

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**KANSER AĞRISI OLAN OLGULARDA METASTAZ
VARLIĞININ AĞRI TEDAVİSİNE ETKİLERİ:
RETROSPEKTİF BİR ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Zülfi Yücel KURŞUN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selami Ateş ÖNAL**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Selami Ateş ÖNAL

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR

Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ

.....

.....

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN'a,

Bilimsel çalışma sistematığı ve güncel yaklaşımlarıyla bizlere örnek olan, eğitimimde büyük katkıları bulunan tez hocam Prof. Dr. S. Ateş ÖNAL'a,

İhtisasım süresince eğitimime büyük katkısı bulunan, ilgi ve emeklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalımızda görev yapmakta olan değerli hocalarım Prof. Dr. M. Kemal BAYAR, Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ ve Yrd. Doç. Dr. A. Belin ÖZER'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tezimin istatistiksel değerlendirilmesinde büyük emeği olan Farmakoloji Anabilim Dalında görev yapan Uzm. Dr. Selçuk İLHAN'a,

İhtisas eğitimim boyunca beraber çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Algoloji Kliniği, ameliyathane ve Anestezi Yoğun Bakım çalışanlarına teşekkür ederim.

İhtisas eğitimim süresince hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime teşekkür ederim.

ÖZET

Kanser ağrısı nosiseptif veya nöropatik mekanizmalarla ortaya çıkarak kanser ağrı sendromlarına neden olmaktadır. Metastazlı hastalarda, tutulum bölgelerinin artması sonucu yaygın ağrı sendromuna, ayrıca ağrı şiddetinin artmasına neden olmaktadır.

Çalışmamızda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı'nda Ocak 1997- Aralık 2010 tarihleri arasında kansere bağlı ağrı nedeniyle takip edilen onkoloji hastalarına uygulanan ağrı tedavi yöntemlerinin retrospektif değerlendirilmesi ve metastaz varlığının ağrı tedavisine etkisini araştırdık.

Takip ve tedavisi yapılan 1736 hastanın 269'u yeterli bilgiye ulaşamadığından çalışma dışı bırakılarak toplam 1467 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastalar metastazı olmayanlar (Grup I) (n: 605), tek organ metastazı olanlar (Grup II) (n: 576) ve birden fazla organ metastazı olanlar (Grup III) (n: 286) şeklinde gruplara ayrıldı.

Hastaların yaşları arasında fark yoktu. Hastaneye geliş anındaki VAS değerleri grup III'de (8,0245±0,03) diğer gruplara göre yüksekti, grup II'de (7,7639±0,04) grup I'e (6,0959±0,03) göre yüksekti.

Hastaların ağrı tedavisinde TAD, kortkosteroid, antikonvülzan, nöroleptik, benzodiazepin, LA, bifosfanat ve kalsitonin kullanım oranları sırasıyla % 61.0 (895 hasta), %7.1 (104 hasta), %4.0 (58 hasta), %4.0 (58 hasta), %1.6 (23 hasta), %12.3 (180 hasta), %1.2 (17 hasta) ve %2.8 (41 hasta).

Hastaların % 85.5'i (1255 hasta) DSÖ analjezik basamak tedavisi ile, % 14.5 (212 hasta) ise ek olarak MİVAG yöntemleri kullanılarak tedavi edildi. Grup II ve grup III'de; hastaların I. Basamak ve II. Basamakta tedavi edilme oranları grup I'e göre daha düşüktü, III. Basamakta tedavi edilme oranları grup I'e göre daha yüksekti. MİVAG uygulanması grup III'de diğer gruplara oranla yüksekti, grup II'de ise grup I'e göre yüksekti.

Sonuç olarak kanser ağrısı olan hastalarda metastaz varlığı ağrının şiddetini arttırmaktadır. Ağrının şiddetli olması kanserli hastada ağrı tedavisini zorlaştırmaktadır. Böylece kanser ağrısı olan hastalarda metastaz varlığı analjezi basamağını arttırmakta ve opioid tüketimini arttırdığı kanısındayız.

Anahtar kelimeler: Kanser ağrısı, metastaz, opioid, minimal invaziv analjezik girişim, adjuvanlar.

ABSTRACT

EFFECT OF THE PRESENCE OF METASTASIS ON THE TREATMENT OF PAIN IN PATIENTS WITH CANCER PAIN: A RETROSPECTIVE STUDY

Cancer pain leads to cancer pain syndromes through nociceptive or neuropathic mechanisms. In patients with metastasis, an increase of the amount of the involvement regions leads to common pain syndrome and also an increase in the severity of pain.

In our study, we conducted a retrospective evaluation of pain treatment methods applied, and investigated the effect of the presence of metastasis in oncology patients who were followed up for cancer-related pain between January 1997 and December 2010 at the Algology Department in Firat University Faculty of Medicine.

There were 1736 patients had been treated and followed up, 269 of this patients excluded because they had not have enough data, total 1467 patient included this study. Patients were divided into three groups as follows: patients without metastasis (Group I) (n: 605), patients with single metastases (Group II) (n: 576) and patients with multiple organ metastases (Group III) (n: 286)

There was no difference between the ages of the patients. Admission VAS scores were higher in group III (8.0245 ± 0.03) than other groups, and higher in group II (7.7639 ± 0.04) compared to group I (6.0959 ± 0.03).

For the treatment of the pain, TAD, corticosteroid, anticonvulsants, neuroleptics, benzodiazepines, LA, bisphosphonates and calcitonin were used at the rates of 61.0% (895 patients), 7.1% (104 patients) 4.0% (58 patients), 4.0% (58 patients), 1.6% (23 patients), 12.3% (180 patients), 1.2% (17 patients) and 2.8% (41 patients).

A total of 85.5% (1255 patients) of the patients were treated with WHO analgesic ladder treatment, and 14.5% (212 patients) of the patients were treated with additional MIAPs. The treatment rate in steps I and II was lower in group II and group III compared to group I, and in step III treatment rate was higher in group II and group III compared to group I. Rate of the use of MIAPs was higher in group III than the other groups, and this rate was also higher in group II than group I.

In conclusion, the presence of metastasis increases the intensity of the pain in patients with cancer pain. The severity of the pain makes the pain treatment difficult in cancer patients. Thus, we think that the presence of metastases necessitates an increase in the analgesia stage and consumption of opioids in patients with cancer pain.

Keywords: Cancer pain, metastasis, opioid, analgesic, minimally invasive analgesic procedure, adjuvants.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	xi
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Kanser Ağrısı	2
1.1.1.1. Değerlendirmede İlkeler	3
1.1.1.2. Kanser Ağrısının Etiyolojisi	4
1.1.1.3. Kanser Ağrısının Fizyopatolojisi	4
1.1.1.4. Kanser Hastasına Genel Yaklaşım	6
1.1.2. Kanser Ağrısı Sendromları	9
1.1.2.1. Tümör İnvazyonuna veya Kompresyona Bağlı Ağrılar	11
1.1.2.1.1. Kemik Ağrısı	11
1.1.2.1.1.1. Kemik Ağrısı Sendromları	12
1.1.2.1.1.2. Kafa Tabanı Metastazları	13
1.1.2.1.1.3. Baş Ağrısı	13
1.1.2.1.2. Sinir Tutulumuna Bağlı Ağrılar	14
1.1.2.1.2.1. Glossofarengeal Nevralji	14
1.1.2.1.2.2. Trigeminal Nevralji	15
1.1.2.1.2.3. Leptomeningeal Metastaz, Meningeal Karsinomatöz	15
1.1.2.1.2.4. Pleksopatiler	15
1.1.2.1.3. Kan Damarlarının İnfiltrasyonu ve Tıkanması	16
1.1.2.1.4. İçi Boş veya Sert Organ Duktuslarının Tümör İle Tıkanması	16
1.1.2.1.4.1. Özefagus Ağrısı	16
1.1.2.1.4.2. Mide Ağrısı	16

1.1.2.1.4.3. Ağrılı Karaciğer Sendromları	16
1.1.2.1.5. Fasya, Periost ve Diğer Ağrıya Hassas Yapıların Tümeftaksiyonu	16
1.1.2.1.6. Müköz Membran ve Diğer Ağrıya Hassas Yapıların Enfeksiyon ve İnflamasyonu	17
1.1.2.2. Kanserli Hastalarda Tedaviye Bağlı Ağrı Sendromları	17
1.1.2.2.1. Cerrahi Tedaviye Bağlı Ağrılar	18
1.1.2.2.2. Postkemoterapi Sendromları	19
1.1.2.2.2.1. Femur ve Humerus Başında Aseptik Nekroz	19
1.1.2.2.2.2. Steroid Psödoromatizması	19
1.1.2.2.2.3. Polinöropati	20
1.1.2.2.2.4. Baş Ağrısı	20
1.1.2.2.3. Postradyoterapi Sendromları	20
1.1.2.2.3.1. Baş Ağrıları	20
1.1.2.2.3.2. Osteoradyonekroz	20
1.1.2.2.3.3. Radyasyona Bağlı Brakial ve Lumbosakral Pleksopatiler	21
1.1.2.2.3.4. Kronik Radyasyon Enterit ve Proktiti	21
1.1.2.2.3.5. Radyasyon Miyelopatisi	21
1.1.2.3. Kanserli Hastalarda Kanser Dışı Nedenlere Bağlı Ağrılar	21
1.1.2.3.1. Hemorajik Kompikasyonlar	21
1.1.2.3.2. Venöz Tıkanma	22
1.1.2.3.3. Vena Kava Superior Sendromu	22
1.1.2.3.4. Kavernöz Sinüs Tıkanması	22
1.1.2.3.5. Enfeksiyonlar	22
1.1.3. Kanser Ağrı Tedavisinde Temel İlkeler	22
1.1.3.1. Primer Tedaviler	23
1.1.3.2. Analjezik Ajan Kullanımı	24
1.1.3.3. Nonopioidler	26
1.1.3.4. Opioidler	28
1.1.3.4.1. Zayıf Opioidler	31
1.1.3.4.1.1. Kodein (kodein fosfat, kodein sülfat)	31
1.1.3.4.1.2. Hidrokodon	31

1.1.3.4.1.3. Dekstropoksifen	32
1.1.3.4.1.4. Tramadol	32
1.1.3.4.2. Kuvvetli Opioidler	33
1.1.3.4.2.1. Morfin	33
1.1.3.4.2.2. Oksikodon	34
1.1.3.4.2.3. Hidromorfon	35
1.1.3.4.2.4. Dasetil Morfin (Eroin)	35
1.1.3.4.2.5. Fentanil	35
1.1.3.4.2.6. Meperidin	37
1.1.3.4.3. Opioidlerin Yan Etkileri	37
1.1.3.4.3.1. Konstipasyon	37
1.1.3.4.3.2. Bulantı – Kusma	38
1.1.3.4.3.3. Kaşıntı	38
1.1.3.4.3.4. Sedasyon	39
1.1.3.4.3.5. İdrar Retansiyonu	39
1.1.3.4.3.6. Solunum Depresyonu	39
1.1.3.4.4. Yan Etki Tedavisi	40
1.1.3.5. Adjuvanlar	40
1.1.3.5.1. Antidepresanlar	41
1.1.3.5.2. Kortikosteroidler	42
1.1.3.5.3. Antikonvülzanlar	43
1.1.3.5.4. Nöroleptikler	43
1.1.3.5.5. Benzodiazepinler	43
1.1.3.5.6. Lokal Anestezikler	44
1.1.3.5.7. Bifosfonatlar	44
1.1.3.5.8. Kalsitonin	45
1.1.3.6. Minimal İnvaziv Analjezik Girişimsel Teknikleri (MİVAG)	45
1.1.3.6.1. Rejyonel Analjezik Teknikler	45
1.1.3.6.2. Sempatik Bloklar	46
1.1.3.6.2.1. Çölyak Pleksus Bloğu	46
1.1.3.6.2.2. Splanjik Sinir Bloğu	47
1.1.3.6.2.3. Hipogastrik Pleksus Bloğu	47

1.1.3.6.2.4. İmpar (Walther Ganglionu) Ganglion Bloğu	47
1.1.3.6.2.5. Somatik Yapıların Sempatik Blokajı	47
1.1.3.7. Cerrahi Yöntemler	47
2. GEREÇ VE YÖNTEM	49
2.1. Çalışma Protokolü	49
2.2. İstatistiksel Değerlendirme	50
3. BULGULAR	51
4. TARTIŞMA	66
5. KAYNAKLAR	83
6. ÖZGEÇMİŞ	95

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Kanser Tedavisine Bağlı Kronik Ağrı Sendromları	5
Tablo 2.	Kısa ağrı skorlaması (Brief Pain Inventory-BPI)	9
Tablo 3.	Karnofsky Skalası	10
Tablo 4.	Kemik Metastazına Bağlı Ağrı Sendromları	13
Tablo 5.	Kafa Tabanı Sendromları	14
Tablo 6.	Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçların kimyasal yapılarına dayalı sınıflama	27
Tablo 7.	Opioidler için çeşitli sınıflandırma sistemleri	30
Tablo 8.	Opioidlere Bağlı Yan Etkiler	37
Tablo 9.	Gruplar arası yaş ve ilk VAS değerlerinin dağılımı (ort±SS)	51
Tablo 10.	Gruplar arası cinsiyet dağılımı % (n)	52
Tablo 12.	DSÖ Basamak Tedavisinin Gruplar Arası Dağılımı	54
Tablo 13.	Kullanılan İlaçların Dağılımı % (n)	56
Tablo 14.	Opioid Kullanımına Bağlı Yan Etki Görülme Sıklığı % (n)	56
Tablo 15.	Adjuvan İlaç Olarak Antidepresan Kullanımı	57
Tablo 16.	Adjuvan İlaç Olarak Kortikosteroid Kullanımı	58
Tablo 17.	Adjuvan İlaç Olarak Antikonvülzan Kullanımı	58
Tablo 18.	Adjuvan İlaç Olarak Nöroleptik Kullanımı	59
Tablo 19.	Adjuvan İlaç Olarak Benzodiazepin Kullanımı	60
Tablo 20.	Adjuvan İlaç Olarak Lokalanestezik Kullanımı	60
Tablo 21.	Adjuvan İlaç Olarak Bifosfonat Kullanımı	61
Tablo 22.	Adjuvan İlaç Olarak Kalsitonin Kullanımı	62
Tablo 23.	Minimal İnvaziv Analjezik Girişim	62
Tablo 24.	Minimal İnvaziv Analjezik Girişimlerin Dağılımı % (n)	63
Tablo 25.	Minimal İnvaziv Analjezik Girişimlerin Gruplar Arası Dağılımı	64

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	VAS (Vizüel Analog Skala)	6
Şekil 2.	McGill ağrı skorlaması sonucunda Ağrı Orantılama İndeksi'nde (Pain Raiting Index) kanser ağrısının yeri	8
Şekil 3.	Kanser ağrı tedavisinde yaklaşım	24
Şekil 4.	Dünya Sağlık Örgütü Analjezik Basamak Şeması	25
Şekil 5.	Hastaneye Başvuru Anındaki VAS Değerleri	51
Şekil 6.	DSÖ Basamak Tedavisinin Dağılımı	55
Şekil 7.	Kullanılan İlaçların Dağılımı	56
Şekil 8.	Adjuvan İlaç Olarak Antidepresan Kullanımı	57
Şekil 9.	Adjuvan İlaç Olarak Kortikosteroid Kullanımı	58
Şekil 10.	Adjuvan İlaç Olarak Antikonvülzan Kullanımı	59
Şekil 11.	Adjuvan İlaç Olarak Nöroleptik Kullanımı	59
Şekil 12.	Adjuvan İlaç Olarak Lokal Anestezik Kullanımı	60
Şekil 13.	Adjuvan İlaç Olarak Bifosfonat Kullanımı	61
Şekil 14.	Adjuvan İlaç Olarak Kalsitonin Kullanımı	62
Şekil 15.	Minimal İnvaziv Analjezik Girişim	63
Şekil 16.	Minimal İnvaziv Analjezik Girişimlerin Gruplar Arası Dağılımı	65

KISALTMALAR LİSTESİ

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BPI	: Brief Pain Inventory
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COX	: Siklooksijenaz
Dif	: Differansiyel
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
DREZ	: Dorsal Root Entry Zone
Ep	: Epidural
ESKB	: Epidural-spinal kord basısı
FDA	: Food and Drug Administration
g	: Gram
GİS	: Gastrointestinal sistem
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
5-HT	: Serotonin
İV	: İntravenöz
IPP	: Interventional Pain Practice
Kat	: Kateter
KC	: Karaciğer
KİBAS	: Kafa içi basınç artış sendromu
kg	: Kilogram
LA	: Lokal anestezi
Lenf-Lös	: Lenfoma-Lösemi
µg	: mikrogram
mg	: miligram
ml	: mililitre
MİVAG	: Minimal İnvaziv Analjezik Girişim
M.Ö.	: Millattan önce
MPAC	: Memorial Pain Assessment Card
MPQ	: McGill Pain Questionnaire
MRG	: Magnetik rezonans görüntüleme
µ	: mü

NMDA	: N-Metil D-Aspartat
NNT	: Tedavi için gereken hasta sayısı
NRS	: Nümerik skala
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
Örn	: Örneğin
PCA	: Hasta kontrollü analjezi
PG-E2	: Prostaglandin E2
Semp	: Sempatik
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
SY	: Safra Yolları
TAD	: Trisiklik antidepresan
TENS	: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
U-S-O	: Uterus-Serviks-Over
VAS	: Vizüel analog skala

1. GİRİŞ

Kanser tanısı almış çoğu hasta ve ailesi için ağrı çekme olasılığı, tedavi edilmeme ve ölüm ihtimalinden sonra kanser tanısının en çok korkulan yönü olmaktadır (1).

Kanser ağrısı nosiseptif veya nöropatik mekanizmalarla ortaya çıkabilir ve ciddi kanser ağrı sendromu şeklinde görülebilir. Hastalarda organik patolojiyle açıklanamayan idyopatik ağrı da olabilir. Psikolojik ve davranış bozuklukları ile psikiyatrik gelişim gösterebilir. Ayrıca tümör metastazına ve kanser tedavisine bağlı olarak önceden var olan kronik ağrı sorunu ile kanser ağrısı ortaya çıkabilir (2,3). Metastazı olan bireylerde tutulum bölgelerinin artması, metastazlara bağlı nörolojik bozukluklar, vertebra kırıkları gibi komplikasyonların görülmesi bireylerde yaygın ağrı sendromuna, ayrıca ağrı şiddetinin artmasına neden olmaktadır (4).

Çalışmalar kanser hastalarının tanı aldıkları zamanda % 14-100, aktif tedavi sırasında ise % 50-70 oranında, ileri evrede ise % 60-90 oranında şiddetli derecede ağrı duyduğunu göstermektedir (5).

Kanser ağrısıyla ilgili yeterli bilgi olmasına rağmen çoğu kez, paradoksal olarak klinikte tam anlamıyla uygulanmamaktadır. Çeşitli faktörler içerisinde en önemlisi geniş spektrumlu kanser ağrı sendromlarının tam bilinmemesidir. Bunun yanı sıra tedavi stratejisi net olarak ortaya konulmamakta ve opioid uygulanmasında solunum depresyonundan çekinme; hasta, doktor ve hemşireler arasında adeta ön yargı haline gelmektedir. Etkin ağrı tedavisi için kanser ağrısının yapısının iyi bilinmesi, ağrılı hastanın değerlendirilmesinin uygun sorgulamalarla yapılması, opioid ve nonopioid ilaçların farmakolojisinin iyi bilinmesi, ileri ağrı tedavi tekniklerinin (Hasta kontrollü analjezi-HKA-PCA, spinal opioidler, anestezi ve cerrahi uygulama yenilikleri) hatasız uygulanabilmesi gerekmektedir (6).

Kanser ağrılarının tedavisinde farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Yaygın olarak kabul edilen ilke Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün önerdiği Kanser Ağrısı Tedavi Programı kapsamında “Analjezik Basamak Tedavisi” protokolünün izlenmesidir (7,8).

Basamak sisteminin doğru uygulanması durumunda kanserli hastaların % 80-85'inden fazlasında uygun farmakolojik tedavi ile geri kalan hasta grubunda ise invaziv yöntemlerle ağrı kontrolünün sağlanabildiği belirtilmektedir. Böylece ‘hiçbir

kanser hastası kontrol altına alınamayan ağrı ile yaşamamalı veya ölmemeli' amacına ulaşılabilir (8-11).

Çalışmamızda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı' nda Ocak 1997- Aralık 2010 tarihleri arasında kansere bağlı ağrı nedeniyle takip ve tedavi edilen onkoloji hastalarına uygulanan ağrı tedavi yöntemlerinin retrospektif değerlendirilmesi ve metastaz varlığının ağrı tedavisine etkisini araştırmayı amaçladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Kanser Ağrısı

Kanser ağrısı evrensel bir tıp sorunudur. Dünyada 25 milyon kanserli hasta olduğu hesaplanmakta, her yıl dünyada 13 milyon kişi yeni kansere yakalanmakta ve 7.5 milyon kişi yaşamını yitirmektedir. Türkiye'de her yıl 150 bin yeni kanser hastası görülebileceği hesaplanmıştır (12). Kanserde ağrı önemli bir semptom olarak karşımıza çıkmakta ve görülme sıklığı metastazlı hastalarda % 30, ileri dönemdeki hastalarda % 80 olmak üzere belirtilmektedir. Bu oran terminal dönemde % 90'a kadar ulaşmaktadır. Her gün yaklaşık 3.5 milyon kişinin kansere bağlı olarak ağrıdan yakındığı tahmin edilebilmektedir. Bu nedenle kanser ağrısı tıp yönünden olduğu kadar toplumsal yönden de önemli bir sorundur (6,13).

Kanser tanısı almış çoğu hasta ve ailesi için ağrı çekme olasılığı, tedavi edilmeme ve ölüm ihtimalinden sonra kanser tanısının en çok korkulan yönü olmaktadır (1).

Kanser ağrısıyla ilgili yeterli bilgi olmasına rağmen çoğu kez, paradoksal olarak klinikte tam anlamıyla uygulanmamaktadır. Çeşitli faktörler içerisinde en önemlisi geniş spektrumlu kanser ağrı sendromlarının tam bilinmemesidir. Bunun yanı sıra tedavi stratejisi net olarak ortaya konulmamakta ve opioid uygulanmasında solunum depresyonundan çekinme; hasta, doktor ve hemşireler arasında adeta ön yargı haline gelmektedir. Etkin ağrı tedavisi için kanser ağrısının yapısının iyi bilinmesi, ağrılı hastanın değerlendirilmesinin uygun sorgulamalarla yapılması, opioid ve nonopioid ilaçların farmakolojisinin iyi bilinmesi, ileri ağrı tedavi tekniklerinin (HKA, spinal opioidler, anestezi ve cerrahi uygulama yenilikleri) hatasız uygulanabilmesi gerekmektedir (6).

Hastanın ağrısını kontrol etmek, ağrının kaynağını, santral sinir sistemin iletimini değiştirmek ve engellemek mümkündür. Farmakolojik ajanların uygun şekilde kullanımıyla çoğu hastanın ağrısı büyük oranda rahatlatılabilir. Kanser ağrısı olan hastaların % 85-95' inde uygun kanser ve farmakolojik tedavi ile kanser ağrısı giderilebilmektedir (14).

Kanser ağrılarının tedavisinde farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Yaygın olarak kabul edilen ilke DSÖ'nün önerdiği Kanser Ağrısı Tedavi Programı kapsamında ‘‘Analjezik Basamak Tedavisi’’ protokolünün izlenmesidir (7,8).

Basamak sisteminin doğru uygulanması durumunda kanserli hastaların % 80-85' inden fazlasında uygun farmakolojik tedavi ile (8) geri kalan hasta grubunda ise invaziv yöntemlerle ağrı kontrolünün sağlanabildiği belirtilmektedir (9,10). Böylece ‘ hiçbir kanser hastası kontrol altına alınamayan ağrı ile yaşamamalı veya ölmemeli’ amacına ulaşılabilir (11).

1.1.1.1. Değerlendirmede İlkeler

Kanserli hasta akut ve kronik olmak üzere farklı ağrı tipleri algılamaktadır. Ayrıca ‘hamle ağrısı’ yani ağrı şiddetinde geçici artış, sıklıkla olabilmektedir. Hareketle artan kemik ağrısındaki ‘hamle ağrısı’ ağrı tedavisinde ne kadar çaresiz kalınabileceğini göstermektedir. Dolayısıyla kanserli hastanın değerlendirilmesini ayrıntılı olarak yapmak önem kazanmaktadır (6).

Temel ilkeler içerisinde hastanın ağrı yakınmasına inanmak gerekmektedir. Dikkatli ve ayrıntılı anamnez oldukça yol gösterici olacaktır. Ağrı anamnezinde, ağrının karakteri (yanıcı, batıcı, künt, vs.), ağrının şiddeti, lokalizasyonu, arttıran ya da hafifleten faktörler, zamanla ilgisi (sürekli, epizodik), süresi, gidişatı (stabil veya giderek artan, ilerleyici) ve ağrı ile ilgili hissizlik, güçsüzlük ve vazomotor değişiklikler sorgulanmalıdır. Psikolojik değerlendirmede anksiyete, depresyon, deliryum, majör depresyon gibi psikolojik semptomlar ve hastalıklar, aile yapısı, psikolojik destek sistemleri ve daha da önemlisi ağrı tedavisi ile ilgili olarak hastanın beklentileri ve ön yargıları değerlendirilmelidir. Fizik muayene ve ayrıntılı nörolojik inceleme hastanın genel durumunu ve hastalığın sinir tutulumunu ortaya koyacaktır. Bunun yanı sıra hastalığın evrelendirilmesi yapılmalıdır. Gerekli tetkikler istenmeli, ileri tedavi kararı için ayrıntılı tetkiklere başvurulmalıdır. Bu arada tanı yöntemlerini kolaylaştırmak için ağrı kontrolü sağlanmalıdır. Diğer ağrı tedavi yöntemleri de

değerlendirilmelidir. Bunun yanı sıra hasta için uygun ağrı ölçüm skalaları kullanılmalıdır. Bütün bu değerlendirmeler mümkün olduğunca hızlı yapılmalıdır (6,15).

Tüm bu klinik değerlendirme sonrasında ağrının olası etiyoloji ve patofizyolojisini belirlemeye yarayacak ilave testler değerlendirilmeli ve gerekli olanlar yapılmalıdır. Tüm bilgilerin elde edilmesi ve ayırıcı tanının yapılmasından sonra hasta ve gerekiyorsa ailesi ile karşılıklı görüşülerek tedavi seçenekleri tartışılmalıdır. Tedavi planı, ayrıntılı bir tedavi protokolünü ve tedavinin etkilerini, yan etkilerini, tedaviden beklenen sonucun ne olabileceği ve ileride uygulanacak tedavi yöntemi ile ilgili bir taslak planı içermelidir (16).

Değerlendirmede amaç; basit tanı ve tedavi planının oluşturulması, ağrının kontrol altına alınması, hasta, ailesi ve doktor arasında güven ortamının sağlanması, hastanın tıbbi tedavinin önemini kavraması olarak özetlenebilir (6).

