinlenip anlaşıldıktan sonra antianksiyete ajanlar (hidroksizin) denenebilir. Bazı tedirgin hastalarda ciddi akut ağrının sadece opiatlarla tedavisi hayal kırıklığı yaratabilir. Kanserli hastalarda anksiyete ve depresyon sıktır. Depresyon özellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde ön plana çıkar. Antidepresanlar daha iyi bir ruh hali yaratmak yanında uyku ve diyeti düzenleyerek ve bazı durumlarda ağrıyı azaltarak faydalı olmaktadır.

C. ANALJEZİK ADJUVANLARI

Bir dizi başka ajanlar, opiat ve aspirin benzeri ilaçların etkisini arttırmak, bazen bağımsız olarak analjezi sağlamak veya analjeziklerin yan etkilerini önelemek amacıyla kullanılmaktadır.

I.Trisiklik antidepresanlar. TAD (Amitriptilin, İmipramin, Desimipramin, Doksepin) Yapılan kontrollü çalışmalarda depresyon olsun veya olmasın bu ajanların nöropati ve postherpetik nevraljide ağrıyı hafiflettiği gösterilmiştir. Kontrollü çalışmalar ile ispatlanmasa da TAD ajanlar cerrahi travma, radyoterapi, kemoterapi veya malign sinir infiltrasyonu orijinli nöropatik ağrılarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Amitriptilin analjezik yönden en güçlü fakat potent antikolinerjik özelliklerinden dolayı (ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, deliryum) en kötü tolere edilen ajandır. Sedasyon ve ortostatik hipotansiyon da sık görülmekte ve opiatların eşliğinde kullanımı kısıtlamaktadır. Sedasyon ve antikolinerjik etkiler ön planda ise Doksepin'e ortostatik hipotansiyonu en aza indirmek için ise Nortriptilin'e geçmek gerekmektedir.

İlacın günlük dozunun yatarken uygulanması uykuyu sağlayıp, gündüz görülen yan etkileri azaltmakta, fakat nokturnal ortostatik hipotansiyon açısından dikkatli olmayı gerektirmektedir. TAD ajanların opiat analjezik etkileri antidepresan etkiden düşük dozlarda (Amitriptilin için 25-150 mg/gün) başlamaktadır. Hayvan deneylerinde TAD ajanların opiat analjezisini merkezi sinir sistemi snaplarında muhtemelen serotonin ve noradrenalin geri emiliminin blokajı ile potansiyelize ettiği gösterilmişse de bunun klinik uygulamadaki geçerliliği bilinmemektedir. Halen TAD ajanların akut ağrı tedavisinde kullanımı lehinde bir bulgu bulunmamaktadır.

2.Antihistaminikler. Hidroksizin antihistaminik etki yanında, analjezik, antiemetik ve orta derecede sedatif etki göstermektedir. Dozu 4-6 saatte bir IM veya PO 25-50 mg'dır. Akut ağrı veya kronik kanser ağrısı tedavisinde opioid analjezikleri destekleyici etkisinden dolayı özellikle tedirgin ve bulantılı hastalarda faydalıdır.

3.Benzodiazepinler. Akut ağrıya eşlik eden anksiyete ve adale spazmının tedavisinde etkilidir. Ayrıca antidepresanların endike olmadığı tekrarlayan anksiyete durumlarında kanserli hastalarda faydalıdır. Bu ajanların analjezik etkileri yoktur ve sedasyon ile solunum depresyonu yaptıklarından opiat dozunun azaltılması gereklidir. Bu nedenle benzodiazepinler uygun dozda analjeziklerin tedavi edemediği anksiyete varlığında önerilmektedir. Anksiyetenin kısa süreli tedavisinde Alprazolam başlangıç dozu 0.25-0.5 mg. tid, maksimum doz 1 mg. tid veya Lorazepam başlangıç dozu 1 mg. tid, maksimum doz 2 mg. tid kullanılabilir.

4.Kafein Uterus ağrıları, epizyotomi ağrısı, diş ve baş ağrısı ile diğer ağrı sendromlarında aspirin benzeri veya opiat ajanlarla beraber verildiğinde minimum 65 mg dozda analjeziyi arttırmaktadır. Günlük optimal doz bildirilmese de 100-200 mg/gün dozda iyi tolere edilmektedir.

