

## Kansere Bağlı Ağrı ve Tedavisi

### Cancer-Related Pain and Treatment

Deniz Arslan<sup>1</sup>, Ali Murat Tatlı<sup>2</sup>, Ümmügül Üyetürk<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Antalya

<sup>2</sup>Van Bölge Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Van

<sup>3</sup>Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bolu

#### Özet

Kansere bağlı ağrı; kanser hastalarının yarısından fazlasını, hastalığın herhangi bir döneminde etkileyerek, hastaların yaşam kalitelerini bozan en önemli sorunlardan biridir. Kanser hastalarında ağrının en kısa sürede hafifletilmesi ve tekrarının önlenmesi amaçlanmalıdır. Bu amaçla yapılan tedavi yöntemleri genel olarak noninvaziv ve invaziv olarak ayrılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ağrının şiddetine göre non-opioid, zayıf opioid ve güçlü opioidlerin kullanıldığı 3 basamaklı ardışık merdiven tedavisi uygulanmasını önermektedir. Fakat sağlık çalışanları, hasta ve hasta yakınlarına bağlı önyargılar nedeniyle %80'lere varan oranlarda ağrı palyasyonunda yetersiz olmaktadır. Bu derlemede kansere bağlı ağrının özellikleri, değerlendirilmesi, tedavisi ve bu konudaki seçeneklerin gözden geçirilmesi amaçlandı.

**Anahtar Kelimeler:** Kansere bağlı ağrı, tedavi.

#### Abstract

Pain due to cancer, more than half of cancer patients, in any period of the disease affecting is one of the most important issues that disrupt the quality of life of patients. Mitigation and prevention of recurrence pain in cancer patients as soon as possible should be targeted. For this purpose, in general, methods of treatment are accounted for as non-invasive and invasive. The World Health Organization (WHO) according to the severity of non-opioid pain, weak opioid therapy and proposes the use of strong opioids a 3-digit consecutive steps. However, health professionals, patients and their relatives rates up to 80% due to prejudice due to pain palliation is failed. In this review, evaluation and treatment of cancer-related pain aimed to review the options.

**Keywords:** Cancer-related pain, treatment.

#### Giriş

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, olası bir doku hasarı ile birlikte seyreden, insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan, emosyonel ve sensoriyel bir duydur (1). Ağrı özellikle kanser hastalarında önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanser hastaları ölmekten daha çok, ağrı ve ıstırap çekerek ölmekten korkmaktadırlar. Tedavi edilmeyen ağrı; hastanın fizyolojik fonksiyonlarını, düşünme-iletişim gibi zihinsel fonksiyonlarını, sosyal ilişkilerini olumsuz etkileyerek yaşam kalitesini düşürmekte ve psikolojik bozukluklara neden olmaktadır (2).

#### Ağrının Etiyolojisi ve Çeşitleri

Kanserli hastalarında ağrının görülme sıklığı ve şiddeti; hastalığın evresi, yeri ve metastaz bölgesi gibi birçok faktöre bağlıdır. Kanserli hastalarda ağrı etyolojilerine göre üç ana grupta incelenebilir (2,3,4).

1-Kanserin Kendisine Bağlı Gelişen Ağrılar  
Ağrıya hassas yapıların tümörle invazyonu ve/veya kompresyonu sonucu oluşur.

#### 2-Tedaviye Bağlı Gelişen Ağrılar

Kanser tedavisi için uygulanan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemlere bağlı gelişen ağrılardır.

a) Cerrahi Tedaviye Bağlı Ağrılar: Akut postoperatif ağrı (postmastektomi, posttorakotomi veya radikal boyun diseksiyonundan sonra görülen ağrılar vb.), fantom ağrısı ve lenf ödeme bağlı ağrılar gibi,

b) Kemoterapiye Bağlı Ağrılar: Gastrointestinal sistem(GİS) hasarı, stomatit, miyalji, eklem ağrıları, kardiyomiyopati, pankreatit, ekstremitasyon, periferik nöropati, steroid psödromatizması, aseptik kemik nekrozu gibi,

c) Radyoterapiye Bağlı Ağrılar: Cilt yanıkları, GİS krampları, rektum inflamasyonu, mukozit, kaşınma, osteonekroz, radyasyon fibrozu, keratit, demiyelinizasyon, pnömoni, barsak ülserasyonu ve tıkanıklığı, myelopati gibi,