1.1.1.2. Kanser Ağrısının Etiyolojisi

Kanser ağrısı nosiseptif veya nöropatik mekanizmayla olabilir ve ciddi kanser ağrısı sendromu şeklinde görülebilir. Organik patolojiyle açıklanamayan idiopatik ağrı da olabilir. Öte yandan metastaza, kanser tedavisine bağlı olarak veya önceden var olan kronik ağrı sorunu ile de kanser ağrısı ortaya çıkabilir (6).

Tümörün sebep olduğu ağrı mekanizması içerisinde lenfatik veya vasküler yapıların obstrüksiyonu, içi boş organların distansiyonu, ödem, doku inflamasyonu ve nekroz sayılabilir. Ayrıca kanser tedavisine bağlı ağrılar olguların %19'unda görülmektedir (13) (Tablo 1). Bunu tekrarlayan kanserden ayırmak çok önemlidir. Genelde nöropatik karakterdedir. Hasta, tedaviye bağlı ağrıları tekrarlayan kanser ağrısı olarak değerlendirebilir ve psikik olarak olumsuz etkilenebilir (6).

1.1.1.3. Kanser Ağrısının Fizyopatolojisi

Kanser ağrı çalışmalarında ağrının nosiseptif veya nöropatik ağrı olmak üzere iki temel kategorisi ayırt edilmiştir (17). Ancak kanser ağrısında, ağrının psikojenik boyutu da unutulmamalıdır (15).

Tablo 1. Kanser Tedavisine Bağlı Kronik Ağrı Sendromları (13)

-
- Postoperatif iyileşmeyen insizyona bağlı ağrı sendromu
 - Postoperatif nöropatik sendromlar
 - ✓ Postmastektomi
 - ✓ Postaksiller diseksiyon
 - ✓ Posttorakotomi
 - ✓ Postradikal boyun diseksiyonu
 - ✓ Postnefrektomi
 - ✓ Ekstremitte postamputasyon sendromu
 - ✓ Rektum postamputasyon sendromu
 - ✓ Gündük ağrısı
 - Radyoterapi sonrası sendromlar
 - ✓ Baş ağrısı
 - ✓ Radyasyon enteriti
 - ✓ Radyasyon dermatiti ve kas fibrozisi
 - ✓ Osteoradyonekroz
 - ✓ Brakial veya lumbosakral pleksusun radyasyon fibrozisi
 - ✓ Radyasyon myelopati
 - ✓ Periferik sinir tümörlerine uygulanmış radyasyon
 - Kemoterapi sonrası sendromlar
 - ✓ Baş ağrısı
 - ✓ Kemikte aseptik nekroz
 - ✓ Polinöropati
 - ✓ Steroid psödomatizması
 - ✓ Postherpetik nevralji
-

Nosiseptif ağrı; somatik ve visseral yapılardaki nosiseptörlerin periferik uyarılar tarafından uyarılması ile algılanan ağrıdır. Bu tür ağrılar non-steroid antiinflamatuar (NSAİİ) ilaçlara ve opioidlere yanıt verirler. Somatik ve visseral ağrı olarak iki alt gruba ayrılırlar. Somatik ağrı, tümör veya metastazının kitlesel etkisi veya ortaya çıkan mediyatörler aracılığı ile nosiseptörleri uyarması sonucu ortaya çıkar. Lokalize edilebilen, sızlama, bıçak saplanır gibi veya zonklayıcı karakterdedir. Visseral ağrı, doku hasarının neden olduğu, visseral organlar da (kardiyovasküler, gastrointestinal, solunum, ürogenital sistemler) bulunan nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkar ve obstrüksiyona bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülünü ve mezenteri de etkilemişse sızlama ve zonklama tarzında algılanan ağrıdır (15).

Nöropatik ağrı; somatosensoryel sistemde uyarı iletimindeki normal şeklin bozulması ile ortaya çıkar. Periferik veya santral sinir sisteminde harabiyet söz konusudur ve fantom ağrıları, postherpetik nevralji örnek olarak verilebilir. Bu tür ağrılar genellikle opioidlere yanıt vermez, daha çoğunlukla lokal anestezipler, antikonvülzanlar veya trisiklik antidepresanlara yanıt verirler (6).

Psikosomatik ağrı; “Psikojenik ağrı” olarak da tanımlanır. Anksiyete, depresyon gibi durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır. Psikolojik sorunun ağrının temelini oluşturduğu, dokulardaki önemsiz sorunun bile bu temel üzerinde yükselerek, hastanın nörofizyolojik duyarlılığının artması ile abartılı olarak algılandığı ağrı tipidir (18).

1.1.1.4. Kanser Hastasına Genel Yaklaşım

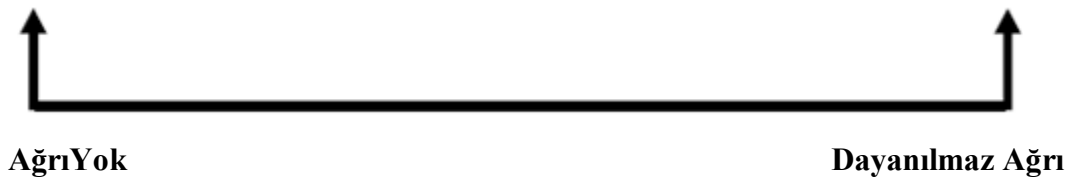
Kanser hastalarında hem akut hem de kronik ağrıya rastlanır. Kronik ağrı tedaviye daha dirençlidir. Bu hastalarda kişilik ve hayat tarzında anlamlı değişiklikler ortaya çıkar. Hastanın hastalığından beklentileri, ailenin etkisi, önceden var olan psikolojik faktörler ağrı kontrolünü zorlaştırmaktadır (1,19).

Ağrının ne zaman başladığı, süresi, sıklığı ve şiddeti sorgulanmalıdır. Hastanın daha önce kullandığı analjezikler sorgulanmalıdır, önceden kullanmakta olduğu analjeziklerin artık etkili olmaması ağrı şiddetinin arttığını gösterir (20,21).

Yanma, bıçak saplanması niteliğindeki ağrı ya da dizestezik özellikteki ağrılar sinir lezyonunu düşündürür. Derinden gelen lokalize, sızlama niteliğindeki ağrıda kemik metastazı akla gelmelidir. Kramp niteliğindeki epizodik ağrılar boşluklu organ tutulumunu gösterir. Göğüste sıkışma hissine yol açan sırt ağrısı epidural spinal kord basısını akla getirmelidir (19,21).

Anamnez alındıktan sonra hastaların bütün sistemlerinin muayenesi yapılmalıdır (6).

Esas olan klinik değerlendirmeye ek olarak standarize edilmiş ağrı sorgulamalarından yararlanılmaktadır. Klinisyenin en çok kullandığı, aşina olduğu sorgulama daha iyi kullanılacak ve daha iyi değerlendirilecektir. Genelde 0-10 veya 0-5 skalalı ağrı değerlendirme formları tercih edilmektedir. Vizüel analog skala (VAS) (Şekil 1), nümerik skala (NRS) genelde 0-10 arası ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde sıklıkla uygulanmaktadır (6).



Şekil 1. VAS (Vizüel Analog Skala)

Ağrı, teorik ve eylem olarak çok yönlüdür. Teorilerden biri ağrıyı üç yönlü olarak değerlendirmektedir: Sensitif, hareketle değişim ve kişilik yanıtı olarak. Diğerleri ağrıyı kendi değişkenleri içerisinde iki yönlü olarak ele almaktadır: Ağrı ne zaman hafif, orta ya da şiddetli olarak değerlendirilmelidir ve fonksiyonla değişen ağrı şiddeti nasıl belirlenmelidir (6).

Kanser ağrısı olan hastalar için ‘McGill Pain Questionnaire’ (MPQ) en iyi bilinendir. Diğerleri ise ‘brief pain inventory’ (BPI) ile ‘memorial pain assessment card’ dır (MPAC) (6).

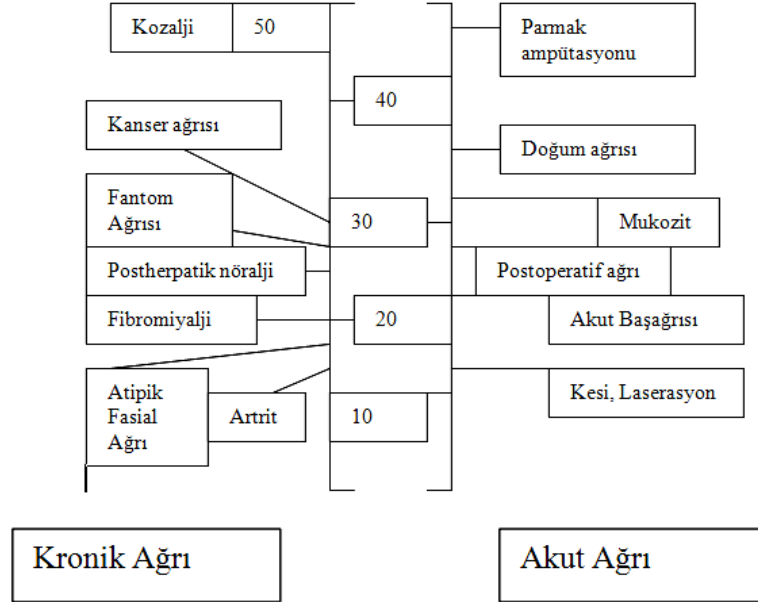
McGill ağrı sorgulaması oldukça karmaşıktır. Değişik ağrı boyutlarını, her ağrının şiddetini kendi çerçevesinde değerlendirilerek, çeşitli ağrı belirleyiciler kullanarak saptamak esasına dayanır. Değişik diller tercümesi yapılmış ancak, özgün dili İngilizce’ de olduğu gibi tam yerini tutmamıştır (6,22).

BPI hasta tarafından ya da görüşme esnasında hekim tarafından yaklaşık 15 dakika içerisinde doldurulmaktadır. Çeşitli sorular içerisinde ağrının kaynağı, ön tedaviler ve etkileri belirlenir. Ağrı yerinin şekil üzerinde çizilmesi ve ağrı şiddeti (en kötü, en iyi, ortalama) ile günlük aktiviteyle ağrı değişiklikleri gibi ağrı niteliğini belirleyici unsurların gruplandırılması ile McGill ağrı sorgulamasını andırır. Ağrı şiddeti ve günlük aktivite içerisinde değişiklikleri (hayata bağlılık, psişik durum, uyku, genel aktivite, yürüyüş, diğer kişilerle iletişim gibi) VAS ile değerlendirilmesi yapılmaktadır (Tablo 2) (6). Ancak eğitim düzeyi düşük ya da yaşlılarda VAS zorlukla uygulanmaktadır. Değişik dillere uyarlanması özgünlüğünü değiştirmemiştir (6,11).

MPAC basit, hızlı ve etkin bir değerlendirmeye ek olarak sağlamaktadır. Anlaşılması kolaydır ve hasta tarafından yaklaşık 20 saniye içerisinde doldurulabilir. Form 22x28 cm kart üzerinde iki taraflı olarak düzenlenmiştir. Ağrının özelliklerini tamamlayıcı öğelerle ağrı şiddeti, ağrının kontrolü ve ruh halini belirleyen dört ayrı ölçüm içermektedir (6).

Öte yandan daha farklı bir sorgulama da geliştirilmiştir. ‘ The Edmonton Staging System For Cancer Pain’ adındaki sorgulamada ağrı kontrolünün olası prognozu belirlenmektedir. Hastalar alfanümerik kodlanır ve yedi klinik nitelik doğrultusunda tedavinin sonucu belirlenmektedir. Nöropatik ağrı, kırık ağrısı,

opioidlere yanıt, kavrama bozukluğu, psikolojik baskı, opioidlere tolerans, alkolizm veya ilaç bağımlılığı öyküsü (6).



Şekil 2. McGill ağrı skorlaması sonucunda Ağrı Orantılama İndeksi'nde (Pain Rating Index) kanser ağrısının yeri (11)

Her kanser hastasının ağrıdan kurtulmaya hakkı olduğu ve bu amaca ulaşmak için ağrı tedavisinin gerekliliği kabul edilmelidir. Hiçbir kanser hastası kontrol altına alınamayan ağrı ile yaşamamalı veya ölmemeli amacına ulaşılmalıdır (11).

Hastanın genel ve fonksiyonel durumu Karnofsky işlev durumu skalası kullanılarak ölçülebilir (6) (Tablo 3) .

Tablo 2. Kısa ağrı skorlaması (Brief Pain Inventory-BPI) (6)

A.Genel aktivite										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tam
B. Ruhsal Aktivite										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tam
C. Hareketlilik										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tam
D. Günlük iş (Ev içi, ev dışı)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tam
E. Diğer Kişilerle İletişim										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tam
F. Uyku										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tam
G. Hayata Bağlılık										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hiç										Tam

1.1.2. Kanser Ağrısı Sendromları

Kanserli hastalarda ağrı sendromları etyolojilerine göre üç büyük grupta toplanabilir.

1. Ağrıya duyarlı yapıların tümörle invazyonu veya kompresyonu: Hastaların % 77' sinde görülebilir (13).
2. Kanser tedavisi sırasında cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi uygulamalara bağlı: Hastaların % 19' unda ağrı gelişebilir (13).
3. Hastaların % 4' ünde ise ağrı kanser dışı nedenlere bağlı olabilir (13).

Metastazı olan bireylerde tutulum bölgelerinin artması, metastazlara bağlı nörolojik bozukluklar, vertebra kırıkları gibi komplikasyonların görülmesi bireylerde yaygın ağrı sendromuna, ayrıca ağrı şiddetinin artmasına neden olmaktadır (4).

Tablo 3. Karnofsky Skalası (6)

Fonksiyonel Durum	Puan
Normal yakınma ve hastalık belirtisi yok	100
Normal, aktiviteyi sürdürebiliyor, hastalığa ait minör bulgu ve semptom	90
Çabayla normal aktivite, hastalığın bazı bulgu ve semptomları	80
Kendine bakabiliyor, normal aktiviteyi sürdüremiyor veya aktif bir iş yapamıyor	70
Ara sıra yardım gereksinimi var, fakat ihtiyaçlarını giderebiliyor	60
Sıkça tıbbi bakım ve önemli ölçüde yardım gereksinimi var	50
Özel bakım ve yardıma muhtaç durumda	40
Ciddi şekilde muhtaç durumda, ölüm yakın değil fakat hastanede bakım end. var	30
Çok hasta, hastanede bakım ve aktif destek tedavisi gerekiyor	20
Hızla ölüme yaklaşma dönemi, ölmek üzere	10
Ölüm	0

Onkolojik sürece bağlı ağrıların büyük bölümünü kemik metastazlarına bağlı ağrılar oluşturmaktadır (21). Akciğer kanserinde % 20-30, meme ve prostat kanserinde % 50-70 kemik metastazına bağlı olarak ağrı ortaya çıkmaktadır. Kemik metastazı olmasına rağmen % 25 hastada ağrı şikayeti ortaya çıkmayabilir. Klinik olarak kemik metastazı ağrıları geceleri ve hareketle artar, künt derin şiddetli ağrılardır. Bu ağrılara kas spazmı eşlik edebilir. Sinir basısı varsa batıcı nitelikte ağrı ile birlikte olabilir (23-25).

Tedaviye bağlı ağrılar, cerrahi tedavi, kemoterapi veya radyoterapiye bağlı olarak ortaya çıkabilir. Operasyon sonrası akut ağrının yanı sıra sinir hasarına bağlı nöropatik ağrı, inflamasyon, fantom ağrısı ve hatta kompleks rejyonel ağrı sendromları gelişebilir. Kemoterapi sonrası akut ağrı görülebildiği gibi doku hasarına bağlı olarak kronik ağrıya ortaya çıkabilir. Nörotoksik kemoteröpatiklerin dozuna, kullanım süresine ve kümülatif etkilerine bağlı olarak nöropatik ağrı ortaya çıkabilir (19,26). Alkaloidler, platin bazlı bileşikler ve antimitotikler periferik nöropatlere yol açabilir. Radyasyon tedavisi sıklıkla akut kas katılığına ve ağrıya yol açar, ancak sinir hasarı, kronik inflamasyon, osteoradyonekrozis veya myofasial ağrı sonucu kronik ağrı riski taşırlar. Radyoterapi uygulaması sonrasında 6 ay-20 yıl arasında değişmekle birlikte myelopatik ve nöropatik ağrılar ortaya çıkabilir (25,26).

Kanser dışı nedenlerle ortaya çıkan ağrılar, kanama diyatezine bağlı hemorajik komplikasyonlar, tromboz ve enfeksiyon sonucu ortaya çıkabilir. Kanser ağrısı dışında dejeneratif disk hernisi, diyabete bağlı nöropati, romatoid artrit ağrısı, myofasial sendromlar gibi çeşitli ağrı sendromları görülebilir (26-28).

1.1.2.1. Tümör İnvazyonuna veya Kompresyona Bağlı Ağrılar

- a) Kemiğin İnvazyonu,
- b) Sinir kökleri ve pleksusların kompresyonu,
- c) Tümörün sinir dokusuna invazyonu,
- d) Kan damarlarının invazyonu,
- e) Kan damarlarının tıkanması,
- f) İçi boş veya sert organ duktuslarının tümör ile tıkanması,
- g) Fasya, periost veya diğer ağrıya hassas yapıların tümefaksiyonu,
- h) Müköz membran ve diğer ağrıya hassas yapıların enfeksiyonu ve inflamasyonu ile ağrı gelişebilir (6).

1.1.2.1.1. Kemik Ağrısı

Onkolojik sürece bağlı ağrılarının büyük bölümünü kemik metastazlarına bağlı ağrılar oluşturmaktadır (21). Akciğer kanserinde % 20-30, meme ve prostat kanserinde % 50-70 kemik metastazına bağlı olarak ağrı ortaya çıkmaktadır. Ancak, kemik metastazlı olguların tümünde ağrı ortaya çıkmaz, % 25'i asemptomatiktir (23-24). Bazen de kemik metastazına bağlı ortaya çıktığında bu metastazlar basit radyografik inceleme ya da kemik sintigrafisi ile saptanamayabilir. Metastaz olduktan sonra ilk altı ay içerisinde radyolojik görüntü vermeyebilir (24,29). Lezyon osteoblastik değil de osteoklastik özellikler taşıyorsa ve bu bölgeye daha önce radyoterapi uygulanmışsa kemik sintigrafisi ile de saptanamayabilir (29).

Bazı neoplazmlar kemik yakınında gelişebilir, örneğin kolon karsinoması sakral yayılım, ya da akciğer tümör veya sarkoması kostal yayılım gösterebilir. Değişik kemikler tutulabilir. Çoğu kez sabit, geceleri artan, hareketle fazlaşan, künt veya derin şiddetli ağrı olur. Yansıyan ağrı karakterinde, kas spazmı ile birlikte olabilir. Sinir basısı olduğunda batıcı ağrı şeklindedir. Ağrı genellikle patoloji olan yerde olur. Ancak yansıyan ağrı şeklinde de görülebilir; örneğin kalça eklem ağrısı dizde hissedilebilir (6, 19, 25).

Kemik metastazlarının büyük bölümü vertebral lezyonlar şeklinde ortaya çıkar. Olguların % 65'inden fazlası torasik, % 20'sinde lumbosakral, % 10'unda servikal tutulum görülmektedir (19,25). Şiddetli lokalize edilebilen, daimi sızı şeklinde ağrı olur. Ayaktayken azalabilen ağrı yaslanmakla, oturmakla, hareketle ve lokal basıya bağlı olarak artabilir. Sinir basısıyla dermatomal ağrı ve nörolojik değişiklikler olabilir. Komplikasyonlar olarak vertebral kollaps, radikülopati ve epidural-spinal kord basısı (ESKB) gelişebilir (6).

ESKB vertebral metastazların en kötü komplikasyonudur. Kanserli olgularda % 5-10 oranında görülebilir. Vertebra içerisine doğru tümörün yayılımı olabilir. lenfoma, paraganglioma ve nöroblastomalar intervertebral foraminalardan geçerek epidural aralığa invaze olabilir. Hastaların % 90'ında şiddetli boyun ve sırt ağrısı görülür. Ağrı, diğer nörolojik semptomlar ortaya çıkmadan önce, haftalarca sürebilir (5,19).

ESKB' de iki tip ağrı göze çarpar: birincisi; orta hatta, tutulan vertebranın hemen yan bölgelerinde lokalizedir. Bu ağrı genellikle künt, sızlama tarzında, zamanla şiddetlenen karakterdedir. Yatınca artar, otururken ya da yürürken azalır. İkinci tip ağrı ise radiküler özellik taşır. Servikal ve lumbosakral ağrı genellikle tek taraflı seyrederken torasik bölgede göğüs ve batını sıkıştıran çift taraflı bir ağrı vardır. Ağrının tek semptom olduğu dönemde tanı konamazsa nörolojik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Motor zayıflık ve inkontinans nörolojik defisitinin başlıca belirtileridir. Erken radyolojik tanı nörolojik morbiditeyi sınırlar. ESKB tedavi edilemez ise parapleji veya kuadripleji gelişebilir (6).

1.1.2.1.1.1. Kemik Ağrısı Sendromları

Pelvis, kalça eklemi ve femur metastazları oldukça sıktır ve bunlara bağlı olarak sendromlar ortaya çıkabilir (Tablo 4). Femur fraktürleri opere edilebilir, ancak pelvis fraktürleri her zaman opere edilemez ve hasta yatağa bağımlı kalır. Omuz eklemi ve humerusta tümör infiltrasyonu görülebilir. Fraktürü önleyebilmek için erken tanı önemlidir (6).

Tablo 4. Kemik Metastazına Bağlı Ağrı Sendromları (11)

<u>Ağrının Kaynağı</u>	<u>Ağrının Özellikleri</u>
<ul style="list-style-type: none">• <i>Kafa kaidesi</i> (juguler foramen, klivus, sfenoid sinüs)	Oksipital bölgeden başalayıp verteks ve frontal bölgeye yayılan baş ağrısı, kafa çiftleri tutulumu ve nörolojik bulgular.
<ul style="list-style-type: none">• <i>Vertebra</i>	Baş ve boyunda sakruma kadar orta hatta yanıcı, sızlayıcı nitelikte ağrı.
<ul style="list-style-type: none">• <i>Kaç eklemi sendromu</i>	Bacak hareketleriyle ağrı, dizde yansıyan ağrı görülür.
<ul style="list-style-type: none">• <i>Sakroiliak eklem sendromu</i>	Bölgesel ağrı, bacağa yayılabilir.
<ul style="list-style-type: none">• <i>Kemik iliği infiltrasyonu veya ekspansiyonu sendromu</i>	Yer değiştiren ağrı, genelde ekstremitelerde ağrısı olur.

1.1.2.1.1.2. Kafa Tabanı Metastazları

Kemiğe metastaz yapan tümörler (sıklıkla akciğer, meme ve prostat) kafa kaidesinde metastaz yaparak kafa çiftlerinin tutulmasına bağlı olarak semptom ve belirtilere yol açabilir (Tablo 5). Kranial sinirler bazal foraminadan geçerler ve bu bölgede sekonder daha az sıklıkla primer tümörler ortaya çıkar. Düz grafiler genellikle normaldir ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tümörü lokalize edebilmek için en iyi inceleme metodudur. Bireye uygun olacak tetkiği belirlemek için radyolog ile görüşülmelidir (30).

1.1.2.1.1.3. Baş Ağrısı

Kanserli olguların % 50'sinde intrakranial metastazlara ve tümörlere rastlanır. Bunların % 50'sinde baş ağrısı olabilir. İntrakranial kitleye bağlı olarak gelişen kompresyon veya traksiyon sonucu ağrıya duyarlı yapıların uyarılmasıyla baş ağrısı gelişmektedir. Kafa içi basıncı artabilir. Gerilim tipi baş ağrısını andırır. Serebral metastazlardaki bulgular değişkenlik göstermektedir. Olguların % 30'unda görme bozukluğu, % 66'sında hemiparezi, % 41'inde mental bozukluk, % 77'sinde algılama bozukluğu saptanmaktadır (21,24).

Tablo 5. Kafa Tabanı Sendromları (6, 30)

<u>Sendrom</u>	<u>Ağrı</u>	<u>Kranial Sinir ve Bulgular</u>	<u>Diğer Semptomlar</u>
<i>Orta Fossa Sendromu</i>	Trigeminal ağrı, paroksizmal olabilir	VII. V. sinir, kavernöz sinus tutulumu	
<i>Juguler Foramen Sendromu</i>	Mastoid, boyun, omuz, kulak veya farenkse yayılabilir	IX. X.: Disfaji, XI.: trapez ve sternokleido'de halsizlik, XII.: dil deviasyonu	Ses kısıklığı, Horner send., senkop
<i>Orbital Sendrom</i>	Retro-supraorbital	II.: görme kaybı, II., IV., VI. Diplopi, V.: frontal	Kemozis, proptozis, ipsilateral papilödem, duyu kaybı
<i>Oksipital Kondil Sendromu</i>	Gözlerin arkasına doğru yayılabilen tek taraflı ense ağrısı, oksipitoservikal eklemdede hassasiyet	XII. sinir: dil deviasyonu	
<i>Kavernöz Sinus Sendromu</i>	Supraorbital, frontal	III. IV. VI. : diplopi V.: his kaybı	Papilödem
<i>Sfenoid Sinus Sendromu</i>	Her iki şakağa yayılan şiddetli bifrontal baş ağrısı	VI. : diplopi (tek taraflı veya çift taraflı olabilir)	Nazal tıkanıklık, kafada dolgunluk
<i>Klivus Sendromu</i>	Boyun fleksiyonu ile şiddeti artan kafa verteksinde ağrı	VI. XII. Sinir disfonksiyonu	Yüzde güçsüzlük, ses kısıklığı, disfaji, disartri, trapezius kas güçsüzlüğü

1.1.2.1.2. Sinir Tutulumuna Bağlı Ağrılar

Sinir tutulumuna bağlı ağrılar devamlı yanıcı dizestezi ile birlikte, çoğu kez aralıklı batıcı ağrı olur. Yaygın hiperestezi, lokalize parestezi ya da nörolojik defisit görülebilir. Kas zayıflığı ve atrofi motor tutulumlarda yaygındır (26-28).

1.1.2.1.2.1. Glossofarengal Nevralji

Kulak ve mastoid kemiğe doğru yayılan boğaz ve boyun ağrısıdır. Yutma esnasına ağrının artması farenks ve boyun karsinomlarında tipiktir. Karotid sinus sinirlerinin tutulumu ile çok şiddetli ağrı ve senkop gelişebilir (6).

