

İNCELEME YAZILARI

# MEME KANSERLERİNDE AĞRI TEDAVİSİ

TREATMENT OF PAIN IN BREAST CANCER

**Meltem UYAR**

**SUMMARY:**

**In this review article the approach to the treatment of pain in breast cancer patient has been presented**

**(Keywords: NSAI, Oncologic pain, Opioids)**

**ÖZET:**

Bu inceleme yazısında ağrı tedavisine meme kanserli hastalardaki yaklaşım sunulmuştur.

(Anahtar Sözcükler: Kanser Ağrısı, NSAE, Opioidler.)

~~ABSTRACT~~

?

---

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (Algoloji Bilim Dalı)

(Doç.Dr.M Uyar)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 35100 Bornova - İZMİR

Ağrı, kanser ile ilişkili en sık karşılaşılan semptomdur. Çalışmalar kanser hastalarının %50, ileri evrede ise %75 oranında orta ve şiddetli derecede ağrı duyduğunu göstermektedir (1).

Kanserin primer kaynaklandığı bölge ağrının ortaya çıkmasında en önemli faktördür. Kanserin evresi, metastazların varlığı, tümörün nöral yapılara yakınlığı, hastanın psikolojik durumu ağrı oluşumunda ve ağrının şiddetinde rol oynar (2).

ABD (1997)'de meme kanseri yeni kanser olgularının %30'unu, kansere bağlı ölümlerinse %17'sini oluşturmaktadır. Meme kanserinde ağrı sıklığı 1996'da %78, 1997'de %76 olarak bildirilmiştir (3).

Kansere bağlı ağrı nedenleri 4 grupta incelenebilir:

#### 1- Tümöre bağlı (%60-90)

Kemik ve yumuşak doku infiltrasyonu

Sinir ve kan damarlarına bası

Lenfödem

Tümör nekrozu

Beyin ödemi

Kemik metastazları

Nöral metastazlar (brakial pleksopati, medulla spinalis basısı, meningeal karzinomatoz, tümör infiltrasyonuna bağlı periferik nöropati)

Organ metastazları (plevra, karaciğer, barsak, periton)

#### 2- Tümörün tedavisine bağlı (%10-25)

Operasyon (brakialji)

Radyoterapi (yanık, fibrozis, nöropati, mukozit)

Kemoterapi (nöropati, pankreatit, mukozit)

#### 3- Tümöre yandaş hastalık (%5-20)

Paraneoplastik sendrom

Herpes zoster

#### 4- Tümör dışı

Baş ağrısı

Artrit

Myofasyal kökenli ağrılar (3,4)

Meme kanserinde %55-100 oranıyla ağrı insidansının en önemli nedenini brakial pleksopati, postmastektomi send-

romu, kemik metastazı, epidural medulla basısı, leptomeningeal karzinomatoz oluşturur(1).

Meme cerrahisi sonrası kronik ağrı sendromunda; operasyon bölgesinde duyu değişiklikleri ile. Parestezi eşlik eder. Radyoterapi ve kemoterapi olayı şiddetlendirir. Seçilen cerrahiye bağlı olarak, lampektomi ya da radikal meme cerrahisinden sonra, hata memeyi koruyucu tedavilerde bile rastlanır. Koltukalı diseksiyonun eşlik ettiği radikal meme cerrahisinden sonra daha sık görülür. Ağrı hemen ya da aylar sonra ortaya çıkar. Ağrı yanıcı, sıkıştırıcı nitelikte kolun iç yüzü, koltukaltı ve göğüs ön duvarındadır. Etiyolojide interkostobrakial sinir ve D1,2, 3'ün kütanöz dallarının hasarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Operasyon sahasında duyarlı noktalar saptanabilir. Bazen bu tablo, opere olan taraf kol hareketlerinin kısıtlanmasına bağlı hareketsiz omuz (frozen shoulder) ile birlikte (1,3).

Mastektomi sonrası postoperatif dönemde de hareketsiz omuz (frozen shoulder) gelişebilir. Bu tablonun ağrıdan bağımsız olarak genellikle refleks simpatik distrofi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yeterli postoperatif analjezi, omuz eklemine yönelik aktif egzersizler ile bu durum önlenir (1,3).

Mastektomi sonrası fantom ağrı hastalarının %15-30'unda görülmektedir. Hastada preoperatif ağrı olması postoperatif fantom ağrı oluşumuna katkıda bulunur. Hasta meme başından tüm memeye yayılan aralıklı veya sürekli bıçak saplanır tarzda ağrı tanımlar (1,3,4).

Lenfödem ağrısı; meme kanserinin veya tedavisinin bir komplikasyonu olarak kolda ağrı ve sert bir ödem şeklinde hastaların yaklaşık üçte birinde gelişebilir. Bazı hastalarda veya karpal tünel veya brakial pleksus içinde medyan sinir sıkışma nöropatisi oluşturur. Şiddetli ve artan Lenfödem tümör yinelemesi veya ilerlemesiyle ilgilidir (1,4).

Brakial pleksopati; meme kanserli hastalarda iki tablo ile karşımıza çıkar. Tümör İnfiltrasyonuna bağlı ya da radyasyon hasarı ile ilgili, daha ender olarak anestezi veya cerrahi sonrası travma, rad-

yoterapiye bağlı tetiklenen ikinci bir neoplazm, akut brakiyal pleksus iskemisi ve paraneoplastik brakiyal nörite bağlı olarak görülür. Meme kanserine bağlı malin brakiyal pleksopatide koltukaltı, servikal ve supraklavikuler yerleşimli lenf düğümlerindeki tutulum ve pleksusu infiltre etmiştir (?). Ağrı hastaların %85'inde genellikle tek taraflı, nörolojik fonksiyon bozukluğu ile birliktedir. C5-C6'yı içeren üst pleksus tutuluşu ile ilgili olarak omuz, kolun dış yüzü ve elde sürekli dizestezi tarzında veya keskin bir ağrı vardır. Radyoterapinin neden olduğu pleksopatiden ayırımı, BT, daha ayrıntılı olarak MRG, EMG ve SEP ile yapılmalıdır (1,4).

