



Ağrılı kanser hastalarının tedavisinde analjezik basamak tedavisinin yeri

Analgesic step ladder treatment in cancer patients with pain

Yücel Zülfi KURŞUN,¹ Fuat YILDIZ,² Ömer KAYMAZ,³ Selami Ateş ÖNAL⁴



Özet

Amaç: Bu çalışmada, kliniğimize başvuran 1736 hasta, özellikleri, analjezik basamak tedavileri ve tedavi yöntemleri geriye dönük olarak değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Ocak 1997-Aralık 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı'na maligniteye bağlı ağrı nedeniyle başvuran 1736 hastanın 269'u çalışma dışı bırakılarak toplam 1467 hasta değerlendirilmeye alındı. Çalışmamızda hastaların %85.5'i analjezik basamak tedavisine göre tedavi edilmiştir. Basamak tedavisiyle yeterli ağrı kontrolü sağlanamayan %14.5 oranındaki olguya minimal invaziv analjezik girişim yöntemleri uygulanmıştır.

Bulgular: Adjuvan ilaç olarak antidepresan, kortikosteroid, antikonvülzan, nöroleptik, benzodiazepin, lokal anestezi, bifosfanat ve kalsitonin kullanım oranları sırasıyla; %61.0, %7.1, %4.0, %4.0, %1.6, %12.3, %1.2 ve %2.8 olarak bulunmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak ağrılı kanser hastalarının ağrısının şiddetli olması; hastada ağrı tedavisini zorlaştırmaktadır. Analjezik basamak tedavisiyle tedavi edilemeyen hastalar, minimal invaziv analjezik girişim yöntemleriyle tedavi edilmektedir. Ağrı tedavisinde başarıya ulaşmak, olguların multidisipliner tıbbi uzman kadrosu ile değerlendirilmeleri ve bu ekibin hazırlayacağı tedavi planlaması ile olasıdır. Böylece hiçbir kanser hastasının kontrol altına alınamayan ağrı ile yaşamayacağı kanısındayız. Ağrı tedavisinde başarıya ulaşmak için adjuvan ilaçlara erişmek kolay olmalıdır. Adjuvan ilaçların, ağrı tedavisi yapan Algoloji hekimleri tarafından rahatça reçete edilmesi gerektiği kanısındayız.

Anahtar sözcükler: Adjuvanlar; analjezik basamak tedavisi; kanser ağrısı; minimal invaziv analjezik girişim; opioid.

Summary

Objectives: In this study, we retrospectively evaluated the characteristics of 1736 patients presenting to our clinic, including analgesic step treatments and method of treatments.

Methods: A total of 1467 patients, excluding 269 out of 1736, with pain due to malignancy were included in this study. Patients presented to the Algology Division of the Department of Anesthesiology and Reanimation of Firat University School of Medicine. Among the patients included in the study, 85.5% were treated according to the analgesic step ladder protocol of the WHO. Minimally invasive analgesic interventions were applied in 14.5% of the cases in which adequate pain control could not be achieved with step ladder treatment.

Results: The adjuvant pain medications used were antidepressants, corticosteroids, anticonvulsants, neuroleptics, benzodiazepines, local anesthetics, bisphosphonates, and calcitonin and their rate of usage were 61.0%, 7.1%, 4.0%, 4.0%, 1.6%, 12.3%, 1.2%, and 2.8%, respectively.

Conclusion: Because pain in the cancer patients is mostly severe, pain management can be difficult in these patients. The patients who cannot be treated with the analgesic step ladder method have been treated with minimally invasive analgesic intervention methods. A multidisciplinary medical expert group evaluation of the cases and a treatment planned by this team are cornerstones of achieving success in pain management. We believe in this way, no patient with cancer will live with uncontrolled pain.

Access to adjuvant drugs should be easy in order to achieve success in pain management. We believe that expert algology physicians who treat pain should easily prescribe adjuvant drugs.

Key words: Adjuvants; analgesic step ladder treatment; cancer pain; minimally invasive analgesic procedure; opioid.

¹Bingöl Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bingöl;

²Elazığ Harput Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Elazığ;

³Kovancılar Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Elazığ;

⁴Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı, Elazığ

¹Department of Anesthesiology and Reanimation, Bingöl State Hospital, Bingöl, Turkey;

²Department of Anesthesiology and Reanimation, Elazığ Harput State Hospital, Elazığ, Turkey;

³Department of Anesthesiology and Reanimation, Kovancılar State Hospital, Elazığ, Turkey;

⁴Department of Anesthesiology and Reanimation, Division of the Algology, Firat University, Elazığ, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted) 12.01.2013 Düzeltme sonrası kabul tarihi (Accepted after revision) 17.06.2014

İletişim (Correspondence): Dr. Yücel Zülfi Kurşun. Bingöl Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bingöl, Turkey.

