

Kanser Hastalarında Ağrıya Yaklaşım

Sernaz UZUNOĞLU, İrfan ÇİÇİN

Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Giriş

Ağrı kanser hastalarında en sık görülen belirti olarak karşımıza çıkmakta ve yaşamın son dönemlerinde görülme sıklığı ve şiddeti artmaktadır. Yaşam kalitesi ve bütünlüğünü olumsuz etkileyerek hasta ve hasta yakınları için ölümün kendisinden bile daha büyük bir korku kaynağı olabilmektedir. Kanser tanısı konulan hastaların %20-30'u, ileri dönemdeki hastaların ise %60-100'ü orta ve şiddetli derecede ağrı çekerler.¹ Ancak doğru yaklaşımların uygulanması neticesinde kansere bağlı ağrı %85-95 oranında etkili şekilde tedavi edilebilmektedir. Diğer %5-15 hastaya ise uygun invaziv prosedürler uygulanarak ağrı palyasyonu sağlanabilmektedir.²

Kanser ağrısı etkin yöntemler uygulandığında tedavi edilebilmesine karşın pratikte başarısız olunmaktadır. Kanser ağrısının giderilememesi sağlık personelinin yetersiz bilgisine, hastaya ve sağlık sistemine ait nedenlere bağlı olabilmektedir.

Doktorlara bağlı nedenler,³

- Ağrı tedavisi hakkında yetersiz bilgi
- Ağrının doğru olarak değerlendirilememesi
- Hastanın bağımlı olabileceği konusunda yanlış bilgi
- Analjezik yan etkilerinden endişe duymak
- Hastanın analjezik ajanlara tolerans geliştirmesinden endişe duymak

Hastalara bağlı nedenler,⁴

- Ağrıyı doktora bildirmedeki isteksizlik (altta yatan hastalığın tedavisi ile ilgili doktorun konsantrasyonunu bozma kaygısı, ağrının ileri dönem hastalık ile eş anlamlı olduğunu zannetmesi, 'iyi' hasta olmayacağı'nın düşünülmesinden korkması vb. nedenler).
- Ağrı kesicileri almaya isteksizlik (bağımlı olma korkusu, yan etkilerden korku, ağrı kesicilere karşı tolerans gelişme korkusu)

Sağlık sistemi ile ilgili nedenler:

- Kanser hastalarının ağrı tedavisine öncelik verilmesi
- Sağlık güvenlik kurumlarının bazı ağrı tedavisindeki yöntemleri geri ödemedeki zorlukları
- Bazı ajanların uygulanabilir ve erişilebilir olamaması
- Narkotik ilaçlardaki doz kısıtlaması

Kanserli hastalarda ağrı şiddeti ve sıklığı; kanserin yeri, evresi, metastaz yeri, hastanın yaşı gibi birçok etkene bağlıdır. Etkin kanser ağrısı tedavisi için öncelikle her hastanın ağrısının, kanserinin, eşlik eden medikal problemlerinin ve psikososyal durumunun kapsamlı olarak değerlendirilmesinin yapılması ve daha sonra tedavinin planlanması gerekmektedir.⁵

Ağrının Mekanizması

Ağrı temel olarak nosiseptif, nöropatik ve psikojenik olarak üç ana tipte sınıflandırılır. Nosiseptörler, sinir sistemi dışındaki tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir. Ağrı ileten lifler ile omuriliğe oradan da talamusa iletilen ve serebral korteks tarafından ağrı olarak algılanan uyarılar, nosiseptörlerce algılanır. **Nosiseptif ağrı** da, somatik ve visseral ağrı olarak iki alt gruba ayrılır. Somatik ağrı; cilt, cilt altı, tendon, eklem ve kaslardan kaynaklanan, iyi lokalize edilen, keskin bir ağrıdır. Visseral ağrı organlardan kaynaklanır, iyi lokalize edilemez, kolik, kramp ve sıkışma tarzında hissedilir. **Nöropatik ağrı** periferik veya santral sinir sistemin anormal duysal fonksiyonundan kaynaklanır, elektrik çarpması ve yanma tarzında, disestezi ve otonomik disfonksiyon, kas güçsüzlüğü gibi bulgularla birlikte olan ağrılardır. **Psikojenik ağrı** ağırlıklı olarak kanser tanısının vermiş olduğu sıkıntıya veya diğer komorbid psikiyatrik hastalıklara bağlı olabilir. Nadiren ağrının tek nedenidir ve genelde diğer sebeplere bağlı ağrının şiddetlenmesine katkıda bulunur. Tam tersi depresyonu da içeren psikolojik çöküntü genelde ağrıya ikincil olarak da gelişmektedir.⁶

Tedavi şeklinin ve prognozunu doğru olarak belirlenmesi açısından ağrının tipinin açığa çıkarılması ve ağrının primer hastalığa mı bağlı, yoksa tedaviye ikincil olarak mı geliştiğinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Örneğin altta yatan kansere bağlı gelişen ağrı, öncelikli olarak kemoterapi, radyoterapi ve kemoradyoterapi gibi antitümör tedavilerden hatta bazı vakalarda cerrahiden fayda görebilir.