Meme kanseri sempatik kökenli ağrıya (Sympathetically Mediated Pain "SMP") neden olur. Bu ağrı derin acı şeklinde omuz ve skapulada hissedilir. Tümörün brakiyal pleksusu infiltre etmesi veya basısı ile ağrı kol ve ele kadar yayılır. Parestezi, dizestezi ve hiperestezi çoğunlukla ortaya çıkar. Tümörün serviko-toraksik sempatik zinciri sıkıştırması veya tahribi sonucu Horner sendromu görülür. Tümörün invazyonu ilerledikçe, duysal ve motor nörolojik tutuluş daha yaygın hale gelir ve deafferantasyon ağrısı belirginleşir, Kozaljik ağrının belirtileri olan hiperaljezi, allodini veya vazomotor değişikliklerin varlığı tümörün brakiyal pleksusu kısmen tahrip ettiğini gösterir. Distrofik değişiklikler görülebilir. Kozalji veya venöz ya da lenfatik obsrüksiyona bağlı olarak ödem gelişebilir.

Meme kanserine bağlı ağrıda etyolojiyi belirlemek ağrı tedavisini yönlendirmede mutlak gereklidir.

İlk değerlendirmede dikkat edilecek noktalar şunlardır;

Amaç; ağrının yerleşimi, şiddeti ve etyolojisini ortaya koymaktır. İlk tedavide, şunları yapmak gereklidir.

1- Hastanın yakınması ciddiye alınmalıdır. Sıklıkla objektif tanı yöntemleri ile etyolojiye kesinlik kazandırılıncaya kadar, hastalar haftalarca ağrıdan şikayet ederler. Ağrı bir tanı değil, bir semptomdur. Spesifik ağrı sendromunu tanımlayabilmek ve hastanın psikolojik durumunu tam olarak anlayabilmek için birçok görüşme

yapmak gerekebilir. Bu görüşmelerde hasta ile güvene dayalı bir ilişki kurmak tedavinin başarısını artırmada çok önemlidir.

2- Detaylı öykü alınmalıdır. Ağrı şikayeti baştan sona kaydedilmelidir. Hastanın ağrı hissettiği yeri, ağrı tipini, şiddetini, karakteristik özelliklerini, ağrıyı azaltan ve artıran durumları, zaman içinde ağrı seyrindeki değişiklikleri, ağrının tam başlangıç zamanını, eşlik eden semptomları, günlük aktiviteler ile ilgisini, hastanın psikolojik durumuna olan etkisini ve analjezik yöntemlere olan yanıtları açık ve seçik olarak otaya koymak önemlidir.

3- Dikkatli bir fizik ve nörolojik inceleme yapılmalıdır. Bu incelemeden elde edilen veriler öyküyü aydınlatabilir. Örneğin; brakial pleksopatili meme kanseri hastalarında ağrı o kadar özeldir ki, brakial pleksusa olan tümör infiltrasyonunun radyasyon fibrozis'inden ayırtılmasına yardım edebilir. Motor ve duysal değişikliklerin derecesi, olaya katılan spesifik sinir bölgesinin belirlenmesine yardım eder. Bu çeşit bir değerlendirme kas spazmı, yürüme veya koordinasyon bozukluğunun derecesini tam olarak belirlemede çok önemlidir.

4- Hastanın psikolojik durumu değerlendirilmelidir. Anksiyete, depresyon düzeyi, intihar girişimi ve fiziksel kusuru olup olmadığı araştırılmalıdır. Herhangi bir psikiyatrik bozukluk hikayesi araştırılmalıdır. Hasta yalnız yaşıyorsa tedaviden sonra günlük normal aktivitelerini destek almadan sürdürebilir mi, yoksa yardıma gereksinim duyduğunda kendisine bakabilecek yakınları var mı, soruşturulmalıdır. Ağrının hasta için önemini ve hastaya ne ifade ettiğini anlamaya çalışmalıdır. Ağrı dayanılmaz olduğunda hastanın ne şekilde davranacağını ortaya çıkarabilecek tartışmalar yapılmalıdır.

5- Teşhise yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Tanı yöntemleri ve bunların yorumlanması önemlidir. Ağrılı kanser hastalarını değerlendirmede en iyi iki yöntem Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) dir. Kemik ve yumuşak dokunun görüntülenmesinde, kemik dokusundaki erken değişiklikleri

saptamada, biyopsi ve invaziv girişimlerde iğne yönünü belirlemede BT çok yararlıdır. MRG ise vertebra gövdesinin epidural medulla basısını değerlendirmede ve parankimal beyin metastazlarının saptanmasında kullanılır.

6- Ağrının diyagnostik incelemeleri akatmasına izin verilmemelidir. Ağrı kaynağını araştırırken invaziv yöntemleri içeren ağrı kontrol yöntemlerini ya da güçlü oploidleri kullanmak gerekli olabilir. Bu yöntemler hastanın kendisine çok gerekli olan tanı işlemlerine katılımının artmasını sağlar.

7- Hastanın ağrı tedavisine olan yanıtı ve tanının doğruluğu sürekli olarak yeniden değerlendirilmelidir. Eğer tedavi beklenen yanıtlar vermezse, veya ağrı artma gösterirse ağrıya yol açabilecek diğer olası nedenler de akla gelmelidir.

8- Tanı ve tedavi yaklaşımları hastanın durumuna göre ayarlanmalıdır. Bu yaklaşımların belirlenmesi ve uygulanmasında göz önüne alınması gereken faktörler hastanın fonksiyonel düzeyi, bir diyagnostik çalışmada yer alabilme görevi, testlere devam etme isteği, tedavinin yararlı olacağına dair objektif kanıtlar ve tahmini yaşam süresidir. Örneğin, ölüme yakın bir hastada tedavi şansı yoksa veya tedavi ancak majör bir cerrahi işlem ile mümkün ise MRG veya miyelografi uygun olmayacaktır.

9- Hasta ve ailesine prognozun ne olacağı açıklanmalı ve bu konudaki düşünceleri öğrenilmelidir. Hastanın yaşam amaçlarını ve beklentilerini anlamak hekim açısından çok önemlidir (3-5).

Meme kanserli hastada ağrının niteliği ve nedeni saptandıktan sonra tedavi yöntemi seçilmelidir. Hekimin ilk amacı ağrıya neden olan patolojinin giderilmesi olmalı, eğer bu mümkün değilse ağrı semptomatik olarak tedavi edilmelidir.

Tedavi protokolleri iki temel prensip üzerine kurulmalıdır:

1- Ağrının hemen kesilmesi

2- Hastanın geri kalan yaşamı süresince yakın izlemi

Hastaya uygulanacak yöntemlerin amaçları:

1-Ağrısız uyku süresini uzatmak

2-İstirahat halinde ağrı hissettirmemek

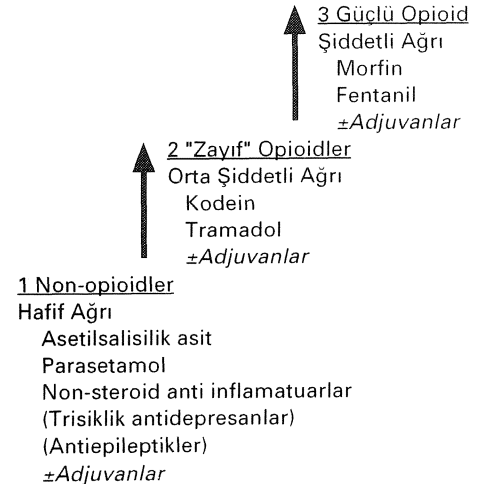
3-Ayakta veya hareket halinde iken hastanın ağrı duymamasını sağlamaktadır (3,5).