1.1.2.1.2.2. Trigeminal Nevralji

Orta ve posterior fossa lezyonları trigeminal nevralsi şeklinde kendini belli edebilir. Kafa tabanı ve leptomeningeal metastazlar atipik fasial ağrı yapabilir. Yüzdeki skuamöz hücre karsinomları perinöral yayılımla trigeminal nevralsinin en önemli sebeplerindendir. Trigeminal sinirin periferik yayılım alanında duyu bozuklukları ve allodini ile seyreden atipik fasial ağrı olabilir. Çene ve foramen ovale malignitesi ya da leptomeningeal tümörler veya dudak karsinomu sonucu mental sinir tutulumu ile ağrısız ‘hissiz çene’ sendromu görülebilir (6).

1.1.2.1.2.3. Leptomeningeal Metastaz, Meningeal Karsinomatoz

Primer odak meme ve akciğer kanseri, lösemi ve lenfoma olabilir. Baş ağrısı genelde en sık rastlanan bulgudur. Bulantı, kusma, ense sertliği, mental değişiklikler görülür. Kasılmalar, kranial sinir bulguları, papilödem, hemiparezi, ataksi ve kauda ekina sendromu eşlik edebilir. Tanı lomber ponksiyon ile konur (6).

1.1.2.1.2.4. Pleksopatiler

Brakial pleksopati akciğer üst lob kanserinde (Pancoast tümörü), meme kanserinde veya lenfomada görülür. Ağrı, erken semptomdur. Omuz, önkol, el bileği ve elin medialinde sızı şeklinde ortaya çıkabilir. Horner sendromu, distezi, ses kısıklığı ve ilerleyici atrofi görülebilir. Ayırıcı tanıda radyasyon fibrozisine dikkat etmek gerekir (21).

Meme ve akciğer kanserlerinde alt brakial pleksus (C7-T1) tipik olarak tutulur. Ağrı; omuzda, dirsekte ve önkol medialinde olurken 4. ve 5. Parmaklarda hissizlik vardır. Akciğer tümörlerinde nöropatik sendrom gelişir. Aksilla ve üst torasik duvarına invazyonla interkostobrakial sinir (C8-T1-T2) dağılım bölgesinde ağrı olur (5,31).

Lumbosakral pleksopatide ağrı genellikle ilk bulgudur. Hissizlik parestezi halsizlik sonrasında bacaklarda ödem gelişir. Lokal yumuşak doku invazyonu veya basısına bağlı ortaya çıkabilir. Bel, karın, kalça veya alt ekstremitelere yayılan ağrı olur. Kolorektal, servikal ve diğer pelvik kanserlerinde sık rastlanır (19, 24, 26, 27).

Çölyak pleksopati; amansız, delici midepigastrik sızı şeklinde ağrı yapar (6).

Servikal pleksopati; baş ve boyun kanserlerinin lokal invazyonu, çok büyümüş nodüllerin basısı ile ortaya çıkabilir. Preauriküler, postauriküler veya ensede sızı şeklinde ağrı olabilir. Semptomlar sensitif karakterdedir (6).

Radikal boyun diseksiyonu sendromu ile nüks tümör arasında ayırıcı tanı oldukça zordur. İnfeksiyon, ülser olmuş tümör bulgularını daha karmaşık hale sokar. MRG ile servikal spinal ve paraspinal yapılar daha iyi değerlendirilir (6).

1.1.2.1.3. Kan Damarlarının İnfiltrasyonu ve Tıkanması

Kan damarları tümörle infiltrat olursa vazospazm ve perivasküler lenfanjit başlar. Buna bağlı olarak nosiseptör ve nosiseptör afferentlerin irrite olması yine çok şiddetli ağrılara neden olur (27).

1.1.2.1.4. İçi Boş veya Sert Organ Duktuslarının Tümör İle Tıkanması

Mide, barsak veya solid organ duktuslarının tıkanmasıyla (safra yolları, üreter) düz kaslarda şiddetli izometrik kasılmalar başlar. Yansıma bölgelerinde ağrı ortaya çıkar. Bu organlar ağrı iletiminde rol oynayan A delta ve C liflerinden zengin olduğundan duktus tıkanmasına bağlı ağrılar çok şiddetli olarak seyreder (23,24).

Toraks, batin veya pelviste oluşan tümörler veya metastazlar visseral ağrı sendromlarını ortaya çıkarırlar (25-27).

1.1.2.1.4.1. Özefagus Ağrısı

Özefagus karsinomları retrosternal veya epigastrik ağrı yapabilirler. Bel veya inerskapular bölgeye yayılan ağrı olabilir. Yutkunmayla ağrı şiddeti artar (6).

1.1.2.1.4.2. Mide Ağrısı

Kolik tarzda ağrı olur. Linitis plastikada olduğu gibi mide duvarının rijiditesi veya stenoz sonucu gelişir. Gastrik mukoza lezyonları peptik ülser semptomlarını taklit edebilir (6).

1.1.2.1.4.3. Ağrılı Karaciğer Sendromları

Karaciğerin büyümesi ile Glisson kapsülünün gerilmesine bağlı ağrı gelişir. Sağ üst batin kadranında künt, sızlayıcı yan ağrısı oluşur. Sağ skapula , omuz ve boyuna yayılabilir (6).

Ayrıca pankreas ve retroperitoneal ağrı, ileus ve peritoneal karsinomatosis ağrısı, pelvis ve perine ağrıları da visseral ağrı sendromları içerisinde yer almaktadır (6).

1.1.2.1.5. Fasya, Periost ve Diğer Ağrıya Hassas Yapıların Tümefaksiyonu

Dalak, karaciğer ve bazı böbrek tümörlerinde fasya ve benzeri ağrıya hassas organların tümefaksiyonu ağrının şiddetlenmesine neden olur (6).

1.1.2.1.6. Müköz Membran ve Diğer Ağrıya Hassas Yapıların Enfeksiyon ve İnflamasyonu

Boyun kanserlerinde müköz ve submüköz sinir uçlarının uyarılması özellikle başlangıç dönemlerinde görülür. Lokal yanma hissi ve yüzeysel ağrı vardır. Bazı olgularda nevralfiform ağrılar ortaya çıkar. Ağız ve farenks mukozasından gelişen tümörler santral nekroz ve mikrotravmalar nedeniyle ülser olmaya eğilimlidirler. Bu nedenle ülserasyon ve süperenfeksiyon olasılığı bu tip tümörlerde daha fazladır. Alkol ve asitli yiyeceklere maruz kalmadıkça ağrı olmaz. Ancak mikroorganizmaların yol açtığı enfeksiyonlar ağrılı olarak seyreder. Tutulan kısmın hareketiyle ağrı şiddetlenir (6).

Baş ve boyun bölgesi sinirlerden yoğun bir bölgedir. Bu nedenle innerve edilen bölgedeki sinirlerin tutulması çok şiddetli ağrılara neden olur. Dilin hareketi kısımları ve ağız tabanı tutulduğu durumlarda hipoglossal sinir; alt damak, retromolar boşlukve glossopalatinal bölge tutulursa beşinci sinirin mandibüler dalı; tonsil ve dil tabanı yan kısım tümörlerinde glossofaringeal sinir etkilenir. Laringeal ve hipofaringeal bölgelerde önemli duyuşal dallar bulunmadığı için bu bölge tümörleri diğerleri kadar ağrılı seyretmez. İlerlemiş nazofaringeal tümörlerde sekonder trigeminal nevralfi ortaya çıkar (6).

1.1.2.2. Kanserli Hastalarda Tedaviye Bağlı Ağrı Sendromları

I. Cerrahi tedaviye bağlı ağrılar

- ✓ Akut postoperatif ağrı,
- ✓ Kronik ağrılar

II. Kemoterapiye bağlı ağrılar

- ✓ Akut (gastrointestinal distres, mukozit, miyalji, eklem ağrıları, kardiyomyopati, pankreatit ve ekstrevasasyon sonucu ortaya çıkan ağrılar)
- ✓ Kronik ağrılar

III. Radyoterapiye bağlı ağrılar

- ✓ Akut (cilt yanıkları, gastrointestinal kramplar, proktit, mukozit, kaşınma sonucu ortaya çıkan ağrılar)
- ✓ Kronik ağrılar

Kronik ağrı sendromları Tablo 1' de belirtilmiştir.

1.1.2.2.1. Cerrahi Tedaviye Bağlı Ağrılar

Kansere bağlı cerrahi girişime maruz kalan hastaların % 30'unda hafif, %30'unda orta şiddete ve % 40'ında çok şiddetli postoperatif ağrılar ortaya çıkmaktadır. Bu hastalarda postoperatif analjezi önemli sorundur. Opioid türevlerinden kaçınılmalıdır (6).

Meme cerrahisi geçiren kadınların % 10'unda ağrı ortaya çıkmaktadır. Bu cerrahi girişim lumpektomiden radikal mastektomiye kadar değişmektedir. Göğüs ön duvarı, aksilla, kolun arka yüzünde interkostobrakial sinir ve diğer torasik sinirlerin kesilmesine bağlı olarak nörinoma gelişmesiyle operasyondan ya hemen sonra, ya da genellikle birkaç ay sonra ağrılar ortaya çıkar. Nöropatik karakterde olup yanma, sıkıştırma, allodini ve hiperaljezi tarzındadır. Kol oynatıldıkça şiddetlenir. İmmobilizasyona bağlı olarak frozen shoulder gelişebilir. Duyu kaybı aksiller-torasik bölgededir (T1-T2 dağılımı) (6).

Torakotomilerden sonra hastaların %75'inde ilk üç ay içerisinde ağrı ortaya çıkmakla birlikte bu ağrı zamanla kaybolur. İnterkostal sinirlerin haraplanmasına bağlı olarak dizestezi ve hiperestezi gelişebilir. Uzun süren ağrılarda ya da ağrının sessiz bir dönemden sonra tekrar ortaya çıkmasında hastalığın rekürrensi düşünülmelidir (6).

Baş ve boyun ilgili operasyonlardan sonra şiddetli kronik ağrı olabilir. Baş ve boyun kaslarının eksizyonu temporomandibüler eklem üzerine baskının artmasına neden olur. Fonksiyonel asimetri gelişir. Kulak, çene, farenks, servikal spina ile ilgili kas grupları ağrı odakları oluşturur. Allodini ve hiperaljezi gelişebilir. Ağrı, hasta oturduğu ya da dolaştığı zaman artar, yatınca azalır. Aksesuar spinal sinirin kesilmesiyle boyun ve omuzda ağrı olur. Ameliyat sırasında boynun torsiyonu bölge kas ve sinirlerinin harabiyetine yol açarak postoperatif dönemde ağrılarının ortaya çıkmasına neden olur (6).

Fantom ağrısı veya fantom ekstremitte hissi; ampute olan veya doğuştan bulunmayan bir ekstremitede duyulan ağrı veya hissi tanımlar (32). Fantom ağrısı bir nöropatik ağrı türü olup santral veya periferik nöronlardaki patoloji ile ortaya çıkmaktadır (33). Ağrıyı oluşturan temel mekanizma olarak öne sürülen nöromatriks; liflilerin genetik olarak getirdikleri ve duysal deneyimlerle de modifiye olan bir 'nöronal organizasyon' olarak tanımlanmaktadır (34). Bu teoriye göre bir ekstremitte

amputasyonundan sonra nöromatrikse gelen anormal uyarılar, nöromatriks kalıbını değiştirmekte ve inputun ağrı olarak yorumlanmasına yani fantom ekstremitte ağrısına neden olmaktadır. Fantom ağrısı oluşumunda, amputasyon sonrası hem beyine normal uyarının gelmemesi hem de hasara uğrayan nörondan aşırı uyarı gelmesi sorumlu tutulmaktadır. Yine bu teoriye göre somatosensoryal ağrı hafızası amputasyondan sonra yeniden canlanabilmekte bu da fantom ekstremitte ağrısına sebep olabilmektedir (35). Fantom ağrısı klinik olarak üç ana şekilde ortaya çıkar. Fantom ağrısı önceki ağrının tekrarı olabilir; amputé edilmiş ekstremitenin değişik bölgelerinde yanma tarzında yepyeni bir ağrı olarak ortaya çıkabilir; ya da uzvun kullanılmamasına bağlı olarak kasılma, ağrılı postür şeklinde olabilir (6).

Fantom ekstremitte ağrısı ameliyat öncesi veya sonrası yapılan sinir blokları ile önlenir (6).

Fantom meme sendromu radikal mastektomilerin % 15-30'unda görülebilir. Premastektomi ağrısına benzer. Rektum ampütasyonlarından sonra % 15 sıklığında fantom anus ağrı sendromu ortaya çıkmaktadır. Rektum tümör reküransından ayırmak gerekir (6).

Güçük ağrısı, kaybedilen uzvun kesildiği bölgeden kaynaklanan kronik ağrıdır. Bu ağrı mevcut olan vücut parçasına lokalize olmuştur. Keskin, şiddetli, elektrik çarpması şeklinde paroksizmal ağrıdır. Dindirilmesi zordur. Lokal anestezi ile kontrol altına alınabilir. Hareketle artar, dinlenme ile azalır. Nöromaya dokunma (Tinel Bulgusu) veya protez uygulamaları tetikleyici nedenlerdendir (6).

1.1.2.2.2. Postkemoterapi Sendromları

Çoğu kez kemoterapi akut ağrılara neden olabilir. Ayrıca irreversibl doku hasarı ile nadiren kronik ağrı görülebilir (6).

1.1.2.2.2.1. Femur ve Humerus Başında Aseptik Nekroz

Devamlı ya da intermittent uygulanan kortikosteroid tedavinin komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Lezyon tek taraflı ya da iki taraflı olabilir. Kemik tomografisi ve MRG ile tanı konabilir (6).

1.1.2.2.2.2. Steroid Psödromatizması

Steroid tedavisi aniden kesildiğine ağrılar başlar. Kas ve eklem hassasiyetiyle birlikte yaygın artralji ve miyalji görülür (36).

1.1.2.2.3. Polinöropati

Vinkristin, vinblastin, vinorelbin, paklitaksel ve sisplatin gibi kullanımda olan nörotoksik kemoterapötiklerin dozuna, kullanım süresine ve kümülatif etkilerine bağlı olarak ağrı ortaya çıkar. Ayak ve ellerde yanıcı karakterde ağrılarla beraber parestezi ve distezi görülür. Vinka alkaloidlerinden özellikle vinkristin ve vinblastin ağrılı parestezi ve disesteziye, kolik tarzında ağrılara ve ilk tedaviden birkaç sonra ortaya çıkan çene ağrılarına neden olmaktadır (6, 37).

1.1.2.2.4. Baş Ağrısı

Kemoterapötikler tek başlarına veya kombine uygulandıklarında baş ve yüz ağrılarına yol açabilirler. Aynı zamanda bir MAO inhibitörü olan prokarbazin kullanan olgularda hipertansiyonla birlikte seyreden şiddetli baş ağrıları görülebilir. İntratekal kemoterapi sırasında da baş ağrısı görülebilir. Kimyasal menenjit gelişebilir. Baş ağrısı ve ense sertliği vardır, ancak ateş görülmez. İnfeksiyöz, karsinomatöz ve kimyasal menenjit arasında ayırıcı tanıya gidilmelidir. Kimyasal menenjit genellikle ponksiyondan sonraki ilk 12 saat içerisinde ortaya çıkar. Bakteriyel menenjitte olduğu gibi akut değildir. BOS glukoz düzeyindeki düşüş diğerleri kadar belirgin değildir (6).

1.1.2.2.3. Postradyoterapi Sendromları

1.1.2.2.3.1. Baş Ağrıları

Serebral metastaz tedavilerinde radyoterapi uygulaması sırasında baş ağrısı ortaya çıkabilir. Genellikle sınırlı bir ağrıdır. Bazen genel bir halsizliğe yol açabilir. Böyle durumlarda steroid dozunun artırılması yeterlidir. Basit analjeziklerde kullanılabilir (6).

Radyoterapiden aylar sonra ortaya çıkan baş ağrısı hem tanı hem de tedavi yönünden sorun oluşturmaktadır. Radyoterapi öncesi ve sonrası bilgisayarlı tomografik (BT) incelemelerin karşılaştırılmasında yarar vardır (6).

1.1.2.2.3.2. Osteoradyonekroz

Orofasyal tümörlerin radyasyon tedavisinden sonra kemik komplikasyonu olarak çıkabilir. Ağrı olabilir veya olmayabilir. Radyoterapiden haftalar, aylar sonra çenede sızlama tarzında ağrı başlar. Tümör üzerindeki deri kızarıyor ve radyasyona bağlı değişiklikler baş gösterir. Ağrı, kulak ve boyuna doğru yayılır. Yutkunma ve çiğneme ile şiddetlenir. Rekürren tümör ve osteomyelit ile ayırıcı tanıya gidilmesine

gerek vardır. Diğer bölgelerin radyasyonu ile yumuşak doku ve altındaki kemik dokuların nekrozu gelişebilir (spina, sakrum gibi) (6).

1.1.2.2.3.3. Radyasyona Bağlı Brakial ve Lumbosakral Pleksopatiler

Radyoterapinin sinirlere yaptığı hasar sonucu gelişir. Özellikle ekstrasöral tümörlerin tedavisinde görülmektedir (6).

1.1.2.2.3.4. Kronik Radyasyon Enterit ve Proktiti

Abdominal ya da pelvik radyasyona yapılmış olguların % 2-10'unda bu tip komplikasyon ortaya çıkmaktadır. Sigmoid yayılımla proktit en sık rastlanandır. Latent dönem 3 ay ile 30 yıl arasında değişmektedir. Proktit ile diyare, kanama, kramp tarzında ağrı ve tenesmus bulguları vardır. İnce barsak yayılımı ile abdominal kramplar, diyare ve malabsorpsiyon görülebilir. Obstrüksiyon ve fistül gelişebilir (6).

1.1.2.2.3.5. Radyasyon Miyelopatisi

Geçici ve kronik ilerleyici miyelopati olarak ikiye ayrılır (6).

Geçici miyelopati üst solunum yolunu kapsayan radyoterapiden sonra servikal spinal kordda meydana gelir ve 2-36 hafta içerisinde geriler. Hastada boynun fleksiyonu ile başlayan, egzersizle artan, elektrik çarpmasına benzer ağrılar vardır (6).

Kronik ilerleyici miyelopati; baş ve boyun bölgesi ile mediasten, servikal, supraklaviküler ve aksiller lenf düğümlerinin radyasyonundan sonra görülür. Prognozu kötüdür. Semptomlar zamanla ilerler. Ağrı spinal kordun tahrip bölgesine lokalizedir. Lezyon bölgesinin altında disteziler gelişir (6).

1.1.2.3. Kanserli Hastalarda Kanser Dışı Nedenlere Bağlı Ağrılar

Kanserli hastaların % 3-7,5'inde kanser dışı bir etkene bağlı olarak ağrı ortaya çıkar. Ağrının hemen kansere bağlanmaması, nedeninin tam olarak araştırılması gerekir (6).

1.1.2.3.1. Hemorajik Kompikasyonlar

Miyelosupresif ajanlar kullananlarda kanama diyatezi sık görülür. Hemoraji, meydana getirdiği yere göre değişik bulgular verir. Örneğin, subdural hematoma gelişebilir. Kanserli olgularda subdural hematoma diğerlerinden farklı özellik gösterir. Subaraknoid kanama ani olarak gelişir, şiddetli baş ağrısı ve kanama bölgesine göre bulgu verir (6).

1.1.2.3.2. Venöz Tıkanma

Sagittal sinus, metastaz veya trombüse bağlı olarak tıkanırsa intrakraniyal basıncın yükselmesine neden olabilir. Lokalize olmayan ve gittikçe şiddetlenen baş ağrısı vardır. Ensefalopati görülebilir (6).

1.1.2.3.3. Vena Kava Superior Sendromu

Mediasteninin kompresyonu veya tromboza bağlı ortaya çıkar. Şiddetli baş ağrısı ve Kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) bulguları vardır (6).

1.1.2.3.4. Kavernöz Sinüs Tıkanması

Ağrılı oftalmopleji ile seyreder. Orta çukur sendromundan ayırt edilemez. BT incelenmesinde kemikte metastaz ya da erazyon saptanmaz (6).

1.1.2.3.5. Enfeksiyonlar

Santral sinir sisteminde (SSS) veya çevre dokulardaki enfeksiyonlar baş ağrısı ile ortaya çıkar. Bakteriyel menenjitteki baş ağrısı, ateş ve ense sertliği bulguları kanserli olgularda klinik seyrini izlemeyebilir. Tanı beyin omurilik sıvısı (BOS) ile konur (6).

Paranasal sinüzitte yüz ve baş ağrısı vardır. İnfeksiyon orbita ya da SSS'nin diğer bölgelerinde yayılmazsa nörolojik bulgu görülmeyebilir (6).

1.1.3. Kanser Ağrı Tedavisinde Temel İlkeler

Kanserde ağrı tedavisinin amacı, hasta açısından yeterli bir analjezi sağlayıp; hastanın olabildiğince aktif ve kaliteli yaşam sürmesine katkıda bulunmaktır (21).

Hastanın dikkatli değerlendirilmesi ve DSÖ'nün önerilerine göre ağrı kontrolünün sağlanması gerekmektedir. Bunun için:

1. Dikkatli anamnez alma ve değerlendirme
2. Uygun ilaç seçimi
3. Uygun doz seçimi
4. Tekrar değerlendirmek gerekmektedir (38).

Bu öneriler hiçbir zaman başka kanser ağrısını giderme stratejilerine alternatif öneriler değildir. Radyoterapi, kemoterapi, cerrahi girişim, fizyoterapi, anestezi blok teknikleri, relaksasyon tedavisi, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve akupunktur bir bütün halinde ele alınmalı ve kişiye özgün kullanılmalıdır (38).

Kanser ağrılarının tedavisinde farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Yaygın olarak kabul edilen ilke DSÖ'nün önerdiği Kanser Ağrısı Tedavi Programı kapsamında "Analjezik Basamak Tedavisi" protokolünün izlenmesidir (6,7). Bu protokol basit analjeziklerle başlayarak daha karmaşık yöntemlere geçilmektedir. Bu sistem hastaya ve ağrının yerine göre farklılık göstermekle birlikte bütün hastalarda uygulanabilir (20,39). Kanser ağrı tedavisindeki gelişmeler sonucunda hastaların % 80' inde başarılı ağrı kontrolü sağlanabilmektedir (Şekil 3). Bu sebeple kanser ağrısının tedavisinde palyatif kanser bakımı devreye girmektedir. Amaç yeterli analjezi sağlanması, ağrı dışındaki bulantı, kusma, iştahsızlık, depresyon gibi semptomların en aza indirilerek hastaların kaliteli yaşam sürmesidir (11,40).

1.1.3.1. Primer Tedaviler

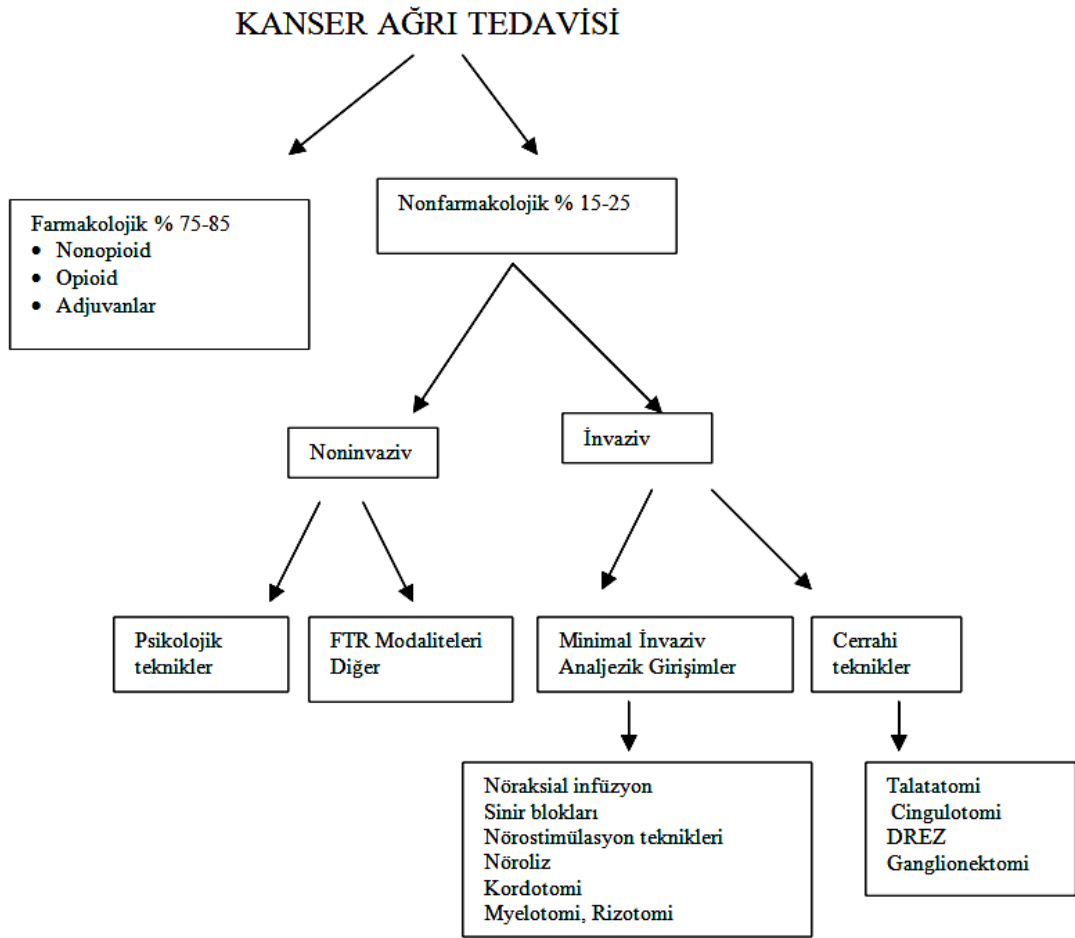
Bu tedaviler kanser ağrısının direkt kaynağına yöneliktir ve hastanın fonksiyonlarını yaşam kalitesini ve rahatını artırır. Bu tedavilerle birlikte analjezik ajanlar kombine edilir (11).

Vertebroplasti floroskopi altında ağrı oluşturan vertebra gövdesine metil metakrilat enjeksiyonunu içerir. Aktif ajan lezyonu dondurarak kemik metastazlarını stabilize eder ve 1-3 gün içerisinde spinal stabilizasyonu sağlayarak ağrıyı ortadan kaldırır. Bu teknik vertebra gövdesinde posterior duvarın intakt olması, vertebra gövdesinde kollaps olmaması ve ciddi ağrıdan muzdarip olması durumunda osteolitik lezyonları olan kanser hastalarında eğitimli ağrı uzmanları/beyin cerrahları/ortopedistler tarafından uygulanır (41).

Radyofrekans ile tümör ablasyonu karaciğer kanseri, pelvik tümör kanseri, pankreatik kanser, vertebral metastazlar ve renal/adrenal tümörlerde ciddi ağrı giderilmesi sağlar (19).

Cerrahi içi boş organların obstrüksiyonu, nöral kompresyon ve stabil olmayan kemik yapıların varlığında ağrılı semptomların giderilmesinde çok değerli olabilir (42). Özefagus, kolon, bilier traktus veya üreterlerde obstrüksiyon oluşturan kanseröz lezyonlardan kaynaklanan ağrılı durumlarda stent takılması rahatlamayı sağlar (43).