5.Dekstroamfetamin. Postoperatif dönemde opiatlarla kombine edildiğinde additif analjezi sağlar. Kronik ağrılı kanserlilerde stimülan kullanımının bir diğer endikasyonu da opiatların sedatif etkisinin azaltılmasıdır.

6. Kortikosteroidler. Akut ağrı veya kronik kanser ağrısı tedavisinde

spesifik veya nonspesifik rolleri vardır. Direkt olarak bazı tümörleri erittiği gibi (Lenfoma), tümör veya sinir dokuda ödemi etkileyerek ağrılı sinir veya omurilik kompresyonunu azaltırlar.

Malignite şüpheli omurilik kompresyonunun acil yaklaşımında standart olarak kortikosteoid uygulanır. (Deksametazon 16-96 mg/gün veya eşdeğeri) Yüksek doz opiatların etkili olamadığı brakial veya lumbosakral pleksusun malign lezyonlarına bağlı ağrılarda 1-2 hafta kortikosteroid tedavisi (deksametazon 24 mg/gün veya eşdeğeri) faydalı olabilmektedir.

Terminal dönemdeki hastalarda kortikosteroidler ağrıyı azalttığı gibi, öforiye yol açıp işhamı açar ve bu durumda kronik etkileri gözardı edilebilir. Kronik kullanım şişmanlama, Cushing sendromu, proksimal myopati, psikoz (seyrek) ve NSAID ile kombine edildiğinde GİS kanaması riskinde artışa neden olur. Kortikosteroidlerin ani kesilmesi ağrıda alevlenmeye neden olabilir.

7.Fenotiyazinler.

(Metotrimprazin, Klorpromazin, Flufenazin, Proklorperazin) Metotrimprazin (Levoprome 10-20 mg sadece parenteral formu mevcut) dışında fenotiyazinler ağrıyı kesmediği gibi opiat analjezisini de potansiyelize etmezler.

Metotrimprazin opiatların konstipasyon ve solunum depresyonu etkilerini göstermez ve opiatlara tolerans gelişen hastalarda faydalı bir analjezik olabilir. Fakat ortostatik hipotansiyon ve sedasyon gibi kısıtlayıcı yan etkileri bulunmaktadır. Opiatlara bağlı bulantıyı önlemek için kullanılabilen fenotiyazinler opiatların hipotansif ve sedatif etkilerini arttıracığından dikkat edilmelidir. Uzayan kullanımda tardif diskinezi gelişebilir. Çocukların kronik veya yüksek doz fenotiyazin kullanımında özellikle okülogyrik kriz gibi ekstrapiramidal bulgular sık görüldüğünden bu ajanlar pediatrik hastada özel bir ilgi gerektirir ve beraberinde difenhidramin gibi bir anti-parkinson ajan verilmesi endike olabilir.

8. Antikonvülsanlar. (Fenitoin, Karbamazepin, Na Valproat, Klonezapam) Trigeminal, postherpetik, glossofaringeal ve post-travmatik nevralsji gibi periferik sinir sendromlarındaki kısa ağrılarda etkili olabilir. Kanser veya tedavisi ile oluşan sinir hasarlarında buna benzer "Tic-like" ağrılar görülebilir. İlk tercih edilecek ajanlar Karbamazepin (Tegretol) ve Klonezapam (Klonopin)dir.

d.VERİLMEMESİ GEREKEN AJANLAR

1.Barbütrat gibi sedatif hipnotik ajanların intrinsek analjezik

özellikleri bulunmayıp ağrı tedavisinde yeri yoktur. En sık kullanılan analjezikler barbitüratlar ile kombine olarak hazırlanmış olup dikkatle yazılmalıdır.

2. Kannabisoidler. THC'nin kontrollü klinik çalışmalarda analjezik özellikleri gösterilmiş olmasına rağmen disfori, yorgunluk, hipotansiyon ve bradikardi gibi yan etkileri nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır.

3. Lokal anestezi özelliği olan kokain'in kontrollü çalışmalarda opiatlarla kombine edildiğinde analjezik veya co-analjezik etkisi saptanamamıştır.

