

# Kanserde ağrı tedavisi

Dr. Zeynep Eti

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim ve Algoloji Bilim Dalı, İstanbul

**K**anser hastalarının en büyük korkularının kanserin ölümcül bir hastalık olması, ikinci büyük korkularının ise hastalığın şiddetli ağrıya neden olması olduğu gösterilmiştir. Kanser tanısı koyulan hastaların %20-35'i, hastalığın orta dönemindeki hastaların %30-50'si ve ileri dönemdeki hastaların %60-100'ü lezyonun tipi ve yerine göre orta ve şiddetli derecede ağrı çekerler. Tedavi edilmeyen ağrı; hastanın fizyolojik fonksiyonlarını, düşünme-iletişim gibi zihinsel fonksiyonlarını, sosyal ilişkilerini olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini düşürür ve psikolojik bozukluklara neden olur. Kansere bağlı ağrı intihar girişimi için majör risk faktörüdür (1-4).

Kanser hastalarında akut ve kronik ağrı insidansının yüksekliği, kronik ağrının neden olduğu fizyolojik ve psikolojik yıkım bu hastaların tedavisinden sorumlu olan doktorların ağrı tedavisinde yeterli bilgi ve deneyime sahip olmaları zorunluluğunu doğurmaktadır. Kanser hastalarında ağrı tedavisi etik yükümlülüktür.

Kanser ağrısı basit farmakolojik yöntemlerle %80-90 oranında etkin şekilde tedavi edilebilmesine karşın, pratikte bu oran %30-40 civarında kalmaktadır (1,3). Bu başarısızlığın nedenleri;

1. Sağlık personeline ait: Ağrının patofizyolojisi, tedavi yöntemleri ve analjezikler hakkında yetersiz bilgi, opioidler ile bağımlılık ve tolerans oluşma korkusu, yan etki korkusu ve ağrının yetersiz değerlendirilmesi

2. Hasta ve ailesine ait: Ağrıyı söylemede isteksizlik (hastalığın ilerlediğini gösterdiğini düşünmeleri ve iyi hasta olamama korkusu), ağrı kesici kullanmada isteksizlik (bağımlılık, yan etki korkusu)

3. Sağlık sistemine ait: Kanser ağrısının tedavisine önem ve öncelik verilmemesi, opioid kullanımındaki sınırlamalar, ilaçlara ulaşmada zorluklar

## Ağrının etyolojisi

Kanser hastalarında akut ağrı genellikle yeni metastaz, diagnostik ve terapötik girişimler, kronik ağrı ise tümör invazyonu ile olur. Kronik ağrı da belirgin ağrı davranışları ve sempatik aktivasyon görülmez. Affektif bozukluklar (anksiyete, depresyon), vejetatif bulgular (asteni, anoreksi, uyku bozuklukları) ön plandadır.

### Kanserde ağrıya neden olan faktörler (1,4,5)

1. Tümör yayılımına bağlı (%62-78): Kansere bağlı en sık (%50) ağrı nedeni kemik metastazıdır (özellikle meme ve prostat kanseri). Kemik metastazında ağrı insidansı %90'ın üzerindedir. Vertebra, pelvis, uzun kemiklerde lokal kemik yıkımı, patolojik kırıklar, çevre dokunun infiltrasyonu, sekonder kas spazmı olabilir. Ayrıca abdominal ve pelvik organ infiltrasyonu (içi boş organ obstrüksiyonu, kapsül gerilmesi, organ

disfonksiyonu), periferik sinir basısı ve infiltrasyonu (pankoast sendromu, brakial ve lumbosakral pleksus invazyonu gibi), vasküler yapı oklüzyon ve invazyonu, intrakranial basınç artışı ağrıya neden olabilir.

2. Tedaviye bağlı (%19-25): Cerrahi (torakotomi, mastektomi, boyun disseksiyonu sonrası nöropati, fantom ağrısı), radyoterapi (mukozit, özefajit, enterit, perineal fistül, miyelopati, pleksopati), kemoterapi (mukozit, flebit, miyalji, artralji, aseptik nekroz) nedeni ile olabilir.

3. Kanser dışı nedenler (%3-10): Osteoartrit, baş ağrısı sendromları, diyabetik nöropati, dekübit, tromboflebit, postherpetik nöralji.

