

Çocuklarda Kanser ve Ağrı

Betül B. Sevinir

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Doç.Dr.

Ağrı, devam eden doku zedelenmesi ve inflamasyon nedeniyle oluşan biyolojik alarmdır. Daha ileri derecede hasarların önlenmesi veya sınırlandırılmasına hizmet etmektedir. Genellikle ağrı şiddeti doku zedelenmesinin yaygınlığı ve derecesi ile bağlantılıdır. Bununla birlikte her ağrının koruyucu anlamı yoktur. Hem hastalığın başlangıcında hem de sonraki aşamalarda akut ve kronik ağrı çeken önemli bir grup, onkoloji hastalarıdır.

Kanser istatistikleri 2000 yılında tüm dünyada 10 milyon yeni hastanın tanı aldığını ve 22 milyon insanın kanserle yaşadığını ortaya koymaktadır (1,2). İlerlemiş kanserde, çoğu hasta için kanser sözcüğü ağrı ile birlikte düşünülmektedir. Gelişmiş ülkelerde ilerlemiş kanserlerin %60-90'ında hastayı düşkün duruma getiren ağrılar tanımlanır. Ağrının hastalığın süresi ile arttığı görülmekle beraber hastaların %25'i şiddetli ağrı deneyimi yaşamaz. Çocuk hastaların durumu erişkinlerden bazı açılardan farklıdır (3,4).

Çocukluk çağı kanserlerinde hastaların ortalama %62'sinde onkolojik tedavi başlamadan önce ağrı yaşanmıştır. Tedavi sırasında ise tanı, evre ve tedavi yöntemlerine göre değişmek üzere çocuk hastaların % 25-80'i ağrıdan yakınmaktadır. Terminal dönemde bu oran yüksek olmaktadır (5-7). Gelişmiş ülkelerde terminal hastalarda etkin ağrı tedavisi yapılırken geri kalmış ülkelerde hastaların çoğu hiçbir destek alamamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü ve çeşitli kuruluşlar her yıl kanser gelişen 250.000 çocuktan en az 100.000 kadarının gerekli tıbbi tedaviye ulaşamayan yoksul ve kalabalık ülkelerde olduğuna ve hiçbir ağrı kesici almadıklarına dikkat çekmektedirler (8,9).

Ağrı kontrolündeki yetersizlik sağlık personelinin tutum ve davranışları ile de bağlantılıdır. Birçok hekim morfin ve türevlerini kullanmaktan çekinmektedir. Hematoloji ve onkoloji hastalarını tedavi eden hekimlerin üçte biri hiç opioid grubu analjezik reçetesi yazmadıklarını bildirmişlerdir (10). Ebeveynlerin görüşüne göre son dönemde hiçbir ağrısı olmayan hasta oranı %27 olarak verilmektedir (3,11). Halbuki bu ağrı tiplerinin %90'dan fazlası mevcut olanaklarla önlenebilir veya tedavi edilebilir niteliktedir.

Amerikan Ağrı Birliği nabız, solunum, kan basıncı ve ateşle birlikte ağrının da "beşinci vital bulgu" olarak monitörize edilmesi gerektiğini önermiştir. Sonuç olarak ağrı çekmemek, bir insan hakkıdır. Bu insani boyut, özel uzmanlık konusu olmasa da tüm hekimlerin ağrı problemini bilmesini zorunlu kılar.

Ağrının Etyolojisi

Kanser ağrıları fiziksel, emosyonel ve sosyal etmenlerin etkileşimi ile oluşur. Fiziksel ağrı multifaktöriyeldir. Ağrı çoğu zaman

intrakranial dokular, kemik iliği, kemikler, sinirler, omur ilik , yumuşak dokular ve organlarda tümör yayılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Kanserli bir hastada fiziksel ağrı nedenleri ağrının temel bileşenidir. Ağrı hem akut, hem kronik olabilir. Her iki durumda da hastalığın kendisine, yapılan girişimlere ve tedavi yaklaşımlarına bağlı ağrılar söz konusudur.

Ağrı şiddetli veya uzun süreli ise anksiyete, uykusuzluk, yorgunluk ,yardımsız kalma duygusu ve ümitsizlik, sürekli endişe , hastalık ve tedavi süreciyle başetme güçlükleri yaşanır. Aile ve/veya çocuğun eğitim durumu ve kişilik yapıları da hissedilen ağrının şiddetini etkileyen faktörlerdir.

Erişkin kanserlerinde , hastaların %60'ında 2 veya 3 farklı ağrılı bölge vardır. Hastaların 1/3'ü ise dört veya daha fazla ağrılı bölge tanımlamaktadır. Erişkinlerde tümörün yerleşim bölgesindeki ağrılar %38, kemik ağrıları %21, tedaviye bağlı (disfaji, konstipasyon, mukozit, enfeksiyonlar vb nedenlerle) ağrı %12 olarak bildirilmiştir (12). Başka bir deyimle erişkin hastalarda hastalığa ait faktörler ağrının en sık nedeni olarak tanımlanmaktadır.

Birçok çocuk, kanserin tanısı ve izlemi için gereken işlemlerle yoğunlaşan ağrı deneyimi edinir. Tedavinin kendisi de ağrıya neden olur. Tümör nedeniyle ameliyat olma, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı mukoza ve yumuşak doku zedelenmesi, vezikan ilaçların damar dışına kaçması ile oluşan nekrozlar, vinka alkaloidlerine bağlı nöropati gibi sorunlar önemli ağrı nedenleridir. Çocukluk çağında tam iyileşme şansının ortalama %75-80'e ulaşması yoğun kemoterapi protokolleri ile sağlanmıştır. Çocuk hastaların çoğu başlangıçtaki kemoterapiye iyi yanıt verir. İlerleyici hastalık deneyimi daha sınırlanmaktadır. Böylece çocuk hastalar için girişimler ve tedaviye bağlı olan akut faktörler daha yaygın ağrı nedeni olarak tanımlanmaktadır. Gelişen ağrıların %67-80'i girişimlere ve tedaviye bağlı nedenlerle, %20-33'ü kansere bağlı olmaktadır. Damardan kan alınması, parasentez, torasentez, cerrahi girişimler ve özellikle de lumbal ponksiyon (LP) ve kemik iliği (KI) aspirasyonları hem çocuklar hem de aileleri için önemli bir stres kaynağıdır. Tam iyileşen çocuklar ve ailelerinde tedaviden 12 yıl sonra yapılan geç değerlendirilmelerde bile, hatırlanan girişime ait stres saptanabilmiştir (3,13-15).

