

Kanser Ağrısı

Işık Aydınlı

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı Başkanı

Abstract

Cancer pain is a chronic pain syndrome including both medical and sociological problems. Cancer pain is related to tumor itself but also to the cancer-directed therapy or tumor disease. Success of treatment in cancer pain is due to the appropriate assessment of cancer patient by physicians and correct application of therapeutic guidelines. Systemic analgesic therapy provides adequate relief to 70-90 % of cancer pain patients and opioids are the main drugs. Interventional pain therapy is necessary for 10-30 % of cancer pain patients.

Ağrı, kanser hastasında yaşam kalitesini negatif etkileyen semptomların başında gelmekte ve hastada fiziksel-psikolojik-sosyolojik ikincil problemler yaratarak "total ağrı"ya neden olmaktadır (1). Hatta yalnız hastanın değil yakın çevresinin de negatif etkilenmesine yol açmaktadır. Dünyada 9.000.000'nun üzerinde kanser ağrılı hastanın var olduğu göz önünde tutulursa problemin sosyolojik boyutunun ne denli büyük olduğu tahmin edilebilir (2). Diğer taraftan kanser ağrısı %90-95 oranında kontrol edilebilen bir problem olmasına rağmen, gelişmiş ülkelerde dahi kanser ağrısının yeterli düzeyde kontrolü %50 oranında yapılabilmektedir. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde %10'a inmektedir. Kanser ağrısının kontrolsüz kalması pek çok sorunun daha da büyümesine neden olmaktadır. Bu özellikleri ile kanser ağrısı hem medikal ve hem de sosyolojik problemleri bir arada barındıran bir kronik ağrı sendromudur.

Kanser ağrısının yetersiz tedavi edilmesi hekime, hastaya ve bürokrasiye bağlı olabilmektedir. *Hekimin* hastayı yetersiz değerlendirmesi, ağrı tedavi yöntemleri hakkında yeterli bilgisinin olmaması ve opiofobi başarıyı sınırlayan en sık neden-

lerdir (3,4,5). Oysa hastayı genellikle ilk değerlendiren hekim olarak onkologlara bu konuda sorumluluk düşmektedir (6). Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim Dalı'nda yapılan bir çalışmanın ön sonuçlarına göre, polikliniğe başvuran kanserli hastaların %60,3'ünde ağrı olduğu ve ağrısı olan bu olguların %35'ine sorumlu onkoloji uzmanı tarafından analjezik başlanmadığı saptanmıştır (6). Yurt dışında da durum benzerdir. Bir üniversitenin onkoloji kliniğinde 12 hekimin sadece 3'ünün vizitlerinin %15'inde ağrıyı dokümente ettiği belirlenmiştir (7). *Hastaya* bağlı faktörler olarak, ağrının hekime tam olarak bildirilmemesi, analjeziklerin doğru kullanılmaması ve ekonomik problemler sayılabilir. *Bürokratik* zorluklar ise yalnız ülkemizde değil tüm dünyada ağrı tedavisinin başarısını engelleyen bir faktördür.

Epidemiyoloji

Her kanser hastasında ağrı olmamakla beraber, *olasılık* tümör tipine ve hastalığın evresine göre değişmektedir. Özofagus, kemik ve pankreas kanserinde ağrı oluşma olasılığı %80'nin üzerindeyken, lenfoma ve lösemide bu olasılık %50'lere düşmektedir (8). Hastalığın erken dö-

Tablo 1. Kanser hastasında tümöre bağlı kronik ağrı sendromları (10)

Nosiseptif ağrı sendromları

Kemik- eklem-yumuşak doku ağrı sendromları

Fokal metastaz veya kemik iliği ekspansiyonu
Kafa tabanı metastazları
Vertebra sendromları
Pelvis- kalça kemik yapı tümörleri
Eklem ve/veya yumuşak doku tümör invazyonu
Tümöre bağlı jinekometri

Viseral ağrı sendromları

Hepatik distansiyon sendromu
Retroperitoneal sendrom
Peritoneal karsinomatozis
Kronik intestinal obstrüksiyon
Pelvik-perineal ağrı
Kronik üreteral obstrüksiyon

Nöropatik ağrı sendromları

Periferik mononöropati-polinöropati
Pleksopati, servikal, brakial, lumbosakral, sakral)
Radikülopati
Epidural spinal kord basısı

Tablo 2. Kanser hastasında tümörün tedavisine bağlı kronik ağrı sendromları (10)

Nosiseptif Ağrı Sendromları

Ağrılı osteonekrozis (radyasyon veya steroid tedavi)
Ağrılı lenfödem
Ağrılı jinekometri
Kronik abdominal ağrı (intraperitoneal kemoterapi, radyoterapi)
Kronik pelvik ağrı (radyoterapi)

Nöropatik ağrı sendromları

Cerrahi

Postmastektomi sendromu
Posttorakotomi sendromu
Postnefektomi sendromu
Postradikal boyun diseksiyonu sendromu
Postamputasyon ağrı sendromu (güçük - fantom ağrısı)

Radyoterapi

Servikal, brakial, lumbosakral pleksusda fibrozis
Miyelopati
Polinöropati

Kemoterapi

Polinöropati

Tablo 3. Kanser hastasında akut ağrı sendromları (10)

Tümöre bağlı akut ağrı

Vertebral kollaps ve diğer patolojik fraktürler
İç boşluklu iç organların obstrüksiyonu/torsiyonu
İntrakranial hipertansiyona bağlı baş ağrısı
Tümör içine hemoraji

Tümörün tedavisine bağlı akut ağrı

Girişim

Diyagnostik girişimler

Lumbar ponksiyon sonrası baş ağrısı
Torasentez/Parasentez
Kemik iliği (Kİ) biyopsisi

Analjezik girişim

Spinal opioid hiperaljezi sendromu
Strontium-89 tedavisi

Terapötik girişim

Postoperatif ağrı
Kİ transplantasyonu sonrası oral mukozit, hepatopati

Kemoterapi

Mukozit
Periferik nöropati
İlaç ekstrasvazyonu
İntraperitoneal kemoterapi
İntratekal kemoterapi sonrası baş ağrısı
Nötropeniye bağlı yaygın ağrı
5-fluorourasil bağlı angina

İmmün tedavi

Artralji/miyalji

Radyoterapi

Cilt yanığı
Mukozit, Özofajit,
Enterit/Proktit
Meme kanserinde akut brakial pleksopati

Tümör hastalığı ile ilgili akut ağrı

Sepsise bağlı artralji/miyalji
Akut herpes zoster infeksiyonu

neminde %37 olan ağrı olasılığı, ileri evrede %60-90'a varmaktadır (9). Tümörün tipi ve hastalığın evresi yanında, kanser hastasında ağrı şikayetini etkileyen diğer faktörler, tümörün lokalizasyonu, metastaz derecesi ve hastanın ruh durumudur (korku-depresyon)(9).