Hastaların 3/4'ünde birden fazla etiyolojik faktör ağrıya neden olur.

## Ağrının mekanizması

**Nosiseptif ağrı:** Doku hasarı ile nosiseptör aktivasyonuna bağlı ağrıdır. Somatik veya viseral kökenli olabilir. Somatik ağrı; cilt, cilt altı, tendon, eklem, kasdan kaynaklanan, iyi lokalize edilen, keskin ağrıdır. Viseral ağrı; organlardan kaynaklanır, iyi lokalize edilemez, kolik, kramp ve sıkışma tarzında hissedilir. Nosiseptif ağrı nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve opioidlere iyi yanıt verir.

**Nöropatik ağrı:** Periferik veya santral sinir sistemi hasar veya hastalığında elektrik çarpması ve yanma tarzında, disestezi, otonomik disfonksiyon ve trofik değişikliklerle birlikte olan ağrılardır. Opioidlere yanıtı zayıftır, antidepresan ve antikonvülzanlar tedavide ilk basamak ajanlardır.

## Ağrının değerlendirilmesi

### 1. Ağrı karakteristiklerinin sorgulanması:

**Şiddeti:** Mekanizma ve altta yatan sendrom hakkında bilgi verir (radyoterapiye bağlı nöropati nadiren şiddetlidir, şiddetli ise rekürens veya radyasyona bağlı primer neoplazi düşünülür). Analjezik ajan, verilmiş yolu ve doz seçimini etkiler.

**Niteliği:** Ağrının patofizyolojisi hakkında bilgi verir. Nöropatik ağrı elektrik çarpması veya çakma, sempatik ağrı yanma, viseral ağrı kramp-kolik, somatik ağrı gerilme ve basınç tarzındadır. Hastanın ağrının tipi ve şiddetine dair tanımı doğru kabul edilmelidir. Ağrı her zaman subjektif bir duydur. Şiddeti sözel veya sayısal skalalar ile belirlenir. Dağılımı: Genellikle birden fazla yerdedir. Fokal veya generalize olması tedavi yöntemi seçiminde önemlidir (sinir bloğu, cerrahi, radyoterapi gibi). Yansıyan ağrı önemlidir, omuz ağrısında lokal lezyon yoksa diyaforam altı ve üstü araştırılmalıdır.

**Diğer:** Önceki tedavilere yanıtı, eşlik eden semptomlar, arttıran ve azaltan faktörler araştırılmalıdır.

*Kanser hastalarında akut ve kronik ağrı insidansının yüksekliği, kronik ağrının neden olduğu fizyolojik ve psikolojik yıkım bu hastaların tedavisinden sorumlu olan doktorların ağrı tedavisinde yeterli bilgi ve deneyime sahip olmaları zorunluluğunu doğurmaktadır. Kanser hastalarında ağrı tedavisi etik yükümlülüktür.*

#### 2. Hastanın psikososyal durumunun değerlendirilmesi

Anksiyete ve depresyon ağrının şiddetini doğrudan etkileyen faktörlerdir. Aile ilişkileri, ağrının ilişki ve günlük aktivite üzerine etkisi önemlidir.

#### 3. Genel ve nörolojik muayene: Normal olabilir.

#### 4. Laboratuvar ve radyolojik tanı yöntemlerinin istenmesi: Hastalığın tanı ve yayılımının anlaşılmasında yararlıdır.

#### 5. Ağrı sendromunun tanımlanması ve tedavi yönteminin planlanması

## Tedavi

### Temel tedavi prensipleri

Tedavinin amacı; ağrının en kısa sürede geçirilmesi ve tekrarının önlenmesidir. Hastaya ağrının geçeceğine dair güven verme, iyi iletişim kurma, ağrının kabullenilmesinin engellenmesi ve hasta katılımının sağlanması önemlidir. Disiplinler arası koordinasyon zorunludur ve ağrı tedavisi tüm bakım planının entegre kısmıdır. Tedavi devamlı olmalı, ajanlar sürekli değiştirilmemeli, hastalığın seyrine ve hastanın aktivite kapasitesine uygun olmalıdır. Yatağa bağımlı hasta ile aktif hastanın tedavi yöntemleri farklıdır.

### Ağrı tedavi yöntemleri

1. Altta yatan kanserin tedavisi (primer te-

davi): Tümör infiltrasyonu ile oluşan ağrı cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormonal tedaviye, enfeksiyon kaynaklı ağrı antibiyotik tedavisine ve drenaja yanıt verir.

