

Geriatride kanser ağrısına yaklaşım

Geriatric cancer pain

Uyar M Eyigör C

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Tüm çabalara karşın, kanser ağrısı yaşlı hastalarda yeterince tedavi edilememektedir. Yaşlı kanser hastalarının %42'si yeterince giderilmemiş ağrı bildirmektedir. Ağrı tedavisinin yetersizliğine birçok faktör katkıda bulunmaktadır. Yaşlı hastalarda eşlik eden yandaş hastalıklar, bu grup hastaya ait bilgi eksikliği, standart ağrı değerlendirme skalalarının olmaması, çoklu ilaç kullanımına ait korkular başarılı ağrı tedavisini kısıtlamaktadır.

En sık kullanılan tedavi oral yolla verilen parasetamol, nonsteroidal anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar, opioidler gibi analjezik tedavi uygulamasıdır. NSAİ ilaçlara ait artmış toksisite riski kırılğan yaşlı hasta grubunda bu ilaçların emniyetli bir şekilde kullanımını riskli hale getirmektedir. Yaşlı hastalarda opioidlerin düşük dozu ile klinik olarak en uygun yanıtı oluşturacak dikkatli titrasyon yapılmalıdır. Antiepileptikler, antidepresanlar, kortikosteroidler gibi adjuvan analjezikler kronik ağrı tedavisinin belirli tiplerinde yararlı olabilir.

Uygun ve dikkatli yaklaşımla yaşlı hastalarda giderilememiş kanser ağrısını ortadan kaldırmak veya azaltmak bunun sonucu olarak yaşam kalitesini arttırmak mümkündür.

Anahtar Sözcükler: Ağrı, kanser, yaşlı hastalar.

Summary

Cancer pain remains undertreated in the elderly despite ageneration of efforts to make impact. A least 42% of elderly cancer patients reported unrelieved pain. Many factors contribute to inadequate pain management in the elderly. From medical and institutional stand point these include lack of standart assessment scales, fragmented care, physician bias, lack of knowledge regarding, pain medication use in this age group, and fears related to polypharmacy and comorbid conditions.

The most common treatment of cancer pain consists of the use of regularly given oral analgesics such as paracetamol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) or opioids. The elderly are at increased risk of developing toxicity from NSAIDs, and the overall safety of these drugs in frail elderly patients should be considered. Although the aged population requires lower doses of opioids, only careful titration based on individual response can ensure the appropriate response to clinical demand. Adjuvant analgesics, including antidepressants, antiepileptics, corticosteroids may help in the treatment of certain types of chronic pain.

With an appropriate and careful approach, it is possible to reduce or eliminate unrelieved cancer pain and, consequently, to enhance the quality of life in most elderly patients.

Key Words: Pain, cancer, elderly patients.

Giriş

Geriatrik popülasyon göz önüne alındığında, eşlik eden morbiditelerin ve azalmış fonksiyonel rezervler, hemen hemen her türlü bakım ve tedaviyle ilgili kararlarda önemli rol oynar. Bu kanser tedavisinde de geçerlidir ve bakım süreci boyunca hastanın daha önceden mevcut olan sağlık ve genel performans durumu göz önünde tutulmalıdır (1).

Yaşlı hastalarda genç hastalara göre daha kompleks sağlık sorunları bulunduğu için, yaşlı kanser hastalarında ağrının değerlendirilmesi ve yönetilmesi ciddi zorluklar gösterir. Mevcut bulunan tedavilere rağmen maalesef yaşlı hastalar kanser ağrısı için yeterince tedavi görmemektedir (2). Yaşlı hastada yeterli bir ağrı yönetiminin sağlanması eşlik eden hastalıkların bulunmasıyla, advers ilaç reaksiyonlarına bağlı risk artışı sebebiyle ve yetersiz eğitim ya da opioid ilaçları reçete etme konusunda isteksizlik gibi hekim faktörleriyle karmaşık hale gelmektedir. Opioidlerle ilgili çeşitli yanlış görüşler vardır; bu görüşler, yetersiz tedavi riski, yaşlı kişinin

Yazışma Adresi: Meltem UYAR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

ağrıya karşı hassasiyetinin yeterince anlaşılabilmesi, yaşlı hastaların ağrıyı iyi tolere ettikleri varsayımı ve yaşlı hastaların opioidlerden yararlanabilmeleri özelliği gibi birçok faktöre bağlanabilir. Üstelik birçok yaşlı kişi ve bakıcıları, ağrıyı yaşlanmanın bir parçası olarak kabul etmektedir (3). Yaşlı kanser hastaları, sağlık çalışanlarının kendi şikayetlerini duyamayacak kadar meşgul olduklarını düşündükleri için veya "kötü" hasta olarak görülme riskini almak istemediklerinden dolayı ağrılarını genellikle yeterli düzeyde de bildirmezler (4). Hasta açısından bakıldığında ise; bağımlılık korkusu, ağrının yaşlanmanın bir parçası olduğu şeklindeki geçersiz inanış, verbal yanıtlarda yavaşlama ve mental durumda bozulma gibi sebepler ağrının yeterince bildirilmemesine yol açmaktadır (5). Yaşlılarda tedavi edilemeyen kanser ağrısının etkileri çok büyüktür; örneğin geçirilmemiş ağrı umutları azaltır ve depresyon oranlarını artırır, uyku ve iştah bozuklukları yaşarlar ve artmış bir kognitif disfonksiyona sahip olabilirler ve sonuçta kötü yönetilen ağrı, sağlık kaynaklarının kullanımını ve maliyetleri artırır (6).

