

Baş ve Boyun Kanserli Hastalarda Ağrı Sorunu

Pain Problem in Head and Neck Cancer Patients

Dr. Şeref KÖMÜRCÜ*

*GATA Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Basitçe kanserin kendisi veya tedavi modalitelerine bağlı olarak gelişen ağrı kanser ağrısı olarak tanımlanır. Kanser ağrısı yaşam kalitesini bozan en önemli problemlerden olup kanser hastalarında en sık görülen semptomdur. Özellikle ilerlemiş kanser vakalarının %70 'inde ağrı ortaya çıkmaktadır. Bu oran terminal dönemde %90'a kadar ulaşmaktadır. Her gün yaklaşık 3.5 milyon kişinin kansere bağlı ağrıdan yakındığı tahmin edilmektedir. Bu büyük popülasyonun ağrı sorununun kontrolü yeterince sağlanamamaktadır. Ülkemizde de ağrı yakınması etkin olarak tedavi edilmemektedir.

Ağrı bazı kanserlerde daha sık görülmektedir. Örneğin kemik, serviks, baş ve boyun kanserlerinde ağrı sıklığı % 80; mide, akciğer, pankreas, meme kanserlerinde ise % 60-80 ' dir. Erkek ve kadın genitouriner kanserleri, kolorektal, ince barsak ve böbrek kanserlerinde % 40-60; lenfoma ve lösemide ise % 20 oranında ağrı görülmektedir.

KANSER AĞRISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Baş ve boyun kanserli hastalarda ağrı kontrolü için aşağıdaki noktaların göz önünde bulundurulması gereklidir. Hasta ağrı şikayeti ile başvurduğunda tam bir anamnez alınmalı ve hastanın asıl has-

talığının bütün ayrıntıları öğrenilmelidir. Bu anamnez hastanın ağrısının özellikleri ve hastalığın yayılma bölgeleri hakkında da ipucu verebilir. Yanma şeklinde ya da disestezik özellikler taşıyan bir ağrı ile şiddetli batıcı tarzdaki ağrı bir sinir lezyonunu düşündürür. Buna karşın derinden gelen lokalize, sızlama tarzındaki ağrıda kemik metastazı akla gelmelidir. Kramp tarzında epizodik özellikler gösteren ağrı, içi boş bir organın tutulduğunu düşündürür. Göğüste sıkışma hissine yol açan sırt ağrısı, epidural spinal kord basısını akla getirmelidir. Bu özelliklerin yanı sıra ağrının süresi ve dağılım bölgesi, ağrıyla birlikte ortaya çıkan ve organ disfonksiyonlarıyla seyreden semptomlar (barsak tıkanıklığı gibi), ağrıyı artıran ve azaltan etkenler de değerlendirilmelidir. Hastanın o güne dek aldığı ağrı kesici ilaçlar da ağrının şiddeti ve daha sonra uygulanacak yöntemler hakkında önemli ipuçları verebilir. Örneğin nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla (NSAİİ) kontrol altına alınabilinen ağrı, bir kemik metastazı kuşkusu uyandırırken, trisiklik antidepresanlar ya da karbamazepin verilerek kontrol altına alınabilen bir ağrı nöropatik ağrıları akla getirmelidir. Hasta daha önce basit analjezikler kullanmış ve hekime başvurduğunda kodein ve NSAİİ kombinasyonlarını kullanmakta ve buna rağmen ağrısı geçmiyorsa, kuvvetli opioid kullanımı gündeme gelecektir. Kanser ve uygulanan tedaviye bağlı olarak hastanın

Yazışma Adresi

Dr. Şeref KÖMÜRCÜ

GATA Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı Etik/Ankara

psikolojik durumunda meydana gelen değişiklikler, çevresi ile ilişkiler, hastalığa karşı savaşım gücü, eğitim düzeyi ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Kanser ağrısının değerlendirilmesinde ve tedavi planlamasında göz önünde tutulması gereken bazı prensipler vardır:

- Hastanın ağrısını sistematik olarak değerlendirdir (nedeni, şiddeti, yeri, tipi...)
- Hastanın ifadesini temel al ve hastaya inan
- Düzenli aralarda ağrıyı sorgula
- Hastaya uygun tedavi yöntemini seç
- Tedaviyi mantıklı şekilde planla (hastanın gereksinimine göre, en basit plan)
- Alınan cevaba göre dozu ayarla
- Kronik dönemde ilacı oral veya transdermal ver, kombine ilaçlar planla
- Ağrı kontrolü aralıksız olarak sağlanmalı
- Hasta ve yakını mevcut ilaç ve yöntemlerle ağrının tamamen giderilebileceğine ikna edilmeli
- Doktor ve hasta tolerans, fiziksel ve psikolojik bağımlılık farklarını bilmeli

Ağrı kontrolünde hasta ve ailesi aktif olarak palasyon ekibine katılmalıdır. Kanser ağrısı kontrolünde, önce ağrının geniş kapsamlı olarak değerlendirilmesi, daha sonra, tedavi stratejisinin belirlenmesi gereklidir.

Ağrı nedeninin araştırılması sırasında, ağrının kanser dışı bir nedene de bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Çeşitli yazarlara göre kanserli hastalarda ağrı sendromlarının %3 – 17' si kanser dışı nedenlere bağlıdır.

Kanserli Hastalarda Ağrı Sendromları

Kanserli hastalarda ağrı sendromları etyolojilerine göre üç büyük grupta incelenebilir.

- a) Hastaların %77'sinde, ağrıya hassas yapıların tümörle invazyonu ve kompresyonuna bağlı ağrılar,
- b) Hastaların % 19' unda, kanser tedavisi sırasında uygulanan cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, gibi yöntemlere bağlı gelişen ağrılar,
- c) Hastaların % 14'ünde ise kanser dışı nedenler bağlı ağrılar oluşur.

I. Kansere bağlı ağrı sebepleri

1. Kemik invazyonu,
2. Sinir kökleri ve pleksusların kompresyonu,
3. Tümörün sinir dokusuna infiltrasyonu,

4. Kan damarlarının infiltrasyonu,
5. Kan damarlarının tıkanması,
6. İçi boş veya sert organ duktuslarının tümör ile tıkanması,
7. Fasya, periost ve diğer ağrıya hassas yapıların tümefaksiyonu,
8. Müköz membran ve diğer ağrıya hassas yapıların infeksiyon ve inflamasyonu.

II- Tedaviye Bağlı Gelişen Ağrılar

Kanserli hastalarda tedaviye bağlı ağrı sendromları üç ana başlık altında incelenebilir.

- 1- Cerrahi tedaviye bağlı ağrılar
 - a) Akut postoperatif ağrı.
 - b) Kronik ağrılar (postmastektomi, posttörakotomi, radikal boyun diseksiyonundan sonra görülen ağrılar, fantom ağrısı, lenfödeme bağlı ağrılar).
- 2- Kemoterapiye bağlı ağrılar.
 - a) Akut (gastrointestinal distress, mukozit, miyalji, eklem ağrıları, kardiyomyopati, pankreatit ve ekstrasvazyon sonucu ortaya çıkan ağrılar).
 - b) Kronik (periferik nöropati, steroid psödoomatizması, aseptik kemik nekrozu ve postherpetik nevralfiler).
- 3- Radyoterapiye bağlı ağrılar.
 - a) Akut dönemde (cilt yanıkları, gastrointestinal kramplar, proktit, mukozit, Kaşınma sonucu ortaya çıkan ağrılar).
 - b) Kronik dönemde (osteonekroz, radyasyon fibrozu, keratit, demiyelinizasyon, pnömoni, barsak ülserasyonu ve tıkanıklığı, miyelopatlilere bağlı olarak gelişen ağrılar).

III- Kanser Dışı Nedene Bağlı Ağrılar

Kanserli hastaların %3-7.5'ünde kanser dışı nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Bu nedenle kanserli hastalarda ağrı ortaya çıktığı zaman hemen ağrının kansere bağlanmaması, nedeninin tam olarak araştırılması gerekir.