Tel: +90 - 426 - 213 10 43 e-posta (e-mail): drzyk23@gmail.com

Giriş

Kanser ağrısı nosiseptif veya nöropatik mekanizmalarla ortaya çıkabilir ve ciddi kanser ağrı sendromu şeklinde görülebilir. Hastalarda organik patolojiyle açıklanamayan idyopatik ağrı da olabilir. Psikolojik ve davranış bozuklukları ile psikiyatrik gelişim gösterebilir. Ayrıca tümör metastazına ve kanser tedavisine bağlı olarak kanser ağrısı ortaya çıkabilir.^[1,2]

Çalışmalar kanser hastalarının tanı aldıkları zamanda %14-100, aktif tedavi sırasında ise %50-70 oranında, ileri evrede ise %60-90 oranında şiddetli derecede ağrı duyduğunu göstermektedir.^[3]

Kanser ağrısıyla ilgili yeterli bilgi olmasına rağmen çoğu kez, paradoksal olarak klinikte tam anlamıyla uygulanmamaktadır. Çeşitli faktörler içerisinde en önemlisi geniş spektrumlu kanser ağrı sendromlarının tam bilinmemesidir.^[4]

Kanser ağrılarının tedavisinde farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Yaygın olarak kabul edilen ilke Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği Kanser Ağrısı Tedavi Programı kapsamında "Analjezik Basamak Tedavisi" protokolünün izlenmesidir.^[5,6]

Basamak sisteminin doğru uygulanması durumunda kanserli hastaların %80-85'inden fazlasında uygun farmakolojik tedavi ile geri kalan hasta grubunda ise invaziv yöntemlerle ağrı kontrolünün sağlanabildiği belirtilmektedir. Böylece 'hiçbir kanser hastası kontrol altına alınamayan ağrı ile yaşamamalı veya ölmeli' amacına ulaşılabilir.^[6-9]

Çalışmamızda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı'nda Ocak 1997-Aralık 2010 tarihleri arasında ağrılı kanser hastalarının takip ve tedavisinde uygulanan ağrı tedavi yöntemlerinin geriye dönük değerlendirilmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsanlar Üzerinde Yapılacak Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonundan gerekli etik kurulu izni alındıktan sonra, maligniteye bağlı ağrı nedeniyle Ocak 1997-Aralık 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı'na başvuran 1736 hastanın takip ve tedavi dosyası incelenmeye alındı.

Her hasta için rutin olarak hazırlanan takip ve tedavi dosyalarından hastalara ait bilgilere (yaşı, cinsiyeti, primer tanısı, tedavi sırasında kullanılan non-opioid, zayıf opioid, kuvvetli opioid, minimal invaziv analjezik girişimsel teknikleri (MİVAG), adjuvan ilaçlar ve opioidlerin yan etkileri) ve takip dosyalarına ulaşılamadığından 269 hastanın dosyası çalışma dışı bırakılarak toplam 1467 hasta değerlendirilmeye alındı.

Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, primer tanısı, VAS'ın (Vizüel analog skala) dört ve altında olduğu andaki analjezik basamak tedavisine göre hastaların dağılımı, kullanılan minimal invaziv analjezik girişim tekniklerin dağılımı, kullanılan non-opioid, zayıf opioid, kuvvetli opioid ve adjuvan ilaçların dağılımı

Tablo 1. Olguların demografik verileri

Hasta sayısı	1467
Cinsiyet (Erkek/Kadın) (% /%)	906/561 (61.8/38.2)
Yaş (ortalama yıl)	58.3±15.6

Tablo 2. Olguların tanılara göre dağılımı

Primer malignite	Sayı	Yüzde
Baş	31	2.1
Boyun	49	3.3
Deri	29	2.0
Özefagus	18	1.2
Mide	157	10.7
Karaciğer-safra yolları	92	6.3
Pankreas	131	8.9
Kolon	70	4.8
Rektum	42	2.9
Prostat	116	7.9
Mesane-testis	53	3.6
Böbrek	48	3.3
Uterus-serviks-over	71	4.8
Kemik	48	3.3
Meme	110	7.5
Akciğer	310	21.1
Lenfoma-lösemi	59	4.0
Diğer	33	2.2

Tablo 3. Olguların DSÖ basamak tedavisine göre dağılımı

DSÖ basamak tedavisi	Sayı	Yüzde
1. Basamak	77	5.2
2. Basamak	844	57.6
3. Basamak	334	22.8
1. Basamak + MİVAG	10	0.7
2. Basamak + MİVAG	74	5.0
3. Basamak + MİVAG	128	8.7

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü; MİVAG: Minimal invaziv analjezik girişim.

Tablo 4. Minimal invaziv analjezik girişimlerin dağılımı

Uygulanan girişim	Sayı	Yüzde
Kaudal epidural diferansiyel blok	16	1.1
Geçici epidural kateter uygulaması	70	4.8
Geçici ve kalıcı epidural kateter uygulaması	93	6.3
Çölyak pleksus blokajı	17	1.2
Splanknik sinir blokajı	2	0.1
Hipogastrik pleksus blokajı	2	0.1
İmpar ganglion blokajı	2	0.1
Somatik yapıların sempatik blokajı	4	0.3
Diğer	6	0.4
Toplam	212	14.5

Tablo 5. Kullanılan ilaçların dağılımı

İlaç	Sayı	Yüzde
Nonopioid	87	5.9
Nonopioid+zayıf opioid	918	62.6
Nonopioid±zayıf opioid+kuvvetli opioid	462	31.5

ve opioid kullanımı sonucu oluşan yan etkilerin dağılımı değerlendirmeye alındı.

Bulgular

Ocak 1997-Aralık 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı'na maligniteye bağlı ağrı nedeniyle başvuran 1736 hastanın 269'u çalışma dışı bırakılarak toplam 1467 hasta değerlendirilmeye alındı. Hasta sayısı ve demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Malignitenin sistemlere göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 6. Opioid kullanımına bağlı yan etki görülme sıklığı

Yan etki	Sayı	Yüzde
Kabızlık	178	12.9
Bulantı-kusma	173	12.5
Kaşıntı	61	4.4
İdrar retansiyonu	12	0.9
Sedasyon	8	0.6
Solunum depresyonu	3	0.2

Tablo 7. Kullanılan adjuvanların dağılımı

Adjuvan ilaç	Sayı	Yüzde
Antidepresan	895	61.0
Kortikosteroid	104	7.1
Antikonvülzan	58	4.0
Nöroleptik	58	4.0
Benzodiazepin	23	1.6
Lokal anestezikler	180	12.3
Bifosfonatlar	17	1.2
Kalsitonin	41	2.8

Analjezik basamak tedavisi dikkate alınarak tedavi edilen hastaların VAS değerleri dört ve altında olduğu andaki tedavi basamağı ve minimal invaziv analjezik girişimlerin dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Medikal tedaviyle başarı sağlanamayan hastalara uygulanan minimal invaziv analjezik girişimler Tablo 4'te verilmiştir.