Uygun Analjezik Tedavinin Seçimi

Tedavinin amacı ağrının en kısa sürede geçirilmesi ve tekrarının önlenmesidir. Ağrı değerlendirilirken heki-

Tablo 1: Ağrının kategorizasyonu ve uygun analjezi tedavisi

DSÖ analjezik merdiven tedavisi	Skor	Analjezik seçimi
1 (hafif ağrı)	< 3 (10 üzerinden)	Parasetamol veya NSAİ ajanlar
2 (hafif-orta ağrı)	3-6 (10 üzerinden)	Zayıf opioidler ± parasetamol veya NSAİ ajanlar
3 (orta-şiddetli ağrı)	> 6 (10 üzerinden)	Kuvvetli opioidler ± parasetamol veya NSAİ ajanlar

DSÖ, Dünya Sağlık Örgütü

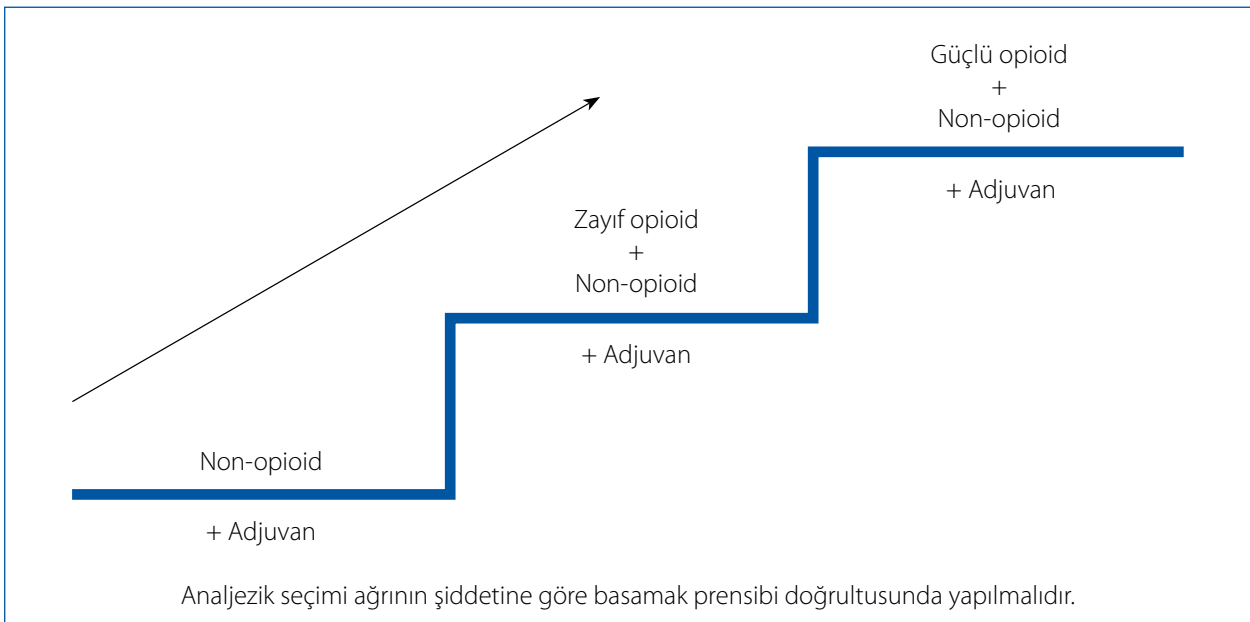
min öncelikle hastanın ağrısının varlığına inanması ve bunu etraflıca irdelemesi gerekmektedir. Ağrı şiddetinin belirlenmesinde primer kaynak hastanın kendisidir. Subjektif bir yakınma olan ağrının objektif olarak değerlendirilmesinde genelde 0-10 arası ölçüm dereceleri olan sözel ya da sayısal skalalar kullanılır. Skalada beş veya daha yüksek ağrı tanımlaması hastanın ağrısının hem önemli olduğunun, hem de hayat kalitesini önemli ölçüde bozduğunun bir göstergesidir.⁷ Ağrı skala ölçümü 1-4 arası ise hafif ağrı, 5-6 ise orta dereceli ağrı, 7-10 arası ise ciddi ağrı olarak sınıflandırılır (Tablo 1). Dünya Sağlık Örgütü 1980 ortalarında uygun ağrı tedavisi için üç basamaklı merdiven sistemi geliştirmiştir.⁸ Bu sistem hala geçerliliğini korumakta ve pratikte birçok klinik klavuzlarla birleştirilmektedir. Bu merdiven sistemi ağrı kontrolüne basamaklar kullanarak yaklaşmayı ve analjezik ilaçların seçiminin ağrının şiddetine göre yapılmasını önermektedir (Şekil 1).