Kanserli hastanın ağrı şikayetinin değerlendirilmesinde, ağrı nedeninin yanısıra fiziksel kısıtlılık ile ağrıya bağlı veya bağımsız olarak ortaya çıkan diğer semptomların ele alınması gerekir. Ağrının ne zaman başladığı, süresi, sıklığı, ve şiddeti değerlendirilmelidir. Hastanın daha önce kullandığı analjezikler de ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde önemli etken olurlar. Hastaya uygulanacak ilk ağrı kontrol

yöntemi analjeziklerin verilmesidir. Mümkün olduğunca oral veya transdermal yol tercih edilmelidir. Ancak daha sonra uygulanması olası diğer yöntemlerin de ele alınması ve değerlendirilmesi gereklidir. Hastada ağrı kontrol yöntemleri uygulanmaya başlandıktan sonra ortaya çıkan değişikliklerin hergün değerlendirilmesi ve komplikasyonların önlemlerinin de alınması gerektiği akıldan çıkarılmamalıdır.

Ağrı kontrolünün yeterince sağlanamamasının nedenleri

Hasta kaynaklı nedenler:

- Tedavi olanaklarının bilinmemesi
- Kanserde ağrı olmasının doğal sayılması

Hekim kaynaklı nedenler:

- Dozların az verilmesi
- Tolerans ve bağımlılık korkusu
- İlacın tam anlaşılabilmesi

Sağlık Sistemi kaynaklı nedenler:

- İlaçların ulaşılabilirliği
- İlaç yönetmelikleri
- Araştırma desteği
- Kanuni düzenlemelerdeki eksiklikler

TEDAVİ

Ağrı tedavisinin planlanmasında dünya sağlık örgütünün önerdiği basamak tedavisi en çok kullanılan yöntemdir. Buna göre:

1. basamak: Hafif-orta ağrılar için non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAID) ve asetaminofen ± adjuvant ilaçlar
2. basamak: Ağrı devam ederse veya artarsa bir zayıf opioid tedaviye eklenir.
3. basamak: Devamlı olan orta-şiddetli ağrıda kuvvetli etkili opioid ± NSAID ± adjuvant ilaçlar
4. basamak: Maksimum doz opioidlere + adjuvantlara rağmen devam eden ağrıda invaziv girişimler söz konusu olur.

Kanser ağrısı tedavisinde kullanılan non-opioid, opioid ve adjuvant analjezik ilaçlar tablo 1 ve 2' de özetlenmiştir.

Bu sistem hastadan hastaya ve ağrının yerine göre farklılık göstermekle birlikte bütün hastalarda uygulanabilir. Hastalara uygulanacak yöntemlerin amaçları;

1. Ağrısız uyku süresini uzatmak,
2. İstirahat halinde ağrı hissettirmemek,
3. Ayakta veya hareket halinde iken hastanın ağrı duymamasını sağlamak olarak özetlenebilir.

İlk yaklaşım kanser tedavi yöntemlerinin uygulanmasıdır. Ancak bu arada ağrı kontrolünün ve diğer semptomatik tedavinin başlamasında bir sakınca yoktur. Hatta daha öncede belirtildiği gibi ağrı kontrol yöntemlerinin uygulanması sözü edilen tedavi yöntemleri için uygun bir ortam hazırlamaktır.

Yukarıda belirtildiği gibi ağrı kontrolünde ilk basamak nonopioid analjeziklerin kullanılmasıdır. Doğru ve ilkeli olarak kullanıldığında analjezikler çoğu hastada etkili olurlar.

İlk basamakta parasetamol ve diğer nonsteroidler gibi nonopioid ajanlar yeterli olacaktır. Ağrı şiddetlendiğinde bu ilaçlar yetersiz hale gelir. O zaman bu ajanlara ek olarak kodein, tramadol gibi zayıf opioidlerin verilmesi gereklidir (ikinci basamak tedavi). NSAİİ'lerin özellikle postaglandin sentezini arttırıcı kemik metastazlarında etkili olduğu, etkilerinin periferik olduğu ileri sürülmektedir. Opioid ajanlarının merkezi etkili olduğu düşünüldüğünde bu ajanlarla kombinasyonu aditif etki göstererek daha etkin olmaktadır. İkinci basamak ilaçlarının verilmesine rağmen ağrısı süren veya şiddetlenen hastalarda, güçlü opioidlerden morfin ve fentanyl benzeri opioidlere geçilmesi gereklidir (üçüncü basamak tedavi) (Tablo 1). Yanlış bir uygulama olarak postoperatif analjezide uygulanan meperidin kronik ağrı kontrolünde da kullanıldığı sıklıkla görülmektedir. Yağda eriyebilirliği fazla olan mor-