Kanser ağrısı tedavisinde analjezik kullanımında iki anahtar kavram "saatinde ilaç" ve basamak yöntemi"dir (5)

Kanser ağrısında hangi ilaç veya yöntem kullanılırsa kullanılsın, dikkat edilmesi gereken nokta etki süresi dikkate alınarak analjezinin sürekli ve yeterli olmasını sağlamak üzere ilacın hastanın isteği dışında belli aralıklarla uygulanmasıdır. Ancak bazı ender durumlarda bu "saatinde ilaç" yöntemi gereksiz olabilir. Yani ilaç ancak gerektiğinde uygulanır. Örneğin tedavinin başında hastanın opioid gereksinimini ortaya çıkarmak için "saatinde ilaç" uygulaması geciktirilebilir veya radyoterapi ve/veya antikanser tedavi yapıldığında hastanın analjezik ilaca gereksinimi azalabilir ve saatli uygulamadan vazgeçilerek ilaç gerektiğinde uygulanabilir. Ancak bu durumların dışında "saatinde ilaç" uygulaması kanser ağrısının giderilmesinde benimsenmesi gereken temel kural olmalıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (SÖ) kanser ağrısında ilaç seçimi için basamak tedavi diye bilinen yararlı bir yaklaşım önermiştir (7,8). Buna göre

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜNÜN BASAMAK TEDAVİSİ



1.nci basamakta kanser ağrısında önce hafif ağrılara yönelik non-oploidler (parasetamol veya aspirin) adjuvan analjezikler kullanılırken

2.nci basamakta non-oploidlerle kontrol altına alınamayan, orta derecede ağrısı olan hastalar için, zayıf opioidler (önce kodein yada tramadol) + non-opioidler (gerektiğinde) adjuvan analjezikler

3.ncü basamakta şiddetli ağrısı olan hastalar için güçlü opioidler (önce oral morfin ya da transdermal fentanil (Durogesic), sonra paranteral, epidural, intratekal veya intraserebroventriküler morfin) adjuvan analjeziklerin kullanımını önerilmektedir.

Non-Opioidler: Non-opioid analjezikler hafif ve orta şiddetteki ağrılarda tek başına yararlıdır. Analjezik, -antiinflamatuar, antipiretik özellikler taşırlar. Ayrıca daha şiddetli ağrılarda opioidlerle birlikte artmış analjezi sağlar. Opioid analjeziklerin aksine, non-opioid ilaçlarda analjezi için bir tavan etkisi söz konusudur. Tolerans veya fiziksel bağımlılık potansiyeli yoktur. Tümör ateşi, ödem sorunu olan hastalarda da kullanılır. Tablo 1'de klinikte en sık kullanılan non-opioidler ve dozları yer almaktadır.

Parasetamol, doz artımına rağmen periferik prostaglandinleri etkilemeyen sadece analjezik bir ilaçtır. Bununla birlikte yan etkilerinin azlığı nedeni ile Non Steroid Anti Enflamatuar (NSAE) ilaçların kullanılmadığı durumlarda kullanılabilir.

Aspirin ise küçük dozlarda analjezik olan ancak doz arttıkça anti-inflamatuar etkinlik kazanan bir non-opioiddir. Bu nedenle meme kanserine bağlı kemik metastazlarında aspirin uygun doza çıkıldığında özellikle yararlı olabilir (6,7,10,11). Aspirinle kanamalı hasta, gut ve aktif ülser, immunoallerjik reaksiyonlar kontrendikasyon oluşturur. Aspirin ve diğer NSAE' ların hematolojik, gastrik ve renal yan etkileri bilinmektedir. Bu nedenle özellikle yaşlı, pıhtılaşma bozukluğu olan, peptik ülser, renal yetmezlik, beraberinde kortikosteroid kullanımı öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Pa-

rasetamol için hepatotoksisite söz konusudur. Kronik alkolizm ve karaciğer hastalıklarında terapötik dozlarda ya da 4 gr üzerinde hepatotoksisite görülebilir (5,9).

**TABLO 1:** Birinci Basamak tedavide önerilen maksimal dozlar

ASETAMİNOFEN ( <i>Tylo</i> )	650mg PO 4 saatte bir-50kg altında 10-15 mg/kg her 4 saatte bir, 15-20 mg/kg her 4 saatte bir rektal
ASETİLSALİSİLİK ASİT ( <i>Aspirin</i> )	650mg PO 4 saatte bir -50kg altında 10-15 mg/kg her 4 saatte bir
İBUPROFEN ( <i>Brufen</i> )	400-680mg her 6 saatte bir
DİKLOFENAK ( <i>Cataflam</i> )	50mg PO günde 3 kez
DİKLOFENAK RELEASE ( <i>Voltaren</i> )	*75mg PO /rektal günde 2 kez
DİFLUNİSAL ( <i>Dolfin</i> )	500mg PO 12 saatte bir
ETODOLAK ( <i>Etol</i> )	200-400mg PO 6-8 saatte bir
FLURBİPROFEN ( <i>Majezik</i> )	100mg PO günde 2-3 kez
İNDOMETAZİN ( <i>Endol</i> )	50mg PO /rektal günde 2 kez
NABURMETON ( <i>Reliflex</i> )	1gr PO günde 2 kez
NİMESULİD ( <i>Mesulid</i> )	100mg PO günde 2 kez
NAPROKSEN ( <i>Naprosyn</i> )	250-275mg her 6-8 saatte bir PO 50kg altında 5mg/kg her 8 saatte bir
PİROKSİKAM ( <i>Felden</i> )*	20mg PO günde bir
ROFEKOKSİB ( <i>Viaxx</i> )	12.5-25mg PO günde bir
TENOKSİKAM ( <i>Tilcotil</i> )*	20mg PO /rektal günde bir
TİAPROFENİK ASİT ( <i>Surgam</i> )	300mg günde 2-3 kez

\* İşaretli olanların amp. formları da vardır(7).

