

Ağrı Yönetimi Kılavuzu

F. Francesca (başkan), P. Bader, D. Ehtle, F. Giunta, J. Williams



EAU

European
Association
of Urology

1.	GİRİŞ	4
1.1	Ön bilgi	4
1.1.1	Ağrının tanımı (Dünya Sağlık Örgütü)	4
1.1.2	Nosisepsiyon ve inervasyon	4
1.1.3	Ürogenital sistemin inervasyonu	5
1.1.4	Kaynaklar	6
1.2	Ağrının değerlendirilmesi ve ölçümü	7
1.2.1	Ağrının değerlendirilmesi	7
1.2.2	Ağrının ölçümü	8
1.2.3	Kaynaklar	8
2.	KANSER AĞRISI YÖNETİMİ	9
2.1	Kanser ağrısının sınıflandırması	9
2.1.1	Kaynaklar	9
2.2	Kanser ağrısının genel yönetimi	9
2.2.1	Kanser ağrısı yönetiminin kuralları	9
2.2.2	Birincil analjezik tedaviler	11
2.2.3	Farmakoterapi	11
2.2.4	Sistemik analjezik farmakoterapi	11
2.2.4.1	Non-opioid analjezikler	12
2.2.4.2	Opioid analjezikler	12
2.2.4.3	Opioid kullanımı	12
2.2.4.4	Adjuvan analjezikler	15
2.2.5	Deri yoluyla elektriksel sinir uyarımı (TENS, Transcutaneous electrical nerve stimulation)	17
2.2.6	İnvaziv analjezik teknikleri	17
2.2.7	Fiziksel / psikolojik tedavi	19
2.2.8	Yorumlar	19
2.2.9	Kaynaklar	19
2.3	Prostat kanseri hastalarında ağrı yönetimi	24
2.3.1	Klinik görünüm	24
2.3.2	Bölgesel yetersizliğe bağlı ağrı	24
2.3.2.1	Yumuşak doku ve boş organ invazyonu	24
2.3.3	Metastaza bağlı ağrı	25
2.3.3.1	Kemik metastazı	25
2.3.3.2	Omurilik kompresyonu	28
2.3.3.3	Hepatik yayılım	28
2.3.4	Kanser tedavisine bağlı ağrı	28
2.3.4.1	Hormon tedavisiyle ilişkili akut ağrı	29
2.3.4.2	Hormon tedavisiyle ilişkili kronik ağrı	29
2.3.5	Yorumlar	30
2.3.6	Kaynaklar	33
2.4	Transizyonel hücreli karsinom hastalarında ağrı yönetimi	33
2.4.1	Klinik görünüm	34
2.4.2	Bölgesel yetersizliğe bağlı ağrı	34
2.4.3	Metastaza bağlı ağrı	34
2.4.4	Kaynaklar	35
2.5	Böbrek hücreli karsinom hastalarında ağrı yönetimi	35
2.5.1	Klinik görünüm	35
2.5.2	Bölgesel yetersizliğe bağlı ağrı	36
2.5.3	Metastaza bağlı ağrı	36
2.5.4	Kaynaklar	38
2.6	Adrenal karsinom hastalarında ağrı yönetimi	38
2.6.1	Malign feokromositoma	38
2.6.2	Adrenokortikal karsinomlar	38



2.6.3	Kaynaklar	39
2.7	Penis kanseri hastalarında ağrı yönetimi	39
2.7.1	Klinik görünüm	40
2.7.2	Bölgesel yetersizliğe bağlı ağrı	40
2.7.3	Metastaza bağlı ağrı	40
2.7.4	Kaynaklar	40
2.8	Testis kanseri hastalarında ağrı yönetimi	40
2.8.1	Klinik görünüm	40
2.8.2	Bölgesel yetersizliğe bağlı ağrı	40
2.8.3	Metastaza bağlı ağrı	41
2.8.4	Kaynaklar	41
2.9	Öneriler	42
3.	POSTOPERATİF AĞRI YÖNETİMİ	42
3.1	Ön bilgi	42
3.2	Etkin postoperatif ağrı yönetiminin önemi	42
3.3	İlaçlar, kullanım biçimleri, hasta kontrollü analjezi (HKA) ve epiduraller dahil postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan yöntemler	43
3.3.1	Akut ağrı ekiplerinin oluşturulması	43
3.3.2	Ağrı değerlendirmesi	44
3.3.3	Preoperatif bilişsel – davranışsal girişimler	44
3.3.4	Postoperatif analjezik ilaçlar	45
3.3.5	Ağrının önlenmesi	49
3.4	Farklı ürolojik ameliyatlardan sonra özgül ağrı tedavisi	49
3.4.1	Ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi	49
3.4.2	Endoskopik yöntemler	50
3.4.3	Açık cerrahi	51
3.4.4	Kaynaklar	53
3.5	Opioidlerin eş analjezik dozları	56
3.6	Kanıt düzeyi ve öneri dereceleri	57
3.6.1	Kaynaklar	57
4	KISALTMALAR	58

1.GİRİŞ

1.1 Ön bilgi

1.1.1 Ağrının tanımı (DSÖ)

“Her hekimin çalışmasında ağrı yönetimi bir gereksinimdir”

F. Sauerbruch, 1936

Ağrı, herhangi bir hastalığın en yaygın semptomudur; hekimin tedavi amaçlı görevini iki kat attırır: ağrının nedenini keşfetmek ve tedavi etmek ve altta yatan neden tedavi edilebilir olsun veya olmasın, rahatlama sağlamak ve ağrının yol açtığı ıstırapı azaltmak için ağrının kendisini tedavi etmek.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP, International Association for Study of Pain) bir tanım önermiştir: Ağrı, “gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya bir hasarla tanımlanabilen, hoş olmayan duyuşsal ve duygusal deneyimdir”(1).

Acıtan veya hoş olmayan tüm duyuları tanımlamak için ağrı terimini kullansak da, gerçekte iki oldukça farklı ağrı çeşidi vardır. İlki nosiseptif olarak adlandırılır. Bu ağrı doku hasarı veya inflamasyonla ilişkilidir, dolayısıyla “inflamatuvar ağrı” olarak da adlandırılır. İkincisi nöropatik olarak adlandırılır ve çevresel veya santral sinir sistemlerindeki hasar sonucu ortaya çıkar. Birçok ağrının karışık nöropatik ve nosiseptif etiyojisi vardır.

Bir başka bakış açısıyla, ağrı akut ve kronik olarak ayrılabilir. Akut ağrı, travmalar, cerrahi girişimler veya bir sinirin hasar görmesinden sonra oluşur ve sık sık tekrarlar. Kronik ağrı sürekli ve en az 3 ay devam eder. Hisleri, duyguları, düşünme ve reaksiyonları engeller. Sosyal etkileşimler ve iş, hareketlilik ve fizyolojik işlevlerin engellendiği boyutla sınırlıdır.

Yerleşik analjezik stratejiler birçok hastaya yarar sağlasa da, tedavinin yeterli olmadığı durumlar da yaygındır. Kanser ağrısı tedavisine ilişkin ilkelerin yeterli düzeyde kavranmamış olması büyük oranda yetersiz tedaviye yol açmaktadır ve bu durumu düzeltmek için harcanan çabalar hem terapötik hem de etik açıdan zorunludur.

1.1.2 Nosisepsiyon ve invazyon

Nosisepsiyonun sinirsel mekanizması

Çevresel sinir sisteminin yapısı

Sinir sisteminin çok önemli işlevlerinden biri hasar oluşması veya tehdidiyle ilgili bilgi sağlamaktır. Ağrı duyusu, doğal eğitici yapısıyla, bu işleve katkıda bulunur. Ağrılı (zararlı veya potansiyel zararlı) uyarıya yanıt veren çevresel sinir sistemi, potansiyel hasarın organizmasını uyarmak için bir sinyal üretir.

Bu fizyolojik ağrı normal sinir sisteminin önemli ve uyarlanabilir bir parçasıdır ve klinik olarak, hasarın kasıtlı olarak oluşturulduğu cerrahi girişimlerde geçici olarak bastırılmalı veya etkisizleştirilmelidir. Koruyucu mekanizma, nosiseptörler olarak adlandırılan özgül bir birincil duyuşsal nöron grubu aracılığıyla çalışır.

Duyusal lifler

Yüksek derecede özelleşmiş duyuşsal lifler, tek başına veya diğer özelleşmiş liflerle birleşerek, santral sinir sistemine hem çevre hem de organizmanın kendisiyle ilgili bilgi sağlar.

Nosiseptörler

Nosiseptörler üç ölçüte göre alt sınıflara ayrılırlar:

1. Miyelinsize (C-lifi) karşı miyelinli (A-lifi) ana sinir lifi
2. Yanıt uyandıran uyarı biçimleri
3. Yanıt özellikleri

Nosiseptörlerin kimyasal duyarlılığı

Yara, inflamatuvar işlemlere aracılık eden veya bu işlemleri kolaylaştıran sayısız kimyasalın bölgesel salınımına neden olur. Bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, serotonin, histamin, P maddesi, tromboksanlar, trombosit aktive edici faktör, protonlar ve serbest radikaller bu kimyasallar arasında yer almaktadır.

Nosiseptörlerin efferent işlevleri

Kutanöz sinirlerde, büyük, miyelinli A-liflerinden yaklaşık dört kat daha fazla sayıda küçük çaplı A ve C lifleri

bulunmaktadır (2). Nosiseptörler, ağrının sinyalizasyonu dışında, düzenleyici ve trofik işlevler de yürütürler (3,4).

Derin ağrı

Davranışsal ve klinik çalışmalar kutanöz ve derin ağrı arasında oldukça önemli farklar olduğunu göstermektedir. Örneğin, derin ağrı, kutanöz ağrının tersine, dağınıktır ve yeri iyi bilinmez. Derin ağrı, kalp hızı, kan basıncı ve sonum değişiklikleri ve terleme gibi kuvvetli otonomik yanıtlarla birlikte görülebilir. Buna ek olarak, derin ağrı doku hasarı olmayan uyarılar sonucunda oluşabilir, örn., barsak ve mesane distansiyonu (5,6). Son olarak, visseral ağrılar yansıyan ağrılara ek olarak kutanöz ve derin doku hiperaljeziyle de ilişkili olabilir.

Arka boynuzun rolü

Nosiseptörler, ince miyelinli A-delta lamina I ve V'de ve miyelinsiz C-lifleri lamina II'de olmak üzere, omuriliğin arka boynuzunda düzenli bir biçimde sonlanırlar. Bu yüksek eşikli duyusal lifler, omurilikte oldukça fazla sayıda ikinci derece ara nöronları ve projeksiyon nöronlarını aktive ederler. Nosiseptör girdisi (input) tarafından oluşturulan aktivite, arka boynuzdaki karmaşık etkin işleminden sonra, doğrudan veya beyin kökü röle çekirdeği aracılığıyla, talamus ve daha sora ağrı duyusunun oluşturulduğu kortekse iletilir.

Beynin nosisepsiyon ve ağrıyla ilişkili bölgeleri

Beynin birçok bölgesi ağrının çeşitli bileşenlerinde rol alır.

Nosiseptif mesaj, santral sinir sisteminde (SSS) daha derinlere doğru dolaştıkça izlenmesi zorlaşır ve beyinin birçok bölgesi ağrının çeşitli bileşenlerinde rol alır. Bu bileşenler:

- Duyusal ayırt edici bileşen, nosiseptif uyarının yerini, şiddetini ve süresini inceleme kapasitesidir
- Motivasyon bileşeni, acı veren alginin hoş olmayan karakterine neden olur
- Bilişsel ve değerlendiren bileşen, tahmin, dikkat, öneri ve geçmiş deneyimlerle ilişkilidir
- Davranışsal bileşende, hastanın söyledi ve yaptığı (veya yapmadığı) acı çektiği anlamına gelir

Ağrının modülasyonu

Ağrının çevresel dokulardan omurilik aracılığıyla beyin daha yüksek merkezlerine iletimi şüphesiz özel yolların kullanıldığı bir pasif basit işlem değildir. Aksine, omurilik içindeki devrenin uyarıyla ağrı yanıtı arasındaki ilişkiyi, çarpıcı biçimde, değiştirebilme potansiyeli vardır. Ağrı duyusu sadece çevreden kortekse giden yükselen iletimde değil, kesitsel ve yüksek merkezlerden inen kontrolde de modülasyon konusu olabilir. İnen ağrı kontrolünde rol alan temel nörotransmitterler serotonin, noradrenalin ve endojen opioidlerdir.

1.1.3 Ürogenital sistemin inervasyonu

Deri ve iç organlardaki nosisepsiyon mekanizmalarındaki farklılıklar idrar yolları visseral afferent yanıt özelliklerine ilişkin çalışmalarla vurgulanmıştır.

Üreter

Üreteri innerve eden birincil afferent nöronlarla ilgili çok az sayıda çalışma yapılmıştır (28-30). Üreterden gelen afferentler ince miyelinli veya miyelinsizdir ve sınırlı bir doku alanının doğrudan incelenmesine yanıt vermiştir. Cervero & Sann tarafından iki afferent popülasyonu tanımlanmıştır (7). İlki, üreterin kasılmalarına yanıt vermiş ve düşük distansiyon düzeyleriyle de uyanlabilmıştır (ortalama eşik değeri 8 mmHg). Distansiyon düzeylerini fizyolojik sınırların içinde ve ötesinde tutmuşlardır. İkinci grup, üreterin peristaltik kasılmalara yanıt vermemiş, ancak geniş bir eşik aralığında distansiyonla uyarılmışlardır. Üreterler intralüminal olarak perfüze olduğunda, bazıları sadece 10 mmHg distansiyona yanıt vermeye devam etse de, daha yüksek basınç eşikleri görülmüştür (7).

Mesane

Mesane ağrılı uyarı sinyalizasyonundan sorumlu iki farklı afferent lif grubu tanımlanmıştır. Mesaneden gelen visseral afferentlerin çoğu miyelinsiz liflerdir, ancak miyelinli A-liflerine ait bir popülasyon da bulunmaktadır (8). Mesane, üretra, üreme ve diğer pelvik organlardan gelen visseral birincil afferentlerin büyük bir kısmı hem ağrılı hem de ağrısız uyarı oluştururlar (8-10).

İnsanlarda sağlıklı mesanenin kademeli distansiyonu başlangıçta doluluk hissine neden olur, ancak hacim arttıkça ve intravezikal basınç 25-35 mmHg'yi aştığında bu his ağrıya dönüşür (11-14). İltihaplı mesanede, mesaneyi boşaltırkenki duyular hoş olmayan ve ağrı verici bir hale gelir. Yaklaşık tüm afferentler küçük miyelinli veya miyelinsizdir ve sempatik (hipogastrik) veya parasempatik (pelvik) sinirlerle birlikte dolaşırlar. Mesane boş olduğunda bazıları düşük düzeyde devam eden deşarj sergilerler. Distansiyon, basınç eşiği insanların ilk doluluk hissini bildirdikleri değerlere karşılık gelen biçimde, daha çok ince miyelinli afferentleri uyarır. Normal, ağrısız işemede yaklaşık tüm birimler intralüminal basınçla aktif hale gelmiştir. Başlangıçta tepkisiz olan afferentlerin sayısal olarak anlamlı bir popülasyonunun aktivasyonu pelvik iç organlardan ağrıyı algılayan çevresel afferent mekanizmaların kolaylıkla biçimlendirilebilir olduğunu ve doku şartlarından güçlü biçimde etkilendiğini göstermektedir. Bu çevresel değişiklikler ağrı ve inflamatuvar koşullarda rahatsızlığın sinyalizasyonu

açısından önemlidir.

Erkek üreme organları

Glans penis (penis başı) A veya C liflerinden kaynaklanan serbest sinir uçları açısından oldukça zengindir. Yavaş adapte olan düşük-eşikli gerilme reseptörleri ve yüksek-eşikli mekanoreseptörler bu uçlarla ilişkili iki lif tipidir (15,16).

Testisin duyuşal inervasyonu (köpek modeli), üst spermatik sinir liflerinin %95'inden fazlasının miyelinsiz ve büyük çoğunluğunun polimodal özelliğı oluğunu (yani, mekanik, kimyasal ve termal uyanlara yanıt veren) göstermektedir (17). Testis ve/veya epididimde afferent lifler polimodal reseptörlerle birlikte homojen bir grup kurarlar. Bu hem miyelinli hem de miyelinsiz afferentler için geçerlidir. Prostaglandinler, afferentleri diğer uyanlara karşı uyarmaktan çok duyarlı hale getirmişleridir (18)

1.1.4 KAYNAKLAR

1. Foley KM, Posner J.B. Pain and its management. In: Cecil Textbook of medicine. 18th edition. W. B. Saunders Company: 1988, pp. 104-112.
2. Ochoa J, Mair WGP. The normal sural nerve in man. In: Ultrastructure and numbers of fibres and cells. Acta Neuropathologica (Berlin) 1969;13:197-216.
3. Kruger L. Morphological features of thin sensory afferent fibers: a new interpretation of 'nociceptor' function. In: Hamann W, Iggo A (eds) Progress in brain research. Elsevier: Amsterdam, 1988; pp. 253-257.
4. McMahon SB, Koltzenburg M. Novel classes of nociceptors: Beyond Sherrington. Trends in Neuroscience. 1990;13(6):199-201.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1694323&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
5. Dubner R. Basic mechanisms of pain associated with deep tissues. Can J Physiol Pharmacol 1991;69(5):607-609.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1863910&dopt=Abstract&itool=iconabstr
6. Ness TJ, Gebhart GF. Visceral pain: A review of experimental studies. Pain 1990;41(2):167-234.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2195438&dopt=Abstract&itool=iconabstr
7. Cervero F, Jänig W. Visceral nociceptors: A new world order? Trend Neurosci. 1992;15(10):374-378.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1279857&dopt=Abstract&itool=iconabstr
8. Häbler H-J, Jänig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferent fibres by mechanical stimuli and inflammation of the urinary bladder in the cat. J Physiol 1990;425:545-562.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2213588&dopt=Abstract&itool=iconabstr
9. Bahns E, Ernsberger U, Jänig W, Nelke A. Functional characteristics of lumbar visceral afferent fibres from the urinary bladder and the urethra in the cat. Pflügers Arch 1986;407(5):510-518.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3786110&dopt=Abstract&itool=iconabstr
10. Bahns E, Halsband U, Jänig W. Responses of sacral visceral afferent fibres from the lower urinary tract, colon, and anus to mechanical stimulation. Pflügers Arch 1987;410(3):296-303.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3684516&dopt=Abstract
11. Roberts WJ, Elardo SM. Sympathetic activation of A-delta nociceptors. Somato Res 1985;3(1):33-44.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2999942&dopt=Abstract&itool=iconabstr
12. Seltzer Z, Devor M. Ephaptic transmission in chronically damaged peripheral nerves. Neurology 1979;29(7):1061-1064.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=224343&dopt=Abstract&itool=iconabstr
13. Kruger L, Perl ER, Sedivec MJ. Fine structure of myelinated mechanical nociceptor endings in cat hairy skin. J Comp Neurol 1981;198(1):137-154.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7229137&dopt=Abstract&itool=iconabstr
14. Treede R-D, Meyer RA, Raja S N, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous

- hyperalgesia. Prog Neurobiol 1992;38(4):397-421.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1574584&dopt=Abstract&itool=iconabstr
15. Kitchell RL, Gilanpour H, Johnson RD. Electrophysiologic studies of penile mechanoreceptors in the rats. Exp Neurol 1982;75(1):229-244.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7060678&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
16. Johnson RD, Kitchell RL. Mechanoreceptor response to mechanical and thermal stimuli in the glans penis of the dog. J Neurophysiol 1987;57(6):1813-1836.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3598632&dopt=Abstract&itool=iconabstr
17. Kumazawa T. Sensory innervation of reproductive organs. Prog Brain Res 1986;67:115-131.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3823468&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
18. Meyer RA, Campbell JN, Raja SN. Peripheral Neural Mechanisms of Nociception In: Wall PD, Melzack R (eds). Textbook of Pain, third edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, 1994.

1.2 Ağrının değerlendirilmesi ve ölçümü

1.2.1 Ağrının değerlendirilmesi

Sağlık uzmanları ağrıyla ilgili sorular sormalı ve hastanın öz bildirimini değerlendirmenin ilk kaynağı olmalıdır. Klinisyenler ağrıyı kolay uygulanabilen derecelendirme ölçekleriyle değerlendirmeli ve tedavi başlangıcından veya değişiminden sonra düzenli aralıklarla ağrı giderme etkinliğini belgelemelidirler.

Ağrının sistematik değerlendirmesi aşağıdaki maddeleri içerir;

- Şiddetini değerlendir
- Ağrı yoğunluğunun ve özelliğinin değerlendirilmesi dahil detaylı bir ağrı öyküsü al
- Duygudurum ve başa çıkma yanıtları dahil hastanın psikolojik durumunu değerlendir
- Nörolojik incelemenin ön planda olduğu bir fizik inceleme uygula
- Ağrının nedenini belirlemek için tümör belirteçleri, radyolojik çalışmalar, taramalar gibi uygun tanı çalışmaları isteminde bulun
- Tedaviyi yeniden değerlendir.

Ağrının ilk değerlendirmesi, PQRST özelliklerini kullanılarak ağrı tanımının yapılmasıdır;

P: Palliative or Provocative factors - Ağrıyı azaltan veya arttıran etkenler, “yoğunluğunu ne azaltır?”

Q: Quality - Ağrının özelliği, “nasıl bir ağrı?”

R: Radiation - Ağrının yayıldığı yer, “başka bir yere yayılıyor mu?”

S: Severity - Şiddeti, “Ne kadar şiddetli?”

T: Temporal factors – Zamanla ilgili faktörler, “sürekli orada mı veya gelip gidiyor mu?”

Kanser hastasında ağrı, birçok farklı durumu içeren karmaşık bir olaydır. Tüm ağrılar malignite kökenli değildir, örneğin kanser hastalarında ağrı artrit veya servikal spondiloz sonucu ortaya çıkabilir. Sıklıkla birden fazla ağrı problemleri olabilir ve her bir ağrı tek başına ele alınmalı ve değerlendirilmelidir. Bazı ağrılar kanserin kendisinden çok kas spazmından kaynaklanabilir. Temel kural ağrıyı ve analjezik tedavinin etki ve yan etkilerini sürekli yeniden değerlendirmektir.

Kanser hastalarında kanserin kendisi (örn., tümörün sinir ağına basınç yapması veya tümör infiltrasyonu) veya ikincil kas spazmı ağrıya neden olabilir. Buna ek olarak, ağrı kanser tedavilerine ikincil olabilir, örn. radyasyonun neden olduğu brakial pleksus hasarı, veya ağrının kanserle hiçbir ilişkisi yoktur, örn. artrit.

Genelde kanser ağrısı nosiseptif ve nöropatik ağrı olmak üzere iki geniş tanı tipini içerir. Ağrıyı değerlendirirken, ağrının bu tiplerden biri veya ikisinin karışımı olup olmadığını sorgulamak ve belirlemek yararlıdır. Nosiseptif ağrı kemik ve yumuşak doku ağrılarını içerir. Tipik olarak hafif, sızlayan ağrı olarak tarif edilir. Bu tip ağrı nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlara ve opioidlere oldukça duyarlıdır. Nöropatik ağrı, çevresel veya santral sinir sisteminin hasarı sonucu oluşan ağrılardır. Genellikle yanma veya keskin, vurucu ağrı olarak tarif edilir. Nöropatik ağrı genellikle nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ'ler) veya opioidlere yanıt vermez. Öncelikli olarak antidepresanlar ve antikövuşanlar gibi adjuvan analjezikler kullanılmalıdır.

1.2.2 Ağrının ölçümü

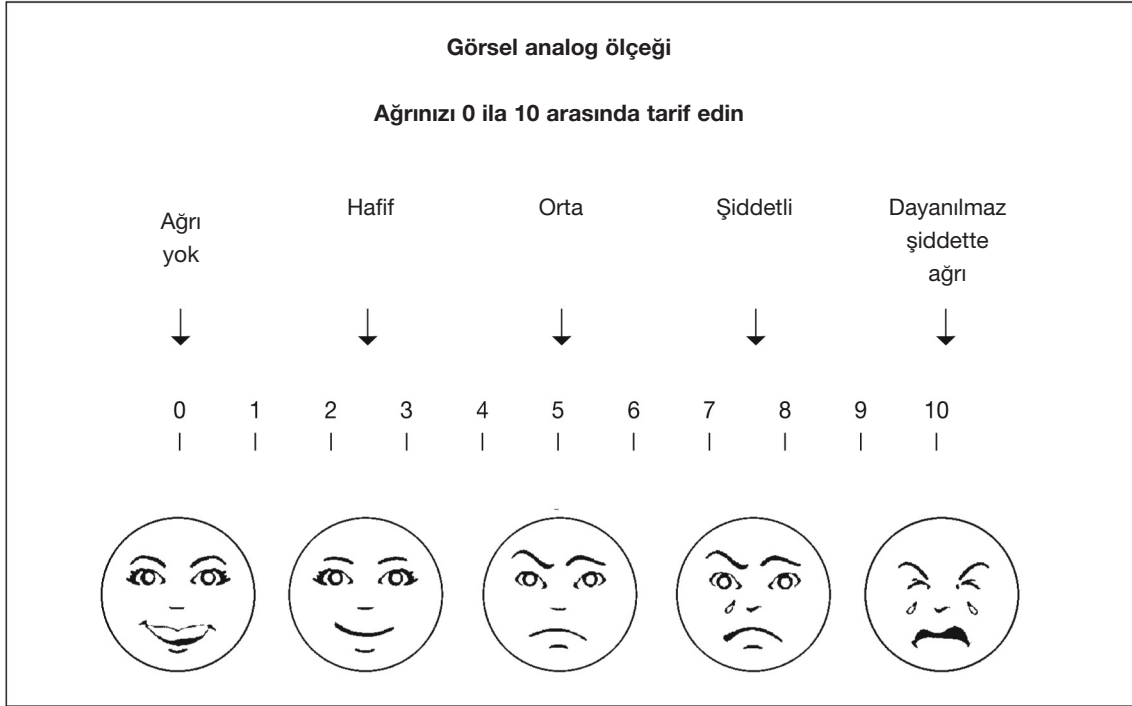
Sistemli olarak ağrı ölçümü için birkaç farklı derecelendirme ölçekleri geliştirilmiştir. Bu ölçekler araştırma, denetleme ve klinik uygulamada kullanılmaktadır. Tümü ağrının sübjektif olarak değerlendirilmesine dayanır ve bu nedenle bireyler arası karşılaştırma yapmak güçtür. Buna ek olarak, ağrı çok boyutlu karmaşık bir olaydır ve tek boyutlu ölçeklerle yeterli derecede tanımlanamaz, ancak klinik uygulamaya yardımcı olması açısından bir çeşit değerlendirme yapmak önemlidir.

- Kategori ölçekleri örn., sözel derecelendirme ölçekleri: hafif, orta derecede, şiddetli ağrı
- Görsel analog ölçeği (VAS, Visual analogue scale), örn., 0 (ağrı yok) ila 10 (şiddetli ağrı) arasına sayılarla bir çizgi çizilir, ağrı şiddeti çizgi üzerine işaretlenerek belirtilir.

0 ————— 10

- Karmaşık ağrı değerlendirme özetleri örn., Kısa Ağrı Çizelgesi (BPI, Brief Pain Inventory), McGill Ağrı Anketi.
BPI, birkaç görsel analog ölçeğinin (VAS) bir araya gruplandırılmasından oluşur ve ağrıyı dinlenirken, hareket halinde ve işlevlerle etkileşim ve çalışma üzerine etkileri gibi diğer yönlerden değerlendirir.

Görsel analog ölçeği (VAS) veya VAS ölçekleri koleksiyonu (BPI gibi) kullanılarak yapılan ağrı derecelendirmesi, ağrı değerlendirmesinin temel bir parçasıdır. Bu derecelendirme, bir açıdan karşılaştırma yapılmasını sağlar ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesini kolaylaştırır.