2. Analjezik ajanlar: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ve opioidler

3. Adjuvan analjezikler: Antidepresan, anti-konvülzan, steroid, anksiyolitik, nöroleptik vb.

4. Sinir blokları, nörolitik, nöroşürürik yöntemler (nöroliz, rizotomi, kordotomi)

5. Nörostimülasyon (spinal kord ve derin beyin stimülasyonu)

6. Fizik tedavi: Sıcak, soğuk, masaj ve TENS ile cilt stimülasyonu, egzersiz, pozisyon değişikliği.

7. Psikoterapi

8. Ağrıyı artıran nedenlerin tedavisi: Fiziksel, ruhsal, psikososyal.

## Analjezik ajanlar

### Analjezik kullanım ilkeleri

1. Analjezik seçimi ağrının tipine ve şiddetine göre yapılır. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği basamak sistemine göre düzenlenir. Buna göre hafif ağrılarda tedaviye nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAI) ile başlanır. Birine yanıt vermeyen ağrı diğerine verebileceği için ikinci basamağa geçilmeden önce ajan değiştirilebilir. NSAI'a cevap vermeyen orta şiddetteki ağrıda zayıf opioid ajanlar eklenir (kodein, oksikodon, tramadol), yanıt yoksa güçlü opioidlere (morfin, fentanil) geçilir. Her basamakta adjuvan analjezikler kullanılabilir (6). Kanser ağrısında plasebo kullanımının yeri yoktur ve etik değildir.

2. Analjezik kullanımında öncelikle en basit, güvenli ve ucuz olan oral yol tercih edilmelidir. Oral alamayan, şiddetli bulantı-kusması olan ve gastrointestinal sistem patolojisi olanlarda rektal, transdermal, subkutan, parenteral ve intratekal-epidural yollar kullanılabilir.

3. Analjezikler yeterli dozda uygulanmalıdır (en az yan etki ile etkin analjezi sağlayan doz). Yeterli doz hastaya göre değişkenlik gösterdiği için titre edilerek belirlenmelidir. Ağrı tedavisinde en sık yapılan hata yetersiz doz uygulanmasıdır.

4. Analjezikler ajanın farmakodinamiğine göre düzenli aralıklar ile ağrı başlamadan alınmalıdır. En sık yapılan yanlış uygulama "lüzum halinde" uygulamadır.

5. Yan etkiler hastalara anlatılmalı ve uygun şekilde tedavi edilmelidir.

6. Hasta ve hasta yakınlarının bağımlılık ve yan etkiler ile ilgili gereksiz korkuları giderilmelidir.

Doğru ilaç, doğru yolla, doğru dozda ve doğru zaman aralıkları ile kullanıldığında etkin analjezi sağlanabilir .

## Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

NSAI ilaçlar; hafif ağrıda tek başlarına, orta ve şiddetli ağrıda additif etki ile opioid dozunun azalmasında etkili, en sık kullanılan analjeziklerdir. Etkilerini, ağrılı uyarının nosiseptörler tarafından tanınması ve iletilmesinde görevli prostaglandin sentezinden sorumlu siklooksijenaz enzimini bloke ederek gösterirler. Siklooksijenaz enziminin iki izoenziminden COX1; gastrik mukozanın korunması, gastrik asit sekresyonunun sınırlanması, renal hemodinami regülasyonu, su-elektrolit dengesi ve trombosit fonksiyonlarından sorumlu iken, COX2; doku hasarında IL1 ve TNF gibi inflamatuar sitokin stimülasyonu ile artarak inflamasyon ve hiperaljezi oluşumunda rol alır.

NSAI; asetilsalisilik asit, asetaminofen ve diğerleri olarak sınıflandırılır. Asetaminofen (parasetamol) sadece santral sinir sistemindeki prostaglandin sentezini inhibe ettiği için antiinflamatuar etkiye ve diğer ilaçların periferik olumsuz etkilerine sahip değildir. Bilinen en güvenli analjeziktir. Tek yan etkisi yüksek dozlarda (6 gr/gün üzerinde) hepatotoksisite oluşturabilmesidir.