Kanser Ağrı Sendromları

Kanser ağrı sendromları, ağrının fizyopatolojik kökenine (*nosiseptif ağrı sendromları / nöropatik ağrı sendromları*), tümör ile olan ilgisine ve zamansal özelliğine (akut-kronik) göre sınıflandırılabilir (Tablo 1,2,3)(9,10,11). Kanser hastasında akut ağrı tanısız ve terapötik girişimler sırasında yaşanırken, kronik ağrı genellikle doğrudan tümör ile ilişkilidir (11). Nonmalign kökenli kronik ağrılı hastaların aksine, kanser hastasında ikincil olarak gelişen psikolojik faktörlerin ağrıya katılımını yadsımamakla beraber, ağrı nedeninin birincil olarak organik kökenli olduğu, psikolojik olmadığı kabul edilir (8,12).

Grond ve ark.'nın 2.266 kanser hastasında yaptıkları prospektif çalışmada kronik kanser ağrısının nedeni dört ana grupta toplanmıştır. Dağılım aşağıda belirtilmiştir (13):

- *Tümöre bağlı (%85)*: Ağrıya duyarlı yapıların infiltrasyonu veya kompresyonu
- *Tümörün tedavisine bağlı (%17)*: Kemoterapi-radyoterapi- cerrahi sonucu
- *Tümör hastalığı ile ilgili (%9)*: Postherpetik nevralji, konstipasyon, dekubitus
- *Tümör dışı (%9)*: Migren, diyabetik nöropati

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, genelde kanser hastalarında ağrının nedeni tek bir etyolojiye dayanmamaktadır. Bir hastada aynı zamanda hem tümöre (osteosarkom), hem tümör tedavisine (mukozit) hem de tümör hastalığı ile ilişkili (dekubitus) ağrı bulunabilmektedir. Hastaların %30'unda bir, %39'unda iki, %31'inde üç veya daha fazla etyolojik faktör saptanmıştır.

Kanser Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi

Kanser hastasında etkin ağrı tedavisi *hastalığın, ağrının ve hastanın* iyi değerlendirilmesine bağlıdır. Değerlendirmeye onkolojik ve ağrı anamnezi alınarak başlanmalıdır. Fizik muayene, laboratuvar – radyolojik tetkikler anamnezi tamamlayıcı unsurlardır.

Hastalık

Hastalığın primer odağı, evresi, planlanan/uygulanmış olan anti-kanser tedavi, yol açtığı diğer semptomlar (enfeksiyon, bulantı, kusma vb.) sorgulanmalıdır.

Tablo 4. Kanser ağrısının kontrolünde risk faktörü belirlemesi (14)

Prognostig faktör	Varlığı
Nöropatik ağrı	Evet/Hayır
Anlık ağrı	Evet/Hayır
Somatizasyon	Evet/ Hayır
Hızlı gelişen opioid toleransı	Evet/Hayır
Alkol-madde bağımlılığı anamnezi	Evet/Hayır

Derece I : Tüm katogorilerde "hayır" = İyi prognoz
Derece II: Bir veya daha fazla "evet" = Kötü prognoz

Tablo 5. Kanser hastasında performans skalası (15)

Düzye 0	Tam aktif
Düzye 1	Hafif fiziksel aktivitelerde kısıtlı Hafif işlerde (ev/iş) başarılı
Düzye 2	Hareket edebilir ve kendine bakabilir İşini yapamaz
Düzye 3	Sadece sınırlı olarak kendine bakabilir Uyanık olduğu saatlerin %50'sinden fazlasında yatağa/sandalyeye bağlıdır
Düzye 4	Kendi hiçbir işini yapamaz Yatağa/sandalyeye tam bağımlı
Düzye 5	Ölüm

Hasta

Tanısı, tedavisi ve ağrısı ile baş etmeye çalışan kanser hastasının psikolojik olarak büyük ölçüde tedirgin olduğu gerçektir. Kanser hastalarının %25'inde sekonder depresyon bulunmaktadır (9). Ağrının varlığı bu durumu tetikleyen en önemli faktördür. Hastanın işi, eğitim düzeyi, ekonomik durumu öğrenilmeli, ayrıca, yakın ve sosyal çevresi ile ilişkileri, ailenin ve kendisinin tedaviye katılımları gözlenmelidir. Hastada başka bir hastalığının olup olmadığı (diyabet, renal yetersizlik, hipertansiyon), aldığı ilaçlar, analjeziklere cevapta zorluk oluşturabilecek risk faktörlerinin varlığı sorgulanmalıdır (Tablo 4) (14).

Ağrının hastanın yaşamında neleri etkilediği belirlenmelidir. Uykusunun, aktivite düzeyinin ne düzeyde etkilendiği saptanmalıdır. Aktivite düzeyi performans ölçütlerinin yardımı ile belirlenebilir (Tablo 5) (15).

Hastanın durumunu genel olarak değerlendirmede, kanser hastalarına özgü olarak geliştirilen çok boyutlu ölçütlerden faydalanılabilir. Bu amaçla kullanılan ölçütler "kısa ağrı sorgulaması (Brief Pain Inventory-BPI) veya Edmonton semptom değerlendirme sistemidir (Edmonton Symptom Assessment System-ESAS). Bu ölçütlerde hastanın ağrısı, aktivitesi, iştahı, uykusu, depresyonu, korkusu, bulantısı gibi olası problemleri en iyi-en kötü arasında sayısal olarak (0-10) değerlendirilmektedir (16).

Ağrı

Kanser hastasında ağrı zaman içinde değişim gösterebilir, birden fazla nedene bağlı olabilir, hafif olabildiği gibi çok şiddetli seyredebilir, aynı anda vücudun çeşitli bölgelerinde ve farklı patofizyolojik kökenlerde olabilir ve bu farklı kökene bağlı olarak çeşitli niteliklerde tanımlanabilir. Ağrının özellikleri, ağrının tanısının konmasında ve tedavinin planlanmasında en önemli unsurlardır. Kanser hastasında ağrının lokalizasyonu, şiddeti, günlük seyri, azaltan arttıran faktörleri ve niteliği ayrı ayrı sorgulanmalıdır.

Ağrının seyri

Kanser hastasında ağrı sürekli ve/veya aralıklı olabildiği gibi, ani başlayan, kısa/uzun sürebi- len artışlar da görülebilir. Aralıklı gelen ağrı, bir aktiviteye bağlı olarak meydana geldiği gibi (*aktivite ağrısı- incident pain*), spontan da olur (*ani alevlenme-breakthrough pain*). *Aktivite ağrısı*, yutma, defekasyon, miksiyon, kıpırdanma sırasında olur ve aktivite bitince ağrı da biter. *Spontan ani alevlenmenin* ise ne zaman olacağı belirli değildir. Kramp gibi, batıcı nitelikte tanımlanır. Ani ağrı artışları kanser hastaların 2/3'ünde görülür (10,17). Kontrolü zordur. Kanser hastasının ağrı tedavisinde saatlik analjezik uygulanmasına ilave olarak lüzum halinde analjezik alınımına izin verilmesini doğru ve haklı kılan tek nedendir.

Ağrının lokalizasyonu

Ağrı, kanser hastasında tek bir bölgede olabildiği gibi birden fazla bölgede veya yaygın olabilir. Uzak metastaz yapan tümörler bir çok bölgede ağrı yapabilirler. Farklı bölgelerdeki ağrılar farklı etyolojiye, farklı patofizyolojik kökene bağlı olabilir ve farklı şiddette seyredebilir. Bu nedenle her bölgedeki ağrıyı ayrı ayrı değerlendirmek gerekir. Ağrının lokalizasyonu (birincil yeri ve yayılımı) ağrı kökeni hakkında kıymetli bilgi verir.