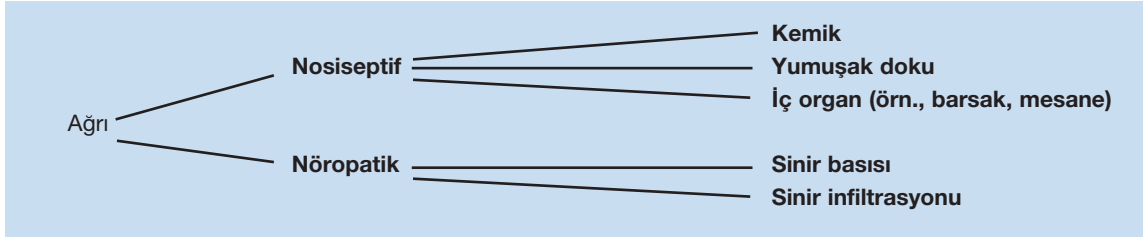
Şekil 1: Görsel analog ölçeği

1.2.3 KAYNAKLAR

1. Twycross R. Evaluation and Measurement of pain. In: Pain relief in Advanced cancer. Churchill Livingstone. London, 1994.
2. Management of Cancer Pain. U.S. Department of Health and Human Services. AHCPH Publication No. 94-0592, 1994.

2. KANSER AĞRISI YÖNETİMİ

2.1 Kanser ağrısının sınıflandırması (Şekil 2)



Ürogenital neoplazmalar sıklıkla kemiğe metastaz yaparlar (örn., omurga, pelvis, kafatası) ve bu tip kemik metastazları yaşam kalitesinin oldukça bozulmasına yol açan patolojik kırıklar, hiperkalsemi ve nörolojik bozukluklara neden olurlar. Dokuda alojenik maddelerin salınımı, mikro kırıklar ve periosteal gerilim ağrı duyusunun ana mekanizmalarıdır (1). Kemik metastazı sonucunda oluşan ağrı nosiseptif ağrıdır, ancak tümör bir sinire, sinir ağrına veya omuriliğe yayılırsa veya bası yaparsa nöropatik ağrıya dönüşebilir. Tümörle bağlantılı ağrısı olan hastaların üçte bir nöropatik ağrı bileşenlerinden etkilenir (2). Nosiseptif ağrının yeri bellidir; başlangıçta fiziksel harekette oluşur ama sonraları dinlenirken de oluşabilir. Nöropatik ağrının genellikle devam eden “yanma” özelliği vardır. Opioidlerin etkinliği nöropatik ağrıda azalabilir ve bu nedenle ek ko-analjezikler de gereklidir (3). Şiddetli nöropatik ağrısı olan hastalar özel bir çaba gerektirmektedir. Psikolojik değişimler sıklıkla meydana gelir ve özgül tedavi girişimleri gerekebilir (4).

DSÖ, kanser ağrı sendromları ve neoplastik kemik ağrısı için aşamalı bir tedavi planı önermektedir. Bisfosfonatlar ve kalsitonin kemik metabolizmasının stabilizasyonunda yararlıdır. Epidural ve intratekal opioidler metastaz kaynaklı kemik ağrıların tedavisinde bazen etkilidir. İntratekal veya epidural fenolle sinir yıkımıysa nöropatik ağrısı olan seçilmiş hastalarda bazen yardımcı olabilir (5).

2.1.1 KAYNAKLAR

1. Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997;69(1-2):1-18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9060007&dopt=Abstract&itool=iconabstr
2. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assessment of cancer pain: a prospective evaluation of 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996;64(1):107-114. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8867252&dopt=Abstract&itool=iconabstr
3. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83(3):389-400. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10568846&dopt=Abstract&itool=iconabstr
4. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. *J Pain Sympt Manage* 2001;21(4):338-354. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11312049&dopt=Abstract&itool=iconabstr
5. Stevens RA, Stotz A. Neurolytic blocks for management of oncologic pain. *Cancer Res Ther Control* 1999;9:345-353.

2.2 Kanser ağrısının genel yönetimi

2.2.1 Kanser ağrısı yönetiminin kuralları

Tedavi stratejisi dört bakım hedefine dayanır:

1. yaşam süresini uzatmak
2. rahatlığı optimize etmek
3. işlevi optimize etmek
4. ağrıyı dindirmek (Şekil 3)

Aşağıdaki yapı karar verme sürecinde kılavuz olması amacıyla hazırlanmıştır ve önerilen tedavi kurallarının genel hiyerarşisini göstermektedir.

1. Her hasta için bireyselleştirilmiş tedavi
2. Septomatik tedavi yerine nedensel tedavi

3. Sistemik tedaviye yerine bölgesel tedavi
4. İnvaziv özelliği artırarak sistemik tedavi (DSÖ'nün merdiven sistemi)
5. Ağrıyı azaltıcı ilkelere uygunluk
6. En başından itibaren hem psikolojik danışmanlık hem de fiziksel tedavi

Bakımın temel ilkesi tedavinin bireyselleştirilmesidir. Sürekli tekrar edilen değerlendirme işlemlerinden sonra tedavi seçimi ve uygulaması bireyselleştirilir, böylece ağrı kesici ve istenmeyen etkiler arasında uygun denge sağlanır ve korunur. Hiyerarşideki bir sonraki basamak, özellikle 2. ila 4. maddeler, tedavi sonucuna karşı tolerabilite ve istenmeyen etkileri kabul etme istekliliği arasındaki risk-yarar değerlendirmesinin sürekliliğini zorunlu kılar.

Tedavi daha invaziv oldukça kararlar daha da zorlaşır. Bu özellikle palyatif tedavide geçerlidir, çünkü burada iyileşme beklentisi sınırlıdır ve zamana karşı yarışılmaktadır.

Sistemik tedavi yerine bölgesel tedaviye öncelik verilse de, bölgesel tedavi olanaksızsa veya iyi tolere edilemediğinde semptomatik önlemler uygundur. Basit durumlarda, dren veya stent kullanımı gibi önlemler analjezik ilacı gereksiz kılabilir. Örneğin gastrik prob, üretral stent, perkütan nefrostomi veya mesane kateterinin yerleştirilmesi. Bir başka örnekteyse, peritoneal karsinomatozun neden olduğu tekrarlayan subileusdan dolayı yapay anüs oluşturulan hastalarda ağrı hemen kesilmiştir.

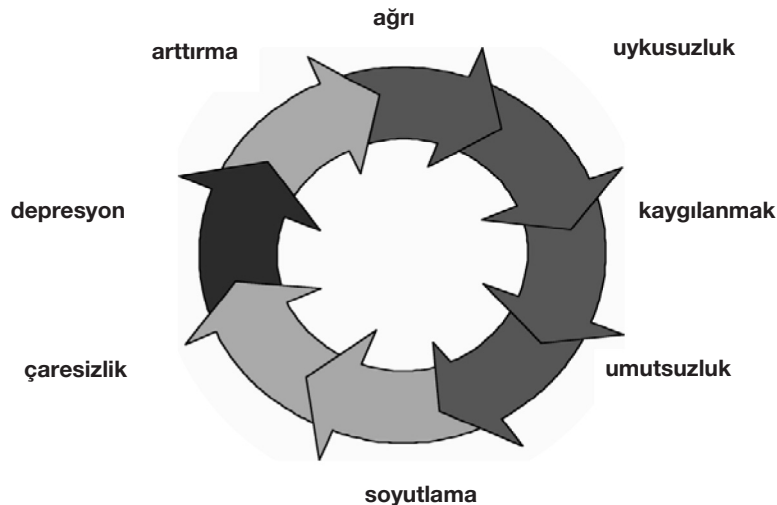
Endikasyon, özellikle iyileşme beklentisinin olmadığı durumlarda, hastalığın şiddeti ve ameliyatla doğrudan ilişkilidir. Yine de, bunun gibi olgularda bazen yukarıda tanımlanan invaziv önlemlere gereksinim vardır. Her ne kadar invaziv cerrahinin hasta sağlığını olumsuz etkileme olasılığı olsa da, başarılı bir invaziv önlem sadece hastanın geri kalan günlerinde ağrıyı gidermekle kalmayıp, aynı zamanda genel yaşam kalitesini de iyileştirir. Örneğin, serviks karsinomunda kloaki korumak için eviserasyon veya metastaz yapan mesane veya böbrek kanserinden kaynaklanan patolojik kırık nedeniyle kalça protezinin yerleştirilmesi invaziv önlemler arasında yer alır.

Sistemik olarak verilen bir opioid dozunun yükseltilmesi tatmin edici sonuç vermediğinde aşamalı strateji (kant düzeyi:4) dikkate alınabilir:

- Başka bir opioidle değiştirilir
- Uygun birincil tedavi veya invaziv olmayan diğer bir analjezik yaklaşım eklenir
- Psikolojik, rehabilite edici ve nörostimulatör teknikler uygulanır (örn., deri yoluyla elektriksel sinir uyarımı)
- İnvaziv analjezik teknikleri kullanılır. Bu yaklaşım, analjezik yararın olasılığı ve süreciyle birlikte işlemin ani risklerinin ve morbiditesinin dikkatli biçimde değerlendirilmesine dayanmalıdır (epidural infüzyonu)
- Nörodesrükatif işlemler kullanılır (kimyasal veya cerrahi nöroliz, çölyak pleksus bloğu)
- Son olarak, bakım önceliği rahatlık olan bazı ileri evre kanser hastaları derin sedasyon altında olmayı seçebilir.

Ağrı yönetimiyle ilgili yayınlarda geniş olarak tartışıldığı gibi psikoterapi ve psikolojik danışmanlığın önemi yeterince güçlü biçimde vurgulanmamaktadır. Bu noktaların daha detaylı tartışması için yukarıdaki bölümlere bakınız.

Sonuç olarak, ağrı yönetimi özellikle disiplinler arası işbirliği sağlandığında daha da etkin olabilir.



Şekil 3: Tümör ağrısı heliksi

AĞRININ ÜSTESİNDEN GELİNEBİLİR

2.2.2 Birincil analjezik tedaviler

- *Radyoterapi* kanser ağrısı ve diğer onkolojik hastalıkların tedavisinde önemli bir rol oynar. Kemik metastazının tedavisi gibi, bazı durumlarda radyoterapinin değeri oldukça fazla veri ve olumlu klinik deneyimlerle birlikte yayımlanmıştır (1-3) (kanıt düzeyi:1a).
- *Kemoterapi*. Ağrı üzerindeki başarılı etki olasılığı genellikle tümör yanıtının olasılığına bağlıdır. Her ne kadar anlamlı tümör küçülmesi olmadığı durumlarda bile analjezik değere ilişkin bazı yayınlar bulunsun da, tümör küçülmesinin genellikle ağrının azalmasıyla ilişkili olduğu yönünde güçlü bir klinik izlenim vardır (4) (kanıt düzeyi: 1a).
- *Cerrahi girişim*, bir boş organ tıkanıklığı, stabil olmayan kemik yapıları ve sinir dokusu basısı veya semptomatik yardımcı drenaj gibi, özgül problemlerin neden olduğu semptomların giderilmesinde rol oynayabilir (5-7). Cerrahi girişimin potansiyel yararlarına karşılık riskleri, beklenen hastanede kalma ve iyileşme uzunluğu ve yararın devamlılığı için ön görülen süre tartılmalıdır. Metastatik yayılıma ilişkin kanıtlar olmadığında bölgesel ileri evre hastalığın radikal cerrahiyle alınması palyatif olabilir ve bazı hastaların sağkalmam sürecini arttırabilir (8) (kanıt düzeyi:2b)
- *Antibiyotikler* ağrının kaynağı infeksiyon içeriyorsa analjezik olabilir (örn., piyonefroz, abseler ve osteitis pubis). Bazı durumlarda, infeksiyon gizli olabilir ve sadece bu ilaçlarla ampririk tedavi semptomatik rahatlama sağlandığında doğrulanır (9) (kanıt düzeyi: 2b).

2.2.3 Farmakoterapi

Kanser ağrısı tedavisinin başarısı klinisyenin yakınmaları değerlendirmesine, ağrı sendromlarını tanımlayıp, değerlendirmesine ve çok kapsamlı bir sürekli bakım planı yapmasına bağlıdır. Bu amaçla birçok tedavi seçeneklerine ve değişen hasta ihtiyaçlarına yanıt veren uzun-dönem bakım yaklaşımlarına hakim olunması gereklidir. Bu yaklaşım, tümör kontrolünün, semptom hafiflemesinin (fiziksel ve psikolojik) ve işlevsel rehabilitasyonun bir arada ele alındığı geniş tedavi gündemine ağrı tedavisini de eklemenin önemini göstermektedir.

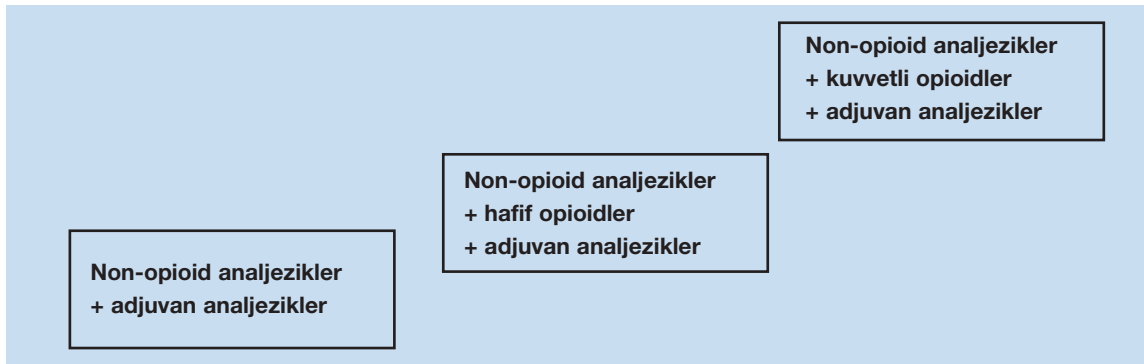
2.2.4 Sistemik analjezik farmakoterapi

“Analjezik merdiven”

Analjezik farmakoterapi kanser ağrısı yönetiminin ana dayanağıdır (10-12). Her ne kadar diğer girişimlerin bir arada kullanılması birçok hasta açısından elverişli ve bazılarında zorunlu olsa da, analjezik ilaçlar hemen her olguda gereklidir. Klinik görüş birliğine dayanarak, analjezik ilaçlar üç gruba ayrılabilir:

1. Non-opioid analjezikler
2. Opioid analjezikler
3. Adjuvan analjezikler, başka birincil endikasyonları bulunan ancak özel durumlarda etkin analjezik olabilen ilaçlar.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Kanser Birimi tarafında bir araya getirilen bir uzman komite kanser ağrısında ilaç seçimine yönelik, “analjezik merdiven” olarak bilinen yararlı bir yaklaşım sunmuştur (10,12). Uygun doz ilkeleriyle birleştirildiğinde, bu yaklaşım hastaların %70-90’ında yeterli oranda rahatlama sağlayabilmektedir (13,14). Analjezik seçiminde ağrı yoğunluğunun ilk sırada yer alması gerektiğini vurgulayan yaklaşım üç basit basamaktan oluşmaktadır (Şekil 4) (kanıt düzeyi:1a).



Şekil 4: Dünya Sağlık Örgütü’ne göre “Analjezik merdiven” .

- 1. Basamak** Kanserinin neden olduğu hafif ila orta şiddetli ağrısı olan hastalar non-opioid analjeziklerle tedavi edilmelidir. Biri için özel bir endikasyon varsa adjuvan analjeziklerle birleştirilmelidir.
- 2. Basamak** Orta şiddetli veya şiddetli ağrısı olan hastalar veya bir non-opioid analjezik denemesinden sonra yeterli rahatlama sağlayamayanlar hafif bir opioidle tedavi edilmelidir. Bu tedavi tipik olarak bir non-opioidle (örn., aspirin veya asetaminofen) bir opioid (kodein, oksikodein veya propoksifen gibi) kombinasyonundan oluşur. Bu ilaç bir adjuvan analjezikle birlikte kullanılabilir.
- 3. Basamak** Şiddetli ağrısı olan hastalar veya “analjezik merdiven” ikinci basamağındaki ilaçların uygun kullanımından sonra yeterli rahatlama sağlayamayanlar, morfin veya hidromorfin gibi kuvvetli opioid kullanılmalıdır. Bu ilaç da bir non-opioid analjezik veya bir adjuvan ilaçla birleştirilebilir.

2.2.4.1 Non-opioid analjezikler

- Non-opioid analjezikler = aspirin, asetaminofen ve nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler)
- Hafif ile orta şiddetli ağrıda tek başına yeterli olabilir (analjezik merdivenin 1. basamağı)
- Opioidlerle birleştirildiğinde analjezi sağlarlar
- Analjezik etkinliğin *tavan etkisi* vardır
- Tolerans veya fiziksel bağımlılık yapmazlar
- Siklo-oksijenaz enzimini baskılar ve prostaglandinlerin sentezini bloke ederler
- Asetaminofen analjezinin santral mekanizmada rol alması olasıdır (15)
- Potansiyel istemeyen etkileri (16)
En yaygın: trombosit agregasyonunun baskılanmasına bağlı kanama diatezi, gastro-duodenopati (peptik ülser hastalığı dahil) ve böbrek yetersizliği en yaygın istemeyen etkilerdir. Az yaygın: konfüzyon, kalp yetmezliği ve hipertansiyonun alevlenmesi. Yaşlı hastalarda ve kan-pıhtılaşma bozuklukları olanlarda; peptik ülser oluşumuna yatkınlık bozulmuş böbrek fonksiyonu ve eş zamanlı kortikosteroid tedavisi durumlarında dikkatli kullanılmalıdır;
- Non-asetile salisilatlar (kolin magnezyum tirsalisilat ve salsalat) kanama eğilimi olan hastalarda tercih edilmelidir; bu ilaçların trombosit agregasyonuna etkisi azdır ve normal klinik dozlarda kanama zamanını etkilemezler. Asetaminofen de nadiren gastrointestinal toksisiteye neden olabilir ve trombosit fonksiyonuna istemeyen etkisi yoktur; ancak karaciğer toksisitesi olasıdır ve normal klinik dozlarda kronik alkol kullananlarda ve karaciğer hastalarında şiddetli karaciğer toksisitesi gelişebilir (17).

2.2.4.2 Opioid analjezikler

Orta şiddetli veya şiddetli kanser ağrısı genellikle opioid analjeziğin sistemik olarak verilmesiyle tedavi edilebilir.

Sınıflandırma

Çeşitli reseptör alt-tipleriyle etkileşimlerine dayalı sınıflandırma:

- Agonist: en sık klinik ağrı yönetiminde kullanılırlar, tavan etkisi yoktur
- Agonist-antagonist (pentazosin, nalbufin ve butorfanol): analjezik tavan etkisi vardır.

Görelî güç ve eş analjezik dozlar

En sık kullanılan opioidlerin her birinin görelî gücü 10 mg parenteral morfinle yapılan karşılaştırmaya dayanmaktadır. Eş analjezik doz bilgisi, ilaç veya uygulama yöntemi değiştirildiğinde doz seçimi için kılavuz görevi görür (18).

Opioid tedavisinde hasta seçimi

Sistemik opioid tedavisi orta şiddetli veya şiddetli ağrısı olan tüm kanser hastalarına uygulanmalıdır. Bu ağrı mekanizması ne olursa olsun geçerlidir (18-20). Şiddetli ağrısı olan hastalar başlangıçtan itibaren “kuvvetli” bir opioidle tedavi edilmelidir. Orta şiddetli ağrısı olan hastalar sıklıkla asetaminofen veya aspirin artı kodein, oksikodein veya propoksifen ilaç kombinasyonu ile tedavi edilirler. Bu kombinasyon ürünlerinin dozu, maksimum non-opioid eş analjezik dozuna erişilene kadar yükseltilebilir (örn., 4000 mg asetaminofen).

2.2.4.3 Opioid uygulaması

A) Opioid seçimi

Aşağıdaki faktörler göz önünde bulundurulmalıdır:

- Ağrı yoğunluğu
- Hastanın yaşı
- Daha önceki opioid tedavisi (önceki opioid tedavi denemelerine verilen yanıt)
- Eş zamanlı hastalık
- Altta yatan hastalığın, opioid özelliklerinin ve eş zamanlı kullanılan ilaçların etkisi

B) Uygulama yöntemleri

İnvazivlik derecesine göre sınıflandırılır. Opioidler yeterli analjezi sağlayacak en az invaziv ve en güvenli yöntemle uygulanmalıdır. İleri evre kanser hastalarıyla yapılan bir anket çalışmasında, yarınsından çoğunun ölmeden önce iki veya daha fazla ve yaklaşık dörtte birinin üç veya daha fazla uygulama yöntemi gereksinimi olmuştur.

Non-invaziv yöntemler

- *Oral* yollar rutin uygulamada tercih edilen yaklaşımlardır. Yutma zorluğu veya gastrointestinal disfonksiyonu olanlarda, hızlı analjezi etkisi gerekenlerde ve oral yolu kullanmakta veya tolere etmekte zorlananlar için alternatif yollar gereklidir.
- *Rektal* fitiller oksikodon, hidromorfin, oksikodon ve morfin içerebilir. Kontrollü salınım tabletleri halinde morfin tabletleri de rektal yoldan uygulanabilir. Rektal olarak uygulanan opioidlerin gücü oral dozlarla yaklaşık olarak aynıdır (21).
- *Transfer* sistemleri çok sık kullanılmazlar; fontanel transfer düzeneği olan tek opioiddir. Fontanel transfer sistemi deriden bir kopolimer membranla ayrılan bir ilaç rezervuarından oluşur. Bu rezervuar, birim zamanda sabit miktarda ilacın deri içine salınımını sağlayacak biçimde ilaç dağıtım hızını kontrol eder. Bu sistemin postoperatif ağrı ve kanser ağrısında etkili olduğu gösterilmiştir (22). Her sistem için doz aralığı genellikle 72 saattir, ama bazı hastalarda 48 saatle indirilebilir. Bu yolla fentanil biyoyararlanımı açısından bazı bireyler arası farklılıklar vardır ve bu durum, atılma farmakokinetiğindeki büyük farklılıklarla birlikte birçok olguda doz titrasyonunu zorunlu kılmaktadır (23). Opioidlerin diğer bir uygulama biçimi de saatte 25, 50, 75 ve 100 mg dağıtım özelliği olan transdermal yama sistemleridir. Yüksek doz gereksinimi olan hastalarda birden fazla yama aynı anda kullanılabilir. Günümüzde, yüksek maliyeti ve ani ağrı alevlenmeleri için kısa-etkili alternatif opioid gereksinimi transdermal dağıtım sistemlerinin kullanımını sınırlandırmaktadır.
- *Sublingual* emilim potansiyel olarak klinik yararlar sunabilir ancak yüksek oranda lipolitik olmayan ilaçlarla biyoyararlanım çok azdır ve dolayısıyla yeterli yanıt olasılığı düşüktür (24).

Oldukça lipolitik yarı agonist olan sublingual buprenorfin hafif ila orta şiddetli kanser ağrılarında yeterli azalma sağlayabilir. Yine de genel olarak bakıldığında, formülasyon eksikliği, çoğu ilacın yetersiz emilimi ve yüksek dozda verilememesi veya dozun yutulmaması sublingual yolun klinik değerini sınırlamaktadır.

Fenatnilin bir şeker bazına bağlandığı oral transmukozal formülü değerlendirme aşamasındadır. Kanser hastalarıyla yapılan bir pilot çalışma ani ağrı alevlenmelerinin hızlı biçimde kaybolduğunu göstermiştir (25).

İnvaziv yollar

Sistemik ilaç uygulaması altındaki hastalarda, oral yoldan alınabilecek ilaç bulunmadığında bir parenteral yol düşünülebilir. İntravenöz (iv), intramusküler (im) veya subkütan (sc) yollarla tekrarlanan parenteral bolus enjeksiyonları bazı hastalarda yararlı olabilir, ancak önemli "bolus" etkilerinin oluşmasından dolayı genellikle kaçınılmaktadır (tepe konsantrasyonlarda toksisite ve/veya en düşük noktada ani ağrı alevlenmeleri). Tekrarlanan im enjeksiyonları yaygın olarak kullanılır, ama çok acı verirler ve farmakokinetik avantaj sunmazlar; kullanımları önerilmemektedir (26).

- *Intravenöz bolus* uygulaması en hızlı biçimde ve en kısa sürede etki sağlar. Maksimum etkiye ulaşma süresi opioidin lipid çözünürlülüğüyle bağlantılıdır ve metadon için 2-5 dakika ila morfin için 10-15 dakika arasında değişir (27). Bu yaklaşım iki düzenek için uygundur:
- Parenteral opioidler sağlamak amacıyla, venöz erişimi olan ve oral opioidleri tolere edemeyen hastalara, genellikle geçici olarak, uygulanır.
- Çok şiddetli ağrının tedavisinde, iv dozlarının maksimum etkiye ulaşma süresine göre belirlenen aralıklarla tekrarlandığı durumlarda, gerekirse, yeterli rahatlama sağlanana kadar, uygulanır.
- *Sürekli parenteral infüzyonlar* oral opioidlerle korunamayan birçok hastada yararlıdır. Uzun dönem infüzyon iv veya sc olarak uygulanabilir. Klinik uygulamada sürekli parenteral infüzyon için temel endikasyon, opioidleri yutma veya emilim güçlüğü olan hastalardır. Sürekli infüzyon aynı zamanda yüksek opioid gereksiniminin oral tedaviyi elverişsiz hale getirdiği bazı hastalarda kullanılmaktadır (28).

Ambulatuvar hastalar 27-gauge "kelebek" iğnenin kullanıldığı sürekli subkütan infüzyonu kolaylıkla kullanabilirler. Kelebek yaklaşık bir hafta derinin altında bırakılabilir. Çok kısa bir süre önce yapılan bir çalışma bu yolla hidromorfon biyoyararlanımının yaklaşık %78 olduğunu göstermiştir (29) ve klinik deneyim doz miktarının sürekli iv infüzyonuyla aynı biçimde ilerleyebileceğini öne sürmektedir. Zorluk derecesi, maliyeti ve sürekli bazal infüzyona ek olarak hasta kontrollü "kurtarma dozları" sağlaması açısından farklılıklar gösteren pompa türleri bulunmaktadır. Sürekli sc infüzyonu için uygun olan opioidler çözülebilir, iyi emilmeli ve tahriş edici olmamalıdır. Diamorfin, hidromorfon, oksikodon ve morfinin kullanıldığı kapsamlı çalışmalar yayımlanmıştır (30). Metadon oldukça tahriş

edici ve tercih edilmemektedir (31). İnfüzyon yerinin rahatlığını korumak için sc infüzyonu 5cc/st'i aşmamalıdır. Hastalara en fazla hareket serbestliğini infraklaviküler ve ön göğüs bölgeleri kazandırır, ama diğer bölgeler de kullanılabilir. Tek bir infüzyon bölgesi genellikle 5-7 gün korunabilir.

Uygulama yollarında değiştirilmesi

Oral ve parenteral yollar arasındaki geçiş aşırı veya yetersiz doz oluşumunu engellemek için görece güç rehberliğinde yapılmalıdır. Eş analjezik dozları hesaplarırken, iv, sc ve im yollarının güçleri eşit kabul edilir. Değişim aşamalı olarak yapılmalıdır, örn. 2-3 günlük süreçte parenteral doz yavaşça azaltılırken oral doz artırılır (kanıt düzeyi:3).

C) Doz uygulaması

- *Saatli doz uygulaması ("Around-the-clock (ATC) dosing)*
Sürekli veya sık ağrısı olan hastalar genellikle plana uygun saatli doz uygulamasından yarar sağlarlar. Bu uygulama ağrının tekrar oluşmasını engelleyerek hastaya sürekli rahatlık sunar. Ancak, daha önce opioid kullanmamış olan hastalarda bu yaklaşım kullanılırken dikkat edilmelidir. Hastalara aynı zamanda "kurtarma dozu" da sağlanmalıdır. Bu destekleyici doz normal programın dışında gelişen ağrı alevlenmelerini tedavi etmek için "gerektiğinde" uygulanır. "Saatli" doz uygulamasının "kurtarma dozu"yla birleştirilmesi güvenli ve oranlı doz artırımı sağlayan aşamalı bir yöntemdir ve opioid uygulama biçimlerinin tümüne uyarlanabilir.
- *Kontrollü salınım ilaç formülleri*
Oral opioidlerin kontrollü salınım preparatları, kısa etkili ilaçlarda "saatli" uygulama yönteminin yaratabileceği sıkıntıyı azaltabilir. Birçok çalışma, ağrısı olan kanser hastalarında bu preparatların güvenli ve etkin olduğunu göstermiştir (32,33).
- *"Gerektiğinde" (PRN) doz uygulaması*
Bu strateji, hızlı doz artırımı gerektiğinde veya tedaviye metadon veya levorfanol gibi uzun yarı ömürlü opioidle başladığında yararlıdır. "Gerektiğinde" doz uygulaması analjezik gereksinimi hızla azalan hastalarda veya aralıklı ağrılarda da uygun olabilir.
- *Hasta kontrollü analjezi (HKA)*
Bu teknikle hasta, "isteğe bağlı" analjezik ilaç bolusunu hekim tarafından ayarlanan parametrelere uygun biçimde dağıtan infüzyon cihazını kontrol eder. Kanser hastalarında uzun dönem HKA en sık subkütan yolla ambulator infüzyon cihazı kullanılarak uygulanır. Birçok olguda, HKA bazal infüzyon hızına eklenir ve temelde kurtarma dozu olarak görev alır.