3. ANALJEZİK TEDAVİNİN DİĞER YÖNLERİ

a. PLASEBO. IM salın (veya başka bir plasebo) ile elde edilen analjezik etki ağrının ciddiyeti veya orijini ile ilgili faydalı bilgiler vermemektedir. Organik kaynaklı ağrısı olan birçok hasta plasebodan geçici olarak faydalanmaktadır. Plasebonun aldatici kullanımı veya placeboya cevabın yanlış değerlendirilmesi sonucu hastanın ağrı anamnezine güvensizlik engellenmelidir.

b. ÇOCUKLARDA AĞRI Yenidoğanlar dahil tüm çocukların ağrı duyduğu kabul edildiğinden, pediatrik hastalara cerrahi, postoperatif ve diğer ağrı türlerinde uygun tedavi yapılmalıdır. Yenidoğanlar hariç analjezik ajanların farmakolojisi erişkin ve çocuklarda benzer olup, çocuklarda da kronik yüksek doz opiat kullanımı ile tolerans gelişebilmektedir. Fakat ağrı tedavisinde opiat kullanılan preadolesan ve adolesan dönemdeki çocuklarda genel popülasyona oranla psikolojik bağımlılık (addiksiyon) gelişme riskinin fazla olduğuna dair deliller bulunmamaktadır.

Çocuklar oral tedavi almayı istemez, tekrarlanan SC veya IM enjeksiyonlardan korkar ve genellikle reddeder. Bu nedenle oral tedavi almayan veya almayacak çocukların çoğunluğunda IV yol kullanılmaktadır. Opiatların intermittan dozajı ile ağrı kontrolünün yapılamadığı durumlarda endike olan opioid infüzyonu SC veya IV yoldan verilmekte olup genellikle ağrısızlığı sağlamaktadır.

Postoperatif ağrı veya kanser ağrısı tedavisinde opiat analjezinin başlangıç dozu yaş ağırlık ve çocuğun önceki opiat deneyimi gözönüne alınarak ayarlanmalıdır. Bazı opiat ve non-opiat ajanların yaygın olarak denenmiş pediatrik doz rehberleri mevcut olup, en sık kullanılan ajanlar gösterilmiştir.

c. KANSER AĞRISINDA EROİN. Halen ağrı tedavisinde kullanılan opiatlara oranla Eroin'in bir üstünlüğü bulunmamaktadır. Eroin etkisini invivo

biyotransfermasyon ile morfin ve 6-asetil morfine dönüşerek göstermektedir.

d.YAŞLIDA ANALJEZİKLER. Analjeziklerin doz ayarlaması iyi yapıldığı takdirde yaşlılarda güvenle kullanılabilir. Örneğin belirli bir dozda TAD ajanların kan düzeyi yaşlıda gençlere oranla daha yüksek düzeydedir. Kısmen plazma eliminasyonunun uzamasına bağlı olarak yaşlılarda IM Morfin daha uzun analjezi sağlamaktadır. Ek olarak merkezi sinir sistemi hastalığı olanlar opiatlara duyarlı olup dozaj daha iyi titre edilmelidir.

4. KLİNİK YAKLAŞIMIN ÖZETİ

Akut ağrılı veya kronik kanser ağrılı hastaların ilaç tedavisi aşamalı bir klinik yaklaşım ile yapılmalıdır.

1.Mümkün olursa non-opioid bir ajan (Örn. Asetaminofen 650 mg. veya eşdeğeri) verilir. Hernekadar bu ajanlar yara ağrısı tedavisinde opiatlarla yarışabilir ise de acil postoperatif ağrı döneminde sadece oral preparatları bulunduğu için (Aspirin, asitaminofen ve endometazin rektal preparatları var) kullanılmamaktadır. Trombositopenik ve cerrahi hastalarda antitrombosit etkileri ve GİS toksisitesi nedeni ile Kolin Mg.Trisilikat ve asitaminofen dışındaki ajanların kullanımı kısıtlanmalıdır.

Non-opiatların tavan etkileri(Ceiling effect) vardır, örneğin bu aspirin ve asitaminofen için kabaca 1300 mg/dozdur. Dozu arttırmak analjezi süresini arttırabilir fakat peak etkiyi değiştirmez. Belli bir NSAID'a maksimum terapötik dozda cevap vermeyen hastalarda, çeşitli NSAID ajanlara değişen kişisel cevap nedeniyle başka bir NSAID denenebilir. Ibuprofen, ketoprofen, diflunisal ve naproksen gibi NSAI ajanlar aspirin ve asitaminofen gibi ajanlardan daha güçlü analjezik özelliklere sahiptir.