Hafif ağrısı olan ve analjezik kullanmayan hastalarda, asetaminofen ve nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar adjuvan analjeziklerle birlikte ya da tek başına kullanılabilir (basamak 1). Nonopioid ajan kullandığı halde hafif-orta düzeyde ağrısı olan hastalarda, nonopioid analjezik dozu maksimize edilmeli ve zayıf opioidler (tramadol, kodein gibi) eklenmelidir (basamak 2). İkinci basamaktaki opioid tedavisine rağmen orta ve ciddi ağrısı olan hastalarda opio-

id dozu maksimize edilmeli veya bu mümkün değilse kuvvetli opioidlere geçilmelidir (basamak 3). Her basamakta adjuvan analjezikler kullanılabilir. Bu metodun doğru şekilde uygulanması ile hastaların %80-90'ında etkin ağrı tedavisi sağlanmaktadır (Şekil 1). Merdiven tedavisinde uygun analjezik seçiminin önemi kadar uygun yol, uygun doz ve uygun zaman aralıklarının da doğru olarak saptanması gerekmektedir.⁹ En sık yapılan hata; uygulayıcının mutlaka 1. basamaktan başlamaya çalışmasıdır. Dikkatli bir değerlendirme ve ağrının ciddiyetine göre merdivenin herhangi bir basamağından tedaviye başlanabilir. Orta derecede ağrısı olan bir hastaya ikinci basamak tedaviyle başlamak ya da ciddi ağrısı olan bir hastaya üçüncü basamak tedaviyle başlamak yanlış olmaz.¹⁰

Ek olarak ağrı yönetiminde beş önemli tamamlayıcı ilkeyi vurgulamak gerekir:

1. Her zaman oral yol tercih edilmelidir.
2. Kronik ağrılarda gün boyu sürekli doz uygulaması yapılmalıdır.
3. İlaç seçimi ağrı şiddetine göre seçilmelidir.
4. Hastaların doğuştan gelen analjezik tedaviye cevaplarındaki değişiklikler nedeniyle tedavileri kişiselleştirilmelidir.
5. Ağrının analizi ve tedavi takibinde ağrının tekrar değerlendirilmesi konusunda daimi dikkatin verilmesi gerekmektedir.¹¹

**Şekil 1:** Analjezik merdiven sistemi

Nonopioid Analjezikler

Nonopioidleri; Non Steroid Anti-İnflamatuar (NSAİ) ilaçlar, asetaminofen ve asetilsalisilik asit oluşturmaktadır (Tablo 2). NSAİ ilaçlar hafif ağrıda tek başlarına, orta ve şiddetli ağrılarda opioidlerle kombine edilerek kullanılır. En sık kullanılan analjeziklerdir. Opioid rejimine eklendiğinde, hem ağrı kontrolünü arttırmakta, hem de opioid dozunun azaltılmasına ve opioidlere bağlı yan etkilerin en aza indirilmesinde etkili olmaktadır. Etkilerini; ağrılı uyarının nosiseptörler tarafından tanınması ve iletilmesinde görevli prostaglandin sentezinden sorumlu siklooksijenaz enzimini inhibe ederek gösterir. Nonselektif NSAİ ilaçlar siklooksijenaz enziminin iki izoenzimi olan COX1 ve COX2'yi de inhibe ederler. COX1; gastrik asit sekresyonunun sınırlanması, gastrik mukazanın korunması, su elektrolit dengesi ve trombosit fonksiyonlarından sorumlu iken, COX2; doku hasarında IL1 ve TNF gibi inflammatuar sitokin stimülasyonu ile artarak inflamasyon oluşumunda rol alır. Nonselektif NSAİ ilaçlar antiinflammatuar etkileri yanında gastrik ülser ve kanamaya yol açabilen gastrointestinal sitoproteksiyonunda azalmaya da neden olurlar. Ayrıca renal kan akımında azalmaya, trombosit fonksiyon bozukluğuna ve hepatorenal disfonksiyona sebep olabildikleri için yan etkilerinin bilinerek dikkatli kullanımı uygun olur. Bir NSAİ ajanın diğerine göre daha etkili veya güvenilir olduğunu destekleyen bir kanıt ne yazık ki yoktur. Sadece COX2'yi inhibe eden selektif NSAİ ilaçlarının gastrik ve renal etkileri çok zayıf, trombosit fonksiyonları üzerine ise etkileri yoktur. Ancak tromboemboli (serebravasküler atak ve myokard infarktüsü) riskini arttırdıkları gösterildiği için klinik kullanımları sınırlandırılmıştır.^{12,13}

Asetaminofen sadece santral sinir sistemindeki prostaglandin sentezini inhibe ettiği için antiinflammatuar etkiye

ve diğer ilaçların periferik olumsuz etkilerine sahip değildir. En önemli yan etkisi (6 gr ve üzerinde) hepatotoksisite oluşturabilmesidir. Bilinen en güvenli analjeziktir. Oral, rektal ve parenteral formu vardır. Hafif ağrılarda tek başına yeterli olabildiği gibi orta dereceli ağrılarda zayıf ve kuvvetli opioidlerle kombine edilebilir.

Asetilsalisilik asit yan etki potansiyelinin yüksek olması nedeniyle uzun süreli kanser ağrısının tedavisinde kullanılmaz.