Ağrının şiddeti

Organizmada duyuşal olduğu kadar duygusal olarak da yaşanan ağrı hissi, immun supresyon nedeni ile endojen analjezi sistemi zayıflamış olan kanser hastasında oldukça şiddetli olarak değerlendirilir. Subjektif ve kişiye özgü olan ağrı hissini şiddetinin belirlenmesinde altın standart, hastanın kendi değerlendirmesidir (10).

Ağrının şiddetinin ölçümü için görsel (visual analogue scale-VAS), sayısal (numerical analogue scale-NRS) veya sözel (verbal analogue scale-VRS) ölçütler kullanılır (Şekil 1) (9). Bu ölçütler tek boyutlu olup, ağrının duyuşal

boyutunu belirlemede yardımcı olurlar. İlk görüşmede ağrı şiddetinin ölçülmesi hastaya mutlaka öğretilmelidir. Tedavinin başarısının izlenmesinde hekime bilgi verecek en önemli kriterdir.

Ağrının patofizyolojik kökeni

Kanser ağrısı patofizyolojik olarak nosiseptif ve/veya nöropatik kökenli olabilir (5,10). Lezyon sensoryal sistemi ucundan uyarırsa oluşan ağrı *nosiseptif ağrıdır*. Bu tip ağrıda sensoryal sinir sistemi intaktır. Lezyon somatik doku -yumuşak doku ve kemik tümörleri- (somatik nosiseptif ağrı) veya viseral doku - karaciğer, pankreas, mide, kolon tümörleri - (viseral nosiseptif ağrı) kaynaklı olabilir. Somatik ağrı; topoğrafiye uygun olarak çok iyi lokalize edilir, sızlama, zonklama ve batıcı nitelikte tanımlanır, hareketle artış gösterir. Viseral ağrı multisegmental olduğu için yaygındır, çok iyi lokalize edilemeyebilir. Künt, burulur gibi ve keskin olarak tanımlanır. Uzak bölgelere yansiyabilir (lezyonun diyafragmayı uyarması sonucu omuzda ağrı duyulması gibi). *Nöropatik ağrı* tümörün sensoryal nöronu doğrudan hasarlanması sonucu oluşur. Periferik (pleksopati, radkülopati) veya santral (spinal tümör) düzeyde olabilir. Ağrı lokalizasyonu hasarlanmış sinirin inervasyon alanına uyar. Yanıcı, iğneler batır gibi, ara sıra oluşan birkaç saniye süren çok şiddetli çakar tarzda tanımlanır. Motor ve sensoryal defisit eşlik edebilir.

Kanser hastasında nosiseptif ağrı ile nöropatik ağrı bir arada bulunabilir. Jinekolojik tümörün pleksus lumbosakralise basısı, pankreas tümörünün pleksus brakialise basısı örneklerinde olduğu gibi.

Kanser Ağrısının Tedavisi

Günümüz anlayışına göre kanser ağrısının tedavisi etik zorunluluk olup, onkoloji-algoloji-hasta ve hasta yakınlarının sıkı işbirliğini gerektirir. Antikanser tedavi, semptomatik ağrı kontrolü, rehabilitasyon ve psikiyatrik destek kanser ağrısı olan hastanın tedavisinin esas unsurlarıdır (Tablo 6).

Erken dönemde birincil olan nedene yönelik tedavidir (kemoterapi, radyoterapi, infeksiyon varlığında antibiyotik tedavi). *İleri evrede* ise yaşam süresinden çok, yaşam kalitesi ön planda olduğu için, birincil olan ağrı dahil diğer semptomların (infeksiyon, kusma vb.) kontrolüdür. Erken dönem tümörlerinde antineoplastik tedavi ile ağrının gerilemesi %75 oranında olasıdır (18). Burada üzerinde özenle durulması gereken, ağrılı hastada nedene yönelik tedavisi süregelirken farmakolojik ağrı kontrolünün de paralel olarak yapılmasıdır. Dikkat edilmesi gereken, bu dönemde desktrüktif (özellikle santral desktrüsyondan) girişimlerden kaçınılmasıdır.

Kanserli hastada ağrı tedavisi hastalığın dinamiğine uyumlu olarak yürütülmelidir. Gerekli olduğunda daha etkin bir ilaca veya yöntemle geçilerek ağrı kontrolü sağlanmalıdır. Ağrı tedavi planı hastalığın her döneminde belirli kurallar çerçevesinde kişiye özgü olarak yapılmalıdır. Esas olan en basit, en az invaziv, risk/fayda oranı en düşük yöntemle öncelik tanımadır. Bunun için tedavide basamaklandırılma yapılmıştır. Öncelikle uygulanması gereken sistemik farmakolojik tedavidir. Sistemik tedavi yetersiz olduğunda veya tolere edilemeyen yan etkiler olduğunda girişimsel yöntemler gündeme gelir. Kanser hastalarında girişimsel yöntemlerin gereklilik olasılığı %10-30'dur. Girişimsel yöntemlerin uy-

Görsel ölçüt	
Ağrı yok	Dayanılmaz ağrı
Sayısal Ölçüt	
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	
Ağrı yok	Dayanılmaz ağrı
Görsel ölçüt	
Yok - Hafif - Orta şiddette - Şiddetli - Dayanılmaz	

Şekil 1. Ağrı şiddeti belirleme ölçütleri (9).

Tablo 6. Kanser hastasında semptomatik ağrı tedavi yöntemleri

Noninvaziv yöntemler

Sistemik farmakolojik analjezi

Oral, transdermal, sublingual, transmukozal, rektal, subkutan, intravenöz

Nonfarmakolojik yöntemler

Psikolojik, fiziksel

İnvaziv yöntemler

Nondestrüktif

Rejyonel analjezi (spinal analjezi, pleksus analjezisi)

Dekstrüktif

Nörolitik bloklar
Radyofrekans termokoagülasyon
Açık cerrahi

gulanması için; ağrının lokalize olması, hastada koagülopati-sepsis-girişim yerinde infeksiyon olmaması, hastanın genel durumunun uygulanacak girişimi tolere edebilecek düzeyde olması, uygulayacak hekimin yeterli düzeyde deneyime sahip olması, hasta ve hasta yakınının onamı gibi koşullar gereklidir. Girişimsel yöntemler arasında nondesktrüktif yöntemlere öncelik tanınmalıdır. Sadece periferik desktrüksiyonlar, ağrı klinisyeni tarafından hastaya özgü olarak, hastanın risk/fayda oranını altüst etmeden sıralamada atlama yapılarak ilaç tüketimini azaltmak amacı ile öne çekilebilir (Şekil 2) (15).

Kanser ağrı tedavisinde hedef, en az yan etki ile istirahat ve harekette ağrısızlık, ağrı ile bölünmeyen uyku ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Hastalar genelde VAS<2-3 ile yetindiklerini ifade ederler.