(..) PO=Peroral

### Opioidler:

Opioidler orta şiddetteki veya şiddetli ağrıların tedavisinde çok yararlı ilaçlardır. Ağrı, nonopioide eklenen zayıf opioid ile veya adjuvan eklenmesine karşın giderilemiyorsa vakit geçirmeden güçlü bir opioide geçilmelidir (2,5,6,10,12).

Farklı reseptör alttıpleri ile olan etkileşimlerine göre opioid ajanlar agonist-antagonist ve antagonist şeklinde sınıflanırlar. Saf agonistler (morfin, kodein, meperidin, fentanil) klinik ağrı tedavisinde en sık kullanılanlardır. Tablo 2'de ülkemizde bulunan morfin preparatları yer almak-

tadır. Saf agonistlerde doz artışıyla tavan etkisi sözkonusu değildir. Doz arttıkça analjezik etkiler artar. Pratik uygulamada konfüzyon, sedasyon, bulantı-kusma, solunum depresyonu gibi yan etkilerin görülmesi yararlı doz sınırını belirler. Tablo 3' te klinik kullanımda en çok görülen yan etkiler ve bunların tedavisi yer almaktadır.

Zayıf opioidler arasında ülkemizde en çok kullanılanları tramadol ve daha nadir olarak kodein (ağızdan 30-60 mg/gün) uygulanır. Kodeinin ülkemizde kullanılışı son derece kısıtlıdır. Tramadol de analjezik etki hem opioid agonist aktiviteye hem de serotonin ve noradrenalin geri alım baskılamasına bağlıdır. Mü opioid reseptör bağlantısı orta derecede, kapa ve sigma reseptörlerine daha zayıf bağlanır. Noradrenalin ve serotonin geri alımını baskılar. Opioid ve non-opioid mekanizmaların analjezinin sinerjistik artışına neden olduğu düşünülmektedir. Santral sinir sistemi yan etkilerinin çok az olması, solunum depresyonu yapmaması, bağımlılık riskinin düşük olması; kanser ağrı tedavisinde bu ajanı uygun bir seçenek yapmaktadır. En sık karşılaşılan yan etkisi bulantı-kusmadır. Opioid agonist etkisiyle birlikte non-opioid mekanizmalar üzerinde etkisi nedeniyle özellikle nöropatik ağrı yapısındaki kanser ağrısında yararlıdır. İkinci basamak tedavide güvenli ve etkili bir ajandır. Ülkemizde 50 mg lık kapsül, 100 mg ampul formu vardır. Maksimum 400 mg kullanılmaktadır (7). Uzun süreli kullanımda 2-3 kez 50-100 mg oral yolla verilir ve 300 mg günlük doz aşılmaz. 100 mg doz her 4-6 saatte bir verilebilir. Karaciğer yetmezliğinde 50 mg her 12 saatte bir, böbrek yetmezliğinde 12 saatte bir en çok 200 mg dozda verilir.

Üçüncü basamak aşamasında ilk başvurulacak yol, ağızdan ya da transdermal opioid uygulaması olmalıdır. Bu uygulamanın avantajı, hastanın başkasına bağımlı olmadan ve enjeksiyon huzursuzluğunu ve komplikasyonlarını yaşamadan ilaç alabilmesidir. Bu yol ayrıca güvenli kabul edilebilir ve ekonomik bir yoldur. Uygunluğu dışında yüksek plazma doruk konsantrasyonları oluşturmadığı için yan etki ve özellikle solunum depresyonu

oluşturma riskini azaltır (5,6,7,9,11,12). Morfin bugün için etkinliği ve güvenliği açısından en çok yeğlenen opioiddendir. Özellikle son zamanlarda üretilen değişik farmasötik şekilleri uygulama kolaylığı sağlamaktadır. Morfin ve metabolitleri idrar yolu ile atıldığından terminal dönemde olası bir böbrek rahatsızlığında sorun yaratabilir. Ilımlı orta derecede karaciğer yetmezliğinin morfin klirensine etkisi az olmakla birlikte ileri dönemlerde azalmış eliminasyon olabilir (10,11,12)

**TABLO 2:** Ülkemizde bulunan ağızdan uygulanan morfin prepatları

		Doz
Vendal Retard (Morfin sülfat)	Tablet	10-30-60-100 mg
MESLON (Morfin sülfat)	Yavaş salımlı kapsül	10-30-60-100 mg

Transdermal Fentanil (Durogesic); III.ncü basamağa alternatif olarak sunulan TD fentanil hasta açısından kullanımı kolay, diğer güçlü opioidlere göre yan etki profili daha az olarak (kabızlık, sersemlik, kusma) klinik kullanıma girmiştir. Transdermal yolun etki süresi uzun, kolay kullanılır. Saatte 25,50,75,100 µg ilaç salınımı yapan sistem için hastanın kullandığı ilk klinik uygulamalarda oral morfin dozuna göre bir ayarlama yaparak kullanılır. 24 saatte 45-130 mg oral morfin kullanan hastada 25µg/s ilaç salıveren sistem, 135-225 mg oral morfin kullanan hasta için 50µg/s'lik sistem, 225-300 mg oral morfin kullanan hasta için 75µg/s, 300-400 mg oral morfin kullanan hastalar için 100 µg/s'lik sistemler önerilir. Fakat şu anda 60 mg morfin=25 mgr fentanile eşlenerek 2/1 oranında kullanılması tavsiye edilmektedir. Titrasyon 24-40 saatte bir sağlanarak 48-72 saatte bir değiştirilen ilaç sistemi hastada dehidratasyon, ateş, karaciğer ve böbrek yetmezliği varlığında dikkatle kullanılmaktadır. 12 yaş üzerinde ve 40 kg üzerindeki çocuklarda da kullanılabilir. İlk uygulamaların ardından 12-24 saatlik sürede ek analjezik ile desteklenmelidir. Hiç opioid kullanmamış hastada 25 mikrogram ile başlanabilir. Tedavinin 2. ve 3.ncü gününde hastada 4'ten fazla "arada ağrı" söz konusu ise Durogesic flaster 48 saatte bir

**TABLO 3:** Opioid kullanımında sık görülen yan etkilerin tedavisi

Yan etki	Tedavi	Spesifik ajanlar
Bulantı ve kusma	Antiemetikler, Fenotiyazin, antikolinerjikler	Skopolamin, Hidroksizin
Kabızlık	Tedavi başladığında diyetle önlemler	Yumuşatıcılar, laksatifler, iritanlar Lubrikanlar
Sedasyon	Zamanla tolerans gelişir	Amfetamin, Metilfenidat
Kaşıntı	Antihistaminikler, Opioidi değiştirmek	Hidroksizin, Difenhidramin
Myoklonus	Opioidi, böbrek işlevlerini kontrol, meperidinden sakınlmalı	Haloperidol
Kesilme semptomları	Doz azaltılarak kontrol edilmeli	Klonidin

değiştirilmelidir.