Radyoterapi kemik metastazları, epidural neoplazm ve serebral metastazların neden olduğu baş ağrılarının tedavisinde etkindir (19).



Şekil 3. Kanser ağrı tedavisinde yaklaşım (Kaynak 11’den değiştirilerek yapılmıştır)

Kemoterapinin spesifik analjezik özelliği gösterilememesine rağmen (44) kemoterapi ve analjezi ile tümörün küçülmesi arasında ters bir orantı vardır. Tümör küçülmemesine rağmen ağrıda azalma olduğu bildirilmesine rağmen (19), çoğu klinisyen kemoterapiye yanıt sonucu ağrı giderilmesinin olduğunu ilişkilendirir (11).

Antibiyotikler, eğer ağrı enfeksiyonun bir sonucu ise analjezik rol oynayabilir. Örneğin, pelvik apse, kronik sinüs enfeksiyonu ve sellülitin tedavisinde antibiotikler şarttır. Gizli enfeksiyonların ampirik tedavisinde bile ağrı yavaşça azalır (11).

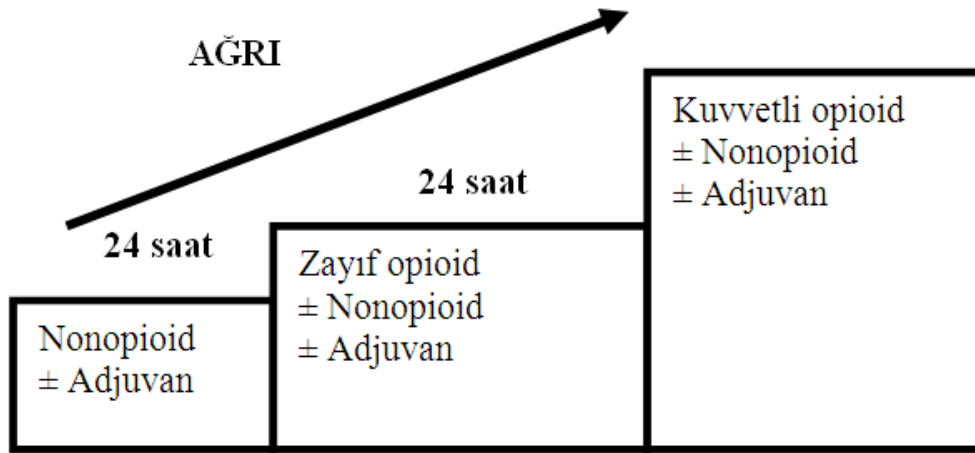
1.1.3.2. Analjezik Ajan Kullanımı

Kanser tedavisinde uygulanan tedavi stratejisi DSÖ tarafından ayrıntılı olarak belirlenmiştir. Basmak sistemi adı verilen bu stratejiye göre basit analjeziklerle başlayarak daha karmaşık yöntemlere geçilmektedir. Bu sistem hastadan hastaya ve ağrının yerine göre farklılık göstermekle birlikte bütün hastalarda uygulanabilmektedir (45,46).

1. Basamak: Opioid olmayan ağrı kesiciler bu basamakta yer alırlar. Beraberinde yardımcı ilaçlarda verilebilir.

2. Basamak: Sadece opioid olmayan ağrı kesici ilaçlarla dinmeyen ağrılar içindir. Bu basamakta zayıf opioidler ve opioid olmayan ağrı kesiciler kombine edilir. Ek olarak yardımcı ilaçlarda kullanılabilir.

3. Basamak: Bu basamakta yardımcı ilaçlar, güçlü opioidler ve opioid olmayan ilaçlar birlikte kullanılır. Tüm bu basamakların herhangi bir aşamasında minimal invaziv girişimler yapılabilir (Şekil 4). Basamak tedavisinde bir önceki basamağa veya bir sonraki basamağa geçmek için en az 24 saat beklenmelidir.



Şekil 4. Dünya Sağlık Örgütü Analjezik Basamak Şeması (WHO 1986) (45).

Kanserde ağrı kontrolü için:

- Özgün ve iyi tanıdığınız bir ilaçla başlayın
- Uygulama yolunu hastanın gereksinimine göre ayarlayın.
- İlk doz titrasyonundan sonra düzenli uygulama önerin.
- İlaç kombinasyonu önererek analjezik etkiyi artırın.
- Sedasyonu artıran analjezik kombinasyonlarından kaçının.
- Yan etkileri bilin ve koruyucu tedavi önerin.
- Tolerans gelişimini izleyin ve alternatif tedaviye geçin.
- Doz aşımından kaçının (11).

Yukarıda sözü edilen anlayış, yaklaşım, kullana gelinen ilaçlar ve yöntemlere karşın günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde kanser ağrısı tam olarak tedavi edilememektedir. Günümüzde kanser ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar nonopioidler, opioidler ve adjuvan ajanlardır (11).

1.1.3.3. Nonopioidler

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar ve asetaminofen opioid olmayan analjeziklerdir. DSÖ' nün önerdiği şekilde ilk üç basamakta da kullanılabilir (39).

NSAİİ'leri tüm dünya da en çok reçete edilen ilaçlar olarak tanımlayabiliriz. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar, salisilatlar; non selektif siklooksijenaz (COX) inhibitörleri ve yeni eklenen selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin oluşturduğu bir ilaç grubudur. NSAİİ ateş, inflamatuvar durumlar, hafif ve orta şiddette ağrının, bazı kardiyovasküler patolojilerin giderilmesinde ve profilaksisinde yaygın kullanılmaktadırlar. Kas-iskelet kaynaklı ağrı giderilmesinde bu tür maddelerin kullanımı çok daha eski zamanlara dayansa da, ilk olarak şalisin 1828'de elde edilmiş, 1875'de salisilat ve 1899'da da aspirin geliştirilmiştir (47,48). Fenilbutazon 1949'da FDA onayını alan ilk aspirin olmayan NSAİİ'dir. İndometazin 1963'de çıkışından sonra 20. yüzyılın son yıllarında siklooksijenaz enziminin iki izomeri COX-1 ve COX-2 tanımlamasına dek pek çok nonselektif COX inhibitörü piyasaya sürülmüştür. En önemli sayılabilecek gelişme, selektif olarak COX-2 enzim inhibisyonu ile özellikle nonselektiflerin gastrointestinal yan etkilerine karşılık, iyi tolere edilebilen etkilerle celecoxib, rofecoxib ve valdecoxib üretilmesidir (49). Aslında NSAİİ'nin yan etkileri, özellikle de gastrointestinal sistem (GİS) yan etkilerini azaltma çabaları selektif COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesindeki en önemli itici güçtür (50,51).

NSAİİ'ler arazidonik asitten prostaglandin ve diğer bazı eikosanoidler oluşumunu katalize eden siklo-oksijenaz (COX) enzimi inhibe ederler (19). Prostaglandinler böylece renal plazma akışını, gastrik mukoza koruması, platelet agregasyonunu, ağrı ve inflamasyonu düzenlerler (19). NSAİİ' ler prostaglandinlerin nosiseptörleri mekanik ve kimyasal uyarılara duyarlı hale getirilmesini ve enflamasyonu engelleyerek analjezik etki gösterirler. COX-2 selektif ajanlar ise daha az gastrointestinal hasar ve kanama riski ile non selektif COX inhibitörleri ile aynı etkiyi gösterir. Kansere bağlı kemik metastazı ağrılarında ve yumuşak doku infiltrasyonunda etkili olurlar. Opioidlerle kombine edildiğinde düşük doz opioidle analjezi sağlar ve opioide bağlı yan etkileri azaltır. Orta-ciddi ağrılarda opioidlerle kombine edildiğinde veya hafif kanser ağrılarında tek başlarına etkili olurlar (52-54).

NSAİİ'nin sınıflandırılmasında en basit sınıflama nonselektif NSAİİ ve selektif (COX-2 selektif) NSAİİ şeklinde yapılabilir. Bunun yanında salisilatlar için aspirin (asetil

salisilatlar) ve non asetile (aspirin olmayan) salisilatlar; nonselektif NSAİİ için ise kimyasal yapılarına göre birkaç gruptan oluşan bir sınıflama yapılabilir (Tablo 6).

Tablo 6. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kimyasal yapılarına dayalı sınıflama (55)

<i>Asetik asitler</i>	Diklofenak, İndometasin, Sulindak, Tolmetin
<i>Fenamatlar</i>	Meklofenomat, Mefenamik asit
<i>Naftilalkanonlar</i>	Nabumeton
<i>Oksikamlar</i>	Meloksikam, Proksikam
<i>Propiyonik asitler</i>	Enoprofen, Flurbiprofen, İbuprofen, Ketoprofen, Naproksen, Oxoprozin
<i>Piranokarboksilik asitler</i>	Etodolak
<i>Pirrolizin karboksilik asit</i>	Ketorolak

Aspirin, bu grup ilaçların en önemli üyesi olmakla birlikte gastrointestinal toksisitesi, ürik asit atılımını azaltması ve antitrombotik etkileriyle klinikte kullanımı sınırlıdır (19). Oral kullanımda etkisi 30 dakika içinde başlar ve 3-7 saat sürer. Standart dozu 4-6 saatte bir 500-600 mg'dır. Günde 4gr'ın üstüne çıkılırsa toksik etkiler görülebilir (11).

Asetaminofen (parasetamol), hem santral hem de periferik mekanizmalarla analjezik etki gösterirler, antiinflamatuvar etkileri yoktur (19). Opioidlerle kombine edildiğinde düşük doz opioidle analjezi sağlar ve opioide bağlı yan etkileri azaltır. Yetişkinlerde uzun süre günlük 4 g ve üzerinde asetaminofen kullanımında hepatotoksite riski akılda tutulmalıdır (55). Gastrik erozyon, kanama, trombosit fonksiyon bozukluğu ve ürik asit atılımını etkilemediğinden aspirine seçenek olarak kullanılabilir. 6 saatte bir 650-1000 mg dozda kullanılabilir. Günlük maksimum doz 4-6 g'dır. Kodein ve oksikodonla birlikte kaşe preparatında kanser ağrılarının tedavisinde kullanılabilir (11).

Fenilbutazon, güçlü antiinflamatuvar etkilidir. Agranülositoz yapıcı özelliğinden dolayı uzun süre kullanılmamalıdır (19). Diğer ilaçların etkisiz kaldığı inflamasyonda kısa süreli olarak uygulanmaları önerilir (11).

Naproksen, diğer nonsteroid antiinflamatuvarlara göre daha iyi tolere edilir. Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır, yarılanma ömrü 14 saattir. Kansere bağlı

ağruların tedavisinde etkili bir analjeziktir. Kronik kanser ağrısında 250 mg dozda kullanılır (11).

İndometasin, özellikle santral sinir sistemi üzerine olan frontal baş ağrısı, uyuklama, vertigo, halusinyasyon etkisi sebebiyle tercih edilmeyen bir ilaçtır (19).

Piroksikam, en önemli üstünlüğü plazma yarılanma ömrünün uzun olması (45 saat) nedeniyle günde tek doz kullanımı yeterlidir (11).

NSAİİ kullanımına bağlı olarak ortaya çıkabilen yan etkiler arasında en sık görülen gastrointestinal etkileridir. Bulantı, kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, abdominal ağrı, gastrik mukozal irritasyon, yüzeysel erozyonlar, peptik ülserle neden olabilirler (56). Ayrıca hipertansiyon, sıvı retansiyonu, konjestif kalp yetmezliği ve anjının artmasına neden olabilirler (57). Santral sinir sistemi üzerine olan etkileriyle, baş ağrısı, uyuklama, konfüzyon, aseptik menejit, halusinyasyonlar, depresyon, tremor, tinnitus, vertigo, nöropati, toksik ambliopia, komeada geçici opasiteye neden olabilirler (58). Karaciğer üzerine olan etkileriyle, hepatotoksisite, hepatit, fulminan hepatik yetmezlik yapabilirler, hematolojik sisteme olan etkileriyle, trombositopeni, hemolitik anemi, agranülositoz ve aplastik anemi yaparlar (59).

1.1.3.4. Opioidler

Opioidler oldukça etkili analjeziklerdir. Ağrının mekanizmasına bakılmaksızın kanser ağrısının tedavisinde kullanılır. Opioidler çok etkin analjeziklerdir, kolay titre edilir bir risk/fayda oranı sunarlar (19). DSÖ'nün 'Basamak sistemi' nin 2. ve 3. basamağında kullanılırlar (19,20).

Opioid analjezikler, ağrının farmakolojik tedavisinde en önemli yere sahiptirler. Akut ağrının ve kanser ağrısının tedavisinde altın standart olan opioidlerin kanser dışı kronik ağrıda kullanımları hala tartışmalı olmasına rağmen son yıllarda kullanımları giderek benimsenmektedir (60).

Opium, diğer bir deyişle afyon, papaver somniferum bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucu kararması ve sakız kıvamına gelmesi ile elde edilir. Opiumun en aktif bileşeni olan morfin ilk kez 1803'de Setürner tarafından izole edilmiştir. Oysa opiumun ağrı tedavisinde kullanımının ilk gerçek öyküsü M.Ö. 3 yüzyılda Theophrastus'un yazılarında bulunmuştur (60).

Afyon sakızı içinde (opium karışımı) morfinden başka 20'den fazla alkaloid bulunmaktadır. "Opiat" sözcüğü opiumdan elde edilen ilaçlar için kullanılır {morfin, kodein, tebain ve bunların yarı yapay formları}. "Opioid" sözcüğü ise morfin ve morfine benzer doğal, yarı yapay ve yapay tüm ilaçları ve antagonistlerini kapsar. Bununla birlikte pek çok yerde opiat ve opioid sözcükleri birbirlerinin yerine kullanılarak karıştırılmaktadır. Terminolojideki bir diğer karışıklık da "narkotik" sözcüğü ile yaşanmaktadır. Uzun yıllardır, morfin ve benzeri ilaçlar sıklıkla "narkotik analjezikler" olarak isimlendirilmişlerdir. "Narkotik" sözcüğü eski Yunanca'da uyuşukluk (stupor) anlamına gelmektedir. Bir dönem opioid analjezikler de dahil olmak üzere bağımlılık, uyuşukluk ve uyku yapan tüm ilaçlar için kullanılmıştır. Ancak günümüzde opioid analjezikler farmakolojik ve klinik olarak narkotiklerden ayrı tutulmaktadır (60).

Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Beş farklı opioid reseptörü (mü, kapa, delta, sigma ve epsilon) saptanmıştır. Mü reseptörü supraspinal analjezi, solunum depresyonu, bradikardi ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur. Spinal opioid reseptörlerinin % 70' ini mü reseptörleri oluşturur. Kapa reseptörleri spinal analjezi, miyozis, disofori ve sedasyondan sorumludur. Delta reseptörlerinin spinal analjezide rolleri olduğu düşünülmektedir. Sigma reseptörleri disofori, halüsinasyon, solunum merkezi ve vazomotor merkezide uyarıya aracıdır. Epsilon, ORL-1 ve M-6-glukoronid reseptörleri ise henüz araştırma aşamasındadır (60).

Klinikte kullanılan 20'yi aşkın opioid vardır. Tablo-7 'de tüm opioidler görülmektedir. Bunlardan sadece birkaçı ülkemizde bulunmaktadır: morfin, kodein, meperidin, fentanil, alfentanil, remifentanil, sufentanil, naloksan.

Tablo 7. Opioidler için çeşitli sınıflandırma sistemleri (60)

Zayıf/Kuvvetli	Opium ve Türevleri	Agonist / Antagonist
<i>ZAYIF</i>	<i>DOĞAL OPİUM ALKALOİDLERİ</i>	<i>AGONİSTLER</i>
Kodein	<i>Fenantrenden Türeyenler</i>	Alfentanil
Proksifen	Morfin	Kodein
Tramadol		
<i>KUVVETLİ</i>	Kodein	Diacetilmorfin
Alfentanil	Tebain	Fentanil
Buprenorfin	<i>Benilisoquinolinden Türeyenler</i>	Ketobemidon
Butarfanol	Papaverin	Levorfanol
Diasetilmorfin	Noskapin	Meperidin
Hidromorfon	<i>YARI-YAPAY OPİUM ALKALOİDLERİ</i>	Metadon
Dihidroksimorfinon	<i>Morfinden Türeyenler</i>	Morfin
Oksimorfon	Diasetilmorfin	Oksikodon
Fentanil	Dihidromorfinon	Proksifen
Ketobemidon	Dibidrohidroksimorfinon	Remifentanil
Levorfanol	<i>Tebainden Türeyenler</i>	Sufentanil
Meperidin	Buprenorfin	<i>KİSMİ AGONİST, AGONİST-ANTAGONİST</i>
Metadon	Oksikodon	Buprenorfin
Morfin	<i>YAPAY OPİUM ALKALOİDLERİ</i>	Butarfanol
Nalbufin	<i>Morfinanlar</i>	Nalbufin
Naloksan	Levorfanol	Pentazosin
Naltrekson	Nalbufin	Ketobemidon
Oksikodon	Naloksan	Tramadol
Pentazosin	Naltrekson	ANTAGONİST
Remifentanil	<i>Fenilheptilamin</i>	Kolesistokinin
Sufentanil	Metadon	Naloksan
	Proksifen	Naltrekson
	<i>Fenilpiperidin</i>	
	Alfentanil	
	Alfaprodin	
	Fentanil	
	Ketobemidon	
	Meperidin	
	Remifentanil	
	Sufentanil	

Opioidlerin sınıflandırılmasında çeşitli sistemler kullanılmıştır:

Pratik açıdan *opioidlere etki güçlerine* göre; zayıf opioidler ve güçlü opioidler olarak iki grupta sınıflandırmak faydalıdır. Bu sınıflamayı DSÖ yayınladığı analjezik ilkeleri ile de desteklemektedir (60).

1.1.3.4.1. Zayıf Opioidler

1.1.3.4.1.1. Kodein (kodein fosfat, kodein sülfat)

Kodein, doğal bir fenantren türevidir. Mü reseptörüne düşük afinite gösterir. Kodein opium içinde % 0.7-2.5 konsantrasyonunda bulunursa da çoğunlukla morfinden elde edilir (60). Zayıf opioidlerin ağrı tedavisindeki etkinliği, nonopioidler (ör. Aspirin, asetaminofen) ve adjuvanlar ile kombine edildiklerinde önemli ölçüde artmaktadır (61). Alınan kodeinin %90'ı karaciğerde metabolize olarak idrarla atılır (62). Kodein karaciğerde glukuronidasyon, N-demetilasyon ve O- demetilasyon ile metabolize olur. Alınan kodeinin % 10'u demetilasyon ile morfine dönüşerek analjezik etkinlik kazanır. Sitokrom P4502D6 enzimi kodeinin morfine dönüşümünden sorumludur (60). Beyaz ırkın % 10'unda bu enzim eksiktir (62). Dolayısıyla bu kişilerde kodein etkisini gösteremez. Bu nedenle opioid rotasyonu sırasında kodeinin bu özelliği akılda tutulmalıdır.

Kodein nonopioidlerin analjezik etkinliğini arttırmaktadır. Kodein 60 mg dozda parasetamol ile kombine edildiğinde, 650 mg parasetamolün NNT değerini (tedavi için gereken hasta sayısı Number needed to treat-NNT) 5.3'den 3.1'e; 1000 mg parasetamolün NNT değerinin 4.6'dan 1.9'a indirmektedir (60).

Orta ve hafif şiddetteki kanser ağrısının tedavisinde 4 saatte bir düzenli aralıklarla 1-2 tablet 30 mg kodein ile 1-2 tablet 500 mg asetaminofen (parasetamol) lüzum halinde kullanılabilir. Ülkemizde bu dozları içeren hazır preparat yoktur. Bu preparat kaşe olarak hazırlanırsa alınan tablet sayısı azalacağından hasta için kullanımı daha kolay olacaktır. Kodein preparatını oral yoldan alması daha güç olan hastalarda ve çocuklarda kodeinli şurup kullanılabilir. 250-500 ml içine maksimum 1 g olarak hazırlanabilen preparatlarla 0.5-1 mg/kg/gün dozunda tek veya bölünmüş dozlarda uygulanabilir (11).

Kodein etkili bir antitussiftir ve öksürük baskılayıcı olarak yaygın bir kullanımı vardır. Kodein belirgin olarak konstipasyona neden olurken, sedasyon, bulantı ve kusma gibi yan etkileri azdır (60). Kodein etkin analjezi sağlamasının yanı sıra kronik kullanımında dahi önemli bir tolerans ve bağımlılığa neden olmaz (63).

1.1.3.4.1.2. Hidrokodon

Kodeinin yarı-yapay türevidir. Analjezik etkinliği kodeinden biraz daha iyidir (30 mg kodeinin NNT değeri 16.7; 30 mg hidrokodonun NNT değeri 9.7). Yavaş-

salınlı formunun uzun-aralıklı tedaviye olanak sağlaması kodeine göre avantaj oluşturmaktadır (60).

1.1.3.4.1.3. Dekstropoksifen

Dekstropoksifen metadona yapısal olarak benzeyen bir yapay opioiddir. Oral biyoyararlanımı yüksek olduğu için oral kullanılır. Aktif metaboliti, norpropoksifen, düşük opioid aktiviteye sahiptir. Yüksek dozda ve yaşlılarda uzun süre kullanıldığında konvülsiyona neden olabilir. Etki süresi uzundur (50-100 mg/6-8 saat). Kodeinden daha iyi analjezi sağlar (65 mg dekstropoksifenin NNT değeri 7.7) (60).

1.1.3.4.1.4. Tramadol

DSÖ'nün basamak sisteminin 2. Basamağında kullanılır. Tramadol hidroklorid santral etkili, yapay bir analjeziktir. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir ilaçtır. Bu çift etki mekanizması nedeniyle klasik opioid olarak adlandırılmaktan ziyade *atipik santral etkili analjezik* olarak kabul edilmektedir. Tramadol zayıf mü-opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin (NA) ve serotoninin (5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir. Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu özelliği ile tramadolün, analjezik/adjuvan etkiyi bir arada içerdiği düşünülebilir. Bu özelliği nöropatik ağrıda kullanımında avantaj sağlar (64). Bu iki mekanizma ile elde edilen additif etkinin, yan etkiyi arttırmaksızın antinosisepsiyonu belirginleştirmesi, tramadolün kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanılmasına yol açmıştır (60).

Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksek olup ortalama %70'dir. Oral uygulama sonrası ince bağırsaktan hızlı ve hemen hemen tamamen emilir (%95-100). İlk geçiş metabolizmasına uğrar. Analjezik etkinliği doza bağlıdır. 50 mg Tramadol'ün NNT değeri 8.5, 100 mg'ın NNT değeri 4.8 ve 150 mg'ın NNT değeri 2.9'dur. Oral formun analjezik aktivitesi 1 saat içinde başlamakta, en yüksek plazma konsantrasyonuna kapsül formunda 2 saatte, yavaş salınlı formunda 5 saatte erişmektedir. Önerilen maksimum günlük doz 400-600 mg'dır. Bu tavan değer şiddetli ağrıda tramadol kullanımını sınırlamaktadır (60).

Tramadol karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından demetilasyon ve konjugasyon ile metabolize edilir. Toplam 11 metaboliti vardır (60). Mü reseptörlerine afinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte aktif metabolitinin afinitesi tramadolden 5-6 kat daha fazladır. Terapötik dozlarda opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Serotonin sendromu açısından tramadolü trisiklik antidepresan, serotonin reseptör antagonistleri ve monoaminoksidazlarla kullanırken dikkatli olunmalıdır (11).

En sık karşılaşılan yan etkisi bulantı-kusmadır. Opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterir, opioid antagonisti olan naloksan tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebilir. Bağımlılık gelişmesi enderdir (65). Kısa etkili oral formuna (50mg) ek olarak, yavaş salınımlı tablet (100 mg), damla (2.5mg/damla), ampul (5 ml, 2ml) ve asetaminofen ile kombinasyonlu formu vardır. Yavaş salınımlı tabletlere kısa etkili kapsüllerle veya damla formu ile doz titrasyonu yapılarak geçilmelidir. İntravenöz (İV) uygulama 20 dakika sürede perfüzyon şeklinde veya HKA yöntemi ile uygulanmalıdır (11, 60).

1.1.3.4.2. Kuvvetli Opioidler

1.1.3.4.2.1. Morfin

Morfin güçlü doğal bir μ agonistidir. Ağrı tedavisinde altın standarttır. Ucuzdur ve birçok formda çeşitli yollardan (oral, sublingual, rektal, aerosol, parenteral, nöroaksiyel, perinöral, intraartiküler) hem akut hem de kronik ağrıda uygulanması mümkündür (60). Potent bütün opioid ajanlar arasında referans standardıdır (66).

Karaciğerde ve muhtemelen beyin ve böbreklerde de metabolize edilir. İki ana metaboliti morfin-3-glukronid ve morfin-6-glukroniddir. Eliminasyonlan idrar ve safra ile olur. Morfin-6-glukronid ana bileşikten daha potenttir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metabolitlerin birikimi ile önce artmış etki daha sonra toksik etkiler ortaya çıkabilir (67,68). İntravenöz, intramuskuler, subkutan, oral yollara ek olarak direkt intratekal, epidural, intraartiküler, intraserebro-ventriküler, sublingual, bukkal, rektal yollarla da uygulanabilir. Transdermal emilimi yoktur. Oral uygulamada ince barsaktan tamamen emilir. Dolaşan plazmadaki morfinin sadece az bir bölümü lipide çözünürlüğün az olması, fizyolojik pH'da iyonizasyon derecesinin yüksek olması ve glukronik asitle konjugasyonu nedeni ile santral sibir sistemine ulaşır. Bu nedenle plazma

morfin konsantrasyonundaki hızlı değişiklikler santral sinir sistemi veya beyin omurilik sıvısında akut değişiklikler yaratmaz. Tolerans ve fiziksel bağımlılık haftalarca veya aylarca kullanıldığında gelişir. Morfin böbrekler, karaciğer ve iskelette birikebilir, fentanilden farklı olarak akciğerlerde tutulmaz. Esas olarak idrarla atılır, %75-85'i morfin-3-glukuronid, %5-10'u morfin-6-glukuronid şeklinde itrah edilir. Böbrek yetmezliğinde uzamış etki açısından risk mevcuttur. Monoaminoksidaz inhibitörü kullanan hastalarda konjugasyon fonksiyonunda bozukluk nedeni ile morfinin etkisinde istenmeyen artış oluşabilir (69). *Önerilen dozlar*; İntramuskuler uygulamadan sonra etki 15-30 dakikada başlar, 45-90 dakikada maksimuma ulaşır. Oral uygulamada 15-60 dakikada etki başlar, 1-1.5 saatte maksimum etki oluşur, etki süresi 3-4 saattir. İntravenöz uygulama etki açısından en güvenilir yoldur; etki bir dakikada başlar, 5-20 dakikada maksimuma ulaşır. 0.05-0.2 mg/kg'lık analjezik dozu takiben 1.2-2.5 dakikada ilk hızlı dağılım fazı oluşur, 10 dakika sonunda ilacın %96-98'i plazmadan temizlenmiş olur (70) İntravenöz dozu 3-4 saatte bir 10 mg, oral dozu 3-4 saatte bir 30 mg olarak önerilmektedir. Dağılım hacmi 3.2-3.4 lt/kg'dır, dokularda tutulması yüksektir. Kişiler arasında değişkenlik fazla olmakla birlikte 0.05 µg/mL'lik plazma seviyesi orta derecede analjezi için gereklidir. İntravenöz hasta kontrollü analjezide 0.5-3.0 mg bolus ve 5-20 dakikalık kilitli kalma süresi önerilmektedir (71). Spinal veya epidural morfinde etki geç başlar (15-60 dakika) fakat etki süresi intravenöz veya intramuskuler uygulamadan daha uzundur (6-24 saat) (72). Parenteral doz oral dozun üçte biridir. İV ile subkutan yol eşit dozda ve etkinlikte kabul edilir. Epidural doz parenteral dozun 1:10'u olarak oranlanırsa da klinikte 1:3 veya 1:2 oranlarının daha gerçekçi olduğu bilinmektedir. İntratekal doz, epidural dozun 1:10'dur (60).