Kanserde Ağrı Tipleri

I-Somatik ve visseral ağrı: Deri, yumuşak doku, kemik dokularındaki nosiseptiv afferent sinir uçlarının uyarılması somatik ağrılara, organlardaki benzer reseptörlerin uyarılması ise visseral ağrıya neden olur. Somatik ağrılar genellikle künt veya acı-

ma tarzı ağrılardır. İyi lokalize edilebilen ağrılardır. Visseral ağrılar ise tam lokalize edilemeyen, ağrının kaynağından uzak dermatomlara yansıyabilen vasıftadır. Kemik metastazlarına, karaciğer metastazlarında kapsül gerilmesine, safra, barsak ve üreter obstrüksiyonlarına ve mukozite bağlı ağrılar somatik ve visseral ağrı tipine örnektir. Somatik ağrılar antineoplastik tedavi verilmesi ile gerileme gösterebilir. Geleneksel analjezikler (salisilat, asetaminofen, anti-inflamatuvar ilaçlar) ağrı kontrolünde etkindir.

II-Nöropatik ağrılar: Bu tür ağrılar sinir zedelenmesinden veya inflamasyondan kaynaklanır. Yanma, sızlama, iğnelenme şeklinde hissedilen bu keskin ağrılar zedelenen sinirin dağılım alanında duyulur. Beraberinde parestezi veya disestezi vardır. Brakial pleksusa metastaz ile gelişen ağrılar, herpes zoster ağrıları, ekstremitte ampütasyonunda görülen fantom ağrılar, vinkristin nörotoksitesine bağlı ağrılar nöropatik ağrı örnekleridir. Kanserli çocuklarda nöropatik ağrı insidansı %52 olarak verilmiştir. Genellikle klasik analjeziklere yanıt azdır. Antikonvülsanlar, antidepresan etkili ilaçlar, cerrahi girişimler yararlı olabilir (4-6,16,17).

Ağrıya Yaklaşım

Kanserli çocuklarda ağrı tedavisi hem psikolojik sorunları hafifletmek hem de fiziksel ağrı nedenlerini kaldırmakla mümkündür. Tedaviden önce ağrının niteliği, şiddeti ve nedenleri belirlenmelidir. Tedavi planı çoğu hastada birden fazla ilaç veya girişim gerektirir. Özellikle yeni bir analjezik başlandığında hasta çok sık aralıklarla değerlendirilmelidir. Kontrol sağlanamaz veya alevlenmeler olursa, bu dinamik sürece uygun değişiklikler yapılmalıdır. Ağrının nedenine göre farklı ilaçlar seçilmelidir. Verilen ilaçların yan etkileri, ilaç metabolizmasını etkileyen faktörler veya ne yoğunlukta tedavi gerektiği her hastada farklıdır. Tedavi yalnız farmakolojik faktörlerden ibaret değildir.

I-Ağrının Değerlendirilmesi

I-Hekim- hasta ilişkisi: Ağrı kontrolünde başarılı olmak için hekim ve hasta arasında sıkı işbirliği gerekir. Ağrı subjektif bir fenomen olduğundan tanınal veya doğrulayıcı testler yoktur. Hasta, ağrısı olduğunu söylediğinde hekim bunu "gerçek" kabul etmelidir. Konuşabilen çocuklarda her zaman hastanın ifadesi esastır. Oturup konuşmak, dinlemek, hastaya iyi ağrı kontrolü şansının olduğunu anlatmak için, zaman ayrılmalıdır. Hastanın hekime güvenini sarsacağı için ve sonuçların yorumlanması güç olacağından plasebodan kaçınılmalıdır.

II- Ağrı öyküsü ve skorlama: Ağrının niteliği, yerleşimi, süresi tanımlanmalıdır. Ağrının günlük aktivitelere olan etkisi (uyku, yemek yeme, hareket ve duygulanıma etkiler gibi) belirlenmeye çalışılır. Ağrıyı azaltan veya artıran faktörler saptanmalıdır.

Ağrı değerlendirmesinde en kritik nokta ağrı olup olmadığını ve şiddetini doğru olarak saptamaktır. İletişim kurulabilen çocuklarda hastanın yaşı ve özelliklerine göre sözel veya yazılı ölçekler kullanılarak ağrı şiddetinin 1-10 arasında derecelendirilmesi amaçlanır. Çocuklar ağrılarını abartabildikleri gibi hastaneye yatma veya daha fazla girişime maruz kalma korkusu ile ağrısı olduğunu söyleyemeyebilirler. Mümkün olan her durumda çocuğun ifadesi dikkate alınmalıdır. Büyük çocuklar ve erişkinler için altın standart, hastanın ağrısı olduğunu bildirmesidir. Süt çocu-

ğu ve küçük çocuklarda veya kendini ifade edemeyen hastalarda gözleme dayalı parametrelerle ağrı değerlendirilir. Çocuk her ağladığında bunun ağrıya bağlı olduğu söylenemez. Korku, açlık, altını kirletme gibi pek çok neden ağlamaya sebep olabilir. Bu hastalarda ebeveyn ve sağlık personelinin gözlemlerine dayalı yöntemler seçilebilir. (18-20).

