



# KANSER AĞRISI, TEDAVİ PRENSİPLERİ VE DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ AĞRI BASAMAK TEDAVİSİ

**Dr. Ecevit Sarıhan, Dr.ERCÜMENT KADIOĞLU, Dr. FÜSUN ARTIRAN İĞDE**

On dokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, Samsun

## ÖZET

Kanser günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Ağrı ise kanser hastalarının yaşam kalitesini ve bütünlüğünü önemli ölçüde etkilemekte, ilerlemiş kanser vakalarının %70'inden fazlasında hasta ve hasta yakınları için ölümün kendisinden bile daha büyük bir korku kaynağı olmaktadır.

Güncel tedavilere ve kanser ağrısının yönetimi için geliştirilen etkin rehberlere rağmen sağlık bakım kaynaklarına, hastaya ve ailesine bağlı engeller nede-

niyle kanser hastalarının büyük çoğunluğu tedavisiz kalmaktadır. Bu makale ile kanserde ağrının önemli toplumsal bir sorun olduğu hatırlatılırken, kanser ağrı yönetimi ve kullanılan ilaçlar hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Uygun ağrı tedavisiyle, özellikle Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün basamak tedavisinin uygulanmasıyla hastaların yaşam kalitesinin arttırılabileceği, %80'den fazla hastada ağrı azalma elde edilebileceği vurgulanmak istenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Dünya sağlık örgütü, kanser ağrısı, analjezikler, opioid Nobel Med 2012; 8(1): 5-15

## CANCER PAIN AND THE PRINCIPLES OF CANCER PAIN MANAGEMENT AND WORLD HEALTH ORGANIZATION ANALGESIC LADDER

### ABSTRACT

Cancer is one of today's most important health problems. The pain of cancer patients significantly affects quality of life and the integrity. In more than 70% of advanced cancer patients and for their families the pain is even a greater source of fear than death itself. Despite available treatments and the development of effective guidelines for the management of cancer pain, a large proportion of

cancer patients remain undertreated due to barriers related to health care resources, patient, and family.

In this article we tried to remind that the cancer pain is an important social problem and to provide some information about the cancer pain management and available drugs. We also highlighted that with appropriate pain management especially by prevalent use of World Health Organization (WHO) analgesic ladder can improve patients quality of life and pain relief can be achieved in about 80% of patients.

**Key Words:** World health organization, cancer pain, analgesics, opioid Nobel Med 2012; 8(1): 5-15

## GİRİŞ

### AĞRI NEDİR?

Melzack ve Wall'un 1965'deki pivotal kapı teorisinden beri ağrı konusunda pek çok gelişme kaydedilmiştir.<sup>1</sup> Günümüzde ağrı algısı artık birçok faktörden etkilenen ağrının nöromatriks teorisi olarak tanımlanmaktadır.<sup>2</sup> Bu teori; ağrı deneyimini yaşayan kişilerin ağrıyı, beynin birçok bölgesinden kaynaklanan bilişsel, duygusal ve algısal bir kompleks olarak yaşadığını öngörmektedir. Ağrı, birey tarafından hasar veya inflamasyona bağlı olarak algılanan tek bir duyuşal girdi yerine nöromatrikse gönderilen pek çok girdi olarak deneyimlenmektedir. Örneğin kronik ağrı sendromlarında, görünen, açık bir doku hasarı olmadan da hasta tarafından ağrı algılanmaktadır.

Ağrının pek çok tanımı olup; Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan organik bir nedene bağlı olan ya da olmayan kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoriyel, emosyonel hoş olmayan bir duygu olarak tanımlanmıştır.<sup>3</sup>

Ayrıca ağrı, doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması olarak da tanımlanabilmekte, palyatif bakım şartlarında ise altın standart; Margo Mc Caffery'nin tanımıyla "Ağrı, hasta ne tanımlıyorsa odur" şeklinde kabul edilmektedir.

Periferde bulunan, ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasar görmüş dokudan salınan nöromediyatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere iletilmesi ile ağrının algılanması gerçekleşmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalara göre bir solid tümör nedeniyle tedavi gören hastalar %30-50 oranında kronik ağrı sorunu yaşarken, bu durum ilerlemiş kanserlerde %70-90 oranında olmaktadır.<sup>4,5</sup>

Yine birçok ülkede ve ülkemizde kanserli hastaların %50-80'inin özellikle yaşamlarının son döneminde ağrı ile baş başa bırakıldığı belirtilmektedir.<sup>6,7</sup>

Bu nedenle kanser ağrısı hem evrensel, hem de toplumsal bir sorun olarak hekimlerin, hastaların ve yakınlarının önünde durmaktadır.

### KANSER AĞRISI

Ağrı, kanser hastaları tarafından hastalığın ilk tanısına ve tanı konduğu andaki düzeyine bağlı olarak değişen, ilerlemiş kanser hastalarının %70'inden fazlasında görülen semptomdur.<sup>8,9</sup>

Kanser ağrısı kompleks bir kronik ağrı durumu olup, genellikle pek çok nedenden kaynaklanır ve buna depresyon, gerginlik ve öfke eşlik edebilir. Bu faktörler hastalığın neden olduğu fiziksel ağrının yanı sıra hastanın ağrı algısına doğrudan etki etmektedir.

Tedavi ümidi olmayan kanser hastaları için ağrının azaltılmaya çalışılması yaşamsal bir önem taşımaktadır. Kanser hastalarının yaklaşık yarısı ciddi ağrı nedeniyle acı çekmekte, bunların %80'i opioid kullanmamaktadır.<sup>7,10-12</sup>

Ağrı tedavisinin önündeki engeller, etkin ağrı tedavisi konusunda bilgi eksikliği olan doktorlar, narkotik bağımlılığıyla ilgili gerçekçi olmayan çekinceler, semptomlarını gizleyen hastalar ve hastalığın tedavisi ile karşılaştırıldığında, semptom kontrolüne yeterince önem verilmemesi olarak sayılabilir. Kontrol edilmemiş şiddetli ağrı, acil hizmetlere ve agresif tedaviye ihtiyacı artırmaktadır.

Artmış ihtiyacı gören Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1980'lerde ağrıyı büyük bir halk sağlığı problemi olarak tanımlamış, bu bağlamda 1982'de İtalya'da kanser ağrısının azaltılması konusunda bir toplantı yapılmış ve DSÖ ağrı basamak tedavisinin taslağı oluşturulmuştur. 1986'da Kanser Ağrı Tedavisi başlıklı sonuç belgesi yayınlanarak kanser ağrı tedavisinin iyileştirilmesi amaçlanmıştır.<sup>13,14</sup>

Yayınlanan bu rehberin ana amacı; üç basamaklı merdiven analjezik yöntemini temel alan kanser ağrı tedavisi olup, sağlık bakım sunucularını ağızdan, düzenli, her hastanın kişisel ihtiyacına göre planlanmış, etkin ve daha ucuz ilaçların kullanımını konusunda bilgilendirerek, dünya üzerinde olabildiğince çok hastanın etkili ağrı tedavisini almasıdır.<sup>13</sup> Bu rehber 1993'de 22 dile çevrilerek 250 bin alıcıya dağıtılmıştır. 1996'da DSÖ ikinci versiyonu yayınlayarak her basamağa tramadol gibi yeni ilaçlar eklemiştir.<sup>11</sup>

Opioidlerin, bağımlılık, tolerans geliştirme ve yasal olmayan kullanım potansiyelleri korkusuyla kanser ağrı yönetimini zayıf uyguladıkları kanıtlanan sağlık bakım profesyonelleri, kurumlar ve hükümetler açısından, DSÖ'nün bu rehberi, güçlü opioidlerin kullanımını yasallaştırmıştır.<sup>13</sup>

Fakat yine de opioidler konusundaki yanlış yargı, sağlık profesyonellerinin yetersiz eğitimi ve bazı ülkelerdeki kısıtlayıcı düzenlemeler, kanser ağrısının azaltılması konusunda DSÖ'nün düzenlediği bu basit rehberlerin uygulanmasındaki yetersizliğin ana nedenleri olmuştur. Analjezik tedavisine uyumsuzluk da etkin kanser ağrısı yönetiminde bir başka engel olarak ifade edilebilmektedir.<sup>15</sup> →

Çalışmalar göstermiştir ki uygun tedavi ile kanser hastalarında %90'ın üzerinde ağrı azalma elde edilmektedir.