İstenmeyen etkiler ve bunların yönetimi

- *Tolerans*
Hastalar ağrının yönetimi için gerekli opioid dozu açısından büyük farklılık gösterirler (400 – 2000 mg intramusküler morfin/24 saat) (34). Ağrı artışını açıklayabilecek diğer faktörlerin bulunmamasına karşın (örn., ilerleyen hastalık) opioid dozlarının artırılması gerekiyorsa, tedavinin yararını sınırlayabilecek, gerçek analjezik toleransın oluştuğu söylenebilir. Çok kapsamlı klinik deneyim, artan ağrının tedavisi için doz artırımına gereksinim duyan hastaların çoğunda hastalığın ilerleyici yapıda olduğunu göstermektedir (35). Bu izlenimler, opioidlerin analjezik etkilerine karşı gelişen gerçek farmakolojik toleransın yaygın bir klinik problem olmadığını göstermektedir. Bu sonucun iki önemli etkisi vardır:
 1. Toleransla ilişkili kaygı hastalığın erken aşamalarında opioid kullanımını engellememelidir ve
 2. Sabit dozda opioid kullanan hastalarda ağrının kötüleşmesi toleransa bağlanmamalı, hastalık ilerlemesinin veya, nadiren, psikolojik sıkıntının olası kanıtı olarak değerlendirilmelidir.
- *İstenmeyen ilaç etkileşimleri*
İlaç kombinasyonlarının yaratabileceği yan etkiler ve ciddi toksisite dikkate alınmalıdır. Bir opioidin sakinleştirici etkisi anksiyolitikler, nöroleptikler ve antidepressanlar gibi diğer birçok santral etkili ilaç tarafından üretilen etkinin üzerine eklenebilir. Benzer biçimde, opioidlerin neden olduğu konstipasyon antikolinerjik ilaçlarla daha da kötüleşebilir.
- *Solum depresyonu*
Solum depresyonu opioid tedavisinin potansiyel olarak en ciddi istenmeyen etkisidir. Solum aktivitesinin

tüm evreleri (hızı, dakika hacmi ve tidal değişimi) bu ilaçlar tarafından bozulabilir. Klinik olarak anlamlı solunum depresyonu her zaman sedasyon ve ruhsal sislenme dahil santral sinir sistemi depresyonunun diğer belirtileriyle bir arada görülür. Sürekli opioid kullanımına bağlı tolerans opioid ilaçların solunum depresyonu etkilerinin hızla gelişmesine neden olur. Sonuç olarak, opioid analjezikler önemli solunum depresyonu riski taşımadan, kronik kanser ağrılarının tedavisinde kullanılabilirler. Kronik opioid tedavisi atındaki hastalarda sonumun depresyonu olduğunda, özgül opioid antagonistleri naloksonun uygulanması genellikle ventilasyonu düzeltebilir.

- *Sedasyon*

Sedasyon sıklıkla bu etkiye karşı tolerans gelişene kadar, günler veya haftalarca, devam eder. Bu etkiye karşı hastalar önceden uyarılmaz, böylece anksiyete azalır ve araba kullanmak gibi sedasyon olduğunda tehlikeli olabilecek aktivitelerden kaçınılır. Bazı hastalarda, özellikle diğer sedatif ilaçlarla veya bunama, metabolik ensefalopati veya beyin metastazları gibi eş zamanlı hastalıklarla bir arada olduğunda sedasyon kalıcıdır.

- *Konfüzyon ve deliryum*

Konfüzyon opioidlerin en çok korkulan etkisidir. Hafif bilişsel yetersizlik yaygındır (36). Ancak, sedasyona benzer biçimde saf opioid tarafından uyarılan ensefalopati birçok hastada geçicidir, günler veya 1 – 2 hafta boyunca devam edebilir. Tek başına opioidlere bağlı kalıcı konfüzyon oluşsa da, kalıcı deliryumun etiolojisi genellikle opioid ve elektrolit bozukluğu, santral sinir sisteminin neoplastik hastalıkları, sepsis, vital organ yetersizliği ve hipoksemi gibi katkıda bulunan diğer faktörlerin birleşik etkisiyle ilişkilidir (37). Bu yan etkinin yönetimi için aşamalı bir yaklaşım genellikle bir nöroleptik ilacın denemesiyle sonuçlanır. Etkinliği ve kardiyovasküler ve antikolinergik etkilerinin düşük insidansı nedeniyle, en sık düşük dozlarda haloperidol (0.5-1.0 mg po veya 0.25-0.5 mg iv veya im) önerilir.

- *Konstipasyon*

Konstipasyon kronik opioid tedavisinin en sık rastlanan istemeyen etkisidir (38-40). Koruyucu amaçla laksatif ilaçlar reçete edilmelidir. Opioidin neden olduğu konstipasyon için çeşitli laksatifleri içeren kontrollü karşılaştırma çalışmaları bulunmamaktadır ve şimdiye kadar yayımlanmış olan öneriler tamamen kanıtlanmamış deneyimlere dayanmaktadır. Sıklıkla bir yumuşatıcı ilaç (dokusat) ve bir müshil (örn., senna, bisakodil veya fenolfitalin) kombinasyon tedavisi kullanılır. Bu ilaçların dozu gerekli görüldüğünde artırılmalı ve eğer gerekirse bir ozmotik laksatif (örn., magnezya sütü) eklenmelidir. Kronik laktuloz tedavisi bazı hastaların tercih ettiği bir alternatiftir ve nadiren oral barsak preparatları kullanılarak hastalara aralıklı kolon lavajı uygulanır.

- *Bulantı ve kusma*

Opioidler, hem santral hem de periferik mekanizmalar aracılığıyla bulantı ve kusmaya neden olabilir. Bu ilaçlar medullada bulunan kemoreseptör tetikleyici bölgeyi uyarır, vestibüler duyarlılığı artırır ve gastrointestinal sistemi etkilerler (gastrik antral tonusunun artması, hareketliliğin azalması ve gastrik boşalmasının yavaşlaması dahil). Ambulatuvar hastalarda bulantı insidansının %10-40 ve kusma insidansının %15-40 arasında olduğu bildirilmiştir (41). Bu etkilerin olma olasılığı en fazla opioid tedavisinin başlangıcındadır. Metoklopramid en etkili başlangıç tedavisidir. Tolerans tipik olarak haftalar sonra gelişir. Bir antiemetikle rutin koruyucu uygulamaya gerek yoktur. Serotonin antagonistler (örn., ondansetron) opioid etkileri için uygun modeller olan apomorfinin neden olduğu kusmayı ve hareket hastalığını engelleyemediklerinden, opioidlerin neden olduğu semptomlarda etkili olma olasılıkları çok yoktur. Bu sonucun doğrulanması için adı geçen ilaçlarla klinik çalışmalar yapılmalıdır.

- *Alışkanlık ve bağımlılık*

Fiziksel bağımlılık ve alışkanlıkla ilgili karışıklık opioid ilaçlara karşı duyulan korkuya daha da artırmakta ve ağrı tedavisinin yetersiz kalmasına yol açmaktadır (42). Kronik kanser ağrısı olan hastaların kullandıkları analjezik farmakotaripeye karşı “terapötik bağımlılığı” vardır. Bu ilişki fiziksel bağımlılığın gelişmesiyle bağlantılı olabilir veya olmayabilir, ancak hemen hemen hiçbir zaman alışkanlıkla bağlantılı değildir. Opioidlerin tıbbi amaçla kullanımı çok nadiren alışkanlık gelişmesine yol açabilir (43). Kronik kanser ağrısı olan hastalarda herhangi bir prospektif çalışma bulunmamasına karşın, çok kapsamlı klinik deneyim bu popülasyonda alışkanlık riskinin çok düşük olduğunu doğrulamaktadır. Sağlıkçılar, hastalar ve aileleri genellikle alışkanlık riskinin çok düşük olduğuna ilişkin güçlü ve sürekli güven duymak isterler.

2.2.4.4 Adjuvan analjezikler

“Adjuvan analjezik” ağrı dışında birincil endikasyonu olan, ancak bazı durumlarda analjezik etki gösteren ilaç olarak tanımlanır. Bu ilaçlar, rahatlama ve yan etkiler arasında geçerli bir denge sağlayamayan hastalarda sonucu iyileştirmek için “analjezik merdiven”in üç basamağından herhangi birinde birincil analjeziklerle birleştirilebilir. Kanser ağrısının yönetiminde, adjuvan analjezikler geleneksel kullanımlarına bağlı olarak çok

geniş biçimde sınıflandırılabilirler. Aşağıda yer alan üç grup ayırt edilmektedir.

A) Çok amaçlı adjuvan analjezikler

- *Kortikosteroidler*

Kortikosteroidler en yaygın kullanılan adjuvan analjezikler arasındadır (44,45). Kanser popülasyonunda analjezik etkilere sahip oldukları; yaşam kalitesini oldukça iyileştirdikleri (46) ve iştah, bulantı, duygudurum ve keyifsizliği yararlı biçimde etkiledikleri gösterilmiştir (47). Antiödem etkileri, anti-inflamatuvar etkileri ve hasar görmüş sinirlerde elektriksel aktiviteyi doğrudan etkilemesi bu ilaçlar tarafından oluşturulan analjezi mekanizmaları arasında yer almaktadır. Ağrı ve diğer semptomlar gösteren ileri evre kanser hastaları çok küçük kortikosteroid dozuna olumlu şekilde yanıt verebilirler (örn., günde iki kez 1-2 mg deksametazon) (kanıt düzeyi: 2a).

- *Nöroleptikler*

Nöroleptik ilaçların kanser ağrısının yönetiminde rolü sınırlıdır. Metotrimeprazin, ağrıyla birlikte anksiyete, huzursuzluk veya bulantısı olan ileri evre yatalak kanser hastalarında etkisi kanıtlanmış bir analjeziktir. Bu düzenekte, ilacın sedatif, anksiyolitik ve antiemetik etkileri oldukça olumludur ve ortostatik hipotansiyon gibi yan etkileri çok fazla önemsenmez. Ölçülü doz planı 6 saatte bir 5-10 mg ile başlar ve gerektiğinde yavaş yavaş artırılır (kanıt düzeyi: 1a).

- *Benzodiazepinler*

Benzodiazepinlerin analjezik etkileri vardır (48), ama bu sedasyon ve konfüzyon gibi potansiyel yan etkilerle dengelenmelidir. Nöropatik ağrının yönetimi için kullanılan klonazepam dışında, bu ilaçlar genellikle anksiyete veya uykusuzluk gibi diğer endikasyonlar varsa kullanılmaktadır (kanıt düzeyi: 2b).

B) Nöropatik ağrı için kullanılan adjuvanlar

Nöropatik ağrılar genellikle opioid tedavisine nosiseptif ağrılardan daha az yanıt verirler. Farmakoterapinin tedavi amaçlı sonucu, hakim olan nöropatik ağrı probleminin belirli klinik özelliği için seçilen bir adjuvan ilacın eklenmesiyle iyileştirilebilir.

- *Antidepresanlar*

Kanser popülasyonunda, antidepresan ilaçlar bir opioide yeterli yanıt vermeyen sürekli nöropatik ağrıların tedavisinde yaygın olarak kullanılırlar (49,50). Amitriptilin, doksepin ve imipramin gibi tersiyer amin trisiklik ilaçlarda analjezik etkinliğe ilişkin kanıt daha fazladır. Sekonder amin trisiklik antidepresanların (desipramin ve nortriptinin gibi) yan etkileri daha azdır ve sedasyon, antikolinerjik etkiler veya kardivasküler toksisiteden büyük endişe duyulduğunda tercih edilirler. Bir trisiklik antidepresanın başlangıç dozu düşük olmalıdır (örn., yaşlı hastalarda 10 mg ve genç hastalarda 25 mg amitriptinin) (kanıt düzeyi: 1a).

- *Antikonvülsanlar*

Karbamazepin, Fenitoin ve Sodyum valproat gibi antikonvülsanlar nöropatik ağrının tedavinde uzun yıllardır kullanılmaktadırlar. Karbamazepin trigeminal nevrالجinin tedavisi için lisanslıdır. Bu ilaçlar baş dönmesi, uyku hali gibi yan etkiler gösterirler ve özellikle Karbamazepin kemik iliği işlevini baskılayabilir ve bu nedenle düzenli olarak izlenmelidir. İki büyük randomize plasebo kontrollü çalışmada daha yeni bir antikonvülsan olan Gabapentinin etkinliğinin iyi olduğu gösterilmiştir ve her türlü nöropatik ağrının tedavisi için İngiltere'de lisanslıdır (kanıt düzeyi: 1a).

- *Klonidin*

Klonidin analjezik etkisi kabul edilmiş bir alfa -2 adrenerjik agonisttir (51). Kanser popülasyonunda, opioidlere ve diğer adjuvanlara yanıt vermeyen sürekli nöropatik ağrının tedavisinde oral veya transdermal klonidin kullanımı düşünülebilir (kanıt düzeyi: 2b).

C) Kemik ağrısı için kullanılan adjuvanlar

- *Anti-inflamatuvar ilaçlar*

Sistemik olmayan verilere göre, nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar özellikle malign kemik ağrısında etkilidir. Kortikosteroidlere sıklıkla zor olgularda başvurulur.

- *Bifosfonatlar*

Bifosfonatlar (daha önceleri difosfonatlar olarak bilinen) osteoklast aktivitesini inhibe eden ve sonuç olarak

birçok hastalıkta kemik yıkımını azaltan inorganik pirofosfat analoglarıdır. Büyük olasılıkla bu etki, kemik ağrısında bu bileşenlerin varsayılan analjezik etkinliğini vurgulamaktadır. İleri evre kanser hastalarında zoledronik asitle kontrollü ve kontrolsüz olarak yapılan çalışmalar kanser ağrısında anlamlı derecede azalma olduğunu göstermiştir. İnatçı kemik ağrısı olan hastalarda bu ilaçlardan herhangi birinin kullanılmasına ilişkin yeterli sayıda veri bulunmaktadır; günümüzde en iyi analjezik etki için kanıtlar zoledronik asidi göstermektedir. Zoledronik asit meme kanserinde pamidronattan daha etkindir ve metastatik prostat kanserinde, akciğer kanserinde, böbrek hücreli karsinomda ve diğer solid tümörlerde etkisi kanıtlanmış tek bifosfonattır (79). Bu sınıfta yer alan çeşitli ilaçların oluşturduğu analjezideki potansiyel farklar ek çalışma gerektirmektedir ve kanser hastalarında hem doza bağlı etkileri hem de uzun dönem riskleri veya yararları bilinmemektedir. Herhangi bir bifosfonat kullanıldığında serum kalsiyum, fosfat, magnezyum ve potasyum düzeyleri izlenmelidir (52,53) (kanıt düzeyi: 1a)

- *Radyofarmasötikler*

Kemik dönüşümünün hızlı olduğu bölgeler tarafından emilen radyoaktif işaretli ilaçlar metastatik kemik hastalığının potansiyel tedavisi için değerlendirilmektedir. Sistemik olarak uygulanan fosfor-32'nin metastatik kemik ağrısının yönetiminde etkin bir ilaç olduğu uzun süreden beri bilinmektedir, ancak önemli derecede kemik iliği depresyonuna neden olduğundan kullanımı sınırlıdır. Kısa bir süre önce, radyoizotop işaretli bifosfonat bileşenin oluşturduğu kemik arayan radyofarmasötikler sentezlenmiştir. Strontium-89, samarium-152-etilendiamintetrametilen fosforik asit ve renium-186-hidroksietiliden difosfonatla anlamlı derecede klinik yanıtla birlikte kabul edilebilir hematolojik toksisite gözlenmiştir. Her bir ilacın riskleri ve yararlarıyla birlikte oluşan etkinin devamlılığına ilişkin daha ileri çalışmalar yapılmalıdır. İleride bu tip ilaçların bulunması ve metastatik hastalıktan kaynaklanan inatçı kemik ağrısının tedavisine katkı sunması olasıdır (54-57) (kanıt düzeyi: 2b)

2.2.5 *Deri yoluyla elektriksel sinir uyarımı (TENS, Transcutaneous electrical nerve stimulation)*

Deri yoluyla elektriksel sinir uyarımının ağrı giderme mekanizması çok iyi tanımlanmamıştır; lokal sinir bloğu ve santral inhibitör sistemlerin aktivasyonu açıklama olarak sunulmuştur. Klinik deneyim bu tarz yaklaşımın hafif ila orta şiddetli kas iskelet sistemi ağrısının veya nöropatik ağrının tedavisinde yardımcı olabileceğini göstermektedir (61,62) (kanıt düzeyi:4)

2.2.6 *İnvaziv analjezik teknikler*

DSÖ "analjezik merdiven"ine ilişkin doğrulama çalışmaları, kanser ağrısı olan hastaların %10 ila %30'unun tek başına farmakoterapi kullandığında, kabul edilemez ilaç toksisitesi dışında, rahatlamayla yan etkiler arasında tatmin edici bir denge sağlayamadıklarını göstermektedir (13,14). Yeterli anestezinin sağlanmasında anestezik ve nöroşirürji teknikleri sistemik opioid uygulama gereksinimini azaltabilir.

- *Epidural, intratekal ve intraventiküler opioid uygulaması*

Omurilikte etki merkezlerinin yakınına küçük opioid dozlarının uygulanması supraspinal aracılı istenmeyen etkileri azaltabilir. Spinal opioidlerin, nöroablatif tedavilere göre duyuyu, gücü ve sempatik işlevi koruma avantajları vardır. Kanama diyatezi, lökopeni ve sepsis kontrendikasyonları arasında yer alır. Kalıcı bir kateter yerleştirmeden önce, bu yaklaşımın potansiyel yararlarını değerlendirmek için geçici bir spinal opioid tedavisi uygulanmalıdır. Bazı hastalarda, %0.125 – 0.25 bupivakain gibi, bir epidural opioide düşük konsantrasyonlarda bir lokal anestezinin eklenmesi toksisiteyi arttırmadan analjezik etkiyi arttırmıştır (64,65). Bu işlemlerin morbidite potansiyeli çok iyi eğitilmiş klinisyenlere ve uzun izlem sürecine gereksinim olduğunu göstermektedir (kanıt düzeyi: 3).

- *Kimyasal rizotomi, nörolitik solüsyonun epidural veya intratekal boşluğa damlatılmasıyla gerçekleştirilir ve inatçı bölgesel ağrı sendromlarında ağrının kontrolü için etkili bir yöntem olabilir. Bu teknik en yaygın biçimde somatik ve nöral yapıların tümör tarafından sarılmasıyla ortaya çıkan göğüs duvarı ağrısının yönetiminde kullanılır. İnatçı üst ekstremitelerde, alt ekstremitelerde, pelvik veya perineal ağrı diğer endikasyonları arasında yer alır. Lumbosakral sinir köklerinin kimyasal rizotomisi güçsüzlük, sfinkter yetersizliği ve konum hissinin kaybolması aracılığıyla önemli ölçüde yüksek engellilik riski taşıdığından işlevleri sınırlı ve önceden üriner diversiyonu olan hastalarda kullanılmalıdır. İstenmeyen etkiler enjeksiyon tekniğiyle (spinal baş ağrısı, mekanik sinir hasarı, infeksiyon ve araknoidit) veya nonnosiseptif sinir liflerinin yıkımıyla ilişkili olabilir (kanıt düzeyi: 4).*

- *Kordotomi sırasında, anterolateral spinotalamik yol ağrının ve sıcaklık duyusunun kontralateral olarak kaybolması için kesilir. Gövde veya alt ekstremiteden kaynaklanan şiddetli unilateral ağrısı olan hastaların bu işlemle yararlanması olasılığı yüksektir. Genellikle perkütan teknik tercih edilir. Ağrı hastaların %90'ından fazlasında kordotomiyi izleyen dönemde önemli ölçüde azalır. Sağ kalan hastaların %50'sinde 1 yıl sonra ağrı tekrarlar. Kordotomiyi tekrarlamak bazen etkin olabilir. Nörolojik komplikasyonları arasında parezi, ataksi ve*

mesane disfonksiyonu yer alır (68).

- *Hipofizin* kimyasal veya cerrahi hipofizektomiyle çıkarılmasının opioid tedavisine yanıt vermeyen ve herhangi bir bölgesel nöroablatif işlem için uygun olmayan yayılmış ve çok odaklı ağrı sendromlarını giderdiği bildirilmiştir. Hem hormona bağlı hem de hormondan bağımsız tümörlerin neden olduğu ağrının hafiflediği gözlenmiştir (69,70) (kanıt düzeyi: 4).

- *Kalsitonin* Sürekli subkütan kalsitonin dozlarının kemik ağrısını giderdiğine ilişkin sınırlı kanıt bulunmaktadır. Yine de, inatçı olgularda bu ilaçla bir deneme yapmayı düşünmek akılcıdır (örn., birkaç hafta günde iki kez subkütan 100-200 IU somon kalsitonini) (58) (kanıt düzeyi:4).

2.2.7 Fiziksel / psikolojik tedavi

Fiziksel tedaviler

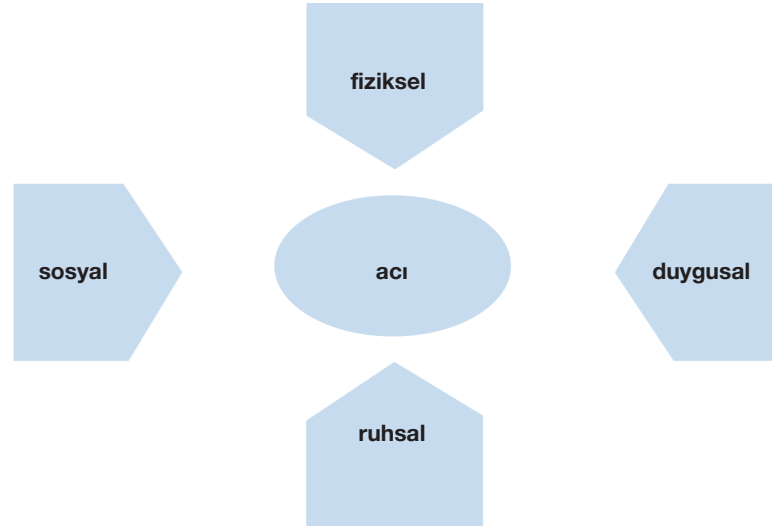
Fiziksel teknikler, kronik kanser ağrısı olan hastaların işlevlerini en uygun hale getirmek veya elektrik uyarımı, sıcak veya kriyoterapi gibi uygulamalar aracılığıyla analjeziyi arttırmak amacıyla kullanılabilir. Lenf ödeminin sargılarla, basınç çoraplarıyla veya pnömatik pompa cihazlarıyla tedavisi hem işlevi düzeltebilir hem de ağrıyı ve ağırlık hissini giderebilir. Ortez kullanımı ağrı veren veya zayıflamış yapıları immobilize eder ve destek sağlar. Ağırlık veya ambulasyonla ağrısı artan hastalarda da yardımcı cihazlar kullanışlı olabilir. (kanıt düzeyi: 4)

Psikolojik tedaviler

Psikolojik yaklaşımlar ağrısı olan kanser hastalarında bakımın bir parçasıdır. Psikolojik değerlendirme ve destek tüm hastalara yarar sağlayabilir (59,61).

- *Bilişsel davranışsal girişimler*, hastada yeni başa çıkma becerilenin gelişmesi ve düşüncelerin, duygunun ve davranışların değişmesi yoluyla ağrının neden olduğu sıkıntının daha az algılanmasına yardımcı olur.
- *Rahatlama yöntemleri* kas gerilimini ve duygusal uyarılmayı azaltabilir veya ağrı toleransını arttırabilir (60).
- *Diğer yaklaşımlar* beklenen anksiyeteyi azaltarak kaçınma davranışlarına veya ağrının neden olduğu sıkıntının azalmasına yol açabilir.





Şekil 5: Ağrı faktörleri

2.2.8. Yorumlar

Kanser hastalarında analjezik tedavin hedefi minimum yan etkiyle en uygun biçimde analjezi sağlamaktır. Günümüzde kullanılan teknikler hastaların büyük bir çoğunluğunda yeterli rahatlatma sunmaktadır. Çoğu devam eden analjezik tedaviye gereksinim duyacaktır ve hastalık ilerledikçe gereksinimler genellikle değişmektedir. İnatçı ağrısı olan hastaların, birleşik multidisipliner yaklaşım sağlayan ağrı yönetimi veya palyatif tıp uzmanlarına erişimleri olmalıdır (78).