Medikal tedavide kullanılan non opioid, zayıf opioid ve kuvvetli opioid kullanım oranları Tablo 5'te verilmiştir.

Değerlendirilen 1467 hasta içinde opioid kullanılan 1380 hastada ortaya çıkan yan etkiler Tablo 6'da verilmiştir.

Kullanılan adjuvan ilaçların dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

Tartışma

DSÖ tarafından 1985 yılında şiddetli kanser ağrısı çeken yaklaşık 3.3 milyon hasta bulunduğu ve

bunların 2.5 milyonunun yeterli ağrı tedavisi görmediği bildirilmiştir. Eğer aynı oranla devam edecek olursa, 2015 yılında yeterli ağrı tedavisi uygulanmayan kanserli hasta sayısının 4.5 milyon olacağı düşünülmektedir.^[4,10]

Kanser ağrısı olan hastaların büyük çoğunluğu, DSÖ analjezi basamak tedavisine dayalı multidisipliner yaklaşım kullanılarak ağrı kontrol altına alınabilir. Medikal tedavilerin etkisiz olduğu hastalarda alternatif tedavi yöntemleri için endikasyonlar özel merkezlerde, deneyimli hekimler tarafından yerine getirilmelidir. Kanser hastalarında ağrının en iyi yönetimi sadece sürekli eğitim bunun yanı sıra hekim, hasta ve aile arasında saygılı işbirliği ile mümkündür.^[11]

Çalışmamızda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı'nda Ocak 1997-Aralık 2010 tarihleri arasında kansere bağlı ağrı nedeniyle takip ve tedavi edilen 1467 onkoloji hastasına uygulanan ağrı tedavi yöntemlerini geriye dönük olarak değerlendirdik.

Ventafriidda ve ark.^[12] 1219 kanserli hastada, Karşlı ve ark.^[13] 133 kanserli hastada ve Orhan ve ark.^[11] 475 kanserli hastada yaptıkları benzer çalışmalarda yaş ortalamalarını sırasıyla 57.5 ± 8.4 , 57 ± 15.8 ve 55.9 ± 15.4 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması ise 58.3 ± 15.6 bulundu. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması, farklı ülke ve bölgelerde yapılmış diğer çalışmalardaki yaş ortalaması ile benzerlik göstermektedir.

Ventafriidda ve ark.,^[12] Orhan ve ark.^[11] ve Karşlı ve ark.'nın^[13] kanserli hastalarda yaptıkları benzer çalışmalarda hastaların erkek/kadın oranlarını sırasıyla %62/%38, %62.5/%37.5 ve %60.2/%39.8 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda da hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturdu. Çalışmamızdaki hastaların erkek/kadın oranı %61.8/%38.2 bulunmuştur.

Ventafriidda ve ark.^[12] yaptıkları çalışmadaki olguların %23.3 (286 hasta) oranla akciğer kanseri birinci sırada, %19.6 (241 hasta) oranla ikinci sırada baş-boyun kanserleri, %16.7 (206 hasta) oranla üçüncü sırada meme kanseri ve %10.0 (122 hasta) oranla dördüncü sırada kolon-rektum kanserinin yer aldığını bildirmişlerdir.

Orhan ve ark.^[11] yaptıkları çalışmadaki olguların %19.36 (92 hasta) oranla akciğer kanseri birinci sırada, %10.0 (48 hasta) oranla ikinci sırada uterus-serviks-over kanserleri, %9.05 (43 hasta) oranla üçüncü sırada kolon kanseri ve %0.84 (42 hasta) oranla dördüncü sırada mide kanserinin yer aldığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda hastaların tanılara göre dağılımına bakıldığında, olguların %21.1 (310 hasta) oranla birinci sırada akciğer kanseri, %10.7 (157 hasta) oranla ikinci sırada mide kanseri, %8.9 (130 hasta) oranla üçüncü sırada pankreas kanseri ve %7.9 (10 hasta) oranla prostat kanseri dördüncü sırada yer almaktadır.

Dünyada en sık görülen kanser türü akciğer kanseridir.^[14] Çalışmamızda birinci sırada yer alan kanser türü akciğer kanseri olmuştur. Bu sonuç diğer çalışmaların sonucu ile benzerlik göstermektedir.

Hastaların basamak tedavisine göre dağılımı, Zech ve ark.^[15] 2117 kanserli hastanın geriye dönük değerlendirilmesinde, birinci basamakta %11.1, ikinci basamakta %31.1 ve üçüncü basamakta tedavi edilen hasta oranı %49 olduğunu bildirmişlerdir.

Orhan ve ark.^[11] kanserli hastanın basamak tedavisine göre dağılımı, birinci basamakta %11.7, ikinci basamakta %73.79 ve üçüncü basamakta tedavi edilen hasta oranı %14.42 olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda olguların; %5.2 (77 hasta) oranında birinci basamakta, %57.6 (844 hasta) oranında ikinci basamakta ve %22.8 (334 hasta) oranında üçüncü basamakta tedavi edildi.