Yaşlı kanser hastalarının en az %42'sinin yeterince tedavi edilemeyen ağrıdan şikayet ettiği bildirilmiştir. 65 yaş üstü bakım evi hastasını kapsayan bir çalışmada, yaşın artmasıyla birlikte hastaların yeterince tedavi edilmeme olasılıklarının da arttığı göstermiştir, özellikle 85 yaşın üzerinde veya kognitif fonksiyonlarının azalmış olması durumunda bu hastaların dörtte birden fazlasının hiç analjezik ajan kullanmadığı da belirtilmiştir (7). Tüm bu engellere rağmen, uygun bir değerlendirme ve multidisipliner bir yaklaşımla başarılı ağrı yönetimi tüm hastaların hakkıdır. Tedavi seçimini etkileyen en önemli etken, yaşlı hastaların fizyolojisindeki bozulma ve buna bağlı olarak ilaç metabolizmasında görülen değişikliklerdir.

Yaşlı kanser hastalarında yaşam kalitesi iyi semptom yönetimine, analjeziklerin uygun bir şekilde kullanılmasına ve opioidle ilgili advers etkilerin önlenmesine bağlıdır. Yaşlı kanser hastalarında ağrı kontrolünü optimize etmek için gereken beceriler fonksiyonel yaşın objektif bir şekilde değerlendirilmesini (bozulma oranı değişken olduğu için fonksiyonel yaşın kronolojik yaşla ilgili olması şart değildir), eşlik eden sorunların etkisinin anlaşılmasını, eş zamanlı olarak alınan ilaçların sayısının ve çeşidinin dikkatli bir şekilde yönetilmesini ve hastalarla ve hasta yakınlarıyla yeterli bir iletişimi içerir (8). Non-verbal yaşlı erişkinlerde bile ağrı şiddetini daha iyi değerlendirmek için spesifik ağrı değerlendirme araçları önerilmiştir. Aynı ağrı şiddetine sahip olan yaşlı hastalarda genellikle genç hastalara oranla ağrıyı aynı düzeyde hissetse de, yaşla birlikte gözlenen organ fonksiyonlarındaki azalmalara bağlı olarak genç hastalarda olduğundan daha düşük opioid dozları gerekli

olmaktadır (5). Bu nedenle analjeziklere genellikle düşük dozlarla başlanmalı ve doz yavaş bir şekilde artırılarak titre edilmelidir. En az invazif olan yollar tercih edilmekle beraber oral emilimin bazen anlamlı bir şekilde azalmış olabileceği de göz önünde tutulmalıdır.

Yaşa Bağlı Olarak İlaç Kullanımının Ayarlanması

Böbreklerde yaşla birlikte oluşan fonksiyonel yetersizlik hem non-steroidal anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçların kullanımını kısıtlar, hem de opioid metabolitlerinin birikimine yol açar. NSAİ ilaçlar, kemik metastazlarıyla ilişkili ağrıyı tedavi etmede çok etkili olmalarına karşın yüksek dozlar, ek analjezik etki olmadan renal fonksiyonu tehlikeye atar (5). Ek olarak yaşlı hastalar özellikle gastrointestinal sistem yan etkilerine genç hastalardan çok daha duyarlıdır. Elektrolitler ve renal fonksiyonlar NSAİ ilaçlarla tedaviye başladıktan sonra ve daha sonraki her 2 haftada bir monitorize edilmelidir ve mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir (7). Diğer taraftan morfinin ana metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Böbrek disfonksiyonunda, özellikle akut nitelikteki disfonksiyonlarda bu metabolitlerin birikimi nörotoksitede artışa yol açar ve tablo miyoklonus ve sedasyon şeklinde kendini belli eder. Bu yüzden, dehidratasyonu olan veya geçici ve potansiyel olarak reversibl oligürik ya da non-oligürik böbrek yetmezliği bulunan yaşlı kanser hastalarında morfinden kaçınılmalıdır (5,7). Normal kreatinin düzeyleri bulunan, ancak yaşlanmaya bağlı olarak renal fonksiyonları azalmış olan yaşlı hastalarda nörotoksik metabolit birikiminin klinik belirtileri görülebilir.

Yaşlılarda hepatik fonksiyonlar da bozulmaktadır. Bu durum, uzun süreler boyunca başlangıç tedavisinde NSAİ ilaçlara "güvenli" bir alternatif olarak kabul edilen asetaminofenin (parasetamol) yeniden sorgulanmasına yol açmıştır. Daha önceki 4 gramlık maksimum günlük doz ciddi bir şekilde azaltılarak özellikle kronik düşükün yaşlı hastalar için günde 2.5 grama modifiye edilmiştir. Opioid farmakokinetiği de değişmiştir. Her ikisi de sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilen fentanil ve metadon için metabolizma azalması söz konusudur (5). Gerek hepatik fonksiyondaki azalma, gerekse yağlı vücut kitlesi yüzdesinin yaşla birlikte azalmasına bağlı metabolizmanın değişmesi ve azalması ve diğer taraftan absorpsiyonun artması fentanil doz hesabını daha da komplike bir hale getirir. Bu ilaç reçete edilirken düşük albümin düzeylerine ek önem verilmelidir (7). Sedasyon, opioid kullanımının sık rastlanan, yaygın bir yan etkidir; ancak hastaların sadece %7-10'unda tolere edilemeyen sedasyon oluşmaktadır. Tramadol farmakokinetiği yaşlılarda görece değişmeden kalır ve bu yüzden tramadol iyi bir alternatif geriatrik opioiddir.