Küçük çocuklar ve konuşamayan hastalarda gözleme dayanan skorlamalar çeşitlidir. Günlük pratikte kolay kullanılabilen bir yöntem, yüz ifadesi, bacaklar, aktivite, ağlama ve avutulabilme parametrelerine göre yapılan puanlamadır.

Bu değerlendirme "FLACC" (Face, Legs, Activity, Crying, Consolability) skoru olarak isimlendirilmiştir (16). Her bir komponent 0-2 arasında, toplam puan 0-10 arasında olacak şekilde skorlanır. Kullanılan kriterler aşağıda verilmiştir:

Yüz ifadesi

0: Gülümseme, rahat ifade

1:Çevreye ilgisizlik, kaş çatma, yüz buruşturma,

2:Sık sık çenenin titremesi, dişlerini sıkma

Bacaklar

0:Gevşek

1: Rahatsız ve gergin

2:Karnına çekili, tekme atıyor

Aktivite

0: Sakin yatıyor, rahat hareket ediyor

1: Kıvrınma, ileri-geri hareketler

2: Yay gibi gergin veya kasılıyor

Ağlama

0: Uykuda veya uyanıkken ağlama yok

1: İnleme, sızlanma, ağlayacak gibi ses çıkartma

2: Devamlı ağlıyor, çılgık atıyor

Avutulabilme

0: Hoşnut ve rahat

1: Dokunma, konuşma veya kucaklama ile rahatlıyor

2: Avutmak veya rahatlatmak çok zor

Daha büyük çocuklarda kendi durumuna uyan yüz ölçütleri (gülüm ⇒ ağlayan) veya renk skalaları yararlıdır. Onüç yaşından büyüklerde ağrı şiddeti için sıfırdan ona kadar olan sayısal skala kullanılabilir.

Ağrının otonom sinir sistemine olan etkilerine dayalı fizyolojik ağrı ölçütleri de söz konusudur. Akut ağrıda taşikardi, periferik vazokonstriksiyon, pupil dilatasyonu, artmış katekolamin düzeyleri görülür. Ancak fizyolojik ve hormonal faktörlerin ölçümü ağrıya has olmadığı gibi pahalı yöntemlerdir. Pratik önemi yoktur.

Değerlendirmeden sonra hangi hastada hangi tedavi seçeneğinin gerekeceğine karar verilir. Analjezik başlandığında aynı ölçütler yanıtın izlenmesinde gereklidir. Başlangıçta saat başı test verilmesi gerekebilir. Böyle bir uygulama yetişmiş eleman ve zaman gerektirir.

III-Analjezik öyküsü: Ağrı kontrolü için neler yapıldığı ve varsa ilaçların yan etkileri sorulmalıdır. İlacın maksimal etkisi ve analjezi süresi belirlenmelidir. Analjeziklerin saate göre mi, yoksa ağrı şiddeti artınca mı alındığı not edilmelidir.

IV-Tanısal değerlendirme: Tam ağrı değerlendirmesi sırasında ağrının özellikleri tanımlanıp sistemik fizik muayene yapılmalıdır. Gereken tetkikler ile ağrının nedeni bulunmalıdır. Akut ağrıya eşlik eden taşikardi, diaforez ve yüz buruşturma kronik kanser ağrılarında genellikle yoktur. Ağrının kontrol edilip edilmediği, şiddeti sık sık değerlendirilmelidir. Yeni eklenen ağrı

var veya şiddeti artıyorsa (özellikle baş ağrısı, sırt ağrısı ve nöropatik ağrı tanımlanıyorsa) ayrıntılı radyolojik görüntüleme planlanmalıdır.

II- Akut Ağrılı Girişimler İçin Yaklaşım

Veriler LP ve Kİ gibi deneyimlerin ilkinde etkin ağrı kontrolünün çok önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu şekilde hasta uyumu kolaylaşmakta ve ağrının psikolojik bileşeni hafifletilmektedir.

Birçok büyük merkezde 1980'lerin son dönemlerine kadar, ağrılı girişimlerden önce rutin önlem protokolleri geliştirilmemiştir. Güncel yaklaşım merkezin koşullarına ve hasta grubunun özelliklerine göre seçilen protokollerin uygulanmasıdır. Son yıllarda birçok ülkede kullanıma sunulan %2.5 lidokain ve %2.5 prilokain karışımından oluşan topikal analjezik ürünler büyük kolaylık getirmiştir. Venöz girişimler, subkütan port girişimleri ve LP sırasında etkin analjezi sağlanmaktadır. Girişim bölgesine sürülen emülsiyon özel kapatıcı tabakası yapılandırılarak bir saat beklenmelidir. Uygulanan tabaka çıkarıldıktan sonra 1-2 saat kadar daha ilaç etkinliği devam etmektedir. Bu ürünün dezavantajı planlanmış girişimler dışındaki akut uygulamalarda hemen etki göstermemesidir (21). Topikal analjezikler tek başına ya da intra venöz (İV) anestezi (propofol) veya fentanil ile birlikte uygulanabilir.