Tablo 1. Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar

opioid olmayan ilaçlar	Opioid ilaçlar	
1- Asetaminofen	Morphine	
2- Salisilatlar	Hydromorhone	
*Aspirin	6x500mg	Levorphanol
*Diflusal	2x500 mg	Methadone
3- Propionik asitler		Meperidine
*Ibuprofen	4x500mg	Fentanyl
*Ketorolac	4x10 mg	Codeine
tromethamin		
*Indomethazin	2x50 mg	
*Naproxen	4x275 mg	

Tablo 2. Ağrı tedavisinde kullanılan adjuvant analjezik ilaçlar

Anksiyolitikler	Diazepam(4-40 mg) Hydroxyzine
Amfetaminler	Dextroamphetamine (5-10 mg)
Lokal anestezipler	Lidocaine (5-10 mg/kg) IV/SC
Kortikosteroidler	Prednisone (40-100 mg)
Antidepresanlar	Amitriptilin (15-75 mg)
	İmipramin (20-100mg)
	Nortriptilin (25-100 mg)
	Doxepin (25-150 mg)
Antikonvülsanlar	Karbamazepin (200-1600 mg)
	Fenitoin (300-500 mg)
	Valproat (15-60 mg/ kg)
Nöroleptikler	Methotrimeprazin (40-80mg)

finin daha etkin olduğu ve meperidinin kronik ağrı kontrolünde yeri olmadığı bir çok yazar tarafından dile getirilen bir gerçektir. Merkezi ve periferik etkili opioid ve nonopioid ilaçlarının yanısıra çeşitli adjuvanların da kullanılmasında yarar vardır. Adjuvan analjezik adı verilen bu ajanlarının başında trisiklik antidepresanlar gelmektedir. Ayrıca kortikosteoidlerin, kalsitoninin özellikle kanserli hastalarda adjuvan olarak kullanılmasında yarar vardır. Ağrının nedeni ve mekanizması kullanılacak ilaçların belirlenmesinde önemli rol oynar. Yukarıda da belirtildiği gibi kemik metastazlarında prostaglandin sentezi inhibitörü NSAİİ etkili olurlar. Buna karşı bir sinir ya da medulla spinalis hasarı sonucu ortaya çıkan, yanma tarzındaki deaferentasyon ağrılarında analjezikler etkili olmamaktadırlar. Bu tip ağrılarda trisiklik antidepresan, karbamazepin veya kortikosteoid kombinasyonları daha etkili olmaktadır.

Analjezik Kullanım İlkeleri

Analjezik dozu hastaya göre ayarlanır

Analjeziklerin etkili dozu hastadan hastaya farklılık gösterir. Ayrıca ağrının niteliği ve şiddeti verilen analjeziğin etkinliğini önemli ölçüde etkiler. Bu nedenle analjezik dozu her hasta için ayrı ayrı belirlenmelidir. Analjezik dozu ayarlanırken dikkat edilmesi gereken diğer önemli nokta, ne gerektiğinden

az ne de fazla ilaç vermektir. İlaç gerektiğinden az dozda verilirse analjezik etki yetersiz kalır, fazla verildiğinde ise toksik doza çıkmış olur. Bu nedenle etkin dozun saptanması gereklidir. Özellikle opioid ilaçlar yüksek dozda verildiğinde ağır sedasyon ortaya çıkmaktadır. Uygun doz, yeterli analjezi sağlayan fakat sedasyon meydana getirmeyen dozdur.

Analjezik verilirken hastanın ağrısını kontrol altına almak esastır. Ancak ağrıyı kontrol ederken hastanın aktivitesinin de gözönüne alınması gerekir. Özellikle oral opioidler kullanılırken bu ilkenin akıldan çıkarılmaması gerekir. Sıklıkla yapılan bir yanlış ağrıyı kontrol altına alma amacı ile oral opioidlerin çok yüksek dozda kullanılması ve bunun sonucu hastanın ağrısı kontrol ederken hastanın aktivitesini tümüyle yitirmesidir. Analjeziklerin bu şekilde kullanımı yanlıştır.