Yaşlı Kanser Hastalarında Özel Durumlar

1. Nöropatik ağrı

Yaşlı kanser hastalarında bir diğer önemli sorun nöropatik ağrının varlığıdır. Yaşlı hastalar, özellikle radyasyon tedavisi ve kemoterapi başta olmak üzere kanser tedavisinin nöropatik komplikasyonlarına daha duyarlıdır (9). Ayrıca yaşla birlikte diyabetik nöropati sıklığı da artar. Nöropatik ağrıda gözlenen relatif opioid direnci, analjezinin optimize edilmesi için polifarmasötik bir adjuvan yaklaşımı gerektirmektedir. Örneğin, sürekli bir "yanıcı" ağrı için venlafaksin, duloksetin, trazodon gibi bir antidepresan veya nortriptilin gibi daha tipik bir trisiklik antidepresan gerekebilir. Zonklayıcı veya "şok benzeri" elektrik ağrısı, gabapentin veya pregabalin gibi bir antikonvulsana daha iyi yanıt verebilir. Ancak dozlar, ileri yaş gruplarında genç hastalara oranla ciddi bir şekilde daha düşük olmalıdır (10). Yüzeysel hiperaleji veya alodini, lidokain, prilokain, kapsaisin gibi topikal ajanlara yanıt verebilir. Nöropatik ağrısı bulunan hastalara, nöropatik ağrısı bulunmayan hastalardan daha yüksek dozlarda opioid kullanılmasına rağmen, yaş ile opioid dozu arasındaki korelasyon nöropatik ağrının varlığından etkilenmez (11).

2. Konstipasyon

Konstipasyon, kanser hastalarının %75-80'ini etkiler. Yaşlılarda konstipasyonun sık rastlanan sebepleri azalmış gıda ve sıvı alımı ve dehidratasyondur. Opioidler biliyer ve pankreatik sıvıları azaltarak, intestinal kan akımını arttırarak, intestinal sıvı absorpsiyonunu arttırarak ve barsak motilitesini azaltarak konstipasyona yol açarlar. Hastalarda ağrı uygun bir şekilde yönetilmeli ve daha sonra hastalar konstipasyon açısından profilaktik ve kondisyonel bir şekilde tedavi edilmelidir. Oral alımı sınırlı olan özellikle yaşlı kanser hastalarında ek lif alımını tavsiye etmek yararlı olmayacaktır, çünkü sıvı alımı arttırılmadan lif alımının arttırılması konstipasyon yatınlığını alevlendirebilir (7). Opioidlerle birlikte daima profilaktik laksatifler de reçete edilmelidir. Kanserle ilgili konstipasyonda enemalar kullanılabilir. Ancak rektal hastalığı ve ağrısı, düşük platelet sayısı ve bazı enemalarla alevlenebilecek önceden elektrolit bozuklukları bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Opioid kullanımına bağlı konstipasyonda tedavide metadon, tramadol, oksikodon veya fentanil gibi daha az konstipasyon yapıcı bir opioide geçilmesi daha faydalıdır. Prokinetik etkili metaklopramid eklenmesi, konstipasyonla ilişkili bulantı ve kusmanın geçirilmesine yardımcı olacaktır. Konstipasyon, narkotik analjezinin kesilmesi için bir sebep olmamalıdır ve inatçı olgularda sindirim kanalında opioid reseptörlerinin bloke edilmesi için oral nalokson kullanılabilir (5).

3. Ara-ağrı

Tüm kanser hastalarında olduğu gibi, yaşlı kanser hastalarında da uygun analjezik kullanımına rağmen gün içinde ara-ağrı oluşabilir. Ara-ağrı tedavisinde uygun opioid dozu genellikle günlük dozun %15-20'sidir. Ancak ara-ağrı tedavisinde ilaçların dozajlarındaki yaşla-İlgili farklılıklar değerlendirilmemiştir. Ara-ağrı, olağan opioid dozlarıyla geçmiyorsa çoğunlukla bağımsız bir şekilde tedavi edilir. Transmukozal fentanil oral yoldan alınan kısa-etkili, normal-salımlı opioidlerle karşılaştırıldığında hızlı bir absorpsiyona ve etki başlangıcına sahiptir. Ancak bu yaklaşım, ara-ağrı dozunun bazal opioid rejiminden bağımsız bir şekilde bireysel olarak titre edilmesi ihtiyacını doğurmuştur (12).

Farmakolojik Tedavi

Yaşlı hastalarda kanser ağrısının tedavisinde de kronik ağrı tedavisindeki temel prensiplere aynen uyulmalıdır. Kanser ağrısındaki temel farklılık; hastaların beklenen yaşam sürelerinin çok daha kısa olması, birçok hastada yaşam sonlanıncaya kadar düzenli analjezik kullanımına ihtiyaç duyulması ve daha yüksek oranlarda invaziv tedavilere ihtiyaç duyulmasıdır.

Farmakolojik tedavide Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı analjezik merdiven sistemi temel alınır. Birinci basamakta; NSAİ ilaçlar ve parasetamol yer alır. Zayıf ağrı şiddeti olan hastalarda yeterli analjezi sağlanabilir, ancak kanser ağrısında genellikle opioid ajanlarla birlikte kullanılırlar. Ağrı şiddeti arttıkça ikinci basamak ilaçların eklenmesi gerekir. Bu grupta kodein ve tramadol gibi zayıf etkili opioid ilaçlar yer almaktadır. Şiddetli ağrılı hastalarda ise üçüncü basamak ilaçlar olan kuvvetli opioidlerin kullanılması gerekmektedir. Bu grupta morfin (parenteral veya yavaş salımlı enteral formu) ve transdermal fentanil en sık kullanılan ajanlardır. Her üç basamakta da gerektiğinde adjuvanların kullanılması, ağrı ve yan etkilerin kontrolünde yardımcı olacaktır (13).