#### 3 - Kanser Dışı Nedenlere Bağlı Ağrılar

Kanser dışı nedenler (osteoartrit, diyabetik nöropati, dekübit yaraları, migren, postherpetik nevraljiler gibi) olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kanserli hastaların 3/4'ünde ağrı birden fazla etyolojik faktöre bağlı olması nedeniyle hemen

#### İletişim Bilgisi / Correspondence

Yard. Doç. Dr. Ümmügül Üyetürk, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bolu

E-mail: ummuguluyeturk@yahoo.com.tr Tel: 0374 2534656-3520

Geliş tarihi / Received: 19.03.2013

Kabul tarihi / Accepted: 18.06.2013

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest:

Yok / None



ağrının kansere bağlanmaması ve nedeninin tam olarak araştırılması gerekmektedir (3).

### Kanserde Ağrı Şiddetinin Belirlenmesi

Ağrı tedavisinin temelinde, ağrının özelliklerinin tam olarak ortaya konması, tedavinin planlanmasında en önemli unsurdur.

Ağrı subjektif bir bulgu olmakla birlikte ağrı şiddetinin belirlenmesinde primer kaynak hastanın kendisidir. Eğer olanaklı ise yakınında bulunanların gözlemleri ve çıkardıkları sonuçlardan yararlanılabilir (2,5).

Ağrı ölçekleri ile subjektif bir deneyim olan ağrı objektif hale getirilerek etkili ağrı kontrol yöntemlerinin uygulanması sağlanmış olur.

### Kanser Ağrısının Yönetimi

Ağrı değerlendirmesinin, teşhis konulma aşamasından itibaren yapılmaya başlanması gereklidir (2). Erken dönemde birincil olan, kansere yönelik tedavidir. Erken dönemde kanserin tedavisi ile ağrının gerilemesi %75 oranında olasıdır (6). Burada üzerinde özenle durulması gereken, ağrılı hastada kansere yönelik tedavisi devam ederken farmakolojik ağrı kontrolünün de paralel olarak yapılmasıdır. İleri evredeki hastalarda yaşam kalitesi ön planda olduğu için kanser tedavisinden daha ziyade ağrı kontrolü önemlidir. Esas olan en basit, en az invaziv, risk/fayda oranı en düşük yönetime öncelik tanımaktır (4).

### Kanser Ağrısı Tedavi Yöntemleri

Kanser hastalarında semptomatik ağrı tedavisindeki amaç; ağrının en kısa sürede hafifletilmesi ve tekrarının önlenmesi olmalıdır. Bu amaçla yapılan tedavi yöntemleri non-invaziv olarak farmakolojik ve non-farmakolojik (psikolojik ve fiziksel) ve invaziv olarak ayırmak mümkündür (Tablo 1)(3).

**Tablo 1.** Kanser Ağrısı Tedavi Yöntemleri

#### A-İnvaziv yöntemler

##### 1-Nondestrüktif yöntemler

##### Rejyonel analjezi (spinal ve pleksus analjezisi)

##### 2-Dekstrüktif yöntemler

##### a-Nörolitik bloklar

##### b-Radyofrekans termokoagülasyon

##### c-Açık cerrahi

#### B-Noninvaziv yöntemler

### Dünya Sağlık Örgütü Analjezik Merdiven Tedavisi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), kanser ağrısının kontrolünü amaçlayan, ağrının şiddetine göre üç basamakta, analjezik olarak adjuvan ilaçların ve non-opioid, zayıf opioid, güçlü opioidlerin kullanıldığı bir tedavi şablonu yayınlamıştır. Kanser hastalarının ağrı tedavisinde adjuvan ilaçlar; WHO Analjezik Merdiven Sisteminin her basamağında yardımcı olarak ve analjezik dozun azaltılması amacıyla kullanılan ilaçlardır. Zonklayıcı ve keskin ağrılarda anti-konvülsan ilaçlar kullanılabilir. Adjuvan ilaçların seçimi ağrının karakterine göre yapılmalıdır ve tüm tedavi basamaklarında non-opioid ve opioid ilaçlara eklenebilmektedirler (7,8).