Parasetamol ve veya NSAİ ajanlar, en azından kısa bir dönem için ve kullanımı kontrendike değil ise kanser ağrısının tüm aşamalarında etkili olarak tek başına veya mevcut tedaviye ek olarak kullanılabilir.¹⁴

Opioidler

Farklı ağrı türlerin tedavisinde etkili olması, verilmiş yollarının çeşitliliği ve güvenilir özelliği nedeniyle kanser ağrısında temel tedaviyi oluşturmaktadır. Tüm opioidler mu, kapa ve delta reseptörleri olarak isimlendirilen spesifik ağrı reseptörlerine bağlanır. Önemli birkaç istisnai durum dışında genel olarak her hangi bir opioidin diğerine göre daha etkin veya daha tolere edilebilir olduğunu destekleyen kanıt yoktur. Örneğin renal yetmezlikte morfin ve kodein kontrendikedir; çünkü kendi aktif metabolitleri birikebilir ve artmış toksisiteye katkıda bulunabilir. Renal yetmezlikte tramadol, hidromorfon ve oksikodon çok dikkatli olarak, fentanil ya da metadon ise güvenli olarak kullanılabilir. Ancak metadonun bir çok ilaç ile etkileşimi, uzun yarılanma ömrü ve diğer opioidlere geçerken çok değişken konversiyon oranına sahip olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır.¹⁵

Opioidlerin tavan etkileri ve maksimum dozları yoktur. Analjezi ile ilişkili majör reseptörleri mu reseptörleridir.

Tablo 2: Hafif ağrı için kullanılan bazı seçilmiş non opioid analjezikler (DSÖ, basamak 1)

Madde ismi	Sıklıkla kullanılan form ve dozları	Etki etme süresi (dk)	Yan etki	Maksimal günlük doz (mg)
Parasetamol	Tablet, supposituar, intravenöz form 500-1000mg	15-30	Hepatotoksisite	4x1000
Asetilsalisilik asit	Tablet 500-1000mg	15-30	Gİ toksisite, allerji, trombosit inhibisyonu	3x1000
İbuprofen	200-400-600 mg tablet, 800 mg modifiye salınımlı tablet, topikal jel	15-30;120 +	Gİ ve renal toksisite	4x600; 3x800 modifiye salınımlı formu
Ketoprofen	25-75 mg tablet; 100-150-200 mg modifiye salınımlı tablet	30 +	Gİ ve renal toksisite	4x75 2x20
Diklofenak	25-50-75 mg tablet, 100 mg modifiye salınımlı tablet	30-120	Gİ ve renal toksisite	4x50 2x100
Mefenamik asit	250-500 mg kapsül	30 +	Gİ ve renal toksisite	4x500
Naproksen	250-375-500 mg tablet	30 +	Gİ ve renal toksisite	2x500

Gİ, gastrointestinal; dk, dakika; mg, miligram

Hem santral etki, hem de spinal kord düzeyinde etkilidir. Beyindeki kemoreseptör triger zonu stimüle; respiratuar ve vazomotor merkezini ise deprese edebilir.¹⁵

Geleneksel olarak hafif-orta derecede ağrısı olan hastalar, asetaminofen veya NSAİ ajan içeren bir ürüne; kodein, dihidrokodein, tramadol veya propoksifen gibi zayıf etkili bir opioid eklenerek tedavi edilir (Tablo 3). Ancak ikinci basamakta kullanılan ajanlar için bazı tartışmalı yaklaşımlar bulunmaktadır. Klinik randomize kontrollü çalışmaların bir meta analizinde tek başına nonopioid analjeziklerle, bu ajanların zayıf opioidlerle kombine edilerek kullanımında etkinlik açısından önemli bir fark olmadığı rapor edilmiştir.¹³ Hatta mevcut çalışmalar birinci basamakta kullanılan ajanlarla, ikinci basamakta kullanılan ajanlar arasında belirgin bir farkın varlığını kanıtlamamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün ikinci basamak ağrı tedavisinde kullanımını önerdiği kodein ve tramadol gibi zayıf opioidlerin, üçüncü basamaktaki opioidlerin en düşük dozuna tercihen en yüksek dozlarda kullanımını destekleyen az sayıda kanıt vardır.⁶

Zayıf etkili opioidlerden kodein, ikinci basamakta sık kullanılan bir opioiddir. Kronik kullanımda dahi önemli bir tolerans ve bağımlılığa neden olmaz. Ükemizde hazır kodein tablet yoktur, asetaminofen ve metimazol ile birlikte kaşe şeklinde hazırlanarak kullanılır. Antitüsif etki için 10-15 mg/gün, analjezi için 4-6 saat ara ile 20-40 mg

oral yolla kullanılabilir. **Tramadol** ise zayıf opioid reseptör agonisti özelliğinin yanı sıra noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitör etkisi ile güçlü opioidlerden önce ikinci basamakta sıkça tercih edilen opioid analjeziktir. Altı-sekiz saat ara ile 50-100 mg dozda oral, IM veya IV yolla kullanılabilir. Tramadolün 50 mg'lık analjezik etkisi 60 mg kodeinin veya 30 mg kodeinle birlikte 650 mg asetaminofenin analjezik etkisine eşittir. **Propoksifenin** rutin kullanımı uzun yarılanma ömrü ve toksik metaboliti nedeniyle önerilmemektedir.¹⁶