Ağrılı girişimlerden önce pediatrik onkoloji pratiğinde uygulanabilecek yöntemler genel anestezi, amnezi veya analjezidir. Genel anestezi hastanın bilincini kaldırarak istenmeyen hareketleri ve tepkiyi önler. Çocuk kötü bir deneyim yaşamaz. Hasta hemodinamik olarak da stabildir. Ancak bu avantajlara karşılık anesteziyoloji ekibinin iş yükü ve diğer koşullar her hastada genel anestezi verilmesini engeller. Bunun yerine, analjezi ve amnezi sağlayan ilaçların birlikte verilmesi çoğu merkezde tercih edilen seçenektir. Seçilen ilaçlar hasta için emniyetli, etkisi hızlı başlayıp kısa sürede geçen, İV ve oral uygulanabilen preparatlar olmalıdır. Böylece hasta için maksimum rahatlık ve uyum sağlanması amaçlanır. Poliklinik koşullarında ayakta uygulanacak preparatların uzun süren somnolens, bulantı, kusma gibi yan etkisi olmamalıdır. Merkezlerin %40'ında pediatrik kokteyl, %20'sinde kloral hidrat, % 18'inde diazepam ve türevleri tercih edilmiştir. Ketamin ve midazolam daha yaygın kullanılmaktadır. Ülkemizde bulunmayan oral transmukozal fentanil sitrat, lolipop şeklinde ve tadında olup kısa süreli girişimlerde küçük çocuklar için cazip bir seçenektir (4,14,15,22,23).

III- Ağrı Tedavisinin Bileşenleri

A-Antineoplastik Tedavi

Özellikle yeni tanı almış hastalarda başlangıçta var olan ağrının kemoterapiden sonra azalması hatta analjezik gereksiniminin tamamen ortadan kalkması antineoplastik tedavinin etkinliğini gösteren bir parametredir. Kemik ve yumuşak doku metastazlarına bağlı ağrılarda, epidural medulla spinalis basısında, sinir kompresyonuna yol açan retroperitoneal adenopatlere ait ağrılarda radyoterapinin yararlı olduğu gösterilmiştir. Radyoterapiden sonra %80 hastada ağrı kontrolü mümkün olmaktadır. Birçok durumda ağrının nedeni tümör olduğuna göre, onkolojik tedavinin hem hastalığı hem de ağrıyı kontrol edebileceği açıktır.

B-Ağrının Farmakolojik Kontrolü

Akut ve hafif, orta şiddette ağrıların analjeziklerle kontrolü daha kolaydır. Genel yaklaşım hafif ağrılarda analjezik-antipiretik etkili veya non- steroid antiinflamatuar ilaçların (NSAID) tercih edilmesidir. Orta şiddetli ağrıda bu grup ilaçlara zayıf opioidler eklenir. Akut veya kronik çok şiddetli ağrılarda mutlaka güçlü opioidler gerekmektedir. Antiepileptik, antidepresan, antiaritmik ve antihistaminik etkili ilaçlar kompleks ağrıların tedavisinde klasik analjeziklerle birlikte kullanılmaktadır. Terminal dönemde veya nöropatik ağrılarda daha profesyonel yardım gerekir.

Kronik ağrılarda ve hastalığın ilerleme gösterdiği durumlarda ağrı kontrolünün yetersiz kaldığı bilinmektedir. Zarar verme korkusu yetersiz tedaviye yol açan nedenlerin başında yer almıştır. Birçok hekim, hemşire ve anne-baba, opioidlerin çocuklar için fazla güçlü olduğunu düşünmektedir. Özellikle solunum baskılanmasından korkulmaktadır. Aslında bu yaklaşımların temelinde gerekli bilgiye sahip olmama yer alır. Birçok hekim terminal hasta çocuğun bakımı, ağrı sendromları, ağrı kontrolü ve güçlü analjezikler hakkında yeterli bilgi sahibi değildir. Ancak ilaçların kilogram başına dozları hesaplanarak verildiğinde ciddi solunum baskılanması iki ayıktan büyük hastalarda nadir bir durumdur. Bilinç değişikliği görülen, renal veya hepatik fonksiyonları bozulan veya solunum düzensizliği olan çocuklarda opioid dozu dikkatle ayarlanmalıdır (9,14,24,25).

Bağımlılık yaratma korkusu en çok gündeme getirilen konulardan biridir. Tolerans gelişimi, ve ilacın kesilmesi ile ortaya çıkan semptomlar (fiziksel bağımlılık) beklenmekle birlikte gerçek psikolojik ilaç bağımlılığı sık görülmez. Dünya Sağlık Örgütü'nün verileri, kronik opioid kullanan 40 bin hastadan 4'ünde bağımlılık geliştiğini ve bunun pratikte opioid kullanmama için gerekçe oluşturmayacağını ortaya koymaktadır. Etik organizasyonlar terminal hastalarda ağrı kontrolünü desteklemektedir (12, 24-25).

Kronik terminal hastada ağrı kontrolündeki gereksinimler nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü "basamak modeli" olarak bilinen yaklaşımı önermiştir (5). Bu uygulamada önce NSAID başlanır. Ağrı kontrol edilemezse önce zayıf, sonra da güçlü narkotik analjezikler verilir. Birçok araştırmacı çocuklarda basamak modelini uygun görmemektedir. Tekrarlayan ağrı deneyimleri hastada gerginlik ve ağrı kontrolünde güçlükler yaratabilir. Geniş deneyimi olan merkezlerde, başlangıçtan itibaren bilgilendirme, NSAID, opioidler, ve lokal anesteziğin karma olarak kullanılması tercih edilmektedir. İlaçların sinerjik etkileri ile ağrı kontrolü güçlendirilirken yan etkileri azaltılabilir. Girişim ve tedaviye bağlı beklenen ağrılardan önce analjezik uygulanması ve hastaya ağrı deneyimi yaşatılmaması güncel ağrı yaklaşımı ilkelerindedir.