Kanser hastalarında ağrı, yaşam kalitesini en çok bozan ve en sık görülen semptomdur. Özellikle ilerlemiş kanser vakalarının %70'inde ağrı ortaya çıkmaktadır.<sup>16</sup> Bu oran terminal dönemde %90'a kadar ulaşmaktadır.

Kanserde ağrı, kanser külesine veya tedavi yöntemlerine (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi) bağlı olarak gelişmekte, prevalansı kanser yerleşim yerine göre değişmektedir.

Kemik, serviks, baş ve boyun kanserlerinde ağrı sıklığı %80, mide, akciğer, pankreas ve meme kanserlerinde ise ağrı sıklığı %60-70'dir.

Kolorektal, incebarsak, böbrek, erkek ve kadın genitouriner sistem kanserlerinde %40-60, lenfoma ve lösemide ise ancak %20 oranında ağrı görülmektedir.<sup>17</sup>

## KANSER AĞRISINDA ETİYOLOJİ

Kanserli hastalarda ağrı etiyolojilerine göre üç ana grupta incelenebilir.<sup>4,18</sup>

### 1 - Kansere Bağlı Ağrılar

Hastaların %77'sinde neden ağrıya hassas yapıların tümörle invazyonu ve kompresyonudur. Bunlara örnek olarak;

- Kemik invazyonu
- Sinir kökleri ve pleksusların kompresyonu
- Tümörün sinir dokusuyla infiltrasyonu
- Vasküler infiltrasyon
- İçi boş veya solid organ duktusların tıkanması
- Fasya, periost ve diğer ağrıya hassas yapıların infiltrasyonu
- Muköz membran ve diğer ağrıya hassas yapıların enfeksiyon ve inflamasyonu

### 2 - Tedaviye Bağlı Gelişen Ağrılar

Hastaların %19'unda ağrının nedeni kanser tedavisi için uygulanan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemlerdir.

- Cerrahi Tedaviye Bağlı Ağrılar
  - Akut postoperatif ağrı
  - Kronik ağrılar; postmastektomi, posttorakotomi veya radikal boyun diseksiyonundan sonra görülen ağrılar, fantom ağrısı ve lenf ödeme bağlı ağrılar
- Kemoterapiye Bağlı Ağrılar
  - Akut ağrılar: GİS hasarı, mukozit, miyalji, eklem

ağrıları, kardiyomiyopati, pankreatit, ekstremitasyon ağrıları, kronik ağrılar: Periferik nöropati, steroid psödoromatizması, aseptik kemik nekrozu

- Radyoterapiye Bağlı Ağrılar
  - Akut dönemde: Cilt yanıkları, GİS krampları, proktit, mukozit
  - Kronik dönemde: Osteonekroz, radyasyon fibrozu, keratit, demiyelinizasyon, pnömoni, barsak ülserasyonu ve tıkanıklığı, myelopati

### 3 - Kanser Dışı Nedenine Bağlı Ağrılar

Hastaların %14'ünde ağrının nedeni kanser dışı nedenler (postherpetik nevraljiler gibi) olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle kanserli hastalarda ağrı ortaya çıktığı zaman hemen ağrının kansere bağlanmaması ve nedeninin tam olarak araştırılması gerekmektedir.

## KANSER AĞRISININ FİZYOLOJİSİ

Kanser ağrı çalışmalarında ağrının nosiseptif veya nöropatik ağrı olmak üzere iki temel kategorisi ayırt edilmiştir.<sup>19</sup> Ancak kanser ağrısında ağrının psikojenik boyutu da unutulmamalıdır.

**Nosiseptif Ağrı:** Somatik ve visseral yapılardaki nosiseptörlerin periferik uyarılar tarafından uyarılması ile algılanan ağrıdır. Nosiseptif ağrılar nonsteroid anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçlara ve opioidlere yanıt verirler. Somatik ve visseral ağrı olarak iki gruba ayrılır.

**Somatik Ağrı:** Tümör veya metastazın kitlesel etkisi veya ortaya çıkan mediyatörler aracılığıyla nosiseptörleri uyarması sonucu ortaya çıkar. Lokalize edilebilen, sızlama, bıçak saplanır veya zonklayıcı karakterde ağrıdır.

**Visseral Ağrı:** Doku hasarının neden olduğu visseral organlarda (KVS, GİS, solunum, ürogenital sistemler) bulunan nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkar. Obstrüksiyona bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülünü ve mezenteri etkilemiş sızlama ve zonklama tarzında algılanan ağrıdır.

**Nöropatik Ağrı:** Somatosensoryel sistemde uyarı iletimindeki normal şeklin bozulması ile ortaya çıkar. Periferik veya santral sinir sisteminde harabiyet söz konusudur (fantom ağrıları, postherpetik nevraljiler). Nöropatik ağrıların opioidlere yanıtı zayıf olup daha çok lokal anestezipler, antikonvülzanlar veya trisiklik antidepressan ilaçlara yanıt verirler.<sup>20</sup>

**Psikosomatik Ağrı:** Psikojenik ağrı olarak da tanımlanır. Anksiyete, depresyon gibi durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır. Psikolojik sorunun ağrının temelini oluşturduğu, dokulardaki önemsiz →

sorunun bile bu temel üzerinde yükselerek, hastanın nörofizyolojik duyarlılığının artması ile abartılı olarak algıladığı ağrı tipidir.<sup>21</sup>

## KANSER AĞRISININ YÖNETİMİ

Kanser ağrısının etkili olarak kontrolünde, önce ağrının geniş kapsamlı olarak değerlendirilmesi, daha sonra tedavi planının yapılması önemlidir.