Bu merdiven tedavisinde ağrının şiddetine göre basamak seçilmesi, oral yolun öncelikle tercih edilmesi, gün boyu ağrı kontrolünü sağlayacak ajanların kullanılması, tedavinin bireysel olması ve detaylara önem verilmesi amaçlanmıştır. Genellikle ilk basamakta parasetamol ve non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİD) gibi opioid olmayan ilaçlar tek başlarına ya da kombine edilerek kullanılmakta eğer ağrı kontrol edilemezse ikinci basamağa geçilmektedir. İkinci basamakta birinci basamağa ek olarak kodein gibi hafif, zayıf-orta etkili bir opioid seçilmektedir. Ağrı sürerse üçüncü basamağa geçilip zayıf etkili opioidin yerine morfin gibi güçlü bir opioid konmakta ve ağrıyı azaltan dozuna dek titre edilmektedir (5).

#### 1-Hafif Ağrının Tedavisi

Hafif ağrı tedavisi için non-opioid analjezikler ve adjuvan ilaçlar kullanılabilir. Seçilmiş non-opioid analjezikler ve özellikleri Tablo 2'de bulunmaktadır(5).NSAİD'ler tek doz çalışmalarında kanser ağrısını hafifletmekte plesabodan üstündür. Herhangi bir NSAİD'in diğer bir NSAİD'den etkinlik ve güvenilirliğini gösterir hiçbir kanıt yoktur (9). COX-2 selektif inhibitörlerinin gastrik etkileri çok zayıftır. Tromboemboli riskini artırdıkları gösterildiği için klinik kullanımları sınırlandırılmıştır (3).

#### 2-Hafif-Orta Ağrının Tedavisi

Birinci basamakla yeterli etki sağlanamıyorsa veya hastanın ilk değerlendirilmesindeki ağrı şiddeti fazla ise bu kombinasyona bir zayıf opioid ilave edilmelidir. Geleneksel olarak hafif-orta



**Tablo 2. Dünya Sağlık Örgütü 1. basamağı için seçilmiş non-opioid analjezikler ve özellikleri.**

Madde	Yaygın Olarak Kullanılan Formları	Etki Başlama Zamanı (Dakika)	Yan Etki	Maksimal Günlük Dozu
<b>Asetaminofen (parasetamol)</b>	500-1000 mg tablet, supozitivar	15-30	Hepatotoksisite	4x1000 mg
<b>Asetilsalisik asit</b>	500-1000 mg tablet	15-30	GİS toksisite, allerji, trombosit inhibisyonu	3x1000 mg
<b>İbuprofen</b>	200-400-600 mg tablet; 800 mg yavaş salınımlı tablet, lokal jel	15-30; 120+	GİS ve renal toksisite	4x600 mg; 3x800 mg yavaş salınımlı tablet
<b>Ketoprofen</b>	25-75 mg tablet; 100-150-200 mg yavaş salınımlı tablet	30+	GİS ve renal toksisite	4x75 mg; 2x200 mg
<b>Diklofenak</b>	25-50-75 mg tablet; 100 mg yavaş salınımlı tablet	30-120	GİS ve renal toksisite	4x50 mg; 2x100 mg
<b>Mefanamik asid</b>	250-500 mg kapsül	30+	GİS ve renal toksisite	4x500 mg
<b>Naproksen</b>	250-500 mg kapsül 250-375-500 mg tablet	30+	GİS ve renal toksisite	2x500 mg

**Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü 2. basamağı için seçilmiş zayıf opioid analjezikler ve özellikleri**

Madde	Yaygın Olarak Kullanılan Formları	Oral Morfine Göre Etkisi	Etki Süresi (Saat)	Maksimal Günlük Dozu	Tedavi Başlama Dozu
<b>Dihidrokodein</b>	60-90-120 mg yavaş salınımlı tablet	0,17	12	240	60-120 mg
<b>Kodein</b>	15-30-60 mg tablet		4-6	360 mg	15-60 mg
<b>Tramadol</b>	100 mg/ml damla; 50 mg kapsül	0,1-0,2	2-4	400 mg	50-100 mg
	100-150-200 mg yavaş salınımlı tablet	0,1-0,2	12	400mg	50-100 mg

şiddete sahip hastalarda, hızlı salınımlı zayıf opioid olan kodein, dihidrokodein, tramadol veya propoksifen kullanılmaktadır (Tablo 3). Bu analjeziklerin asetaminofen, aspirin ya da NSAİD ile birleştirilmiş kombine ürünleri bulunmaktadır. Tramadol, santral etkili opioid agonisti, monoaminerjik aktiviteye sahip sentetik analjeziktir. Akut ve kronik, orta şiddetliden şiddetli ağrılara kadar geniş bir etki yelpazesine sahiptir. Kodein, etkin analjezi sağlamasının yanı sıra kronik kullanımda dahi önemli bir tolerans ve bağımlılığa neden olmamaktadır. Kodeini hastanın ağrı şid

deti göz önünde bulundurularak değişik dozlarda düzenlemek imkânı vardır ve basamak tedavisinde çok yararlı olmaktadır (10).