Analjezikler ve antiinflamatuar etkili ilaçlar

Özellikle hafif ağrılarda bu gruptan ilaçlarla tedaviye başlanır. Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalarda trombositopeni, kanama eğilimi olması ve viral enfeksiyon riskinin yüksekliği nedeniyle asetilsalisilat kontraendikedir. Asetaminofen en yaygın kullanılan ilaçtır. Oral verildiğinde 15 mg/kg dozundan verilir 4-6 saatte bir doz tekrarlanabilir. Günlük maksimum doz 90 mg/kg'ı aşmamalıdır. Rektal uygulamada 15-20 mg/kg dozundan verilir. Asetaminofen aşırı dozlarda verildiğinde ağır karaciğer zedelenmesi riski vardır. Ağır malnütrasyon, dehidratasyon ve hepatorenal hastalığı olan çocuklarda toksik riskler yüksektir. Ayrıca standart terapötik dozlarla ağrı kontrolü sağlanamıyorsa, doz ar-

tırımı ile daha etkin kontrol beklenmez. Bu durumda başka ilaçlarla kombinasyon gereklidir. İbuprofen ve Naproksen diğer sık kullanılan ilaçlardır. Hafif ağrılarda önerilen bu ilaçların hepsi aynı zamanda antipiretik özelliğindedir. Nötropenik hastalarda enfeksiyona bağlı ateşi baskılayarak enfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisinde gecikmeye neden olabilir. Naproksen ve İbuprofen trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiklerinden trombositopeni gelişen çocuklarda çok dikkatle kullanılmalıdır. Ayrıca böbrek fonksiyonları bozulan, hipovolemisi olan veya eşzamanlı olarak diüretik verilen çocuklarda bütün NSAID ilaçlar büyük dikkatle verilmelidir. Çünkü böbrek yetmezliğini bu durumda hızlandırabilirler. Aynı grup ilaçlar kreatinin klirensini azaltarak yüksek dozda metotreksatin dağılımını ve eliminasyonunu bozabilirler (2,5,16,26,27). En sık kullanılan analjeziklerin dozları ve verilme aralıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Analjezik antiinflamatuvar ilaçlardan hangisinin ağrı kontrolünde daha etkili olduğuna ait kanıt yoktur. Bir meta analizde 3084 erişkin hastayı kapsayan toplam 42 araştırmaya göre, herhangi bir antiinflamatuvar ilacın etkin ağrı kontrolü veya daha az yan etki riski açısından istatistiksel avantajı görülmemiştir (2).

Opioidler

Opioidler, merkezi sinir sistemindeki endojen opioidlere özgül reseptörler olan mü, delta ve kappa reseptörlerini etkileyerek analjezik etki yaparlar. Bu ilaç grubunda en çok araştırılmış olan ve kullanılan prototip morfindir. Morfin, kodein, fentanil ve meperidin mü reseptörleri üzerinden etkilidir. Opioidler oral, intramusküler, İV, epidural, intratekal, transdermal ve nazal yollarla uygulanabilir. Etki süresine göre kısa, orta ve uzun etkili preparatlar mevcuttur. Fizyolojik etkileri arasında beynin karbon dioksit cevabını baskılayarak kısa süreli solunum baskılanması, gastrointestinal sistem motilitesinin azalması, kemoreseptör triggerzonun uyarılması ile kusma, üriner retansiyon sayılabilir. Bu etkiler terapötik kullanımda karşılaşılan yan etkilerdir (24, 25).

Kodein zayıf etkili opioiddir. Hafif ağrılarda NSAID ile birlikte kodein verilebilir. Önerilen kullanım 4 saatte bir 0.1 mg/kg/doz verilmesidir. Kodein morfine metabolize olarak analjezik etki ya-

bir) İV veya , devamlı infüzyonla verilir. Yükleme dozu 0.05 mg/kg olarak başlanıp saatte 0.01-0.04 mg/kg dozundan devamlı infüzyon yapılır. Hasta kontrolünde analjezi (PCA) giderek artan bir kullanım şeklidir. Şiddetli ağrılarda başlangıç morfin dozu 0.3 mg/kg olarak önerilir. Ağrı çok şiddetli ise her 3-4 saatte bir 0.1 mg/kg ek doz verilir. Ağrı kontrol altına alındığında 0.02 mg/kg/saat hızında morfin PCA ile uygulanabilir. Ağrı yan etkiler görüldüğünde morfin yerine hidromorfon veya fentanil verilir (5,16,27-30).

Hidromorfon, morfine göre 6 kat güçlü ve daha az yan etkisi olan bir maddedir. Sentetik bir opioid olan fentanil ise İV uygulamada morfinden 50-100 kat etkin analjezi sağlar. Fentanilin transdermal formu kronik kanser ağrılarında önemli kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Halen saatte 25,50,75 ve 100 µg ilaç salınımı yapan formları mevcuttur. Sistemik yan etkileri daha sınırlıdır. Kendi flasteri ile uygulanan ilaç 72 saat etkilidir. Enjeksiyon gerektirmediğinden evde izlenen hastalarda avantajlıdır. Ancak 12 yaşından küçük ve daha büyük yaşta olup 50 kg'dan zayıf çocuklara verilememektedir (33-34).

Opioidlerin dozları hasta yaşına göre düzenleme gerektirir. Örneğin hayatın ilk üç ayında morfin klirensi geciktiğinden verilecek ilaç dozu daha büyük çocuklara göre %25-30 azaltılmalıdır. Opioid kullanan hastalarda bir ilaçtan diğerine geçilmesi mümkündür. İlaç değiştirilirken eşit analjezi sağlayan opioid dozları bilinmelidir (Tablo 2).

Çapraz direnç kısmi olduğundan bir opioidden diğerine geçerek daha etkili ağrı kontrolü sağlanabilir. Bu yüzden opioidler arasında geçiş yapılırken eşdeğer analjezik dozdan daha düşük miktarlarda ilaç başlanır. Böylece doz aşımı veya yan etkiler azalır.

Ayrıca verilme yolu değişince aynı opioid için dozun değişeceği unutulmamalıdır. Örneğin morfin İV yoldan oral forma çevrilirken aşağıdaki formül kullanılır:

PO doz (4 saatte bir):Ortalama saatlik İV doz X 4 X 3

Morfinin oral biyoyararlanımı %30'dur, bu nedenle oral doz 3 kat fazladır (5,16,24-34).