Meperidinin toksik metaboliti olan nor-meperidin, tekrarlayan dozlarda birikerek santral sinir sistemi toksisitesine neden olur. Kullanımı böbrek yetmezliği ve MAO (Monsamino-oksidad) baskılayıcı alanlarda kontrendikedir (9,12).

Opioide dirençli ağrılar: Başağrıları, post-herpetik nevraljiler dizesteziler, mide gerilmeler veya miyospazmlar genelde opioidlere yanıt vermez. Kemik, sinir basısı, rektum veya mesane de sıkıntı hissi (tenesm) veya dekubitus ağrıları morfine ancak kısmi yanıt verirler. Bunlara ilaç dışında başka yöntemler (sinir blokları, radyoterapi gibi) eklenmelidir (15).

Parantral seçenekler: Sabit bir dozun, belli aralıklarla veya gereksinim duyulduğunda derialtına veya adale içine uygulanması, uzun süreler opioidler için en çok yeğlenen kullanım şekli olmuştur. Bu yöntem kişiler arası büyük farklılıklar gösterir. Oluşturdukları plazma düzeyleri, etkisiz düzeyler ile yan etki oluşturan düzeyler arasında dalgalanmalar gösterirler (4,5,6,9).

Ciltaltı yol, birçok hasta tarafından, kendileri uyguladığı için yeğlenebilir. Ciltaltına yerleştirilmiş kelebek iğne aracılığı ile bir haftaya kadar süreyle infüzyon yapılabilir.

İV yol, subkutan uygulama tolere edilemediğinde şiddetli ağrının akut olarak kontrol altına alınması için uygulanabilir. İnfüzyon veya bolus şeklinde verilir. Gereklili dozun hızlı kesin olarak ayarlanmasına olanak vermesi açısından uygulanabilir. Ancak solunum depresyonu ve

olası hipotansiyon açısından dikkatli olmalıdır. Uzun sürede uygulama zorluğu nedeni ile benimsemez. Ülkemizde morfin HCL (morfin hidroklorür-10 mg/ml) formunda vardır (3). Tablo 4'te parenteral kullanıma uygun doz rehberi görülmektedir.

**TABLO 4:** Kanser ağrısında sürekli İV veya ciltaltı opioid infüzyonu için doz rehberi

İlaç	Yükleme dozu	Saatlik infüzyon
Morfin (mg/kg)	0.05 - 0.20	0.025 - 0.0075
Fentanil (mg/kg)	1.0 - 3.0	1.0 - 2.0

Opioidler ile ilgili tolerans ve psişik veya fiziksel bağımlılık gelişimi konusuna açıklık kazandırmak gerekir. Morfin ve diğer opioidlere karşı sürekli kullanımda tolerans geliştiği bilinir. Bu endişe, gerek hastanın kendisi ve çevresinde, gerekse hekimde bazen yetersiz doz uygulama ile ağrıyı önleyememe sonucunu doğurmaktadır (1,4,9,14)

Tolerans, yinelenen uygulamalarda aynı etkiyi süre ve şiddet olarak elde etmek için doz artışına gereksinim duyulmasıdır. Hangi yol kullanılırsa kullanılsın kronik opioid kullanımında belli bir toleransın geliştiği kabul edilir. Bu durum kendisini, ilacın etki süresinde kısalma ve etki gücünde azalma ile gösterir. Tolerans gelişiminde sorun, ilaca gereksinimin algojen nedenin şiddetinin artmasına mı, yoksa gerçek bir toleransa mı bağlı olduğunun ortaya konmasıdır. Tolerans, opioidlerin sedasyon, solunum depresyonu, emezis gibi istenmeyen etkileri (kons-

tipasyon ve miyazis dışında) analjezik etkilerinden daha kolay gelişir. Tablo 3'de opioidlere karşı gelişen yan etkiler ve tedavi seçenekleri yer almaktadır. Tolerans gelişiminin 'basamak yöntemi' uygulandığı takdirde çok yavaşladığı kabul edilmektedir. Bu yöntemle zaten opioidlerin kullanımını geciktirilmiş olmaktadır. Opioid kullanımına karar verildiğinde hastanın gereksinimine göre dikkatli doz ayarlaması ve hastanın izlemi, tolerans oluşumunu belirgin şekilde yavaşlatacaktır.

Pişşik bağımlılık genelde tolerans ile birlikte gelişir ancak farklı olaylardır. Pişşik bağımlılık, bir davranış biçimidir ve ilacı bulmak ve kullanmak için karşı konulmaz bir istek duyulmasıdır. Pişşik bağımlılığın, kronik ağrılı hastalarda çok ender olarak geliştiği belirlenmiştir. Gerçekten de geniş klinik gözlem ve deneyimler, bunun ender olduğu yönündedir.

Fiziksel bağımlılık ise, tedavinin aniden kesildiğinde hastanın yoksunluk belirtileri göstermesi olayıdır. Fiziksel bağımlılık da toleransa paralel olarak gelişir. Genelde 3-4 haftalık opioid kullanımından sonra böyle bir fiziksel bağımlılığın oluşması beklenir. Son dönemdeki hastalar için bu sorun önemli değildir. Diğer hastalar için ise ağrı nedeni tedavi edilmiş ise opioidlerin yavaş yavaş azaltılması ile bu sorun çözümlenebilir.

Tolerans ve fiziksel bağımlılık, bu hastalarda geriye dönebilen olaylardır. İlaçların uygulama aralıklarını değiştirilmeden yavaş yavaş azaltılması (her hafta % 20 azaltma) belli bir süre sonra reseptörlerde aşırı duyarlılığı düzeltmekte ve bağımlılığı ortadan kaldırmaktadır. Ağrı nedeni, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile yok edildiğinde bu durumdan yararlanmalıdır.

Elimizdeki olanaklara rağmen, tolerans gelişimi düşüncesi bu ilaçların etkin kullanımını engellemektedir. Aslında doğru tanı, iyi planlanmış bir tedavi programı ile, gerekli durumlarda hasta opioid kullanımından yoksun bırakılmamalıdır. Bu sorunun korkulan kadar sıklıkta olmadığı ve önlemlerinin bulunabildiği bilinmelidir.