2.2.9 KAYNAKLAR

1. Bates T. A review of local radiotherapy in the treatment of bone metastases and cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(1):217-222.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1374063&dopt=Abstract&itool=iconabstr
2. Bates T, Yarnold JR, Blitzer P, Nelson OS, Rubin P, Maher J. Bone metastasis consensus statement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(1):215-216.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1374062&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
3. Coia LR. The role of radiation therapy in the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(1):229-238.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1374064&dopt=Abstract&itool=iconabstr
4. Patt YZ, Peters RE, Chuang VP, Wallace S, Claghorn L, Mavligit G. Palliation of pelvic recurrence of colorectal cancer with intraarterial 5-fluorouracil and mitomycin. *Cancer* 1985;56(9):2175-2180.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2996749&dopt=Abstract&itool=iconabstr
5. Williams MR. The place of surgery in terminal care. In: Saunders C (ed) *The management of terminal disease*. Edward Arnold, London, 1984; pp. 148-153.
6. Boraas M. Palliative surgery. *Semin Oncol* 1985;12(4):368-374.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2417321&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
7. Sundaresan N, DiGiacinto GV. Antitumor and antinociceptive approaches to control cancer pain. *Med Clin North Am* 1987;71(2):329-348.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2881035&dopt=Abstract&itool=iconabstr
8. Temple WJ, Ketcham AS. Sacral resection for control of pelvic tumours. *Am J Surg* 1992;163:370-374.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1373043&dopt=Abstract&itool=iconabstr
9. Coyle N, Portenoy RK. Infection as a cause of rapidly increasing pain in cancer patients. *J Pain*

- Symptom Manage 1991;6(4):266–269.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2030303&dopt=Abstract&itool=iconabstr
10. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative Care. Report of a WHO expert committee. World Health Organization Technical Report Series, 804. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1990.
<http://www.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=10&codcch=804>
 11. Foley KM. The treatment of cancer pain. N Eng J Med 1985;313(2):84–95.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2582259&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 12. World Health Organization. Cancer pain relief. World Health Organization, 1986 Geneva.
 13. Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. J Pain Symptom Manage 1990;5(1):27–32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2324558&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 14. Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehman KA. Validation of the World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. J Pain Symptom Manage 1991;6(7):411–422.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1940485&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 15. Malmberg AB, Yaksh TL. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate and substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition. Science 1992;92(5074):1276–1279.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1381521&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 16. Brooks PM, Day RO. Nonsteroidal antiinflammatory drugs – differences and similarities. N Eng J Med 1991;324(24):1716–1725.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2034249&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
 17. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HI, Adler E, Benjamin SB. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. Ann Intern Med 1986;104(3):399–404.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3511825&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 18. Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Lapin J, Foley KM, Houde R, Portenoy RK. Opioid responsiveness of neuropathic cancer pain: a combined analysis of single-dose analgesic trials. Neurology 1994;44(5):857–861.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7514771&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 19. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, Moore RA, McQuay HJ. Morphine responsiveness of chronic pain: double blind randomised crossover study with patient controlled analgesia. Lancet 1992;339(8806):1367–1371.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1350803&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 20. McQuay HJ, Jadad AR, Carroll D, Faura C, Glynn CJ, Moore RA, Liu Y. Opioid sensitivity of chronic pain: a patient-controlled analgesia method. Anaesthesia 1992;47(9):757–767.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1415972&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 21. Hanning CD. The rectal absorption of opioids. In: Benedetti C, Chapman C R, Giron G (eds) *Opioid analgesia. Advances in pain research and therapy*, vol 14. Raven Press, New York, 1990; pp. 259–269.
 22. Calis KA, Kohler DR, Corso DM. Transdermally administered fentanyl for pain management. Clin Pharmacol 1992;11(1):22–36.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1730176&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 23. Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, Lapin J, Layman M, Inturrisi CE, Foley KM. Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. Anesthesiology 1993;78(1):36–43.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8424569&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 24. Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, Houde RW, Foley KM. Sublingual absorption of selected opioid analgesics. Clin Pharmacol Ther 1988;44(3):335–342.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2458208&dopt=Abstract&itool=iconabstr
25. Fine PG, Marcus M, DeBoer AJ, Van der Oord B. An open label study of oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) for the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 1991;45(2):149-153.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1876422&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 26. American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain. A concise guide to medical practice, 3rd edn. American Pain Society, Skokie, Illinois, USA, 1992.
 27. Chapman CR, Hill HF, Saeger L, Gavrin J. Profiles of opioid analgesia in humans after intravenous bolus administration: alfentanil, fentanyl and morphine compared on experimental pain. *Pain* 1990;43(1):47-55.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1980537&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 28. Storey P, Hill HH Jr, St Louis RH, Tarver EE. Subcutaneous infusions for control of cancer symptoms. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(1):33-41.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1969887&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 29. Moulin DE, Kreeft JH, Murray-Parsons N, Bouquillon AI. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet* 1991;337(8739):465-468.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1704089&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 30. Moulin DE, Johnson NG, Murray-Parsons N, Geoghegan MF, Goodwin VA, Chester MA. Subcutaneous narcotic infusions for cancer pain: treatment outcome and guidelines for use. *Can Med Assoc J* 1992;146(6):891-897.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1371946&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 31. Bruera E, Fainsinger R, Moore M, Thibault R, Spoldi E, Ventafridda V. Local toxicity with subcutaneous methadone. Experience of two centers. *Pain* 1991;45(2):141-143.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1876420&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 32. Kaiko RF. Clinical protocol and role of controlled release morphine the surgical patient. In: Stanley T H, Ashburn M A, Fine P G (eds) *Anesthesiology in pain management*. Kluwer Academic, Dordrecht, The Netherlands, 1991; pp. 193-212.
 33. Walsh TD, MacDonald N, Bruera E, Shepard KV, Michaud M, Zanes R. A controlled study of sustained-release morphine sulfate tablets in chronic pain from advanced cancer. *Am J Clin Oncol* 1992;15(3):268-272.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1590284&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 34. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, Portenoy RK. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during last four weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(2):83-93.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2348092&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 35. Foley KM. Clinical tolerance to opioids. In: Basbaum A I, Bessom J M (eds) *Towards a new pharmacotherapy of pain*. 1991, Dahlem Konferenzen. John Wiley, Chichester, United Kingdom, pp. 181-204.
 36. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, MacDonald RN. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 1989;39(1):13-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2812850&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 37. Breitbart W, Holland JC. Psychiatric complications of cancer. *Curr Ther in Hematol Oncol* 1988;3:268-275.
 38. Inturrisi CE. Management of cancer pain. Pharmacology and principles of management. *Cancer* 1989;63(11 Suppl):2308-2320.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2566371&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 39. Walsh TD. Prevention of opioid side effects. *J Pain Symptom Manage* 1990;5(6):362-367.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1980127&dopt=Abstract&itool=iconabstr
40. Sykes NP. Oral naloxone in opioid- associated constipation. *Lancet* 1991;337(8755):1475.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1675336&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
 41. Campora E, Merlini L, Pace M, Bruzzone M, Luzzani M, Gottlieb A, Rosso R. The incidence of narcotic induced emesis. *J Pain Symptom Manage* 1991;6(7):428-430.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1940487&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 42. Schuster CR. Does treatment of cancer pain with narcotics produce junkies? In: Hill C S, Fields W S (ed) *Drug treatment of cancer pain in a drug oriented society*. Advances in pain research and therapy, vol 11. Raven Press, New York, USA, 1989; pp. 1-3.
 43. Chapman CR, Hill HF. Prolonged morphine self-administration and addiction liability. Evaluation of two theories in a bone marrow transplant unit. *Cancer* 1989;63(8):1636-1644.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2466551&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 44. Walsh TD. Adjuvant analgesic therapy in cancer pain. In: Foley K M, Bonica J J, Ventafridda V (eds) *The Second International Conference on Cancer Pain. Advances in pain research and therapy*, vol 16. New York, New York, USA, 1990; pp. 155-168.
 45. Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients. A placebo controlled multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25(12):1817-1821.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2698804&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 46. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7(5):590-597.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2709088&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 47. Wilcox JC, Corr J, Shaw J, Richardson M, Calman KC, Drennan M. Prednisolone as appetite stimulant in patients with cancer. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984(7); 288(6410):27.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6418303&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
 48. Fernandez F, Adams F, Holmes VF. Analgesic effect of alprazolam in patients with chronic, organic pain of malignant origin. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7(3):167-169.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3597802&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 49. Panerai AE, Bianchi M, Sacerdote P, Ripamonti C, Ventafridda V, De Conno F. Antidepressants in cancer pain. *J Palliat Care* 1991;7(4):42-44.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1783964&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 50. Portenoy RK. Adjuvant analgesics. In: Doyle D, Hanks G W, MacDonald N (eds) *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 1993; pp. 187-203.
 51. Mok MS, Wang JJ, Chan JH, Liu SE, Lippmann M. Analgesic effect of epidural clonidine and nalbuphine in combined use. *Anesthesiology* 1988;69:A398.
 52. Clarke NW, Holbrook IB, McClure J, George NJ. Osteoclast inhibition by pamidronate in metastatic prostate cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 1991;63(3):420-423.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2003984&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 53. Ernst DS, MacDonald RN, Paterson AH, Jensen J, Brasher P, Bruera E. A double blind, crossover trial of intravenous clodronate in metastatic bone pain. *J Pain Symptom Manage* 1992;7(1):4-11.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1531673
 54. Silberstein EB, Elgazzar AH, Kapilivsky A. Phosphorus-32 radiopharmaceuticals for the treatment of painful osseous metastases. *Semin Nucl Med* 1992;22(1):17-27.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1589802&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 55. Turner JH, Claringbold PG. A phase II study of treatment of painful multifocal skeletal metastases with

- single and repeated dose samarium-153 ethylenediaminetetramethylene phosphonate. *Eur J Cancer* 1991;27(9):1084-1086.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1720321&dopt=Abstract&itool=iconabstr
56. Maxon HR 3rd, Thomas SR, Hertzberg VS, Schroder LE, Englaro EE, Samaratunga R, Scher HI, Moulton JS, Deutsch EA, Deutsch KF, et al. Rhenium-186 hydroxyethylidene diphosphonate for the treatment of painful osseous metastases. *Semin Nucl Med* 1992;22(11):33-40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1375400&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 57. Robinson RG, Preston DF, Spicer JA, Baxter KG. Radionuclide therapy of intractable bone pain: emphasis on strontium-89. *Semin Nucl Med* 1992;22(1):28-32.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1589803&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 58. Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992;48(2):171-175.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1589234&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 59. Fishman B. The treatment of suffering in patients with cancer pain: cognitive behavioral approaches. In: Foley K M, Bonica J J, Ventafridda V (eds) *Second International Congress on Cancer Pain. Advances in pain research and therapy*, 1990; vol 16. Raven Press, New York, USA, pp. 301-316.
 60. Linton SL, Melin L. Applied relaxation in the management of cancer pain. *Behav Psychother* 1983;11:337-350.
 61. Turk D, Meichenbaum D, Genest M. *Pain and behavioral medicine: A Cognitive-Behavioral Perspective*. 1983 Guilford Press, New York, USA.
 62. Bushnell MC, Marchand S, Tremblay N, Duncan GH. Electrical stimulation of peripheral and central pathways for the relief of musculoskeletal pain. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;69(5):697-703.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1863923&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 63. Long DM. Fifteen years of transcutaneous electrical stimulation for pain control. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 1991;56(1):2-19.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1947498&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 64. Hogan Q, Haddox JD, Abram S, Weissman D, Taylor ML, Janjan N. Epidural opiates and local anesthetics for the management of cancer pain. *Pain* 1991;46(3):271-279.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1758711&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 65. Sjoberg M, Appelgren L, Einarsson S, Hultman E, Linder LE, Nitescu P, Curelaru I. Long-term intrathecal morphine and bupivacaine in 'refractory' cancer pain. I. Results from the first series of 52 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35(1):30-43.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2006596&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 66. Sandouk P, Serrie A, Urtizbera M, Debray M, Got P, Scherrmann JM. Morphine pharmacokinetics and pain assessment after intracerebroventricular administration in patients with terminal cancer. *Clin Pharmacol Ther* 1991;49(4):422-448.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2015734&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 67. Robertson DH. Transsacral neurolytic nerve block. An alternative approach to intractable perineal pain. *Br J Anaesth* 1983;55(9):873-875.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6615675&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 68. Arbit E. Neurosurgical management of cancer pain. In: Foley K M, Bonica J J, Ventafrida V (eds) *Second international congress on cancer pain. Advances in pain research and therapy*, 1990; Vol 16. Raven Press, New York, USA, pp. 289-300.
 69. Levin AB, Ramirez LL. Treatment of cancer pain with hypophysectomy: surgical and chemical. In: Benedetti C, Chapman C R, Moricca G (eds) *Recent advances in the management of pain. Advances in pain research and therapy*, Vol 7. Raven Press, New York, USA, 1984, pp. 631-645.
 70. Hassenbusch SJ, Pillay PK, Barnett GH. Radiofrequency cingulotomy for intractable cancer pain using stereotaxis guided by magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 1990;27(2):220-223.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2200976&dopt=Abstract&itool=iconabstr
71. Ventafridda V, Ripamonti C, De Conno F, Tamburini M, Cassileth BR. Symptom prevalence and control during cancer patients' last days of life. *J Palliat Care* 1990;6(3):7-11.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1700099&dopt=Abstract&itool=iconabstr
72. Latimer EJ. Ethical decision-making in the care of the dying and its applications to clinical practice. *J Pain Symptom Manage* 1991;6(5):329-336.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1856509&dopt=Abstract&itool=iconabstr
73. Edwards RB. Pain management and the values of health care providers. In: Hill C S, Fields W S (eds) *Drug treatment of cancer pain in a drug-oriented society. Advances in pain research and therapy*, Raven Press, New York, USA, 1989; Vol 11. pp. 101-112.
74. Wanzer SH, Federman DD, Adelstein SJ, Cassel CK, Cassem EH, Cranford RE, Hook EW, Lo B, Moertel CG, Safar P. et al. The physician's responsibility toward hopelessly ill patients. A second look. *N Eng J Med* 1989;320(13):844-849.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2604764&dopt=Abstract&itool=iconabstr
75. Martin RS. Mortal values: healing, pain and suffering. In: Hill C S, Fields W S (eds) *Drug treatment of cancer pain in a drug-oriented society. Advances in pain research and therapy*, Raven Press, New York, USA, 1989; pp. 19-26.
76. Burke AL, Diamond PL, Hulbert J, Yeatman J, Farr EA. Terminal restlessness - its management and the role of midazolam. *Med J Aust* 1991;155(7):485-487.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1921821&dopt=Abstract&itool=iconabstr
77. Greene WR, Davis WH. Titrated intravenous barbiturates in the control of symptoms in patients with terminal cancer. *South Med J* 1991;84(3):332-337.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1705723&dopt=Abstract&itool=iconabstr
78. Cherny NI, Portenoy RK. Practical Issues in the Management of Cancer Pain In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of Pain*, third edition, 1994, Churchill Livingstone, Edinburgh, UK.
79. Smith MR. Zoledronic acid to prevent skeletal complications in cancer: Corroborating the evidence. *Cancer Treat Rev* 2005;31(Suppl 3):19-25.

2.3 Prostat kanseri hastalarında ağrı yönetimi

2.3.1 Klinik görünüm

Ağrı, prostat kanserinin (PKa) hem erken hem de ileri evrelerinde oluşabilir. Erken evrelerde başvuru semptomu olabilir, klinik yararları vardır ve bu nedenle hasta tarafından tolere (ve en azından kısmen kabul edilebilir) edilebilir. İleri evre hastalıkta artık özgül bir tanı anlamı kalmaz ve sadece hastanın rahatsızlığının vurgulanmasına aracı olur (1). Doğrudan kanserin kendisi (%77) veya kanser tedavisi (%19) ağrıya neden olabilir veya ağrı her ikisinden bağımsız olarak ortaya çıkabilir (%3) (2).

Ağrı ileri evre hastalıkta daha yaygın görülür ve baş edilmesi gerçekten zordur. Bu nedenle ağrı yönetimi semptomatik hasta metastazlarına odaklanmalıdır. PKa hastalarında kronik ağrının toplam insidansı yaklaşık %30 ila %50 arasındadır, ama hasta hastalığın son evresine girdiğinde bu rakam %90'a yükselir (3). Kemik, sinir veya bir boş organ tümör infiltrasyonunu içeren üç temel bölgede tümör büyümesi doğrudan ağrıya yol açabilir.

2.3.2 Bölgesel yetersizliğe bağlı ağrı

2.3.2.1 Yumuşak doku ve boş organ invazyonu

Boş organ invazyonuna bağlı ağrının giderilmesi cerrahi ve küçük invaziv işlemlerin (örn., kateter, stent, nefrostomi tüpü) alanıdır.

Mesane çıkım obstrüksiyonu

Prostatın sürekli büyümesi çıkışın obstrüksiyonuna neden olabilir. Özellikle stangüri ve işeme güçlüğü gibi alt üriner sistem semptomları (AÜSS) oluşabilir. Bu tip akut ağrı durumlarında acil rahatlatma gereklidir. En iyi yöntem bir suprapubik kateterin yerleştirilmesi ve ileri evre hastalıkta hormon tedavisine başlanmasıdır. Üç ay sonra çıkım obstrüksiyonu devam ediyorsa, transüretral palyatif rezeksiyon (TURP) uygulanabilir.

Üreter obstrüksiyonu

Üreter obstrüksiyonu sıklıkla gerçek (küçük) pelvisinin içinde tümör basısı veya infiltrasyonu sonucunda oluşur (4-7). Nadiren, obstrüksiyon daha yakınsal olup, retroperitoneal metastazlarla ilişkilidir. Birçok olguda obstrüksiyon asimimetriktir. Tedavi edilmeyen ilerleyici üreter obstrüksiyonları bilateral hidronefroza ve bunu izleyen böbrek yetersizliğine neden olur. Son evre kanser hastalarında böbrekleri drene etme kararı zor olabilir. Semptomatik hidronefrozu bir kerede drene etmek ve asemptomatik hastalarda sadece bir böbreği (işlevi iyi olan böbreği) drene etmek doğru bir uygulamadır. Drenaj için nefrostomi tüpü double-J stentinden daha üstündür, çünkü daha sonraki aylarda prostat bezinin sürekli büyümesine bağlı olarak stentin endoskopik rutinde değiştirilmesi gittikçe daha da zorlaşacaktır. Nefrostomi tüpünün herhangi bir anestezi olmadan değiştirilebilmesi de bir başka nedendir.

Lenf ödemi

Büyük prostat kütleli ve/veya pelvise lenf düğümü metastazlı olan hastalar genellikle bacaklarda lenf ödemi gösterirler. Lenf ödeminin tedavisi sargıların, basınç çoraplarının veya pnömatik pompa cihazlarının kullanıldığı fizyotrik tekniklerdir. Bunlar hem işlevi düzeltir hem de ağrıyı ve ağırlık hissini giderir.

Barsak tıkanması

İleri evre prostat kanserinde sıklıkla bölgesel rektum obstrüksiyonu oluşur ve barsak tıkanması karın ağrısına yol açabilir. Nadiren peritonun dahil olması da barsak tıkanıklığına neden olabilir. Mekanik obstrüksiyon olgularında cerrahi girişim uygulanmalıdır. Bir sinir ağzına tümör infiltrasyonu veya analjeziklere ikincil olarak paralitik barsak tıkanıklığı oluşabilir. Opioidin neden olduğu konstipasyonda hareketliliği iyileştirmek ve ağrıyı gidermek için laksatifler kullanılabilir.

2.3.3 Metastaza bağlı ağrı

2.3.3.1 Kemik metastazı

Aşağıdaki maddeler göz önünde bulundurulmalıdır:

- Prostat kanseri popülasyonunda kronik ağrının en yaygın nedeni kemik metastazlarıdır (8,9).
- Çok odaklı ağrıya neden olan geniş yayımlı kemik metastazları oldukça sıktır.
- Kemik metastazlı olan hastaların %25'inden fazlasında ağrı yoktur (10).
- Çoklu kemik metastazlı bulunan hastalar tipik olarak sadece birkaç bölgede ağrı bildirir.
- Ağrısız bir lezyonu ağrılı hale dönüştüren faktörler bilinmemektedir.
- Kemik metastazları, endosteal veya preosteal nosiseptörlerin aktivasyonu (mekanik bozulma veya kimyasal araçların salınımıyla).
- Komşu yumuşak dokuya tümör büyümesiyle.
- Komşu sınırlara tümör büyümesiyle.
- Veya diğer karmaşık mekanizmalarla ağrıya neden olurlar (9).

Tedavi yönteminin seçimi tümörün yerine, histolojisine, evresine ve hastanın fiziksel ve duygusal durumuna bağlıdır. Özel olarak tümör hücrelerini hedef alan tedaviler geliştirilmekte olsa da, en yaygın olarak kullanılan teknikler normal dokulara da hasar vermektedir ve buna bağlı yan etkilere neden olacaktır. Her olguda yararlar ve yan etkiler dikkate alınmalıdır. Yan etkileri az olan tedavi seçenekleri ilk olarak uygulanmalıdır. Seçenekler, hormon tedavisi, radyoterapi, izotoplar ve sistemik analjezik farmakoterapidir ("analjezik merdiven"). Sinir bloğu gibi ağrı yönetimindeki diğer araçlar nadiren kullanılır.

Hormon tedavisi

Prostat kanserinde eksojen östrojen uygulamasının etkisini ilk olarak Huggins ve Hodges bildirmiştir (11). Hormon değişiklikleri, luteinizan hormonun (LH), folikül stimüle edici hormonun (FSH) ve prolaktinin hipofizde inhibe edilmesinin yanında endojen kortikosteroid hormonu üretiminde değişimler gibi karmaşık endokrin etkilere yol açabilir (12). Östrojen, antiandrojen (siproteron, flutamin), östrojen-mustin kompleksi (estramustin), progesteronlar, aminoglutetimid, gonadotropin-salgilayıcı hormon (GnRH) analogları, orşiyektomi, adrenaletomi ve hipofizektomi gibi çok çeşitli hormon ekleme veya çıkarma girişimlerine başvurulmuştur. Kortikosteroidler de özellikle kemik birikimlerine bağlı ağrının giderilmesi için kullanılmaktadır

Yan etkiler

Hormon tedavisi kemoterapiyle karşılaştırıldığında genellikle çok daha iyi tolere edilmektedir. "Parlama" veya geçici ağrı alevlenmesi olabilir ve bu genellikle izleyen yanıtın bir göstergesidir (13). GnRH analoglarında ve

orşiyektomide (vücut tüylerinin dökülmesi, testiküler atrofi, jinekomasti, libido azalması, impotans, oldukça düşük kardiyovasküler mortalite hızı ve psikolojik morbidite), antiandrojenlerde (jinekomasti – tek başına kullanıldığında GnRH analoglarıyla bir arada kullanımına göre daha sık görülür, karaciğer yetersizliği ve daha az oranda cinsel disfonksiyon), siproteron asetatta (östrojenlere göre daha az yan etkiler ve daha düşük kardiyovasküler komplikasyon insidansı), östrojenlerde (vücut tüylerinin dökülmesi, testiküler atrofi, jinekomasti, libido azalması, impotans ve uzun dönem kullanımda kardiyak ve serebrovasküler hastalıklar nedeniyle yüksek mortalite), adrenalektomide (büyük cerrahi işlem) ve hipofizektomide (küçük ama anlamlı mortalite hızı ve yaşam için hemen izleyen hormon replasmanı) yan etkiler dikkate alınmalıdır.

- *Etkiler*

Bir grup protokolle ağrı giderme başarısı %35 (14) ila %70 (15) arasında değişmektedir. Farklılıklar hasta seçimine ve ağrı ölçümündeki problemlere bağlı olabilir. İyi diferansiye prostat kansinomunun kötü diferansiye tümörlere göre hormonlara yanıt vermesi daha olasıdır. Kortikosteroid replasman tedavisi içeren veya ek kortikoid etkisi olan girişimlere verilen yanıt oranı daha yüksektir. Kortikosteroidler, özellikle kemik metastazlarında, ağrının hafiflemesi amacıyla da kullanılırlar.

- *Problem*

Bugüne kadar prostat adenokarsinomlu birçok hasta erken tümör evrelerinde başvurur ve bu hastalara radikal cerrahi veya, daha az sıklıkta, radyoterapi uygulanır. PSA tekrarladığında ve/veya semptomlara göre hormon tedavisi uygulanır ve hastalar yıllarca asemptomatik kalabilir. Ağrı, ilerleme gösteren hormon dirençli bir tümörle ilişkilidir ve kontrolü alternatif tedavi girişimlerini zorunlu kılar.

Radyoterapi

Eksternal radyoterapi hastaların büyük bir çoğunluğunda metastatik kemik ağrısı için yararlıdır. Bu etki doz-zaman ilişkisi veya histoloji tarafından anlamlı ölçüde değişme uğramaz. Hastaların yaklaşık %80'inde ağrıyı tamamen dindirir (16).

- Kemik metastazına bağlı ağrının kontrolünde radyoterapinin rolü sorgusuzdur.
- Radyoterapi teknikleri çok çeşitlidir – tek tedavide büyük bir doz ile 4 haftalık dönemde en fazla 20 küçük tedavi arasında değişebilir.
- Doz-zaman faktörleri: Radyasyonun biyolojik etkisi hem aktarılan toplam doz miktarına hem de tedavi seanslarının sayısına ve uygulanan ışın tedavisinin toplam zamanına bağlıdır.
- Küçük hacim için standart palyatif tedavi 5 gün içinde 5 fraksiyonda 20 Gy olmuştur, ama büyük hacimler için (çok yakınında barsağın bulunduğu hemipelvik alan gibi) 12 günlük süreçte 10 fraksiyonda 30 Gy kullanılmaktadır (17).
- Eğer tedavi edilecek olan kemik yüzeysel (örn., kaburgalar, kürek kemiği), tek alanda ortovoltaj (300 kV) kullanılarak alttaki dokulara çok ağır ışın ulaşmadan yeterli tümör dozu verilir.
- Palyatif dozlar maksimum tolerans dozlarından daha küçüktür.
- Alan büyüklüğü bir uzlaşmadır.
- Morbiditeyi en aza indirmek için gereğinden büyük hacimleri tedavi etmekten kaçınılmalıdır.
- Bir çökelmeye ilişkin radyolojik kanıtın hastalığın yaygınlığını olduğundan az gösterebileceği unutulmamalıdır.

Yarım vücut ışınlanması (HBI, Hemibody irradiation)

Geniş alana yayılmış metastatik hastalığı olan hastalar, genellikle kemik birikimine veya visseral metastazlara bağlı birden çok ağrıyan bölgeyle başvurabilirler. Temel endikasyon tek fraksiyonda en fazla 6 veya 8 Gy'lik dozların kullanıldığı ileri evre prostat kansinomu gibi yayılmış hastalık olmuştur. Bazı araştırmacılar hastaların %80'inde ağrının hemen kesildiğini bildirmişlerdir (18-20). Yine de, akut morbidite ve mortalite doza bağlıdır. Akut radyasyon hastalığı (21), radyasyon sonucu gelişen pnömonit (22) ve kemik iliği baskılanması yaygındır. Vücudun üst yarısına en fazla 10 Gy'lik dozlar verildiğinde, ışıktan sonraki 100 gün içinde %70 oranında radyasyon sonucu gelişen akut pnömonite bağlı mortalite bildirilmiştir. Vücudun üst yarısına uygulanan doz 6 Gy'ye düşürüldüğünde, ağrının giderilmesi açısından yanıt oranı %82'de korunurken toksisite engellenmiştir (22).

Ortopedik cerrahi

Uzun bir kemiğe ait korteksin kalınlığı %50 veya daha fazla oranda metastazla aşınmışsa, patolojik kırıklar önlemek amacıyla tek başına radyoterapiye karşın koruyucu amaçlı tespit düşünülmelidir. Tümör sürekli büyüyerek daha ileri yapısal zayıflığa yol açabileceğinden internal kemik tespitinden sonra postoperatif radyoterapi uygulanmalıdır (23,24). Kemik iyileşmesini ve yeniden büyümesini baskılama korkusuyla radyoterapiden kaçınılmamalıdır. Palyatif radyoterapi dozlarının yeniden kalsifikasyona neden olduğunu gösteren iyi bir kanıt bulunmaktadır (25)

Radyoizotoplar

PKa'da yaygın aksiyal iskelet tutulumu sistemik olarak uygulanan kemik arayan radyoizotoplarla başarılı biçimde tedavi edilmiştir (bölüm 2.4.4'e bakınız). En sık kullanılan radyonüklidler, Strontiyum-89 klorid (⁸⁹Sr), renyum-186-hidroetiliden difosfonat (¹⁸⁶Re-HEDP) ve Samaryum-153-ethilendiamintetrametilen fosforik asit (¹⁵³Sm-EDTMP).

Radyoizotop ile yarım vücut ışınlamasının karşılaştırması

Ağrı kontrolü 3 ay boyunca değerlendirilmiş ve yarım vücut ışınlamasıyla eşlenen ⁸⁹Sr hastaları benzer oranda, sırasıyla %63'ü ve %52'si, yarar sağlamıştır. Klinik olarak anlamlı düşük lökosit ve trombosit sayımlarında her iki grup benzerlik göstermiştir. Stronsiyum kullanım kolaylığı ve gastrointestinal toksisite göstermemesi açısından avantajlıdır ama daha pahalı bir yöntemdir (26,27).

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar kemik metastazı olan hastalarda destek tedavisinin standart bir parçasıdır. Azot içeren üçüncü kuşak bifosfonat olan zoledronik asit, metastatik kemik hastalığı komplikasyonlarının tedavisinde etkindir. Etkinliği ve güvenilirliği 3,000 hastanın katıldığı üç önemli prospektif randomize kontrollü çalışmada belirlenmiştir (48). Kemik metastazlarının komplikasyonları arasında ağrı, kırıklar ve omurilik kompresyonu yer almaktadır. Radyografik görüntüleme osteoblastik olarak görülseler de, birçok kemik metastazları aşırı osteoklast sayısı ve aktivitesiyle tanımlanırlar. Buna ek olarak, patolojik osteoklast aktivasyonu iskelet komplikasyonlarının artmasıyla bağlantılıdır. Osteoklast aktivitesinin, farklılaşmasının ve sağkalımının güçlü bir inhibitörü olan zoledronik asit, androjene bağımlı olmayan PKa ve kemik metastazı bulunan erkeklerde iskelet komplikasyonları riskini azaltır. Pamidronat ve klodronat dahil diğer bifosfonatlar, bu düzende daha az etkindir (49). Androjen yoksunluk tedavisi alan hormon duyarlı PKa ve kemik metastazı olan hastalara 1 yıl süreyle zoledronik asit uygulandığında, kemik mineral yoğunluğunun anlamlı ölçüde arttığı ve kemik dönüşümü biyokimyasal belirteçlerinin kalıcı olarak baskılandığı gözlenmiştir. Bu bulgular zoledronik asit uygulamasının güvenilir bir yöntem olduğunu ve kemik kaybı önlediğini göstermiştir (50). Zoledronik asit (her 3-4 haftada bir 15 dak. boyunca intravenöz olarak 4 mg) iskeletle bağlantılı olayların sıklığını azaltmış, iskeletle bağlantılı ilk olayın görülme zamanını geciktirmiş ve ağrıyı azaltmıştır (48). Görsel Analog Ölçeğindeki düzelme C-telopeptit ve kemik alkalın fosfataz serum ($p < 0.05$) düzeylerinin azalmasıyla pozitif bağlantı göstermiştir (51). Kemik metastazı olan erkeklerde en uygun zamanlamayı, programlamayı ve tedavi süresini belirlemek ve kemik metastazının engellenmesi dahil bifosfonatların diğer düzeneklerde de potansiyel rolünü tanımlamak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

Kemoterapi

Metastatik PKa olan erkeklerin yaklaşık %80'inde, birincil androjen ablasyonu semptomatik düzelmeye ve prostat spesifik antijen (PSA) serum düzeylerinin azalmasına yol açar, ama hastalık sonunda hormon tedavisine direnç göstermeye başlar. Sistemik kemoterapi bu hasta grubu için ayrılmalıdır. İleri evre hastalıkta tek ilaçla kemoterapinin uygulandığı ilk klinik çalışmalar yetersiz sonuç vermiştir. Daha yeni çalışmalar çok ilaçlı kemoterapilerin daha etkin olabileceğini öne sürmektedir. Randomize bir çalışmada, mitoksantron artı düşük dozda prednisonun ağrıyı giderdiği ve tek başına prednisolona göre yaşam kalitesini sıklıkla düzettiği gösterilmiştir (48,49). Daha birçok çalışma bu kemoterapi rejiminin semptomatik etkisini doğrulamıştır, ama hiçbirisi bu yaklaşımın sağkalımı iyileştirdiğini gösterememiştir.