Zayıf opioidlerin kullanımında bir sınırlama da tavan etkisi'nin görülmesidir (Tavan etkisi ilaç dozunun artışına karşın etkisinin artmaması, bunun yanında sadece yan etkilerin görülmesidir) (5).

Birçok yazar WHO Analjezik Merdiven Sisteminin II. basamağının ortadan kaldırılmasını ve bunun yerine düşük doz morfinin, erken kullanılmasının daha uygun olacağını önermiştir (11,12).

**Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü 3. basamağı için seçilmiş güçlü opioid analjeziklerin karşılaştırılması.**

Madde	Kullanma Yolu	Oral Morfine Göre Etkisi	Maksimal Günlük Dozu	Tedavi Başlama Dozu
Morfin sülfat	Oral	1	Yok	20-40 mg
Morfin	İ.V.	3	Yok	5-10 mg
Oksikodon	Oral	1,5-2	Yok	20 mg
Hidromorfin	Oral	7,5	Yok	8 mg
Transdermal Fentanil	TTS	+4 <sup>a</sup>	Yok	12 µg/h
Buprenorfin	Oral	75	4 mg	0,4 mg
Buprenorfin	İ.V.	100	3 mg	0,3-0,6 mg
Transdermal Buprenorfin	TTS	+4 <sup>a</sup>	140 µg/h	17,5-35 µg/h
Metadon	Oral	4-8-12 <sup>b</sup>	Yok	10 mg
Nikomorfin	Oral	1	20 mg	5 mg
Nikomorfin	İ.V.	3	20 mg	5 mg

<sup>a</sup>mg/gün'ün µg/h'e dönüştürülmesi ile hesaplanmıştır.

<sup>b</sup>4 etki için günlük morfin dozu <90 mg, 8 etki için 90-300mg, 12 etki için >300 mg

İV: intravenöz, TTS:transdermal

### 3-Orta-Ciddi Ağrının Tedavisi

İkinci basamakta yer alan ilaçlarla yeterli palyasyon sağlanamaması veya ağrının çok şiddetli olduğu durumlarda zayıf opioid yerine güçlü opioidlerin kullanıldığı WHO analjezik merdiven sisteminin 3. basamağına geçilmelidir. Kuvvetli opioidlerin hızlı ve yavaş salınımlı preparatları bulunmaktadır. Morfin, hidromorfin, buprenorfin, metadon, fentanil, alfentanil, heroin avrupada en çok kullanılan güçlü opioidlerdir (Tablo 4). Bunlar oral, parenteral, bukkal, transdermal, transmukozal ve transnazal yollardan verilebilmektedir. Optimal ağrı kontrolü, analjezik dozlarının düzenli olarak verilmesi ile gerçekleştirilebilmektedir (13,14).

### Opioide Değişimi

Opioide değişikliği ilacın tolerasyonunu veya ağrı palyasyonunu artırmak amacı ile pratikte kullanılır. Bu uygulamada, farklı opioidlerin eşit analjezik dozlarını iyi bilinmesi gereklidir. Eşdeğer analjezik dozları her opioid için ve uygulama yollarına göre Tablo 4'de verilmiştir (13,15).

### Opioide Zamanlama ve Titrasyonu

Opioide dozlarının hızlı etki edebilmesi için titre edilmelidir. Titrasyon süreci, opioide dozunun tolere edilebilir yan etki ile yeterli ağrı palyasyonunun sağlandığı özel doz elde edilinceye kadar geçen dönemdir. Normal salınımlı morfin kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve ani alevlenme ağrı

ataklarının tedavisinde titrasyon döneminde kullanılabilir. İntravenöz titrasyon, ciddi ağrılı hastalarda gerekebilir (16).