1. Non-Opioid analjezikler

Parasetamol ve NSAİ ilaçlar hafif ya da orta şiddetli kanser ağrısının başlangıç tedavisinde kullanılırlar. Ayrıca ağrı şiddetinin arttığı hastalarda opioid ve/veya adjuvan ilaçlarla birlikte analjezik merdivenin her üç basamağında da kullanılırlar. Parasetamol analjezik ve antipiretik özelliklere sahiptir, ancak anti-inflamatuar özelliği yoktur ve muhtemelen santral olarak etki etmektedir. Parasetamol genellikle iyi tolere edilir ve eliminasyonu yaştan etkilenmez. Ancak uzun bir süre boyunca yüksek miktarlarda alınırsa karaciğer veya böbrek hasarına sebep olabilir (3). Parasetamolün yan etki profili çok güvenli olduğundan özellikle yaşlı hastalarda kanser tedavisinde uzun süreli kullanımı güvenlidir. 4x500 mg dozunda başlanabilir. Kanser

tedavisinde özellikle kodein ile birlikte bulunan preparatlarının seçilmesi önerilmektedir.

NSAİ ilaçlar prostaglandinlerin sentezini azaltarak büyük ölçüde periferik şekilde etki ederler ve metabolizma, ekskresyon ve advers etki profilleri açısından geniş farklılıklar gösterirler. Bu ilaçların analjezik aktivitesi bir tavan etkisi ile karakterizedir ve bu yüzden dozlarındaki artışlar analjezide daha fazla artışla sonuçlanmaz. NSAİ ilaçlar grubu, anti-inflamatuvar özellikleri için ve ateş ve ağrıyı azaltmak amacıyla yaygın bir şekilde kullanılan büyük bir ilaç grubudur. Opioidlerle kombine olarak kullanıldıklarında sinerjik analjezi de sağlarlar (14). Bu ilaçlar tek başlarına veya opioidlerle kombine bir şekilde etkili olmalarına rağmen yaşlılarda gastrik hasar, böbrek yetmezliği ve koagülasyon bozuklukları gibi çeşitli advers etkilerle ilişkilendirilmişlerdir. Gerçekten de yaşlılar, NSAİ ilaçlara bağlı olarak artmış bir toksisite gelişme riski altındadırlar ve yaşlı kırılğan hastalarda ilaçların genel güvenliliği sorgulanmaktadır (15). NSAİ ilaçlardan kaynaklanan advers etkiler arasında kanama ve ülserasyon da dahil olmak üzere gastrointestinal toksisite, renal toksisite ve trombosit agregasyonunun inhibisyonu yer alır. Sublinik böbrek yetmezliği olan yaşlılarda NSAİ ilaçlara bağlı böbrek toksisitesi, genç hastalardakinden daha düşük dozlarda ortaya çıkabilir. Uzun süreli NSAİ ilaç tedavisi gören yaşlı hastalar ayrıca gastrointestinal kan kaybı, böbrek yetmezliği ve ilaç/ilâç etkileşimleri açısından düzenli bir şekilde monitorize edilmelidirler. Yaşlılarda NSAİ ilaçlar ile indüklenen gastrik ülser insidansını azaltmak için proton pompa inhibitörlerinin kullanılması haklı bulunabilir, ancak söz konusu ilaçlar bu ajanların renal etkilerine karşı koruma sağlamayacaktır. NSAİ ilaçların öğünlerle birlikte verilmesi gastrointestinal advers etkileri minimize edebilir. Son olarak, yaşlılarda eşlik eden sorunların yüksek oranı göz önüne alındığında, örneğin warfarin ile olan ilaç etkileşimleri gibi ilaç etkileşimleri çok büyük bir öneme sahiptir. Yaşlı hastalarda özellikle metastatik kemik ağrıların tedavisinde NSAİ ilaçlar çok kullanılmaktadır. Gastrointestinal sistem yan etkisi daha az olan NSAİ ilaçların seçilmesi ve 15 günden daha uzun süreyle kullanılmaması uygundur.

2. Opioidler

Yaşlı hastalarda non-opioid ilaçlara karşı kesin kontrendikasyonlar olduğunda veya bu ilaçlardan kaynaklanan yan etkiler oluştuğunda veya bu ilaçlarla ağrı artık kontrol edilemez bir hale geldiğinde opioidlere başlanmalıdır. Opioidler santral sinir sisteminde ve aynı zamanda bir dereceye kadar periferde etki ederek ağrının algılanma derecesini azaltırlar ve kanser ağrısı yönetiminin köşe taşıını oluştururlar. NSAİ ilaçların aksine opioidlerin maksimum dozları yoktur ve ağrı

geçinceye kadar, ya da advers etkiler görülünceye kadar titre edilebilirler. Opioid bağımlılığı, yaşlı kişilerde çok nadir bir problemdir (16).

Çok çeşitli opioid ajanlar mevcuttur ve bu ilaçlar yaşlılardaki analjezik potenslerine ve advers etkilerine göre geniş ölçüde farklılık gösterirler. Karaciğer opioidler için majör biyotransformasyon ve eliminasyon yeri olarak vurgulanmaktaydı ve bu sebeple karaciğer disfonksiyonu da opioid birikimi için başlıca risk faktörü olarak tanımlanmaktaydı. Ancak son 10 yıl içinde, opioid farmakokinetiğiyle ilgili bilgiler geliştikçe yaşlı kişilerde bozulmuş olma olasılığı daha yüksek olan renal fonksiyonun önemi üzerinde daha fazla durulmaktadır (17). Wong NA ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada geriatri servislerindeki hastaların taburcu özetlerinin analizi; kreatinin klirensi 10-20 ml/dk arasında olan hastaların %42'sinde renal bozukluğun tanımlanmadığını ve bu hastaların %20'sine ve hesaplanan kreatinin klirensi <10 ml/dk olan hastaların %67'sine taburcu edilirken renal bozukluk durumunda kontrendike olan ilaçlar reçete edildiğini göstermiştir (18). Yaşlı hastalarda normal serum kreatinin konsantrasyonlarının böbrek bozukluğunu ekarte ettirmediği ve sık bir şekilde reçete edilen çeşitli ilaçların böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlaması gerektirdiği ya da bu ilaçların kullanımından kaçınılması gerektiği vurgulanmalıdır.