PSA-yanıt oranı ve ağrı azalması diğer kombine kemoterapilerle de bildirilmiştir. Bu kemoterapi rejimleri yan etkilerle ilişkili olduğundan ve hiçbirisi sağkalım avantajı göstermediğinden hastalar için kişiselleştirilmiş kavramlar geliştirilmiştir.

PSA yanıt oranları aşağıda verilmiştir:

•	Ketokonazol	+	doksorubisin	%55
•	Vinblastin	+	estramustin	%54 - %61
•	Estramustin	+	etoposid	%39 - %58
•	Mitoksantron	+	prednison	%33
•	Paklitaksel	+	estramustin	%53

2004'te dosetaksel-bazlı kemoterapilerle mitoksantron-bazlı rejimleri karşılaştıran iki randomize çalışma/faz III çalışmaları (TAX-327 ve SWOG 9916) yayımlanmıştır (51,52). Dosetaksel-bazlı rejimlerin çok iyi septomatik etki gösterdiği; mitoksantron-bazlı yaklaşımdan anlamlı ölçüde daha iyi olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca, ilk kez, dose-taksel grubu için anlamlı sağkalım yararı gösterilebilmiştir (18.9'a karşı 16.5 ay).

Yanıt oranı (50):			Ağrı azalması	Yaşam kalitesinin düzelmesi
Dosetaksel 3 hafta aralarla tekrarlanan	+	Prednison	%35	%22
Dosetaksel haftalık	+	Prednison	%31	%23
Mitoksantron 3 hafta aralarla tekrarlanan	+	Prednison	%22	%13

Her ne kadar bu rejimlerin çoğu, yorgunluk, hafif kemik iliği baskılanması ve gastrointestinal irritasyon gibi yan etkilere neden olsa da, hastaların büyük bir çoğunluğu tarafından çok iyi tolere edilmektedir (28). Dosetaksel-bazlı rejimler günümüzde ileri hormon tedavisine dirençli PKa hastalarında standart olarak kullanılmaktadır. Kemik metastazlarına göre yumuşak doku lezyonları daha çok etkilenir.

Kemoterapiyle ağrı yönetimi etkin olabilir, ancak opioidlerden daha pahalıdır ve sağkalım avantajı sınırlıdır.

Sistemik analjezik farmakoterapi (“analjezik merdiven”)

Yukarıda anlatılan tedaviler ağrı yönetiminde yetersiz kaldığında sistemik analjezik farmakoterapi uygulanmalıdır (bakınız bölüm 2.4). Birçok olguda tedavi seçeneği DSÖ'nün merdiven şemasıdır.

2.3.3.2 Omurilik kompresyonu

Omurilik kompresyonu, bir vertebra korpusun çökmesi veya omurilik kanalındaki bir ekstradural tümörün basıncıyla oluşabilir ve prodromal ağrı bu hastaların %96'sında görülen bir özelliktir. PKa hastalarında toplan insidansı %10'un altındadır (29). Torakal omurilik kompresyonu en yaygın alandır (%70) ve çoklu ekstradural bölgelerin insidansı %18'lere çıkabilir (30). Cerrahi uygulama (spinal stabilizasyonla anterior dekompresyon) veya radyoterapiyle kalıcı tedavi sağlanmalıdır. Bazen motor defisitlerinin artmasına karşın lokal sırt ağrısı kaybolabilir. Bu, paraplejinin gelişen duyuşal bileşeninden kaynaklanır. Omurilikte oluşan ödem kortikosteroidlerle (tipik olarak deksametazon) geçici olarak tedavi edilebilir.

2.3.3.3 Hepatik yayılım

İkincil tümörün hepatik yayılımı sırta ve kürek kemiğine yayılan şiddetli hipokondriyal ağrının en yaygın nedenidir. İlgili mekanizma, karaciğer kapsülündeki sinir uçlarının gerilmesi, diyafragmatik irritasyon veya tümör nekroz alanına kanama olabilir. Karaciğer ağrısı genellikle ağrıya karşı uygun analjeziklerin geleneksel titrasyonu ile veya kortikosteroidlerle kontrol edilir.

Tüm karaciğere uygulanan palyatif radyoterapi intrarteryal kemoterapi veya hepatik arter embolizasyonuna göre çok daha az yan etkilerle, inatçı ağrısı olan seçilmiş hastalarda yararlı olabilir. Karın ağrısı hepatik ışın uygulamasıyla hastaların yarısından fazlasında iyileştirilebilir (31). Radyasyona bağlı hepatitten kaçınmak için dozlar 15 günlük fraksiyonlarda 30 Gy veya eşdeğerini aşmamalıdır.

2.3.4 Kanser tedavisine bağlı ağrı

2.3.4.1 Hormon tedavisiyle ilişkili akut ağrı

Prostat kanserinde luteinizan hormonu salgılatıcı hormon (LHRH, Luteinizing hormone releasing hormone) tümör alevlenmesi

LHRH tedavisi PKa hastaların %5 ila %25'inde geçici semptom alevlenmesine neden olur (32,33). Alevlenme tahminen baskı oluşmadan önce luteinizan hormonunun salgılanmasından kaynaklanmaktadır (33,34). Sendrom tipik olarak kemik ağrısının şiddetlenmesi veya idrar retansiyonuyla kendini gösterir; omurilik kompresyonu ve ani ölümle sonuçlanan olgular da bildirilmiştir (32). Semptom alevlenmesi genellikle tedavinin ilk haftasında gözlenir ve androjen antagonist tedavisi uygulanmadığında 1-3 hafta devam eder. LHRH agonist tedaviyle eş zamanlı bir androjen antagonist uygulandığında bu klinik tablo engellenebilir (35).

2.3.4.2 Hormon tedavisiyle bağlantılı kronik ağrı

Jinekomasti

Kronik jinekomasti ve memede hassasiyet PKa için uygulanan antianrojen tedavilerin en sık görülen komplikasyonlarıdır. İlaçlar arasında bu sendromun insidansı farklılık gösterir; sıklıkla dietilstilboestrolle (36), daha az sıklıkta flutamid ve siproteronla bağlantılıdır (37-39), LHRH agonist tedavisi alan hastalarda ise nadiren görülür (39). Yaşlılarda jinekomasti birincil meme kanserinden veya memede ikincil bir kanserden ayırt edilmelidir (40).

2.3.5 Yorumlar

Radyoterapi, kemoterapi ve hormon tedavisi kanser ağrısının giderilmesinde uygulanan çok yararlı tekniklerdir ve kanser hastalarının bakımıyla yakından ilgili olan herkes tüm bu tedaviler hakkında birtakım bilgilere sahip olmalıdır. Anti-kanser tedavilerinin uygunsuz kullanımından kaynaklanan yan etkiler çok üzücü olabilir ve her olguda tedavinin dezavantajları palyatif yararlarla dengelenmelidir. Birçok hastada ağrıyı gidermek için uygulanan en iyi yaklaşım disiplinler arası iş birliğiyle sağlanacaktır. Ağrı giderici anti-kanser ilaçlarının endikasyonları, dozu, sıklığı ve en uygun uygulama biçimi açısından öğrenilecek daha çok şey olduğundan çok iyi planlanmış klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Ağrı giderici anti-tümör tedavide başlıca cerrahi, radyoterapi, kemoterapi ve hormon tedavisi kullanılmaktadır. Bu tip tedavilerin akılcı kullanımı, hem tümör biyolojisi hem de bu özgül onkolojik tekniklerin etki mekanizması hakkında bilgi sahibi olunmasını zorunlu kılmaktadır. Tedavinin amacı tedaviye başlamadan önce açıkça kavranmalıdır. Eğer hastalığın iyileşme potansiyeli varsa radikal tedavi uygulanmalıdır, ama tümör ilerlemiş veya çok geniş alana yayılmışsa girişim semptomatik veya palyatif olmalıdır (41).

PKa hastalarında ağrıyı tedavi etmek amacıyla baş vurulan çeşitli rejimler yukarıda tanımlanmış ve kullanımlarına ilişkin bilimsel temeller açıklanmıştır. Yine de, erken girişimin önemi vurgulanmalıdır. Hastaların eğitimi önemlidir. Hasta, metastatik hastalığın mutlaka ağrı içermesi gerekmeyen erken belirtileri ve semptomları hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

Bir bakışta öneriler (evre M1)

Öneri dereceleri (ÖD) (A, B, C, İyi Uygulama Kuralları [IUK]) ve kanıt düzeyi (KD) (1a, 1b, 2a, 2b, 3, 4)

Ek kaynaklar (42-47)

ÖD	KD
A	1a Hormon tedavisi (orşiyektomi, LHRH analogları, dietilsitboestrol dengi)
B	2b Total androjen blokajı: Alevlenmeyi engelleme, ikinci basamak
B	3 Aralıklı androjen baskılanması
A	1b Bugüne kadar antiantrojen monoterapisi önerilmemektedir
A	1b Birinci basamak tedavi hastalığı 12 ila 18 ay kontrol altına alır, ikinci basamak kişiselleştirilir <u>Destek tedavisi</u>
A	1b Düşük doz glukokortikoidler <u>Kemoterapi</u>
B	1b Mitoksantron + prednisolon
B	2b Estramostin + vinblastin veya etoposid veya paklitaksel
Ağrı yönetimi	
B	Ağrı yönetimi
B	Ağrının değerlendirilmesi (yeri, tipi, şiddeti, genel sıklığı) <u>Ağrılı veya stabil olmayan kemik metastazlarına bağlı ağrı (bazı noktalar)</u>
C	Eksternal ışın uygulaması <u>Ağrılı kemik metastazlarına bağlı ağrı (yayılmış)</u>
C	Birincil hormon tedavisi, kötüleşme durumunda maksimum androjen blokajı <u>Yarım vücut ışınlaması</u>
B	Radyoizotoplar (stronsiyum-89 veya samaryum-153) <u>Ağrılı metastazlara bağlı ağrı (birçok nokta)</u>
B	2b Bifosfonatlar <u>Sistemik ağrı yönetimi</u>
B	Saatli doz uygulaması, “istenildiğinde” değil <u>Hafif ağrı</u>
A	Dünya Sağlık Örgütü analjezik merdiveni basamak 1: NASİİ veya parasetamol <u>Orta şiddetli ağrı</u>
B	Kodein, dihidrokodein veya dekstropropoksifen + asetaminofen veya NASİİ <u>Şiddetli ağrı</u>
B (C)	Morfin veya diamorfin (oral yoldan) <u>Opioid uygulaması</u>
B	Doz titrasyonu
C	Ani analjeziye erişim
B	Koruyucu amaçlı laksatifler
B	Parenteral gerektiğinde subkütan yol: Eş-etkinlikte transdermal fentanil
A	Nöropatik ağrı durumlarında trisiklik antidepressanlar ve/veya antikonvülsanlar
C	Şiddetli kemik ağrısı, sinir infiltrasyonu, omurilik kompresyonu, karaciğer kapsül ağrılarında yüksek doz deksametazon <u>Psikolojik tedaviler ve psikiyatrik teknikler</u>

2.3.6 KAYNAKLAR

1. Saunders CM. Appropriate treatment, appropriate death. In: Saunders C M (ed) The management of terminal malignant disease, 2nd edn. Edward Arnold, London, United Kingdom, 1984; p 1.
2. Foley KM. Pain syndromes in patients with cancer. In: Bonica J J, Ventafridda V (eds) *Advances in pain research and therapy* 2. Raven Press, New York, 1979; pp. 59–75.
3. Twycross RG, Lack SA. Symptom control in far advanced cancer: Pain relief. Pitman, London, United Kingdom, 1983; p 6.
4. Fair WR. Urologic emergencies. In: DeVita V T, Hellman S, Rosengerg S A (eds). *Cancer principles and practice of oncology*, 3rd edn. Lippincott, Philadelphia, USA, 1989; pp. 2016–2028.
5. Greenfield A, Resnick MI. Genitourinary emergencies. *Semin Oncol* 1989;16(6):516–520.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2688111&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr

6. Talner LB. Specific causes of obstruction. In: Pollack H M (ed) *Clinical urography*, Saunders, Philadelphia, USA, 1990; Vol 2. pp. 1629–1751.
7. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer Pain: Principles of Assessment and Syndromes In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of Pain, third edition*, 1994 Churchill Livingstone, Edinburgh, UK.
8. Banning A, Sjogren P, Henriksen H. Pain causes in 200 patients referred to a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 1991;45(1):45–48.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1861877&dopt=Abstract&itool=iconabstr
9. Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF. Bone metastases: pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 1991;9(3):509–524.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1705581&dopt=Abstract&itool=iconabstr
10. Wagner G. Frequency of pain in patients with cancer. *Recent Results in Cancer Res* 1984;89:64–71.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6364273&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
11. Huggins C, Hodges VC. Studies on prostatic cancer. *Cancer Research* 1941;1:293–297.
12. Powles TJ, Smith IE, Coombes RC. Endocrine therapy. In: Halnan K E (ed) *Treatment of cancer*. Chapman & Hall, London, United Kingdom, 1982; pp. 103–117.
13. Stoll BA. Hormonal therapy–pain relief and recalcification. In: Stoll B A, Parbhoo S (eds) *Bone metastasis: monitoring and treatment*. 1983; Raven Press, New York, USA, pp. 321–342.
14. Stoll BA. Breast and prostatic cancer: Methods and results of endocrine therapy. In: Stoll B A (ed) *Hormonal management of endocrine-related cancer*. Lloyd-Luke, London, United Kingdom, 1981; pp. 77–91, 148–157.
15. Pannuti F, Martoni A, Rossi AP, Piana E. The role of endocrine therapy for relief of pain due to advanced cancer. In: Bonica J J, Ventafridda V (eds) *Advances in pain research and therapy 2*. 1979 Raven Press, New York, USA, pp. 145–165.
16. Bates TD. Radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy in the relief of cancer pain. In: Swerdlow M, Charlton J E (eds) *Relief of intractable pain*. 1989 Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, pp. 329–347.
17. Ford HT, Yarnold JR. Radiation therapy – pain relief and recalcification. In: Stoll B A, Parbhoo S (eds) *Bone metastasis: monitoring and treatment*. 1983 Raven Press, New York, USA, pp. 343–354.
18. Qasim MM. Half body irradiation (HBI) in metastatic carcinomas. *Clin Radiol* 1981;32(2):215–219.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6163585&dopt=Abstract&itool=iconabstr
19. Salazar OM, Rubin P, Hendrickson FR et al. Single-dose half-body irradiation for the palliation of multiple bone metastases from solid tumors: a preliminary report. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(6):773–781.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6169699&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
20. Wilkins MF, Keen CW. Hemi-body radiotherapy in the management of metastatic carcinoma. *Clin Radiol* 38(3):267–268.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2438077&dopt=Abstract&itool=iconabstr
21. Danjoux CE, Rider WD, Fitzpatrick PJ. The acute radiation syndrome. A memorial to William Michael Court-Brown. *Clin Radiol* 1979;30(5):581–584.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=466962&dopt=Abstract&itool=iconabstr
22. Fryer CJ, Fitzpatrick PJ, Rider WD, Poon P. Radiation pneumonitis: experience following a large single dose of radiation. *J Radiat Oncol Biol Phys* 1978;4(11–12):931–936.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=721655&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
23. British Medical Journal Editorial: Pathological fracture due to bone metastasis. *Br Med J* 1981;283:748.
24. Galasko CS. The management of skeletal metastases. *Journal of the Royal College of Surgeons of Edinburgh* 1980;25(3):144–161.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6452521&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
25. Ford HT, Yarnold JR. Radiation therapy – pain relief and recalcification. In: Stoll B A, Parbhoo S (eds)

- Bone metastasis: monitoring and treatment*. 1983 Raven Press, New York, USA, pp. 343–354.
26. Dearnaley DP, Bayly RJ, A'Hern RP, Gadd J, Zivanovic MM, Lewington VJ. Palliation of bone metastases in prostate cancer. Hemibody irradiation or Strontium-89. *Clin Oncol* 1992;4(2):101–107. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1372817&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 27. Kraeber-Bodere F, Campion L, Rousseau C, Bourdin S, Chatal JF, Resche I. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med* 2000;27(10):1487–1493. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11083537&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 28. Olson KB, Pienta KJ. Pain management in patients with advanced prostate cancer. *Oncology (Williston Park)* 1999 ;13(11):1537–1549; discussion 1549–1550 passim. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10581602&dopt=Abstract
 29. Hoy AM, Lucas CF. Radiotherapy, Chemotherapy and Hormone Therapy: Treatment for Pain In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of Pain, third edition*, 1994 Churchill Livingstone, Edinburgh, UK.
 30. Kramer JA. Spinal cord compression in malignancy. *Palliat Med* 1992;6:202–211.
 31. Borgelt BB, Gelber R, Brady LW, Griffin T, Hendrickson FR. The palliation of hepatic metastases: results of the Radiation Therapy Oncology Group pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(5):587–591. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6168623&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
 32. Thompson IM, Zeidman EJ, Rodriguez FR. Sudden death due to disease flare with luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy for carcinoma of the prostate. *J Urol* 1990;144(6):1479–1480. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2122011&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 33. Chrisp P, Sorkin EM. Leuprorelin. A review of its pharmacology and therapeutic use in prostatic disorders. *Drugs and Aging* 1991;1(6):487–509. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1794035&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 34. Goldspiel BR, Kohler DR. Goserelin acetate implant: a depot luteinizing hormone-releasing hormone analog for advanced prostate cancer. *DICP* 1991;25(7–8):796–804. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1835221&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 35. Crawford ED, Nabors W. Hormone therapy of advanced prostate cancer: where we stand today. *Oncology (Williston Park)* 1991;5(1):21–30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1828686&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 36. Eberlein TJ. Gynecomastia. In: Harris J R, Hellman S, Henderson I C, Kinne D (eds) *Breast diseases, 2nd ed*. 1991 Lippincott, Philadelphia, USA, pp. 46–50.
 37. Delaere KP, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991;18(5):13–18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1948117&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 38. Goldenberg SL, Bruchofsky N. Use of cyproterone acetate in prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1991;18(1):111–122. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1825143&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 39. Neumann F, Kalmus J. Cyproterone acetate in the treatment of sexual disorders: pharmacological base and clinical experience. *Exp Clin Endocrinol* 1991;98(2):71–80. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1838080&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 40. Ramamurthy L, Cooper RA. Metastatic carcinoma to the male breast. *Br J Radiol* 1991;64(759):277–278. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2021802&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 41. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer Pain: Principles of Assessment and Syndromes In: Wall PD, Melzack R (eds) *Textbook of Pain, third edition*, 1994 Churchill Livingstone, Edinburgh, UK.

42. National Committee on Cancer Care Workgroup on Prostate Cancer. Treatment of Metastatic Prostate Cancer (M1) In: Ministry of Health (Singapore): *Prostate cancer 2000*, National Guideline Clearinghouse (withdrawn).
43. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of pain in patients with cancer. A national clinical guideline 2000.
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/44/index.html>
44. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria(tm) for bone metastases In: American College of Radiology: *ACR Appropriateness Criteria(tm) for metastatic bone disease*, 1996 (revised 2003), National Guideline Clearinghouse.
http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=5911&nbr=003897&string=ACR+AND+appropriateness+AND+criteria
45. Cancer Care Ontario (CCO). Use of strontium-89 in patients with endocrine-refractory carcinoma of the prostate metastatic to bone, 1997 (updated online 2001), National Guideline Clearinghouse.
<http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc3-6f.pdf>
46. Schröder FH. Hormonal Therapy of Prostate Cancer In: Walsh, Retik, Vaughan, Wein (eds), Kavoussi, Novick, Partin, Peters (associate eds): *Campell's Urology, 8th edition*, Vol. 4, pp. 3182-3208.
47. Eisenberger MA. Chemotherapy for Hormone-Resistant Prostate Cancer In: Walsh, Retik, Vaughan, Wein (eds), Kavoussi, Novick, Partin, Peters (associate eds): *Campell's Urology, 8th edition*, Vol. 4, pp. 3209-3226.
48. Smith MR. Zoledronic acid to prevent skeletal complications in cancer: corroborating the evidence. *Cancer Treat Rev.* 2005;31(3):19-25. Epub 2005 Oct 14.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16229955&query_hl=36&itool=pubmed_docsum
49. Michaelson MD, Smith MR. Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *J Clin Oncol* 2005 10;23(32):8219-8224.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16278476&query_hl=40&itool=pubmed_docsum
50. Polascik TJ, Given RW, Metzger C, Julian SR, Vestal JC, Karlin GS, Barkley CS, Bilhartz DL, McWhorter LT, Lacerna LV. Open-label trial evaluating the safety and efficacy of zoledronic acid in preventing bone loss in patients with hormone-sensitive prostate cancer and bone metastases. *Urology* 2005;66(5):1054-1059.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16286123&query_hl=43&itool=pubmed_docsum
51. Fulfaro F, Leto G, Badalamenti G, Arcara C, Cicero G, Valerio MR, Di Fede G, Russo A, Vitale A, Rini GB, Casuccio A, Intrivici C, Gebbia N. The use of zoledronic acid in patients with bone metastases from prostate carcinoma: effect on analgesic response and bone metabolism biomarkers. *J Chemother* 2005;17(5):555-559.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16323446&query_hl=45&itool=pubmed_docsum

2.4 Transizyonel hücreli karsinom hastalarında ağrı yönetimi

2.4.1 Klinik görünüm

Ürotelyal kanser erkeklerde dördüncü ve kadınlarda dokuzuncu en yaygın kanserdir (1). Mesane ve üst idrar yolunda en sık görülen kanserse transizyonel hücreli karsinomdur (THK). Daha çok toplayıcı sistemden (kaliks, renal pelvis ve üreter) değil mesaneden kaynaklanır. Ağrı açısından bakıldığında THK ile ürotelyal malign tümörlerin diğer histolojik tipleri arasında ayırım yapmak olanaksızdır. Mesane karsinomunda ağrı hastalığın doğal gelişim sürecinde görülebilir – en erken irritatif semptomlarla birlikte yanıcı ağrı veya ileri evre hastalıkta komşu dokuların bölgesel invazyonu veya metastatik organ invazyonuna bağlı ağrı.

Renal toplayıcı sistemin THK'si tüm böbrek tümörlerinin %5-10'unu ve tüm idrar yolları THK'nin %5'ini oluşturur (2). Üreter THK'si tüm THK'lerin sadece %3'ünden sorumludur (3). Üst idrar yolları THK'sinde ağrı olgularının yaklaşık %30'unda ilk semptomdur.

Tümöre bağlı ağrının kaynağı

Mesane THK'si

- Üretral açıklık yakınındaki mesane tümörlerinin büyümesine bağlı üst idrar yolu obstrüksiyonu
- Bölgesel olarak ileri evre bir tümörün (pelvis duvarı, sinir kökleri, barsak, rektum gibi diğer organlar) etrafındaki alanı sarması
- Kemik metastazları

- Yumuşak doku metastazları (nadiren ağrı verici)
- Üst idrar yolu THK'si
- Üst idrar yolu obstrüksiyonu (olguların yaklaşık %30'unda başvuru semptomu)
 - Kan pıhtısına bağlı akut obstrüksiyon
 - Bölgesel olarak ileri evre bir tümörün (posterior karın duvarı, sinir kökleri, parasipinal kaslar, barsak, dalak, karaciğer gibi diğer organlar) etrafındaki alanı sarması
 - Kemik metastazları
 - Yumuşak doku metastazları (nadiren ağrı verici).

2.4.2 Bölgesel yetersizliğe bağlı ağrı

Mesane THK'si

Tümör infiltrasyonu tarafından üretral açıklığın tıkanması, üretral gerginliğe bağlı hidronefroza ve yan tarafta ağrıya yol açabilir (visseral ağrı). Tümörün transüretral rezeksiyonu üretral obstrüksiyonun giderilmesinde genellikle etkindir. Diğer koşullarda hidronefroz geçici veya kalıcı perkütan nefrostomiyle tedavi edilir.

Bölgesel ileri evre hastalıkta yakın yumuşak doku ve komşu organlara infiltrasyon, pelvik sinirlere infiltrasyon sonucu ortaya çıkan akut yanıcı ağrıyı belirler (nöropatik ağrı). Bu ağrı bazen alt ekstremitelere yayılan uyuşma veya motor defisitlerle ilişkili olabilir. Tümör komşu organlara yayıldığında – ince barsak, rektum- bu organlarda tıkanıklık ve içi boş organların gerginliğine bağlı visseral ağrı görülebilir. Buna ek olarak, büyüyen mesane tümörü mesane çıkımını tamamen tıkayarak, mesane gerginliğine bağlı hipogastrik karın ağrısına neden olabilir. Lenfadenopatiye bağlı lenf damarlarında tıkanıklık alt ekstremitelerde kas fasyasının gerilmesine bağlı ağrılı lenf ödemeine yol açabilir (somatik ağrı).

İnfiltrate ve ileri evre mesane kanseri sistektomisi – radikal sistektomi veya kitle azaltıcı (debulking) sistektomi – ve üriner diversiyonla çevre dokuları saran neoplastik kitlenin uzaklaştırılması ağrı üzerine pozitif etkide bulunur. Bazı durumlarda etkilenmiş olan barsağın çıkarılması gibi cerrahi bölge genişletilebilir. Palyatif cerrahi oklüzif barsak sendromlarında gerekli olabilir (4).

İleri evre hastalığı olan hastaların %40-75'inde kemoterapinin bazı etkileri vardır (mesane kanseri kılavuzuna bakınız). Kemoterapi, neoplastik kitleyi azaltma yoluyla yanıt veren hastalarda ağrıyı giderebilir (5-9) (kanıt düzeyi:1a).

Radyoterapi bölgesel ilerlemeye bağlı pelvik ağrıyı kontrol edebilir. Hedef hacim üzerine 40-45 Gy kullanılarak uygulanan RT bölgesel ağrılı semptomları azaltabilir, ancak aynı zamanda irritatif mesane semptomlarının kötüleşmesine ve prokt gelişimine neden olabilir (10) (kanıt düzeyi: 2b).

Üst idrar yolu THK'si

Bölgesel olarak ileri evre birincil tümörler (örn., posterior karın duvarının, sinir köklerinin, paraspinöz kasların, barsak, dalak, karaciğer gibi diğer organların invazyonu) genellikle cerrahiyle kontrol altına alınırlar. Bazı durumlarda etkilenmiş olan barsak, dalak veya karın duvarı kaslarının çıkarılması dahil cerrahi bölge genişletilebilir. Kemoterapinin değeri açısından üst idrar yolu THK'si ve mesane için aynı görüş ve düşünceler geçerlidir.