Çalışmamızda ikinci basamakta tedavi edilen hasta oranı yüksek bulunmuştur. Bu basamakta tedavi edilen hasta oranı Orhan ve ark.^[11] %73.9 bildirilmiştir ve çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Zech ve ark.^[15] %31 oranlarına göre çalışmamızın oranları aynı basamakta daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda üçüncü basamakta tedavi edilen hasta sayısı oranı %22.8 bulunmuştur. Bu basamakta tedavi edilen hasta oranı Orhan ve ark.^[11] %14.42 bildirilmiştir ve çalışmamıza en yakın değerleri göstermektedir. Diğer çalışmada üçüncü basamakta te-

davi edilen hasta oranı Zech ve ark.^[15] %49 olarak bildirilmiştir. Bu değer çalışmamızdaki aynı basamakta tedavi edilen hasta oranları bu çalışmaya göre daha düşük bulunmuştur.

Diğer çalışmalarla karşılaştırılan ikinci ve üçüncü basamaktaki bu farklı oranların olası nedeni ikinci basamaktaki hastalarımız için zayıf opioidlerin mümkün olan maksimum dozunun kullanılması olabilir. Klinik uygulamamızda, kodein zayıf opioid olarak kullanılmıştır. Kodein sıklıkla diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır. Kliniğimizde, eczanelerde kaşe formunda hazırlanması için parasetamol, kafein ve kodein kombine edilerek reçete edilmektedir. Hastanın ihtiyacına göre belirli saat aralıklarla hastalara kullanılmaktadır. Kafein bir psikostimulandır ve kodeinin mideden emilimini artırarak analjezik etkinliğini artırmakta ve ayrıca opioid analjezisine bağlı sedasyonu azaltmak için adjuvan analjezik olarak kullanılır.^[16] Kodein-kafein-parasetamol kombinasyonu, bireysel ihtiyaca göre ilaçların maksimum doza kadar kullanma fırsatı sağladı.

Karslı ve ark.^[13] yaptıkları çalışmada analjezik basamak tedavisiyle yeterli ağrı kontrolü sağlanamayan %23.3 oranındaki olguya invaziv tedavi yöntemleri uygulanmış; sonucunda yeterli ağrı tedavisi sağlanan olgu oranını %20.3 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hastaların %85.5'inde analjezik basamak tedavisine göre tedavi edilmiştir. Basamak tedavisiyle yeterli ağrı kontrolü sağlanamayan %14.5 oranındaki olguya MİVAG yöntemleri uygulanmıştır.

Analjezi basamak tedavisi ağrı kontrolünde başarısız olduğunda ya da aşırı yan etkilere neden olduğunda hasta, diğer ağrı giderici tekniklerin değerlendirilmesi için uygun Algoloji uzmanına ya da sağlık merkezine sevk edilmelidir.^[17]

Tüm kalıcı bloklardan önce hastaya iki veya üç kez geçici blok uygulanmalı ve sonucun değerlendirilmesine göre kalıcı bloğa karar verilmelidir.^[9,18]

Karslı ve ark.^[13] yaptıkları çalışma sonucunda, kullandıkları MİVAG yöntemleri çölyak/splanknik blok %1.5 (iki hasta), impar ganglion bloğu %2.3 (üç hasta), stellat bloğu %0.8 (bir hasta), epidural

port kateter takılması %10.5 (14 hasta), spinal port kateter takılması %1.5 (iki hasta), brakial pleksus bloğu %2.3 (üç hasta) ve interkostal blok %4.5 (altı hasta) olarak bildirmişlerdir.

Kliniğimizde vertebra metastazı olmayan, primer tanısına eşlik eden radikulopatisi ve diskojenik ağrısı olan hastalara kaudal epidural diferansiyel blok uygulanmıştır. Çalışmamızda olguların %1.1 (16 hasta) oranında kaudal epidural diferansiyel blok uygulanmıştır.

Kliniğimizde kalıcı bloklar ve kalıcı epidural port kateter takılmadan önce geçici epidural kateter takılarak hastanın bu işleminden fayda görüp görmediği kontrol edilmektedir. Çalışmamızda olguların %4.8 (70 hasta) oranında geçici epidural kateter uygulanmıştır. Bu oranın fazla olmasının en büyük nedeni hastanın bir sonraki MİVAG uygulamasını kabul etmemesidir.

Çalışmamızda olguların %6.3 (93 hasta) oranında geçici epidural kateter sonrası kalıcı epidural port kateter takılmıştır.

Pankreas, mide, duodenum, proksimal ince bağırsak, karaciğer ve safra yolları gibi üst abdominal yerleşimli organlardan köken alan malign tümörler ve bası yapan lenfadenopatiler ilaç tedavisine ya da radyoterapiye yanıt vermeyen şiddetli karın ağrısına neden olabilir. Yüksek dozda analjezik almak zorunda olan, cerrahi tedavi şansı olmayan hastalarda çölyak pleksusu bloğu iyi bir alternatiftir. Bu grup hastalarda kullanılan yüksek doz opioidlerin yan etkilerinin fazla olması çölyak pleksusu bloğunun önemini artırmaktadır.^[19] Çalışmamızda olguların %1.2 (17 hasta) oranında çölyak pleksus bloğu uygulanmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Karslı ve ark.^[13] yaptıkları çalışmayla çölyak blok uygulaması ve epidural port kateter takılması değerleri açısından benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda impar ganglion bloğu, splanknik blok, superior hipogastrik blok ve somatik yapıların sempatik bloğu sırasıyla %0.1, %0.1, %0.1 ve %0.3 bulunmuştur.