Opioidlerin kullanımında süre uzadığında analjezik etki azalır ve daha yüksek doz gerekir. Bu durum tolerans olarak bilinir. Ge-

Tablo 1: Bazı analjezik ilaçlar ve dozları.

İlaç	Doz (Per oral)	Veriliş sıklığı	Maksimum doz
Asetaminofen	15 mg/Kg	4 –6 saatte bir	1000 mg/doz veya 4000 mg/gün
Ibuprofen	5-10 mg/Kg	6-8 saatte bir	800 mg/doz veya 3200 mg/gün
Naproksen	5 mg/ Kg	8-12 saatte bir	500 mg/doz veya 1000 mg/gün
Rofekoksib	12,5-50 mg/gün	Günde tek doz	50 mg/gün
Kolin Mg trisalisilat	10-15 mg/Kg	8-12 saatte bir	1000 mg/doz veya 3000 mg/gün

par. Beyaz ırktan bireylerin %10'u kodeini morfine metabolize edemezler. Bu hastalarda kodein analjezik etki gösteremez.

Oksikodon ve morfin orta veya çok şiddetli ağrılarının kontrolünde kullanılır. Yalnızca ilerleyen hastalıkta değil akut ağrılar için de morfin tercih edilebilir. Oral morfin için başlangıç dozu 1-2 mg/kg olarak önerilir. Ameliyatlardan sonra veya uzamış ağrıya neden olacak mukozitin erken döneminde morfin 0.15 mg/kg (4 saatte

Tablo 2: Opioidlerde eşdeğer analjezik dozlar.

İlaç	İM/İV (mg)	PO (mg)
Morfin	10	30
Hidromorfon	1,5	7,5
Fentanil	0,1-0,2	Yok
Oksikodon	Yok	15-30

nellikle tolerans 21 günden fazla kullanımda gözlenir. Opioidlerin 1-2 günden uzun verilmesi durumunda ilaç kesilince bazı semptomlar gözlenir. Bu durum fiziksel bağımlılık olarak adlandırılır. Morfin verilen hastalarda tedavi süresi 5 günü aşmamışsa, ilaç 3-4 günde kesilir. Morfin aniden kesilirse terleme, diyare, kasılmalar, piloereksiyon, ajitasyon, taşikardi ve burun tıkanıklığı gibi yoksunluk semptomları gelişir. Kullanım süresi uzadıkça çekilme semptomları artar. Genel olarak günde %10-20'lik doz azaltımı yapılarak geçiş dönemi tamamlanır. Tolerans ve fiziksel bağımlılık psikolojik ilaç bağımlılığından farklı durumlardır (34-37).

Opioidlerin sık görülen yan etkileri:

Bulantı, kusma sık görülür (%32-35). Ancak kanserli bir hasta da bu semptomlara yol açacak diğer nedenler araştırılmalıdır. Bulantı ve kusma morfine bağlanıyorsa Ondansetron 0.15 mg/kg dozundan (maksimum 8 mg /6-8 saatte bir) önerilir. Promethazin (0.25-0.5 mg/kg) veya difenhidramin (0.5-1 mg/kg) diğer tedavi seçenekleridir (25,38).

Genellikle iki günden uzun opioid alan hastaların %25'inde konstipasyon görülür. Süre uzadıkça problem ağırlaşır. Terminal dönemde birçok hastanın anoreksi ve beslenme güçlükleri görülür. Bu nedenle lifli diyet önerisi ile beraber senna veya laktuloz gibi laksatifler gereklidir. Bu yan etki erişkin hastalarda daha ağırdır. Basit gaita yumuşatıcı ilaçlar yeterli olmayabilir. Otuz mg morfin alan bir hastaya senna grubu 10-20 mg/kg/dozundan 12 saatte bir önerilir. Şiddetli konstipasyon veya yoksunluk semptomları varsa Naloksan günde üç kez 3 mg (PO) verilir. Maksimum doz günde 3 kez 12,5 mg'dır. Her 2-3 günde bir defekasyon sağlanabilmelidir. Hastaları %20'sinde pruritus ve uyuklama gibi yan etkiler görülür. Pruritus varsa ilaç değişikliği ve difenhidramin verilmesi (0,5-1 mg/kg) önerilir. Terapötik dozda opioid kullanımına bağlı hiperaljezi rapor edilmiştir (39). Opioidlerin en korkulan yan etkisi olan solunum baskılanması oldukça nadir görülür. Analjezik amaçla verildiğinde psikolojik ilaç bağımlılığı gelişmesi riski de çok düşüktür. Opioidlerin diğer yan etkileri Tablo III'te verilmiştir.

Antinöropatik ilaçlar

Sinirlerin mekanik travma, kimyasal etkenler veya radyasyon ile zedelenmesi nöropatik ağrılara yol açar. Bu tip ağrıda opioid grubu dahil olmak üzere klasik analjezikler yeterli olmaz. Adjuvan olarak anti-konvülsan, antiaritmik, anti-depresan etkili ilaç-

lar kullanılır. Bu preparatlar asıl kullanım endikasyonlarından daha düşük dozlarda da analjezik etki sağlayabilirler (5,8,12).