Sistemik farmakolojik tedavi

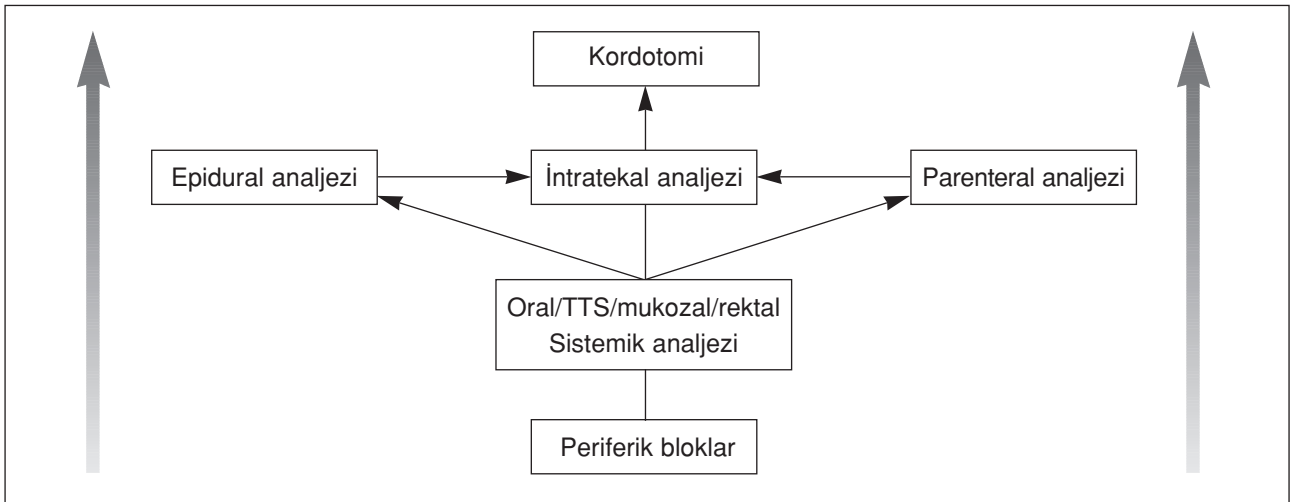
Kanser ağrı tedavisinin esası analjezik kullanımına dayanır. Analjezikler nonopioidler, opioidler ve adjuvanlar olmak üzere üç ana grupta toplanır.

Nonopioid analjezikler

Analjezik tedavi merdiveninin ilk basamağında tek başlarına, diğer basamakların da tümünde tamamlayıcı olarak yer alırlar (19). Tavan değeri olan, bağımlılık yapmayan analjeziklerdir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve asit yapıda olmayan antipiretik nonopioid analjezikler olarak iki alt gruba ayrılırlar. Her iki alt grup üyeleri birbirleri ile birlikte uygulanabilir. Ancak alt grup üyelerini kendi aralarında kombine edilmesi doğru değildir.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) analjezik etkilerini, periferde ve santralde prostaglandin sentezini siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek gösterirler (20). Ayrıca ke-



Şekil 2. Kanser ağrısının tedavisinde algoritma (15)

mik tümörlerinin büyümesini inhibe ettikleri de ileri sürülmektedir (21). Bu ilaç grubunun etkisi kişiye özgüdür. Ciddi yan etkilerine (peptik ülser, koagülopati, renal disfonksiyon) rağmen kanser hastaları normal günlük dozun 1.5-2 katını iyi tolere ederler. Düzenli uygulanan hastalarda uygulamaya eş zamanlı olarak peptik ülser profilaksisi yapılmalı ve gaitada gizli kan, idrarda protein ve plazma kreatin değerleri aylık kontrol edilmelidir. Doza ve kullanım süresine göre özellikle yaşlılarda, steroid ve antikoagülan tedavi alanlarda yan etki olasılığı artar. Yeni çıkan COX 2 inhibitörlerinin (rofecoxib, celecoxib) gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri hariç diğer sistem yan etkileri aynıdır (15, 20). Bu nedenle COX 2 inhibitörleri kullanırken de dikkatli olmakta yarar vardır.

Yan etkileri ciddi boyutlarda olan NSAİİ'lerin salt analjezik olarak kullanılmaları doğru değildir. Bir NSAİİ, antiinflamatuvar etki isteniyorsa tedavi programına alınmalıdır. Kemik tümörlerinde ağrı tedavisinin başarısına büyük ölçüde katkıda bulunur.

Nonasit yapıda antipiretik nonopioid analjezikler

Bu grubun üyeleri parasetamol ve metamizoldür. Etkilerinin santral düzeyde olduğu bilinmektedir (22, 23). Çok kısa süre önce, etkilerini santral yerleşimli yeni bir COX enzimi olan COX 3 enzimini inhibe ederek gösterdikleri ileri sürülmüştür (24). Antiinflamatuvar ve antikoagülasyon etkileri yoktur (23). *Parasetamol* çok yaygın kullanılmasına rağmen çok masum bir analjezik değildir. Karaciğer toksisitesi mümkündür. Özellikle karaciğer hastalığı olanlarda ve kronik alkol kullananlarda terapötik dozlarda dahi (<2g/gün) hepatotoksik etki yapabilir (20). *Metamizol* bazı ülkelerde kullanımı yasak olmasına karşın pek çok ülkede de yaygın olarak kullanılmaktadır. Parasetamolden daha güçlüdür. Spazmolitik etkiye sahip tek nonopioiddir. Kemik ve batin tümörlerinde çok işe yarar. Direkt organ toksisite-

si yoktur. Yasaklanmasına neden olan yan etkileri agranülositoz, ani derin hipotansiyon ve şoktur. Agranülositoz olasılığı 1/1 000 000 olup geri dönüşümlüdür. Ani hipotansiyon ve şok, hızlı enjeksiyonda meydana gelebilir. Parenteral uygulamada oluşabilen bu komplikasyonun önüne geçebilmek için, prensip olarak metamizol 1g/100ml/30 dakika sürede intravenöz (İV) olarak uygulanmalıdır. Metamizol, güçlü analjezik, antipiretik ve spazmolitik etkisi ile, yan etkilerinin önlenebilir oluşu ile ve trombositlere, karaciğere, böbreğe etkisinin olmayışı ile ağrı tedavisinde çok özel yere sahiptir (22,23).

Opioid analjezikler

Kanser ağrısının farmakolojik tedavisinin temelini oluştururlar. Opioid tedavinin başarısı reçete eden hekimin deneyimine bağlıdır (21). Opioidlerle tedavi, belirli kurallar ile uygulanmak zorundadır. Dünya Sağlık Örgütü-WHO'nun 1986'da yayınladığı uygulama prensipleri en son olarak 2002'de European Association for Palliative Care- EAPC tarafından güncelleştirilmiştir (19,25).

Genelde kullanılanlar saf agonist opioidlerdir (zayıf etkili: kodein, tramadol; kuvvetli etkili: morfin, fentanil, oksikodon, oksimorfon, hidromorfon, metadon, heroin)(20). Kanser ağrı tedavisinde kullanılmak üzere ülkemizde sınırlı sayıda opioid analjezik bulunmaktadır (tramadol,kodein,morfin,fentanil). Kanser ağrı tedavisinde parsiyel agonist (buprenorfin) tavan değeri olduğu için tercih edilmez. Bir diğer tercih edilmeyen opioid meperidindir. Saf agonist meperidinin, merkezi sinir sistemine (MSS) toksik etkisi olan uzun yarılanma ömürlü metaboliti, kısa etki süresi ve hemodinamik etkileri nedeni ile kanser ağrısında yeri yoktur.