Adjuvan ilaçlar: öncelikli olarak analjezik değildirler. Analjeziklerin etkilerini

artırmak amacıyla onlarla birlikte, ya da bazı ağrı sendromlarında tek başlarına analjezik olarak kullanılan ilaçlardır. Analjezik ilaçlara dirençli özgün kanser ağrı sendromlarında gereklidir. Ağrı dışındaki semptomların tedavisinde ve analjezik ilacın yan etkilerini engellemek için gereklidir. Bunlar içinde antidepresifler, anti epileptikler, anksiyolitikler, glukokortikoidler sayılabilir(4,6,9,13).

Antidepresifler: Antidepresiflerin, antidepresif etkilerinden ayrı olarak bir analjezik etki taşıdıkları bilinmektedir. Antialjik etki özellikle serotonin olmak üzere nörotransmitter artışı ile ilgilidir (7,9). Antialjik etki antidepresif etkiden bağımsızdır (3,7 güne karşılık 14,28 gün) Bunlardan 1.nci kuşaktakiler (amitriptilin, klomipramin) (10-25 mg'dan 50-125 mg kadar gece dozu artırılır) antikolinergik etki taşıdığı için ağız kuruluğu, kabızlık, idrar retansiyonu ve konfüzyon yapabilirler. Glokomlu hastalarda kullanılmamalıdır. Selektif serotonin geri alım inhibitörü antidepresifler (fluoksetin ya da sertralin) yaşlı, antikolinergik yan etkileri tolere edemeyen, depresyonu yoğun hastalar için yeğlenir. Mirtazabın ya da Vela-faksinin kanser ağrısında kullanımı oldukça yeni, fakat umut vericidir.

Antiepileptikler: Antiepileptik ilaçlardan karbamazepin, valproat, klonazepam, gabapentin ve lamotigin'in nöropatik ve nevralkjik ağrılarda analjezik etki gösterdikleri bildirilmiştir (4,13).

Anksiyolitikler: Analjezik etkileri olmamasına karşın kronik ağrılarda sıklıkla kullanılır. Bilindiği gibi hastanın anksiyetesi ve uykusuzluğu ağrıya toleransı azaltır. Buna karşılık iyi bir uyku düzeni hastanın kendisini daha iyi hissetmesine yardımcı olur. Diazepam, alprazolam klinikte en çok kullanılanlardır. (4,13).

Ağızdan yerel anestezipler: Meksiletin, nevralkjik ağrılarda analjezik olarak etkili bulunmuşlardır. Antiartmik etki de gösteren bu ilaçların kalbe yan etkileri açısından en güvenileni meksiletin'dir (4,6,13).

Metastatik kemik ağrısında etkili olan ilaçlar (Radyoterapiye ek olarak veya yalnız başına) NSAİ'lar, bifosfonatlar (klodronat,



pamidronat), kalsitonin ve galium nitrat gibi osteolitik baskılayıcılar ve osteoblastik lezyonlu çok odaklı ağrıda stronsiyum -89 tercih edilmektedir. Kanseri olgularda tümöral veya metastatik kaynaklı kemik ağrısı, kronik ağrının en önemli nedenidir. Buradaki ağrı yeri belirlenebilen, palpasyona duyarlı, hareket ile artan ve gece şiddetlenen özelliklerdir.

Metastatik kaynaklı kemik ağrısının nedeni belirlenememiştir. Buradaki periost ve kan damarlarındaki nosiseptörlerin ağrı eşiği, olasılıkla tümöral yangıya bağlı olarak düşmektedir. Burada osteoklast etkinliğini uyaran sitokinlerin yanında, tümöral hücreleri serbest bıraktığı bradikinin, prostaglandin gibi maddelerin nosiseptörleri uyardığı da kabul edilir. Kemik içi basınç artışı veya periost itilmesi ile oluşan mekanik ağrı, mekanoreseptörleri uyarak, ağrıyı daha da şiddetlendirir. Komşu kasların, kontraksiyona eklenmesi de ağrının gelişmesine katkıda bulunabilir (4).

Her hastada bireysel bir tedavi planı uygulayabilmek için hastanın ağrısının boyutları ve tanısı değerlendirilerek kesinleştirilmelidir. Doğru bir ağrı denetimi ve ağrıdan korunma yaşam kalitesinin vazgeçilmez gereklidir. Burada söz konusu olan antalgik yaklaşımlar çok farklı olabilir. Seçimi hastaya göre değişecektir. En uygun yaklaşım Radyoterapiyi, kemoterapiyi, hormon tedavisini, cerrahi ve analjezikleri kapsayan çok disiplinli yaklaşımdır.

**Bifosfonatlar:** Bunlar kemiğe fikse olarak kemik mineralizasyonunu ve osteoklast etkinliğine bağlı rezorpsiyonu baskırlar. Özellikle tümöral osteoliz ile oluşan hiperkalsemiyi denetim altına almak için yararlı olup antalgik etkileri tartışmalıdır (4).

**Kalsitonin:** Doza bağlı olmaksızın güçlü bir antalgik etkiye sahiptir. Bu etki özellikle analjezik tedaviye yanıt vermeyen kemik ağrılarında kendini gösterir. Bu antalgik etki çabuk oluşur, 90.ncı dakikada en üst düzeye ulaşır ve sürekli. İlacın yinelenmesi koşul ile etkisinde bir dalgalanma olmaz. Kalsitonin insan ve somon sentetik kalsitonini şeklinde özellikle kro-

nik ağrıda epidural veya subaraknoid yolla infüzyon şeklinde uygulanabilir. Bunlar oluşturdukları analjezik etkinin süreleri açısından farklıdır. İnsan kalsitonini daha kısa, somon kalsitonini ise daha uzun süreli (12 saatten uzun) bir analjezik etki sağlar (9).

**Glukokortikoidler:** Özellikle kemik ağrılarının nedeninin sinir basısı veya infiltrasyonu olduğu durumlarda ve diğer analjeziklere inatçı ağrılarda yararlı olabilirler. Analjezik etkinlikleri olasılıkla ödem ve yangının azalmasına bağlanmaktadır.

İlerlemiş kanser ağrısında kısa bir süre için olsa da analjezik etkiyi artırıcı, mizaç ve iştahı düzeltici etki oluşturabilirler. Böylece genel durumu düzelterek hastaya moral verebilirler. Başta kemik metastazına bağlı ağrılar olmak üzere Kafa İçi Basınç Artış Sendromu (KİBAS)'a bağlı baş ağrıları ile sinir basısına bağlı ağrılarda yararlı olabilirler. 100 mg IV yükleme dozunda sonra Deksametazonun 4 mg x 3 veya metilprednizolonun 10 mg x 3 gibi dozları yavaş yavaş düşürülür. Ashında doz kişiye ve endikasyona göre belirlenir. Yan etki olarak ödem, dispepsi, gastrointestinal kanama, ajitasyon yapabilir, savunma mekanizmasını zayıflatarak enfeksiyona eğilimi artırabilir (7,9).