1. Hastanın ağrısı sistematik olarak değerlendirilmelidir (nedeni, yeri, tipi). Tam bir anamnez alınmalı, ağrının ve primer hastalığın bütün ayrıntıları öğrenilmelidir. Ağrının ne zaman başladığı, süresi, sıklığı ve şiddeti değerlendirilmelidir.
2. Hastanın ifadesi temel alınmalı, hastaya ve hasta yakınlarına inanılmalıdır. Hasta ağrısının olduğunu ifade ediyorsa tedavisi planlanmalıdır.
3. Düzenli aralarla ağrı sorgulanmalıdır. Tedavi planlandıktan sonra ilaç yetersiz ise doz artırılmalı, bir yan etki geliyorsa ilaç değiştirilmeli, ilaç gereksinimi azalıyorsa doz azaltımına gidilmelidir.
4. Hastaya uygun tedavi yöntemi seçilmelidir. Tedavi hastanın gereksinimine göre ve en basit planda olmalıdır. Tedavi parenteral başlansa bile ilerleyen dönemde oral veya transdermal yöntemlere geçilmelidir.
5. Hasta ve yakını mevcut ilaç ve yöntemlerle ağrının tamamen olmasa da büyük oranda giderilebileceğine ikna edilmelidir.
6. Ağrı kontrolünde hasta ve ailesi aktif olarak sağlık ekibine dahil edilmelidir.
7. Hastanın daha önce kullandığı analjeziklerin de belirlenmesi ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde önemlidir.
8. Ağrının nosiseptif veya nöropatik olmasının tedavi yaklaşımında büyük önemi vardır.
9. Ağrının şiddeti görsel analog skala, sayısal ölçek kısa ağrı değerlendirme formu veya McGill ağrı değerlendirme formu gibi yöntemlerle değerlendirilmelidir.<sup>22</sup>

## KANSERDE AĞRI ŞİDDETİNİN BELİRLENMESİ

Tedavinin temelinde ağrı şiddetinin belirlenmesi ve sürekli takip edilmesi temel önem taşımaktadır.

Ağrı subjektif bir bulgu olmakla birlikte ağrı şiddetinin belirlenmesinde primer kaynak hastanın kendisidir. Çocuklarda yaşa uygun araçlardan yararlanılmalıdır.

Ağrı şiddetinin belirlenmesinde ve sürekli takip edilmesinde bazı görsel, sözel, analog veya sayısal değerlendirme skalaları kullanılmaktadır.

Eğer olanaklı ise yakınında bulunanların gözlemleri ve çıkardıkları sonuçlardan yararlanılabilir.

### Sayısal Değerlendirme Skalası

0 ----1----2----3----4----5----6----7----8----9----10

### Sözel Tarif Skalası

Ağrı yok ----Hafif----Orta----Şiddetli----Dayanılmaz

### Görsel Analog Skala

Ağrı yok ----- Dayanılmaz ağrı

## KANSERDE AĞRI KONTROLÜNDEKİ YETERSİZLİKLER

Onkoloji pratiğinde, kanser hastalarında ağrı kontrolünün yeterince sağlanamadığı görülmektedir. Bunun nedenleri hasta, doktor veya sağlık sistemine bağlı olabilir.

- Hasta Kaynaklı Nedenler
  - Tedavi olanaklarının bilinmemesi
  - Kanserde ağrının doğal sayılması
  - Ağrı kesiciler de fayda etmezse artık öleceğim yakındır korkusu
- Hekim Kaynaklı Nedenler
  - Düşük dozla tedavi
  - Tolerans ve bağımlılık korkusu
  - İlaçların tam olarak bilinmemesi
  - Yasal zorluklar
- Sağlık Sistemi Kaynaklı Nedenler
  - İlaçların ulaşılabilirliğindeki güçlükler
  - İlaç yönetmeliklerindeki yetersizlikler
  - Araştırma desteğinin az olması
  - Kanuni düzenlemelerdeki eksiklikler

## KANSERDE AĞRI TEDAVİSİ

Kanser ağrısı tedavisinde çok kolay uygulanabilen, 1986 yılında DSÖ'nün kanser ağrısı tedavisinde önerdiği analjezik merdiven yönteminin defalarca sunulmasına karşın hala klinik pratikte kullanılmaması nedeni ile ağrı tedavisi başarı ile sürdürülememektedir.<sup>23,24</sup>

Ağrı tedavisi temel olarak şu amaçları kapsamaktadır.

1. Optimal ağrı tedavisi
2. En az yan etki ve en ucuz tedavi
3. Hastanın aktivitesinin artırılması, fiziksel ve psikolojik iyiliğin sağlanması
4. Yaşam kalitesinin artırılması<sup>25</sup>

Öncelikle primer ağrı nedeninin ortadan kaldırılmasıyla ağrının giderilmesi hedeflenir. Ancak nedene yönelik tedavi ile ağrı tedavisine eş zamanlı başlanarak hastanın ağrı çekmesi önlenmelidir.

Kanser ağrısı tedavisinde klinisyenler için geniş tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Genel olarak daha az invaziv, düşük riskli tedavi seçenekleri tercih edilmelidir. Basit tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı durumlarda yüksek riskli invaziv girişimlere başvurulabilir.

Kanser ağrısı tedavisinde üç temel yaklaşım önemlidir. →

1. Tümörün tedavi edilerek ağrı kaynağının tamamen ortadan kaldırılması ya da minimum düzeye indirilmesi.
2. Ağrının tedavi edilmesine yönelik yöntemler.
3. Her iki seçeneğin birlikte kullanılması şeklindedir.

Kanserin direkt tedavi metodları; cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, palyatif cerrahi, endokrin tedavi ve radyoizotop tedavisidir. Eğer bu tedavi yöntemleri ile kanserin kontrolü mümkün olmuyorsa semptomların ve ağrının tedavisi gereklidir. Bu amaçla farmakolojik tedavi, sinir blokajı, davranışların değiştirilmesi ve destekleyici tedavi (özellikle fizik tedavi, egzersiz, psikolojik) başlıca tedavi yöntemleridir. Bunlara ek olarak aromaterapi, bitki tedavisi ve akupunktur gibi alternatif tedavi yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. Ancak ilk seçilecek tedavi yöntemi farmakolojik olmalıdır.

## FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Kanser ağrısı tedavisinde yaygın olarak kabul edilen ilke DSÖ Kanser Ağrısı Tedavisi Programının önerdiği “ Analjezik Merdiven Tedavisidir.”<sup>13</sup>

Bu yönetime ait “ağızdan, basamak şeklinde, saate uygun” (basamak yaklaşımı ile düzenli sabit saatlerde ağızdan ilaç tedavisi) temel prensiplerin uygulanması ile hastaların %80’inde ağrı azalma elde edilebilmektedir.<sup>4</sup>

Analjeziklerin ağrı tedavisinin sürekliliği için eşit, sabit sürelerde verilmesi çok önemli olup, analjezikler mevcut olan ağrıyı kesmekten çok ağrının gelişmesini önlemede çok daha etkindirler.

Merdiven tedavisinin en önemli amacı güçlü opioidlerin kullanımının yasallaştırılıp, yaygınlaştırılmasıdır. İlk basamakta parasetamol gibi opioid olmayan ya da Nonsteroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçların tek başlarına ya da başka bir analjezikle kombine edilerek kullanılmaları yer almaktadır. Eğer ağrı kontrol edilemezse ikinci basamağa geçilir ve birinci basamağa ek olarak kodein gibi hafif, zayıf-orta etkili bir opioid seçilir. Ağrı sürerse zayıf etkili opioidin yerine morfin gibi güçlü bir opioid konur ve ağrıyı azaltan dozuna dek titre edilir (Tablo 1).

En sık yapılan hata uygulayıcının mutlaka birinci basamaktan başlamaya çalışmasıdır, aslında dikkatli bir değerlendirme ile merdivenin herhangi bir basamağından tedaviye başlanabilir, çünkü tedavi ağrının ciddiyetine göre ayarlanmaktadır.

Özetle bu tedavinin başarısı için dikkat edilmesi gereken ağrı tedavi ilkeleri şunlar olmalıdır.<sup>26</sup>

1. Kanser ağrısı, sistemik analjeziklerin uygun yoldan, uygun dozda ve uygun zaman aralıklarıyla verilmesi ile başarıyla tedavi edilebilir.