Güçlü opioidler, orta ve ciddi ağrısı olan hastaların tedavisinin belkemiğini oluşturmaktadır (Tablo 4). Avrupa'da morfin, metadone, oksikodon, hidromorfon, fentanyl, buprenorfin, heroin, levorfanol ve oksimorfon yaygın olarak kullanılan güçlü opioidlerdir. Etkinlik ve tolerabilite açısından diğer opioidlerin morfinden üstün olduğunu gösteren yüksek kalitede karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen bir kanıt yoktur.¹⁷ Tedaviye her 4 saatte bir 5-10 mg düşük doz hızlı çözünen **morfin** preparatları ile tedaviye başlamak uygun bir yaklaşımdır (veya eş dozlarda oksikodon veya hidromorfon) Emilimi iyi ve birikim toksisiteleri yoktur. Diğer bir opsiyon hasta uyumunun daha iyi olacağı yavaş salınımlı 15 mg morfinin 12 saat ara ile verilmesidir. Bu formlarda pik etki 3-5 saatte başlar, 8-12 saatlik etki süresi ile kanser ağrısında tercih edilir. Morfinin kanser hastasında standart dozu yoktur. Tedaviye en az invaziv yol olan oral yolla başlanmalıdır. Ancak yutma güçlüğü, şiddetli kusma ve gast-

Tablo 3: Hafif ve orta şiddette ağrı için kullanılan zayıf opioidler (DSÖ, basamak 2)

Madde	Sıklıkla kullanılan form ve dozları (miligram)	Oral morfinle karşılaştırıldığında etkinlik oranı	Etki süresi (saat)	Maksimum günlük doz (miligram)	Başlangıç dozu (miligram)
Dihidrokodein	60-90-120 modifiye salınımlı tablet	0.17	12	240	60-120
Kodein	15-30-60 tablet	0.17	4-6	360	15-60
Tramadol	100mg/lt damla formu, 50 kapsül	0.1-0.2	2-4	400	50-100
Tramadol	100-150-200 modifiye salınımlı tablet	0.1-0.2	12	400	50-100

Tablo 4: Şiddetli ağrı tedavisinde kullanılan kuvvetli opioidlerin karşılaştırılması

Madde	Veriliş yolu	Oral morfinle karşılaştırıldığında etkinlik oranı	Maksimal günlük doz (miligram)	Daha önce tedavisiz başlangıç dozu (miligram)
Morfin sülfat	oral	1	Üst limit yok	20-40
Morfin	intravenöz	3	Üst limit yok	5-10
Hidromorfon	oral	7.5	Üst limit yok	8
Fentanyl transdermal	TTS	Doz mg\gün'den µh'e çevrilir.	Üst limit yok	12µg\h(30 oral morfin sülfata eş değerdir)
Oksikodon	oral	1,5-2	Üst limit yok	20
Buprenorfin	intravenöz	100	3	0.3-0.6

rointestinal obstrüksiyonu olanlarda sublingual, rektal veya parenteral yol tercih edilmelidir. Ayrıca çok şiddetli ağrısı olan ve acil tedavi gereksinimi duyulan daha önce opioid kullanımı olmayan hastalar da oral, subkutanöz veya intravenöz yol kullanılarak doz titrasyonu yapılarak tedavi edilmelidir (Şekil 2). Titrasyon; kabul edilebilir derecede yan etkilerle birlikte ağrının en etkin tedavisini sağlayan uygun dozu hızlı bir şekilde belirlemek için yapılır. Hızlı çözünen morfin preparatlarının yarılanma ömürleri kısadır, bu yüzden titrasyon fazında ve kaçak ağrı episodlarının tedavisinde endikedirler. Ağrısı çok ciddi olan hastalarda intravenöz titrasyon endikasyonu vardır. Parenteral uygulama dozu oral dozun üçte birine eş değerdedir ancak bu oran morfinin kullanıldığı durumlara ve her hastaya göre farklılıklar gösterebilir. Ortalama olarak bu oran 1:2 ve 1:3 arasında değişebilir.^{18,19}