2. Ek analjezi gerekirse zayıf bir opiat örneğin kodein veya oksikodon eklenebilir.

3.Daha fazla analjezi istendiğinde güçlü bir opiat gereklidir. (Morfin, Hidromorfon, Levorfanol, Metadon) Morfin ve hidromorfon hızla elimine olur (yarı ömrü 2-3 saat) ve oksikodon ile kodein gibi en az 3-4 saatte bir verilmelidir. Levorfanol ve metadon yavaşça elimine olur, tekrarlanan dozlarda akümülyasyon görülür, 5-6 yarı ömür sonra kan düzeyi sabitlenir. (Levorfanol 2-3 gün, metadon 5-6 gün) Opiat dozu ağrı minimale inene veya kaybolana dek veya opiat yan etkileri sorun yaratana dek arttırılabilir.

4. Hasta kullandığı opiatın yan etkilerini tolere etmiyorsa doz azaltılabilir, semptomları giderici adjuvan bir ajan eklenir veya başka bir opiat ajana geçilir.

5.Kısa yarı ömürlü bir ajandan uzun yarı ömürlü başka bir ajana geçildiğinde 24 saat sonra dozda azaltma yapmak gerekebilir. Tedavinin ilk 3-5 gününde uzun yarı ömürlü ajan progresif olarak akümüle olacaktır. Zıt olarak kısa yarı ömürlü bir ajana geçildiğinde önceki ajanın elimine olduğu 12.saatten sonra doz artışına gerek duyulabilecektir.

6.Hastalar arasındaki kişisel farklılıklara dikkat etmek ve doz titresini maksimum etkiyi arayarak yapmak gereklidir. Birçok hasta optimal olmayan analjeziyi sessizce tolere edebileceğinden hastaya sık sık ağrısının durumu sorulmalıdır.

7. Analjeziyi artırmak ve yan etkileri azaltmak için analjezik adjuvanları kullanılmalıdır. Bazı antihistaminikler tedirgin ve bulantılı hastalarda faydalı olup analjeziyi de arttırmaktadır. Kafein ve amfetamin sedasyon ve sersemliği engellerken analjezi sağlamaktadır. TAD ile antikonvulzan ajanlar ise sinir hasarı ile ilişkili ağrılarda faydalı görülmektedir.

ÜLKEMİZDE ANALJEZİKLERİN DURUMU

Ülkemizde analjezik kullanımı ile ilgili çeşitli sorunlar bulunmaktadır. Bu sorunlar şu şekilde sıralanabilir:

1. Analjezik kullanım ilkelerinin yeterince bilinmemesi ve buna bağlı olarak yanlış ilaç kullanımı,

2.Özellikle opioid ilaçların yazılması ve bulunması ile ilgili sorunlar

3. Kanser ağrısı kontrolunda kullanılan tüm kuvvetli analjeziklerin ülkemizde bulunmaması.

1. Analjezik kullanım ilkelerinin bilinmemesi ve buna bağlı olarak yanlış ilaç kullanımı:

Analjezikler en sık kullanılan ilaçların başında gelmesine rağmen ne yazık ki en yanlış kullanılan ilaçlar arasındadır. Bunun temel nedenleri analjezik kullanım ilkelerinin gözardı edilmesidir. Yukarıda da belirtildiği gibi analjezik kullanım ilkeleri şu şekilde sıralanabilir:

1. Analjezik doz her hasta için ayrı ayrı saptanmalıdır.

2. Analjezikler belirli saat aralıkları ile düzenli olarak verilmelidir.

3. Analjezikler süre ve doz ayarlandıktan sonra ağrı başlamadan önce verilmelidir.

4. Tolerans ve adiksiyon birbiri ile karıştırılmamalıdır.

Analjezik kullanım ilkelerinin yaygınlaştırılması hem hekimlerin hem de eczacıların sorumluluğu altındadır. Hekim ve eczacılarımız her hastaya analjezikleri yazarken ya da verirken bu ilkeleri ayrıntılı olarak anlatmak zorundadırlar.