Diğer bloklar arasında stellat ganglion bloğu, hipo-

fiz ablasyonu, trigeminal sinir bloğu, femoral-siyatik blok ve interkostal bloklar yer almaktadır.

Tedavi prensiplerinde meydana gelen değişiklikler kanser ağrılarının yönetiminde zorluklar oluşturmakla birlikte opioid tedavisine nonopioid analjeziklerin eklenmesi kanser hastalarının yaşam kalitesinin iyileştirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır. Kanser ağrısında tedavide kullanılacak olan ilaçların tek başlarına veya kombine olarak seçimi ağrının niteliğine, şiddetine ve diğer karakteristiklerine bağlıdır. Asetaminofen, aspirin ve NSAİİ'leri içeren nonopioid analjezikler kanser ağrısının her aşamasında faydalı analjeziklerdir. Naproksen, diklofenak, indometasin kanser ağrısının dindirilmesinde yüksek oranda etkilidir ve nispeten iyi tolere edilmektedir. Aynı zamanda NSAİİ'lerin kanser ağrısının başlangıç tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olarak düşünülmesi gerekmektedir. Özellikle seröz membranlar, periost, eklem, kas fasiası gibi serbest sinir uçları bulduran dokuların stimülasyonuna bağlı kanser ağrılarının nonopioidlerle kolaylıkla tamamen kontrol edilebilir. Kanser ağrısı tedavisinde nonopioidler, zayıf opioidler ve kuvvetli opioidler kullanılmaktadır. Sürekli opioid tedavisi kanser ağrılarında tedavinin temelini oluşturmaktadır.^[20-25]

Krajnik ve ark.,^[26] tümör infiltrasyonuna bağlı kutanöz ağrı, malign ve benign cilt ülseri, şiddetli oral mukozit, diz artrozu ciddi tenesmoid ağrılı hastalarda topikal opioid tedavisiyle yedi-sekiz saat süren ağrı tedavisi sağlamışlardır. Ancak, kuvvetli opioidlerin kullanımı ile ilgili yeterli bilgi sahibi olunmaması, doktor ile hasta arasında iletişimin yeterli olmaması, bağımlılık yapıcı özelliklerinden kaynaklanan korku, zor temin edilebilmesi, yan etkileri gibi nedenlerden dolayı bu ilaçlardan yeteri kadar yararlanılamamaktadır.^[27,28] Bu nedenler, kanser ağrısının kontrolünde başarıyı engelleyebilmektedir.

Karslı ve ark.^[13] yaptıkları çalışmada, olgulara uyguladıkları nonopioidler %78.9, zayıf opioidler %52.6 ve kuvvetli opioid kullanımı %51.1 olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda non-opioidlerin kullanılıp opioidlerin kullanılmadığı dikkate alınarak non-opioid kullanımı değerlendirildiğinde %5.9 (87 hasta), Non-opioid ve zayıf opioidlerin birlikte kullanım oranı

%62.6 (918 hasta), Non-opioidler ve kuvvetli opioidleri birlikte kullanıldığı ve/veya zayıf opioidlerin kullanım oranı %31.5 (462 hasta) bulundu.

Çalışmamızda non-opioid kullanım oranı Karslı ve ark.^[13] yaptıkları çalışmaya göre düşük bulundu. Çalışmamızdaki hastaların %100'ünde non-opioid kullanılmış olup, sadece non-opioid kullanılarak tedavi edilen hastaları non-opioid kullanım oranı olarak belirttik. Zayıf opioid kullanım oranı Karslı ve ark.^[13] yaptıkları çalışmayla benzerlik göstermektedir. Kuvvetli opioid kullanım oranı Karslı ve ark.^[13] yaptıkları çalışmaya göre daha düşük bulundu. Çalışmamızda kullanılan opioidlerin tüketim miktarının değerlendirilmeye alınmaması eksiklik sayılabilir.

Nonopioidlere bağlı olarak gastrointestinal sistem irritasyonu, kanama diyatezi, renal ve hepatik yetmezlik, bazen de hipersensitivite reaksiyonları, opioid ajanlara karşı bulantı-kusma, kabızlık, kaşıntı, idrar retansiyonu, sedasyon ve solunum depresyonu gibi yan etkiler görülebilir.

Zech ve ark.^[15] yaptıkları çalışmada opioid kullanımına bağlı olarak gelişen yan etki olarak en sık bulantı %23 ve kabızlık %23 olarak belirtilmiştir.

Ventafriidda ve ark.^[12] yaptıkları çalışmada zayıf opioid kullanımına bağlı gelişen yan etki olarak en sık bulantı-kusma %19, kabızlık %28, sedasyon %28 ve kaşıntı %8 olarak belirtilmiştir. Kuvvetli opioid kullanımına bağlı gelişen yan etkiler en sık bulantı-kusma %23, kabızlık %36, sedasyon %46 ve kaşıntı %8 olarak belirtilmiştir.

Orhan ve ark.^[11] yaptıkları çalışmada, opioid kullanımına bağlı olarak gelişen yan etki olarak en sık bulantı ve kusma %5.26, sedasyon %5.26, kabızlık %4.8, idrar retansiyonu %0.82 ve tolerans %0.21 olarak belirtilmiştir.