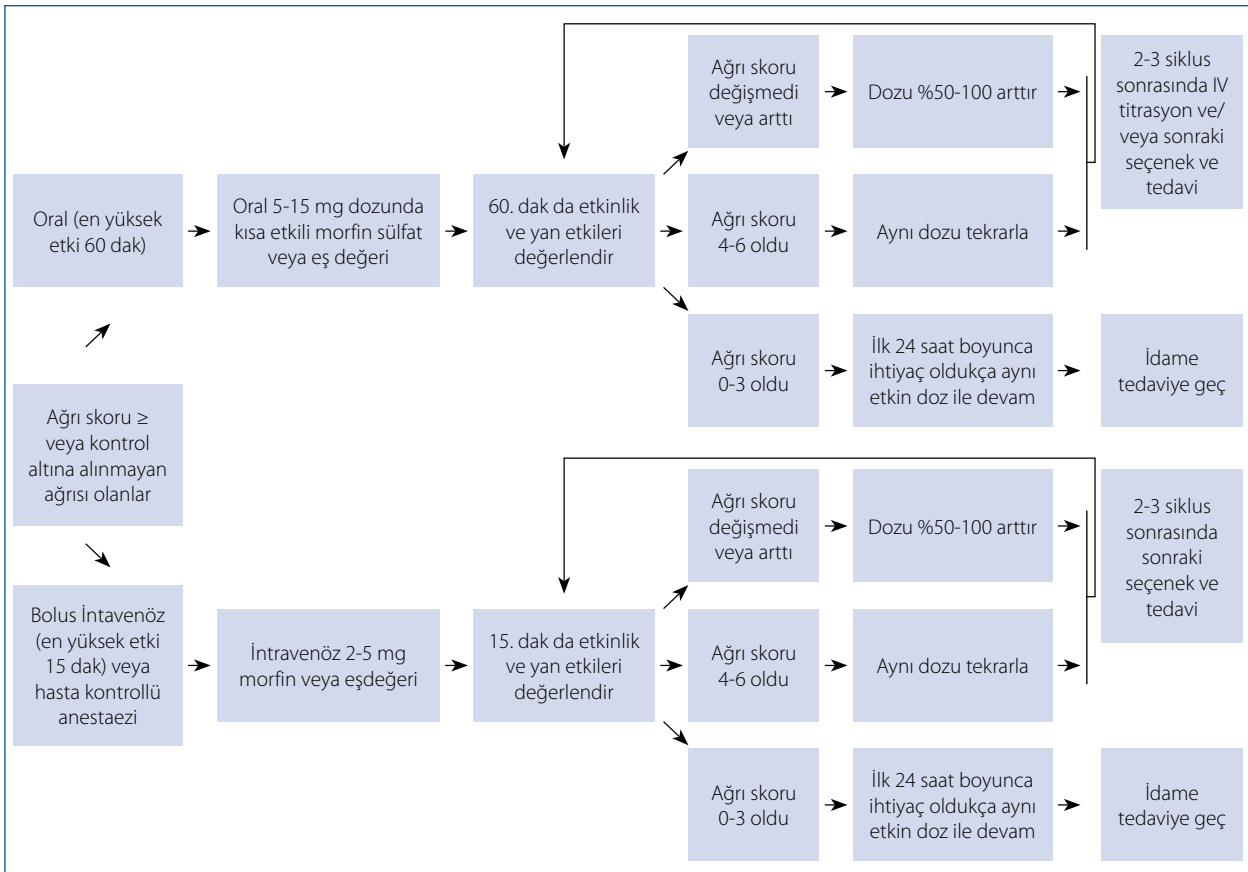
Her hastanın tedavi doz uygulaması 24 saat sürekli olarak devam etmeli, tedavi sırasında kısa süreli geçici ağrı alevlenmeleri (breakthrough pain) için kaçak ağrı dozu ek olarak sağlanmalıdır. Ara dozlar 24 saatlik dozun %5-15'i kadar olmalıdır. Oral 1-2 saat, parenteral 15-30 dakikada bir uygulanabilir. Kaçak ağrı dozuna bir günde dört kereden daha fazla ihtiyaç duyuluyor ise devam eden opioid tedavisinin, yavaş salınımlı formülasyon ile değiştirilmesi gerekir. Hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi olan preparatlar tercih edilir. Titrasyon periyodu sonrası yavaş salınımlı opioidlere geçiş yapılmalıdır.^{14,19}

Transdermal fentanyl ve transdermal buprenorfin opioid ihtiyaçları stabil olan hastalar için uygun bir tercih ola-

bilir. Genellikle yutma güçlüğü olan, morfine toleransı kötü olan ve uyum zorluğu yaşayan hastalar için tedavi seçeneğidir. Buprenorfin, NCCN klavuzunda parsiyel agonist etkisi nedeniyle önerilmese de,¹⁹ renal yetmezliği olan ve hemodialize giren hastalarda analjezik tedavide yer almaktadır.²⁰ Güçlü opioidler arasında metadon başka bir alternatif tedavi olsa da, kişiler arasında plazma yarılanma ömrü ve etki süresindeki değişiklikler nedeniyle kullanımı konusunda kesinlikle tecrübeli hekimlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Pratikte bir opioidden başkasına geçmek ağrı tedavisini veveya ilaç tolerabilitesini arttırmak amacıyla uygulanabilir.²¹ Bu yaklaşımı destekleyen kanıtımız olmasa da alternatif bir opioide geçmek klinik pratiğimizde mutlaka dikkate alınmalıdır. Bu yaklaşım; değişik opioidlerin birbirlerine eşdeğer analjezik dozlarının bilinmesini gerektirmektedir.

Hastalar mutlaka opioidlerin yan etkileri konusunda bilgilendirilmelidirler. Çoğu hastada kabızlık, bulantı, kusma, üriner retansiyon, pruritis ve santral sinir sistemi ile ilgili yan etkiler (kognitif bozukluk, sedasyon, konfüzyon, halüsinasyon, myoklonik seyirme) gelişmektedir. En sık görülen yan etki kabızlık ve bulantı kusmadır. Kabızlık hemen her hastada görüldüğü ve tolerans gelişmediği için poflaktik laksatif (stimulan veya osmotik) kullanımı önerilmelidir. Bulantı-kusma %10-40 oranında görülür. Günler içinde tolerans gelişir. Bulantıya sebep olan diğer nedenler mutlaka dışlanmalıdır. Tedavide benzodiazepinler ve dopamin reseptör antago-