2.4.3 Metastaza bağlı ağrı

İleri evre mesane veya üst idrar yolu THK'sinde sıklıkla kemiğe hematojen metastaz görülür. Kemoterapinin sadece kemik metastazına özgü etkisine ilişkin yayımlanmış veri bulunmamaktadır. Kemik metastazlarında radyoterapinin palyatif analjezik rolü vardır. On fraksiyonda 30-35 Gy'lik dozlar uygulandığında, olguların %80-90'ında eğer ağrıyı gideremezse hızla azaltmıştır (10) (kanıt düzeyi: 2b). Aynı zamanda diffüz kemik metastazlarında yarım vücut ışınlanması da kullanılabilir (10). Transizyonel hücreli karsinomda kemik metastazının radyoizotop tedavisine ilişkin özgül çalışma bulunmamaktadır.

Ortopedik cerrahi patolojik kırıkları tespit edebilir (4). Nörocerrahi omuriliğin kompresyonundan kaynaklanan ağrının hafifletilmesinde rolü oynayabilir.

2.4.4 KAYNAKLAR

1. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer Statistics, 1995. CA Cancer J Clin 1995;45(1):8-30. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7528632&dopt=Abstract&itool=iconfft
2. Fraley EE. Cancer of the renal pelvis. In: *Genitourinary cancer*. Skinner DG, De Kernion JB (eds). W.B. Saunders: Philadelphia, USA, 1978: p. 134.
3. Huben RP, Mounzer AM, Murphy GP. Tumor grade and stage as prognostic variables in upper tract urothelial tumors. Cancer 1988;62(9):2016-2020.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3167813&dopt=Abstract&itool=iconabstr
4. Mount BM, Scott JF. Palliative care of the patients with terminal cancer. In: *Diagnosis and management of genitourinary cancer*. Skinner DG, Lieskovsky G (eds.). W.B. Saunders : Philadelphia, USA, 1988; pp. 842–863.
 5. Ricci S, Galli L, Chioni A, Iannopolo M, Antonuzzo A, Francesca F, Vocaturo V, Selli C, Orlandini C, Conte P. Gemcitabine plus epirubicine in patients with advanced urothelial carcinoma not eligible for platinum-based regimens. *Cancer* 2002;95(7):1444–1450.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12237912&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 6. Sternberg C, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Geller N, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED, Bander N et al. Methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. Efficacy and patterns of response and relapse. *Cancer* 1989 Dec 15;64(12):2448–2458.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2819654&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 7. Loehrer PJ, Einhorn LH, Elson P, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA et al. A randomized comparison of cisplatin alone or combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol* 1992;10(7):1066–1073.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1607913&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 8. Logothetis C, Dexeus F, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol* 1990;8(6):1050–1055.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2189954&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 9. Von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomised, multinational, multicenter, Phase III study. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3068–3077.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11001674&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 10. Friedland J. Local and systemic radiation for palliation of metastatic disease. *Urol Clin North Am* 1999;26(2):391–402.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10361561&dopt=Abstract&itool=iconabstr

2.5 Böbrek hücreli karsinom hastalarında ağrı yönetimi

2.5.1 Klinik görünüm

Böbrek hücreli karsinom tanısı çoğunlukla tesadüfen konulur. Tümör çevre alanları sarmadıkça veya kanama ve ardından pıhtı oluşumuna neden olarak, idrar çıkışını tıkamadıkça ağrı beklenmez. Hastaların %20-30'u metastatik hastalıkla başvurur ve ilk olarak bölgesel böbrek tümörüyle başvuran hastaların %30'unda izlem sırasında metastaz gelişir. Bu demektir ki, tüm böbrek hücreli karsinom hastalarının %50-60'ında metastaz gelişir ve bu hastalar başlıca ağrı olmak üzere, tüm semptomlar nedeniyle tedavi edilmelidir. Böbrek hücreli karsinom çoğunlukla akciğer, kemik, beyin, karaciğer ve eş taraflı veya karşı taraflı böbreküstü bezine yayılır. Metastazlı hastaların 2 yıllık sağkalım oranı maksimum %20'dir ve bu oran palyatif tedavide dikkate alınmalıdır.

Tümörle ilişkili ağrının kaynağı

- Bölgesel olarak ileri evre bir tümörün (posterior arkın duvarı, sinir kökleri, paraspinöz kaslar, barsak, dalak, karaciğer gibi diğer organlar) etrafındaki alanı sarması
- Kanama ve ardından pıhtı oluşumuna bağlı üst idrar yolu obstrüksiyonu
- Kemik metastazları
- Yumuşak doku metastazları (nadiren ağrı verici)

2.5.2 Bölgesel yetersizliğe bağlı ağrı

Metastaz olmadan, bölgesel olarak ileri evre bir tümörün (posterior arkin duvarı, sinir kökleri, paraspinöz kaslar, barsak, dalak, karaciğer gibi diğer organlar) çevre alanları sardığı hastalar genellikle ağrıyla başvurur. Bu tip tümör sadece cerrahi girişimle kontrol altına alınabilir. Bazı durumlarda etkilenmiş olan barsak, dalak veya karın duvarı kaslarının çıkarılması dahil cerrahi bölge genişletilebilir. Adjuvan immunoterapi veya radyoterapinin tekrarlama açısından kanıtlanmış yararı bulunmamaktadır.

Palyatif nefrektomi, metastatik hastalık durumlarında bile, kanama, ağrı veya paraneoplastik sendromlar gibi şiddetli semptomların kontrolünde (IUK) endikedir. Ancak, bu semptomları hangi sıklıkla kontrol altına alındığı açık değildir ve palyatif durumlarda nefrektomi ve tümör anjiyo-infarktı gibi diğer tedavilerin etkinliğini karşılaştıran yayımlanmış veri bulunmamaktadır.

Yumuşak doku radyoterapisinin ağrı ve tümör kontrolüne ilişkin kanıtlanmış yararı bulunmamaktadır. Standart preoperatif (30 Gy) veya postoperatif radyasyon tedavisinin sağkalım yararı yoktur ve bölgesel ilerlemeyi yavaşlatma konusunda tartışmalıdır (1).

EORTC çalışma 30947 metastatik hastalıkta, palyatif nefrektomiyle birlikte immunoterapinin tek başına immunoterapiye (interferon-alfa) göre sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (medyan sağkalım 17 aya karşılık 7 ay) (2) (kanıt düzeyi: 2b). Immunoterapinin özel bir ağrı giderici etkisi yoktur.

Metastatik olmayan tümörde kanama ve ardından pıhtı oluşumuna bağlı *üst idrar yolu obstrüksiyonu* radikal nefrektomiyle etkin biçimde tedavi edilir (IUK). Eğer hasta cerrahi girişim için fiziksel olarak uygunsa, bu işlem yaşam kalitesini yükseltmek için uygulanmalıdır, örneğin metastatik tümörde palyatif nefrektomi (IUK).

Palyatif durumlarda kanama ve ağrının giderilmesi açısından tümör anjiyo-infarktı gibi alternatif tedavilere ilişkin yayımlanmış veri bulunmamaktadır.

Hasta büyük cerrahi girişim için uygun olmadığında, DSÖ kılavuzuna göre analjezik tedaviye ve/veya palyatif idrar yolu drenajına baş vurulmalıdır.

2.5.3 Metastaza bağlı ağrı

Kemik metastazı olan hastalarda yaşam beklentisi (30 ay) visseral metastazı bulunanlara (11.6 ay) göre daha uzundur (3).

Tamamen alınabilecek soliter metastazlar, kontrol edilemeyen kemik ağrısı, patolojik kırık oluşumu yakın veya bu tip kırıklar kemik metastazı cerrahisi için endikedir. Aşırı yumuşak doku yayılımı ve şiddetli ağrıyla birlikte görülen kemik metastazlarında yaşam kalitesini belirli bir düzeyde devam ettirmek amacıyla kimi durumlarda bacak veya kol amputasyonu gerekebilir. Kemik metastazlarının cerrahisiyle hastaların %89-91'inde anlamlı ölçüde ağrı azalması sağlanmıştır (4-6) (kanıt düzeyi: 2b/3). Ek olarak, cerrahi girişim patolojik kırıkları ve omurilik kompresyonunu önler ve sağkalımı önemli derecede etkiler.

Kemik metastazlarının preoperatif embolizasyonu veya tek başına embolizasyon hipervasküler kemik metastazlarında ağrının giderilmesini sağlar (7,8) (kanıt düzeyi: 3).

Ağrılı kemik metastazlarının hafiflemesi için uygulanan yüksek doz radyasyon tedavisinin tüm böbrek kanseri hastalarının %50-70'inde (9-11) (kanıt düzeyi: 3) ve genelde kemik metastazlarının %67'sinde (kanıt düzeyi: 2b) etkili olduğu gösterilmiştir. Sağkalım üzerine etkisi yoktur.

Küçük çalışmalarda radyonüklid tedavinin, örn. Sr-89 tedavisi, böbrek hücreli karsinomdan kaynaklanan kemik metastazlarında iyi bir ağrı giderici olduğu gözlenmiştir (13) (kanıt düzeyi: 3). Ancak uzun dönem ağrı giderici etkisine ilişkin büyük prospektif çalışmalar yoktur.

Kemik metastazları immunoterapiye çok düşük yanıt verirler ve bu tedavinin ağrı giderici olarak kanıtlanmış yararı yoktur. Hormon tedavisinin veya kemoterapinin sonuçları çok daha az etkileyicidir ve bu nedenle ağrı kontrolünde katkıları yoktur.

Yumuşak doku metastazlarının tedavisi bölgesel olarak ileri evre hastalığın tedavisine benzer biçimde uygulanır. Yumuşak doku radyoterapisinin ağrı açısından kanıtlanmış yararı bulunmamaktadır ve bölgesel ilerlemeyi yavaşlatma konusunda tartışmalıdır (1).

Tek başına immunoterapi %15-27 oranında genel yanıt sağlar (14). Kemoterapiyle (IL-2 + interferon-alfa + 5- fluorourasil) birlikte immunoterapi hastaların yaklaşık %46'sında kısmi tümör yanıtı ve maksimum %15'inde tam yanıt sağlayan en etkin immunoterapidir. Ancak, bu yanıt oranları hemen hemen sadece akciğer ve lenf düğümü metastazlarında görülmüştür (15). Yumuşak doku metastazlarına bağlı ağrı büyük olasılıkla tümör yanıtına benzer bir davranış sergiler, ama ağrının immunoterapiyle kontrolüne ilişkin veri bulunmamaktadır.

Hormon tedavisinin sağkalım veya ağrı giderici açıdan kanıtlanmış yararı bulunmamaktadır.

2.5.4 KAYNAKLAR

1. Van de Werf-Messing B. Proceedings: Carcinoma of the kidney. Cancer 1973;32(5):1056-1061. http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4757899&dopt=Abstract
2. Mickisch GA, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R; European Organisation for Research and

- Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alpha-based immunotherapy compared with interferon alpha alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966-970.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11583750&dopt=Abstract&itool=iconabstr
3. Bohnenkamp B, Romberg W, Sonnentag W, Feldmann U. [Prognosis of metastatic renal cell carcinoma related to the pattern of metastasis.] *J Cancer Res Clin Oncol* 1980;96(1):105-114. [German]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7358767&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 4. Smith EM, Kursh ED, Makley J, Resnick MI. Treatment of osseous metastases secondary to renal cell carcinoma. *J Urol* 1992;148(3):784-787.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1512825&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 5. Kollender Y, Bickels J, Price WM, Kellar KL, Chen J, Merimsky O, Meller I, Malawer MM. Metastatic renal cell carcinoma of bone: Indications and technique of surgical intervention. *J Urol* 2000;164(5):1505-1508.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11025692&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 6. Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg* 2001;94 (Suppl 1):18-24.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11147860&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 7. Gorich J, Solymosi L, Hasan I, Sittke H, Majdali R, Reiser M. [Embolization of bone metastases.] *Radiologe* 1995;35(1):55-59. [German]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7534427&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 8. Layalle I, Flandroy P, Trotteur G, Dondelinger RF. Arterial embolization of bone metastases: is it worthwhile? *J Belge Radiol* 1998;81(5):223-225.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9880954&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 9. Halperin EC, Harisiadis L. The role of radiation therapy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 1983;51(4):614-617.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6185207&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 10. Onufrey V, Mohiuddin M. Radiation therapy in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1985;11(11):2007-2009.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2414257&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 11. Forman JD. The role of radiation therapy in the management of carcinoma of the kidney. *Sem Urol* 1989;7(3):195-198.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2481333&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
 12. Chow E, Wong R, Hruby G, Connolly R, Franssen E, Fung KW, Andersson L, Schueller T, Stefaniuk K, Szumacher E, Hayter C, Pope J, Holden L, Loblaw A, Finkelstein J, Danjoux C. Prospective patientbased assessment of effectiveness of palliative radiotherapy for bone metastases. *Radiother Oncol* 2001; 61(1):77-82.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11578732&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 13. Kloiber R, Molnar CP, Barnes M. Sr-89 therapy for metastatic bone disease: scintigraphic and radiographic follow-up. *Radiology* 1987;163(3):719-723.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3575721&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 14. Figlin RA. Renal cell carcinoma: management of advanced disease. *J Urol* 1999;161(2):381-386.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9915408&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 15. Kankuri M, Pelliniemi TT, Pyrhonen S, Nikkanen V, Helenius H, Salminen E. Feasibility of prolonged use

of interferon-alpha in metastatic kidney carcinoma: a phase II study. Cancer 2001;92(4):761-767.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11550145&dopt=Abstract&itool=iconabstr

2.6 Adrenal karsinom hastalarında ağrı yönetimi

Adrenal karsinom nadir bir hastalıktır ve kötü bir prognoza sahiptir. Çapı 5cm'den büyük işlevsiz adrenal lezyonların malignite olasılığı yüksek olduğundan alınmalıdır (1).

2.6.1 Malign feokromositoma

Feokromositoma, adrenal medulla hücrelerinin çoğunluğunu oluşturan ve aynı zamanda aort yakınındaki paraganglion ve daha az oranda sempatik sinir sistemi ganglionunda bulunan kromaffin hücrelerinden (feokromasitleri) kaynaklanır (2). Bu hastalık, doğru olarak tanı konulduğunda ve tedavi edildiğinde metastaz yoksa iyileştirilebilir.

BT taraması veya MRG %94-100 oranında en yüksek hassasiyetle tümörü belirleyebilir.

¹³¹J-MIBG (¹³¹J-metaiodobenzilguanidin) taraması hastaların yaklaşık %87'sinde pozitifdir (3).

Metastaz olduğunda, siklofosamid, vinkristin ve dakarbazinle kemoterapinin etkisi çok azdır (4) (kanıt düzeyi: 2b), ama terapötik dozlarda ¹³¹J-MIBG (33GBq = 900 mCi) bir ölçüde yanıt oluşturabilir (5,6) (kanıt düzeyi: 2b). Hormon yanıt oranı %50 olarak tanımlanmıştır. Metastatik feokromositomada ¹³¹J-MIBG'nin ağrı giderici etkisine ilişkin özgül bir yayın bulunmamaktadır, ama en azından hormon yanıt düzeyine benzer bir yanıt oranı beklenmelidir.

Malign feokromositomalar radyasyona dirençlidir. Radyasyon tedavisinin kısmi düzelme sağladığı bazı olgular da yer almaktadır (7) (kanıt düzeyi: 3). Radyasyonun kemik veya yumuşak doku metastazlarında ağrı giderici etkisine ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Ağrının tedavisi

- Metastaza bağlı yumuşak doku ve/veya kemik ağrısı, eğer ¹³¹J-MIBG feokromositoma tutunursa, en iyi bu radyonüklidin terapötik dozlarıyla tedavi edilir (8) (kanıt düzeyi: 2b). Metastatik feokromositomada kemoterapi veya radyoterapinin ağrı giderici etkisine ilişkin yayın bulunmamaktadır.
- Ağrının ilaçlar ve diğerleriyle semptomatik tedavisi 2. Bölüm'e göre yapılmalıdır.

2.6.2 Adrenokortikal karsinomlar

Adrenal korteks karsinomları bölgesel ve kan yoluyla yayılan oldukça malign tümörlerdir. Her türlü tedavi yönteminin başvurulduğu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %25-43'tür. Uzak metastazı olan hastaların ortalama sağkalım süresi sadece 4 aydır (9). Bir otopsi çalışması akciğere (%60), karaciğere (%50), lenf düğümlerine (%48), kemiğe (%24) ve plevra/kalbe (%10) metastaz yaptığını göstermiştir (10). Buna ek olarak, bu tümörler doğrudan komşu yapılara ve özellikle böbreğe uzanırlar.

Kemoterapinin etkinliği düşüktür. En etkin ilaç bir adrenolitik ilaç olan mitotandır. Tümör yanıt oranı %25-35'dir (9,11) (kanıt düzeyi: 2a). Eğer kemoterapiyle sağkalım süresinde uzama olmuşsa bu kanıtlanmamıştır.

Radyasyon tedavisi sadece hastalığın hafiflemesi ve ağrı yönetimi için yararlıdır (12) (kanıt düzeyi: 2b).

Kaynağına bağlı olarak ağrının tedavisi

- Batın semptomları, tümörle birlikte ilk görülen tipik semptomlardır. Tedavi, komşu yapıların rezeksiyonuyla birlikte bölgesel lenf düğümlerinin rezeksiyonunu da içerebilen tüm lezyonu çıkarma girişimiyle birincil tümörün cerrahiyle alınmasıdır.
- Bölgesel semptomlara neden olan yumuşak doku ve/veya kemik metastazları radyoterapiyle tedavi edilebilir (8,12). Metastatik adrenokortikal karsinomlarda kemoterapi veya radyoterapinin ağrı giderici etkisine ilişkin yayın bulunmamaktadır.
- Ağrının ilaçlar ve diğerleriyle semptomatik tedavisi 2. Bölüm'e göre yapılmalıdır.

2.6.3. KAYNAKLAR

1. Cerfolio RJ, Vaughan ED Jr, Brennan TG Jr, Hirvela ER. Accuracy of computed tomography in predicting adrenal tumor size. Surg Gynecol Obstet 1993;176(4):307-309.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8460403&dopt=Abstract&itool=iconabstr
2. Goldfien A. Pheochromocytoma - diagnosis and management. Clin Endocr Metab 1991;10:606.
3. Lucon AM, Pereira MAA, Mendonca BB, Halpern A, Wajchenbeg BL, Arap S. Pheochromocytoma: Study of 50 cases. J Urol 1997;157(4):1208-1212.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9120903&dopt=Abstract&itool=iconabstr

- [Abstract&itool=iconabstr](#)
4. Schlumberger M, Gicquel C, Lumbroso J, Tenenbaum F, Comoy E, Bosq J, Fonseca E, Ghillani PP, Aubert B, Travagli JP, et al. Malignant pheochromocytoma: clinical, biological, histologic and therapeutic data in a series of 20 patients with distant metastases. J Endocr Invest 1992;15(9):631-642.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1479146&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 5. Mornex R, Badet C, Peyrin L. Malignant pheochromocytoma: a series of 14 cases observed between 1966 and 1990. J Endocr Invest 1992;15(9):643-649.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1479147&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 6. Proye C, Vix M, Goropoulos A, Kerlo P, Lecomte-Houcke M. High incidence of malignant pheochromocytoma in a surgical unit: 26 cases out of 100 patients operated from 1971 to 1991. J Endocrinol Invest 1992;15(9):651-663.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1479148&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 7. Yu L, Fleckman AM, Chadha M, Sacks E, Levetan C, Vikram B. Radiation therapy of metastatic pheochromocytoma: case report and review of the literature. Am J Clin Oncol 1996;19(4):389-393.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8677912&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 8. Kopf D, Goretzki PE, Lehnert H. Clinical management of malignant adrenal tumors. J Cancer Res Clin Oncol 2001;127(3):143-155.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11260859&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 9. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. Cancer 1993;72(11):3145-3155.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8242539&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 10. Didolkar MS, Berscher RA, Elias EG, Moore RH. Natural history of adrenal cortical carcinoma: a clinicopathologic study of 42 patients. Cancer 1981;47(9):2153-2161.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7226109&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 11. Bukowski RM, Wolfe M, Levine HS, Crawford DE, Stephens RL, Gaynor E, Harker WG. Phase II trial of mitotane and cisplatin in patients with adrenal carcinoma: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1993;11(1):161-165.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8418229&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 12. Percarpio GT, Knowlton AH. Radiation therapy of adrenal cortical carcinoma. Acta Radiol Ther Phys Biol 1976;15(4):288-292.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=62490&dopt=Abstract&itool=iconabstr

2.7. Penis kanserinde ağrının yönetimi

2.7.1 Klinik görünüm

Penis kanseri Avrupa'da oldukça nadir görülen bir hastalıktır; insidansı yılda 2/100,000 erkekten düşüktür; erkeklerde görülen tüm kanserlerin %1'inden düşüktür. Yaşlı erkeklerin hastalığıdır ve insidansı yaklaşık 60 yaşında yükselmeye başlar ve yaklaşık 80 yaşında en üst düzeye ulaşır. Genellikle, birçok olguda penis başında (%48) ve sünnet derisinde (%21) oluşan penis lezyonları penis kanserinin varlığına ilişkin hastayı uyandır. Penis kanseri olan hastalar tıbbi yardımı ertelerler (utanç, suçluluk, korku, bilgisizlik ve ihmal). Penisin her gün gözlemlendiği ve ele alındığı düşünüldüğünde bu inkarın düzeyi önemlidir. Ağrı bölgesel tümörün yayılımıyla orantılı olarak gelişmez ve genellikle bir başvuru yakınması değildir (1).

Metastatik hastalığın tedavisine ilişkin bugüne kadar bir görüş birliğine varılmamıştır ve penis karsinomu ve kanserin neden olduğu ağrının bir arada incelendiği çok az sayıda istatistiksel olarak anlamlı kontrollü çalışma bulunmaktadır. Prostat karsinomunda ağrı yönetimi amacıyla kullanılan ilkeler burada da geçerlidir; ancak, aşağıdaki konular da dikkate alınmalıdır:

Ağrı hem erken hem de ileri evre penis kanserinde oluşabilir. Erken evrelerde, işeme disfonksiyonu (subvezikal obstrüksiyon) akut ağrıya neden olabilir; detayları PKa'da mesane çıkım obstrüksiyonunun

yönetimini konu alan 4. Bölüm’de verilmiştir. Hastalığın ileri evrelerinde ağrı genellikle metastaz veya lenf düğümünün dahil olmasıyla görülür. İnguinal lenf düğümünün dahil olması önemli bir rol oynar. Penis kanserinde pozitif lenf düğümleri oldukça yaygındır; en sık inguinal veya pelvik lenf düğümleri etkilenir. Pozitif düğümler olguların yaklaşık %50’sinde bulunabilir ve sistemik lenadenektomi bu hastaların yaklaşık %50’sinde başarılı sonuç verir. İnguinal ve ilioinguinal lenfadenektomiden sonra görülen olası komplikasyonlar arasında, en sık skrotum ve alt ekstremitelerde kalıcı ve ağır lenf ödemi yer alır.

Ağrı aşağıdakilerden herhangi biri sonucunda meydana gelebilir:

- Tümör kitlesi veya içi boş organ infiltrasyonunun oluşturduğu bölgesel basınç.
- Skrotum ve alt ekstremitelerin lenf ödemi.

2.7.2 Bölgesel yetersizliğe bağlı ağrı

Yumuşak doku ve içi boş organ yayılımı

Mesane çıkışı ve üreter obstrüksiyonu “prostat kansinomu” bölümünde (bölüm 2.3.2.1) detaylı olarak açıklanan biçimde tedavi edilir.

Lenf ödemi

Çok büyük inguinal tümör kitlesi olan hastalarda veya lenf düğümü diseksiyonundan sonra inguinal dokunun skarlaşma evresinde olanlarda alt ekstremitelerde lenf ödeminin çok sık rastlanır. Bu, hem inguinal hem de iliyak lenf düğümlerinin dahil olduğu olgularda daha da yaygındır. Lenf ödeminin tedavisinde fizyatrik tekniklere (sargı, basınç çorapları veya pnömatik pompa cihazlarının kullanımı) başvurulur. Ortez kullanımı ağrı veren veya zayıflamış yapıları immobilize eder ve destek sağlar. Ağırılık veya ambulasyonla ağrısı artan hastalarda da yardımcı cihazlar kullanışlı olabilir.

2.7.3 Metastaza bağlı ağrı

Ağrının giderilmesi için antikanser tedavi

Ağrı yönetiminin ilk basamağı antitümör tedaviyi gerektirir: genellikle cerrahi (parsiyel veya total penektomi veya emaskülasyon ve lenfadenektomi), radyoterapi (çok etkin değil, ama hafifletme amaçlı) ve komoterapi. Eğer bu başarısız veya gerçekleştirilmesi olanaksızsa, ikinci basamak olarak sistemik analjezik farmakoterapi uygulanır (DSÖ merdiveni). Penis kansinomlarına çok nadir rastlandığından, kemoterapiyle birlikte cerrahi veya radyoterapinin uygulandığı tedavi yaklaşımlarına ilişkin deneyim çok sınırlıdır (1) (penis kanseri kılavuzuna da bakınız)

2.7.4 Yorumlar

Günümüzde metastatik penis kansinomunun tedavisine ilişkin kesin veya üniversal olarak kabul edilmiş ağrı yönetimi önerileri bulunmamaktadır. Bugüne kadar, tedavinin doğası hep deneysel akmıştır; daha iyi belgelenmiş stratejiler istendiğinde diğer kanser tedavi rejimlerine ilişkin bulgular uyarlanmalıdır. Diğerlerinde olduğu gibi, metastazların ve dahil olan organların tedavisine ilişkin uygun olan kılavuzlar dikkate alınmalıdır (Bölüm 2)

2.7.5. KAYNAKLAR

1. Lynch DF Jr, Pettaway CA. Tumours of the Penis. In: Walsh, Retik, Vaughan, Wein (eds), Kavoussi, Novick, Partin, Peters (associate eds): *Campbell’s Urology, 8th Edition*, Vol. 4, pp. 2945-2982.

2.8. Testis kanseri hastalarında ağrı yönetimi

2.8.1 Klinik görünüm

Testis kanseri genellikle erkeklerde otuzlu kırklı yaşlarda görülür. Temelde intraskrotal kitle tanıya neden olur. Hastaların yaklaşık %20’si skrotal veya inguinal ağrıyla başvurur ve bu ağrı orşiyektomi sonrasında kaybolur. Hastaların sadece %11’i yan arka ağrı yakınmasıyla başvurur (1). Kemik metastazına bağlı ağrılı birincil ileri evre tümör oldukça nadirdir, ilk başvuruda hastaların sadece %3’ünde görülür (2) ve kemoterapi ve adjuvan analjeziklerle tedavi edilmelidir.

2.8.2 Bölgesel yetersizliğe bağlı ağrı

Skrotal kitlenin neden olduğu bölgesel ağrı orşiyektomiyle etkin biçimde tedavi edilir.

2.8.3 Metastaza bağlı ağrı

- Retroperitoneal lenfadenopatiye bağlı sırt veya yan ağrısı kemoterapi atında kitlenin azalmasıyla yavaş yavaş kaybolur (kanıt düzeyi: 2b) (testis kanseri kılavuzuna bakınız). Geçici analjezikler önerilir (bu kılavuzların 2. Bölümü)
- Retroperitoneal lenf düğümü metastazları üreterin obstrüksiyonuna da neden olabilir ve sırt veya yan ağrılı semptomatik hidronefroza ve ateşe yol açabilir. Tedavi seçeneği üretral stent veya perkütan nefrostomi yerleştirerek yürütölen acil hidronefroz tedavisidir.
- Kemik metastazına bağlı kemik ağrısı çok nadirdir ve daha çok birincil ileri evre hastalığı olan ve kemoterapiden sonra tekrarlama görölen hastalarda gelişir (2,3). Kemoterapi veya ikinci basamak kemoterapiyle tedavi edilebilir (testis kanseri kılavuzuna bakınız). Tekrarlama ve daha ileri kemoterapi sınırlamalarında radyoterapi uygulamasına ilişkin yayın bulunmamaktadır.
- Vertebral metastazların neden olduğu omurilik kompresyonuna bağlı sırt ağrısı veya nörolojik semptomlar acil cerrahi gerektirebilir (4) (kanıt düzeyi:3).