2. Opioidlerin bulunması ile ilgili sorunlar.

Ülkemiz opioid hammaddesini ihraç eden ülkelerin başında gelmesine rağmen hastalarımız ne yazık ki büyük zorluklarla karşı karşıyadır. Kırmızı yeşil reçete uygulaması yasadışı morfin kullanıcıları için büyük bir engel teşkil etmesine rağmen aynı engel opioid ilaçlara gereksinim duyan kanserli hastalar için de ortaya çıkmaktadır. Reçete başına doz kısıtlaması kanserli hasta ya da yakınlarının iki üç günde bir hastanelere başvurmasına neden olmakta ve büyük zorluklarla karşılaşmaktadırlar. Eczaneler üzerindeki yasal kısıtlamalar nedeni ile reçeteyi alsa bile bu kez morfini bulamama gerçeği ile karşılaşmaktadır. Hem eczacıların hem de hastaların kendi yönlerinden haklı olduğu düşünülebilir. Ancak ortada kalan kanser ağrısı ile can çekişen hastadır. Bu nedenle opioid reçete yazılımı ve ilaçların sağlanması ülkemiz insanları için ivedi bir sorun oluşturmaktadır. Bu sorun Tabip ve Eczacı Odalarının gündemine gelmelidir. Bizim önerimiz her ilin belirli merkezlerinde onkoloji ve ağrı kliniklerine morfin yazma yetkisinin verilmesi ve aynı şekilde belirli eczanelerin kontrol altında tutulmak şartıyla sınırsız morfin verebilme hakkına sahip olmasıdır.

3. Ülkemizde yeterli analjeziklerin bulunduğu söylenemez. İthal yoluna gidilen kuvvetli analjezikler de de hastanın alışı gücünün ötesinde bir fiyat sorunu ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak analjezikler ülkemiz ilaç politikasında önemli yer tutması gereken bir konuyu oluşturmaktadır. Ağrı konusunun bütün dünyada güncelleştiği ve Algoloji - Ağrı bilim dalının kurulmaya başladığı bir dönemde bu konu daha da önem kazanmaktadır. Ülkemiz ağrı konusunda Uluslararası tıp camiasında önemli bir yere sahiptir. Algoloji-Ağrı Derneği Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı bünyesinde ortadoğu ülkeleri sorumlusudur. Yeni kurulan Uluslararası Ağrı Akademisinin kurucu üyesidir. Algoloji bilim dalının ilk kurulduğu beş ülkeden birisidir.

Analjezikler konusunda İstanbul Eczacı Odası'nın düzenlediği bu toplantının ağrı çalışmaları konusunda önemli bir adım olduğu yadsınamaz bir gerçektir.

TABLO.1:OPIOİD ANALJEZİKLER

Drog	Ülkemizde bulunan preparatları*	Analjezik dozu (mg)	Analjezi süresi (saat)
Morfin	Morfin HCl amp.(10mg/ml)	10	4-5
Hidromorfon	---	1.5	4-5
Oksimorfon	---	1.5	3-5
Metadon	---	10	4-6
Meperidin	Alodan Gerat amp.(100mg/2ml)	60-100	2-6
Fentanil	(Dolantin)	0.2	1-1.5
Levorfanol	---	2-3	4-5
Kodein	---	30-60	3-4
Oksikodon	---	4.5	3-4
Dihidrokodein	---	16	3-4
Dekstropropoksifen	Doloksen kaps.(65 mg)	60-120	4-5
	Paljin draje (65 mg)		
Dekstromoramamid	Jetrium tabl.(5 mg)	5-10	4
	Jetrium amp.(5 mg/ml)		
Pentazosin	---	30-50	3-4
Nalbufin	---	0.5-1	3-6
Buprenorfin	---	0.3	4-8
Butorfanol	---	2	3-4

*Burada drogun tek başına bulunduğu preparat isimleri verilmiştir.

TABLO.2: OPIOİDLERE KARŞI TOLERANS GELİŞİMİ

Yüksek derecede	Orta şiddette	Çok az
Analjezi	Bradikardi	Miosis
Öfori, disfori		Konstipasyon
Sedasyon		Konvülsiyon
Solunum depresyonu		Antagonist etkileri
Antidiüresis		
Bulantı, kusma		
Öküsürük supresyonu		

TABLO 4

Drog grubu	1.Seçim drog	Seçenekler
Antipiretik analezjezikler	Aspirin	Parasetamol
Zayıf opioidler	Kodein	Dekstropropoksifen
Güçlü opioidler	Morfin	Metadon
		Petidin
		Buprenorfin
		Standardize opium
		Hidromorfon
		Levarfanol
Yardımcı droglar:		
Antikonvülsanlar	Karbamazepin	Fnitoin
Nöroleptikler	Proklorperazin	Klorpromazin
	Haloperidol	
Anksiyolitikler	Diazepam	
	Hidroksizin	
Antidepresanlar	Amitriptilin	
Kortikosteroidler	Prednisolon	Deksametazon

Bu droglar kullanılarak ağrıda basamak tedavisi uygulanabilir.