2.1. Zayıf opioidler

Birinci basamak ilaçlarla ağrı kontrolü sağlanamayan hastalarda ikinci basamak ajanların (tramadol, kodein) eklenmesi gerekir. Doz kısıtlayıcı advers etkilerinden dolayı veya non-opioidlerle kombine edildikleri için bu ilaçların kullanımı orta derece kanser ağrısının tedavisi ile sınırlıdır. Tramadol, iki etki mekanizması olan santral etkili bir analjeziktir. Zayıf opioid agonist aktivitesi yanında monoamin "uptake"ini de inhibe eder. Tramadolün %80'den fazlası karaciğerde tek bir aktif metabolite, O-detil tramadol'e metabolize edilir ve %90'ı böbrekler tarafından atılır. Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda tramadolün eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 kat uzadığı için, bu tür hastalarda çoklu tramadol uygulamaları dozaj aralıklarını uzatmayı gerektirir (17). 50-100 mg tramadol ile ağrı tedavisine başlanır. 4 ile 6 saatte bir doz tekrarlanabilir. Maksimum doz 400 mg/gün ile sınırlandırılmalıdır. En sık rastlanan yan etkileri; bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon ve baş ağrısıdır. Tramadol özellikle epilepsi hastalarında, epileptik nöbetlere neden olabilir veya nöbetleri kötüleştirir. Prospektif, yaş-grubu kontrollü yeni bir çalışmada yaşlı hastalarda ilacın farmakokinetik özellikleri değişmemiş olmasına rağmen yaşlı hastalar, en genç hastaların %20 oranında daha az tramadol tüketmişlerdir (19).

Kodein esas olarak karaciğer tarafından, ana bileşikle benzer potense sahip olan kodein-6-glukuronide metabolize edilir. Morfine demetilasyon minör bir metabolizma yolunu oluşturur ve uygulanan dozun %10'unu metabolize eder. Bu açıdan, kişiler arasında genetik polimorfizmden kaynaklanan büyük farklılıklar vardır ve olguların yaklaşık %10'u düşük metabolize edicilerdir. Kodein için önerilen oral doz ağrının şiddeti, adjuvant ve non-opioid kombinasyonuna bağlı olarak, 4 ile 6 saatte bir 15-60 mg'dır. 60 mg kodein uygulaması, 5 mg morfin uygulamasına eşdeğerdir. Kodeinin etkilerinin çoğu morfine biyotransformasyonundan kaynaklandığı için ve morfin de daha sonra başka maddelere metabolize edildiği için klinik tablo, böbrek yetmezliği durumunda tüm bu bileşiklerin birikimine bağlı olabilir. Nadir olarak bazı hastalarda bulantı, sedasyon, alerjik reaksiyon ve baş dönmesi yapabilir.

2.2. Güçlü opioidler

İkinci basamak zayıf opioidlere yanıt vermeyen orta ve şiddetli ağrının tedavisinde (morfin, fentanil, oksikodon, hidromorfon, metadon ve meperidini içerir. Yaşlı bir hasta şiddetli ağrı ile başvuruyorsa, hafif analjeziklerin etkisiz olup olmadığını anlamak için güçlü opioid kullanımı geciktirilmemelidir. Ancak yaşlı hastalara güçlü opioidler kullanılacağı zaman, "*düşük dozda başlamak ve dozu yavaş yavaş artırmak*" prensibi önerilir (20).

Morfin oral, rektal, sublingual ve parenteral formlarda bulunur. Morfinin birçok formda bulunması ve bir analjezik olarak uzun sürelerle dayanan geçmişi, kanser ağrısının geçirilmesinde morfini altın standart haline getirmektedir. Farklı uygulama yolları farklı metabolit oranları ile ilişkilidir; oral morfin alan hastalarda muhtemelen ilk-geçiş glukuronidasyonuna bağlı olarak plazma M3G-morfin ve M6G-morfin konsantrasyonları daha yüksek olur. Morfinin ana ilaç-metabolit ilişkisi, renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda dramatik bir şekilde bozulur. Bu yüzden, renal yetmezliği bulunan yaşlı hastalarda M3G/morfin ve M6G/morfin oranları ciddi bir şekilde değiştiği için opioid toksisitesi daha olası bir duruma gelir (21). Bu nedenlerden dolayı hekimler, şiddetli renal bozukluğu bulunan hastalarda morfin uygulamasıyla ilgili risklerin farkında olmalıdırlar. Morfin kullanması gereken hastalarda renal fonksiyon değerlendirilmelidir. Fonksiyonel renal kapasitede tespit edilmemiş kısıtlılıkları olabilecek yaşlı hastalarda özel bir özen gösterilmelidir. Böyle bir hasta, küçük dozlarda olsa bile uzun süreler boyunca verilen morfinin advers etkilerine duyarlı olacaktır. Buna bağlı olarak, renal bozukluğu bulunan hastalarda morfin aşırı dikkatle kullanılmalı veya daha da iyisi tamamen kaçınılmalıdır.