Trisiklik antidepressanlar (TSA): Bu ilaç grubunun genel adı kullanımını zorlaştırmaktadır. Çünkü bazı anne-babalar çocuklarının "depresyonda olmadığı" gerekçesi ile ilacı reddetmektedir. Ancak TSA ilaçlar nöropatik ağrının kontrolünde güçlüdür. Nor-epinefrin ve serotonin alımını inhibe ederek medulla spinalis düzeyinde nörotransmitter tonusunu artırır. Çalışmaların çoğu amitriptilin (0.2 mg/kg/po geceleri), doksepin ve nortriptilin ile yapılmıştır. Daha yeni, seçici serotonin-geri emilim inhibitörleri (fluoksetin veya sertralin) analjezik etkiye sahip değildir ve nöropatik ağrıda TSA ilaçlar yerine verilmemelidir. Ancak hastanın duygulanımını olumlu etkileyerek ek ilaç olarak kullanılabilir. TSA ilaçların depresyon tedavisindeki etkileri en az bir aylık tedavi süresi gerektirdiği halde ağrı tedavisinde 1veya 2 haftada yanıt alınabilir. Ağrıyla beraber uykusuzluk sorunu olan çocuklarda amitriptilin gibi sedasyon yapıcı ilaçlar daha uygundur. 6-12 yaş arasındaki çocuklarda TSA günde iki doz olarak verilirse kolinerjik rebound semptomların uyku saatine kayması mümkün olur.

Antiepileptikler: Adjuvan analjezik olarak verilebilirler. Bu ilaçlar patolojik periferik sinir deşarjlarını önleyerek etkili olmaktadır. Nöropatik ağrıda en çok kullanılmış antiepileptik ilaç karbamazepindir. İlacın başlangıç dozu 5-10ml/kg/gün olarak önerilir. Haftada bir, doz artırımı ile etkinlik sağlanmaya çalışılır. Günlük doz 1.6-2.4 gr'ı geçmemelidir. Çeşitli ilaç etkileşimleri ve kan diskrazilerine yol açabilir. Bu özellikler onkoloji hastalarında ağrı kontrolünde karbamazepin kullanımını kısıtlamaktadır. Yan etkileri daha az olan Gabapentin halen daha sık kullanılmaktadır (40). Gabapentin 5 mg/kg /gün dozundan veya toplam 300 mg olarak gece yatmadan önce önerilir. Sedasyon yaptığı için dozun önce günde iki kez, sonra günde 3 kez tekrarlanması önerilir.

Lidokain ve meksiletin lokal anestetik ve antiaritmik etkili ilaçlardır. TSA ve antiepileptiklere yanıt vermeyen nöropatik ağrılarda verilebilir. Diğer analjezik etkili ilaçlarla birlikte kullanıldığında ağrı kontrolünü artırır. Konjestif kalp yetmezliği, kalpte iletim bozuklukları, hipotansiyon ve nöbet geçirme durumlarında zorunlu olmadıkça verilmemelidir.

Klonidin: Oral veya transdermal kullanılabilen α_2 -agonist etkili bir antihipertansiyon ilaçtır. Opioidlerin kesilmesi sırasındaki semptomları önlemekte ve nöropatik ağrı kontrolünde de kıymetlidir. Steroid kullanan ve hipertansiyonu olan hastalarda 2-4 mikrogram /kg/doz (4-6 saatte bir) oral verilebilir. Oral ilaçları tolere edemeyen hastalarda transdermal yolla (0.1 mg/gün) uygulanabilir.

Kapsaisin: Ağrılı cilde uygulandığında lokal sinirlerde P mad- desini kalıcı olarak baskılamaktadır. Yüzeysel ağrılarda etkilidir. Allodinia nedeni olan periferik sinir zedelenmesi, iskemik nöropati ve postherpetik nöralji gibi durumlarda verilir. Farklı konsantrasyonda (%0.025-0.075) krem şeklinde günde 3-4 kere uygulanabilir. Uygulandığı alanda yanma hissi oluşturduğundan çocuklar kullanamayabilir. Bu durumda lokal anestezi etkili kremlerle beraber önerilmektedir. Lokal anestezi etkili prilokain ve lidocain karışımı akut ağrılı girişimlerdeki kullanımına ek kronik ağrılarda da bazı merkezlerde uygulanmaktadır. Cildin bütünlüğünün korunduğu alanlara uygulanmalıdır. İçerdiği lokal anestetikler methemoglobinemiye neden olabilir. G6PD enzim eksikliği olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır.

Nöroaksiyal analjezi ve nörolitik blok

Opioid kullanımında yüksek doza ihtiyacı olan hastalarda nö-

Tablo 3: Morfinin başlıca yan etkileri.

Kusma
Bulantı
Kontipasyon
Pruritus
Uyuklama
İdrar retansiyonu
Somnolens
Baş dönmesi
Çekilme semptomları
Bulanık görme
Apne
Baş ağrısı
İntestinal paralizisi
Üriner spazm
Myoklonus

roaksiyal uygulamalar önerilir. Morfinin intravenöz/ epidural / intratekal dozları 100:10:1 olarak belirlenmiştir. Yani intratekal uygulanan morfin sistemik dozun 100-600 katı kadar , epidural dozu ise 10 kat etkilidir. Nöroaksiyal analjezi ile yan etki sıklığı azalırken ağrı kontrolü yeterli olmaktadır. Epidural kateterler 3-6 ay, intratekal kateterler daha uzun süre bırakılabilir. Özellikle terminal hastalıkta seçilecek nöroaksiyal analjezi tipinde bu süreler gözeltir. Morfin, hidromorfon, fentanil ve sufentanil kullanılabilir. Seçilmiş hastalarda formol ve alkolle nörolitik blok veya cerrahi girişim planlanabilir.

C-Farmakolojik Olmayan Yöntemler

Ağrının psiko-sosyal bileşenlerinin azaltılması ağrı kontrolünde farmakolojik yöntemler kadar önemlidir. Bir ekiple çalışarak psikolojik destek vermek, gevşeme egzersizleri yapmak, masaj ve solunum egzersizleri gibi pek çok uygulama olumlu sonuç vermektedir.