Tablo 1: DSÖ tarafından önerilen Kanser Ağrı Tedavisi, Analjezik Merdiven protokolü		
Basamak 1*	Basamak 2*	Basamak 3
Nonopioid±Adjuvan	Zayıf opioid + nonopioid ± adjuvan	Güçlü opioid + nonopioid ± adjuvan
*Ağrı sürüyor/artıyor DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü		

2. Oral ilaç alımı, kontrendike olmadığı sürece öncelikli seçim olmalıdır.
3. Tedaviye nonopioid ilaçlarla başlanmalı ve dozu optimum düzeyde tutulmalıdır. Gerekli olduğunda adjuvanlar eklenmelidir.
4. Non opioid ile ağrının giderilmesinde yetersiz kalıyorsa bunlara zayıf opioidler, gerektiğinde adjuvanlar eklenmelidir.
5. Zayıf opioidlerle ağrı tedavisinde yetersiz kalıyorsa kuvvetli opioidlere geçilir, gerekli ise tedaviye nonopioidler ve/veya adjuvanlar eklenir.
6. İlaç dozları ve ilaç alma aralıkları hastanın ağrı yakınmaları ile ilgili verdiği bilgiler doğrultusunda planlanmalıdır.
7. Tedavi planlaması, basamak tedavisinin hangi basamağından başlanacağı, hastanın daha önce aldığı ilaçlara göre belirlenmelidir.

## NONOPIOİD İLAÇLAR

**Parasetamol**, basamak tedavisinde birinci basamağın en önemli ilaçlarından. Oral alımından sonra ince bağırsaktan süratle absorbe olur. Rektal ve parenteral formları da mevcuttur. Hafif ağrılarda tek başına etkilidir. Orta derecedeki ağrılarda zayıf veya kuvvetli opioidlerle kombine edilebilir.<sup>27</sup>

Parasetamol, periferik siklooksijenaz reseptörlerini etkilemez bu nedenle antiinflamatuvar ilaçlara göre yan etkileri daha azdır.

**Antienflamatuvar ilaçlar ve COX II inhibitörleri**, siklooksijenaz enzimini ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımını inhibe ederler ve ayrıca ağrının algılanmasında santral etki göstererek ağrıyı gidermektedirler.<sup>28</sup> NSAİ ilaçlar genellikle basamak tedavisinin birinci basamağında parasetamol ile birlikte kullanılmakta veya ağrı şiddetindeki artış ile birlikte opioidlerle kombine edilmekte, genellikle kemik metastazlarında kemik ağrılarının tedavisi amacıyla kullanılmaktadır.<sup>29</sup>

Son yapılan çalışmalarda NSAİ ilaçların hem visseral hem de somatik ağrı sendromlarında eşit derecede etkili oldukları gösterilmiştir.

NSAİ ilaç kullanımında gastrointestinal sistemin korunmasına yönelik rutin önlemlerin alınması gerekli gören kılavuzlar mevcuttur. →



Tablo 2: Ağrı tedavisinde kullanılan analjezikler	
Nonopioid ilaçlar	Opioid ilaçlar
Asetaminofen	Morfin, Hidromorfin
Salisilatlar; Aspirin, Diflunisal	Fentanil, Tramadol
Propionik asitler; İbuprofen, Ketorolak, İndometazin, Naproksen	Levorfanol, Metadon, Kodein

COX II inhibitörlerinin yan etkilerinin daha az olduğu bilinse de, bunlardan rofekoksib kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle kullanımdan çekilmiştir.

Ventafridda ve arkadaşları kanser ağrılarını, nonopioid ilaçlardan naproksenin %70,9, diklofenakın %67,3 ve indometazinin %63,6 oranında azalttığını bildirmişlerdir.<sup>29</sup>

Bir diğer çalışmada, her 8 saatte bir alınan 2 gr dipironun, her 4 saatte bir oral yoldan alınan 10 mg morfinle kanser ağrılarının giderilmesindeki etkinliğinin benzer olduğu bildirilmiştir.<sup>30</sup> Özellikle seröz membranlar, periost, eklem, kas fasyası ve deri gibi serbest sinir uçlarını içeren dokuların uyarılması ile ortaya çıkan kanser ağrılarında nonopioidlerle ağrının tamamen kontrol altına alınabileceği bildirilmiştir. Ancak nonopioidlerle ağrı tedavisinin süresi kısa olmaktadır bu nedenle tedavi sürecinin herhangi bir döneminde zayıf opioidlerle kombine edilmesi gerekmektedir.

## OPIOİDLER

Opioidler kanser ağrısı tedavisinde çok önemli yeri olan temel ve etkili ilaçlardır. Opioid ilaçların uygun dozda başlanmasında önceki analjezik ihtiyacı ve özellikle güçlü opioidler için hastanın semptomlarını kontrol altına alabilecek en düşük doz gibi faktörler belirleyicidir.

İlaç belli aralıklarla verilmeli, hasta rahat edinceye kadar doz artırılmalıdır. Bir sonraki doz bir önceki dozun etkisi kaybolmadan verilmelidir.

Orta şiddetli ağrılarda tramadol veya kodein gibi zayıf opioidler sıklıkla tercih edilmektedir.

**Tramadol**, santral etkili opioid agonisti, monoaminerjik aktiviteye sahip sentetik analjeziktir. Akut ve kronik, orta şiddetliden şiddetli ağrılara kadar geniş bir etki yelpazesine sahiptir.

50 mg'lık kapsüller, 2 ml'lik ampuller (100 mg) ve damla formu ise 20 damla (50 mg'a eşdeğer olacak biçimde) şeklinde hazırlanmıştır.

Kanserde ağrı tedavisinde erişkinde 50-100 mg ile tedavi başlanır. Doz 4-6 saatte bir tekrarlanmalıdır.

Zayıf opioidler ağrı tedavisinde nonopioid ve adjuvan ilaçlarla kombine edildiklerinde etkinlikleri önemli ölçüde artmaktadır.

**Kodein**, etkin analjezi sağlamasının yanı sıra kronik kullanımda dahi önemli bir tolerans ve bağımlılığa neden olmamaktadır. Ülkemizde kodein hazır preparat olarak bulunmamaktadır. Kodeini hastanın ağrı şiddeti göz önünde bulundurularak değişik dozlarda düzenlemek imkanı vardır ve basamak tedavisinde çok yararlı olmaktadır.<sup>11</sup>

Son zamanlarda ikinci basamak tedavisi ile ilgili bazı tartışmalar yapılmaktadır. Bazı araştırmacılar eğer ağrı şiddeti yeterince yüksekse, ağrı tedavisinin direkt olarak birinci basamaktan üçüncü basamağa yükseltilebileceğini bildirirse de, morfin ve metadon gibi güçlü opioidleri kullanmadan önce, ağrılarının giderilmesinde öncelikle kodein ve hidrokodon gibi zayıf opioidlerle tedavi denemelidir (Tablo 2).<sup>31</sup>

Kuvvetli opioidlerin hızlı ve yavaş salınımlı preparatları bulunmaktadır. Bu preparatlar değişik yollardan (oral, parenteral, bukkal, transdermal, transmukozal ve transnazal) verilebilmektedir. Optimal ağrı kontrolü yavaş salınımlı preparatların (oral morfin, transdermal fentanil) analjezik dozlarının düzenli olarak verilmesi ile gerçekleştirilebilmektedir.