Morfin kullanılırken doz titrasyonu için en basit metod, normal salınımlı morfinin her 4 saatte bir verilmesi ve ara-ağrısı olan hastalarda benzer dozun ihtiyaç halinde

tekrarlanmasıdır. Doz hesaplanan hastalarda kontrollü salınımlı preparatlara geçilir. Genellikle 2x10-30 mg ile tedaviye başlanır ve doz yanıtı göre artırılır. Morfin kullanımında doz düzenlemesinde çok değişik kriterler (ağrı şiddeti, hastanın yaşı, uygulama süresi, beslenme durumu, hastanın o an ki durumu) göz önüne alınır. Dozun üst sınırı yoktur; sağlanan ağrı palyasyonuna göre titre edilerek, doz %25-50 artırarak ya da azaltılarak düzenlenir. Ağrısı kontrol altına alınan ancak ara-ağrısı olan hastalarda ek olarak 3-5 mg morfin subkutan (hızlı ve kısa etkili) olarak kullanılabilir.

Transdermal ilaç uygulaması, yaşlı hastaların tedavisinde popülerite kazanmıştır. Depolanmış ilaç içeren transdermal bantlar cilde uygulandıktan sonra 48-72 saatlik bir dönem boyunca sistemik bir şekilde fentanil verir. Transdermal fentanil görece stabil ağrısı bulunan, daha basitleştirilmiş bir ilaç rejimine ihtiyaç duyan, uyum problemleri bulunan ve oral yoldan ilaç alamayan hastalar için yararlıdır. Fentanil, transdermal bant yoluyla kronik ağrıyı tedavi etmek için kullanılan potent bir opioiddir (22). Fentanilin düşük molekül ağırlığı ve yüksek lipofilik özelliği, ilacı ciltten kolaylıkla emilebilir hale getirir ve sonrasında vücutta dağılmasını sağlar. Fentanil esas olarak karaciğerde hem inaktif hem de non-toksik ve idrarla atılabilen bileşiklere metabolize edilir. İlacın %10'dan azı değişmeden idrar yoluyla atılır. Renal fonksiyonu azalmış yaşlı hastalarda fentanil, önemli metabolitlerinin birikimi söz konusu olmadığı için morfine bir alternatif olabilir. Transdermal bantlar, 48-72 saatlik aralıklarla değiştirilir. Özellikle yaşlı hastalarda 12.5-25 µg/saat bantlarla tedaviye başlanır ve yanıtına göre doz ayarlanması yapılır. İlk bant uygulamasından sonraki 12.-16. saatte etki başlar ve daha sonra her bant değişimi ile etkisi süreklilik kazanır. Bir çalışmada hastalar transdermal fentanille, sürekli salımlı oral morfin formlarıyla olduğundan daha fazla memnuniyet ifade etmişler ve transdermal fentanil grubu, oral morfin grubundaki hastalardan anlamlı bir şekilde daha yaşlı olmalarına rağmen daha az etki ve daha düşük bir advers etki sıklığı bildirmişlerdir (23). Ancak transdermal fentanil bantları biraz dikkatle kullanılmalıdır, çünkü yaşlı hastalarda yağsız vücut kitlesi-yağ oranı genç erişkinlere göre daha azalmıştır, bu durum absorpsiyonu etkileyebilir ve yağ ve kas depoları dolduktan sonra fentanil birikimini kolaylaştırır.

Meperidin, sentetik bir opioid agonistidir ve morfinin onda biri eş analjezik etkinliğe sahiptir. Kısa etki sürelidir ve düşük oral biyoyararlanımından dolayı intramusküler ya da intravenöz uygulama gerektirir. Toksik metabolitleri nedeniyle 48 saatten uzun süreli ve günde maksimum 600 mg'dan fazla kullanılamaz. Renal fonksiyonu düşük bulunan yaşlı hastalarda toksik norpetidin metabolitinin eliminasyonu uzar (15). Klinik

kullanımına hızla tolerans gelişmesi ve metaboliti olan normeperidinin yan etkileri nedeniyle özellikle yaşlı kanser hastalarının tedavisinde kesinlikle kullanılmamalıdır (3).

3. Adjuvanlar

Adjuvan analjezikler; analjezik olarak üretilmedikleri halde özellikle belirli tiplerdeki kronik ağrıyı tedavi etmek amacıyla, kanser ağrı tedavisinin tüm basamaklarında yardımcı, destekleyici olarak ve gerekli analjezik dozun azaltılması amacıyla kullanılan ilaçlardır. Bu amaçla antidepressanlar (çok amaçlı analjezik), antikonvülzanlar (nöropatik ağrı), kortikosteroidler (kemik ve sinir metastazları), meksiletin gibi sistemik kullanılan lokal anestezipler (nöropatik ağrı), kalsitonin ve bifosfonatlar (kemik metastazları), kas gevşeticiler ve topikal ajanlar (kas-iskelet kaynaklı ağrı) kullanılmaktadır. Ancak antiepileptiklerin ve antidepressanların nöropatik ağrının yönetilmesi için yararlı ajanlar olmalarına rağmen adjuvan olarak kullanılması yaşlı kanser hastalarında göreceli olarak seyrekir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan retrospektif bir çalışmada, yaşlı kanser hastalarının yaklaşık olarak %27'sine yaşla ilgili farklılıklar olmadan bir adjuvan reçete edilmiştir (24).

Antidepressanların yaşlılarda kullanılmalarını kısıtlayabilen ağız kuruluğu, sedasyon, idrar retansiyonu ve ortostatik hipotansiyon gibi çok sayıda antikolinergik advers etkileri de vardır. Trisiklik antidepressanların bu tür advers etkileri meydana gelirse tedavi sonlandırılmalıdır. Kanser ağrısı için kullanılan dozları, olağan antidepressan başlangıç dozlarından çok daha düşüktür. Yaşlı hastalarda bu ilaçların rolü, glokom ve prostat hipertrofisi gibi önceden mevcut olan sorunlar sebebiyle endişe yaratan kolinerjik etkileriyle kısıtlanmaktadır. Üstelik aritmiler, kognitif değişiklikler ve ortostatik hipotansiyon düşme ile de sonuçlanabilir (25).