Analjezikler belirli zaman aralıkları ile verilmelidir

Analjezikler diğer ilaçlar gibi kanda belirli yarılanma süresine sahiptirler. Bu nedenle etki süreleri belirlidir. Birçok hekim tarafından analjezikler yemek saatlerine göre verilmektedir. Sabah kahvaltısı ile öğle yemeği arası ortalama 4-5 saattir. Öğle yemeği ve akşam yemeği arası 8 saat civarındadır. Sabaha geçen süre ise 12 saati bulmaktadır. Böylece analjeziklerin yemek saatlerine göre verilmesinin ne denli yanlış olduğu görülmektedir. Analjezikler belirli zaman aralıkları ile verildiğinde çoğu kez yeterli analjezi elde edilebilmektedir.

Analjezikler ağrı başlamadan verilmelidir

Yukarıda belirtildiği gibi analjezikler belirli yarılanma süresine sahip ilaçlardır. Çoğu kez analjezikler ağrı yeniden başlayıp dayanılmaz hale geldiğinde verilmektedir. Bu da analjezik tedaviye her seferinde yeniden, sıfır noktasında başlanması anlamına gelmektedir. Antihipertansif ya da antidiabetik tedavide, ancak süreli ilaç kullanımıyla belirli bir regülasyon sağlanmaktadır. Aynı durum analjezikler için de geçerli olup, analjezikler ağrı başlamadan önce verilmelidir. Analjeziklerin uygulama yolunun özellikleri de önemlidir. Örneğin oral kullanım tercih edilmişse, oral yolda verilen bir analjeziğin absorbe edilip etkin hale gelebilmesi bir saate yakın bir süre alır. Bu nedenle analjeziğin etki süresi saptandıktan sonra yeniden verilirken bu sürenin hesaba katılması gerekir. Örneğin, bir analjezik 9 saat etkili ise 8 saatte bir verilmesi gerekir.

Analjezik kullanımında tolerans ve bağımlılık terimlerinin birbirine karıştırılmaması

Tolerans fizyolojik bir olay olup, bir ilacın belirli bir süre kullanımından sonra aynı dozun etkisini yitirmesidir. Bir diğer deyişle, doku yada reseptör düzeyinde aynı etkiyi elde edebilmek için daha fazla ilaç verilmesinin gerekli hale gelmesidir. Tolerans kronik ağrılı hastalarda sık görülen bir olgudur. İlaç dozunun etkinliğinin sürekli izlenmesi ve dozda yapılacak küçük artışlar bu sorunun çözecektir.

Bağımlılık ise fiziksel ve psikolojik bağımlılık olarak ikiye ayrılır.

Fiziksel bağımlılık

Bir ilacın uzun süre kullanımı sonrasında aniden kesilmesi halinde hastada huzursuzluk, insomni, tremor, lakrimasyon, rinore, perspirasyon, piloereksiyon, titreme, flushing, batın krampları, kas spazmı ve ağrıları ile seyreden bir tablodur (abstinas sendromu). Hasta ve hekimleri en çok korkutan fiziksel bağımlılıktır. İnanılan aksine, ağrılı hastalarda opioidlere fiziksel bağımlılık yok denecek kadar azdır. WHO tarafından yayınlanan prospektif bir çalışmada 12.000 kronik ağrılı hastanın sadece 4'ünde fiziksel bağımlılık ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu bulgu opioidlerin yalnız kanser hastalarına değil, kanser dışı ağrılarda da kullanılabilceği görüşünü gündeme getirmiştir. İlaçın kesilmesine bağlı fiziksel bağımlılık semptomları kanserli hastalarda çok seyrek olarak görülmektedir. Bu nedenle kronik ağrılı hastalarda fiziksel bağımlılıktan endişelenmek yersizdir.