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

NSAI ile opioidlerde olduğu gibi bağımlılık ve tolerans söz konusu değildir, fakat tavan etkisi vardır, belli dozlardan sonra doz artışı ile yan etkiler artar, etkinlik değişmez. Oral, intramuskuler (IM), intravenöz (IV), rektal kullanılabilirler. Güvenli kullanım için yan etkilerinin bilinmesi gerekmektedir:

Gastrik irritasyon, ülser ve kanama en sık görülen yan etkidir. Renal kan akımı ve idrar yapımında azalma, kan basıncında artış, trombosit fonksiyon bozukluğu ile kanama zamanında uzama, astım krizinin tetiklenmesi ve metamizol ile kemik iliği depresyonu olabilir. Özellikle 70 yaş üzerinde dikkatli olunmalıdır. COX2 inhibitörlerinin (Celecoxib, rofecoxib ve meloxicam) gastrik ve renal etkileri çok zayıf, trombosit fonksiyonları üzerine ise etkisi yoktur. Tromboemboli riskini artırdıkları gösterildiği için klinik kullanımları sınırlanmıştır (1-3,7).

## Opioidler

Bilinen en güçlü analjezik ajanlardır, orta ve şiddetli ağrıda endikedirler. Prototipi morfin; papaver somniferum adlı gelincik bitkisinden türetilmiştir (Opium=opion=gelincik). Opioid; vücutta medulla spinalis, beyin ve periferik sinir uçlarında kendilerine özel reseptörlere bağlanarak morfin benzeri etki gösteren doğal ve sentetik ekzojen maddelere denir. Morfin ve kodein doğal opioidlerdir. Medulla spinaliste ağrı iletiminden sorumlu maddelerin salınımı ve beyinde ağrının algılanmasını inhibe eder-

*Bağımlılık yanlış yorumlanmaktadır. Bir hastalık veya sendromun kontrolü için özel farmakoterapi gereken hastalar o ilacın terapötik etkinliğine bağımlıdır. Bu fizyolojik bağımlılıktır ve sadece ilaç ani kesilirse veya antagonist kullanılırsa istenmeyen etkilere (anksiyete, ajitasyon, rinore, lakrimasyon, ateş, terleme) neden olur. Doz her gün %15-25 azaltılmalıdır. Psikolojik bağımlılık ise; ilacın psikolojik etkileri için o ilacı elde etmeye yönelik patolojik davranışlarla karakterize sendromdur. Hastanede opioid uygulanan 11882 hastadan sadece 4'ünde iyatrojenik psikolojik bağımlılık oluştuğu saptanmıştır.*

ler. Tavan etkileri ve maksimum dozları yoktur. Reseptördeki etkilerine göre agonist, parsiyel agonist ve karma agonist-antagonist olarak sınıflandırılırlar. Parsiyel agonist (buprenorfin) ve karma agonist-antagonistler (nalbupin); tavan etkisi, yoksunluk sendromu oluşturmaması ve psikomimetik olumsuz etkileri nedeni ile kronik ağrı tedavisinde tercih edilmezler.

Oral, IM, IV, subkutan, transdermal, rektal ve spinal-epidural yolla uygulanırlar. Yan etki ve analjezik etkinlik dengesi kullanılan ajana göre değişir.

Kodein; zayıf etki gücü ile ikinci basamakta kullanılan bir opioiddir. Tramadol ise zayıf opioid reseptör agonisti özelliğinin yanı sıra noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitör etkisi ile son yıllarda güçlü opioidlerden önce ikinci basamakta tercih edilen opioid analjeziktir. 6-8 saat ara ile 50-100 mg dozda oral, IM veya IV kullanılabilir.

Morfin; geniş tedavi aralığı, doz titrasyonu ve uygulama kolaylığı, güvenilirlik, elde edilmesinin kolay ve ucuz olması nedeni ile kanser ağrısının tedavisinde ilk tercih edilen