1.1.3.4.2.2. Oksikodon

Oksikodon tebainden elde edilen yarı yapay bir opioid agonistidir (kodein analog). Ülkemizde bulunmamaktadır. Oral kullanıma en uygun opioid olarak nitelenmektedir. Oral biyoyararlanımının yüksektir (% 60). Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2-4 saattir. Yavaş salınımlı ve erken salınımlı preparatları vardır. Erken salınımlı preparatı özellikle kanser hastasında ani alevlenen ağrının (breakthrough pain) tedavisinde sıklıkla önerilmektedir (60).

1.1.3.4.2.3. Hidromorfon

Morfin türevidir, 6-8 kat daha potenttir. Oral ve rektal uygulamada kolay emilir. Epidural uygulamada hidrofiliktir, yüksek çözünürlüğü nedeni ile subkutan uygulama için özellikle uygundur. İntraspinal yolla da uygulanabilir. 1.5 mg hidromorfonun 10 mg morfine eşdeğer olduğu kabul edilmektedir (69). Ülkemizde henüz hiçbir formu bulunmamaktadır. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri morfine benzer olup kaşıntı, sedasyon, bulantı-kusma gibi yan etkiler morfinden daha azdır (60). *Önerilen dozlar:* İntramusüler uygulamada başlangıç dozu 1-2 mg, maksimum etki elde edilme süresi 0.5-1.0 saat, yarı ömrü 2-3 saat, etki süresi 3-4 saattir. Hasta kontrollü analjezide 0.1-0.5 mg bolus doz ve 5-15 dakika kilitli kalma süresi önerilmektedir (73).

1.1.3.4.2.4. Diasetil Morfin (Eroin)

Hızla önce 6-monoasetilmorfine daha sonra morfine hidrolize olur. Lipidde fazla çözünür, morfinden iki kat daha potenttir. İntramusüler uygulamada etkisi morfinden daha hızlı başlar, fakat kısa sürer (68,74). Aktif metabolitinin lipid çözünürlüğü yüksek olduğundan kolayca kan-beyin bariyerini geçer. Bu nedenle madde bağımlıları tarafından tercih edilir. Diasetil morfin (eroin) sadece İngiltere (subkutan olarak) ve Kanada'da tedavi amaçlı kullanılır (60).

1.1.3.4.2.5. Fentanil

Fentanil yarı yapay fenilpiperidin türevi olup güçlü bir μ opioid agonisttir. Önceleri güçlü olması, hızlı etkili olması ve etki süresinin kısa olması nedeniyle perioperatif dengeli anestezide intravenöz analjezik ajan olarak kullanılmıştır. Daha sonraları perioperatif ve postoperatif dönemde parenteral, epidural ve intratekal olarak kullanılmaya devam edilmiştir. Transdermal ve transmukozal formlarının bulunmasından sonra da kanser ve kanser dışı kronik ağrı tedavisinde yeni kullanım alanı kazanmıştır. Transdermal formunun akut ağrıda, opioid naif hastalarda ve şiddeti giderek artan ağrıda kullanılması önerilmemektedir (60).

Morfinden 75-100 kat daha kuvvetlidir. Morfinden farklı olarak yüksek lipid çözünürlüğü ile kan-beyin bariyerinden rahatlıkla geçer. Karaciğer tarafından fenilasetik asit, norfentanil ve az miktarda farmakolojik olarak aktif olan p-hidroksil fentanile metabolize edilir. İntravenöz uygulamada etkisi 30 saniyede başlar, 5-15 dakikada maksimuma ulaşır. Kas, yağ dokuları ve akciğerler (başlangıç dozunun %75'ini alır) ajanın inaktif depolanma bölgeleridir. İlk uygulamada hızla kanlanması yüksek dokulara

dağılır (örneğin; kalp, akciğerler ve beyin). Uygulanan başlangıç dozunun %80'inden fazlası 5 dakikadan kısa sürede, %98.6'sı ise bir saatten kısa sürede plazmadan temizlenir (75,76). İntramuskuler, intravenöz (bolus, infüzyon veya HKA), nöroaksiyal (spinal veya epidural), transdermal, transmukozal (oral veya intranazal) yollarla ve inhalasyonla uygulanabilir (77). Fentanilin lipofilliği yüksek olduğu için intravenöz dozu ile epidural dozu aynıdır (1:1). Bu nedenle nöroaksiyel verilmesi bir avantaj sağlamaz (60).

Fentanil flasterler 72 saatlik analjezik etki sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Bazı kişilerde bu sürenin 48 saate indirilmesi gerekebilir. Transdermal fentanil tedavisi alan hastada ani ağrı alevlenmelerinde transmukozal fentanil verilebilir. İhtiyaç duyulan kısa etkili opioid miktarı ile bir sonraki flaster dozunun yeterliliği saptanabilir. Ateşi yüksek hastalarda transdermal fentanilin emilim oranı artar ve bu toksisiteye neden olabilir. Flasterler tahriş olmayan, radyasyon almamış deriye ve tüysüz bir bölgeye uygulanmalıdır. Gövde ve kolların üst bölgeleri tercih edilmeli ve uygulama yerleri rotasyona tabi tutulmalıdır (60).

Fentanilin transdermal yoldan verildiğinde GI yoldan geçmediği için oral opioidlere göre daha az konstipasyon yapması ve oral alamayan hastada noninvazif ağrı tedavisini mümkün kılması önemli avantajlardır (60).

Transdermal formunun aksine *oral transmukozal fentanilin* analjezisi hızlı başlar (5-10 dakika) ve kısa sürer. Emiliminin hızlı ve etkisinin kısa sürmesi transmukozal fentanili ani alevlenen ağrı (breakthrough) tedavisinde ideal kılmıştır. Bukkal mukozadan emilimi sayesinde hepatik ilk geçiş metabolizmasına uğramaz ve 15 dakikalık uygulamanın 22'inci dakikasında en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır (60).

Önerilen dozlar; 0.1 mg'lık intravenöz başlangıç dozunun etki süresi 0.75-1.0 saattir, yarı ömrü en az 1.7 saattir. Hasta kontrollü analjezide 0.015-0.075 mg bolus ve 3-10 dakikalık kilitli kalma süresi ile uygulanması önerilmektedir. 1-2 µg/kg dozda infüzyon ve 1.5-2.5 µg/kg/saat infüzyon hızı ile istirahatte iyi analjezi sağlar. Epidural yolla uygulandığında 1-5 µg/kg tek bolus doz veya 0.5-2.5 µg/kg/saat infüzyon hızı ile uygulanabilmektedir (72,78).

Alfentanil, sufentanil ve remifentanil fentanilin türevleri olup daha çok anestezi sırasında analjezik olarak kullanılırlar (60).

1.1.3.4.2.6. Meperidin

Meperidin yapay bir μ opioid reseptör agonistidir. Vagolitik etkisi ile taşikardiye neden olabilen, lokal anestezi ve spazmolitik etkiye sahip olan tek opioiddir. İntraoperatif analjezik olarak kullanılır. Kronik kanser ağrısında önerilmemektedir (60,79).

1.1.3.4.3. Opioidlerin Yan Etkileri

Opioidlere bağlı yan etkiler Tablo 8’de gösterilmiştir.

1.1.3.4.3.1. Konstipasyon

Opioidlerin doza bağlı olarak en yaygın görülen yan etkisidir. Opioidlerle tedavi edilen hastaların yaklaşık %90’ında meydana gelir ve hastalar için sıkıntılı bir durumdur. Opioidlerin diğer yan etkilerinin aksine konstipasyona tolerans çok geç gelişir veya hiç gelişmez. Bu nedenle opioid tedavisi boyunca konstipasyon beklenen bir durumdur (60).

Tablo 8. Opioidlere Bağlı Yan Etkiler (80)

<u>Klasik Yan Etkiler</u>	<u>Yeni Tanımlanan Yan Etkiler</u>
Sedasyon	Non-Kardiyojenik Pulmoner Ödem
Bulantı	Opioide Bağlı Nörotoksisite
Kusma	Ciddi Sedasyon
Kabızlık	Kognitif Bozukluk
Solunum Depresyonu	Halüsinasyon/Deliryum
Kaşıntı	Miyoklonus
Anaflaksi	Hiperaleji/Allodini
İdrar retansiyonu	İmmün Sistem Etkileri
	Endokrin Sistem Etkileri

Opioidlerin konstipasyon etkisi birçok nedene bağlı olabilir de bunlardan en önemlisi opioid analjeziklerin ve metabolitlerinin barsaktaki u-opioid reseptörlerini aktive etmesidir. Reseptör aktivasyonu intestinal motiliteyi azaltarak kolondaki geçiş zamanını uzatmaktadır. Diğer taraftan opioidler asetilkolin salınımını engelleyerek peristaltik hareketi azaltırlar. Ayrıca intestinal, gastrik, bilier ve pankreatik sekresyonların da azalması ve sfinkter tonusunun artması konstipasyonu daha belirgin hale getirmektedir (60).

Düzenli opioid tedavisi alan tüm hastalar kontipasyon konusunda değerlendirilmelidir. Ancak opioid alan hastalarda konstipasyon değerlendirmesi sıklıkla yetersizdir. Opioid başlanan hastalara eş zamanlı olarak laksatif verilmeli,

dozu etkili olacak şekilde titre edilmeli ve opioid aldıktan sürece laksatif tedavi devam ettirilmelidir. Diğer terapötik yaklaşımlar arasında rektal süpozituar ve lavman kullanımı sayılabilir. Kanser hastalarında konstipasyon nedenini opioid kullanımına bağlamadan önce birlikte var olan şartlar da düşünülmelidir. Dehidratasyon, oral alımın azalması, hareketsizlik, elektrolit anormallikleri, otonomik bozukluk ve abdominal tutulum gibi faktörler mümkünse düzeltilmelidir (60).

Tedavide bir diğer seçenek başka bir opioide geçilmesidir. Ayrıca opioidin uygulama yolunun değiştirilmesi de önerilmektedir. Oral yol dışından verilen opioidlerin (örn. transdermal fentanil) daha az konstipasyona yol açması, direkt olarak intestinal opioid reseptörlerin aktive olmamasına bağlanmaktadır. İleri derece konstipasyonu olan hastalarda bu seçenekler göz önünde tutulmalıdır (60).

1.1.3.4.3.2. Bulantı – Kusma

Opioidlerin sık rastlanan ve tolere edilmesi zor yan etkilerindendir. Kusma için tetikleyici olan kemoreseptör trigger zone, medullanın area postrema bölgesindedir. Opioidler direkt olarak bu bölgeyi uyararak kusmaya neden olurlar. Bu etki vestibuler uyarı ile potansiyalize olur (mobilize olan hastalarda supin pozisyonda yatanlardan daha sık bulantı-kusma ortaya çıkar). Potent dopamin blokörü olan bazı ajanlarla önlenabilir (örn; klorpromazin, droperidol). Bulantı ve kusma uygun tedavi ile ortadan kaldırılabilir. Bulantı için hidrokizin, opioid dozunun düşük tutulması, proklorperazin veya haloperidolün opioidlerle birlikte kullanılması önleyicidir. Taşıt tutmasında tedavi edici olan transdermal skopolamin uygulanması da opioid kaynaklı bulantıda etkilidir (66).

1.1.3.4.3.3. Kaşıntı

Opioid kaynaklı kaşıntı intraspinal opioidlerle en sık ortaya çıkar ve yüz, üst gövde ile sınırlıdır (68). Kaşıntının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte santral yolla oluştuğu düşünülmektedir. Pek çok endojen maddenin kaşıntıda rol oynadığı bildirilmektedir (örn; histamin, prostaglandinler, taşikininler-substans P, opioid peptitler, serotonin, interlökinler). Allerjik kaynaklı olmayan bu kaşıntının tedavisinde dikkatle titre edilerek uygulanan nalokson veya nalbufin etkilidir. Nalbufin μ antagonist-kappa agonist etkilidir, bu nedenle kaşıntının μ reseptörleri aracılığı ile oluşabileceği düşünülmektedir (81,82).

1.1.3.4.3.4. Sedasyon

Sedasyon, opioid analjezik ilk olarak alındığında (opioid naif) veya kronik opioid tedavi sırasında dozda belirgin bir artış yapıldığında sıkça görülen bir yan etkidir. Çabuk tolerans geliştiğinden bu durum ilk birkaç gün içinde düzelme gösterir. Ağrının varlığı opioidlerin sedasyon yan etkisini antagonize edebilir. Sedasyon, opioid doz titrasyonunda dikkate alınması gereken en önemli kriter olup doz arttırılmasını sınırlar (60).

Ağrı kontrolünü sağlayan opioid dozu *sedasyona* neden oluyorsa veya opioid analjezi sağlayamadan sedasyona neden oluyorsa, başka bir opioide rotasyon yapılmalı veya opioid uygulama yolu değiştirilmelidir. Ayrıca yan etkiye dikkat edilerek tedaviye bir adjuvan ilave edilerek opioid dozunun düşürülmesi sağlanabilir (60).

1.1.3.4.3.5. İdrar Retansiyonu

Opioidler üreterlerde tonus ve kontraksiyon amplitudunu arttırlar fakat insanlarda bu etki değişkendir. Mesanenin detrusor kasının tonusunu arttırarak sık idrar yapma gereksinimi ortaya çıkarabilirler. Morfinin terapötik dozlarından sonra vezikal sfinkterdeki tonus artışı idrar yapılmasını zor hatta imkansız hale getirerek üriner kateterizasyon yapılmasını gerektirebilir. Nalokson uygulanması ile bu etki giderilebilir. Mesanedeki opioid etkilerine karşı tolerans gelişmektedir (66).

1.1.3.4.3.6. Solunum Depresyonu

Opioidler özellikle μ reseptör agonistleridir fakat kappa ve sigma reseptörlerin de uyarılması ile pons ve bulbusdaki solunum merkezleri üzerinde direkt etkileri vardır. Bu etki morfinin terapötik dozlarında da fark edilir ve doz arttıkça progresif olarak artar. Opioidler hem solunum sayısını hem de tidal volümü azaltırlar, sonuçta dakika volümü de azalır. Esas etkileri solunum merkezinin karbondioksit basıncına yanıtının baskılanmasıdır. Ağrı bu depresyonu solunuma uyarıcı etki yaparak önler. Opioid dozu yeterli ağrı tedavisi oluşturacak şekilde titre edildiğinde solunum depresyonu görülme olasılığı azalır, ancak gereksiz olarak yüksek doz ya da fazla sık doz uygulandığında ortaya çıkabilir. Karaciğer veya böbrek fonksiyonunda hızlı bozulma da opioid eliminasyonunu azaltarak solunum depresyonuna neden olabilir. Solunum depresyonu açısından risk altında olan hastalar; opioid etkisi altında iken nöroşirarjik girişim uygulanan, sinir bloğu ile ağrısı tamamen ortadan kaldırılan ve ağrının oluşturduğu stimulan etkiden yoksun kalan, uyku apnesi sendromu bulunan, solunum için aksesuar

kaslara gereksinimi olan (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, morbid obezite, abdominal cerrahi sonrası) kişilerdir (66).

Hafif solunum depresyonu ilaç dozunun azaltılması ile tedavi edilebilir. Orta veya şiddetli solunum depresyonunda ise tekrarlanan 0.1-0.4 mg intravenöz nalokson dozları gerekir. Uzun etkili opioid alan hastalarda intravenöz nalokson infüzyonu solunum depresyonunun tekrarlamasının önlenmesi açısından önemlidir, çünkü naloksonun etkisi hızlı başlar ancak etki süresi kısadır. Naloksonun nadiren ciddi pulmoner ödem oluşturabilmesi ve kronik opioid alan hastalarda ilaç etkisinin hızlı ortadan kaldırılmasının ciddi çekilme semptomları oluşturabilmesi dikkat edilecek noktalardır (68).

1.1.3.4.4. Yan Etki Tedavisi

Opioidlerle tedavide başarı, yan etkilerle baş etmeye bağlıdır. Yan etkiler doza bağlı, opioide bağlı, uygulama yoluna ve hastaya bağlı olabilir. Opioidlerin *yan etkileri hassasiyet*, kişisel genetik farklılığa bağlı olarak değişimi gösterebilir.

Yan etki tedavisi için önerilen 4 ana çözüm vardır:

- *Doz azaltılması* (nonopioid - adjuvan ilavesi, rejyonel analjezi, desktrüktif periferik girişimler)
- *Opioid rotasyonu* (opioidlerin bağlandıkları reseptör subtipleri genetik farklılık gösterdikleri için opioidlerin etki-yan etki profili kişilerde farklı olabilir. Opioid değişimi yaparken aynı basamak içinde kalınmasına özen gösterilmelidir).
- *Uygulama yolunun değiştirilmesi* (oral uygulamadan sistemik uygulamaya veya rejyonel opioid uygulamasına geçiş).
- *Olan yan etkinin tedavisi* (halüsinasyonda haloperidol, sedasyonda metilfenidet, kaşıntıda difenhidramin, idrar retansiyonunda geçici kateterizasyon, bulantıda antiemetik) (60).

1.1.3.5. Adjuvanlar

Adjuvan ilaçlar, asıl olarak ağrı tedavisi için değil, başka hastalıkların tedavisi amacı ile üretilmiş ve kullanılmakta iken, bazı ağrı sendromlarının tedavisinde analjezik etki gösteren ilaçlardır (83). Bunlara adjuvan analjezikler, sekonder analjezikler, yardımcı analjezikler, endikasyon dışı ilaçlar veya koanaljezikler de denilmektedir. Farklı farmakolojik gruplara ait ve birbirlerinden farklı etki mekanizmaları olan bu ilaçların bazıları doğrudan analjezik etki sağlarken,

bazıları ise birlikte kullanıldıkları diğer analjezik ilaçların etkinliğini arttırmaktadır (84).

Kanser ve kanser dışı kronik ağruların tedavisinde önemli yere sahip olan adjuvan analjezikler; ilk basamaktan itibaren DSÖ'nün önerdiği analjezik basamak tedavisinin her basamağında yer alırlar (85). Hem kanser hem de kanser dışı ağrıda, çoğu zaman diğer analjezik ilaçlarla birlikte kullanılırlar. Böylece analjezik etkinliği artırmanın yanında, kullanılan diğer analjezik ilaçların dozlarını da azaltarak yan etkilerini azaltmış olurlar. Bazı kanser dışı ağrı sendromlarının tedavisinde ise ilk basamakta ve tek başlarına kullanıldıklarında yeterli analjezi sağlayan ilaçlardır (86,87).

Adjuvan ilaçlar; antikonvülzanlar, antidepresanlar, lokal anestezipler, nöroleptikler, kortikosteroidler, 2 adrenerjik agonistler, kalsitonin, bifosfonatlar, kas gevşeticiler, N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinden bazıları, radyofarmasötiklerden bazıları ve serotonin geri alım önleyicileri gibi birçok farmakolojik ilaç grubunu ve gruplarını içerirler (88).

1.1.3.5.1. Antidepresanlar

Kronik ağrı tedavisinde opioidler, asetaminofen ve NSAİİ'ler dışında en çok reçete edilen ilaç grubu antidepresanlardır. Lance ve Curan, gerilim tipi baş ağrısında amitriptilin'in etkinliğini yayımlayarak, ilk olarak antidepresanların kronik ağrı tedavisinde kullanımından bahsetmişlerdir (89). Daha sonra bunu diğer araştırmalar ve yayınlar takip etmiştir. Trisiklik antidepresanlar (TAD) günümüzde de kanser ve kanser dışı nedenlere bağlı kronik ağrı tedavisinde en sık tercih edilen adjuvan ilaçlar olma özelliğini korumaktadır (90). Kanser hastalarının opioidlere yanıt vermeyen nöropatik ağrılarında adjuvan analjezik olarak ilk seçenek antidepresanlar olmaktadır. Ağrıya eşlik eden depresyon varsa antidepresanların tedaviye erken dönemde eklenmesi gereklidir. Uykusuzluk yakınması olan hastalarda TAD'lar, anksiyetesi yüksek olan hastalarda selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRİ)'lar, uykuya eğilimli ve bitkin hastalarda bupropion'un tercih edilmesi uygun olur (88).

Antidepresanların analjezik etki mekanizması kanıtlarla tam olarak ortaya konulmamıştır. Antidepresanların SSS'de norepinefrin, serotonin veya ikisinin presinaptik geri alınımlarını engellediği bilinmektedir. Ayrıca medulla spinalis dorsal

boynuz aşamasında inen ağrı yollarında inhibisyonu artırarak etkili olurlar (91). Yan etkileri; ağız kuruluğu (xerostomia), akomodasyon bozukluğu, idrar retansiyon ve konstipasyon gibi antimuskarinik etkilerdir. Sedasyon ve mide asiditesinin artması gibi antihistaminik etkiler (H_1 ve H_2) ve alfa-adrenerjik blokaj ile ortostatik hipotansiyon da diğer önemli yan etkileridir (88).

1.1.3.5.2. Kortikosteroidler

Dokulardaki enflamasyon ve ödemin ağrı oluşturduğu durumlarda tercih edilen ve etkili olan adjuvan ilaçlardan biridir. Dokuda enflamasyona yol açan sitokinler, lenfokinler, lökotrienler ve prostaglandinlerin oluşumunu inhibe ederler. Böylece hem enflamasyon oluşumunu hem de sensöryal liflerin kimyasal mediatörler ile aktivasyonunu önlerler. Ayrıca nöronlarda nörokinin konsantrasyonu ve patolojik elektriksel aktiviteyi azaltarak analjezi sağlarlar (92,93).

Kanser ağrısında; özellikle tümör dokusunun sinir ve yumşak dokuya infiltrasyonuna, kemik metastazına bağlı ağrılar, primer veya sekonder metastatik tümörlerin neden olduğu serebral ödeme bağlı ağrılar ile spinal kord basısı ve lenfödem varlığında ilk tercih edilecek adjuvan analjeziklerdir. Kortikosteroidler spinal kord basısı olan, ya da opioidlerle azaltılamayan şiddetli ağrısı olan hastalar ve akut ağrı alevlenmelerinde yüksek dozlarda kullanılmaktadır. Ayrıca hasta yaşam kalitesini bozan bulantı, keyifsizlik ve iştahsızlığın tedavisi için de kullanılmaktadırlar (94-97).

Adjuvan analjezik olarak glukokortikoidler kullanılmaktadır. Deksametazon, prednizolon ve metilprednizolon adjuvan ilaç olarak tercih edilen kortikosteroidlerdir. Topikal, oral, intramüsküler, intravenöz, subkutan, intrabursal, intraartiküler, epidural olarak uygulanabilirler. Yüksek dozda veya uzun süre kullanımı ciddi yan etkilere neden olabilir. Fazla glukokortikoid aktivite ile hipertansiyon, hiperglisemi, enfeksiyonlara duyarlılık artışı, peptik ülser, osteoporoz, femur başı nekrozu, proksimal miyopati, katarakt ve seyrek olarak psikoz görülebilir. Hastalarda Cushing Sendromu belirtileri ortaya çıkabilir. Fazla mineralokortikoid aktivite ile sodyum retansiyonu, hipokalemi ve konjestif kalp yetmezliği tablosu oluşabilir. Steroidler yaşam süresi nispeten uzun, iyi prognozlu hastalarda güvenle kullanılırken, terminal dönemdeki hastalarda yan etkiler için monitörizasyon gereklidir (92).

1.1.3.5.3. Antikonvülzanlar

Antikonvülzanlar kronik nöropatik ağrı tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Nöropatik ağrı oluşumunda en önemli faktörün hasarlı, fonksiyonu bozulmuş primer sensoryal nöronlar ve aksonlarda ektojik impuls oluşumu olduğu bilinmektedir. Antikonvülzanlar bu anormal ektojik impulsuları baskılayarak etkili olurlar. Antikonvülzanların kronik ağrı tedavisindeki analjezik etkileri temelde iki farklı mekanizmayla olmaktadır. Birincisi voltaja bağlı sodyum kanallarının blokajı olup karbamazepin, fenitoin, lamotrigen, okskarbazepin ve topiramet bu grupta yer alır. İkinci grupta ise sodyum kanal blokajı dışındaki etki mekanizmaları geçerli olup; GABA-A reseptörlerine agonistik etki, glutamat reseptör antagonisti etki ve kalsiyum kanallarının modülasyonu olarak sıralanabilir (98-100).

Adjuvan olarak en sık kullanılan antikonvülzan ilaçlar karbamazepin ve gabapentindir. Antikonvülzanların somnolans, sersemlik, baş ağrısı, sinirlilik, titreme, yorgunluk, duygulanım bozukluğu ve konfüzyon gibi yan etkileri olabilir. Tolerans ve yoksunluk gelişimi söz konusu olduğundan tedavi başlangıcı ve sonunda doz ayarlaması kademeli olarak yapılmalıdır (98).

1.1.3.5.4. Nöroleptikler

Nöroleptikler inatçı nöropatik ağrıda adjuvan ilaç olarak kullanılmaktadır. Ancak günümüzde deliryum tremens ve ajitasyon olmadıkça tercih edilmezler. En çok kullanılanlar flufenazin, haloperidol, klorpromazin ve perfenazindir. Terapötik etkileri, mezolimbik bölgedeki dopaminerjik reseptörlerin blokajı ile ortaya çıkar. Aynı etki nigrostriatal yollarda da olduğu için maske yüz, rigidite, bradikinezi gibi ekstrapiramidal yan etkiler oluşabilir. Nöroleptikler iştahı artırması da bazı kanserli hastalarda tercih nedeni olmaktadır (88).

Olanzapin, ikinci jenerasyon nöroleptiklerdendir. Kanser hastalarında ağrı şiddeti ve opioid analjezik tüketimini azaltırken; kognitif fonksiyonları iyileştirir ve anksiyeteyi azaltır. Bu özellikleriyle kanserli hastalarda tercih edilebilir (101).