Kaynaklar

- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics , 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:8-29.
- McNikol E, Strassels S, Goudas L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: A systematic review. J Clin Oncol 2004;22:1975-92.
- Longman G. Pain in paediatric oncology: Interviews with children, adolescents and their parents. Acta Paediatr 1999;88:623-30.
- Galloway KS, Yaster M. Pain and symptom control in terminally ill children. Pediatr Clin N Am 2000;47(3):711-46.
- Berde CB, Billett AL, Collins JJ. Symptom management in supportive care In: Pizzo PA, Poplack DG (eds) Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p.1301-17.
- Dangel T. Chronic pain management in children. Part I: Cancer and phantom pain. Paediatr Anaesthesia 1998;8:5-10.
- Boström B. Cancer-related pain in palliative care: patients' perception of pain management. J Adv Nursing 2004;45:410-9.
- Collins JJ. Cancer pain management in children. European Journal of Pain 2001; 5(Suppl A):37-41.
- Katikireddi V. News:100 000 children die needlessly from cancer every year. BMJ 2004;328:422.
- Wang XS, Tang JY, Zhao M, et al. Pediatric cancer pain management practices and attitudes in China. J Pain Symptom Manage 2003;26: 748-59.
- Dougherty M, DeBaun MR. Rapid increase of morphine and benzodiazepine usage in the last three days of life in children with cancer is related to neuropathic pain. J Pediatr 2003;142:373-6.
- Hunt T. The management of pain. In: Palliative care for people with cancer. Penson J, Fisher RA (Eds). 3rd edition. London: Arnold 2002. p:9-43.
- Berde CB, Wolfe J. Pain, anxiety, distress, and suffering: Interrelated, but not interchangeable. J Pediatr 2003;142:361-3.
- Cheng KKF, Chang AQM. Palliation of oral mucositis symptoms in pediatric patients treated with cancer chemotherapy. Cancer Nursing 2003;26:476-84.
- Kuppenheimer WG, Brown RT. Painful procedures in pediatric cancer . A comparison of interventions. Clinical Psychology Review 2002;22:753-86.
- Angelescu D, Oakes L. Working toward better cancer pain management for children. Cancer Practice 2002;10 (Suppl 1):S52-7.
- Antunes NL. Back and neck pain in children with cancer. Pediatr Neurol 2002;27:46-8.
- Franck LS, Greenberg CS, Stevens B. Pain assessment in infants and children. Pediatr Clin N Am 2000;47(3):487-512.
- Collins JJ, Devine TD, Dick R, et al. The measurement of symptoms in young children with cancer: The validation of the memorial symptom assessment scale in children aged 7-12. J Pain Symptom Manage 2002;23: 10-6.
- Gauvain-Piquard A, Rodary C, Rezvani A, Serbouti S. The development of the DEGRR : A scale to assess pain in young children with cancer. E J Pain 1999;3:165-76.
- Miser AW, Goh TS, Dose AM, et al. Trial of a topically administered local anesthetic (EMLA cream) for pain relief during central venous port accesses in children with cancer . L Pain Symptom Manage 1994;9:259-64.
- Crock C, Olsson C, Phillips R, et al. General anaesthesia or conscious sedation for painful procedures in childhood cancer: the family's perspective. Arch Dis Child 2003;88:253-7.
- Farrar JT, Clearly J, Rauck R, et al. Oral transmucosal fentanyl citrate: randomized, double-blinded, placebo-controlled trial for treatment of breakthrough pain in cancer patients. J Natl Cancer Inst 1998;90: 611-6.
- Compton P, Athanasos P. Chronic pain, substance abuse and addiction Nurs Clin N Am 2003;525-37.
- McNikol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer related and chronic non cancer pain: A systematic review. J Pain 2003;4:231-56.
- Mercadante S. The use of anti-inflammatory drugs in cancer pain. Cancer Treat Rev 2001;27:51-61.
- Golianu B, Krane E, Galloway KS, et al. Pediatric acute pain management . Ped Clin N Am 2000;47(3):559-587.
- Flogegard H, Ljungman G. Characteristics and adequacy of intravenous morphine infusion in children in a pediatric oncology setting. Med Pediatr Oncol 2003;40:233-8.
- Hunt A, Joel S, Dick G, Goldman A. Population pharmacokinetics of oral morphine and its glucuronides in children receiving morphine as immediate – release liquid or sustained –release tablets for cancer pain. J Pediatr 1999;135:47-55.
- Wiffen P, Edwards J, Barden J, McQuay H. Oral morphine for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2003;4:CD003868.
- Lawlor PG, Turner KS, Hanson J, Bruera ED. Dose ratio between morphine and methadone in patients with cancer pain. Cancer 1998;82:1167-73.
- Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain. Rationale and clinical aspects. Cancer 1999;86:1856-66.
- Payne R, Chandler S, Einhaus M. Guidelines for the clinical use of transdermal fentanyl. Anti-Cancer Drugs 1995; 6 (Suppl 3): 50-3.
- Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. . J Pain Symptom Manage 2003;25: 169-78.
- Takahashi M, Ohara T, Yamanaka H, et al. The oral-to-intravenous equianalgesic ratio of morphine based on plasma concentrations of morphine and metabolites in advanced cancer patients receiving chronic morphine treatment. Palliat Med 2003;17:673-8.
- Fitzgibbon D, Morgan D, Dockter D, et al. Initial pharmacokinetic, safety and efficacy evaluation of nasal morphine gluconate for breakthrough pain in cancer patients. Pain 2003;106(3):309-15.
- Kornick CA, Santiago-Palma J, Schulman G, et al. A safe and effective method for converting patients from transdermal to intravenous fentanyl for the treatment of acute cancer-related pain. Cancer 2003;97:3121-4.
- Santiago-Palma J, Fischberg D, Kornick C, et al. Diphenhydramine as an analgesic adjuvant in refractory cancer pain. J Pain Symptom Manage 2001;22:699-703.
- Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Arcuri E. Hyperalgesia : An emergency iatrogenic syndrome. J Pain Symptom Manage 2003;26:769-78.
- Bell R, Eccleston C, Kalso E.
- Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: A randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. J Clin Oncol 2004;22:2909-17.