opioiddir. Hızlı çözünen formunun plazma yarı ömrü 2-3 saat, efektif etki süresi 4 saattir. Emilimi iyi, birikim toksisitesi yoktur. Yavaş salınan preparatların (Meslon) pik etkisi 3-5 saatte oluşur, 8-12 saatlik etki süresi ile kanser ağrısında tercih edilir. Karaciğerde oluşan aktif metaboliti toksisiteden sorumludur. Kronik böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalıdır. Kanser ağrısında standart dozu yoktur. Hastaya göre titre edilerek, tolere edilebilen yan etkiler ile ağrıyı kontrol edebilen etkin doz ayarlanır. Tedaviye en az invaziv yol olan oral yolla başlanır. Başlangıç dozu oral 8-12 saatte bir 10-30 mg'dir. Analjezi oluşana kadar doz öncesinin %30-50'si oranında artırılır. Daha düşük doz artışı etkisizdir. Yapılan çalışmalarda; hastaların %91'inde 300 mg/gün, %7.4'ünde 600 mg/gün morfin gereksinimi olduğu ve yüksek dozların yan etki ve yaşam süresi üzerine etkilerinin düşük dozlardan farksız olduğu gösterilmiştir (8). Yutma güçlüğü, şiddetli kusma ve gastrointestinal obstrüksiyonu olanlarda sublingual, rektal ve parenteral yol kullanılır. Parenteral yol ayrıca, hızlı etki başlangıcı ve yüksek etkin doza gereksinim duyanlarda tercih edilir. IV, IM veya subkutan tekrarlayan bolus dozlar ile hızlı pik konsantrasyon oluştuğu için yan etkiler artabilir. IM yol ağrılı olduğu için tercih edilmez. Subkutan kateter ile 5 ml/s infüzyon yapılabilir. Uzun süreli IV infüzyon için subkutan venöz port en uygun yoldur. Morfin 0.05-0.2 mg/kg dozda yükleme sonrasında 0.025-0.075 mg/kg/s hızda infüzyon ile uygulanır. Ayrıca son yıllarda IV veya subkutan hasta kontrollü analjezi yöntemi özellikle ağrı şiddeti gün içinde değişkenlik gösteren hastalarda tercih edilmektedir.

Transdermal yolla fentanil uygulamasında, ilaç rezervuarı ciltten hız sınırlayıcı bir membran ile ayrılır ve ciltten sabit hızda emilir. Doz aralığı 72 saat olmakla birlikte kişisel farklılıklar ile 48 saate düşebilir. Doz artışı 24-48 saatte bir yapılır. Etkisinin yavaş başlaması (12-24 s), doz titrasyon güçlüğü, pahalı olması ve ara ağrılar için kısa etkili ikinci bir opioid ajan gerektirmesi nedeni ile ilk tercih edilen ajan değildir (9).

Meperidin; kısa etki süresi ve konvülziyonlara neden olabilen metaboliti (normeperidin) olduğu için kronik ağrı tedavisinde kullanılmaz, akut ağrı tedavisinde birkaç gün süre ile uygulanır.

Düzenli kullanımda aralıklı ağrılar için "Rescue" (ara) dozlar uygulanır. Ara dozlar 24 saatlik dozun %5-15'i kadar olmalıdır. Hızlı etki başlangıcı ve kısa etki süresi olan preparatlar tercih edilir. Oral 1-2 saat, parenteral 15-30 dk da bir uygulanabilir.

Tolerans; opioid kullanımına fizyolojik cevaptır ve yavaş gelişir. Kanser ağrısında doz artış gereksinimi genellikle hastalığın ilerlemesi veya psikolojik stres artışı nedeniyledir.

Hastalar opioidlerin yan etkileri konusunda uyarılmalı, yan etkiler mutlaka tedavi edilmelidir.

En sık görülen yan etki kabızlık ve bulantı-kusmadır. Kabızlık hemen her hastada olduğu için profilaktik yumuşatıcı (parafin) veya uyarıcı (bisakodil, senna, fenolftalein) ajanlar, gerektiğinde ozmotik (laktüloz, nasitrat) laksatifler verilmelidir.

Bulantı-kusma %10-40 oranında görülür. Şiddetli değildir, rutin antiemetik tedavi gerekmez ve günler içinde tolerans gelişir.

Sedasyon tedavinin başlangıcında, genellikle yüzeeldir ve 2-5 günde tolerans gelişir. Hastaya geçici olduğu anlatılmalıdır. Analjezi iyi ise doz %25 azaltılır, yetersizse amfetamin gibi stimülanlar kullanılabilir. İleri kognitif bozukluklarda haloperidol verilebilir.

Opioid dozu titre edilen hastalarda solunum depresyonu enderdir. Hızla tolerans gelişir. Öncesinde sedasyon ve bilinç bulanıklığı olur. Takipne ve solunum sıkıntısı opioidler ile oluşmaz, solunum sayısında azalma olur. Solunum depresyonunda naloksan kullanılır.