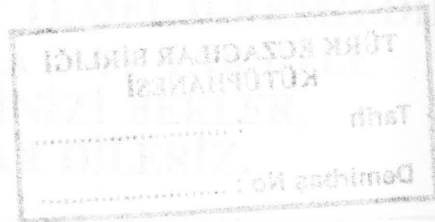
TABLO 3. ANTİPİRETİK ANALJEZİK-ANTIİNFLAMATUAR DROGLAR

Drog	Ülkemizde bulunan Preparatı	Analjezik dozu(mg)**	Plazma yarılanma ömrü(saat)
ASPIRİN	Aspirin, tabl.	625	14-6
	Ataspin tabl.		
	Babpyrin tabl.		
	Dispril tabl.		
	Opon tabl.		
	Minaspin dra.		
PARASETAMOL	Minoset tabl.	500	2
	Parol tabl.		
	Panadol tabl.		
	Paracetamol ped.elik.		
	Sifenol tabl.şur.		
	Termalgine tabl.		
	Parasedol tabl.elik.		
	Volgan tabl.ped.şur.		
DİPİRON	Novalgin, tabl.dam.amp.şup.	500	4-6
	Neolidon tabl.		
	Nova-plan tabl.		
FENİL BUTAZON	Butazolidin draje amp.supp.	-	2-4 gün
OKSİFENBUTAZON	Tanderil draje	-	1-2 gün
	Miyadril sup.	-	1-2 gün
DİKLOFENAK SOD.	Voltaren tabl.amp.sup.	-	1-2
	Miyadren tabl.		
IBUPROFEN	Artil draje	200	2-3
	Brufendraje		
	Dolven draje		

NAPROKSEN	Apranax tabl.	250	12
	Naprosyn tabl.sup.jel.		
	İnaprol tabl.		
	Napren tabl.sup.		
KETOPROFEN	Keto kapsül	25	2
	Ketofen kapsül		
	Keton kapsül		
	Ronum kapsül		
İNDOMETASİN	Endol kap.sup.	200	5
	Endomet kap.sup.		
	Endosetin kap.sup.		
	Romacid kap.sup.		
TOLMETİN	Romatol tablet	100-200	1
	Tolectin tablet		
FENAMİK ASİD	Fenamin kapsül	250	3
	Ponstan kapsül		
	Rolan kapsül		
FLUFENAMİK ASİD	Romafen kapsül	100	3
	PROKSİKAM		
	Piroksan kapsül		
	Belkan kapsül		
PROKUAZON	Biarison kap.sup.	200	

* Burada drogun tek başına bulunduğu preparat isimleri verilmiştir.

** Ağrı kesici olarak kullanılan sakıncalı olanların dozu verilmemiştir.



TABLO 3. ANTE

BASAMAK TEDAVİSİ

(arda)

a parasetamol veya vb.)

g her 4-6 saatte

300 mg her 4-6 saatte

(gramı aşmamalıdır)

II. BASAMAK (Orta şiddetli ağrılarda)

+ Zayıf opioid (Kodein veya dekstropropoksifen)

+ Antipiretik analjezik

± Yardımcı drog

Uygulama:

Kodeinin 30 mg'ı aspirinin 650 mg'ı ile eşit analjezik etkidedir.

30-130 mg kodein + 500 mg parasetamol her 4-6 saatte veya

30-130 mg kodein + 500 mg aspirin her 4-6 saatte veya

50-100 mg d.propoksifen + 250-500 mg aspirin her 4-6 saatte veya

50-100 mg d.propoksifen + 500 mg parasetamol her 4-6 saatte

III. BASAMAK (Çok şiddetli ağrılarda)

+ Güçlü opioid

± Antipiretik analjezik

± Yardımcı drog

Uygulama:

Morfin: Başlangıç dozu 5-10 mg/E her 4 saatte

gece dozu %25-50 artırılarak verilmelidir.