Ağrı tedavisinde morfin en temel ilaçlardan birisidir. **Morfinden**, morfin sülfat halinde oral kullanımda, morfin HCl olarak parenteral kullanımda yararlanılmaktadır. Tablet, solüsyon, yavaş salınan tablet formları 10 mg ile 100 mg arası farklı dozlarda kullanılmaktadır. Ayrıca 10, 20 mg morfin içeren ampul formları bulunmaktadır.

Morfin dozu ağrının şiddetine, uygulama süresine, hastanın yaşına, beslenme durumuna, hastalığın mevcut durumuna bağlı değişkenlik gösterebilmektedir.<sup>18,32</sup>

Morfin uygun doz ayarlaması yapılarak, gereken doz ve sürede kullanılabilir. 5 mg oral yolla kullanılan çabuk serbestleşen form 4 saatte bir verilerek tedaviye başlanabilir.<sup>33</sup> Yaşlı ve/veya renal fonksiyonları bozuk hastalarda daha düşük dozlar gerekebilir. Ağrı geçmez ise bir sonraki doz %30-50 oranında artırılarak verilebilir. Ağrı şiddetinin azalması veya artırılan ilaç dozunun fazla olduğunu gösteren yan etkilerle (ağrının olmamasına karşılık, uyku mahmurluğu, dalgınlık, bitkinlik, solunum sayısında azalma, vs) karşılaşıldığında ilaç dozu, son artırılan dozun %50'si oranında azaltılabilir.

Hastanın ağrısı uygun şekilde kontrol altına alındıktan ve 48 saatlik ağrısız bir dönem sağlayan sabit doz →

belirlendikten sonra, morfinin yavaş serbestleşen formlarının kullanımına geçilebilir. Bu formlar 12 saat ara ile oral olarak günde iki kez alınabilir.

Eğer hasta oral yoldan ilaç alamıyorsa alternatif olarak intravenöz, subkutan, transdermal ve rektal yollar kullanılabilir.

İntramüsküler opioid enjeksiyonu palyatif tedavide pek tercih edilmemektedir. Subkutan morfin enjeksiyonu 4 saat ara ile aralıklı olarak verilebileceği gibi sürekli infüzyon yöntemiyle de uygulanabilir.

Son zamanlarda popülaritesi artan bir ilaç olan **fentanil**, sabit dozda morfin ihtiyacı olan hastalarda alternatif olarak tercih edilebilir. Fentanil cilt bandı aracılığıyla transdermal yolla verilebilen, yağda çözünen sentetik bir opioiddir. Bir transdermal bandın etkinliği 72 saat kadar sürmektedir.<sup>34</sup> Kullanımı kolay olan fentanil, daha az sersemlik hali ve daha az konstipasyon yapar. Transdermal fentanil özellikle yutma güçlüğü olan hastalarda tercih edilmelidir.

Alternatif bir kullanım olarak bazı hastalarda rektal morfin tercih edilebilir. Rektal morfinin biyoyararlanımı ve etkisi oral morfin ile benzerdir ve her iki yoldan elde edilen analjezik etki birbirine eşittir.<sup>35</sup>

Kuvvetli opioidler çeşitli nedenlerle (kullanımı ile ilgili yeterli bilgi sahibi olunmaması, doktor ile hasta arasındaki iletişimin yeterli olmaması, bağımlılık korkusu, ilaçların zor temin edilmesi, yan etkilerin abartılması gibi) uygun dozlarda kullanılamamaktadır.<sup>36</sup> Optimal kanser ağrısı tedavisinin yapılmasındaki temel engeller sağlık sisteminin tüm düzeylerinden kaynaklanabilmektedir. Hasta ile ilgili engeller, sağlık hizmeti veren sağlık personeli ile ilgili ve sistemin kendisinden kaynaklanan engeller söz konusudur. Bu nedenlere bağlı olarak tedavide başarısızlık oranları değişiklik göstermektedir.<sup>37</sup>

Hastalara bağlı engellerin başında; hastaların analjeziklerin etki ve yan etkileri konusundaki endişeleri, sağlık bakım sunucuları ile ağrıları ve ağrı konusundaki çekinceleri hakkında iletişim kuramamaları gelmektedir.<sup>37</sup> Klinik deneyler, ağrıyı tedavi edecek dozda titre edilen opioidler ile bağımlılık, solunum depresyonu ve aşırı sedasyon gibi yan etkilerin gelişmediği ve hem hasta hem de sağlık sunucuları için bu korkuların yersiz olduğunu göstermiştir.<sup>38</sup>

## OPIOİDLERİN YAN ETKİLERİ

Bulantı, konstipasyon, kusma, kaşıntı, kognitif bozukluklar, uyuklama, tolerans gelişimi ve üriner retansiyon en önemli yan etkilerden olup, yan etkileri

Tablo 3: Opioid dönüşüm şeması			
	Oral doz (mg)	Transdermal doz (mcg / saat)	İntravenöz doz (mg)
Morfin sülfat	15		5
Hidromorfon	4	0,8	0,8
Oksikodon	10		
Hidroksikodon	15		
Meperidine	150		35
Fentanil		6,25	

konusunda hastalar uyarılmalıdır. Söz konusu etkiler zayıf opioidlerle de ortaya çıkabilmektedir.

Tedavi altındaki hastaların neredeyse yarısından fazlasında bulantı, kusma görülmekte; tedavi olarak, gece yatmadan önce 1,5 - 3 mg haloperidol, 8 saatte bir 50 mg siklizin veya metaklopramid verilebilmektedir. Konstipasyon gelişirse diyet veya laksatiflerden faydalanılabilir.

Hastalarda pupillerin nokta şeklinde küçülmesi, halüsinasyonlar, kusma, konfüzyon, uyku hali, miyoklonik çekilmeler opioid toksisitesi için uyarıcı bulgulardır. Bu koşullarda ilaç dozu azaltılarak yeni planlama yapılmalı veya düşük dozlarda alternatif opioidler tercih edilmelidir.

## ALTERNATİF OPIOİDLER ve OPIOİD DEĞİŞİMİ

Oral morfin ile tedavi edilen hastaların küçük bir kısmında aşırı yan etkiler, yetersiz analjezi veya her ikisinin kombinasyonu nedeniyle ağrı tedavisinde başarı sağlanamayabilir. Ayrıca bir hastada herhangi bir opioid ile optimal analjezik etki sağlanamazken başka bir opioid ile bu etki sağlanabilir. Böyle bir durumda opioidi değiştirmek akıllıca bir tutum olacaktır.