Bağımlılık yanlış yorumlanmaktadır. Bir hastalık veya sendromun kontrolü için özel farmakoterapi gereken hastalar o ilacın terapötik etkinliğine bağımlıdır. Bu fizyolojik bağımlılıktır ve sadece ilaç ani kesilirse veya antagonist kullanılırsa istenmeyen etkilere (anksiyete, ajitasyon, rinore, lakrimasyon, ateş, terleme) neden olur. Doz her gün %15-25 azaltılmalı

*Dünya Sağlık Örgütü'nün kanser ağrısının tedavisinde önerdiği basamak prensibine göre; oral yolla uygulanan güçlü opioidler yetersiz olduğunda parenteral opioid uygulaması, yetersiz olursa spinal opioid uygulaması, bu yöntem de yetersiz olursa nörolitik sinir blokları, nöromodülasyon ve nöroablasyon yöntemleri kullanılır. İnvaziv yöntemlerin ciddi komplikasyonları olduğu için hasta seçiminin uygun olması ve tecrübeli kişilerce uygulanması önemlidir.*

dır. Psikolojik bağımlılık ise; ilacın psikolojik etkileri için o ilacı elde etmeye yönelik patolojik davranışlarla karakterize sendromdur. Hastanede opioid uygulanan 11882 hastadan sadece 4'ünde iyatrojenik psikolojik bağımlılık oluştuğu saptanmıştır.

Diğer yan etkiler; ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, kaşıntı, disfori ve uyku bozukluğudur (1-3,7).

### Adjuvan analjezikler

Farmakolojik olarak analjezik olmamalarına karşın analjeziklerin etkilerini artıran, özel ağrı sendromlarında analjezik etki gösteren veya ağrıya eşlik eden semptomların tedavisinde kullanılan ajanlardır. Koanaljezik veya sekonder analjezikler de denir (1-3).

-Antidepresanlar: Nöropatik ağrı tedavisinde, uykusuzluk ve depresyon şikayetlerinde kullanılır. Etki mekanizmalarının, santral serotonin ve noradrenalinin geri alım inhibisyonu olduğu düşünülmektedir. Ağrı tedavisinde etkinliği en iyi bilinen; trisiklik antidepresanlardan amitriptilin ve imipramindir. Depresyon tedavisinden daha düşük dozlarda ve daha kısa sürede etkili olurlar. Amitriptilin 25-125 mg/gün dozda kullanılır. Yan etkileri antikolinergik etkiler, sedasyon ve ortostatik hipotansiyondur.

-Antikonvülzanlar: Nöropatik ağrıda endikedirler. Sinir hasarı sonrası oluşan spontan nöronal deşarjları inhibe ederler. Karbamazepin 100 mg/gün veya gabapentin 300 mg/gün başlanıp cevap alınana kadar doz artırılır. Karbamazepinin en önemli yan etkisi kemik iliği depresyonudur.

-Kortikosteroidler: Prostaglandin sentezini inhibe eder, tümöre bağlı ödem ve inflamasyonu azaltır ve ruhsal durum ve iştahı olumlu etkilerler. Kafa içi basınç artışı, spinal kord basısı, kemik metastazı, karaciğer metastazı, yumuşak doku infiltrasyonunda endikedirler. Prednizon 10-30 mg veya deksametazon 2-4 mg/gün kullanılır.

Kemik metastazında kalsitonin ve bifosfonatlar ağrıyı azaltabilir (10).

### İnvaziv yöntemler

Dünya Sağlık Örgütü'nün kanser ağrısının tedavisinde önerdiği basamak prensibine göre; oral yolla uygulanan güçlü opioidler yetersiz olduğunda parenteral opioid uygulaması, yetersiz olursa spinal opioid uygulaması, bu yöntem de yetersiz olursa nörolitik sinir blokları, nöromodülasyon ve nöroablasyon yöntemleri kullanılır (6). İnvaziv yöntemlerin ciddi komplikasyonları olduğu için hasta seçiminin uygun olması ve tecrübeli kişilerce uygulanması önemlidir (11-14).