Çalışmamıza alınan 1467 olgunun 1380'inde opioid kullanılmıştır. Bu hastaların opioid kullanımına bağlı olarak gelişen en sık yan etki olarak en sık kabızlık %12.9 (178 hasta), bulantı ve kusma %12.5 (173 hasta), kaşıntı %4.4 (61 hasta), idrar retansiyonu %0.9 (12 hasta), sedasyon %0.6 (sekiz hasta) ve solunum depresyonu %0.2 (üç hasta) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın opioid kullanımına bağlı gelişen yan etkileri dağılımı Orhan ve ark.^[11] sonuçlarıyla benzerlik göstermekte olup, Zech ve ark.^[15] ile Ventafridda ve ark.^[12] çalışmasındaki yan etkilerin oranı bizim çalışmamıza göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç ağrı tedavisinin beklenen yan etkilerine karşı alınan önlemler ile açıklanabilir. Yan etkilerin görülme oranlarının az olmasının sebeplerinden biri de hastalarımızın çoğunluğunda opioid olarak kodein kullanılmış olmasıdır. Opioid ilişkili yan etkiler kodein kullananlarda daha düşük orandadır. Hastaların birçoğu ayaktan tedavi edilmişti. Belki de yan etkileri bize bildirmediler veya hasta ve hasta yakınlarını opioid yan etkilerine karşı yeterince bilinçlendiremedik.

Kanser ve kanser dışı kronik ağrılarının tedavisinde önemli yere sahip olan adjuvan analjezikler; ilk basamaktan itibaren basamak tedavisinin her üç basamağında yer alırlar.^[24] Nöropatik ağrı, kanserli hastaların üçte birinden fazlasında gelişir. Lucas ve ark.^[8] 1095 kanserli hastada yaptıkları çalışmada, hastaların %40'ında somatik ve visseral ağrularına ek olarak nöropatik ağrının eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Kanser hastalarının opioidlere vanıt vermeyen nöropatik ağrılarında adjuvan analjezik olarak ilk seçenek antidepresanlar olmaktadır.^[29] Antidepresanlar günümüzde de kanser ve kanser dışı nedenlere bağlı kronik ağrı tedavisinde en sık tercih edilen adjuvan ilaçlar olma özelliğini korumaktadır.^[30]

Kanser ağrısında adjuvan ilaç olarak antidepresan kullanım oranlarını Zech ve ark.^[15] %15, Ventafridda ve ark.^[12] %26.5, Orhan ve ark.^[11] %81.97 ve Karlı ve ark.^[13] %62.4 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda antidepresan kullanım oranı %61.0 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda antidepresan kullanım oranı Karlı ve ark.^[13] çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda antidepresan kullanım oranı Orhan ve ark.^[11] çalışmasından daha düşük bulundu. Çalışmamızda antidepresan kullanım oranı Zech ve ark.^[15] ve Ventafridda ve ark.^[12] yaptıkları çalışmaya göre daha yüksek bulundu. Bunun nedeni antidepresanların kanserli hastalarda ağrı tedavisindeki yeri ve öneminin artmasıdır.

Kanser ağrısında; özellikle tümör dokusunun sinir ve yumşak dokuya infiltrasyonuna, kemik metastazına

bağlı ağrılar, primer veya sekonder metastatik tümörlerin neden olduğu serebral ödeme bağlı ağrılar ile spinal kord basısı ve lenfödem varlığında kortikosteroidler ilk tercih edilecek adjuvan analjeziklerdir.^[31,32]

Kanser ağrısında adjuvan olarak kortikosteroid kullanım oranını, Zech ve ark.^[15] %13 ve Ventafridda ve ark.^[12] %37.6 olarak belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kortikosteroid kullanım oranı değerlendirildiğinde; kortikosteroid kullanım oranı %7.1 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki kortikosteroidlerin kullanım oranı Zech ve ark.^[15] ve Ventafridda ve ark.^[12] yaptıkları çalışmadaki sonuçlara göre daha düşük bulundu.

Eğer TAD'ler nöropatik kanser ağrısında tek başına etkili olmazsa başka bir nöropatik ağrı medikasyonu, örneğin bir antikonvülzan tedaviye eklenmelidir.^[11]

Kanser ağrısında adjuvan olarak antikonvülzan kullanımını Zech ve ark.^[15] %13, Ventafridda ve ark.^[12] %2.8, Orhan ve ark.^[11] %43.5 ve Karlı ve ark.^[13] %25.5 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda antikonvülzan kullanım oranı değerlendirildiğinde; antikonvülzan kullanım oranı %4.0 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki antikonvülzan kullanım oranı Ventafridda ve ark.^[12] çalışmasındaki antikonvülzan kullanım oranıyla benzerdir, diğer çalışmalara göre antikonvülzan kullanım oranı daha düşük bulunmuştur.

Nöroleptikler, nöropatik ağrı gibi kronik ağrılarda veya analjeziklerle deliryum görüldüğünde kullanılmaktadırlar. Kanser hastalarında ağrı şiddeti ve opioid analjezik tüketimini azaltırken; kognitif fonksiyonları iyileştirir ve anksiyeteyi azaltır. Bu özellikleriyle kanserli hastalarda tercih edilebilir.^[33,34]

Ventafridda ve ark. yaptıkları çalışmada, nöroleptik veya benzodiazepin kullanım oranını %66.1 olarak bildirmişlerdir.^[12]

Çalışmamızda nöroleptik ve benzodiazepin kullanımını ayrı ayrı olarak değerlendirilmiştir. Nöroleptik kullanım oranını %4.0, benzodiazepin kullanım oranını %1.6 olarak bulunmuştur.