Psikolojik bağımlılık

Hastanın ilaç kesildiğinde ilacın hoş giden öfori, sedasyon gibi etkilerini aranmasıdır. Kanserli hastalarda psikolojik bağımlılıkta çok seyrek olarak ortaya çıkmaktadır.

Analjezik kullanımında önce oral veya transdermal yol tercih edilmelidir:

Diğer yollar ancak oral yol etkili olmadığı ya da etkisini yitirdiği takdirde seçilmelidir. Ancak bu yollar tercih edilirken, analjezik ilaçların yan etkileri ve özellikleri sedasyon dikkate alınmalıdır. Daha öncede belirttiği gibi oral yoldan verilen opioidler aşırı sedasyona yol açıyorsa diğer uygulama yollarının gündeme gelmesi gereklidir.

Opioid ilaçların kullanımında dikkat edilecek noktalar:

- Amaç maksimum ağrı kontrolü ve minimum yan etki olmalıdır.
- Morfin ve diğer tam agonistlerin maksimum dozu yoktur.
- Kısmi agonistler ve mikst agonist-antagonistlerin "analgesic ceiling" etkisi vardır.
- İlaç gerektiğinde kullanılma şeklinde değil devamlı dozlar şeklinde verilmelidir.
- Tedaviye kısa etkili olanlarla başlamak uygundur.
- Tolerans nedeniyle gerekli yeterli doza çıkılmalıdır.

Opioid ilaçlardan morfin en çok tercih edilen ilaçtır. Ağrının akut döneminde hızlı etkili morfin ile kısa sürede ağrı kontrolü sağlanmaya çalışılır. Dört saat ara dozları ile stabilizasyon sağlandıktan sonra hızlı etkili morfinin 24 saatlik toplam dozu 2-3 ' e bölünür ve yavaş etkili morfin 12 saat veya 8 saat ara ile planlanır. Ağrı krizleri için hızlı etkili morfin, yavaş etkili morfinin 24 saatlik dozunun %10-20'si kadar dozda verilebilir. Bir günde >2 doz veya bir gecede >1 doz hızlı etkili morfin gereksinimi durumunda yavaş etkili ilaç dozu artırılır.

Morfin mü, kappa, delta reseptörlerine bağlanarak etkili olur. Etkileri:

- Bağlandıkları reseptörlerde endojen nörotansmitterlerin etkilerini taklit ederler.
- Farklı nöronlarda baskılama veya uyarıma neden olurlar (ensefalon ve spinal korddaki spesifik reseptörler aktive edilerek)
- Opioidler spinal kord düzeyinde nociceptive implusların periferden SSS'e geçişine engel olurlar.
- Bazal ganglionlar düzeyinde descending antinociceptive yolu aktive ederler.

Ağrılı hastada uyku düzenin sağlanması gerekir:

Uyku düzeni sağlanırken hastanın fizyolojik düzenin korunması gerekir. Yani hasta gece uyumalı, gündüz uyanık kalmalıdır. Analjezikler yukarıdaki ilkeler göz önüne alınarak kullanıldığında çoğu kez etkili olmaktadır. Analjezikleri kullanırken, tüm farmakolojik etkilerinin, yan etkilerinin iyi bilinmesi gerekir.

İnvaziv girişimler

Farmakolojik olarak kanser ağrısı kontrol altına alınamadığı durumlarda invaziv girişimler programa alınabilir. Bu girişimlerden en çok uygulananlar:

- Nörotomi :Spinal veya kranial sinir rezeksiyonu
- Sempatektomi :Sempatik sinir rezeksiyonu
- Rizotomi :Spinal dorsal veya trigeminal duyu köklerinin rezeksiyonu
- Kordotomi :Anterolateral spinotalamik yolun rezeksiyonu
- Dorsal kök giriş bölgesi ablasyonu

KAYNAKLAR

1. Komurcu S, Nelson KA, Walsh D, Donnelly SM, Homsı J, Abdullah O. Common symptoms in advanced cancer. *Semin Oncol* 27(1): 24-33, 2000.
2. Donnelly S, Walsh D. The symptoms of advanced cancer. *Semin Oncol* 22 (2 Suppl 3):67-72, 1995.
3. Levy MH. Pain management in advanced cancer. *Semin Oncol* 12(4): 394-410, 1985.