TÜRK ECZACILAR BİRLİĞİ
KÜTÜPHANESİ

Tarih :

Demirbaş No :



ERENLER

ÇELİK ve AHSAP BÜRO MOBİLYALARI SANAYİİ

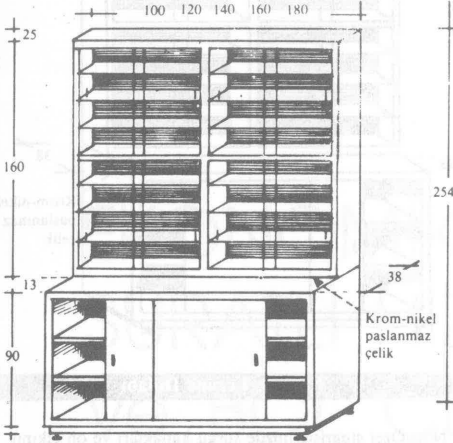
Yavuz Yüksel Erenler

“Aşağıdaki adres ve telefonlarımızla
irtibat kurunuz.

BAŞKA ŞUBEMİZ YOKTUR.”

MAĞAZA : Salihpaşa Cd. 20/A Yıldı İş Merkezi GAZİOSMANPAŞA - İST.
Telefon : 564 90 10 - 564 88 12

FABRİKA : Eski Edirne Asf. 237 SULTANÇİFTLİĞİ - İSTANBUL

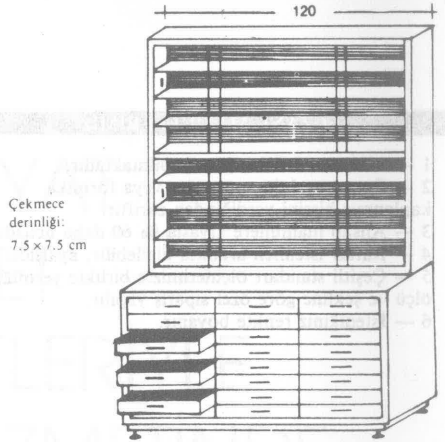


Komple Eczane Dolabı

Not: Özel siparişlerinizde sürgü kapakları ve ön çıkıntı
ahşap yapılabilir.

	Genişlik - Yükseklik
Raf camları: 7 mm	100 x 254 cm.
Kapak camları: 5 mm	120 x 254 cm.
Camla birlikte yürüyen özel rulman	140 x 254 cm.
Ebat alt: Derinlik 38 cm	150 x 254 cm.
Yükseklik: 94 cm	
Ebat üst: Derinlik 25 cm.	180 x 254 cm.
Yükseklik: 160 cm.	

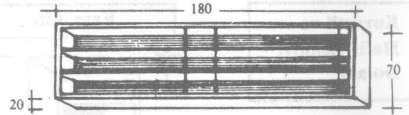
Optik Dolabı



Çekmece
derinliği:
7.5 x 7.5 cm

(Diğer ölçüler komple eczane dolabı ölçülerinin aynidir).

Laboratuvar (Prodü) Dolabı



**ECZACIYA HİZMET TEMEL İLKEMİZDİR
PEŞİN FİYATINA 5 AY TAKSİTLE
SİPARİŞLERİNİZİ BEKLER,
BAŞARILAR DİLERİZ.**

MC

Mor Çelik

Hasan MORKOYUN

AHŞAP VE
MADENİ MÖBLE

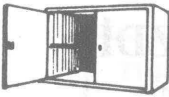
FB. Salihpasa Cad. No: 56 Gaziosmanpaşa-İST.
Tel: 578 13 14 - 578 70 83

ECZANE—HASTANE—BÜRO
OTEL—OKUL —OPTİK—MOTEL
PASTANE—EV MUTFAK —PORTATİF
RAF VE HER ÇEŞİT ÇELİK, AHŞAP EŞYA
İMALAT VE SATIŞI

ECZANE MAMULLERİMİZ

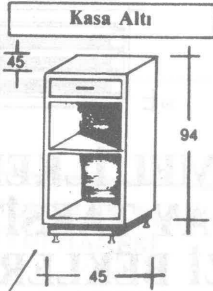
- 1 — 0.80 mm DKP saçtan yapılmaktadır.
- 2 — Fırın boyalıdır, polyester veya formika kaplanmış hissini verdiği için zariftir.
- 3 — Ahşap mamüllere kıyasla % 60 daha ucuzdur.
- 4 — Raflar istenilen aralıkta dizilebilir, ayarlıdır.
- 5 — Çeşitli standart ölçülerimizle birlikte yerinizin ölçü ve şekline göre özel sipariş yapılır.
- 6 — İsteddiğiniz renkte boyanır.