Yaşlı kanser hastalarında sinir infiltrasyonunun veya tümöre bağlı kompresyonun bir sonucu olarak zonklayıcı veya yanıcı bir ağrı geliştiği zaman antiepileptik ilaçlar kullanılır. Nöropatik ağrı tedavisi için en yaygın şekilde kullanılan antiepileptikler karbamazepin, gabapentin ve pregabalin'dir. Gabapentin ve pregabalin, karbamazepinden daha az ciddi yan etki yaptıkları ve ilaç monitörizasyonu gerektirmedikleri için yaşlılarda nöropatik ağrı tedavisinden giderek daha fazla taraftar kazanmaktadır. Diğer ilaçlarla farmakokinetik etkileşimlerin minimum olmasına karşın eliminasyonları renal fonksiyona bağlıdır. Gabapentin, yaşlı erişkinleri radyote-rapinin ve kemoterapinin bir komplikasyonu olarak etkileyen nöropatik ağrı yönetimi için yararlıdır ve morfinin analjezik etkisini arttırma potansiyeline sahiptir. Ancak gabapentinin yarı ömrü yaşlı hastalarda 24 saatten daha çok uzayabilir. Bütün analjezik ve adjuvan ilaçlarda olduğu gibi, yaşlılarda antiepileptik ilaçlarla ilgili en

önemli endişe kaynağı advers etkilere sebep olabilme yatınlığıdır; bu yüzden dikkatli doz titrasyonu gereklidir (3,25).

Kortikosteroidler yaşlılarda iştahı arttırabilir, ruhsal durumu iyileştirebilir ve ağrı algılanmasını azaltabilirler. Kompresif nöropatlere ve yumuşak doku veya viseral infiltrasyona eşlik eden peritümöral şişkinliği, ödemi ve ağrıyı azaltırlar. Serebral metastazlar ve barsak obstruksiyonu gibi spesifik durumlarda da semptomları rahatlatırlar. Toksikite yaşlı hastalarda bir endişe kaynağıdır ve pek çoğu yaşlı hasta popülasyonunda çoğunlukla önceden bulunan sorunlar olabilen glukoz intoleransı, hipertansiyon, psikoz ve osteoporoz gibi potansiyel advers etkilere karşı kortikosteroid tedavisinin olası yararları tartılmalıdır. Yüksek dozlarda artan advers etki oranı sebebiyle kortikosteroidler mümkün olan en düşük etkili doza ayarlanmalıdır.

Girişimsel Ağrı Tedavisi

Yaşlanmayla birlikte görülen anatomik ve fizyopatolojik değişiklikler nöroaksiyel ve periferik nöral blokaja karşı verilen yanıtları değiştirir ve kullanılan bireysel ajanların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkiler. Yaşlı hastalar, oluşan bu değişiklikler nedeniyle ağrı yönetimi için kullanılan birçok ilacın hem terapötik hem de advers etkilerine karşı artmış bir sensitiviteye sahiptirler (26,27). Ayrıca yaşa bağlı anatomik değişiklikler işlemin yapılmasını ve komplikasyon riskini artırır. Bu nedenlerle yaşlı hastalarda girişimsel ağrı tedavi uygulamalarında genç hastalara göre daha özenli olunmalı ve uygulamalar bu konuda deneyimli hekimler tarafından yapılmalıdır. Kanserin ileri dönemlerinde ağrının birden fazla kaynağının olma olasılığı yüksektir. Bu nedenle minimal yan etkiye neden olabilecek bir farmakoterapiyle kombine edilerek ağrı düzeyi azaltılmaya çalışılmalıdır. Kalıcı blok uygulamalarından önce diagnostik bloklarla bloğun etkinliği kanıtlanmalıdır. Yaşlı hastalarda blok uygulamalarında en önemli kriterlerden biri de ağrı kontrolünde en etkin ve en az yan etkiye sahip olan girişimin seçilmesidir. Yaşlı kanser hastalarında sempatik sinir/pleksus blokları ve nöroaksiyel kateter/port uygulamaları sıklıkla yapılmaktadır. Girişimsel ağrı tedavisi özellikle yüksek dozlarda ciddi yan etki görülebilecek yaşlı popülasyonda, ilaç dozlarının ve dolayısıyla yan etkinin azaltılmasında ve yeterli ağrı palyasyonu sağlanmasında oldukça yararlıdır. Splenik fleksura seviyesindeki abdominal viseral organ kanserlerinde, splanknik sinir denervasyonu ve çölyak ganalion blokları viseral organlardan kaynaklanan ağrıların medulla spinalise iletilmesini engelleyerek analjezi sağlar. Süperior hipogastrik pleksus bloğuyla ise pelvik viseral organlara ait kanser ağrıları geçirilebilir. Kansere bağlı vulva ve perine ağrılarına yönelik impar ganglion bloğu; hem kolay uygulanabilirliği, hem de düşük yan

etki riski nedeniyle uygun bir tercih olabilir. Kanser ağrıları sistemik opioid uygulamanın yetersiz kaldığı durumlarda, opioidlerin nöroaksiyel uygulamalarına genellikle yanıt vermektedir. Nöroaksiyel uygulamalarda, ağrının özellikleri ve tahmini yaşam beklentilerine bağlı olarak epidural veya subaraknoid kateter/port tercih edilebilir. Kalıcı port uygulamalarından önce geçici infüzyon sistemleriyle uygulamanın etkinliği değerlendirilmelidir. Yaşlı hastalarda özellikle nöroaksiyel blok sonrasında hipotansiyon ve bradikardi daha sıktır ve kardiyovasküler değişiklikler kardiyak rezervleri azalmış olan yaşlı kişilerde daha büyük bir risk taşırlar.