Kanser hastalarında analjezik tedavinin amacı, analjeziyi en az yan etki ile gidermektir. Günümüzde varolan tekniklerin çoğu hastada yeterli ağrı tedavisi sağlamaktadır. Hastalık ilerledikçe birçok hastada ağrı tedavisi ve analjezik gereksinimi değişebilir. Refrakter ağrıya sahip hastaların ağrı tedavisi ve palyatif bakım konusunda uzmanlaşmış hekimlere yönlendirilmesi gereklidir. Bu yöntemler hastaların ağrı ve ızdırabını uzun süreli azaltabilen, tıbbi tedaviye koşul yöntemlerdir.

İnvaziv yöntemleri uygulamadan önce hastadan ayrıntılı anamnez alınması, dikkatli bir fizik muayene ve ruhsal durumun (emosyonel durumun, kişiliğin ve çevresi ile ilişkilerinin) değerlendirilmesi gereklidir (1,2,6,16,18).

**Somatik sinir blokları**

Değişik ağırlı durumlarda somatik si-

nirlerin yerel anesteziyle bloğu sık kullanılmasına rağmen nörolitik ajanlarla blok fazla yaygınlaşmamıştır. Somatik sinirlerin nörolitik ajanlarla bloğuna şu örnekler verilebilir; İnterkostal blok, brakial pleksus bloku, koldaki değişik sinirlerin blokları ve kemik metastazlarında lezyon içi nörolitik enjeksiyon gibi (14,16,17).

#### Sempatik bloklar

Stelar ganglion bloku: Meme kanserine bağlı sempatik kökenli ağrı sempatik bloklar ile ortadan kaldırılabilir veya azaltılabilir. Bu amaç için stelar ganglion alt servikal ve birinci torasik sempatik ganglionun birleşmesinden meydana gelir, Oval şekilde 2.5 cm uzunluğunda 1 cm eninde ve 0.5 cm kalınlığındadır. Subklavyen arterin hemen arkasında vertebral arterin çıktığı yerdedir. Karotis kılıfının arkasında, longus kolli kasının ventralinde bulunur. Pnömotoraks, reküren sinir paralizisine bağlı ses kısıklığı, vertebral arter içine test dozda bile yerel anestezi enjekte edilirse konvülsiyon olabilir. Enjeksiyon tarafındaki brakial pleksusta da blok gelişebilir. Etkinin uzun süreli olması için ya absolu alkol veya %6'lık fenol solüsyonu gibi nörolitik ajanlar ya da Radyo Frekans (RF) termokoagülasyon yöntemi kullanılmalıdır (17).

Subaraknoid blok: Subaraknoid nörolitik ajan enfeksiyonu meme kanserine bağlı ağrılarda etkili bir ağrı kontrol yöntemidir. Ağrının yalnızca birkaç segment ile sınırlı olduğu ve tek taraflı ağrılarda kullanılması uygundur (1,2,17).

Nörolitik bloklar: Genel olarak nosiseptif tipte ağrılara etkilidir. Nörolitik ajanlarla yapılan bloklar kansere bağlı ağrıyı uzunca bir süre fakat geçici giderebilir. Deaferantasyon ağrısı kanserli hastalarda meydana gelebilir. Örneğin; uzun süreli brakial pleksopatiler veya omurilik lezyonlarında olabilir. Bu tip ağrı nörolitik bloklarla giderilemez. Nörolitik bloklarla tam olmayan sinir tahribi, nöraljik tipte ağrı meydana getirebilir. Blok uygulamadan önce hastaya ağrısının tek bir blokla geçmeyebileceği, işlemi birkaç kez yinelenmek gerekebileceği hatırlatılmalıdır.

Subaraknoid absolu alkol: Enjeksiyon, ağrılı bölgeyi innerve eden sinirlerin medulla spinalisten çıkış yerlerine karşı gelen vertebra aralıklarından yapılır. Hasta ağrılı tarafı üste gelecek şekilde ve 45° öne doğru yan yatar. Böylece alkol yalnızca üstteki arka kökleri etkiler. Ağrı azalması 2 hafta ile 3 ay kadar sürer. Bazı hastalarda bu süre 4-12 aya kadar uzayabilir.

Subaraknoid fenol: Fenolün etkisi geçicidir. Kalın myelinli lifler yerine myelinsiz ince C liflerini tahrip eder. Fakat bu etki klinik olarak belirgin değildir. Fenolün meydana getirdiği blok süresi alkolden daha kısadır. Ancak mesane paralizisi riski alkolden düşüktür. Bu özelliğinden torakal girişimlerde istenilen düzeyden ponksiyonun yapılamadığı halde yararlanır. Daha alt veya üst düzeyden ponksiyon yapıp solüsyon hastanın pozisyonu değiştirilerek istenilen bölgeye yönlendirilebilir. Fenol ile intratekal blok için hasta ağrılı tarafı alta gelecek şekilde 45° arkaya doğru yan yatırılır. Böylece yalnız alttaki arka sinir kökleri etkilenir. Tekniğin diğer yönleri alkol uygulamasına benzer. Deneyimli ellerde fenol ve alkol ile alınan başarı oranı yaklaşık %60'tır

Bu tekniğe bağlı iki tip komplikasyon görülebilir. Biri, herhangi bir intratekal enjeksiyonda görülebilen spinal başağrısı veya daha nadir mekanik olarak sinir hasarı, enfeksiyon gören sinirleri etkileyerek neden olduğu komplikasyonlardır. Bunlar motor parezi, sfinker kaybı, dokunma ve derin duyunun bozulması ve rahatsız edici dizestezi. Teknik dikkatli uygulandığında komplikasyon oranı %1-14 arasındadır. Blok sonrası parapleji gelişen hastalarda vertebra metastazları bulunmuştur. Torakal enjeksiyonlarda komplikasyon oranı düşüktür. Bu bölgede yapılan enjeksiyonlara bağlı mesane paralizisi sıklığı %1 den daha azdır. Parestezi ve nöraljiler %0.3-4 arasında bildirilmişti (17).

Epidural nörolitik madde enjeksiyonu: Epidural nörolitik blok meme kanserine bağlı göğüs, boyun, omuz ve koldaki ağrılar için subaraknoid yöntem seçenektir. Epidural nörolitik blok yapmadan önce miyelografi, bilgisayarlı tomografi veya MRG

yapılmalıdır. Çünkü tümör intratekal bölgeye invaze olmuşsa girişim kanamaya neden olabilir, bu da omurilik basısı ile nörolojik bozukluk hatta kuadripleji yaratabilir. Epidural bölgenin yapısının bozulması da nörolitik solüsyonun önceden tahmin ve kontrol edilemeyen şekilde yayılmasına yol açabilir.