1.1.3.5.5. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler GABA-A reseptörlerine bağlanıp, GABA-erjik etki ile motor nöron aktivitesini azaltarak etkili olurlar. Diazepam, klonazepam, alprozolam ve midazolam bazı kronik ağrı sendromlarında, adjuvan analjezik olarak kullanılmaktadır. Diazepam spastisite tedavisinde kullanılır. Özgeçmişinde madde

bağımlılığı olmayan, anksiyolitik ihtiyacı olan hastalarda tedaviye eklenebilir. Benzodiazepinler miyoklonusta, huzursuz bacak sendromunda, fantom ağrıda ve kraniyal nevrалjilerin tedavisinde 3. basamak adjuvan olarak etkili olmaktadır. Midazolam bu grubun üzerinde en çok çalışılan ilacı olup, intratekal uygulamada antinosiseptif ve analjezik etkisi vardır. Ancak nörotoksitesi konusunda çelişkili yayınlar nedeni ile nöroaksiyel olarak uygulanması önerilmemektedir. Konfüzyon, uyuşukluk ve dalgınlık sık görülen yan etkileridir. Tedavi doz azaltılarak sonlandırılmalıdır (88).

1.1.3.5.6. Lokal Anestezikler

Lokal anesteziklerin (LA) sistemik uygulamasının analjezi sağladığı 1930 yılından beri bilinmektedir. Bu amaçla ilk önce prokain kullanılmıştır. Kesin olmamakla beraber, periferik ve santral nöronda patolojik olarak artmış olan elektriksel aktiviteyi, sodyum kanallarını bloke ederek inhibe ettiği kabul edilmektedir. Lidokainin intravenöz infüzyonunun kanserli nöropatik ağrılarda etkin olduğu gösterilmiştir (88,102).

1.1.3.5.7. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe eden inorganik pirofosfat analoglarıdır. Kemik metastazlarının tedavisi ve komplikasyonların profilaksisinde değerlidir. Multipl myelom ve meme kanserindeki osteolitik, prostat kanserindeki osteoblastik lezyonlara bağlı ağrı tedavisinde etkin analjezi sağlarlar (103). Yan etkileri hipomagnezemi, hipokalsemi, hipokalemi, hipofosfatem, bulantı-kusma, diyare ve kabızlıktır. Ayrıca tedavinin ilk üç gününde ateş, artralji ve ağrıda şiddetlenme olabilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda kontrendikedir (88).

Adjuvan olarak kullanılan bifosfanatlar klodranat, zoledronat, pamidronattır (104). Alendronat ve ibandronat ise etkinliği kesinleşmemiş yeni, güçlü bifosfanatlar olup, analjezik etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Ülkemizde klodranat ve zoledronat bulunmaktadır (88). Zoledronat pamidronattan 2-3 kat daha etkin, yeni bir bifosfonattır. Akciğer, meme ve prostat kanseri de dahil olmak üzere çeşitli solid tümörler ile multipl myelomda analjezik etkisi gösterilmiştir. Hem osteoblastik hem de osteolitik lezyonlarda etkilidir. Kullanımı kolay olup 3 haftada bir 4 mg 15 dk içinde infüze edilmektedir. Hafif renal yetmezlikte doz ayarlamasına gerek yoktur

(105). Klodronat'ın analjezik etkileri ile ilgili veriler çelişkili olup, sadece prostat kanseri ve multipl myelomda etkin olduğu kesinleşmiştir (104). Tek avantajı oral olarak kullanılabilmesidir. Bunun dışında yan etkilerde fazla olduğundan zoledronat tercih edilmektedir (88).

1.1.3.5.8. Kalsitonin

Vücutta endojen olarak bulunan kalsitonin, kemik dokudan kalsiyumun mobilize olmasını azaltır. Bu özelliği ile osteoporoz ve paget's hastalığında kullanılır (105). Kalsitonin kemik metastazından kaynaklanan ağrının da dahil olduğu palyatif bakım ünitelerinde ve ağrıyla ilgili pek çok endikasyonda kullanılmaktadır. En çok kullanılan uygulama yolu subkütanöz ve intranazal yollardır (97). Analjezik etkisini ise SSS'de beta-endorfin düzeyini artırarak, PG-E2'yi azaltarak ve serotonerjik inhibe edici sistemi aktive ederek sağlamaktadır. Kemik metastazlarına bağlı ağrılarda kullanılır. İntranazal kullanımı yaygın ve konforludur. Ancak, subkutan ve İV olarak uygulanabilir. Tedavi süresince periyodik kan kalsiyum ve fosfor düzeylerinin takip edilmesi önemlidir. Yan etkileri; yüzde kızarma, bulantı, diyare, iştahsızlık, sersemlik, poliüri, ateş basması, terleme ve sedasyondur. Nazal formda burunda irritasyon da görülebilir (105,106).

1.1.3.6. Minimal İnvaziv Analjezik Girişimsel Teknikleri (MİVAG)

Kanser hastalarında ağrı tedavisinin amacı maksimum ağrı kontrolü sağlarken yan etkilerin minimumda tutulmasıdır. Analjezik basamak tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda diğer yöntemlerin uygulanması kaçınılmazdır. Bu durumda sistemik opioid gereksinimini azaltan farmakolojik yöntemler (spinal, epidural ilaç infüzyonu, geçici sinir blokları, nörolitik bloklar) veya sistemik opioid gereksinimini azaltan non-farmakolojik yöntemler (nörolizis, kordotomi, rehabilitasyon veya psikolojik yaklaşımlar, akupunktur, masaj, vs.) uygulanmaktadır. Ancak ağrı tedavisinde en ciddi komplikasyonlar invaziv girişimler sırasında veya sonrasında ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle invaziv girişimler belirli ağrı tedavi merkezlerinde ve deneyimli Algoloji Hekimleri tarafından uygulanmalı ve izlenilmelidir (14).

1.1.3.6.1. Rejyonel Analjezik Teknikler

Nöroaksiyel opioid uygulamasında dikkat edilecek en önemli nokta hasta seçimi kriterlerine uygunluktur. Daha önce uygulanan tıbbi tedaviye ve daha az invazif uygulamalara yanıtız olan hastalar, oral opioid kullanımı yetersiz olanlar veya kullanılan

yüksek doz ilaç nedeniyle oluşan yan etkileri tolere edemeyen hastalar spinal opioid uygulaması için aday olabilir. Ancak bu hastaların psikiyatrik değerlendirmeleri yapılmış olmalıdır. Bu yolla düşük volümle dahi (0.1-2 ml) geniş alanda analjezi sağlanır. Bu uygulamaların en belirgin klinik üstünlüğü doz tasarrufu sağlanmasıdır. Buna göre hastalar, ilaç veya alkol bağımlısı olmamalı ve hastaların aktif psikoz, ciddi depresyon, somatizasyon gibi majör psikiyatrik bir rahatsızlığı bulunmamalıdır (1). Bu kriterlere uygun olan hastalarda geçici olarak sistemik veya spinal opioid uygulanır. Nöroaksiyel opioid uygulaması nöropatik ağrılarda etkili olmayabilir. Kalıcı sistem öncesi, geçici kateterizasyon ile nöroaksiyel opioid uygulanması böyle bir durumda yöntemin etkili olup olmayacağını ortaya koyacaktır. Bu uygulamaya başarılı yanıt alınması halinde, bu hastalara kalıcı sistem yerleştirilir. Kalıcı sistemler epidural veya intratekal olarak uygulanabilir. Rezervuar port sistemli cihazların, genellikle epidural yerleşimi tercih edilir. Bu sistemlerle epidural alana daha yüksek volümde (5 -10 ml) ilaç enjeksiyonu yapılabilir. Ayrıca lokal anestezi opioid karışımı enjeksiyonu gibi uygulamalar epidural yoldan daha güvenli olarak kullanılabilir (18). Ancak epidural uygulamada dermatomal analjezi, fibrozis oluşumu gibi sorunlar olabilir. Manüel, basınçlı veya elektronik pompalı cihazların ise intratekal kullanımı uygundur. Örneğin 300 mg oral morfin kullanımı, 100 mg parental morfine, 10 mg epidural morfine ve 1 mg intratekal morfine eşit analjezi sağlar. Ancak yöntemine ait ve ilaca ait çeşitli yan etkiler bulunmaktadır. Bunların en ciddiisi erken veya geç oluşabilen solunum depresyonudur (11).

1.1.3.6.2. Sempatik Bloklar

Tüm kalıcı bloklardan önce hastaya 2 veya 3 kez geçici blok uygulanmalı ve sonucun değerlendirilmesine göre kalıcı bloğa karar verilmelidir. Somatik blok uygulamaları santral olarak (epidural, subdural ve intratekal nörolitik uygulamaları) veya periferik sinirler üzerine uygulanabilir. Her blok uygulamasının kendine özgü endikasyon ve yan etkisi vardır. Kanser ağrısı kontrolünde uygulanan sempatik sinir blokları; stellat ganglion, torakal-lomber sempatik ganglion, splanknikpleksus, çölyak ganglion, lumbar sempatik zincir, süperior hipogastrik pleksus ve impar ganglion bloğudur (11, 18).

1.1.3.6.2.1. Çölyak Pleksus Bloğu

Sindirim sistemi (distal özafagustan transvers kolonun ortasına), karaciğer, parankimatöz organlar, üreterler gibi üst abdominal visseral yapıların neoplastik infiltrasyonuna bağlı ortaya çıkan kanser ağrılarının tedavisinde uygulanabilir. En sık

endikasyonu pankreas kanserli hastalardır. Çölyak pleksusun, büyük kan damarlarına ve iç organlara yakınlığı nedeniyle blokajının ciddi komplikasyonları olabilir. Başlıca komplikasyonları T₁₀- L₂ tutulumuna bağlı güçsüzlük ve uyuşukluk, alt göğüs ağrısı, postüral hipotansiyon ve diyaredir. Başarı oranı %70-98 arasında olmakla birlikte uygulamanın tekrarı gerekebilir (107).

1.1.3.6.2.2. Splanknik Sinir Bloğu

Çölyak pleksus bloğu ile yeterli rahatlama sağlanamayan hastalarda tek başına ya da kombine olarak yapılabilir. Uygulanmasının daha basit olması, mortalite ve morbiditesinin göreceli azlığı nedeniyle günümüzde kullanımını artırmıştır (107).

1.1.3.6.2.3. Hipogastrik Pleksus Bloğu

Desendan ve sigmoid kolon, rektum, vagina fundusu, mesane, prostat, prostatik üretra, testisler, vezika seminalis, uterus ve overlerden kaynaklanan pelvik kanserli hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Dikkatli uygulamalarda genellikle ciddi bir komplikasyona yol açmamakla birlikte, vasküler travma, yanlış yere enjeksiyon, sakral sinir hasarı, renal yada üreter ponksiyonu görülebilmektedir (107).

1.1.3.6.2.4. İmpar (Walther Ganglionu) Ganglion Bloğu

Perine, distal rektum, anüs, distal üretra, vulva ve vajen distalinde oluşan kanserlerde, perine ağrısı ve tenezmin giderilmesinde uygulanmaktadır (107).

1.1.3.6.2.5. Somatik Yapıların Sempatik Blokajı

Primer olarak kanser ağrı tedavisinde uygulanmasa da sempatik kökenli ağrının giderilmesinde alt ekstremitelerde lomber sempatik blok, yüz ve üst ekstremitelerde ise stellat ganglion bloğu faydalı olabilir (11).

1.1.3.7. Cerrahi Yöntemler

Ağrı tedavisinde uygulanabilecek başlıca cerrahi girişimler arasında açık suboksipital rizostomi, transtemporal ekstradural rizostomi, talatomi, dorsal root ganglionektomi, DREZ (dorsal root entry zone) ameliyatı sayılabilir (108,109).

Basamak sisteminin doğru uygulanması durumunda kanserli hastaların %80-85'inden fazlasında uygun farmakolojik tedavi ile geri kalan hasta grubunda ise invaziv yöntemlerle ağrı kontrolünün sağlanabildiği belirtilmektedir (8-10). Böylece 'hiçbir kanser hastası kontrol altına alınamayan ağrı ile yaşamamalı veya ölmemeli' amacına ulaşılabilir (11). Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı'nda Ocak 1997- Aralık 2010

tarihleri arasında kansere bağlı ağrı nedeniyle takip edilen onkoloji hastalarına uygulanan ağrı tedavi yöntemlerinin retrospektif değerlendirilmesi ve metastaz varlığının ağrı tedavisine etkisini araştırmak amacıyla bu çalışmayı planladık.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsanlar Üzerinde Yapılacak Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonun'dan gerekli etik kurulu izini alındıktan sonra, maligniteye bağlı ağrı nedeniyle Ocak 1997 – Aralık 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı'na başvuran 1736 hastanın takip ve tedavi dosyası incelenmeye alındı.

Her hasta için rutin olarak hazırlanan takip ve tedavi dosyalarından hastalara ait bilgilere (yaşı, cinsiyeti, primer tanısı, hastaneye ilk başvuru anındaki VAS değeri, tedavi sırasında kullanılan non-opioid, zayıf opioid, kuvvetli opioid, minimal invaziv girişimsel analjezik teknikleri, adjuvan ilaçlar ve opioidlerin yan etkileri) ve takip dosyalarına ulaşılamadığından 269 hasta çalışma dışı bırakıldı. Ocak 1997 – Aralık 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı'nda maligniteye bağlı ağrı nedeniyle başvuran 1736 hastanın 269'u yukarıdaki nedenlerden dolayı çalışma dışı bırakılarak toplam 1467 hasta değerlendirilmeye alındı.

2.1. Çalışma Protokolü

Değerlendirilmeye alınan 1467 hasta metastaz varlığına göre üç gruba ayrıldı.

Gruplar:

Grup I: Metastazı olmayan hastalar

Grup II: Tek organ metastazı olan hastalar

Grup III: Birden fazla organ metastazı olan hastalar

Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, primer tanısı, hastaneye ilk başvuru anındaki VAS değeri, tedavi sırasında kullanılan non-opioid, zayıf opioid, kuvvetli opioid, minimal invaziv girişimsel analjezik teknikleri, adjuvan ilaçlar ve opioidlerin yan etkileri kayıt edildi.

Gruplardaki hasta sayısı, yaşlarının ortalaması, cinsiyetleri, tanıları ve başvuru esnasındaki VAS değerleri değerlendirmeye alındı. VAS'ın 4 ve altında olduğu andaki analjezik basamaklarına göre hastaların dağılımı, kullanılan minimal invaziv analjezik girişim tekniklerin dağılımı, kullanılan non-opioid, zayıf opioid, kuvvetli opioid ve adjuvan ilaçların dağılımı değerlendirmeye alındı. Opioid kullanımına bağlı gelişen yan etkilerin dağılımı değerlendirmeye alındı.

2.2. İstatistiksel Değerlendirme

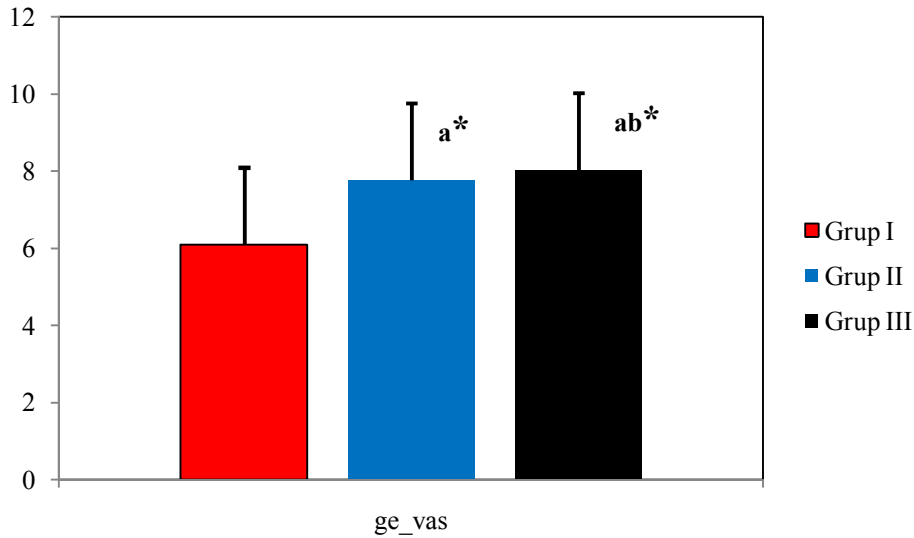
İstatistiksel analizler SPSS 12.0 programları kullanılarak yapıldı. Hastalara ait sayısal verilerin (yaş, geliş VAS skoru) istatistiksel olarak değerlendirilmesinde tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Hastalara ait sayısal olmayan verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası farklılığı belirlemek amacıyla Post-Hoc testi olarak Tukey HSD testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Ocak 1997 – Aralık 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı'na maligniteye bağlı ağrı nedeniyle başvuran 1736 hastanın 269'u çalışma dışı bırakılarak toplam 1467 hasta değerlendirilmeye alındı. Olgular; metastazı olmayanlar (Grup I), tek organ metastazı olanlar (Grup II) ve birden fazla organ metastazı olanlar (Grup III) şeklinde 3 gruba ayrıldı. Grupların demografik verileri; yaşları karşılaştırıldığında 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Gruplar, hastaların hastaneye geldikleri andaki VAS değerleri açısından karşılaştırıldığında Grup II'nin ve Grup III'ün VAS değerleri istatistiksel olarak Grup I'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). Grup III'ün VAS değeri istatistiksel olarak Grup II'e göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$), (Tablo 9, Şekil 5).

Tablo 9. Gruplar arası yaş ve ilk VAS değerlerinin dağılımı (ort±SS)

Gruplar	Gel VAS skor	Yaş
Grup I (n:605)	6,0959±0,03	61,3950±1,25
Grup II (n: 576)	7,7639±0,04 ^{a*}	60,3663±0,61
Grup III (n: 286)	8,0245±0,03 ^{a b*}	58,7552±0,86



^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^bGrup II'e göre anlamlı fark vardır, * $p<0.001$.
ge_vas: Hastaneye geliş VAS değeri

Şekil 5. Hastaneye Başvuru Anındaki VAS Değerleri

Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında 3 grupta da erkeklerin oranı kadınlara oranla daha fazlaydı. Gruplar arası cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak 3 grup arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplar arası cinsiyet dağılımı % (n)

Cinsiyet	Grup I (n: 605)		Grup II (n: 576)		Grup III (n: 286)		Toplam (n: 1467)
	Grup içi	Toplam	Grup içi	Toplam	Grup içi	Toplam	
Erkek	% 61,8 (374)	% 25, 5	% 61,8 (356)	% 24,3	% 61,5 (176)	% 12,0	% 61,8 (906)
Kadın	% 32,8 (231)	% 15, 7	% 32,8 (220)	% 15,0	% 38,5 (110)	% 7,5	% 38,2 (561)

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda hastaların tanılara göre dağılımına bakıldığında, olguların %21,1 (310 hasta) oranla birinci sırada akciğer kanseri, %10,7 (157 hasta) oranla ikinci sırada mide kanseri, %8,9 (131 hasta) oranla üçüncü sırada pankreas kanseri ve %7,9 (116 hasta) oranla prostat kanseri dördüncü sırada yer almaktadır. Grup I'deki hastaların tanılara göre dağılımına bakıldığında, olguların %25,8 (156 hasta) oranla birinci sırada akciğer kanseri, %9,9 (60 hasta) oranla ikinci sırada mide kanseri, %8,8 (53 hasta) oranla üçüncü sırada karaciğer-safra yolları kanseri ve %7,1 (43 hasta) oranla pankreas kanseri dördüncü sırada yer almaktadır. Grup II'deki hastaların tanılara göre dağılımına bakıldığında, olguların %17,5 (101 hasta) oranla birinci sırada akciğer kanseri, %12,3 (71 hasta) oranla ikinci sırada prostat kanseri, %11,3 (65 hasta) oranla üçüncü sırada pankreas kanseri ve %11,1 (64 hasta) oranla mide kanseri dördüncü sırada yer almaktadır. Grup III'deki hastaların tanılara göre dağılımına bakıldığında, olguların %18,5 (53 hasta) oranla birinci sırada akciğer kanseri, %11,5 (33 hasta) oranla ikinci sırada mide kanseri, %10,1 (29 hasta) oranla üçüncü sırada meme kanseri ve %8,0 (23 hasta) oranla pankreas kanseri dördüncü sırada yer almaktadır (Tablo 11).

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda DSÖ Basamak Tedavisine göre karşılaştırıldığında Grup II ve Grup III'deki hastalara uygulanan 1. Basamak ve 2. Basamak tedavisi Grup I'deki hastalara göre istatistiksel olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Grup II ve Grup III'deki hastalara uygulanan 3. Basamak, 1. Basamak + MİVAG, 2. Basamak + MİVAG ve 3. Basamak + MİVAG tedavisi Grup I'deki hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Grup III'deki hastalara 1. Basamak ve 2. Basamak tedavisi istatistiksel olarak Grup II'deki hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Grup III'deki hastalara

Tablo 11: Hastaların Tanılara Göre Dağılımı

Primer Malignite	Grup I				Grup II				Grup III				Toplam			
	Hasta sayısı	Grup içi	Grup arası	Toplam	Hasta sayısı	Grup içi	Grup arası	Toplam	Hasta sayısı	Grup içi	Grup arası	Toplam	Hasta sayısı	Grup içi	Grup arası	Toplam
Baş	20	%3,3	%64,5	%1,4	9	%1,6	%29,0	%0,6	2	%0,7	%6,5	%0,1	31	%2,1	%100	%2,1
Boyun	29	%4,8	%59,2	%0,7	10	%1,7	%20,4	%0,7	10	%3,5	%20,4	%0,7	49	%3,3	%100	%3,3
Deri	16	%2,6	%55,2	%1,1	10	%1,7	%34,5	%0,7	3	%1,0	%10,3	%0,2	29	%2,0	%100	%2,0
Özefagus	10	%1,7	%55,6	%0,7	6	%1,0	%33,3	%0,4	2	%0,7	%11,1	%0,1	18	%1,2	%100	%1,2
Mide	60	%9,9	%38,2	%4,1	64	%11,1	%40,8	%4,4	33	%11,5	%21,0	%2,2	157	%10,7	%100	%10,7
KC-SY	53	%8,8	%57,6	%3,6	30	%5,2	%32,6	%2,0	9	%3,1	%9,8	%0,6	92	%6,3	%100	%6,3
Pankreas	43	%7,1	%32,8	%2,9	65	%11,3	%49,6	%4,4	23	%8,0	%17,6	%1,6	131	%8,9	%100	%8,9
Kolon	28	%4,6	%40,0	%1,9	28	%4,9	%40,0	%1,9	14	%4,9	%20,0	%1,0	70	%4,8	%100	%4,8
Rektum	15	%2,5	%35,7	%1,0	13	%2,3	%31,0	%0,9	14	%4,9	%33,3	%1,0	42	%2,9	%100	%2,9
Prostat	28	%4,6	%24,1	%1,9	71	%12,3	%61,2	%4,8	17	%5,9	%14,7	%1,2	116	%7,9	%100	%7,9
Mesane-Testis	20	%3,3	%37,7	%1,4	24	%4,2	%45,3	%1,6	9	%3,1	%17,0	%0,6	53	%3,6	%100	%3,6
Böbrek	5	%0,8	%10,4	%0,3	25	%4,3	%52,1	%1,7	18	%6,3	%37,5	%1,2	48	%3,3	%100	%3,3
U-S-O	21	%3,5	%29,6	%1,4	27	%4,7	%38,0	%1,8	23	%8,0	%32,4	%1,6	71	%4,8	%100	%4,8
Kemik	28	%4,6	%58,3	%1,9	13	%2,3	%27,1	%0,9	7	%2,4	%14,6	%0,5	48	%3,3	%100	%3,3
Meme	29	%4,8	%24,4	%2,0	52	%9,0	%47,3	%3,5	29	%10,1	%26,4	%2,0	110	%7,5	%100	%7,5
Akciğer	156	%25,8	%50,3	%10,6	101	%17,5	%32,6	%6,9	53	%18,5	%17,1	%3,6	310	%21,1	%100	%21,1
Lenf-Lös	36	%6,0	%62,0	%2,5	17	%3,0	%28,8	%1,2	6	%2,1	%10,2	%0,4	59	%4,0	%100	%4,0
Diğer	8	%1,3	%24,2	%0,5	11	%1,9	%33,3	%0,7	14	%4,9	%42,4	%1,0	33	%2,2	%100	%2,2
Toplam	605	%100	%41,2	%41,2	576	%100	%39,3	%39,3	286	%100	%19,5	%19,5	1467	%100	%100	%100

KC: Karaciğer, SY: Safra Yolları, U-S-O: Uterus-Serviks-Over, Lenf-Lös: Lenfoma-Lösemi.

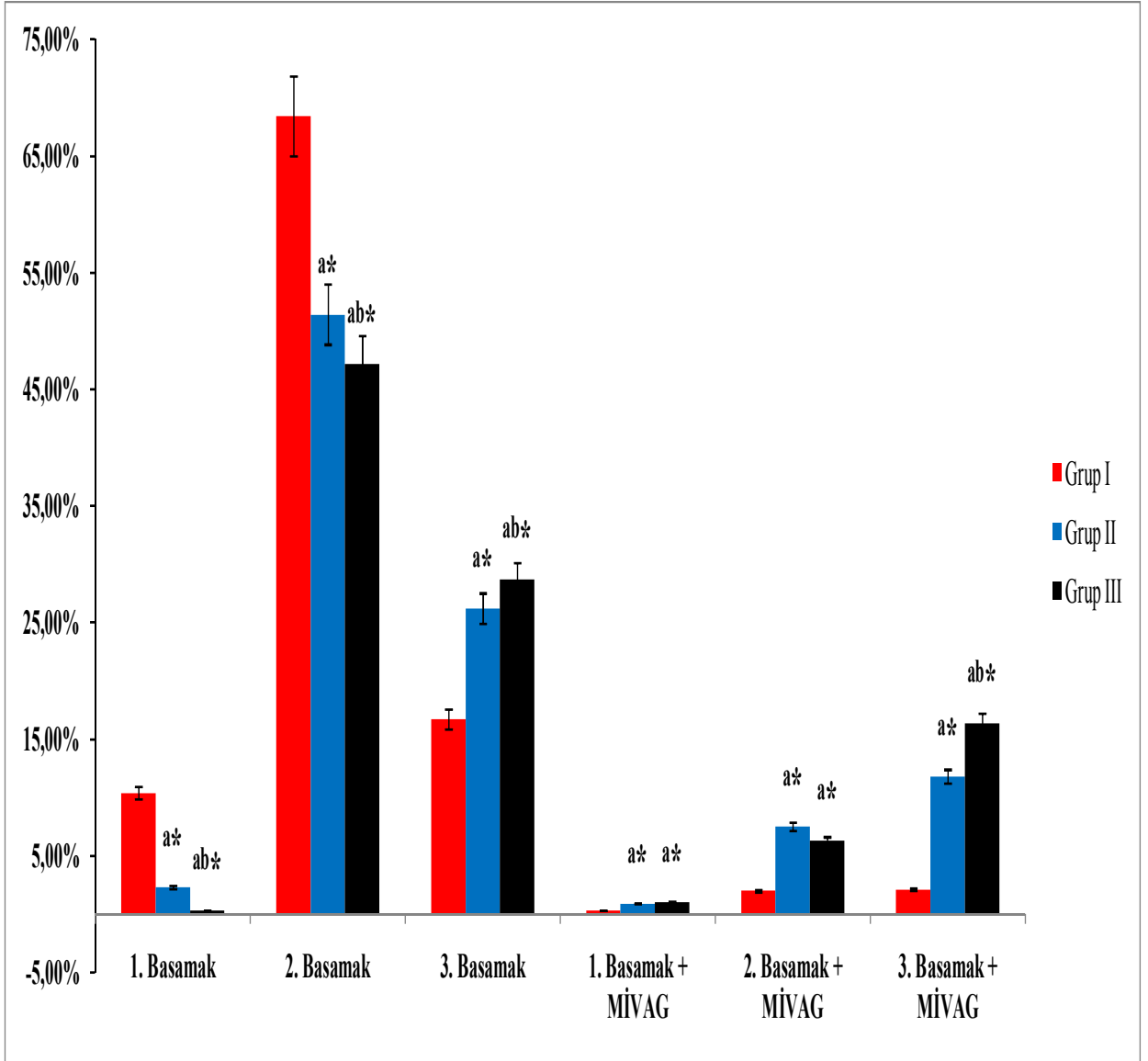
uygulanan 3. Basamak ve 3. Basamak + MİVAG tedavisi istatistiksel olarak Grup II'deki hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo 12, Şekil 6).