Sonuçta yaşlı hastalara kanser tedavisi verilme olasılığı genç hastalara oranla daha düşüktür. Hekimlerin çoğunluğu yaşlı hastalarda ilaç yan etkilerden çekinmektedir ve hekimler arasında bu popülasyonda analjezi sağlanması için daha düşük opioid dozlarına ihtiyaç duyulduğu şeklinde bir inanç söz konusudur; bu nedenlerle hekimler yaşlı hastalara uygun dozlarda opioid yazma konusunda istekli davranmamaktadır. Bu çekince, zaten yeterince değerlendirilmedikleri için risk

altında bulunan ve ağrı şikayetlerini yeterince bildirmeyen yaşlı hastalarda yetersiz tedavi ile sonuçlanabilmektedir. Yaşlılarda yetersiz kanser ağrı yönetimini iyileştirmenin bir yolu da klinisyenleri, hastaları ve bakıcıları hedef alan eğitim programları düzenlemektir. Yaşlı hastaların azalmış farmakokinetik özelliklerinin sonuçlarını sınırlandırmak için dikkatli bir opioid titrasyonu yapılması gerekir ve bu grupta yan etkilerin gelişimine daha fazla dikkat edilmelidir. Yaşlı hastalarda tıpkı genç hastalarda olduğu gibi doz titrasyonu esnasında genellikle kişiselleştirilmiş bir opioid dozajı ve uygulaması gerekir. Uygun ve dikkatli bir tedavi yaklaşımı ile en düşükün hastalarda bile tedavi edilmemiş kanser ağrısının azaltılması veya elimine edilmesi ve bunun sonucunda yaşam kalitesinin artırılması mümkün olacaktır. Yaşlı hastalar, analjezik tedavisinden önce ve sonra kanser ağrısı açısından sürekli bir şekilde değerlendirilmelidir. Uygun bir ağrı yönetiminde girişimsel ağrı tedavisi her zaman bir seçenek olarak yer almalıdır.

Kaynaklar

1. Andrade DC, Faria JW, Caramelli P, et al. The assessment and management of pain in the demented and non-demented elderly patient. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69(2):387-94.
2. Caltagirone C, Spoletini I, Gianni W, Spalletta G. Inadequate pain relief and consequences in oncological elderly patients. *Surg Oncol* 2010;19(3):178-83.
3. Mercadante S, Arcuri E. Pharmacological management of cancer pain in the elderly. *Drugs Aging* 2007;24(9):761-76.
4. Cohen-Mansfield J. The adequacy of minimum data set assessment of pain in cognitively impaired nursing home residents. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(4):343-51.
5. Delgado-Guay MO, Bruera E. Management of pain in the older person with cancer. Part 2: Treatment options. *Oncology* 2008;22(2):148-52.
6. Balducci L. Management of cancer pain in geriatric patients. *J Support Oncol* 2003;1(3):175-91.
7. Barford KL, D'Olimpio JT. Symptom management in geriatric oncology: Practical treatment considerations and current challenges. *Curr Treat Options Oncol* 2008;9(2-3):204-14.
8. Kirkova J, Davis MP, Tiernan E, et al. Cancer symptom assessment instruments: A systematic review. *J Clin Oncol* 2006;24(9):1459-73.
9. Mercadante S, Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain: Part 1: Clinical considerations. *J Pain Symptom Manage* 2001;21(2):144-50.
10. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007;18(9):1437-49.
11. Vigano A, Bruera E, Suarez-Almazor M. Age, pain intensity and opioid dose in patients with advanced cancer. *Cancer* 1998;83(6):1244-50.
12. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain: Consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94(3):832-9.
13. World Health Organization. *Cancer Pain Relief 2nd Edition, With a Guide to Opioid Availability*. Geneva: World Health Organization, 1996:12-16.
14. Kolesnikov YA, Wilson RS, Pasternak GW. The synergistic analgesic interactions between hydrocodone and ibuprofen. *Anesth Analg* 2003;97(6):1721-3.
15. Davis MP, Srivastava M. Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs Aging* 2003;20(1):23-57.
16. Balducci L. Management of cancer pain in geriatric patients. *J Support Oncol* 2003;1(3):175-91.
17. Mercadante S, Arcuri E. Opioids and renal function. *J Pain* 2004;5(1):2-19.
18. Wong NA, Jones HW. An analysis of discharge drug prescribing amongst elderly patients with renal impairment. *Postgrad Med J* 1998;74(873):420-2.
19. Likar R, Wittels M, Molnar M, Kager I, Ziervogel G, Sittl R. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of tramadol IR and SR in elderly patients: A prospective, age-group-controlled study. *Clin Ther* 2006;28(12):2022-39.
20. Caracci G. The use of opioid analgesics in the elderly. *Clin Geriatr* 2003;11(1):18-21.
21. Walsh D. Advances in opioid therapy and formulations. *Support Care Cancer* 2005;13(3):138-44.

22. Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. *Drugs* 2004;64(23):2629-38.
23. Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, Williams R, Mahmoud R. Quality of life and cancer pain: Satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998;16(4):1588-13.
24. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. SAGE Study Group. *JAMA* 1998;279(23):1877-82.
25. Gloth M. Geriatric pain: Factors that limit pain relief and increase complications. *Geriatrics* 2000;55(10):46-54.
26. Sadean MR, Glass PS. Pharmacokinetics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17(2):191-205.
27. Vuyk J. Pharmacodynamics in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003;17(2):207-18.