Tramadol, zayıf opioid agonist etkisinin yanında serotonin ve noradrenalinin geri alınımını inhibe eden etkiye de sahiptir. Böylece endojen analjezi sisteminin santral olarak hem opioid agonist mekanizma ile, hem serotonin - norad-

renalin sistemlerine etkisi ile potansiyelize etmektedir (26, 27). Opioid analjezik etkinlik ana molekülün tek aktif metaboliti olan M1 metaboliti ile sağlanır. CYP2D6 enzim defisiti olanlarda M1 metaboliti oluşturulmadığından analjezik etkinlik azalır (28). İstenmeyen etkileri, diğer opioidlerden daha azdır (29). Sıklıkla görülen yan etkileri bulantı, baş dönmesi ve sersemlik hissidir. Tavan değeri 400 mg'dir. Oral kullanımda günde 50-100 mg kapsül veya damla 4-6 saatte veya 100-200 mg uzun salınlımlı tabletleri 8-12 saat ara ile alınabilir.

Kodein, zayıf etkili saf opioid agonisttir. Morfine dönüşerek analjezik etki gösterir. Gücü morfinin 1/10'u kadardır. CYP2D6 enzim defisiti olanlarda morfine dönüşemediği için etkisi azalır veya olmaz (30). Ülkemizde hazır preparatı bulunmamaktadır. Şurup veya kaşe şeklinde hazırlanabilir. Tavan değeri vardır. 10-80 mg kodein 4-6 saat ara ile verilebilir.

Fentanil, güçlü, yarı sentetik, saf opioid agonisttir (15,31). Ülkemizde transdermal şekli 25-50-75-100 µg/saat dozlarında mevcuttur (transdermal terapötik sistem-TTS). İlk uygulamada 12-24 saat sonra analjezik etki kendini gösterir. Cildin üst tabakalarında depolanır ve sistemik dolaşıma geçer. Plazma seviyesi 48-72 saat sabit kalır. Tedavinin devamı için ara vermeden sistem yenilenmelidir. Sistem tamamen uzaklaştırıldıktan sonra plazma fentanil seviyesi 17 saat sonra %50 oranında düşer. Bunun klinik önemi, doz hasta için fazla olduğunda, sistem uzaklaştırılsa bile, istenmeyen etkilerin süregelmesidir ! Yüksek ateş sistemin absorpsiyon hızını arttırabilir ve yüksek plazma seviyesine sebep olabilir. 48-72 saat stabil doz sağladığı için ani ağrı artışlarında yetersiz kalır. Bu eksiği nedeni ile geliştirilen hızlı ve kısa etkili oral transmukozal şekli ülkemizde bulunmamaktadır. Biz kliniğimizde bu desteği subkutan (SK) düşük doz morfin ile yapmaktayız. TTS fentanilin avantajları, yan etkilerinin morfine göre daha az olması ve oral ala-

mayan hastalarda non invaziv tedaviyi mümkün kılmasıdır. Buna karşın doz ayarının zaman alması ve pahalı olması düşündürücüdür.

Morfin, ağrı tedavisinde altın standarttır. En güçlü saf opioid agonisttir. En önemli avantajları, tavan değerinin olmaması ve ucuz olmasıdır. Uygulama dozunu sınırlayan yan etkilerin görülmesidir. Ülkemizde sadece uzun salınlımlı preparatları (10-30-60-90 mg/8-12 saat etkin) ve ampul (SK uygulamada 10-20 mg'ın yarılanma ömrü 4 saat) şekli mevcuttur. Oral morfin GİS'den (ince barsak proksimalinden) iyi absorbe edilir. Ancak yüksek oranda ilk geçiş metabolizmasına sahip olması nedeni ile biyoyararlanımı, parenteral morfine göre düşüktür. Esas olarak karaciğerde, kısmen de diğer organlarda metabolize edilir. Karaciğer yetersizliğinde metabolizasyonun etkilenmesi çok belirgin değildir. Ancak çok ağır yetersizlikte doz azaltılması gerekir. İki ana metaboliti vardır. Morfin-3-glukronid (M3G) ve morfin-6-glukronid (M6G). M6G opioid reseptöre bağlanırken, M3G bağlanmaz. Analjezik etkinlikten ve opioid aktiviteye bağlı bir dizi istenmeyen yan etkilerden sorumlu olan M6G'dir. Renal olarak atılır. Bu nedenle renal fonksiyon morfinin dozunun ayarlanmasında ilk sırada dikkat edilecek hususdur. M3G ise henüz tam anlaşılammıştır. Yüksek doz morfinde görülen myoklonusun nedeni olduğu ileri sürülmektedir (15,30,31).

Opioid uygulama kuralları

Uygun opioid seçimi

Basamak prensibine göre ağrı şiddeti dikkate alınarak yapılmalıdır (Şekil 3). I. basamakta yer alan nonopioid ve adjuvan analjezik ile yeterli etki sağlanamıyorsa, bu kombinasyona bir zayıf opioid ilave edilmelidir (tramadol veya kodein)(II.basamak). Tavan değeri olan zayıf opioidler ile ağrı tedavisinin kontrolü kalitatif ve kantitatif olarak (farmakolojik etki süresinde en az yan etki ile VAS<3) yeterli düzeyde yapılamıyorsa, tedavi planına zayıf opioid yerine kuvvetli

opioid (morfin veya fentanil) alınması gündeme gelir (19).

Uygulama yolu seçimi

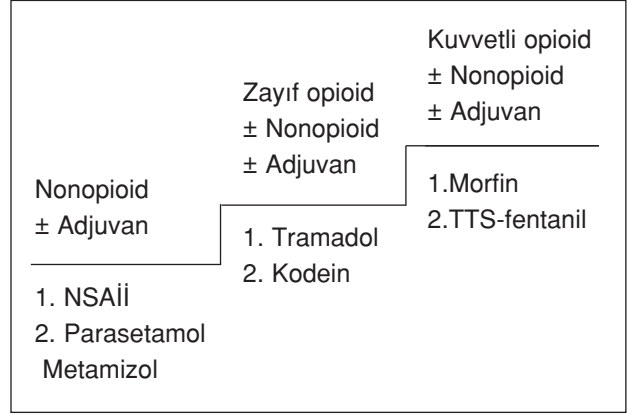
Noninvaziv yol (oral/transdermal) uygulama yolu olarak daima ilk sırada yer almalıdır. Transdermal uygulama hasta oral alamıyorsa veya oral morfin ile yan etkiler yaşam kalitesini negatif etkiliyorsa gündeme gelmelidir.

Sistemik tedavide invaziv olarak nitelenen parenteral yol (subkutan-SK ve İntravenöz-İV) genelde doz titrasyonu yapmak üzere tedavi başlangıcında veya yutma güçlüğü / absorpsiyon problemi olan hastalarda idame tedavisi için kullanılır. Farmakokinetik olarak SK ve İV yol özdeş kabul edilir (20). Ev tedavisi için tercih edilen yol daha pratik olması nedeni ile SK uygulamadır. Kol veya infraklaviküler bölgeye yerleştirilen 24-27 G kanül ile SK uygulamanın devamlılığı sağlanabilir. Kanül yeri ortalama haftada bir değiştirilmelidir. Devamlı uygulanabildiği gibi, aralıklı bolus enjeksiyonlar veya hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile uygulanabilir. İV uygulamada tercih edilen yöntem HKA'dır.