Lokal anesteziklerin sistemik uygulamasının analjezi sağladığı 1930 yılından beri bilinmektedir. Ağrı, uzun süreli kontrol altına alınsa da devamında lokal anestezik infüzyonu gerekebilir; rahatlama genellikle geçicidir. Sadece intravenöz lidokain infüzyonuna yanıt veren nadir inatçı nöropatik kanser ağrılı hastalarda, uzun süreli subkutan verilmesinin uzun süreli analjezi sağlayacağı bildirilmiştir. Kullanım yeri antidepresan ve antikonvülzanlardan sonra gelmektedir. Buna rağmen, kanser ağrısında pek kanıt yoktur. EMLA - Eutectic Mixture of Local Anesthetics (prilokain ve lidokain karışımı) nöropatik ağrı tedavisinde geniş alanlara uygulanabilir; değişik dozları denenebilir.^[35-37]

Çalışmamızda LA'lar topikal veya epidural kateterden uygulanmıştır. LA olarak en sık bupivakain kullanılmıştır. Çalışmamızda LA kullanım oranı %12.3 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda klinik deneyimlere dayanarak kanserli hastalarda LA kaudal epidural differansiyel blokta, epidural kateter takılan olgularda opioidlerle birlikte ve topikal olarak kullanılmıştır. Çalışmamıza benzer bir litaretür bilgisine rastlamadık. Çalışmamızın sonucunda, kanser ağrısı olan hastalarda adjuvan ilaç olarak LA'lar topikal ve epidural uygulanması ağrı tedavisinde etkili olduğu kanısındayız.

Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe eden inorganik pirofosfat analoglarıdır. Kemik metastazlarının tedavisi ve komplikasyonların profilaksisinde değerlidir. Bisfosfonatlar kemik metastazlarının tedavisinde izlenecek yolda değişiklik yapmışlardır. Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde, yaygın iskelet metastazı morbiditesinin, kemik ağrısının, kırıklar ve radyoterapi ihtiyacının azaltılmasında güçlü ve etkilidirler.^[38]

Elomaa ve ark.^[39] oral klodronat ile yaptıkları bir çalışmada meme kanseri olup osteolitik metastaza sahip 34 hastada uzun süreli oral klodronat tedavisi ile kırık riskinde, kemik ağrısında ve hiperkalsemide azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Conte ve ark.^[40] özellikle pamidronat alan hastalarda kemik ağrısındaki belirgin azalma kadar kemikteki hastalığın progresyon zamanında da bir gecikme olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda bifosfonat kullanım oranı değerlendirildiğinde; %1.2 oranında bifosfonat kullanılmıştır. Kemik metastazı hastalarımızda bifosfonat kullanımı olmasına rağmen bifosfonatın kullanımı sınırlı olmuştur. Neden olarak bifosfonatın Algoloji Bilim Dalı tarafından reçete edilememesi gösterilebilir. Bifosfonat tarafımızca reçete edilebilseydi, kemik metastazının daha çok rastlandığı meme, prostat, akciğer, böbrek ve multipl myelomlu hastalarda kullanılabilirdi ve böylece adjuvan ilaç olarak kullanımı artardı.

Vücutta endojen olarak bulunan kalsitonin, kemik dokudan kalsiyumun mobilize olmasını azaltır. Kalsitonin kemik metastazından kaynaklanan ağrının da dahil olduğu palyatif bakım ünitelerinde ve ağrıy-la ilgili pek çok endikasyonda kullanılmaktadır.^[41,42]

Çalışmamızda kalsitonin kullanım oranı değerlendirildiğinde; %2.8 oranında kalsitonin kullanılmıştır. Kalsitonin, osteolitik kemik metastazı olan hastalarda ağrı tedavisine eklenmesi gerektiği kanısındayız.

Sonuç olarak ağrılı kanser hastalarının ağrısının şiddetli olması; hastada ağrı tedavisini zorlaştırmaktadır. Analjezik basamak tedavisiyle tedavi edilemeyen hastalar, minimal invaziv analjezik girişim yöntemleriyle tedavi edilmektedir. Ağrı tedavisinde başarıya ulaşmak, olguların multidisipliner tıbbi uzman kadrosu ile değerlendirilmeleri ve bu ekibin hazırlayacağı tedavi planlaması ile olasıdır. Böylece hiçbir kanser hastasının kontrol altına alınamayan ağrı ile yaşamayacağı kanısındayız.

Ağrı tedavisinde başarıya ulaşmak için adjuvan ilaçlara erişmek kolay olmalıdır. Adjuvan ilaçların ağrı tedavisi yapan Algoloji hekimleri tarafından rahatça reçete edilmesi gerektiği kanısındayız.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Kaynaklar

1. Herdon CM. Pharmacologic management of cancer pain. J Neurosci Nurs 2003;35(6):321-6. [CrossRef](#)
2. Foley KM. Controlling cancer pain. Hosp Pract (1995) 2000;35(4):101-8, 111-2.
3. Polomano RC, Farrar JT. Pain and neuropathy in cancer survi-