*Yaşam beklentisi uzun olmayan hastalarda alkol, fenol ile kimyasal, -70°C ile kriyoneöroliz veya radyofrekans termokoagülasyon ile termik nöroliz yapılabilir. Nöroliz ile periferik dokudan spinal korda giden nosiseptif iletim kesilir. Etki süresi 3-6 ay arasında değişir. Primer tedaviye yanıt vermeyen hastalarda prognostik blok sonrası uygulanır. Kontrendikasyonları; blok yerinde enfeksiyon, koagülopati ve diagnostik bloğa yanıt alınamamasıdır. Komplikasyon oranı yüksektir. En sık kullanılan, üst abdominal organ tümörlerinde (pankreas, karaciğer,ince barsak) çölyak plexus blokajıdır. Yanıt %65-80 arasındadır. Motor, duyu, sempatik ve parasempatik fonksiyon bozuklukları önemli komplikasyonlarıdır. Ağrı tekrarı siktir. Ayrıca somatik sinir hasarı ile deafferentasyon ağrıları gelişebilir. Trigeminal, lomber sempatik, paravertebral ve interkostal nöroliz yapılabilir*

### Spinal opioid uygulaması

Kanser hastalarının %5-10'unda oral, transdermal, rektal ve parenteral opioidler ile yeterli analjezi sağlanamayabilir. Bu hastalarda veya tolere edilemeyen yan etkiler olduğunda opioidler epidural veya intratekal yolla uygulanır. Etki yerine yakın uygulama ile doz ve sistemik yan etkiler azalır. Özellikle visseral ağrıda etkilidir. Nöropatik, santral ve kutanöz ağrıda etki azdır. Etkinliği artırmak için lokal anestezipler ile birlikte uygulanır. Başarısızlık

oranı %30'dur. Sistemik opioidlere yanıt vermeyenlerde başarısızlık artar. Son yıllarda epidural yol ile geç komplikasyon, fibrosiz oranı ve doz gereksinimi daha yüksek olduğu için intratekal yol tercih edilmektedir. Uzun süreli kullanım için kateterler takılarak subkutan yerleştirilen port ve pompa sistemleri kullanılır. Subkutan port veya pompa sistemlerinin kost effektivitesi için hastanın yaşam beklentisinin 3 ayın üzerinde olması gerekir. Ayrıca opioidler şiddetli baş veya tüm vücutta yaygın ağrılarda bir rezervuar ile intraventriküler uygulanabilir (11-14). Son yıllarda spinal uygulamanın subkutan uygulamadan daha etkin olmadığı ileri sürülmektedir (15).

Opioidlere bağlı idrar retansiyonu, bulantıkusma, kaşıntı ve solunum depresyonu, lokal anesteziplere bağlı motor-duyu bloğu, ortostatik hipotansiyon ve idrar retansiyonu gelişebilir. En ciddi yan etki enfeksiyondur. Kateterde tıkanma, kopma ve BOS kaçağı olabilir .

### Sinir blokları

Kanserde miyofasial ağrı, postherpetik nöralji, sempatik kökenli ağrılar, eklem ağrıları gibi ağrı sendromları oluşabilir. Bu sendromlarda tek başlarına veya opioid dozunu azaltmak amacı ile lokal anestezi ve steroid ile nörolitik olmayan bloklar uygulanır. İskelet kas spazmı çözümlü, vazospazm ve inflamasyon azalır.

Yaşam beklentisi uzun olmayan hastalarda alkol, fenol ile kimyasal, -70°C ile kriyoneöroliz veya radyofrekans termokoagülasyon ile termik nöroliz yapılabilir. Nöroliz ile periferik dokudan spinal korda giden nosiseptif iletim kesilir. Etki süresi 3-6 ay arasında değişir. Primer tedaviye yanıt vermeyen hastalarda prognostik blok sonrası uygulanır. Kontrendikasyonları; blok yerinde enfeksiyon, koagülopati ve diagnostik bloğa yanıt alınamamasıdır. Komplikasyon oranı yüksektir. En sık kullanılan, üst abdominal organ tümörlerinde (pankreas, karaciğer,ince barsak) çölyak plexus blokajıdır. Yanıt %65-80 arasındadır. Motor, duyu, sempatik ve parasempatik fonksiyon bozuklukları önemli komplikasyonlarıdır. Ağrı tekrarı siktir. Ayrıca somatik sinir hasarı ile deafferentasyon ağrıları gelişebilir. Trigeminal, lomber sempatik, paravertebral ve interkostal nöroliz yapılabilir (16).