Oral tedaviden parenteral tedaviye geçişte özdeş dozların bulunması gerekir. Genelde günlük oral morfin dozu, günlük parenteral morfin dozun 3 mislidir (örnek: morfin, oral 30 mg/gün = SK 10 mg/gün). TTS fentanil dozu, parenteral morfin dozunun 2 mislidir, örnek: fentanil 100 µg/saat = İV 50 mg morfin). Uygulama yolu değişim dönemleri klinikte eksik veya fazla doz uygulamalarının en sık yaşandığı dönemlerdir. Herhangi bir istenmeyen vital yan etkinin (solunum depresyonu) oluşma riskini en aza indirmek için hesaplanan dozun altında başlamak tedbirlik olur.

Uygulama programı ve kişiye özgü dozun belirlenmesi

Opioidler saate göre düzgün zaman aralıkları ile ve gerektiğçe (ani artan ağrı) ilave doz ve



Şekil 3. "Dünya Sağlık Örgütü" analjezik basamak prensibi (19)

rilerek kullanılmalıdır. Gün içinde 3-4'den fazla ilave opioid uygulanmasının gerektiği durumlarda temel tedavi dozu %30-50 oranında arttırılmadır (20). Her doz arttırılma gereksiniminde, toleransdan önce hastalıkta ilerleme, farmakokinetikte değişim veya psikolojik problemlerin katılımının olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Opioidler ile tedaviye daima düşük doz ile başlanmalı, etki-yan etki kontrolü yapılarak gerekli doza çıkılmalıdır. Çok şiddetli ağrıda acil çözüm, analjezi sağlanıncaya kadar 30 dakika aralarla tekrar etmek üzere 5-10 mg SK bolus enjeksiyonlar veya İV HKA yöntemi uygulanmasıdır. Bu tip bir uygulama 24-48 saat içinde günlük opioid tüketiminin belirlenmesinde çok net bilgi verecektir.

Yan etki tedavisi

Opioidlerle tedavide başarı, yan etkilerle baş etmeye bağlıdır. Opioid tedavide görülen yan etkiler Tablo 7'de belirtilmiştir. Yan etkiler doza bağlı, opioide bağlı, uygulama yoluna ve hastaya bağlı olabilir (20). *Doza bağlı* olarak genellikle MSS yan etkileri görülür. Bir çoğuna kısa sürede tolerans gelişir. Uzun süre opioid kullananlarda sedasyon ve solunum depresyonundan ziyade, myoklonus ve delirium gibi nöroeksitatar yan etkilerin oluşma riski daha yüksektir. GİS yan etkilerinden bulantı ve kusma kısmen doz

ile ilişkilidir. Tedavi başlangıcında görülür. Doz ile ilişkisi çok zayıf olan konstipasyon, oral morfin alan hemen hemen her hastada laksatif verilmesini gerekli kılar. Genellikle *opioidlerin tümü* az veya çok benzer yan etkilere sahiptir. Ancak meperidin konvülsiyon etkisi ile diğerlerinden ayrılır ve kronik ağrının tedavisinde yeri yoktur! Yan etki olasılığı en yüksek olan *uygulama yolu* oral uygulamadır. TTS ve SK uygulamalar oral yola göre daha az yan etkiye neden olurlar. Opioidlerin *yan etkilerine hassasiyet*, kişisel genetik farklılığa bağlı olarak değişim gösterebilir. Bunun dışında hastanın özel koşulları (yaş, renal yetersizlik, MSS'de patoloji, dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, sepsis, benzodiazepin-trisiklik antidepressanlar, steroid) yan etki olasılığını arttırabilir.

Yan etki tedavisi için önerilen 4 ana çözüm vardır (3,20):

- *Doz azaltılması* (nonopioid - adjuvan ilavesi, rejyonel analjezi, desktrüktif periferik girişimler.)
- *Opioid rotasyonu* (opioidlerin bağlandıkları reseptör subtipleri genetik farklılık gösterdikleri için, opioidlerin etki-yan etki profili kişilerde farklı olabilir. Opioid değişimi yapar-

ken aynı basamak içinde kalınmasına özen gösterilmelidir.)

- *Uygulama yolunun değiştirilmesi* (oral uygulamadan sistemik uygulamaya veya rejyonel opioid uygulamasına geçiş.)
- *Olan yan etkinin tedavisi* (halüsinasyonda holoperidol, sedasyonda metilfenidat, kaşıntıda difenhidramin, idrar retansiyonunda geçici kateterizasyon, bulantıda antiemetik.)

Hasta ve hasta yakınının bilgilendirilmesi

Hasta ve yakınının bağımlılık ve etki kaybı gibi gereksiz korkuları, endişeleri doğrudan hekim tarafından ilk görüşmede giderilmelidir. Hastanın opioidi, insülin veya antihipertansif ilaçlar gibi kabullenmesi sağlanmalıdır.

Hekimin de psikolojik bağımlılık, fiziksel bağımlılık, yalancı bağımlılık ve tolerans kavramlarını birbirinden ayırd edebilmesi gerekir. *Psikolojik bağımlılık* kanser hastasında gelişmemektedir. *Fiziksel bağımlılık* opioidin ani kesilmesine bağlı gelişen normal farmakolojik bir sonuçtur. Her hastada olmamakla beraber, opioidler de aynı steroid ve beta-blokerlerde olduğu gibi yavaş kesilmelidir. Doz azaltılması başlangıçta mevcut alınan dozun %50-75'i oranında olmalıdır. Daha sonra %25 azaltılır. Günlük doz 15 mg olduğunda morfin kesilebilir. *Yalancı bağımlılık*, düzensiz ve yetersiz opioid tedavi gören hastalarda yaşanır. Hasta "ağrısını gideren ilacı" talep etmektedir. Hastanın eksik olan tedavisi düzenlenerek bu yanılısına giderilir.

Adjuvan analjezikler

Tıpta birincil olarak farklı amaçlarla kullanılan, ortak noktaları ağrıyı azaltmak olan ilaçlardır. Çok çeşitli farmakolojik kökenlere sahiptirler. Bu amaçla antidepressanlar, antikonvülzanlar, oral lokal anestezi, steroidler, bifosfanatlar kullanılır (20, 21). Adjuvan seçimi ağrı tipine göre yapılmalıdır (Tablo 8). Adjuvanların analjeziklerle tedavide her basamakta yeri vardır. Tedavi planına eklenen her ilacın ilave yan etki getirebileceği hatırdta tutulmalıdır.

Tablo 7. Opioid yan etkileri (20)

Gastrointestinal	Bulantı Kusma Konstipasyon
Otonomik	İdrar retansiyonu Kserostomi Postural hipotansiyon
Merkezi sinir sistemi	Sersemlik Kognitif bozukluk Halüsinasyon Delirium Myoklonus Hiperaleji
Deri	Terleme Kaşıntı

Girişimsel ağrı tedavisi

Yukarıda da belirtildiği üzere ağrısı olan kanserli hastaların %10-30'unda ağrı kontrolü için girişimsel tedavi gerekmektedir. Bu hasta grubunu ileri evre hastaları, yüksek doz opioid gerektiren nöropatik ağrılı hastalar oluşturur. Son yıllarda immunolojik çalışmalarda sistemik yüksek doz morfinin immunsupresyon etkisinin var olduğunun ileri sürülmesi, hasta morfini tolere etse bile, girişimsel yöntemlere erken başvurmanın haklı gerekçesi olmuştur. Ayrıca, bu yaklaşım periferik desktrüktif yöntemlerin uygulanmasını mümkün kılan ağrı lokalizasyonu olan hastalarda, girişimsel yöntemlerin daha erken dönemde uygulanmasını ve böylece opioid gereksiniminin düşürülmesini gündeme getirmiştir (15, 32).