Opioid rotasyonunda yaygın olarak kullanılan opioidler hidromorfon, oksikodon veya metadondur. Bu değişim için eşdeğer analjezik dozlar her opioid için ve uygulama yollarına göre verilen kılavuzlar kullanılmaktadır. (Tablo 3)

**Metadon:** Potent bir opioid analjeziktir. Etkinliği ve yan etkileri yönünden morfine benzeyen bir ajandır. Uzun yanlanma ömrü nedeniyle birikme riski vardır. Morfinden metadona geçilecekse bu riskten dolayı doz %75-90 oranında azaltılmalıdır.<sup>39</sup>

**Oksikodon:** Diğer bir alternatif opioid olan oksikodonun yan etkileri ve analjezik etkileri morfine benzerdir. Morfinin etkili bir alternatifidir. Bazı kanser hastalarında oksikodon morfine göre daha iyi tolere edilmekte ve daha iyi bir analjezik etki oluşturmaktadır. →

Tablo 4: Adjuvant analjezik ilaçlar		
<b>Anksiyolitikler</b>	Diazepam Hidroksizin	
<b>Amfetamin</b>	Dekstroamfetamin	
<b>Lokal Anestezikler</b>	Lidokain	
<b>Kortikosteroidler</b>	Prednizolon	
<b>Antidepresanlar</b>	Amitriptilin Imipramin	Nortriptilin Doksepin
<b>Antikonvülsanlar</b>	Pregabalin, Gabapentin Karbamazepin	Fenitoin Valproat
<b>Nöroleptikler</b>	Metotrimprazin	

## KANSER TEDAVİSİNDE ADJUVAN İLAÇLAR

Kanser hastalarının ağrı tedavisinde adjuvan ilaçlar; DSÖ Analjezik Merdiven Sisteminin her aşamasında, yardımcı, destekleyici ve gerekli analjezik dozun azaltılması amacıyla kullanılan ilaçlardır. (Tablo 4)

Özellikle nöropatik komponenti olan kanser ağrılarında tedaviye adjuvan ilaçlar eklenebilmektedir. Trisiklik antidepresanlar ve antikonvülsanlar nöropatik ağrı tedavisinde ilk sırada yer alan adjuvan ilaçlar olmalıdır. Tümör kitle nedeniyle spinal korda bası ağrılarının azaltılmasında kortikosteroidler (deksametazon, prednizolon) etkili olarak kullanılabilir.

Kemoterapiye bağlı olarak ortaya çıkan polinöropati gibi nöropatik ağrılarda trisiklik antidepresan ilaçlardan amitriptilin ve imipramin oldukça etkili olarak kullanılabilir. Bu ilaçlar aynı zamanda hastanın ruhsal durumunu düzelterek uyku problemlerinin giderilmesinde yardımcı olmaktadır.<sup>38</sup> Zonklayıcı ve keskin ağrılarda antikonvülsan (karbamazepin, fenitoin, gabapentin) ilaçlar, multipl myelom ve metastatik kemik ve meme kanserine bağlı ağrılarda bifosfonatlar (pamidronat) kullanılabilir.

Ayrıca N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) reseptör antagonistlerden ketamin subanestezik dozlarda nöropatik ağrılarda kullanılabilir.

Adjuvan ilaçların seçimi ağrının karakterine göre yapılmalıdır ve tüm tedavi basamaklarında nonopioid ve opioid ilaçlara eklenebilmektedirler.

Kanser hastalarında farmakolojik tedavideki prensipler özetlenecek olursa;

1. Hekim, özgün ve iyi tanıdığı bir ilaçla tedaviye başlamalıdır.
2. Uygulama yolunu hastanın gereksinimlerine göre belirlemeli, öncelikli yol olarak daima oral yolu tercih etmelidir.
3. İlk doz titrasyonundan sonra düzenli uygulamaya geçmelidir.

4. İlaçları kombine ederek analjezik etkiyi artırmalıdır.
5. Sedasyonu artıran analjezik kombinasyonlardan kaçınmalıdır.
6. Yan etkiler konusunda hasta ve hasta yakınlarını uyarmalı ve koruyucu tedaviler planlamalıdır.
7. Tolerans gelişimini izlemeli ve gerektiğinde alternatif tedaviye geçmelidir.
8. Doz aşımından kaçınmalıdır.

Kanser ağrılarının %70-90'ı farmakolojik ve diğer non-invazif yöntemlerle kontrol edilebilmektedir. Ancak hastaların %10-30 kadarında ağrı tedavisi yetersiz kalmakta veya hastalar yan etkiler nedeniyle ilaçlarını kullanamamaktadır.

Bu tür hastalarda girişimsel analjezik teknikler önemli rol oynamaktadır. Bu alternatifin hem hastalar, hem de tıp doktorları tarafından bilinmemesi, hastaları bu seçeneklerden mahrum bırakmaktadır.

Girişimsel analjezi tekniklerinin uygulanması ile hastalarda ağrı skorları düşmekte ve opioid tüketimi azalmaktadır. Ağrı tipi ve kaynağı saptandıktan sonra kanser ağrısı tedavisi için öncelikli olarak basamak tedavisi uygulanmakta ve bu basamağın en sonunda girişimsel ve cerrahi teknikler yer almaktadır.

## GİRİŞİMSSEL ANALJEZİ TEKNİKLERİ

DSÖ basamak protokolüne göre tedavi basamakları nonopioid, zayıf opioid ve güçlü opioidler olarak planlanarak, gerektiğinde adjuvanların da (antidepresan, antiepileptik, steroid) eklenmesi ile farklı mekanizmalarla oluşan ağrı sendromları tedavi edilebilmekte, additif etki ile farmakolojik ajanların dozları da düşük tutulabilmektedir. Hastalığın ilerlemesi ile güçlü opioidlerle tedaviye rağmen dirençli kalan olgular da olabilmektedir. DSÖ'nün, analjezik basamak uygulamasının başarılı olamadığı hastaların ağrı kontrolü için yeni basamak önerileri bulunmaktadır. Bu basamaklar spinal opioid uygulamaları ve sinir blokları başta olmak üzere girişimsel ağrı kontrolü yöntemlerini içerir.

### Girişimsel Analjezi Tedavi Endikasyonları

1. Analjezik ajanlar, adjuvan ajanlar ve fizik tedavi yöntemlerinden yeterince fayda göremeyen hastalar
2. Yeterli analjezik etkiye rağmen analjezik ilaçların yan etkileri nedeniyle kullanamayan hastalar (aşırı sedasyon, bulantı, kusma, konstipasyon, idrar retansiyonu gibi)
3. Ağrının statik komponenti tedavi edildiği halde dinamik komponenti kontrol altına alınamayan hastalar (hareketsiz halde ağrı skoru düşük olup hareket halinde hastanın hareketlerini kısıtlayan yüksek ağrı skoru olması)
4. Herhangi bir ilaç kullanmak istemeyen veya kullanmaktan kaçınan hastalarda girişimsel analjezik teknikler seçenek olabilir. →



## Girişimsel Analjezi Tedavi Kontrendikasyonları

1. Kanama diatezi veya kanamaya yol açabilecek ilaç kullanımı
2. Girişim yapılacak bölgede enfeksiyon olması
3. Hastanın genel durumunun kötü olması ve beklenen yaşam süresinin çok kısa olması
4. Hastanın girişimi kabul etmemesi
5. Girişimin kendine has kontrendikasyonu olması (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya solunum yetersizliği olan hastalarda, intraskalen blok uygulanması gibi)

## Girişimsel Analjezik Teknikler

1. Sinir Blokları
  - a) Sempatik sinir blokları
  - b) Somatik sinir blokları
  - c) Merkezi (intratekal, peridural) sinir blokları
2. Radyofrekans Termokoagülasyon
  - a) Trigeminal ganglioliz
  - b) Perkütan kordotomi
  - c) Dorsal, lumbal, sakral rizotomi
3. Epidural, İntratekal ve İntraventriküler Opioid Uygulaması
4. Hipofize Alkol-Gliserol Uygulaması
5. Spinal Kord Stimulasyonu
6. Açık Cerrahi Girişimler
  - a) Açık kordotomi
  - b) Mezensefalotomi
  - c) Talatomi
  - d) Cingulotomi
  - e) Traktomi

Özellikle visseral kanser ağrısının palyasyonunda uygulanan girişimsel yöntemlerin önemli bir bölümünü nörolitik sempatik bloklar oluşturur. Bu bloklarda prensip sempatik zincirin kimyasal olarak (alkol, fenol) ya da radyofrekans (RF) uygulaması ile destrükte edilmesidir. Sempatik zincir; stellar ganglion bloğu, torasik sempatik blok, splanknik sinir bloğu, çölyak ganglion bloğu, süperior hipogastrik pleksus bloğu, impar ganglion bloğu gibi farklı seviyelerde bloke edilebilir.