### Nörostimülasyon

Diğer yöntemlere dirençli ağrılarda spinal kord, periaquaduktal gri madde ve talamik bölgeye yerleştirilen elektrotlar ile SSS'de ağrı modülasyonu ve supresyonundan sorumlu sistemlerin stimülasyonu prensibine dayanır. Pahalıdır ve başarı şansı düşüktür. Yaşam beklentisi uzun olan hastalarda tercih edilir (17,18).

## Nöroablatif yöntemler

**Kimyasal rizotomi:** Epidural veya intratekal bölgeye nörolitik solüsyon enjeksiyonu yapılır. Ekstremitelerde, pelvis, perineal bölge ve göğüs duvarı ağrılarında %50 başarılıdır. Menenjit, araknoidit ve parapleji gelişebilir. Lumbosakral bölgede parezi, sfinkter disfonksiyonu, temas duyusunun kaybı ve disestezi olabilir (1,2).

**Kordotomi:** Anterolateral spinotalamik yolların servikal bölgede perkütan radyofrekans termokoagülasyonu ile tahribatı sonucu, karşı vücut yarısında ağrı ve sıcaklık duyusu bloke edilir. Alt ekstremitelerde tek taraflı ağrılarda uygundur. Başarı oranı %80-90 dır. Etkisi bir yıl sürer. Parezi, ataksi, mesane disfonksiyonu, disestezi ağrı, solunum sistemi disfonksiyonu en önemli komplikasyonlarıdır (1,2).

Günümüz tıp uygulamalarının hastalıklarının tedavisi açısından çaresiz kaldığı kanserli hastalarda, kalan yaşam süresinin optimal koşullarda geçebilmesi için etkin ağrı tedavisinin kimi olgularda gerek ve yeter yöntem olduğu unutulmamalıdır.

## Kaynaklar

1. Ashburn MA, Lipman AG. Management of pain in the cancer patient. *Anesth Analg* 1993; 76: 402-16.
2. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer pain management. *Cancer* 1993; 72 (Suppl): 3393-415.
3. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353: 1695-700.
4. McGuire DB. Occurrence of cancer pain. *J Natl Cancer Ins Monogr* 2004; 32: 51-6.c pain management. *Neurosurg Clin N Am* 2004; 297-306.
5. Portenoy RK. Pain syndroms in patients with cancer and HIV/AIDS. In: Portenoy RK,ed. *Contemporary diagnosis and management of pain in oncologic and AIDS patients*. Newtown, PA, Handbooks in Healthcare, 1998:44-70.
6. World Health Organization Expert Committee. *Cancer pain relief and paliative care*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1992.
7. Camu F, Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Practice and Research Clinical Anesthesiology* 2002 ; 4: 475-488.
8. Bercovitch M, Adunsky A. Patterns of high-dose morphine use in a home-care hospital service: should we be afraid of it? *Cancer* 2004; 101: 1473-7.
9. Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignancy. *Drugs* 2004; 64: 2629-38.
10. Bloomfield DJ. Should bisphosphonates be part of the standart therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence based review. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1218-25
11. Mercadante S. Neuraxial techniques for cancer pain: An opinion about unresolved therapeutic dilemma. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24: 74-83.
12. Nguyen H, Garber JE, Hassenbusch SJ. Spinal analgesics. *Anesthesiology Clin N Am* 2003; 21: 805-16.
13. de Leon-Casasola OA. Interventional procedures for cancer pain management: are they indicated? *Cancer Invest* 2004; 22: 630-42.
14. de Leon-Casasola OA. How should I treat refractory metastatic cancer pain? *The International Monitor* 2001; 13 (4): 3-6.
15. Devulder JE. Subcutaneous morphine is superior to intrathecal morphine for pain control in a patient with hypernephroma. *J Clin Anesth* 1998; 10: 163-65.
16. Teng J. Cancer pain and neurolysis. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2003; 22: 175-85.
17. Krames E. Implantable devices for pain control: spinal cord stimulation and intrathecal therapies. *Best Practice and Research Clinical Anesthesiology* 2002 ; 4: 619-50.
18. Meglio M. Spinal cord stimulation in chronic pain management. *Neurosurg Clin N Am* 2004; 297-306.