2.8.4 KAYNAKLAR

1. Hernes ER, Harstad K, Fossa SD. Changing incidence and delay of testicular cancer in southern Norway (1981-1992). Eur Urol 1996;30(3):349-357.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8931969&dopt=Abstract&itool=iconabstr
2. Hitchins RN, Philip PA, Wignall B, Newlands ES, Begent RH, Rustin GJ, Bagshawe KD. Bone disease in testicular and extragonadal germ cell tumours. Br J Cancer 1988;58(6):793-796.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3224081&dopt=Abstract&itool=iconabstr
3. Merrick MV. Bone scintigraphy in testicular tumours. Br J Urol 1987;60(2):167-169.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3664206&dopt=Abstract&itool=iconabstr
4. Arnold PM, Morgan CJ, Morantz RA, Echard DA, Kepes JJ. Metastatic testicular cancer presenting as spinal cord compression: report of two cases. Surg Neur 2000;54(1):27-33.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11024504&dopt=Abstract&itool=iconabstr

2.9. Bir bakışta öneriler

Ağrının giderilmesinde tedavi seçeneklerinin etkinliği (uzman görüşü)

?	kesin veri yok	ağrı kontrolü
-	yok	
+	düşük	
++	orta	
+++	iyi	

Ağrının kaynağı/ Tedavi seçenekleri	BHK	THK	PKa	Penis kanseri	Adrenal kanseri	Testis kanseri
Kemik metastazı						
cerrahi	+++	?	+	?	?	+
radyasyon	++	++	+++	?	+	?
radyonüklid	+	?	+++	?	++	-
kemoterapi	-	?	+	?	-	+++
immunoterapi	-	-	-	?	?	?
hormon tedavisi	-	-	++	-	-	-
analjezikler	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Yumuşak doku infiltrasyonu						
cerrahi	+++	+++	-	?	?	+
radyasyon	-	+	++	?	+	?
kemoterapi	+	++	+	?	++	+++
immunoterapi	+	-	-	?	?	?
hormon tedavisi	-	-	++	-	-	-
analjezikler	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Sinir kompresyonu/ sinir infiltrasyonu						
cerrahi	+++	+++	++	?	?	++
radyasyon	+	+	++	?	+	?
kemoterapi	+	++	+	?	?	+++
immunoterapi	+	-	-	?	?	?
hormon tedavisi	-	-	++	-	-	-
analjezikler	+++	+++	+++	+++	+++	+++

BHK: böbrek hücreli karsinom; THK: transizyonel hücreli karsinom; PKa: prostat kanseri

3. POSTOPERATİF AĞRI YÖNETİMİ

3.1 Ön bilgi

Bu kılavuz ürologlara postoperatif ağrının tedavisinde yol göstermesi amacıyla hazırlanmıştır.

Tüm dozlar ortalama ağırlık olan 70 kg'ye göre verilmiştir. Bunlar yaklaşık doz aralıklarıdır. Gerçek doz seçimi kişisel hasta değerlendirmesine dayanmaktadır.

3.2 Etkin postoperatif ağrı kontrolünün önemi

Cerrahiye verilen stres yanıtı

Cerrahide, doku travması ve güçlü inflamasyon ve ağrı araçlarının salgılanması kaçınılmazdır (1). Hasarlı dokudan salgılanan maddeler stres hormonu yanıtlarıyla birlikte sitokinleri, adezyon moleküllerini ve pıhtılaşma faktörlerini harekete geçirir (2). Bu "stres yanıtı"nın aktivasyonu metabolik hızı artırmasına, su tutulumuna ve otonomik özellikleri olan "savaş veya kaç" reaksiyonunun tetiklenmesine yol açar (3). Bu yanıtlar ağrıya ve özellikle yaşlı hastalarda ve kardiyak ve solunum hastalığı olanlarda öne çıkan kardiyovasküler ve solunum komplikasyonları dahil cerrahi morbiditeye neden olur (kanıt düzeyi: 2a).

Yetersiz postoperatif ağrı kontrolü

Bu yanıtlara bağlı olarak gelişen ağrı hastalara çok sıkıntı verir. Hastanelerde yetersiz kontrol edilen postoperatif

ağrının kabul edilemez olduğuna ilişkin çok sayıda tıbbi bildiri yer almaktadır (4,5). Bir anket çalışmasına göre, erişkinlerin %77'si postoperatif ağrının kaçınılmaz olduğuna inanmaktadır ve bu ağrı yaklaşık %60'ının ameliyat öncesi birincil korkusudur (6). Geleneksel ve yaygın uygulamaya göre "istenildiğinde" verilen intramusküler opioidlerin %50'den fazla hastada ağrıyı gideremediği bildirilmiştir (7) (kanıt düzeyi: 3).

Cerrahi morbidite

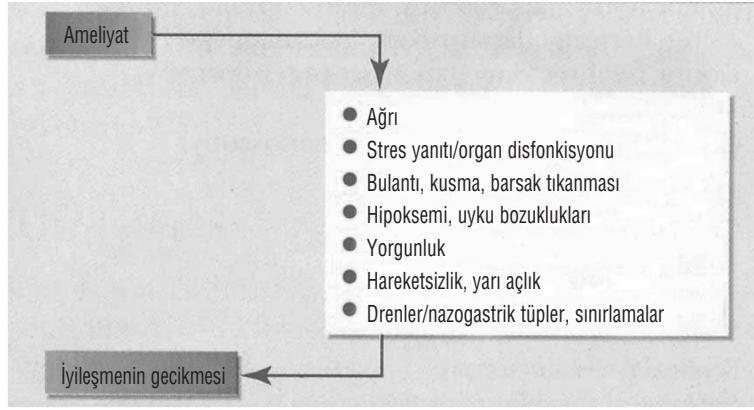
Yetersiz ağrı kontrolüyle ilişkili cerrahi morbidite de giderek ayırt edilmektedir. Hipertansiyon, taşikardi ve kalp yükü artışı dahil istenmeyen kardiyovasküler etkiler giderilemeyen ağrıdan kaynaklanabilir. Ağrı yüzeysel solunuma ve öksürük baskılanmasına da neden olabilir ve bunların sonucunda pulmoner sekresyonların atılımı güçleşir ve akciğer enfeksiyonu riski artar (8) (kanıt düzeyi: 2b).

Ekonomik maliyeti

Ek olarak, yetersiz ağrı kontrolü hastaneden taburcu olma süresini uzatarak ambulatuvar cerrahiden sonra hastanede plansız yatışa yol açabilir ve bunun sonucunda da tıbbi maliyeti yükseltir (9) (kanıt düzeyi: 3).

Postoperatif rehabilitasyon

Etkin ağrı kontrolü postoperatif iyileşmenin sadece bir yüzüdür. Ağrıya ek olarak diğer faktörlerin de postoperatif iyileşmenin gecikmesine veya yetersiz kalmasına neden olabileceği kabul edilmektedir (10). Bulantı, hareketsizlik, nazogastrik tüp, drenler vb. bu tip faktörler arasında yer almaktadır (Şekil 6) (kanıt



düzei: 2b).

Şekil 6

Bu faktörler göz önünde bulundurularak zorunlu erken hareketlilik ve enteral beslenmeyle birlikte yeterli ağrı kontrolü sağlandığında ve stres yanıtı azaldığında, büyük ürolojik cerrahiden sonra postoperatif morbiditede düzelmeler olduğu bildirilmiştir (11).

3.3 İlaçlar, kullanım biçimleri, hasta kontrollü analjezi (HKA) ve epiduraller dahil postoperatif ağrı tedavisinde kullanılan yöntemler

3.3.1 Akut ağrı ekiplerinin oluşturulması

Etkin ağrı kontrolünün önemi ve tedavideki yetersizlikler cerrahlar ve anestezi uzmanları tarafından 1980'lerde kabul edilmiştir. Bu, hastanelerde etkin postoperatif ağrı kontrolünün yönetimi için Akut Ağrı Ekiplerinin oluşturulması gibi bazı değişimlere yol açmıştır (12-16) (kanıt düzeyi: 3).

Günümüzde birçok hastane epiduraller ve Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) gibi farklı postoperatif analjezi tekniklerini Akut Ağrı Ekibinin ortak yönetimi altında toplamaktadır. Hemşire ve eczacı personelin oluşturduğu bu multidisipliner ekipleri genellikle bir anestezi uzmanı yönetilmektedir (17). Hedefleri ağrıyı tedavi etmek, sistematik ağrı değerlendirmesi yapmak, HKA ve epiduraller gibi yeni teknikleri uygulamak ve hekim ve hemşire ekibine eğitim vermektir. Ek olarak, servislerinin denetlenmesinden ve araştırma çalışması yapmaktan sorumludurlar (kanıt düzeyi: 3).

Bu gibi akut ağrı servislerinin ağrı gidermeyi ve cerrahi sonrası sonuçları iyileştirdikleri gösterilmiştir (12,13). Düzenli ağrı değerlendirmesi ve güçlü opioidlere kolay erişim ve eğitim-öğretim gibi "düşük teknoloji", düşük maliyetli yaklaşımların HKA ve epiduraller gibi "ileri teknoloji" yaklaşımlar kadar önemli olduğunu gösteren bazı kanıtlar bulunmaktadır (18). Buna ek olarak, ağrı kontrolünün iyileştirilmesi hastanede kalma süresinin kısalmasına ve gününbirlik cerrahiden sonra plansız hastaneye yatma oranının azalmasına yol açabilir

(19) (kanıt düzeyi: 3).

Postoperatif ağrı tedavisinin ana hedefleri (12,13);

- Hastanın postoperatif ağrı insidansını ve şiddetini azaltmak
- Hastaların acil değerlendirme ve etkin tedavi alabilmesi için dinmeyen ağrının bildirilmesine yönelik hasta eğitimi vermek
- Hasta rahatlığını ve memnuniyetini arttırmak
- Postoperatif komplikasyonları ve bazı olgularda, cerrahi işlemlerden sonraki taburcu olma süresini azaltmak
- Postoperatif ağrının daha iyi değerlendirilmesini sağlamak
- Etkin postoperatif ağrı kontrolü için plan yapmak
- Hemşire ve hekim ekibinin eğitim ve öğretimine yardımcı olmak
- Hasta rahatlığını en az düzeyde sedasyon ve solunum fonksiyonları bozulmadan sağlamak

(kanıt düzeyi: 3).

3.3.2 Ağrının değerlendirilmesi

Cerrah planlanmış işlemle ilgili tüm konularını gözden geçirirken postoperatif ağrı ve ağrının kontrolü de bunun bir parçası olmalıdır (20) (kanıt düzeyi: 3).

ÖNERİLER

Cerrah hasta ve yakınlarıyla konuyu tartışmalıdır. Daha sonra anestezi uzmanı aşağıdaki listede yer alan maddelerin de değerlendirildiği detaylı bir ağrı öyküsü almalıdır:

- Preoperatif ağrı
- Daha önce kullanılan analjezik yöntemler
- Hastanın ağrı yönetimi yöntemleri hakkında bildikleri, beklentileri ve tercihleri

Preoperatif değerlendirme tamamlandıktan sonra hastayla birlikte bir ağrı yönetim planı yapılmalıdır.

Bir ağrı ölçüm cihazı seçilmelidir (örn., görsel analog ölçeği veya tanımlayıcı ölçek) ve ağrının ne sıklıkla değerlendirileceği bildirilmelidir.

Ağrı, başlangıçta ve tedavi süresince düzenli aralıklarla öz-bildirim teknikleri kullanılarak dikkatlice değerlendirilmelidir. Ağrı hem dinlenirken hem de aktivite sırasında, ağrının hafiflemesi veya dinmesiyle uygun işlev sağlama yeterliliği yönünden değerlendirilmelidir (13).

Tıbbi ekip ve hasta eğitiminin, düzenli ağrı değerlendirmesinin üzerinde duran ve güçlü opioid ilaçların daha sık kullanımına izin veren bir postoperatif bakım sisteminin ağrı giderilmesinde ve hasta memnuniyetinde etkin olduğu gösterilmiştir (21) (kanıt düzeyi: 2b).

3.3.3 Preoperatif bilişsel – davranışsal girişimler

Bu girişimler ağrıyı, anksiyeteyi ve ağrı kontrolü için gerekli ilaç miktarını azaltmayı hedeflemektedir. Gevşeme, dikkat dağıtma ve hayal kurma teknikleri kullanılır. Cerrahi öncesi hazırlık cerrahi sonrası gerekli olan analjezi miktarını azaltabilir (22) (kanıt düzeyi: 2b).

ÖNERİLER

İlaçlar farmakokinetik ve dinamik özelliklerine göre uygulanmalıdır.

İlacın tipini, dozunu ve uygulama biçimini içeren analjezik plan hastayla birlikte kararlaştırılmalı ve DSÖ'nün üç basamaklı merdivenine (1986, 1996) uygun olmalıdır.

Analjezik intravenöz olarak uygulandığında, mutlaka venöz hat akışı kontrol edilmelidir. Bu özellikle opioidler kullanılırken çok önemlidir.

3.3.4 Postoperatif analjezik ilaçlar;

- Non steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİ'ler) (23)

NSAİ'ler aspirin, diklofenak ve ibuprofen gibi non-selektif siklooksijenaz (COX) inhibitörlerini ve rofekoksib ve selekoksib gibi daha yeni COX 2 inhibitörlerini içermektedir. Bu ilaçlar COX aktivitesini ve dolayısıyla prostaglandinlerin sentezini inhibe ederler. COX 2 inhibitörlerinin ülser oluşumu ve mide kanaması gibi bazı yan etkileri olduğu gösterilmiştir (24). NSAİ'lerin en büyük avantajı solunum depresyonu veya sedasyon oluşturmadan analjezi sağlamalarıdır. Ancak, bu ilaçların postoperatif ağrıda analjezik etkisi açıkça gösterilmiş olsa da, bunlar şiddetli ağrıda tek başına kullanılacak kadar güçlü değildir (25,26). NSAİ'ler oral, intravenöz veya intramusküler olarak verilebilir. "Gerektiğinde" veya "saatli" doz uygulaması kullanılabilir (47) (kanıt düzeyi: 1a).

Kısa bir süre önce 3,453 postoperatif hastanın kalımıyla yapılan bir meta-analizde NSAİ'ler oldukça etkin analjezikler olarak sınıflandırılmıştır (27). Bir sonraki en etkin grup parasetamol ve kodein kombinasyonları olmuştur ve bunu tek başına parasetamol ve tramadol izlemiştir (28). NSAİ kullanımına ilişkin aşağıdaki öneriler en son yayımlanan bilgilere dayanmaktadır (13);

- NSAİ'ler büyük cerrahiden sonra tek başına yeterince etkin değildir
- NSAİ'ler genellikle küçük veya orta büyüklükteki cerrahiden sonra etkilidir
- NSAİ'ler genellikle opioid gereksinimini azaltırlar

NSAİ'lerin istenmeyen etkileri potansiyel olarak ciddidir ve kontrendikasyonları dikkate alınmalıdır (29).

Önemli istenmeyen etkiler:

- Gastrik irritasyon, ülser oluşumu + kanama
- Böbrek yetersizliği
- Astımın kötüleşmesi
- Trombositlerin inhibe edilmesi

NSAİ'ler büyük cerrahi girişimlerden sonra multimodal veya dengeli analjezik yaklaşımın bir parçası olarak güçlü analjeziklerle bir arada kullanılabilir. Küçük ürolojik cerrahiden sonra NSAİ'ler tek başına kullanıldığında yeterli derecede etkin olabilirler (kanıt düzeyi:1b).

Üç koksibin–selekoksib, rofekoksib ve valdekoksib–kullanımı Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır; dördüncü, etorikoksib, Avrupa Düzenleyici Kurullar tarafından onaylanmıştır. Etorikoksib ve beşinci ilaç, lumirakoksibin, FDA onayı için incelemeleri devam etmektedir. Koksibler doğrudan tüketiciyi hedef olarak pazarlanmaktadır ve reçeteli NSAİ'ler pazarının lideridir. Vioxx ile Adenomatöz Polip Önleme (APPROVe, Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) çalışmasında günde 25 mg rofekoksib alan grupta plasebo grubuna göre ciddi tromboembolik istenmeyen etkilerin anlamlı oranda artması nedeniyle, çalışmanın Veri ve Güvenlik İzleme Komitesi tarafından rofekoksib piyasadan çekilmiştir (48).

Günümüzde koksiblerin postoperatif ağrının tedavisinde kullanımına ilişkin kesin bir endikasyon olmasa da, kardiyopatik hastalarda kontrendikedir.

ÖNERİLER

Tipik doz programı aşağıda verilmiştir:

- Diklofenak (Voltarol, Voltaren) oral yolla günde 3x 50 mg (maks. 200 mg/gün) veya 16 saate bir 100 mg/rektum
- İbuprofen (Brufen) oral yolla günde 3x 400 mg
- Ketorolak (Toradol) oral veya intravenöz yolla 6 saate bir 10-30 mg
- Rofekoksib (Vioxx) oral yolla günde 1x 25 mg (maks. 50 mg/gün).

TEDAVİYE ORAL YOLDAN BAŞLANMALIDIR

Ağrı tedavisi ilk olarak uygulanan cerrahinin tipine dayanmalıdır. Ancak, ağrı düzeyi değerlendirilirken, hastanın ağrıya ilişkin kendi değerlendirmesi bu konudan daha önemlidir.

- Metamizol / Dipiron

Bildirilen bir agranülositik nötropeni olgusu nedeniyle ABD ve İngiltere’de yasaklanmıştır (kanıt düzeyi: 3).

Diğer Avrupa ülkelerinde ve Latin Amerika’da analjezik ve antipiretik ilaç olarak kabul edilmektedir. Tek 500 mg’lık dozu 400 mg İbuprofenle karşılaştırılmıştır (kanıt düzeyi: 1b).

Sık görülen yan etkileri uyku hali, mide rahatsızlığı, bulantı, hafif hipotansiyon ve alerjik reaksiyondur.

ÖNERİLER

Metmizol (Novaljin) oral yolla günde 1-4x 500 mg veya rektal yolla günde 1-4x 1 g.

İlaç kesinlikle terapötik indekse uygun biçimde kullanılmalıdır (tavsiye edilen dozlar dikkate alınmalıdır).

Şiddetli postoperatif ağrıda endikedir.

Kaynak: Edwards JE ve ark. Cochrane Database Syst Rev 2001 3 003227.

- *Parasetamol ve kodein ve dihidrokodeinle parasetamol kombinasyonları*

Parasetamol (asetaminofen) postoperatif ağrının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kesin etki mekanizması bilinmese de santral olarak üretilen COX’u inhibe ettiği düşünülmektedir (30).

İntravenöz parasetamol (Perfalgan) özellikle ameliyat sonrası olmak üzere, orta şiddetli ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisi için Nisan 2004’te piyasaya sürülmüştür. Perfalgan çözülmüş parasetamol (100 mL’de 1 g) içerir.

Propasetamol parasetamolün ön ilacıdır ve yıllarca parenteral formda (Pro-Dafalgan) kullanılmıştır. 2g propasetamol 1g parasetamole hidrolize olur.

1g Perfalgan 2g propasetamolle biyolojik olarak eşdeğerdedir, Perfalgan daha önceleri 2 g propasetamolle tedavi edilen klinik durumlarda kullanılabilir (49).

Klinik çalışmalarda 2g propasetamol plasebo veya diğer bir analjezikle karşılaştırılmış ve propasetamolün morfin tutucu etkilerine, yani postoperatif morfin tüketimindeki azalmaya, odaklanılmıştır. Bu çalışmaların çoğuna katılan hastaların tümü bir opioid HKA cihazına erişebiliyor veya bolus dozlarda bir opioid istemi yapabiliyordu.

Çalışmalarda istenmeyen reaksiyonlar propasetamolle tedavi edilen hastalarda, tek başına morfinle veya morfin/NSAİİ ile tedavi edilen hastalara göre anlamlı oranda bir azalma göstermemiştir. İstenmeyen reaksiyonlara sadece morfin değil cerrahi işlem ve/veya anestezi de neden olmuştur.

Bu ilaçlar genellikle küçük ürolojik işlemlerden sonra hasta oral ilaç kullanabilecek durumdaysa öngörülmüştür. Alternatif olarak rektal preperatta bulunmaktadır (kanıt düzeyi: 3).

Tek başına veya kodein, dihidrokodein veya dekstropopoksifene (28) ve tramadol (31) gibi hafif opioidlerle bir arada etkin bir analjeziktir (kanıt düzeyi: 1a).

Kontrendikasyonları oldukça azdır; bazı hastalarda bu preperatlar alerjiye yol açabilir veya kodeinin konstipasyon etkisine hassasiyet olabilir. Parasetamolle doz aşımı (günde 6 mg’ın üzerinde) karaciğer yetersizliğine yol açabilir.

Tipik doz programı aşağıda verilmiştir:

- Oral veya rektal yoldan her 6 saatte bir 1g parasetamol
- Her 6 saatte bir 2 tablet co-proksamol (32.5 mg dekstropropoksifen + 325 mg parasetamol)

- *Tramadol (Tramal, Zydol)*

Tramadol postoperatif ağrı kontrolünde yaygın olarak kullanılan hafif bir opioid analjeziktir. Oral veya intravenöz uygulanabilir. μ reseptörü agonisti ve ağrının inen inhibitör yollarında noradrenalin ve serotonin gerialım inhibitörüdür (32) (kanıt düzeyi: 2a).

Postoperatif ağrıda etkinliği geniş çapta bildirilmiştir (28). Tramadolün NSAİİ'lerden daha düşük etkiye sahip olduğu gözlenmiştir (kanıt düzeyi: 2b).

Tramadol parasetamolle birleştirildiğinde İbuprofenle benzer etkilik gösteriri (kanıt düzeyi: 1b).

Baş dönmesi, uyku hali ve bulantı istenmeyen etkiler arasında yer alır.

Tramadol küçük ila orta büyüklükteki ürolojik cerrahilerden sonra ağrının yönetiminde yararlı olabilir (kanıt düzeyi: 3).

Tipik doz programı;

- Her 6 saatte bir veya sürekli oral veya intravenöz yolla 50-100 mg Tramadol
- İdame için yükleme dozu 100 mg + 0.2 mg/kg/sa.

- *Opioidler: oral, intravenöz, subkütan ve intramusküler*

Opioidler cerrahiden sonra oral, intravenöz, intramusküler veya subkütan yolla verilebilir. Opioidlerin sistemik uygulaması geleneksel "gerektiğinde" veya "saatli" dozlar kullanılarak yapılabilir. Opioidler şiddetli ağrıda ilk tedavi seçeneğidir. Güvenli ve etkin kullanımının ana kuralı ağrı giderici etkiye karşı dozu titre etmek ve istenmeyen etkileri minimuma indirmektir (33).

Subkütan yol intravenöz yolla aynı etkinliğe sahiptir (kanıt düzeyi: 1a).

Oral yol uygun, kolay ve etkin uygulama biçimidir (kanıt düzeyi: 1a).

Yan etkileri solumun depresyonu gibi büyük problemleri ve hipotansiyon, uyku hali, bulantı ve konstipasyon gibi küçük problemleri içerir.

ÖNERİLER

Uygulama biçiminden bağımsız olarak opioid verilen hastalar yakından izlenmelidir.

Tipik doz programı;

Opioidler için doz programı kişiye özel olmalıdır. Hastanın opioidlere karşı yanıtı hem analjezinin etkinliğine hem de yan etkilerin oluşumuna göre belirlenmelidir.

- 3-4 saatte bir 5-10 mg oral morfin (Sevredol, Oramorf). Bu tercih edilen uygulama yoludur, ama gastrik motilitenin devamlılığını gerektirir.
- Her 4 saate bir oral oksikodon (Oksinorm)
- Saatte 10 mg'a kadar intavenöz veya subkütan morfin infüzyonu (genellikle yoğun bakımda tutulurlar), ama her bir hastaya göre etkinliği ve yan etkileri belirlemek için titre edilir.
- 3 saatte bir 10 mg aralıklı intramusküler veya subkütan morfin enjeksiyonu (kanıt düzeyi: 2a)

Günlük erişkin dozu = (20-70 yaş) 100 eksi hastanın yaşı

Günlük çocuk dozu = mg/kg/st 0.01-0.04 mg/kg/st

Farklı majör ve minör opioidler aralarında değiştirilebilir (kanıt düzeyi: 1a).

Eş analjezik doz tabloları ilaç dönüşümü ve uygulama yolu için yardımcı olabilir.

- *Hasta kontrollü analjezi (HKA)*

HKA-cihazları bir düğmeye basmasıyla ilacın doğrudan kan dolaşımına aktarılmasını sağlayarak, hastanın kendi kendine opioid uygulamasına izin veren sistemlerdir. Hasta kontrolü ve hızlı ilaç aktarımı bu sistemin avantajlarıdır. HKA hastanın kendi rahatlık düzeyi ve yan etki toleransına göre ağrının hafifleme derecesini ayarlamasına olanak sağlar (34). HKA'nın geleneksel uygulama yöntemlerine göre büyük oranda hasta memnuniyeti sağladığı ve ventilasyonu iyileştirdiği bildirilmiştir (35). Ek olarak, HKA akut ağrı ekibi tarafından yönetildiğinde yan etki insidansı daha düşüktür (36).

HKA cihazlarında genellikle morfin tercih edilse de, fentanil veya sufentanil gibi diğer opioidler de kullanılabilir (37).

Sedasyon, solunum depresyonu ve bulantı istenmeyen etkiler arasında yer alır.

Doz planı:

- Bir yükleme dozu önerilebilir örn., 1-2 mg morfin
- İlave (bolus) doz: 1 mg morfin, 10 mg petidin, 20 µg fentanil
- Kilitli kalma süresi 5-8 dakika
- Bazal infüzyonlar: belki önerilebilir - yakın izlem gereklidir
- 1 saatlik infüzyon limiti: 4 saatte 30 mg morfin (veya eşdeğer)

Morfin yükleme dozu 0.05-0.2 mg/kg.

ÖNERİLER

Doz kişiye göre titre edilmelidir.

ASA III, bazal infüzyon ve yüksek doz kanser tedavisi hastanede uygulanmalıdır.

- *Epiduraller*

Lokal anestezi ilacın (tipik olarak bupivakain/markain) ve opioidin (tipik olarak morfin veya diamorfin) sürekli epidural infüzyonları postoperatif ağrının etkin olarak giderilmesinde kullanılmaktadır (kanır düzeyi: 1a).

Epidurallerin, HKA ve aralıklı intramusküler opioid gibi diğer analjezik tekniklere göre daha üstün analjezi sağladığı gösterilmiştir (38) (kanıt düzeyi: 1b).

Ek olarak epiduraller cerrahiye karşı oluşan stres yanıtında anlamlı oranda azalmaya ve cerrahi morbiditede düşüşe neden olurlar. Postoperatif solunum komplikasyonları, kardiyak komplikasyonları ve parolitik ileus insidansı düşüktür (39) (kanıt düzeyi: 1a).

Potansiyel istenmeyen etkiler:

- Hipotansiyon (adrenalin veya efedrinle tedavi edilebilir)
- Solunum depresyonu
- Çok düşük nörolojik hasar insidansı (<1:20,000) ve infeksiyon (<1:10,000).

ÖNERİLER

Epidural yol hastalarda nefrektomi, radikal protatektomi gibi ameliyat sonrasında 3-4 gün yoğun analjezi gerektiren büyük ürolojik cerrahilerden sonra kullanılabilir.

Tipik doz programı:

- %0.125 Epidural bupivakain (maksimum doz miktarı 175-250 mg/gün) + 2 µg fentanil/mL veya 0.3-1 µg sufentanil/mL, uygulama hızı 5-15 mL/sa
- %0.1-0.2 Ropivakain (maksimum doz miktarı 500-700) + 2 µg fentanil/mL veya 0.3-1 µg sufentanil/mL, uygulama hızı 5-15 mL/sa.

- **Aralıklı veya sürekli bölgesel sinir bloğu**

Lokal anestezi blokları ürolojik cerrahi girişimden sonra postoperatif analjeziyi desteklemek amacıyla kullanılabilir (40).

Tipik sinir blokları aşağıdakileri içerir:

- 10-20 mL %0.25-0.5 bupivakainle yara infiltrasyonu
- Fıtık onarımından sonra 10-20 mL %0.25-0.5 bupivakain kullanarak iliohipogastrik veya ilioinguinal sinir infiltrasyonu
- 5-10 mL %0.25 bupivakainle interkostal sinir infiltrasyonu
- İntratorasik cerrahiden sonra intrapleural kateterlerle 10 mL/st hızında sürekli %0.1 bupivakainin infüzyonu.