Uygun hasta seçimi ile deneyimli klinisyenlerce uygulanan girişimsel analjezik teknikler komplikasyonu az ve başarı oranı yüksek bir tedavi şekli olup, nörolitik bloklar ve intraspinal opioidlerin zamanlaması konusu hastaya göre karar verilmesi gereken bir konudur. Medikal tedavinin iyi sonuç verdiği ve yan etkilerin az ortaya çıktığı hastalarda blokaj daha geç bir döneme bırakılabilir. Ancak özellikle opioid yan etkilerinin ciddi olarak ortaya çıktığı ve çok çabuk tolerans gelişen hastalarda daha erken dönemde invaziv girişimler gündeme gelebilir.<sup>40</sup>

## TARTIŞMA

Ağrı, kanserin hastayı en sıklıkla rahatsız eden semp-

tomlarından olup, tedavi edilemeyen kanser ağrısı toplumsal ve evrensel bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Kanser ağrısının yönetiminde değişik tedavi yöntemleri ve seçenekleri mevcuttur. Etkin kanser ağrı tedavisinin önündeki temel sıkıntı; gereksiz yasa ve düzenlemeler, ekonomik eksiklikler, hastaya ayrılan yetersiz kaynaklar ve sağlık profesyonellerinin opioidler konusundaki negatif algılamaları olup, bu problemler ilaçların rasyonel kullanımını engellemektedir.<sup>41</sup>

DSÖ'nün ağrı basamak tedavisi tarif edilen engelleri ortadan kaldırarak dünya üzerindeki özellikle kanser ağrısı nedeniyle büyük sıkıntılar yaşayan ve yardıma ihtiyacı olan tüm hastalara ulaşmak amacıyla geliştirilmiş olsa da önerilen tedavinin etkinliğinin kanıtlanması konusunda sıkıntılar mevcuttur. Bu bağlamda DSÖ'nün Kanser Ağrı Tedavisi Rehberinin yayınlanmasından yaklaşık 10 yıl sonra ağrı basamak tedavisinin etkinliği ve fizibilitesini sorgulayan pek çok çalışmayı içine alan bir sistematik derleme çalışması yapılmış fakat bu kapsamda değerlendirilen araştırmaların metodolojik kısıtlamalar nedeniyle basamak tedavi yönteminin etkinliğini gösteremeyeceği tespit edilmiştir. Söz konusu kısıtlılıklar; ağrının değerlendirildiği durumların farklılıkları, küçük örneklem seçimi, yüksek çalışma dışı bırakma oranları, kontrol grubunun olmayışı, vb. olarak belirlenmiş ve bu konuda meta-analiz çalışması yapmanın zorlukları ifade edilmiştir.<sup>42</sup>

Başka bir çalışma ise; DSÖ'nün ağrı rehberini, hekimlerin aynı hastaya aynı tedavi planını uygulamasalar bile farklı tedavi rejimlerini kullanabiliyor olmaları nedeniyle, tedavinin spesifik olmadığı konusunda eleştirmiştir. Örneğin nöropatik ağrısı olan hastaya bir hekim antidepressan, antikonvülzanları basamak bir de kullanırken, başka bir hekim basamak üçte kullanmaktadır. Fakat yine de bu durum kişiselleşmiş hasta tedavi yönetimi adına pozitif değerlendirilebilmektedir.<sup>43</sup>

Yine DSÖ basamak tedavisi; ağrı azaltımında kullanılacak, hastalığa göre değiştirilebilen tedavi yöntemlerini, farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerini ve girişimsel tedavi yöntemlerini kapsamadığı, göz ardı ettiği için eleştirilmekte olup aslında rehberler, üçlü basamak tedavisinde açık bir şekilde belirtmese de, diğer tedavi yöntemlerinin kullanımını engellememektedir.<sup>44</sup>

DSÖ üçlü basamak tedavisinin etkinliğinin tespitinde eksiklik olduğu kabul edilen bir gerçek olsa da kanser ağrısının tedavisi üzerindeki mutlak pozitif etkisi son derece yüksektir. Tedavinin etkinliğinin kanıtlanmasındaki eksikliği giderebilmek adına, üçlü basamak tedavisi için randomize kontrollü çalışma yapmak şu an için mümkün olmayıp, ikili ve üçlü tedaviyi karşı-laştıran ya da nöropatik ağrı ilaçlarını birinci, ikinci veya üçüncü basamakta başlatan randomize klinik çalışmaların planlanması önerilmektedir. →

Benzer şekilde, basamak tedavisinde NSAİ ilaçların rolünün daha iyi belirlenmesi, uzun süreli kullanımı, ikinci basamakta kullanımı, yanı sıra güçlü opioidlerin kullanımı, kontrolü zor ağrının azaltılmasında alternatif uygulama yollarının kullanılması konularında çalışmalar yapılması gerektiği ifade edilmektedir. Basamak tedavisinden fayda görmeyen hastalarla ilgili durumun belirsiz kaldığı, opioid cevabının adjuvanlarla nasıl artırılacağı konusunun da yine belirli olmadığı ifade edilmektedir. Yanı sıra farklı ülkelerin kullanımında olan ilaçların mevcudiyetine göre DSÖ basamak tedavisini farklı şekillerde uyguladığı da ifade edilmektedir.<sup>31</sup>

DSÖ Ağrı Rehberinin geliştirilmesinden 20 yıl sonra, 1995'de Jadad ve arkadaşlarının yaptığı sistematik gözden geçirme çalışmasına benzer bir diğer çalışmada; DSÖ ağrı basamak tedavisinin uygulandığı hastalarda %45-100 arasında ağrı azalma tespit edilmiş, bulantı, konstipasyon, kusma en sık karşılaşılan yan etkiler olarak saptanmıştır. Ağrının tümüyle yok edilmesi ya da basit tesadüfi ağrıların tedavisinde yöntem çok etkin bulunmamış, buna karşın kullanılan analjezik ve adjuvan tedavinin basitliği, etkinliği, göreceli olarak güvenli oluşu ve dünya üzerindeki tüm hastalar için uygulanabilir, ulaşılabilir olması nedeniyle önümüzde duran en iyi seçenek olarak görüldüğü tespit edilmiştir. Yanısıra hiç geniş tabanlı kontrollü klinik bir çalışma yapıp yayınlanmadığı için DSÖ Ağrı Basamak Tedavisinin etkinliğini kanıtlayacak yeterli veri olmadığı bir kez daha tespit edilmiş, ağrı subjektif bir bulgu olduğundan ve çalışmalar ağrıyı farklı metodlarla değerlendirdiğinden, DSÖ rehberlerinin ağrı azaltma oranlarını belirlemedeki imkansızlık tekrar vurgulanmıştır.<sup>45</sup>

## SONUÇ

DSÖ'nün merdiven analjezik metodu halen en etkin, en kabul edilir yöntem olup, ağrı problemi olan ilerlemiş kanser hastalarına %70-90 oranında başarı oranları nedeniyle hekimlerin günlük pratiklerine yansımaları konusunda cesaretlendirilmelidir.