Standart teknik kullanılarak bir epidural kateter yerleştirilir. Konrast madde kullanarak skopi ile kateterin yeri saptanır. Test dozda yerel anestezi enjekte ettikten sonra %5-10'luk fenolden küçük bir doz enjekte edilir (1,2,17).

Spinal opioidler: Kronik kanser ağrısını gidermede intratekal ve epidural yoldan devamlı opioid infüzyonu ağrı tedavisiyle uğraşan hekimler arasında çok popüler hale gelmiştir. Diğer ağrı tedavi yöntemlerine karşı önemli bir seçenektir. Bu yöntem başlıca üç şekilde uygulanmaktadır. Birincisi kateterin epidural aralığa yerleştirilmesinden sonra bir miktar cilt altından geçirilip dışarı çıkarılması ve enjeksiyonların kateter ucuna yerleştirilecek bir bakteri filtresi aracılığıyla yapılmasıdır.

İkincisi epidural veya subaraknoid aralığa yerleştirilen kateterin cilt altından geçirilerek toraks ön-yan tarafına getirilmesi ve cilt altına yerleştirilen bir port'a bağlanmasıdır. Burada sistemin tümü cilt altındadır. Enjeksiyon gerektiğinde cilt üzerinde parça koparmayan özel uçlu iğneler ile porta girilip yapılır. Portların, epidural ve intratekal yerleş-

tirmek için değişik modelleri vardır.

Üçüncü yöntem yarı otomatik veya otomatik pompa yerleştirmektir. Yarı otomatik pompalar, "Secor Implantable Multidose Reservoir (PA-Algomed)" dir. Bunlar güvenilir, aşırı bakım gerektirmeyen ve enfeksiyon riski düşük sistemlerdir. Ancak çok pahalıdır, dolayısıyla uzun bir yaşam süresi beklenen olgularda kullanılmaları uygundur. ((1,2,17)

Perkutan kordotomi: Meme kanserine bağlı tek taraflı kol ve göğüs duvarı ağrılarında %90 başarılı olan bir yöntemdedir. Kordotomi için en uygun hastalar tek taraflı ağrısı olan kanserli hastalardır. Uyanık hastada yerel anestezi altında yandan C 1-2 aralığından myelografik ve empedans kontrolü ile omuriliğin anterolateral bölgesinde spinotalamik yolak içine girilir. Piramidal yolun hasarını önlemek için test stimülasyon yapıldıktan sonra RF termokoagülasyon yöntemi ile lezyon yapılır. Kol göğüs ağrıları için hedef bölge anteromedial lateral spinotalamik yolaktır.

Skopi kontrolü ile uygulanan kordotomide (klasik yöntem) ipsilateral hemiparazi, dizestezi, parestezi, Horner sendromu, sempatik tutuluşa bağlı ortostatik hipotansiyon, geçici mesane işlevi bozukluğu ve en önemlisi uyku apnesi gibi komplikasyonlar olabilir. Girişim bilgisayarlı tomografi eşliğinde (Kanpolat tekniği) yapıldığında bu komplikasyonlar çok azdır (17).

**KAYNAKLAR**

1. Fitzgibbon DR, Chapman CR. *Cancer Pain : Assessment and diagnosis* In: Loeser JD (ed) **Bonica's Management of Pain**. 3<sup>rd</sup> edition, Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2001 ; 623-703.
2. Erdine S: **Kanserde ağrı tedavisi ve palyatif Bakım**. (Bir DST Uzmanlık Komitesi Raporu) Al-  
goloji Derneği, Cem Turan Ofset, İstanbul, 1992 ;17-21.
3. Türkoğlu M: *Kanser ağrısını nedenleri ve değerlendirilmesi*, **Kanser Ağrısı** (Aynı Kitabı) (Ed: Yegül I), Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova, İzmir 1996 ; 6-20.
4. Portenoy RK, Lesage P. *Management of Cancer Pain* **Lancet** 1999 ; 353 : 1695 -700.
5. Chemy NI, **Portenoy Russel** *Practical issues in the management of cancer pain* ed. Wall PD, Melzack R. Fourth Edition, Churchill Livingstone Edinburgh 1999 ; 1479-534.
6. Payne R, Thomas J, Raj P. *Pain due to cancer* **Practical Management of Pain** in: Raj PP (ed) *Practical Management of Pain*, 3rd edition Mosby Year Book, St Louis, 2000 ; 434-49.
7. Gunsten CF, Ferris FD. *Approach to Cancer Pain*. **Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia**. Eds: Benzon HT, Raja SN, Borsook D, Molloy R, Strichartz G Churchill Livingstone New York 1990 ; 306-7.
8. Ventaffidda V, Tamburini M, Caraceni A, Conno F, Naidi F: *A validation study of the WHO method for cancer pain relief*. **Cancer pain relief. Cancer**. 1987 ; 59 : 850-6.
9. Patt R: *Oncological Pain mangement* **The Pain Clinic** Eds: Abram SE, Haddox JD 2000 ; 293.
10. Gonzalez GR *Cance pain syndromes* **Pain Management Secrets** Ed: Kanner R, Hanley Belfus Ins. Philadelphia, 1997 ; 107-12.
11. Duarte RA *Nonsteroidal Analgesics* **Pain Management Secrets** Ed; Kanner R, Hanley Belfus Ins. Philadelphia, 1997 ; 167-71.
12. Kanner R *Oploid Analgesics* **Pain Management Secrets** Ed.; Hanley Belfus Ins. Philadelphia 1997 ; 172-5.
13. Thlessen B, Portenoy RK *Adjuvant Analgesics* **Pain Management Secrets** Ed: Kanner R, Hanley Belfus Ins. Philadelphia, 1997 ; 176-86.
14. Önal A: **Kanser Ağrısı**, Ağrı (Ed. Erdine S) Alemdar Ofset, İstanbul 2000 ; 409-20.
15. Yücel A: *Opioidlere direçli kanser ağrıları*. **Ağrı Dergisi**. 1993 ; 5(1) :10-2.
16. Lamer TJ: *Treatment of cancer-related pain: When orally administered medications fail*. **Mayo Clin Proc** 1994 ; 69 : 473-8.
17. Yegül I: *Sinir blokları* Ed: **Ağrı ve Tedavisi**, İzmir, Yapım Matbaacılık, 1993 ; 211-48.