Girişimsel yöntemler, ağrı iletiminin inhibisyonu (rejyonel opioid, klonidin) veya blokajı (lokal anestezi-LA, nörolitik ajanlar, radyofrekans termokoagülasyon-RFTK) esasına dayanır. Bu sınıflama nondesktrüktif (opioid, LA ve klonidin ile gerçekleştirilen rejyonel analjezi) ve desktrüktif ,nörolitik ajan, RFTK) yöntemler olarak da yapılabilir.

Rejyonel analjezi

İntraspinal analjezi

İntraspinal tedavi 20 yılı aşkın bir süredir kanser ağrı tedavisinde uygulanmaktadır (33). Opioidlerin intraspinal uygulanması, teknik risklerine rağmen, düşük doz ile sunduğu analjezi kalitesi ve nondesktrüktif oluşu ile kanser ağrısının tedavisinde çok yaygın kullanılan bir yöntem olmuştur. İntraspinal tedavi, steroid, LA ve klonidin gibi adjuvanların hedefe en yakın bölgeden verilmesini de mümkün kılarak ağrı kontrolünün daha iyi yapılmasını sağlamaktadır (15). İntraspinal opioid başyüz-boyun tümörlerinin bu bölgelerde sebep olduğu ağrılı durumlarda da uygulanabilmektedir (34).

İntraspinal tedaviyi epidural veya intratekal olarak yapmak mümkündür. Her iki yolun da kendilerine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. İn-

tratekal yolun sorunları tedavinin erken döneminde, epidural yolun sorunları ise tedavinin geç döneminde daha sık yaşanır. Epidural yol ilaç kombinasyonlarının daha rahat yapılması ve infeksiyon olduğu takdirde hastanın genel durumunu çok fazla etkilememesi ile sıralamada intratekal yoldan önce gelir. Ancak intratekal yol birincil olarak da tercih edilebilir (Şekil 2) (15).

Uygulamayı yapmak için çeşitli sistemler geliştirilmiştir: Perkutan kateter, subkutan tünelize kateter, implanta port ve elektronik olarak hızı ayarlanabilen implante pompa. Bu sistemlerin her biri getirdikleri konfor, maliyet teknik sorunlar ve medikal riskler bakımından karşılaştırılabilir. Gözlemlerden alınan sonuçlar şaşırtıcıdır. İntraspinal tedavinin en korkulan yan etkisi olan infeksiyon ve teknik sorunlar kanser hastalarında sanılan aksine açık sistemlerde (perkutan ve subkutan tünelize kateter), implante edilen sistemlere (port, pompa) göre daha az bulunmuştur (15,35). Yarı kapalı sistem olan implante port sistemi kullanılabilmesi için, bir ara set ile iyi bir infeksiyon kaynağı olan cild ponksiyon edilerek açık hale getirilmek zorundadır ve meydana gelen infeksiyon derin enfeksiyondur (EP apse veya menenjit)! Açık sistemlerin en büyük sorunu, sanılan aksine infeksiyon

Tablo 8. Kanser ağrı tedavisinde kullanılan adjuvan analjezikler (20)

İlaç	İndikasyon
Trisiklik antidepressanlar Selektif serotonin geri alım inhibitörleri Antikonvülzanlar Oral lokal anestezi ilaçları	Nöropatik ağrı
Kortikosteroidler NMDA reseptör antagonistleri	Genel amaçlı
Bifosfonatlar	Kemik ağrısı
Antibiyotikler	İnfeksiyon
Kas gevşeticiler	Kas spazmı

değil, çıkma olasılığının yüksek olması ve devamlı bakım istemesidir. Açık sistemde infeksiyon genelde cilt-cilt altına sınırlı kalmaktadır. İnjesiyonun cilt ile ilişkisi yoktur. Önlenmesi kolaydır. Gelişmiş teknolojinin sunduğu tam kapalı, doz ayarlamasını mümkün kılan elektronik pompanın çok pahalı olması, yaşam süresi sınırlı olan kanserli hastalarda kullanımını sınırlamaktadır. Ayrıca teknik olarak sorunsuz da değildir (35).

Pleksus analjezi

Üst ekstremité ağrısında pleksus brakialise, alt ekstremité ağrısında pleksus lumbalise yerleştirilen kateter ile LA devamlı veya aralıklı enjekte edilerek ağrı kontrolü sağlanabilir (3,36).

Desktrüktif Yöntemler

Periferik sinir/semptomatik pleksus desktrüksiyonu

Gasser ganglionu, interkostal sinir, S4-S5 kök desktrüksiyonu RF TK tekniği kullanılarak gerçekleştirilebilir. Desktrüksiyon sonucunda nörolojik defisit, nöropatik ağrı oluşması gibi riskleri vardır (3).

Üst batin tümörlerinde *çölyak pleksusun* alkol ile desktrüksiyonu, tümörün erken döneminde uygulanırsa iyi sonuç vermektedir. Posterior abdominal duvarın tümör ile tutulumundan sonra bu girişim hastaya yarar getirmemektedir. Ayrıca hastanın girişimi tolere edebilmesi bakımından da bloğun genel durum bozulmadan yapılması gerekmektedir. Bloğun ilk iki haftadaki etkinliğinde literatür hemfikiridir. Uzun süreli başarı ise %50-90 olarak bildirilmektedir (20). En azından kısmen analjezi sağlanmaktadır. Değişen sürelerde bloğun tekrarı gerekmektedir. Geçici olarak diyare (%44), postural hipotansiyon (%38) görülür. Parapleji çok ender de olsa olasıdır (3).

Pelvik organ tümörlerinin oluşturduğu visseral ağrıda *hipogastrik pleksusun* nörolitik desktrüksiyonu ilk 3 haftada analjezik tüketimini %40 düşürmektedir (37). Perineye lokalize ağrıda *ganglion Impar* desktrüksiyonu önerilmiştir (38). Klinik sonuçlar kesinlik kazanmamıştır (20).

Arka kök desktrüksiyonu Rizotomi)

Kimyasal (intratekal alkol-fenol) veya cerrahi olarak yapılabilir (39). Her iki uygulama da günümüzde popülaritesini, oluşan komplikasyonlar nedeni ile yitirmiştir. Ancak her türlü yonteme dirençli, idrar-gaita inkontinensi, parapleji zaten mevcut olan hastada gündeme gelebilir (20).

Kordotomi

Anterospinalamik traktın C1-2 seviyesinden perkutan veya cerrahi olarak RF TK ile harap edilmesidir. C5 altında tek taraflı ağrısı olan, kardiyopulmoner sorunu olmayan hastalarda uygulanması söz konusu olabilir (40). Dünyada kordotomiye özel RF TK setin üretimi artık yapılmamaktadır.