DSÖ basamak tedavisi halen ve son derece yüksek olasılıkla gelecekte de kanser ağrı tedavisinin köşe taşı olarak yerini koruyacaktır. DSÖ rehberlerinin etkinliğinin kanıtlanmasında eksiklik yazarlar tarafından ifade edilse de alternatif tedavi yöntemlerinin DSÖ ağrı tedavisinden daha iyi olduğunu kanıtlayan çalışmalar da bulunmamaktadır. Yine de DSÖ basamak tedavisi geçerliliğini sürdürebilmek için mutlaka geliştirilmeli ve test edilmelidir.

Analjezi tedavisinin yanında hastaların korkuları, endişeleri konusunda desteklenmelerinin de çekilen ağrının hafifletilmesine yardımcı olacağı bir gerçektir. Kanser hastalarında ağrının en iyi yönetimi, sürekli eğitim, doktor, hasta ve hasta yakınları arasında güvene dayanan yakın işbirliği ile mümkün olacaktır.

Başarılı bir kanser ağrı tedavisi programında multidisipliner yaklaşım şart olup, ağrı yönetiminde analjeziklerin kombinasyonunun yanında duygusal, psikolojik ve ruhsal destek de tedavide yer almalıdır, tüm yaklaşımlara rağmen hiçbir zaman ağrının tümüyle yok olmayacağı konusunda da hastaların mutlaka bilinçlendirilmeleri ve eğitilmeleri gerekmektedir.

İ	<b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Dr. Füsun Artıran İgde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, Samsun <a href="mailto:fartiran@yahoo.com">fartiran@yahoo.com</a>
✓	<b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH:</b> 05 / 03 / 2009 • <b>KABUL TARİHİ:</b> 01 / 09 / 2009

## KAYNAKLAR

1. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-979.
2. Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. *Pain Prac*. 2005; 5: 85-94.
3. Chapman CR, Casey KL, Dubner R. et al. Pain measurement, an overview. *Pain* 1985; 22: 1-31.
4. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353: 1695-1700.
5. Keefe FA, Abernethy AP, Campbell CL. Psychological approaches to understanding and treating disease related pain. *Annual Rev Psychol* 2005; 56: 1-22.
6. Yalçın Ş. Kanser ağrısına yaklaşım, HÜ IV. Onkoloji Hemşireliği Eğitimi, Ankara 2004
7. Azevedo SLF, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. 2006. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer*. 2006; 14: 1086-1093.
8. Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, et al. J Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Eng J Med* 1994; 330: 592-596.
9. Petzet J, Tay V, Cohen G, MacIntyre J. Pain characteristics and treatment in an outpatient cancer population. *Cancer* 1986; 57: 1259-1265
10. The World Health Organization's Fight Against Cancer: Strategies That Prevent, Cure and Care. World Health Organization 2007.
11. World Health Organization Cancer pain relief: with guide to opioid availability, 2nd edn. World Health Organization, Geneva Switzerland 1996
12. Levy M. Pain control in patients with cancer. *Oncology (Williston Park)* 1999; 13: 9-14.
13. World Health Organization Alivio del dolor en el cancer. World Health Organization, Geneva Switzerland 1987.
14. Burton AW, Cleeland CS. Cancer pain: progress since the WHO Guidelines. *Pain Pract* 2001; 1: 236-242.
15. Miaskowski C, Dodd MJ, West C, et al. Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4275-4279.
16. Kömürçü S, Nelson KA, Welsh D, et al. Common symptoms in advanced cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 24-33.
17. Donnelly S, Welsh D. The Symptoms of Advanced Cancer. *Semin Oncol* 1995; 22: 67-72.
18. Portenoy RK, Mathur G. Cancer pain, In: Yeung SC, Escalante CP, Gagel RF, eds. *Medical Care of the Cancer Patient*, Pmph Usa; 2009 p.60-71.
19. Nicholson B. Differential Diagnosis: Nociceptive and Neuropathic Pain *Am J Manag Care* 2006; 256-262.
20. Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. New York: Oxford University Press, 1998: 361-390.
21. Lundeberg T, Ekholm J. Pain from periphery to brain. *Disability and Rehabilitation* 2002; 402 - 406.

22. Dudgeon D, Raubertas RF, Rosenthal SN. The short-form McGill Pain Questionnaire in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 191-195.
23. Devi BC, Tang TS, Corbex M. What doctors know about cancer pain management: an exploratory study in Sarawak, Malaysia? *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2006; 20: 15-22.
24. Larue F, Colleau SM, Fontaine A, Brasseur L. Oncologists and primary care physicians' attitudes toward pain control and morphine prescribing in France. *Cancer* 1995; 76: 2375-2382.
25. Lucas LK, Lipman AG. Recent advances in pharmacotherapy for cancer pain management. *Cancer Pract* 2002; 10: 14-20.
26. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-860.
27. Oxberry SG, Simpson KH. Pharmacotherapy for cancer pain. *Continuing Education in Anesthesia, Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2005; 5: 203-206.
28. Mercadante S, Casuccio A, Angello A, et al. Analgesic effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs in cancer pain due to somatic or visceral mechanisms. *J Pain Syptom Manage* 1999; 17: 351 - 356.
29. Ventafridda V, De Conno F, Panerai AE, et al. Non - steroid anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy, Double-blind, within - patient study comparing drugs. *J Int Med Res* 1990; 18: 21 - 29.
30. Rodriguez M, Baruttell C, Rull M, et al. Efficacy and tolerance of oral dipryone versus oral morphine for cancer pain. *Eur J Cancer* 1994; 30: 584-587.
31. Mercadante S, Fulfaro F. World Health Organization guidelines for cancer pain. *Ann Oncol* 2005; 16: 132-135.
32. Oxberry SG, Simpson KH. Pharmacotherapy for cancer pain. *Continuing Education in Anesthesia, Critical care & pain* 2005; 5: 203-206.
33. Quigley C. The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005; 331: 825-829.
34. Muijers RB, Wagstaff AJ. Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control. *Drugs* 2001; 61: 2289 - 2307.
35. Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-593.
36. Jeon YS, Kim HK, Cleeland CS, Wang XS. Clinicians practice and attitudes toward cancer pain management in Korea. *Support Care Cancer* 2007; 15: 463 - 469.
37. Oldenmenger WH, Sillevs Smitt PA, van Dooren S, Stoter G, van der Rijt CC. A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: a critical appraisal. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1370-1380.
38. Lucas LK, Lipman AG. Recent advances in pharmacotherapy for cancer pain management. *Cancer Pract* 2002; 10: 14-20.
39. De Leon-Casasola OA. Interventional procedures for cancer pain management: When are they indicated? *Cancer Invest* 2004; 22: 630-642.
40. Kutsal YG, Varlı K, Çeliker R, et al. Ağrıya multidisipliner yaklaşım PANEL. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36: 111-128.
41. Mercadante S. Why are our patients still suffering pain. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4: 138-139.
42. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995; 274: 1870-1873.
43. C. Reid, A. Davies. The World Health Organization three-step analgesic ladder comes of age. *Palliat Med* 2004; 18: 175-176.
44. Ahmedzai SH. Window of opportunity for pain control in the terminally ill. *Lancet* 2001; 357: 1304-305.
45. Azevedo São Leão Ferreira K, Kimura M, Jacobsen Teixeira M. The WHO analgesic ladder for cancer pain control, twenty years of use. How much pain relief does one get from using it? *Support Care Cancer* 2006; 14: 1086-1093.