3.3.5 Ağrının önlenmesi

En son çalışmalar santral sinir sisteminin inatçı ağrılı uyarılar tarafından duyarlı hale gelebildiğini ve bunun sonucunda da ağrı algısının şiddetlendiğini göstermiştir (41). Cerrahi kesiden önce analjezik ilaçlar verilerek bu ağrılı uyarıların santral sinir sistemine ulaşması engellendiğinde analjezik gereksinim veya postoperatif ağrı azalabilir (42). Yinede klinik çalışmalar henüz belirgin bir yararı olduğunu göstermemiştir (43,44).

Bunun yanında, ağrı gelmeden önce postoperatif ağrının erken ve agresif biçimde tedavi edilmesi iyi bir klinik uygulama olarak kabul edilmektedir. Bu tip bir kavram “önleyici”den çok “engelleyici” analjezi olarak adlandırılmaktadır (45) (kanıt düzeyi: 2b)

Dengeli analjezi

Dengeli analjezi kavramına göre etkin postoperatif ağrı kontrolü, yeterli ağrı kontrolü sağlamak amacıyla sinerjik etki gösteren birkaç farklı analjezik ve uygulama yollarından yararlanılmasına bağlıdır. Örneğin, opioidlere ek olarak NSAİİ’lerin kullanılması veya bölgesel yara infiltrasyonu ile oral ilaçların birleştirilmesi. Genellikle farklı analjezik sınıflarının ve analjezik tekniklerin bir arada kullanılması ameliyattan sonra ağrı giderme etkinliğini iyileştirmekte, maksimum dozajı ve istenmeyen etkileri azaltmaktadır (46) (kanıt düzeyi: 2b).

3.4 Farklı ürolojik ameliyatlardan sonra özgül ağrı tedavisi

3.4.1 Ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi (ESWL, Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy)

Bu minimum derecede invaziv bir tedavidir. Tedavi sonrası ağrı çok şiddetli olmaz ve hasta genellikle oral analjezikler kullanılabilir.

Analjezik plan

- **Preoperatif değerlendirme**
- **İntraoperatif:** Anestezistler tarafından morfin veya fentanil gibi opioidler +/- NSAİİ’ler intravenöz olarak uygulanabilir.
- **Postoperatif:** Bu işlemden sonra birçok hasta oral analjezikleri tolere edebilir. NSAİİ’ler, parasetamol, kodein ve parasetamol kombinasyonları (Co-proksamol, Co-didramol, Tyleks) veya tramadol kullanılabilir. Bu ilaçlar “gerektiğinde” veya saatli uygulamaya göre reçete edilebilir. Eğer ağrı daha şiddetli veya inatçıysa morfin gibi oral kuvvetli bir opioid düşünülebilir. Oral olarak kullanılacak ilaç bulunamadığında intramusküler veya subkütan kuvvetli opioid reçete edilebilir, örn., 3 saatte bir 10 mg im morfin.

ESWL’den sonra analjezik ilaç seçenekleri

Diklofenak 50 mg oral yolla/8 sa

Diklofenak 100 mg rektal yolla/16 sa

Parasetamol 1 g oral yolla/6 sa

Co-proksamol, co-didramol 2 tablet/6 sa

Tramadol 50-100 mg/6 sa

Morfin 10 mg im/3 sa

Bu hastaların büyük bir çoğunluğu gününbirlik cerrahi hastaları olabilir. Taburcu olduktan sonra analjezik reçete ve ağrının kötüleştiği durumlar için olası durum planı verilmelidir. Bu plansız yeniden hastaneye başvuru insidansını düşürecektir.

3.4.2 Endoskopik yöntemler

a) Transüretral yöntemler

- Mesane tümörünün transüretral rezeksiyonu – TURBT
- Mesane boynunun transüretral rezeksiyonu – TURBN
- Prostatın transüretral insizyonu – TUIP
- Prostatın transüretral rezeksiyonu – TURP
- Retrograd üreteroskopi (tanı ve/veya cerrahi amaçlı)

Bu ameliyatlarda genellikle spinal anestezi altında hasta uyanırken veya hafif sakinleştirici etkisindeyken uygulanır (epidural veya subaraknoid blok). Bu bölgesel anestezi teknikleri genellikle ameliyattan sonraki 4-6 saat içinde de postoperatif analjezi sağlarlar. Bu süreçten sonra oral analjezikler kullanılabilir.

Analjezik plan

- **Preoperatif değerlendirme**
- **İntraoperatif:** Spinal anestezi 4-6 saatlik intraoperatif analjezi ve postoperatif analjezi sağlayacaktır.
- **Postoperatif:** 4-6 saatten sonra, NSAİİ'ler, parasetamol +/- kodein gibi oral hafif analjezikler veya oral veya im güçlü opioidler kullanılabilir.

Transüretral yöntemlerden sonra analjezik ilaç seçenekleri

Diklofenak 50 mg oral yolla/8 sa

Diklofenak 100 mg rektal yolla/16 sa

Parasetamol 1g oral yolla/6 sa

Co-proksamol, co-didramol, 2 tablet/6 sa

Tramadol 50-100 mg/6 sa

Morfin 10 mg im/3 sa

b) Perkütan endoskopik yöntemler, örn.:

- Perkütan nefrolitotomi
- Perkütan endopiyelotomi
- Piyelokaliksiyel tümörlerin perkütan rezeksiyonu
- Antegrad üreteroskopi.

Analjezik plan transüretral yöntemlerde uygulanan planın aynısıdır, sadece cilt yarası nedeniyle daha fazla analjezi gerekebilir. Cilt içine lokal anestezi infiltrasyonu yapılabilir, örn. 10 mL %0.5 bupivakain. Genellikle rahatsız dekübitus – ameliyat masasında yüzüstü pozisyonda- nedeniyle genel anestezi uygulanır.

c) Laparoskopik yöntemler, örn:

- Laparoskopik lenf düğümü diseksiyonu
- Tanı amaçlı laparoskopi
- Bir organ veya tümörün laparoskopik olarak alınması

Çoğu durumda hastalar ameliyattan sonraki 4-6 saat boyunca ağızdan ilaç tedavisi alamazlar. Dolayısıyla bu süreçte intramusküler veya subkütan analjezik kullanılmalıdır.

Göz önünde bulundurulması gereken bir nokta da, pnömoperiton sonrasında diyafragma irritasyonu nedeniyle oluşabilecek omuzda ağrısıdır.

Analjezik plan

- Preoperatif değerlendirme
- İntraoperatif: anestezi uzmanları tarafından intravenöz opioidler +/- NSAİİ'ler uygulanır
- Postoperatif. Başlangıçta sistemik kuvvetli opioid intramusküler, intravenöz veya subkütan olarak ağrının şiddetine göre "gerektiğinde" veya zamana bağlı biçimde kullanılır. 4-6 saat sonra hastalar NSAİİ'ler, parasetamol, kodein veya morfin gibi ilaçları oral yoldan kullanabilir.

Laparoskopik cerrahiden sonra analjezik ilaç seçenekleri

Morfin aralıklı intramusküler 10 mg-3 sa

HKA morfin, 1 mg bolus, 5 dakika kilitleme süresi

Diklofenak 50 mg oral yolla/8 sa, 100 mg rektal yolla/16 sa

Co-proksamol, co-didramol, 2 tablet/6 sa

Tramadol 50-100 mg/6 st

Parasetamol 1g oral yolla/6 sa

3.4.3 Açık cerrahi

a) Skrotum/penise uygulanan küçük cerrahiler

b) İnguinal yaklaşım

Bu cerrahi girişimler oldukça küçüktür ve hemen hemen tüm hastalar ameliyattan sonra oral analjezi alabilirler. Cerrahi sıklıkla lokal anestezi altında veya bir ilio-inguinal veya ilio-hipogastrik ninir bloğunun yardımıyla uygulanır.

Ameliyat sonrası analjezik seçenekler aşağıda özetlenmiştir:

Skrotum, penis ve inginal bölgede küçük cerrahiden sonra analjezik ilaç seçenekleri

Diklofenak 50 mg oral yolla/8 sa

Diklofenak 100 mg rektal yolla/16 sa

Parasetamol 1g oral yolla/6 sa

Co-proksamol, co-didramol, 2 tablet/6 sa

Tramadol 50-100 mg/6 sa

Morfin 10 mg im/3 sa

c) Transvajinal cerrahi

- Pelvik taban cerrahisi
- Stres inkontinans cerrahisi

Bu tip cerrahi girişimlerde lokal veya bölgesel anestezi kullanılabilir.

Ameliyattan sonra aşağıdaki anestezi seçenekleri kullanılabilir:

Transvajinal ürolojik cerrahiden sonra analjezik ilaç seçenekleri

Diklofenak 50 mg oral yolla/8 sa

Diklofenak 100 mg rektal yolla/16 sa

Parasetamol 1g oral yolla/6 sa

Co-proksamol, co-didramol, 2 tablet/6 sa

Tramadol 50-100 mg/6 sa

Morfin 10 mg im/3 sa

d) Perineal açık cerrahi

- Perineal radikal prostatektomi (PRP)
- Posterior üretroplasti

Analjezik plan

- **Preoperatif değerlendirme**
- **İntraoperatif:** Genel anestetik ve bölgesel teknik kullanılır, bazen bir intratekal kateter yerleştirilebilir. Cerrahi ameliyat masasında rahatsız edici litotomi pozisyonunda uygulandığından çoğunlukla ve özellikle PRP için genel anestezi kullanılır
- **Postoperatif:** Sürekli epidural infüzyonla opioid ve lokal anestetik bir arada uygulanır. Genellikle 3-4 gün sonra, hasta oral analjezik kullanabildiğinde, parasetamol +/- kodein kullanılabilir.

Ameliyattan sonra aşağıdaki anestezi seçenekleri kullanılabilir:

Majör perineal açık cerrahiden sonra analjezik ilaç seçenekleri

Sürekli epidural infüzyonla %0.25 bupivakain + 2 µg/mL fentanil, 5-15 mL/sa

İntravenöz morfin infüzyonu, 1-10 mg/sa + gerektiğinde 1-2 mg bolus dozlar

HKA morfin, 1 mg bolus, 5 dakika kilitlenme süresi

Diklofenak 50 mg oral yolla/8 sa, 100 mg/16 rektal yolla

Co-proksamol, co-didramol, 2 tablet/6 sa

Tramadol 50-100 mg/6 sa

Parasetamol 1g oral yolla/6 sa

e) Transperitoneal Laparotomi

- Retroperitoneal lenf düğümü diseksiyonu – RPLND
- Radikal nefrektomi +/- kaval trombektomi
- sistektomi + üriner diversiyon

Hastalar cerrahi girişim sonrasında yoğun bakımda tedavi edilirler. Genellikle genel anestezi ve bölgesel teknik bir arada kullanılır.

Analjezik plan

- Preoperatif değerlendirme
- İntraoperatif: Genel anestetik ve bölgesel teknik kullanılır, bazen bir intrapleural kateter yerleştirilebilir.
- Postoperatif: Sürekli epidural infüzyonla opioid ve lokal anestetik bir arada uygulanır. Genellikle 3-4 gün sonra, hasta oral analjezik kullanabildiğinde, parasetamol +/- kodein kullanılabilir.

Transperitoneal laparotomiden sonra analjezik ilaç seçenekleri

Sürekli epidural infüzyonla %0.25 bupivakain + 2 µg/mL fentanil, 5-15 mL/sa

İntravenöz morfin infüzyonu, 1-10 mg/st + gerektiğinde 1-2 mg bolus dozlar

HKA morfin, 1 mg bolus, 5 dakika kilitlenme süresi

Diklofenak 50 mg oral yolla/8 sa, 100 mg/16 rektal yolla

f) Suprapubik/retropubik Ekstraperitoneal Laparotomi

- Açık prostatektomi
- Radikal retropubik prostatektomi.

Hastalar cerrahi girişim sonrasında yoğun bakımda tedavi edilirler. Genellikle genel anestezi ve bölgesel teknik bir arada kullanılır. Bu tip cerrahiden sonra oral yoldan ilaç kullanımına daha erken başlanabilir. Oral opioidler veya parasetamol +/- NSAİ'ler kullanılabilir.

Analjezik plan

- **Preoperatif değerlendirme**
- **İntraoperatif:** Genel anestetik ve bölgesel teknik kullanılır, bazen bir intrapleural kateter yerleştirilebilir.
- **Postoperatif:** Sürekli epidural infüzyonla opioid ve lokal anestetik bir arada uygulanır. Genellikle 3-4 gün sonra, hasta oral analjezik kullanabildiğinde, parasetamol +/- kodein, +/- NSAİ'ler kullanılabilir.

Suprapubik/retropubik ekstraperitoneal laparotomiden sonra analjezik ilaç seçenekleri

Sürekli epidural infüzyonla %0.25 bupivakain + 2 µg/mL fentanil, 5-15 mL/sa

İntravenöz morfin infüzyonu, 1-10 mg/sa + gerektiğinde 1-2 mg bolus dozlar

HKA morfin, 1 mg bolus, 5 dakika kilitlenme süresi

Diklofenak 50 mg po/8 sa gibi NSAİ'ler

Parasetamol 1g oral yolla/6 sa

Diklofenak 50 mg oral yolla/8 sa, 100 mg/16 rektal yolla

g) Retroperitoneal yaklaşım – yan kesi (erken besin alımı)

- Nefrektomi
- Pyeloplasti
- Pyelonefrolitotomi.

Hastalar cerrahi girişim sonrasında yoğun bakımda tedavi edilirler. Genellikle genel anestezi ve bölgesel teknik bir arada kullanılır.

Analjezik plan

- **Preoperatif değerlendirme**
- **İntraoperatif:** Genel anestetik ve bölgesel teknik kullanılır, bazen bir intrapleural kateter yerleştirilebilir.
- **Postoperatif:** Sürekli epidural infüzyonla opioid ve lokal anestetik bir arada uygulanır. Genellikle 3-4 gün sonra, hasta oral analjezik kullanabildiğinde, parasetamol +/- kodein kullanılabilir.

Retroperitoneal yaklaşım – yan kesi sonrasında analjezik ilaç seçenekleri

Sürekli epidural infüzyonla %0.25 bupivakain + 2 mg/mL fentanil, 5-15 mL/sa

İntravenöz morfin infüzyonu, 1-10 mg/sa + gerektiğinde 1-2 mg bolus dozlar

HKA morfin, 1 mg bolus, 5 dakika kilitlenme süresi

Diklofenak 50 mg oral yolla/8 sa, 100 mg/16 rektal yolla

Co-proksamol, co-didramol, 2 tablet/6 sa

Tramadol 50-100 mg/6 sa

Parasetamol 1g oral yolla/6 sa

3.4.4 KAYNAKLAR

1. Kehlet H, Brandt MR, Rem J. Role of neurogenic stimuli in mediating the endocrine–metabolic response to surgery. *Journal of Parenteral & Enteral Nutrition*,1980;4(2):152–156.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6995626&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
2. Fong TM, Yu H, Cascieri MA, Underwood D, Swain CJ, Strader CD. Interaction of glutamine 165 in the fourth transmembrane segment of the human neurokinin–1 receptor with quinuclidine antagonists. *J Bio Chem* 1994; 269 (21):14957–14961.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8195129&dopt=Abstract&itool=iconfft
3. Kehlet H. The endocrine metabolic response to postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1982;74:173–175.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6953731&dopt=Abstract&itool=iconabstr
4. Marks RM, Sachar EJ. Undertreatment of medical inpatients with narcotic analgesics. *Ann Intern Med* 1973;78(2):173–181.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4683747&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
5. Donovan M, Dillon P, McGuire L. Incidence and characteristics of pain in a sample of medical–surgical inpatients. *Pain* 1987;30(1):69–78.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2886969&dopt=Abstract&itool=iconabstr
6. Warfield CA, Kahn CH. Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults. *Anesthesiology* 1995;83(5):1090–1094.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7486160&dopt=Abstract&itool=iconabstr
7. Oden R. Acute postoperative pain: Incidence, severity and etiology of inadequate treatment. *Anesthesiology Clinics N America* 1989;7:1–5.
8. Sydow FW. The influence of anesthesia and postoperative analgesic management of lung function. *Acta Chiur Scand*.1989;550 (Suppl):159–165.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2652967&dopt=Abstract&itool=iconabstr
9. Partridge AD, Brennan MF, Gray NH. Day Surgery: making it happen: a study conducted by the NHS Management Executive's Value for Money Unit. London HMSO, 1991.
<http://lib.leeds.ac.uk/search/a?a>
10. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ* 2001;322(7284):473–476.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11222424&dopt=Abstract&itool=iconfft
11. Brodner G, Van Aken H, Herle L, Fobker M, Von Eckardstein A, Goeters C, Buerkle H, Harks A, Kehlet H. Multimodal perioperative management–combining thoracic epidural analgesia, forced mobilisation, and oral nutrition– reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg* 2001;92(6):1594–1600.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11375853&dopt=Abstract&itool=iconabstr
12. Acute pain management in adults: operative procedures. Agency for Health Care Policy and Research. Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin 1992;(1A):1–22.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1302133&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
 13. Acute pain management: scientific evidence. National Health and Medical Research Council. Commonwealth of Australia, Canberra, Australia 1998.
<http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp57syn.htm>
 14. Phillips GD, & Cousins MJ. Practical decision making. In: Cousins JM & Phillips GD (Eds), *Acute Pain Management*. New York: Churchill Livingstone, 1986, pp. 275–290.
 15. Royal College of Surgeons of England, the College of Anaesthetists. Report of the Working Party on Pain after Surgery. London, United Kingdom: Royal College of Surgeons, 1990.
<http://lib.leeds.ac.uk/search/tReport+of+the+Working+Party+on+Pain+after+Surgery/treport+of+the+working+party+on+pain+after+surgery/1,1,1,B/frameset&FF=treport+of+the+working+party+on+pain+after+surgery&1,0?save=b1326249>
 16. American Pain Society. Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and chronic cancer pain, 2nd edition. Clin Pharm 1990;9(8):601–612.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=2201478&query_hl=34&itool=pubmed_docsum
 17. Ready LB, Oden R, Chadwick HS, Benedetti C, Rooke GA, Caplan R, Wild LM. Development of an anaesthesiology– based postoperative pain management service. Anesthesiology 1988;68(1):100–106.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3337359&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
 18. Rawal N, Berggren L. Organisation of acute pain services: a low cost model. Pain 1994;57(1):117–123.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8065788&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 19. Fancourt–Smith PF, Hornstein J, Jenkins LC. Hospital admissions from the Surgical Day Case Centre of Vancouver General Hospital 1977–1987. Can J Anaesth. 1990;37(6):699–704.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2208546&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 20. Dick MJ. Assessment and measurement of acute pain. J Obstet, Gynaecol Neonatal Nurs 199;24(9):843–848.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8583275&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 21. Gould TH, Crosby DL, Harmer M, Lloyd SM, Lunn JN, Rees GA, Roberts DE, Webster JA. Policy for controlling pain after surgery; effect of sequential changes in management. BMJ 1992;305(6863):1187–1193.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1467721&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 22. Justins DM, Richardson PH. Clinical management of acute pain. Br Med Bull 1991;47(3):561–583.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1794072&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 23. Royal College of Anaesthetists. Guidelines for the use of non steroidal anti–inflammatory drugs in the perioperative period (1988). Royal College of Anaesthetists, UK.
<http://www.rcoa.ac.uk/>
 24. The HSG, Lund B, Distel MR. A double–blind, randomised trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 1977;5(4):283–288.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9404473&query_hl=13&itool=pubmed_docsum
 25. Power I, Chambers WA, Greer IA, Ramage D, Simon E. Platelet function after intramuscular diclofenac. Anaesthesia 1990;45(11):916–919.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2252184&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 26. Cepeda SM, Vargas L, Ortegón G, Sanchez MA, Carr DB. Comparative analgesic efficacy of patientcontrolled analgesia with ketorolac versus morphine after elective intr–abdominal operations. Anaesthesia & Analgesia 1995;80(6):1150–1153.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7762843&dopt=Abstract&itool=iconabstr
27. Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997;69(3):287–294.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9085303&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 28. McQuay HJ, Moore RA (eds). *An evidence-based resource for pain relief*. 1998, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom.
 29. Merry A, Power I. Perioperative NSAID's: towards greater safety. *Pain Reviews* 1995;2:268–291.
 30. Bannwart B, Demotes-Mainard F, Schaevebeke T, Labat L, Dehais J. Central analgesic effects of aspirin-like drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9(1):1–7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7768482&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 31. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002; Feb;23(2):121–30.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11844632&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 32. Besson JM, Vickers MD. Tramadol analgesia. Synergy in research and therapy. *Drugs* 1994; 47; (Suppl 1):1–2.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7517820&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
 33. McQuay HJ, Moore A, Justins DM. Treating acute pain in hospital. *BMJ*. 1997;314(7093):1531–1535.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9183203&dopt=Abstract&itool=iconfft
 34. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, Dear KB, Angelillo IF, Mosteller F. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomised control trials. *J Clin Anesth* 1993;5(3):182–193.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8318237&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 35. McArdle. CS Continuous and patient controlled analgesic infusions. In: Doyle (ed) 1986 *International Symposium on Pain Control. Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series No. 123*: 17–22.
 36. Stacey BR, Rudy TE, Nelhaus D. Management of patient-controlled analgesia; a comparison of primary surgeons and a dedicated pain service. *Anaesthesia and Analgesia* 1997;85(1):130–134.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9212135&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 37. Wiebalck A, Brodner G, Van Aken H. The effects of adding sufentanil to bupivacaine for postoperative patient-controlled epidural analgesia. *Anesth Analg* 1997;85(1):124–129.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9212134&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 38. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, Angelillo IF, Mosteller F. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative metaanalyses of randomized, controlled trials. *Anesth Analg* 1998;86(3):598–612.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9495424&dopt=Abstract&itool=iconabstr
 39. Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2001;87(1):47–61.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11460813&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
 40. Cousins MJ and Bridenbaugh PO (eds). *Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain*. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven, 1998.
 41. Chizh BA, Dickenson AH, Wnendt S. The race to pain control; more participants, more targets. *Trends Pharm Sci* 1999;20(9):354–357.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10462755&dopt=Abstract&itool=iconnoabstr
 42. Bach S, Noreng MF, Tjellden NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988;33(3):297–301.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3419837&dopt=Abstract&itool=iconabstr
43. McQuay HJ. Pre-emptive analgesia: a systematic review of clinical studies. *Ann Med* 1995;27(2):249–256.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7632422&dopt=Abstract&itool=iconabstr
44. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Postoperative orthopaedic pain – the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 1988;33(3):291–295.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3419836&dopt=Abstract&itool=iconabstr
45. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ* 2001;322(7284):473–476.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11222424&dopt=Abstract&itool=iconffft
46. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183(6):630–641.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12095591&dopt=Abstract&itool=iconabstr
47. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345(6):433–442
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11496855&query_hl=44&itool=pubmed_docsum
48. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, Lines C, Riddell R, Morton D, Lanas A, Konstam MA, Baron JA; Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005 17;352(11):1092–1102.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15713943&query_hl=53&itool=pubmed_DocSum
49. Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):371–377.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16085437&query_hl=55&itool=pubmed_docsum

3.5 Opioid eş analjezik dozlar

	Parenteral		Oral
Morfin (10 mg)	1	:	3
Metadon (10 mg)	1	:	2
Hidromorfon (1.5 mg)	1	:	5
Oksikodon (15 mg)	1	:	2
Petidin (100 mg)	1	:	3
Kodein (130 mg)	1	:	1.6

Opioid toleransı tam bir çapraz tolerans değildir.

Bir opioid değiştirildiğinde, eş analjezik dozdan daha azı önerilir.

	PO	IV	SC	
Morfin	5:1 (aralık 11-3:1)	1:1	5:1	Metadon
Morfin	3-5:1	3, 5:1	5:1	Hidromorfon

3.6. Kanıt düzeyi ve öneri dereceleri

Kanıt düzeyi

- 1a Kanıt randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinden elde edilmiştir.
- 1b Kanıt en az bir randomize kontrollü çalışmadan elde edilmiştir.
- 2a Kanıt en az bir iyi tasarlanmış kontrollü randomize olmayan çalışmadan elde edilmiştir.
- 2b Kanıt en az bir diğer iyi tasarlanmış yarı deneysel çalışmadan elde edilmiştir.
- 3 Kanıt karşılaştırma çalışmaları, korelasyon çalışmaları ve olgu çalışmaları gibi iyi tasarlanmış deneysel olmayan tanımlayıcı çalışmalardan elde edilmiştir
- 4 Kanıt uzmanlık kurulu raporlarından veya görüşlerinden ve/veya saygın otoritelerin klinik deneyimlerinden elde edilir.

Öneri dereceleri

Derece Öneri derecelerinin özellikleri

A (1a, 1b) Özel öneriyi hedef alan iyi kalitede ve tutarlı literatürün bir kısmını oluşturan en az bir randomize kontrollü çalışma

B (2a, 2b,3) İyi düzenlenmiş ama öneri konusu üzerinde randomize edilmemiş klinik çalışmalar

C (4) Uzman komite raporları veya görüşleri ve/veya saygın otoritelerin deneyimleri.

Bu derecelendirme doğrudan uygulanabilir iyi kalitede klinik incelemelerin olmadığını göstermektedir.

İUK = İyi

uygulama kuralları

Uygulama Kuralları kılavuzu geliştirme grubunun klinik deneyimlerine dayalı önerilen en iyi uygulama.

3.6.1 KAYNAKLAR

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – National Government Agency. Control of pain in patients with cancer. A national clinical guideline, 2000.
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/index.html>
2. American College of Radiology – Medical Specialty Society. ACR Appropriateness Criteria™ for bone metastases. National Guideline Clearinghouse, 1996 (revised 2003).
http://www.ngc.gov/summary/summary.aspx?doc_id=5911&nbr=003897&string=ACR+AND+Appropriateness+AND+Criteria
3. Practice Guidelines Initiative - State/Local Government Agency (Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative (CCOPGI). Use of strontium-89 in patients with endocrine-refractory carcinoma of the prostate metastatic to bone. National Guideline Clearinghouse, 1997 (updated 2001).
http://www.cancercare.on.ca/index_genitourinaryCancerguidelines.htm

4. KISALTMALAR

Bu liste en yaygın kısaltmaları kapsamamaktadır

APPROVe	Vioxx ile Adenomatöz Polip Önleme Çalışması Veri ve Güvenlik İzleme Komitesi
ASA	Amerikan Anesteziyoloji Derneği
ATC	zamanlı (around-the-clock)
BPI	Kısa ağrı çizelgesi (Brief Pain Inventory)
BT	bilgisayarlı tomografi
COX	Siklo-oksijenaz
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ESWL	ekstrakorporeal şok dalgası litotripsi (extracorporeal shock wave lithotripsy)
FDA	Gıda ve İlaç İdaresi
FSH	folikül stimüle edici hormonun
GnRH	gonadotropin-salgilayıcı hormon
HBI	yarım vücut ışınlaması (hemibody irradiation)
HKA	hasta kontrollü analjezi
¹³¹ J-MIBG	¹³¹ J-metaiodobenzilguanidin
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (International Association for the studyof pain)
im	intramusküler
İUK	iyi uygulama kuralları
iv	intravenöz
KD	kanıt düzeyi
LH	Luteinizan hormonun
LHRH	luteinizan hormonu salgılatıcı hormon
mg	miligram
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağrı (National Comprehensive Cancer Network)
NSAİİ	nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar
ÖD	öneri derecesi
PKa	prostat kanseri
po	(ağız yoluyla) per os
PRN	“gerektiğinde” ağrı yönetimi
PRP	perineal radikal prostatektomi
PSA	prostat spesifik antijen
BHK	böbrek hücreli karsinom
RKÇ	randomize kontrollü çalışma
¹⁸⁶ Re-HEDP	renium-186-hidroksietiliden difosfonatla
RPLND	retroperitoneal lenf düğümü diseksiyonu
sc	subkütan
¹⁵³ Sm-EDTMP	samaryum-153-ethylendiamintetrametilen fosforik asit
SSS	santral sinir sistemi
⁸⁹ Sr	strontium-89 klorid
THK	transizyonel hücreli karsinom
TENS	deri yoluyla elektriksel sinir uyarımı (transcutaneous electrical stimulation)
TUIP	prostatın transüretal insizyonu
TURBN	mesane boynunun transüretal rezeksiyonu
TURBT	mesane tümörünün transüretal rezeksiyonu
TURP	prostatın transüretal rezeksiyonu
VAS	görsel analog ölçeği (visual analogue scale)
µg	mikrogram