- vors. Surgery, radiation, and chemotherapy can cause pain; research could improve its detection and treatment. *Am J Nurs* 2006;106(3 Suppl):39-47. [CrossRef](#)
4. Önal SA. Kanser ağrısı. Erdine S. (Editör). Ağrı 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2007;551-62.
 5. Keller S, Bann CM, Dodd SL, Schein J, Mendoza TR, Cleeland CS. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *Clin J Pain* 2004;20(5):309-18. [CrossRef](#)
 6. Breivik H. Opioids in cancer and chronic non-cancer pain therapy-indications and controversies. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(9):1059-66. [CrossRef](#)
 7. Boström B, Sandh M, Lundberg D, Fridlund B. Cancer patients' experiences of care related to pain management before and after palliative care referral. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2004;13(3):238-45. [CrossRef](#)
 8. Lucas LK, Lipman AG. Recent advances in pharmacotherapy for cancer pain management. *Cancer Pract* 2002;10 Suppl 1:S14-20. [CrossRef](#)
 9. Aşık İ. Kanser ağrı tedavisi. Tüzüner F, Alkış N, Aşık İ, Yılmaz AA. (Editörler). Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2010;1613-35.
 10. Stjernsward J, Colleau SM, Ventafridda V. The World Health Organization Cancer Pain and Palliative Care Program. Past, present, and future. *J Pain Symptom Manage* 1996;12(2):65-72.
 11. Orhan ME, Bilgin F, Ergin A, Dere K, Güzeldemir ME. Pain treatment practice according to the WHO analgesic ladder in cancer patients: eight years experience of a single center. *Agri* 2008;20(4):37-43.
 12. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987;59(4):850-6. [CrossRef](#)
 13. Karslı B, Yeğin A. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalı'nda 2001-2003 yılları arasında izlenen kanser ağrılı olguların retrospektif değerlendirilmesi. *Ağrı* 2005;33:253-8.
 14. Anonim. (2011). Kanser İstatistikleri. Erişim: <http://www.turk-kanser.org.tr/>. Erişim tarihi: 17.12.2012.
 15. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63(1):65-76. [CrossRef](#)
 16. Practice guidelines for cancer pain management. A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Pain Management, Cancer Pain Section. *Anesthesiology* 1996;84(5):1243-57. [CrossRef](#)
 17. Lamer TJ. Treatment of cancer-related pain: when orally administered medications fail. *Mayo Clin Proc* 1994;69(5):473-80. [CrossRef](#)
 18. Güzeldemir ME. Ağrı ve Tedavisi. 1. Baskı. Ankara: GATA Basımevi 2000;61-80.
 19. Güldoğan F. Sempatik sinir blokları. Tüzüner F, Alkış N, Aşık İ, Yılmaz A.A. (Editörler). Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 2010;1809-17.
 20. Coluzzi PH. Cancer pain management: newer perspectives on opioids and episodic pain. *Am J Hosp Palliat Care* 1998;15(1):13-22. [CrossRef](#)
 21. Oxberry SG, Simpson KH. Pharmacotherapy for cancer pain. Continue education in anesthesia. *Critical Care Pain* 2005;5:203-6.
 22. Ventafridda V, De Conno F, Panerai AE, Maresca V, Monza GC, Ripamonti C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: double-blind, within-patient study comparing nine drugs. *J Int Med Res* 1990;18(1):21-9.
 23. Rodríguez M, Barutell C, Rull M, Gálvez R, Pallarés J, Vidal F, et al. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer* 1994;30(5):584-7. [CrossRef](#)
 24. Droure NR, Bajwa ZH, Warfield CA. Cancer pain. *Semin Anesth* 1997;16:105-11. [CrossRef](#)
 25. Ferrante FM. Principles of opioid pharmacotherapy: practical implications of basic mechanisms. *J Pain Symptom Manage* 1996;11(5):265-73. [CrossRef](#)
 26. Krajnik M, Zyllicz Z, Finlay I, Luczak J, van Sorge AA. Potential uses of topical opioids in palliative care--report of 6 cases. *Pain* 1999;80(1-2):121-5. [CrossRef](#)
 27. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Katsouda E, Kouloulis V, Kouvaris J, et al. Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: a study of 1828 step I, II, & III transfers. *J Pain* 2004;5(2):119-32. [CrossRef](#)
 28. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84(5):587-93. [CrossRef](#)
 29. Şahin S. Kronik ağrı tedavisinde adjuvan ilaçlar. *Klinik Gelişim* 2007;20:159-70.
 30. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. *Drugs* 1991;42(5):730-48. [CrossRef](#)
 31. Ettinger AB, Portenoy RK. The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J Pain Symptom Manage* 1988;3(2):99-103. [CrossRef](#)
 32. Farr WC. The use of corticosteroids for symptom management in terminally ill patients. *Am J Hosp Care* 1990;7(1):41-6.
 33. Babacan CA, Çizmecı P. Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3:22-33.
 34. Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, Breitbart W, Gonzales GR. Olanzapine in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(4):346-50. [CrossRef](#)
 35. Brose WG, Cousins MJ. Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. *Pain* 1991;45(2):145-8.
 36. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. in: Doyle D, Hanks G, Cherny N (Editörler). *Textbook of Palliative Medicine*. 3. Baskı. England: Oxford University Press 2003;349-77.
 37. Onal SA. Adjuvant analgesics in pain management. *Agri* 2006;18(4):10-23.
 38. Alıcı S, Çekici S. Malign hastalıklarda bifosfanatların rolü. *Van Tıp Dergisi* 2002;9:66-72.
 39. Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L, Lamberg-Allardt C, Borgström GH. Treatment of skeletal disease in breast cancer: a controlled clodronate trial. *Bone* 1987;8 Suppl 1:S53-6.
 40. Conte PF, Giannesi PG, Latreille J, Mauriac L, Koliren L, Calabresi F, et al. Delayed progression of bone metastases with pamidronate therapy in breast cancer patients: a randomized, multicenter phase III trial. *Ann Oncol* 1994;5 Suppl 7:S41-4.
 41. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004;9(5):571-91. [CrossRef](#)
 42. Roth A, Kolarić K. Analgetic activity of calcitonin in patients with painful osteolytic metastases of breast cancer. Results of a controlled randomized study. *Oncology* 1986;43(5):283-7.