Şekil 2: Daha önce opioid kullanımı olmayan hastalarda kısa etkili morfinle titrasyon

nistleri (metoklopramid ve haloperidol) öncelikle düşünülmelidir. Bulantının devam etmesi halinde serotonin antagonistleri ve kortikosteroidler tedaviye eklenebilir. Kaşını %10-50 hastada, genellikle tedavinin erken döneminde ortaya çıkar. Tedavide antihistaminikler yararlı olabilir. Sedasyon tedavinin başlangıcında orta çıkabilir ancak 2-5 günde tolerans gelişir. Hastaya bunu geçici olduğu anlatılmalıdır. Sabit dozda opioid kullanan (2 haftadan uzun süreli) hastalarda kognitif ve psikomotor fonksiyonlarla ilgili yan etkiler çok olası olmasa da tedavi süresince bu fonksiyonlar her hastada mutlaka izlenmeli ve tekrar değerlendirilmelidir.^{10,19}

Bazı vakalarda opioid dozunun azaltılması refrakter yan etkilerin azalmasına yardımcı olur. Başka bir analjezik ajanın kullanılması, alternatif başka bir yöntem olan sinir blokajı veya radyoterapinin tedaviye eklenmesi de yan etki yönetiminde etkin bir yöntem olabilir. Bazı yan etkiler toksik metabolitlerin birikimi neticesi gelişebileceğinden başka bir opioid agonistine geçmek veya başka bir veriliş yoluna geçmek aynı yan etkilerin yaşanmadığı etkin bir analjezi titrasyonuna olanak sağlayabilir.

Adjuvan Analjezikler

Kansere bağlı ağrı tedavisi dışında başka endikasyonlar için kullanılan ancak analjeziklerin etkilerini arttıran veya ağrıya eşlik eden semptomların tedavisinde kullanılan koanaljezik veya sekonder analjezik olarak da adlandırılan ajanlardır. Antidepresanlar, antikonvüsanlar, kortikosteroidler ve bifosfonatlar başlıca adjuvan analjeziklerdir.²³ **Antidepresanlar** nöropatik ağrıda, uykusuzluk ve depresyon şikayetlerinde kullanılır. Sık olarak trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, imipramin) selektif serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (duloxetine, venlafaxin) kullanılmaktadır. **Antikonvüsan ajanlardan** karbamazepin ve gabapentin de nöropatik ağrıda endikedir ve trisiklik antidepresanlar ile kombine edilerek kullanılabilir.^{24,25,26} **Kortikosteroidler**, kemik ağrılarında, kranial metastazlara bağlı baş ağrılarında, spinal kord basısına bağlı ağrılarda ve barsak obstrüksiyonuna bağlı karın ağrılarında oldukça faydalıdır.^{27,28} Bifosfonatlar, kemik metastazlarına bağlı ağrısı olan hastaların ağrı ve analjezik ihtiyacında %20-50 azalma sağlarlar.²⁹ Polipeptid bir hormon olan kalsitonin de kemik metastazlarına bağlı ve ekstremitte fantom tip ağrılarında etkilidir.

İnvaziv Yöntemler

Hastaların çoğunluğu noninvaziv yöntemlerden fayda görmektedir. Ancak hastaların %2-5'inde veya bazı durumlarda sadece medikal ilaç tedavisi yeterli olmamaktadır. Güçlü opioidlerle tedaviye karşın hastalığın ilerlemesi ve tedavilere dirençli kalan olgularda veya analjezi yan etkileri ile baş edilemediği durumlarda invaziv yöntemlere başvurulabilir. Bu tip olgularda intraspinal opioid uygulaması yaygın olarak kabul görmektedir. Uzun süreli kullanım için kateterler takılarak subkutan yeleştirilen port ve pompa sistemleri kullanılır. Epidural ya da intratekal yol kullanılır. Morfinin dozu epidural

uygulamada intravenöz dozun onda biri, intratekal uygulamada intravenöz dozun yüzde biri olarak uygulanır. Bu yöntemlerin pahalı olması sebebiyle hastanın yaşam beklentisinin 3 ayın üstünde olması gerekmektedir.^{30,31}

Bazı hastalarda kimyasallar ve nöroablatif yöntemlerle yapılan sinir blokları visseral türde ağrıları ve vazospazmı giderebilir. Pankreas, safra kesesi, paraaortik lenf nodu metastazlarında ve pelvik malignitelerde uygulanmaktadır. Nörolitik bloklara bağlı komplikasyonlar uzun süreli ya da kalıcı olabilir. Bu yüzden yaşam beklentisi uzun olmayan ve ağrısını iyi lokalize edebilen hastalarda uygulanmalıdır. Etil alkol veya fenol ile kimyasal nöroliz, -70°C ile kriyoneöliz veya radyofrekans termokoagülasyon ile termik nöroliz yapılabilir. En büyük avantajı kontrollü ve sınırlı sinir hasar oluşturması ve daha düşük komplikasyon oranına sahip olmasıdır. En sık kullanılan pankreas, ince barsak veya karaciğer tümörlerinde uygulanan çölyak plexus blokajıdır. Ayrıca stellar ganglion bloğu, torakal sempatik blok, superior hipogastrik plexus bloğu, splanik sinir bloğu, trigeminal, paravertebral ve interkostal nöroliz yapılabilir.³²