Tablo 12. DSÖ Basamak Tedavisinin Gruplar Arası Dağılımı

DSÖ Basamak Tedavisi	Grup I (n:605)		Grup II (n:576)		Grup III (n:286)		Toplam (n: 1467)	
	Hasta sayısı	Grup içi	Hasta sayısı	Grup içi	Hasta sayısı	Grup içi	Hasta sayısı	Grup içi
1. Basamak	63	%10,4	13	%2,3 ^{a*}	1	%0,3 ^{ab*}	77	%5,2
2. Basamak	414	%68,4	295	%51,4 ^{a*}	135	%47,2 ^{ab*}	844	%57,6
3. Basamak	101	%16,7	151	%26,2 ^{a*}	82	%28,7 ^{ab*}	334	%22,8
1. Basamak + MİVAG	2	%0,3	5	%0,9 ^{a*}	3	%1,0 ^{a*}	10	%0,7
2. Basamak + MİVAG	12	%2,0	44	%7,5 ^{a*}	18	%6,3 ^{a*}	74	%5,0
3. Basamak + MİVAG	13	%2,1	68	%11,8 ^{a*}	47	%16,4 ^{ab*}	128	%8,7
Toplam	605	%100	576	%100	286	%100	1467	%100

MİVAG (Minimal İnvaziv Analjezik Girişim), ^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'e göre anlamlı fark vardır, * $p<0.001$.

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda hastalarda kullanılan ilaçların dağılımına göre karşılaştırıldığında Grup II ve Grup III'de sadece non-opioid ile tedavi edilen hasta oranı istatistiksel olarak Grup I'e göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Grup III'de sadece non-opioid ile tedavi edilen hasta oranı istatistiksel olarak Grup II'e göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Yapılan analiz sonucunda Grup II ve Grup III'de zayıf opioidlerle tedavi edilen hasta oranı istatistiksel olarak Grup I'e göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Grup III'de zayıf opioidlerle tedavi edilen hasta oranı istatistiksel olarak Grup II'e göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.001$). Yapılan analiz sonucunda Grup II ve Grup III'de kuvvetli opioidlerle tedavi edilen hasta oranı istatistiksel olarak Grup I'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Grup III'de kuvvetli opioidlerle tedavi edilen hasta oranı istatistiksel olarak Grup II'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$), (Tablo 13, Şekil 7).

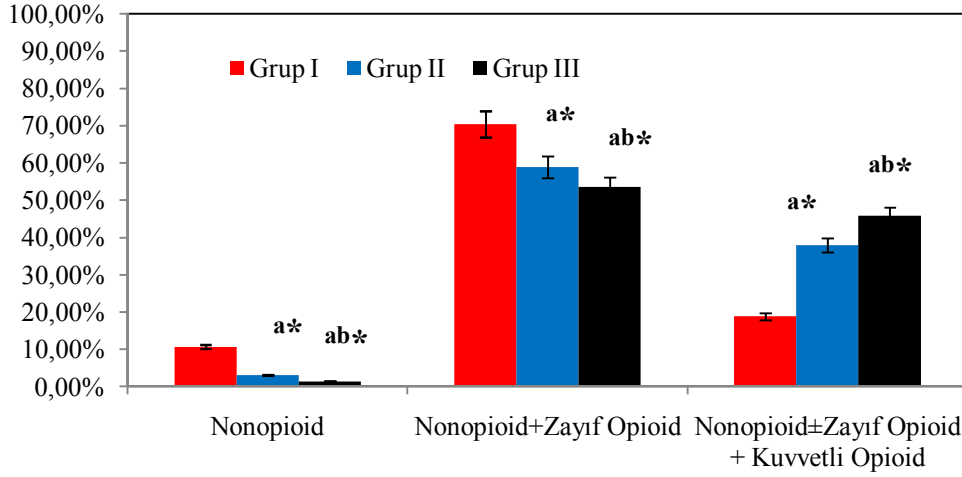


MİVAG (Minimal İnvaziv Analjezik Girişim), ^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'e göre anlamlı fark vardır, *p<0.001.

Şekil 6. DSÖ Basamak Tedavisinin Dağılımı

Tablo 13. Kullanılan İlaçların Dağılımı % (n)

İlaçlar	Grup I (n:605)	Grup II (n:576)	Grup III (n:286)
Nonopioid	% 10,7 (65)	% 3,1 (18) ^{a*}	% 1,4 (4) ^{ab*}
Nonopioid+Zayıf Opioid	% 70,4 (426)	% 58,9 (339) ^{a*}	% 53,5 (153) ^{ab*}
Nonopioid±Zayıf Opioid + Kuvvetli Opioid	% 18,8 (114)	% 38,0 (219) ^{a*}	% 45,1 (129) ^{ab*}



^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'e göre anlamlı fark vardır, * p<0.001

Şekil 7. Kullanılan İlaçların Dağılımı

Değerlendirilen 1467 hasta içinde opioid kullanılan 1380 hastada, opioid kullanımına bağlı görülen yan etkilerden en sık olanı % 12,9 (178 hasta) oran ile kabızlık oldu. Bunu sırasıyla % 12,6 (173 hasta) ile bulantı-kusma, % 4,4 (61 hasta) oranla kaşıntı, %0,9 (12 hasta) oranla idrar retansiyonu, % 0,6 (8 hasta) oranla sedasyon ve %0,2 (3 hasta) oranla solunum depresyonu izlendi (Tablo 14).

Tablo 14. Opioid Kullanımına Bağlı Yan Etki Görülme Sıklığı % (n)

Yan Etki	Hasta sayısı (n:1380)
Kabızlık	% 12,9 (178)
Bulantı - Kusma	% 12,5 (173)
Kaşıntı	% 4,4 (61)
İdrar retansiyonu	% 0,9 (12)
Sedasyon	% 0,6 (8)
Solunum depresyonu	% 0,2 (3)

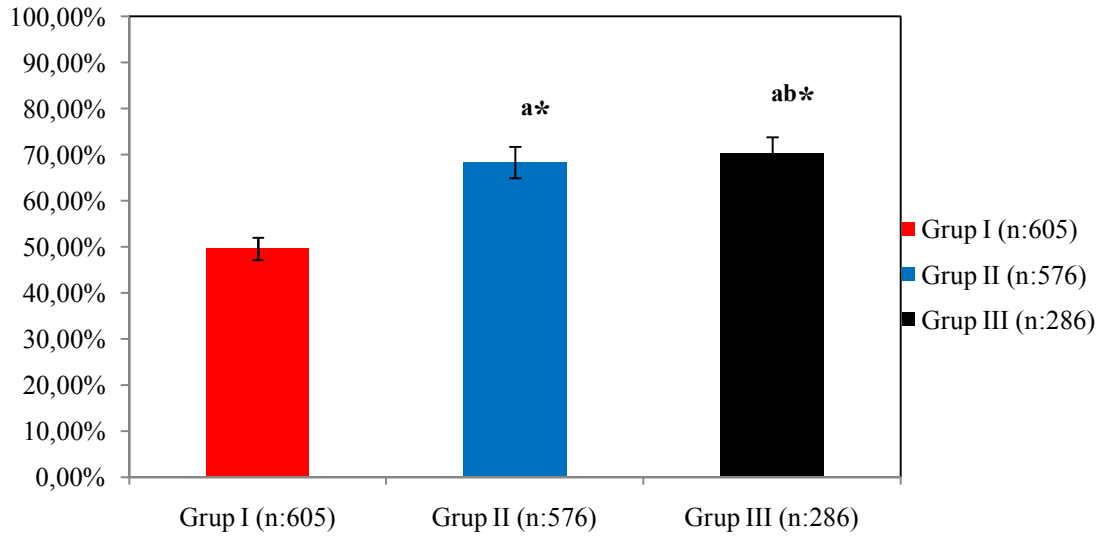
Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar adjuvan ilaç olarak antidepresan kullanım oranına göre karşılaştırıldığında, Grup II ve Grup III'de antidepresan kullanım oranı istatistiksel olarak Grup I'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Grup III'de antidepresan kullanım oranı istatistiksel olarak Grup II'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$), (Tablo 15, Şekil 8).

Tablo 15. Adjuvan İlaç Olarak Antidepresan Kullanımı

Gruplar	Hasta sayısı	Grup içi	Toplam
Grup I (n:605)	300	% 49,6	% 20,4
Grup II (n:576)	394	% 68,4 ^{a*}	% 26,4
Grup III (n:286)	201	% 70,3 ^{ab*}	% 13,7
Toplam (n:1467)	895	% 61,0	% 61,0

^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'e göre anlamlı fark vardır, * $p<0.001$

Antidepresan



^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'e göre anlamlı fark vardır, * $p<0.001$

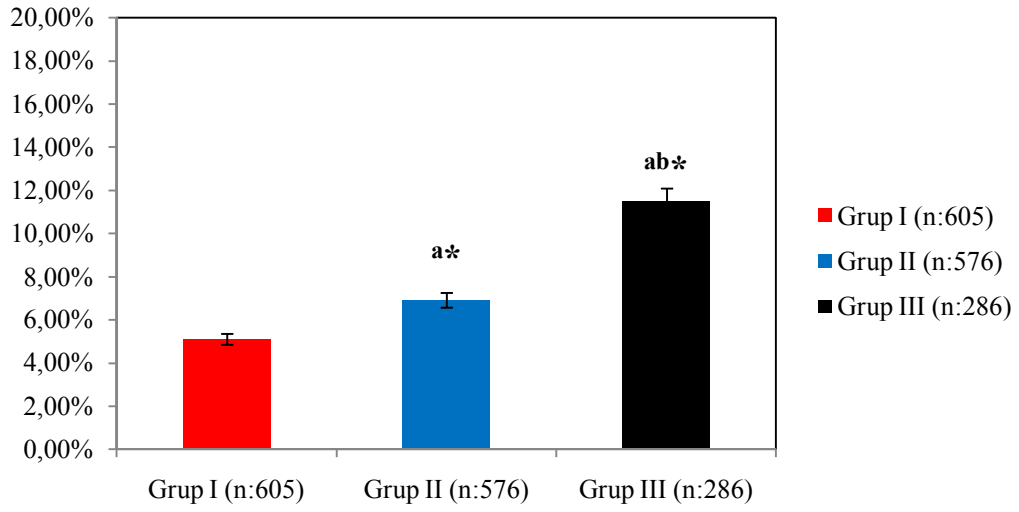
Şekil 8. Adjuvan İlaç Olarak Antidepresan Kullanımı

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar adjuvan ilaç olarak kortikosteroid kullanım oranına göre karşılaştırıldığında, Grup II ve Grup III'de kortikosteroid kullanım oranı Grup I'e göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Grup III'de antidepresan kullanım oranı istatistiksel olarak Grup II'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.01$), (Tablo 16, Şekil 9).

Tablo 16. Adjuvan İlaç Olarak Kortikosteroid Kullanımı

Gruplar	Hasta sayısı	Grup içi	Toplam
Grup I (n:605)	31	% 5,1	%2,1
Grup II (n:576)	40	% 6,9 ^{a*}	% 2,7
Grup III (n:286)	33	% 11,5 ^{ab*}	% 2,2
Toplam (n:1467)	104	% 7,1	% 7,1

Kortikosteroid



^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'e göre anlamlı fark vardır, * p<0.01

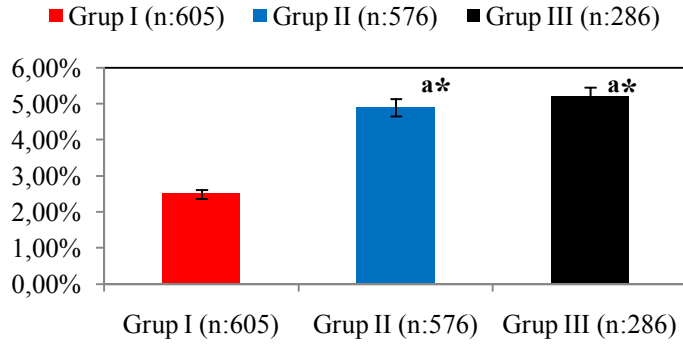
Şekil 9. Adjuvan İlaç Olarak Kortikosteroid Kullanımı

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar adjuvan ilaç olarak antikonvülzan kullanım oranına göre karşılaştırıldığında, Grup II ve Grup III'de antikonvülzan kullanım oranı istatistiksel olarak Grup I'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.05), (Tablo 17, Şekil 10).

Tablo 17. Adjuvan İlaç Olarak Antikonvülzan Kullanımı

Gruplar	Hasta sayısı	Grup içi	Grup arası	Toplam
Grup I (n:605)	15	% 2,5	%25,9	% 1,0
Grup II (n:576)	28	% 4,9 ^{a*}	% 48,3	% 1,9
Grup III (n:286)	15	% 5,2 ^{a*}	% 25,9	% 1,0
Toplam (n:1467)	58	% 4,0	% 100	% 4,0

Antikonvülzan



^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, * p<0.05

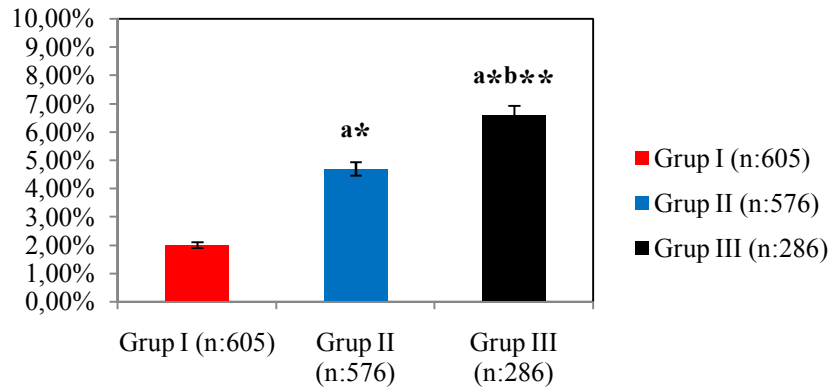
Şekil 10. Adjuvan İlaç Olarak Antikonvülzan Kullanımı

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar adjuvan ilaç olarak nöroleptik kullanım oranına göre karşılaştırıldığında, Grup II ve Grup III'de nöroleptik kullanım oranı Grup I'e göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p<0.001). Grup III'de nöroleptik kullanım oranı istatistiksel olarak Grup II'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.01), (Tablo 18, Şekil 11).

Tablo 18. Adjuvan İlaç Olarak Nöroleptik Kullanımı

Gruplar	Hasta sayısı	Grup içi	Toplam
Grup I (n:605)	12	% 2,0	% 0,8
Grup II (n:576)	27	% 4,7 ^{a*}	% 1,8
Grup III (n:286)	19	% 6,6 ^{a*b**}	% 1,3
Toplam (n:1467)	58	% 4,0	% 4,0

Nöroleptik



^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'e göre anlamlı fark vardır, * p<0.001, ** p<0.01

Şekil 11. Adjuvan İlaç Olarak Nöroleptik Kullanımı

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar adjuvan ilaç olarak benzodiazepin kullanım oranına göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$), onun içinde sonuç şekil olarak verilmedi (Tablo 19).

Tablo 19. Adjuvan İlaç Olarak Benzodiazepin Kullanımı

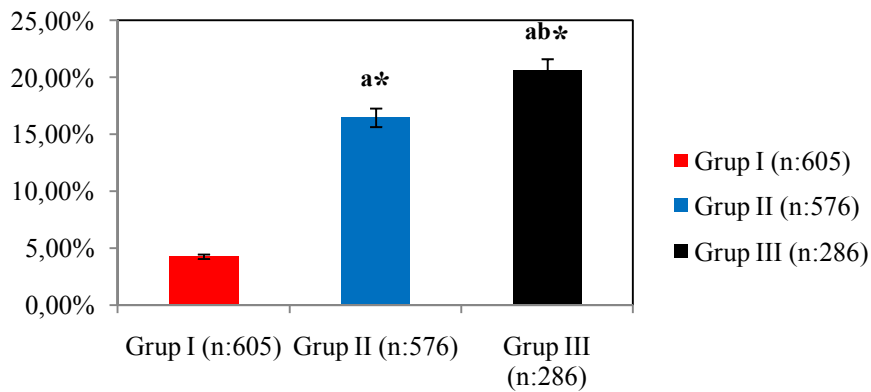
Gruplar	Hasta sayısı	Grup içi	Toplam
Grup I (n:605)	12	% 2,0	% 0,8
Grup II (n:576)	6	% 1,0	% 0,4
Grup III (n:286)	5	% 1,7	% 0,3
Toplam (n:1467)	23	% 1,6	% 1,6

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar adjuvan ilaç olarak lokal anestezi kullanım oranına göre karşılaştırıldığında, Grup II ve Grup III'de lokal anestezi kullanım oranı Grup I'e göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Grup III'de lokal anestezi kullanım oranı istatistiksel olarak Grup II'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$), (Tablo 20, Şekil 12).

Tablo 20. Adjuvan İlaç Olarak Lokal Anestezi Kullanımı

Gruplar	Hasta sayısı	Grup içi	Toplam
Grup I (n:605)	26	% 4,3	% 1,8
Grup II (n:576)	95	% 16,5 ^{a*}	% 6,5
Grup III (n:286)	59	% 20,6 ^{ab*}	% 4,0
Toplam (n:1467)	180	% 12,3	% 12,3

Lokal Anestezi



^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'e göre anlamlı fark vardır, * $p<0.001$

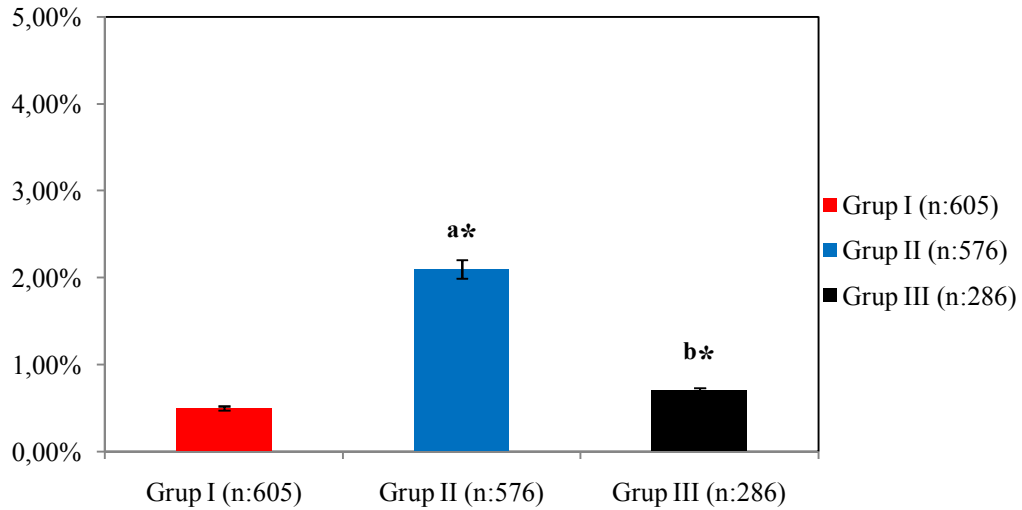
Şekil 12. Adjuvan İlaç Olarak Lokal Anestezi Kullanımı

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar adjuvan ilaç olarak bifosfonat kullanım oranına göre karşılaştırıldığında, Grup II’de bifosfonat kullanım oranı istatistiksel olarak Grup I’e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.05$). Grup III’de bifosfonat kullanım oranı istatistiksel olarak Grup II’e göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.05$), (Tablo 21, Şekil 13).

Tablo 21. Adjuvan İlaç Olarak Bifosfonat Kullanımı

Gruplar	Hasta sayısı	Grup içi	Toplam
Grup I (n:605)	3	% 0,5	% 0,2
Grup II (n:576)	12	% 2,1 ^{a*}	% 0,8
Grup III (n:286)	2	% 0,7 ^{b*}	% 0,1
Toplam (n:1467)	17	% 1,2	% 1,2

Bifosfonat



^a Grup I’e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II’e göre anlamlı fark vardır, * $p<0.05$

Şekil 13. Adjuvan İlaç Olarak Bifosfonat Kullanımı

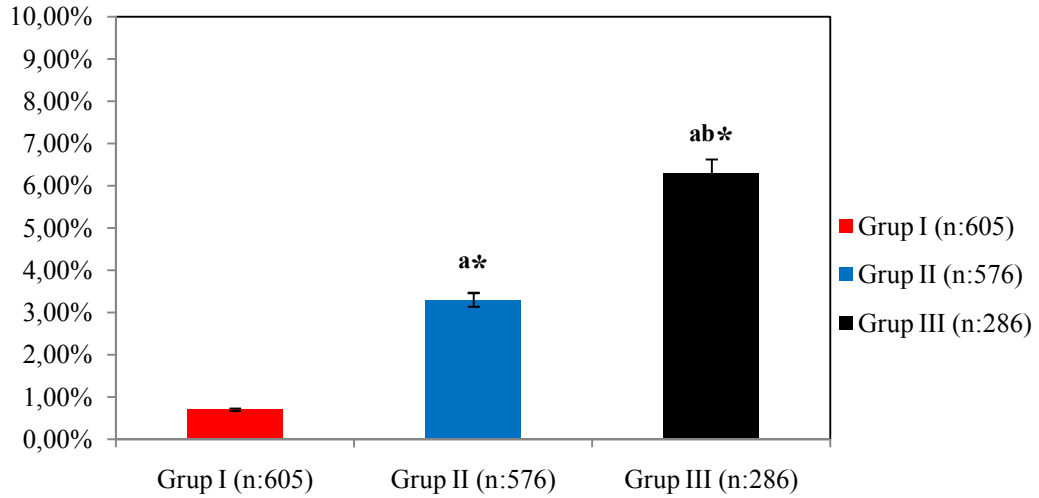
Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar adjuvan ilaç olarak kalsitonin kullanım oranına göre karşılaştırıldığında, Grup II ve Grup III’de kalsitonin kullanım oranı istatistiksel olarak Grup I’e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Grup III’de kalsitonin kullanım oranı istatistiksel olarak Grup II’e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$), (Tablo 22, Şekil 14).

Tablo 22. Adjuvan İlaç Olarak Kalsitonin Kullanımı

Gruplar	Hasta sayısı	Grup içi	Toplam
Grup I (n:605)	4	% 0,7	% 0,3
Grup II (n:576)	19	% 3,3 ^{a*}	% 1,3
Grup III (n:286)	18	% 6,3 ^{ab*}	% 1,2
Toplam (n:1467)	41	% 2,8	% 2,8

^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'e göre anlamlı fark vardır, * p<0.001

Kalsitonin



^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'e göre anlamlı fark vardır, * p<0.001

Şekil 14. Adjuvan İlaç Olarak Kalsitonin Kullanımı

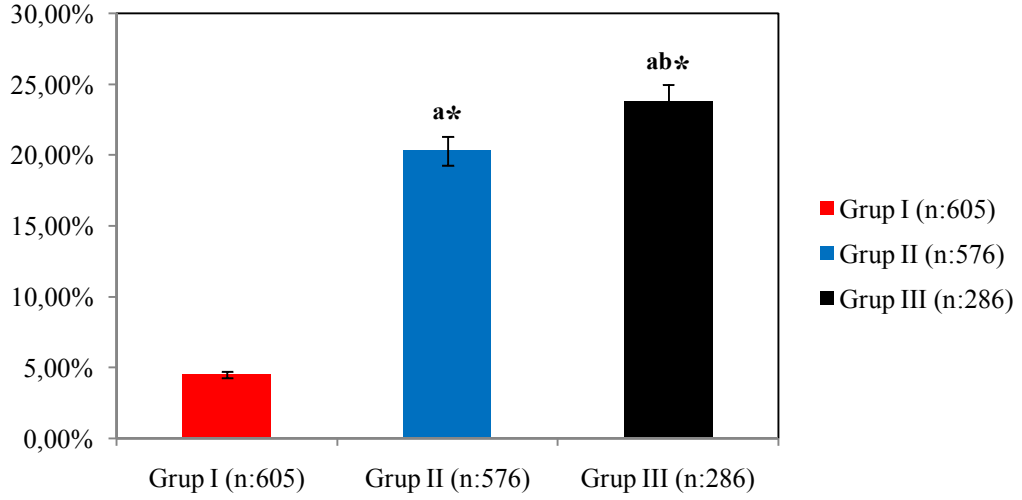
Yapılan istatistiksel analiz sonucunda gruplar MİVAG uygulanmasına göre karşılaştırıldığında, Grup II ve Grup III'de MİVAG uygulanma oranı istatistiksel olarak Grup I'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.001). Grup III'de MİVAG uygulanma oranı istatistiksel olarak Grup II'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.001), (Tablo 23, Şekil 15).

Tablo 23. Minimal İnvaziv Analjezik Girişim

Gruplar	Hasta sayısı	Grup içi	Toplam
Grup I (n:605)	27	% 4,5	% 1,8
Grup II (n:576)	117	% 20,3 ^{a*}	% 8,0
Grup III (n:286)	68	% 23,8 ^{ab*}	% 4,6
Toplam (n:1467)	212	% 14,5	% 14,5

^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'e göre anlamlı fark vardır, * p<0.001

MİVAG



MİVAG: Minimal İnvaziv Analjezik Girişim

^a Grup I'e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'e göre anlamlı fark vardır, * p<0.001

Şekil 15. Minimal İnvaziv Analjezik Girişim

Çalışmadaki hastaların % 14,5 (212)'ine MİVAG uygulanarak ağrı tedavisi sağlandı. Uygulanan MİVAG'lerin dağılımı tablo 24'te gösterildi.