Kanser hastaları ağrı tedavisinde kullandıkları ilaçları düzenli olarak almalarının yanı sıra, ani alevlenme ağrılarını yok etmek için hızlı ve kısa etkili ek doz almaları gerekebilir. Bu ek doz genellikle günlük total dozun %10-15'ine eşittir. Şayet her gün uygulanan yok etme dozu 4 uygulamadan fazla ise bazal opioide dozuna, ek yok etme dozunun yavaş salınımlı formunun eklenmesi gereklidir. Naloksan, az rastlanan ciddi opioide yüksek dozlarının semptomlarını gidermek için intravenöz uygulanan bir kısa etkili opioide antagonistidir (1).

### Sonuç

Ağrı tedavisinin önündeki temel sorunlar, sağlık personelinin etkin ağrı tedavisi konusunda bilgi eksikliğinin olması ve hastalığın tedavisi ile karşılaştırıldığında semptom kontrolüne yeterince önem verilmemesi, hasta ve yakınlarının narkotik bağımlılığıyla ilgili yanlış inanışları ve kanser hastalığında ağrının doğal olduğu düşüncesiyle semptomların gizlenmesi, bazı ülkelerdeki kısıtlayıcı düzenlemeler olarak sayılabilir. Analjezik tedavisine uyumsuzluk da etkin kanser ağrı yönetiminde bir başka engel olarak ifade edilebilmektedir. Kontrol edilmemiş şiddetli ağrı, acil hizmetlere ve agresif tedaviye ihtiyacı artırmaktadır (17). Kanser ağrısı basit farmakolojik yön-

temlerle %80-90 oranında etkin şekilde tedavi edilebilmesine karşın, pratikte bu oran %30-40 civarında kalmaktadır(13). Bu nedenle ağrı tedavisinin yanı sıra hastaların korkuları, endişeleri konusunda desteklenmelerinin de çekilen ağrının palyasyonuna katkı sağlayacağı ve kanser hasta-

larında ağrının en iyi yönetimi ancak multidisipliner yaklaşım, sürekli eğitim, doktor, hasta ve hasta yakınları arasında güvene dayanan yakın işbirliği yanında duygusal, psikolojik ve ruhsal destek ile mümkün olacaktır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. *Pain* 1985; 22(1): 1-31.
- 2- Sarıhan E, Kadioğlu E, Artıran İğde F. Kanser Ağrısı, Tedavi Prensipleri ve Dünya Sağlık Örgütü Ağrı Basamak Tedavisi. *Nobel Med* 2012;8(1): 5-15.
- 3- Eti Z. Kansere ağrı tedavisi. *Üroonkoloji Bülteni* 2005;2: 16-20.
- 4- Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2011;61(3):157-82.
- 5- Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 (6): 69-77.
- 6- Fleishman SB. Treatment of symptom clusters: pain, depression, and fatigue. *J Natl Cancer Inst Monog* 2004;(32):119-23.
- 7- Mitra R, Jones S. Adjuvant analgesics in cancer pain: a review. *Am J Hosp Palliat Car* 2012;29(1):70-9.
- 8- Coyle N, Layman-Goldstein M. Pharmacologic management of adult cancer pain. *Oncology (Williston Park)* 2007;21(2): 10-22.
- 9- McNicol E, Strassels SA, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 25;(1):CD005180.
- 10- Davis MP, Lasheen W, Gamier P. Practical guide to opioids and their complications in managing cancer pain. What oncologists need to know. *Oncology (Williston Park)* 2007;21(10):1229-38.
- 11- Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, Porzio G, Marchetti P, Varrassi G. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27(5):409-16.
- 12- Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfaro F, Aielli F, Ficarella C, Verna L, Tirelli W, Villari P, Arcuri E. Low morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;31(3):242-47.
- 13- Ripamonti C, Bandieri E. Pain therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70(2):145-59.
- 14- Messina J, Darwish M, Fine PG. Fentanyl buccal tablet. *Drugs Today (Barc)* 2008;44(1):41-54.
- 15- Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 304-315.
- 16- Harris JT, Suresh Kumar K, Rajagopal MR. Intravenous morphine for rapid control of severe cancer pain. *Palliat Med* 2003; 17: 248-56.
- 17- Miaskowski C, Dodd MJ, West C, Paul SM, Tripathy D, Koo P, Schumacher K. Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol* 2001; 19(23):4275-79.