Kordotomi kansere bağlı tek taraflı ağrılarda başarı ile uygulanan bir yöntemdir. Skopi veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde C1-2 aralığından girilerek omuriliğin anterolateral bölgesinde spinotamik traktusta termal lezyon oluşturulur. Başarı oranı %80-90'dır ve etkisi 1 yıl sürer. Parezi, ataksi, mesane disonksiyonu en önemli komplikasyonlarındandır.³¹

Sonuç

Ağrı, hastalık evresinden bağımsız olarak bir çok kanser hastasının yaşadığı bir semptomdur. Ancak bu semptom çoğunlukla yeteri kadar önemsenmez ve çoğu zaman yeterli tedavisi yapılamaz. Uygun kanser ağrısı tedavisi sağlayabilmek için hekimlerin analjezik ajanların farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini etkileyen faktörleri, tedaviyi engelleyen nedenleri tam olarak kavraması gerekmektedir. Başarılı bir kanser ağrı tedavisi programında multidisipliner yaklaşımın gerekliliği şart olup, ağrı yönetiminde analjeziklerin kombinasyonunun yanında duygusal, psikolojik ve ruhsal destek de tedavide yer almalıdır.

Kaynaklar

1. M Costantini M, Ripamonti C, Beccaro M et al. Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patients' life. Results of an Italian mortality follow-back survey...Ann Oncol 2009; 20: 729-735
2. Breivik H, Cherny N, Collet F et al. Cancer related pain: a pan European survey of prevalence, treatment and patient attitudes. Ann Oncol 2009; 20: 1420-1433
3. Von Roen JH, Cleeland CS, Gonin R et al. Physician attitudes and practice in cancer pain management. A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. Ann Intern Med 1993; 119: 121-126
4. Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V et al. Patient related barriers to management of cancer pain. Pain 1993; 52: 319-324
5. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. Lancet 1999; 353: 1695-1700

6. Hall AJ, Sykes NP. Analgesia for patients with advanced disease. *Postgrad Med J* 2004; 80: 148-154
7. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R et al. The Steering Committee of the EAPC Research. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Network. Association of Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 239–255
8. World Health Organization Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of Pain in adults with cancer. A National Clinical Guideline. SIGN-Scottish Intercollegiate Guidelines Network. November 2008
10. Michael H, Levy MD. Pharmacologic treatment of cancer pain. *N Engl J Med* 1996; 335 (15):1124-1131
11. Cheung WY, Zimmermann C. Pharmacologic management of cancer-related pain, dyspnea, and Nausea. *Semin Oncol* 2011; 38(3): 450-459
12. Camu F, Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best practice and research clinical anesthesiology* 2002; 4: 475-488
13. Eisenberg E, Berkey C, Carr DB, Mosteller F, Chalmers C. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12:2756-2765
14. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22(suppl 6): 69-77
15. Mcquay HJ, and Moore RA. Opioid problems and morphine metabolism and excretion. In: Dickenson AH, Besson J-M(eds) *Handbook of experimental pharmacology*, 130 pp 335-360. Berlin: Springer-Verlag
16. Raffa RB, Friderich E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260(1): 275-279
17. Bandieri E, Chirarolanza A, Luppi M, Magrini N, Marata AM, Ripamonti C. Prescription of opioids in Italy: everything but the morphine. *Ann Oncol* 2009; 20: 961-962
18. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Brit J Cancer* 2001; 84 (5): 587-593
19. National Comprehensive Cancer Network. (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology. Adult Cancer Pain V.II.2011
20. Boger Rh. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliat Med* 2006; 20:17-23
21. Ripamonti C, Bandieri E. Cancer pain. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 70: 145-149
22. -de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-384
23. Tan P, Barry S, Reken S et al. Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010; 340: c1079
24. Saarto T, Wiffen P. Antidepressants for neuropathic pain (Cochrane Review) *Cochrane Syst Rev* 2007; 2: CD002068
25. Wiffen P, Mcquary H, Edwards J, Moore R. Gabapentin for acute and chronic pain (Cochrane Review) *Cochrane Syst Rev* 2005; 2: CD005452
26. Wiffen P, Collins S, Mcquary H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. (Cochrane Review) *Cochrane Syst Rev* 2005; 3: CD001133
27. Mercadante SL, Berchovich M, Casuccio A et al. A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. *Am J Hosp Palliat Care*. 2007; 24: 13-19
28. Shih A, Jackson KC. Role of corticosteroids in palliative care. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007; 21: 69-76
29. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumors: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008; 19: 420-432
30. Nguyen H, Garber JE, Hassenbusch SJ. Spinal analgesics. *Anesthesiology Clin N Am* 2003; 21: 805-816
31. De Leon-Casasola OA. Interventional procedures for cancer pain management: are they indicated? *Cancer Invest* 2004; 22: 630-642
32. Teng J. Cancer pain and neurolysis. *Semin Anesth Perio M* 2003; 22: 175-185
33. Stuart G, Cramond T. Role of percutaneous cervical cordotomy for pain of malignant origin. *Med J Aust* 1993; 158: 667-670
34. Von Roen JH, Cleeland CS, Gonin R et al. Physician attitudes and practice in cancer pain management. A survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med* 1993; 119: 121-126
35. Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V et al. Patient related barriers to management of cancer pain. *Pain* 1993; 52: 319-324