**Kuvvetli ve
Hafif Zehirler
Dolabı**



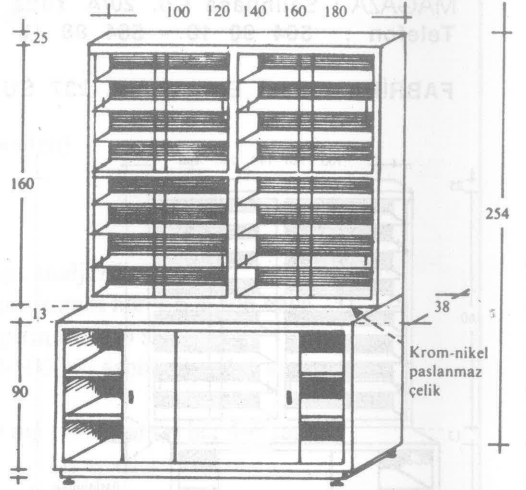
80 x 50 x 25

Toxique-Aseparer



Kasa Altı

Üstü paslanmaz çelik kaplıdır, kilitli bir çekmecesine ve ambalaj malzemesi için açık rafı vardır

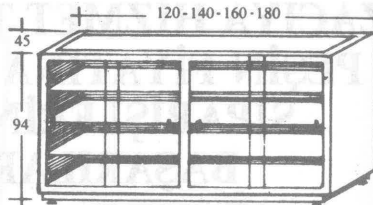


Komple Eczane Dolabı

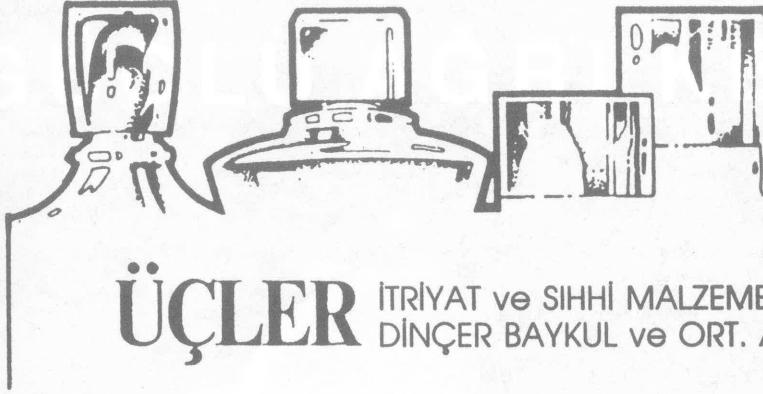
Not: Özel siparişlerinizde sürgü kapakları ve ön çıkıntı ahşap yapılabilmektedir.

	Genişlik - Yükseklik
Raf camları: 6 mm	100 x 254 cm.
Kapak camları: 4 mm	120 x 254 cm.
Camla birlikte yürüyen özel rulman	140 x 254 cm.
Ebat alt: Derinlik 38 cm	160 x 254 cm.
Yükseklik: 94 cm	
Ebat üst: Derinlik 25 cm.	180 x 254 cm.
Yükseklik: 160 cm.	

Eczane Bankosu



Genişlik - Yükseklik
94 x 180 x 45 cm
94 x 160 x 45 cm
94 x 140 x 45 cm
94 x 120 x 45 cm



ÜÇLER İTRİYAT ve SIHHİ MALZEME DEPOSU
DİNÇER BAYKUL ve ORT. ADI KOM. ŞTİ.

EKONOMİK FİYAT
SÜRATLİ HİZMET
ve BOL ÇEŞİTLERİYLE
ECZACININ HİZMETİNDE

Sofular Cad. Deynekçi Sok. No. 11 FATİH-İSTANBUL
Sipariş 521 71 78 - 521 71 88 - 521 93 03 Anadolu Yakası İrtibat: 356 74 11