Hipofizektomi ve singulotomi

Tüm yöntemlere cevapsız kalan yaygın veya multifokal ağrının kontrolünde uygulanabilir (20).

Kaynaklar

1. Monroe B: *Psychological evaluation of patient and family. In: Clinical Pain Management Cancer Pain. (eds) Sykes N, Fallon MT, Patt RB, London, Arnold. 2003; 73-85.*
2. Simpson KH: *Palliative care: Interventional approach. In: Pain Medicine Manual, 2nd ed., (eds) Dolin SJ, Padfield NL, Edinburg, Butterworth-Heinemann. 2004; 267-279.*
3. Amesbury B: *Pain control in advanced cancer. In: Pain Medicine Manual, 2nd ed., (eds) Dolin SJ, Padfield NL, Edinburg, Butterworth-Heinemann. 2004; 257-266.*
4. Cherny NI, Portenoy RK: *Cancer pain: principles of assessment and syndromes. In: Textbook of Pain, 4th ed., (eds) Wall PD, Melzack R, Edinburg, Churchill Livingstone. 1999;10017-1064.*
5. Strumpf M: *Krebsschmerz. In: Lehrbuch der Schmerztherapie, 2. Auflage, (eds) Zenz M, Jurna I, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2001; 715-728.*
6. Özgüroğlu M: *Onkoloğun ağrıya yaklaşımı. 6.Ulusal Ağrı Kongresi Özet kitabı, İstanbul, 16-19 Mayıs 2003; 82-83.*
7. Weber M, Huber C: *Documentation of severe pain, opioid doses, and opioid related side effects in outpatients with cancer: A retrospective study. Journal of Pain and Symptom Management 1999;17:49.*
8. Portenoy RK: *Cancer Pain- epidemiology and syndromes. Cancer 1989;63: 2298.*

9. Fitzgibbon DR, Chapman CR: Cancer pain: Assessment and diagnosis. In: *Bonica's Management of Pain, 3th ed.*, (ed) Loeser JD, Philadelphia, Lipponcott Williams & Wilkins. 2001; 623-658.
10. Portenoy RK: Management of cancer pain. *Lancet* 1999;353:1695-1700.
11. Cherny N: Cancer pain syndromes. In: *Handbook of Pain Management*, (eds) Melzack R, Wall PD, Edinburg, Churchill Livingstone. 2003; 603-639.
12. Grond S, Zech D, Dachmann H, Schug SA, Stobbe B, Lehmann KA: Überweisungsgrund: "therapieresistente" Tumorschmerzen. *Der Schmerz* 1990;4:193-200.
13. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA: Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996; 64: 107-114.
14. Bruera E, Neumann MC: History and clinical examination of the cancer pain patient: assessment and measurement. In: *Clinical Pain Management Cancer Pain*, (eds) Sykes N, Fallon MT, Patt RB, London, Arnold. 2003; 63-69.
15. Fitzgibbon DR: Cancer pain: management. In: *Bonica's Management of Pain, 3rd ed.*, (ed) Loeser JD, Philadelphia, Lipponcott Williams & Wilkins. 2001; 659-703.
16. Bruera E, Neumann MC: Cancer pain. In: *Pain-1999 An Updated Review*, (ed) Max M, Seattle, IASP Press 1999; 25-35.
17. Fine PG, Busch MA: Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their care givers. *Journal of Pain and Symptom Management* 1998;16:179-183.
18. Bonica JJ: Cancer pain. In: *The Management of Pain, 2nd ed*, (ed) Bonica JJ, Philadelphia, Lipponcott Williams & Wilkins. 1990; 400-460.
19. World Health Organization: *Cancer pain relief*. World Health Organization, Geneva, 1986.
20. Cherny N: The management of cancer pain. In: *Handbook of Pain Management*, (eds) Melzack R, Wall PD, Edinburg, Churchill Livingstone. 2003; 641-666.
21. Lema MJ, Day M, Meers DP, Filadora VA, Plata ET: Cancer Pain. In: *Pain Medicine, 2nd ed*. Raj PP, Mosby, 2003; 110-117.
22. Hackental E: Paracetamol und Metamizol in der Therapie chronischer Schmerz. *Der Schmerz* 1997;11:269-275.
23. Brune K: Nonopioid (antipyretic) analgesics. In: *Pain 2002- An Updated Review*, Giamberardino MA, Seattle, IASP Press. 2002;365-379.
24. Graham GG, Scott KF: Mechanisms of action of paracetamol and related anajgesics. *Inflammopharmacology* 2003;11(4):401-413.
25. Radbruch L, Nauck F: Morphin und andere Opioide in der Tumorschmerztherapie, die Empfehlungen der EAPC. *Der Schmerz* 2002;16:186-193.
26. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W: Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;260: 275-285.
27. Keskinbora K, Aydın I: Tramadol HCL: Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler. *Ağrı-Bülten* 2004;1:1-7.
28. Ross DM: The pharmacological basis of contemporary pain management. *Pharmacology & Therapeutics* 2000; 88:163-185.
29. Shipton EA: Tramadol-Present and Future. *Anaest. Intensive Care* 2000; 28:363-374.
30. Schug SA, Ritchie JE: Principles of oral analgesic therapy in cancer pain. In: *Clinical Pain Management Cancer Pain*, (eds) Sykes N, Fallon MT, Patt RB, London, Arnold. 2003;124-136.
31. Sweeney C, Bruera E: Opioids. In: *Handbook of Pain Management*, (eds) Melzack R, Wall PD, Edinburg, Churchill Livingstone. 2003;377-396.
32. De Medicis E, De Leon-Casasola O: Neurolytic blocks. In: *Clinical Pain Management Practical Applications-Procedures*, (eds) Breivik H, Campell W, London, Arnold. 2003; 247.
33. Behar M, Olsbuwang D, Magora F : Epidural morphine in the treatment of pain. *Lancet* 1979;1: 527-529.
34. Aydın I, Pekel AF, Dikmen Y, Sun S: Servikal epidural morfin ile malign kökenli baş-yüz-boyun ağrılarının tedavisi. *TARCM* 1989;17: 259-261.
35. Nitescue P, Appelgren L, Crelaru ID: Long-term intrathecal and intracisternal treatment of malignant and nonmalignant related pain using external pumps. In: *Clinical Pain Management, Practical Applications-Procedures*, (eds) Breivik H, Campell W, London, Arnold. 2003; 285.
36. Cooper MG, Keneally JP, Kinchington D: Continuous brachial plexus neural blockade in a child with intractable cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 1994;9:277-281.
37. Plancarte R, de Leon-Casasola OA, El-Helaly M, Allene S, Lema MJ: Neurolytic superior hypogastric plexus block for chronic pelvic pain associated with cancer. *Regional Anesthesia* 1997; 22: 562-568.
38. Nebab EG, Florence IM: An alternative needle geometry for interruption of the ganglion impar. *Anesthesiology* 1997; 86:1213-1214.
39. Sun S: İntratekal fenol ile ağrı tedavisi. *TARCM* 1967; 35-41.
40. Garber JE, Hassenbush SJ: Neurosurgical operations on the spinal cord. *Bonica's Management of Pain, 3rd ed.*, (ed) Loeser JD, Philadelphia, Lipponcott, Williams & Wilkins. 2001;2023-2037.