Tablo 24. Minimal İnvaziv Analjezik Girişimlerin Dağılımı % (n)

Uygulanan Girişim	Hasta Sayısı
Kaudal Epidural Diferansiyel Blok	% 1,1 (16)
Geçici Epidural Kateter Uygulaması	% 4,8 (70)
Geçici ve Kalıcı Epidural Kateter Uygulaması	% 6,3 (93)
Çölyak Pleksus Blokajı	% 1,2 (17)
Splanknik Sinir Blokajı	%0,1 (2)
Hipogastrik Pleksus Blokajı	%0,1 (2)
İmpar Ganglion Blokajı	%0,1(2)
Somatik Yapıların Sempatik Blokajı	%0,3 (4)
Diğer	%0,4 (6)
Toplam	% 14,5 (212)

Yapılan istatistiksel analiz sonucunda yapılan MİVAG'ın türüne göre gruplar arasında karşılaştırıldığında, Grup II ve Grup III'de kaudal epidural differansiyel blok uygulama, geçici epidural kateter takılma, geçici epidural kateter sonrası kalıcı epidural port kateter takılma ve çölyak pleksusu bloğu uygulama oranı Grup I'e göre istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p<0.001).

Tablo 25. Minimal İnvaziv Analjezik Girişimlerin Gruplar Arası Dağılımı

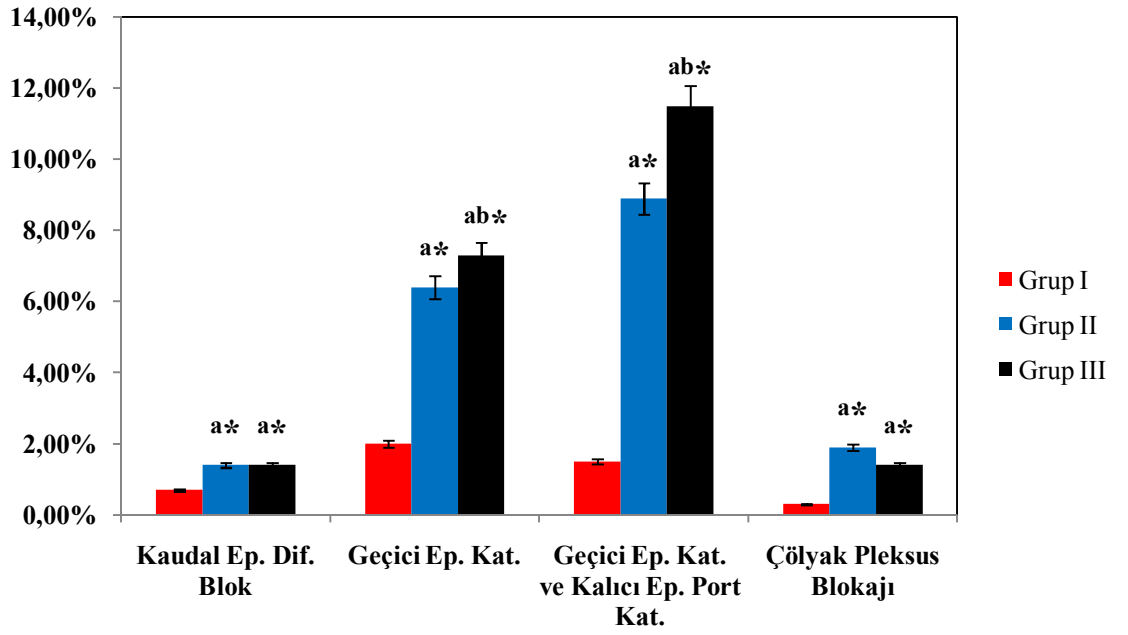
Primer Malignite	Grup I			Grup II			Grup III			Toplam		
	Hasta sayısı	Grup içi	Toplam	Hasta sayısı	Grup içi	Toplam	Hasta sayısı	Grup içi	Toplam	Hasta sayısı	Grup içi	Toplam
Kaudal Ep. Dif. Blok	4	% 0,7	% 0,3	8	% 1,4 ^{a*}	%0,6	4	% 1,4 ^{a*}	% 0,3	16	%1,1	%1,1
Geçici Ep. Kat.	12	% 2,0	% 0,8	37	% 6,4 ^{a*}	%0,7	21	%7,3 ^{ab*}	% 1,4	70	%4,8	%4,8
Geçici Ep. Kat. ve Kalıcı Ep. Port Kat.	9	% 1,5	% 0,6	51	% 8,9 ^{a*}	%0,7	33	%11,5 ^{ab*}	% 2,2	93	%6,3	%6,3
Çölyak Pleksus Blokajı	2	% 0,3	% 0,1	11	% 1,9 ^{a*}	%0,4	4	% 1,4 ^{a*}	% 0,3	17	%1,2	%1,2
Splanknik Sinir Blokajı	0	% 0,0	% 0,0	0	% 0,0	%4,4	2	% 0,7	% 0,1	2	%0,1	%0,1
Hipogastrik Pleksus Blokajı	0	% 0,0	% 0,0	2	% 0,3	%2,0	0	% 0,0	% 0,0	2	%0,1	%0,1
İmpar Ganglion Blokajı	0	% 0,0	% 0,0	2	% 0,3	%4,4	0	% 0,0	% 0,0	2	%0,1	%0,1
Somatik Yapıların Semp. Blokajı	0	% 0,0	% 0,0	3	% 0,5	%1,9	1	% 0,3	% 0,1	4	%0,3	%0,3
Diğer	0	% 0,0	% 0,0	3	% 0,5	%0,9	3	% 1,0	% 0,2	6	%0,4	%0,4
Toplam	27	% 4,5	% 1,8	117	%20,3	%7,8	68	%24,1	% 4,7	212	%14,5	%14,5

Ep. Dif.: Epidural Differansiyel

Ep. Kat.: Epidural Kateter

Semp.: Sempatik

^a Grup I' e göre anlamlı fark vardır, ^b Grup II' ye göre anlamlı fark vardır, *p<0.001



Ep. Dif.: Epidural Diferansiyel

Ep. Kat.: Epidural Kateter

Semp.: Sempatik

^a Grup I'egöre anlamlı fark vardır, ^b Grup II'ye göre anlamlı fark vardır, *p<0.001

Şekil 16. Minimal İnvaziv Analjezik Girişimlerin Gruplar Arası Dağılımı

Grup III'de geçici epidural kateter takılma, geçici epidural kateter sonrası kalıcı epidural port kateter takılma oranı istatistiksel olarak Grup II'e göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0.001), (Tablo 25, Şekil 16). Çalışmaya alınan kanser hastalarına yapılan splanknik blok, superior hipogastrik blok, impar ganglion bloğu, somatik yapıların sempatik bloğu ve diğer minimal invaziv analjezik girişimlerin sayıları az olduğundan gruplar arası karşılaştırmaları dikkate alınmadı. Diğer bloklar arasında stellat ganglion bloğu, hipofiz ablasyonu, trigeminal sinir bloğu, femoral-siyatik blok ve interkostal bloklar yer almaktadır.

4. TARTIŞMA

Kanser ağrısı evrensel bir tıp sorunudur. Dünyada 25 milyon kanserli hasta olduğu hesaplanmakta, her yıl dünyada 13 milyon yeni kişi kansere yakalanmakta ve 7.5 milyon kişi yaşamını yitirmektedir. Türkiye’de her yıl 150 bin yeni kanser hastası görülebileceği hesaplanmıştır (12). Kanserde ağrı önemli bir semptom olarak karşımıza çıkmakta ve görülme sıklığı metastazlı hastalarda % 30, ileri dönemdeki hastalarda % 80 olmak üzere belirtilmektedir. Bu oran terminal dönemde % 90’a kadar ulaşmaktadır. DSÖ tarafından 1985 yılında şiddetli kanser ağrısı çeken yaklaşık 3.3 milyon hasta bulunduğunu ve bunların 2.5 milyonunun yeterli ağrı tedavisi görmediği bildirilmiştir. Eğer aynı oranla devam edecek olursa, 2015 yılında yeterli ağrı tedavisi uygulanmayan kanserli hasta sayısının 4.5 milyon olacağı düşünülmektedir (6,110).

Kanser ağrısı olan hastaların büyük çoğunluğu, DSÖ analjezi basamak tedavisine dayalı multidisipliner yaklaşım kullanılarak, oral alınan parasetamol veya NSAİİ’ler, kodein ve morfin gibi opioidlerle kontrol altına alınabilir. Bu tedavilerin etkisiz olduğu hastalarda alternatif tedavi yöntemleri için endikasyonlar özel merkezlerde, deneyimli hekimler tarafından yerine getirilmelidir. Kanser hastalarında ağrının en iyi yönetimi sadece sürekli eğitim bunun yanısıra hekim, hasta ve aile arasında saygılı işbirliği ile mümkündür (111).

Çalışmamızda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı’nda Ocak 1997- Aralık 2010 tarihleri arasında kansere bağlı ağrı nedeniyle takip ve tedavi edilen onkoloji hastalarına uygulanan ağrı tedavi yöntemlerini retrospektif olarak değerlendirdik ve metastaz varlığının ağrı tedavisine etkisini araştırdık.

Çalışmaya alınan 1467 hasta; metastazı olmayanlar, tek organ metastazı olanlar ve birden fazla organ metastazı olanlar şekilde üç gruba ayrıldı. Gruplardaki hasta sayısı, yaşlarının ortalaması, cinsiyetleri, tanıları ve başvuru esnasındaki VAS değerleri değerlendirmeye alındı. Metastaz varlığının; VAS değerleri üzerine etkisini, basamak tedavisindeki hasta oranlarına, kullanılan non-opioid, zayıf opioid, kuvvetli opioid, adjuvan ilaçların ve kullanılan minimal invaziv girişimsel analjezik tekniklerin oranlarına etkisi incelendi.

Çalışmaya katılan hasta sayısı 1467 oldu. Metastazı olmayan grupta (Grup I) 605 (% 41.2) hasta, tek organ metastazı olan grupta (Grup II) 576 (% 39.3) hasta ve birden fazla organ metastazı olan gruptaki (Grup III) hasta sayısı 286 (% 19.5) olarak bulunmuştur.

Ventafridda ve ark. (61) 1219 kanserli hastada, Karlı ve ark. (112) 133 kanser ağrısı olan hastada ve Orhan ve ark. (111) 475 kanser ağrısı olan hastada yaptıkları benzer çalışmalarda yaş ortalamalarını sırasıyla 57.5 ± 8.4 , 57 ± 15.8 ve 55.9 ± 15.4 olduğunu bildirmişlerdir.

Hastaların yaş ortalamalarının gruplara göre dağılımı; metastazı olmayan grupta 61.40 ± 1.25 , tek organ metastazı olan grupta yaş 60.37 ± 0.61 ve birden fazla organ metastazı olan grupta 58.76 ± 0.86 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, istatistiksel olarak yaş ortalaması bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması, farklı ülke ve bölgelerde yapılmış diğer çalışmalardaki yaş ortalaması ile benzerlik göstermektedir.

Kanser ağrısı nosiseptif veya nöropatik mekanizmalarla ortaya çıkabilir ve ciddi kanser ağrısı sendromu şeklinde görülebilir. Hastalarda organik patolojiyle açıklanamayan idyopatik ağrı da olabilir. Psikolojik ve davranış bozuklukları ile psikiyatrik gelişim gösterebilir. Ayrıca tümör metastazına ve kanser tedavisine bağlı olarak önceden var olan kronik ağrı sorunu ile kanser ağrısı ortaya çıkabilir (2,3). Metastazı olan bireylerde tutulum bölgelerinin artması, metastazlara bağlı nörolojik bozukluklar, vertebra kırıkları gibi komplikasyonların görülmesi bireylerde yaygın ağrı sendromuna, ayrıca ağrı şiddetinin artmasına neden olmaktadır (4).

Afşar ve ark. (113) 112 kanser hastasında ağrı ve ağrı ile başetme yöntemlerini değerlendirmiş ve hastaların % 47.9'unda metastaz olduğu ve metastazı olan olgularda VAS değerlerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda organ metastazı olmayan grup, tek organ metastazı olan grup ve birden fazla organ metastazı olan grubun hastaneye geliş anındaki VAS değerleri sırasıyla 6.0959 ± 0.03 , 7.7639 ± 0.04 ve 8.0245 ± 0.03 bulunmuştur. Gruplar arası karşılaştırma sonucunda tek organ metastazı olan ve birden fazla organ metastazı olan grubun hastaneye geliş anındaki VAS değerleri organ metastazı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Birden fazla organ

metastazı olan grubun hastaneye geliş anındaki VAS değerleri ise tek organ metastazı olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Avşar ve ark. (113) yaptığı çalışmada hastaların VAS değerleri karşılaştırıldığında olgular organ metastazı var veya yok olarak gruplandırılmıştır. Çalışmamızdaki olguların VAS değerleri karşılaştırıldığında organ metastazının olmaması, tek organ metastazın olması ve birden fazla organ metastazın varlığı dikkate alındığında ve sonuç bu çalışmanın sonucuyla benzerlik gösterdi. Metastaz varlığı ve metastazın artmasının ağrı şiddetini arttırdığı kanısındayız.

Ventafriida ve ark. (61), Orhan ve ark. (111) ve Karslı ve ark.'nın (112) kanserli hastalarda yaptıkları benzer çalışmalarda kanser ağrısı olan hastaların erkek / kadın oranlarını sırasıyla % 62 / % 38, % 62.5 / % 37.5 ve % 60.2/% 39.8 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da hastaların çoğunluğunu erkekler oluşturdu. Organ metastazı olmayan grupta erkek / kadın oranı % 61.8 (374 hasta) / % 32.8 (231 hasta), tek organ metastazı olan grupta erkek / kadın oranı % 61.8 (356 hasta) / % 32.8 (220 hasta) ve birden fazla organ metastazı olan grubun erkek / kadın oranı %61.5 (176 hasta) / % 38.5 (110 hasta) bulunmuştur. Tüm çalışmadaki hastaların erkek / kadın oranı % 61.8 (906 hasta) / % 38.2 (561 hasta) bulunmuştur. Her üç grup arasında erkek / kadın oranları arasında anlamlı farklılık yoktu. Veriler diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Ventafriida ve ark. (61) kanser ağrısı olan 1219 hastada yaptıkları çalışmada, olgularda % 23.3 (286 hasta) oranla akciğer kanseri birinci sırada, % 19.6 (241 hasta) oranla ikinci sırada baş-boyun kanserleri, % 16.7 (206 hasta) oranla üçüncü sırada meme kanseri ve % 10.0 (122 hasta) oranla dördüncü sırada kolon-rektum kanserinin yer aldığını bildirmişlerdir.

Orhan ve ark. (111) kanser ağrısı olan 475 hastada yaptıkları çalışmada, olgularda % 19.36 (92 hasta) oranla akciğer kanseri birinci sırada, % 10.0 (48 hasta) oranla ikinci sırada uterus-serviks-over kanserleri, % 9.05 (43 hasta) oranla üçüncü sırada kolon kanseri, % 0.84 (42 hasta) oranla dördüncü sırada mide kanseri ve % 8.21 (39 hasta) oranla beşinci sırada pankreas kanserinin yer aldığını bildirmişlerdir.

Karslı ve ark. (112) kanser ağrısı olan 133 hastada yaptıkları çalışmada, olgularda % 21 (28 hasta) oranla akciğer kanseri birinci sırada, % 17.4 (23 hasta)

oranla ikinci sırada prostat kanseri, % 13.6 (18 hasta) oranla üçüncü sırada kolon-rektum kanseri ve % 10.5 (14 hasta) oranla dördüncü sırada meme kanserinin yer aldığını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda yapılan istatistiksel değerlendirme sonucunda hastaların tanılara göre dağılımına bakıldığında, olguların %21.1 (310 hasta) oranla birinci sırada akciğer kanseri, %10.7 (157 hasta) oranla ikinci sırada mide kanseri, %8.9 (130 hasta) oranla üçüncü sırada pankreas kanseri ve %7.9 (10 hasta) oranla prostat kanseri dördüncü sırada yer almaktadır. Metastazı olmayan gruptaki hastaların tanılara göre dağılımına bakıldığında, olguların %25.8 (156 hasta) oranla birinci sırada akciğer kanseri, %9.9 (60 hasta) oranla ikinci sırada mide kanseri, %8.8 (53 hasta) oranla üçüncü sırada karaciğer-safra yolları kanseri ve %7.1 (43 hasta) oranla pankreas kanseri dördüncü sırada yer almaktadır. Tek organ metastazı olan gruptaki hastaların tanılara göre dağılımına bakıldığında, olguların %17.5 (101 hasta) oranla birinci sırada akciğer kanseri, %12.3 (71 hasta) oranla ikinci sırada prostat kanseri, %11.3 (65 hasta) oranla üçüncü sırada pankreas kanseri ve %11.1 (64 hasta) oranla mide kanseri dördüncü sırada yer almaktadır. Birden fazla organ metastazı olan gruptaki hastaların tanılara göre dağılımına bakıldığında, olguların %18.5 (53 hasta) oranla birinci sırada akciğer kanseri, %11.5 (33 hasta) oranla ikinci sırada mide kanseri, %10.1 (29 hasta) oranla üçüncü sırada meme kanseri ve %8.0 (23 hasta) oranla pankreas kanseri dördüncü sırada yer almaktadır.

Dünyada en sık görülen kanser türü akciğer kanseridir (12). Çalışmamızda birinci sırada yer alan kanser türü akciğer kanseri olmuştur. Bu sonuç diğer çalışmaların sonucu ile benzerlik göstermektedir.

Hastaların basamak tedavisine göre dağılımı, Zech ve ark. (20) 2117 kanser ağrısı olan hastanın retrospektif değerlendirilmesinde, birinci basamakta %11.1, ikinci basamakta %31.1 ve üçüncü basamakta tedavi edilen hasta oranı %49 olduğunu bildirmişlerdir.

Orhan ve ark. (111) kanser hastalarında DSÖ analjezik basamak tedavisine göre ağrı tedavisi çalışmalarında, tedavi edilen hastaların basamak tedavisine göre dağılımı, birinci basamakta %11.7, ikinci basamakta %73.79 ve üçüncü basamakta tedavi edilen hasta oranı %14.42 olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda olguların % 5.2 (77 hasta) oranında birinci basamakta tedavi edildiği görülmektedir. Birinci basamakta tedavi edilen hastaların grup içi dağılımı ise, organ metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla % 10.4 (63 hasta), % 2.3 (13 hasta) ve % 0.3 (1 hasta) oranlarında bulunmuştur. Tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta birinci basamakta tedavi edilen hasta oranı organ metastazı olmayan gruba göre düşük bulunmuştur. Birden fazla organ metastazı olan grupta birinci basamakta tedavi edilen hasta oranı tek organ metastazı olan gruba göre düşük bulunmuştur. Kansere ağrısı olan hastalarda organ metastazı arttıkça DSÖ basamak tedavisine göre sadece birinci basamakla tedavi edebilme şansı azalmıştır.

Çalışmamızda olgular % 57.6 (844 hasta) oranında ikinci basamakta tedavi edilmiştir. İkinci basamakta tedavi edilen hastaların grup içi dağılımı ise, organ metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla % 68.4 (414 hasta), % 51.4 (295 hasta) ve % 47.2 (135 hasta) oranlarında bulunmuştur. Tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta ikinci basamakta tedavi edilen hasta oranı organ metastazı olmayan gruba göre düşük bulunmuştur. Birden fazla organ metastazı olan grupta ikinci basamakta tedavi edilen hasta oranı tek organ metastazı olan gruba göre düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda olgular % 22.8 (334 hasta) oranında üçüncü basamakta tedavi edildi. Üçüncü basamakta tedavi edilen hastaların grup içi dağılımı ise, organ metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla % 16.4 (101 hasta), % 26.2 (151 hasta) ve % 28.7 (82 hasta) oranlarında bulunmuştur. Tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta üçüncü basamakta tedavi edilen hasta oranı organ metastazı olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur. Birden fazla organ metastazı olan grupta ikinci basamakta tedavi edilen hasta oranı tek organ metastazı olan gruba göre yüksek bulunmuştur. Kansere ağrısı olan hastalarda organ metastazı arttıkça basamak tedavisine göre sadece üçüncü basamakla tedavi edebilme oranı arttı.

Ağrı yakınmasıyla başvuran olguların büyük çoğunluğunda birinci basamak ağrı tedavisine diğer kliniklerde başlanmış olması nedeniyle, kliniğimizde tedaviye ikinci basamakta tedavi edilen hasta sayısı oranı her üç grupta farklı bulunmakla

beraber metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %68.4, %51.4 ve %47.2 değerleri bulunmuştur. Üçüncü basamakta tedavi edilen hasta sayısı oranı da sırasıyla %16.7, %26.2 ve %28.7 gibi yüksek değerlerde bulunmuştur. Bunun sonucu olarak, DSÖ'nün önerdiği Analjezik Basamak Tedavisine göre, tedavisine ilk basamaktan başlanan hasta oranı, metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %10.4, %2.3 ve %0.3 bulunmuştur.

Çalışmamızda ikinci basamakta tedavi edilen hasta sayısı oranı her üç grupta farklı bulunmakla beraber metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %68.4, %51.4 ve %47.2 değerleri bulunmuştur. Bu basamakta tedavi edilen hasta oranı Orhan ve ark. (111) %73.9 bildirilmiştir ve çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Bu basamakta tedavi edilen hasta oranı Zech ve ark. (20) %31 ve Zimmerman ve ark. (114) %15 oranlarına göre çalışmamızın oranları aynı basamakta daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda üçüncü basamakta tedavi edilen hasta sayısı oranı her üç grupta farklı bulunmakla beraber metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %16.7, %26.2 ve %28.7 değerleri bulunmuştur. Bu basamakta tedavi edilen hasta oranı Orhan ve ark. (111) %14.42 bildirilmiştir ve çalışmamıza en yakın değerleri göstermektedir. Diğer çalışmalarda üçüncü basamakta tedavi edilen hasta oranı Ventafridda ve ark. (61) %68 ve Zech ve ark. (20) %49 olarak bildirilmiştir. Bu değerler çalışmamızdaki aynı basamakta tedavi edilen hasta oranları bu iki çalışmaya göre daha düşük bulunmuştur. Diğer çalışmalarla karşılaştırılan ikinci ve üçüncü basamaktaki bu farklı oranların olası nedeni ikinci basamaktaki hastalarımız için zayıf opioidlerin mümkün olan maksimum dozunun kullanılması olabilir. Klinik uygulamamızda, kodein zayıf opioid olarak kullanılmıştır. Kodein sıklıkla diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılır. Kliniğimizde, eczanelerde kaşe formunda hazırlanması için parasetamol, kafein ve kodein kombine edilerek reçete edilmektedir. Hastanın ihtiyacına göre belirli saat aralıklarla hastalara kullanılmaktadır. Kafein bir psikostimulandır ve kodeinin mideden emilimini artırarak analjezik etkinliğini artırmakta ve ayrıca opioid analjezisine bağlı sedasyonu azaltmak için adjuvan analjezik olarak kullanılır

(115). Kodein-kafein-parasetamol kombinasyonu, bireysel ihtiyaca göre ilaçların maksimum doza kadar kullanma fırsatı sağladı.

Tedavi prensiplerinde meydana gelen değişiklikler kanser ağrılarının yönetiminde zorluklar oluşturmakla birlikte opioid tedavisine nonopioid analjeziklerin eklenmesi kanser hastalarının yaşam kalitesinin iyileştirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır. Kanser ağrısında tedavide kullanılacak olan ilaçların tek başlarına veya kombine olarak seçimi ağrının niteliğine, şiddetine ve diğer karakteristiklerine bağlıdır. Asetaminofen, aspirin ve NSAİİ'leri içeren nonopioid analjezikler kanser ağrısının her aşamasında faydalı analjeziklerdir. Naproksen, diklofenak, indometasin kanser ağrısının dindirilmesinde yüksek oranda etkilidir ve nispeten iyi tolere edilmektedir. Aynı zamanda NSAİİ'lerin kanser ağrısının başlangıç tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olarak düşünülmesi gerekmektedir. Özellikle seröz membranlar, periost, eklem, kas fasiası gibi serbest sinir uçları bulunduran dokuların stimülasyonuna bağlı kanser ağrılarının nonopioidlerle kolaylıkla tamamen kontrol edilebilir. Kanser ağrısı tedavisinde nonopioidler, zayıf opioidler ve kuvvetli opioidler kullanılmaktadır. Sürekli opioid tedavisi kanser ağrılarında tedavinin temelini oluşturmaktadır (116-121).

Krajnik ve ark. (122), tümör infiltrasyonuna bağlı kutanöz ağrı, malign ve benign cilt ülseri, şiddetli oral mukozit, diz artrozu ciddi tenesmoid ağrılı hastalarda topikal opioid tedavisiyle 7-8 saat süren ağrı tedavisi sağlamışlardır. Ancak, kuvvetli opioidlerin kullanımı ile ilgili yeterli bilgi sahibi olunmaması, doktor ile hasta arasında iletişimin yeterli olmaması, bağımlılık yapıcı özelliklerinden kaynaklanan korku, zor temin edilebilmesi, yan etkileri gibi nedenlerden dolayı bu ilaçlardan yeteri kadar yararlanılamamaktadır (123,124). Bu nedenler, kanser ağrısının kontrolünde başarıyı engelleyebilmektedir.

Karslı ve ark. (112) 133 kanser ağrısı olan hastada yaptıkları çalışmada, olgulara uyguladıkları nonopioidler %78.9, zayıf opioidler %52.6 ve kuvvetli opioid kullanımı %51.1 olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda non-opioidlerin kullanılıp opioidlerin kullanılmadığı dikkate alınarak non-opioid kullanımı değerlendirildiğinde; metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla % 10.7 (65 hasta), % 3.1 (18 hasta) ve % 1.4 (4 hasta) oranlarında bulunmuştur.

Non-opioid ve zayıf opioidlerin birlikte kullanım oranları sırasıyla % 70.4 (426 hasta), % 58.9 (339 hasta) ve % 53.5 (153 hasta) bulundu. Non-opioidler ve kuvvetli opioidleri birlikte kullanıldığı ve/veya zayıf opioidlerin kullanım oranları sırasıyla % 18.8 (114 hasta), % 38.0 (219 hasta) ve % 45.1 (128 hasta) bulundu. Tek organ metastazı olan grup ve birden fazla organ metastazı olan grupta; tedavinin non-opioidlerin kullanılarak sağlanması ve tedavinin non-opioid+zayıf opioidlerin birlikte kullanımıyla başarılması, metastazı olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük oranda bulundu. Tek organ metastazı olan grup ve birden fazla organ metastazı olan grupta; non-opioidler ve kuvvetli opioidlerin birlikte ve/veya zayıf opioidlerin eklenmesiyle tedavinin sağlanması, metastazı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek oranda bulundu. Birden fazla organ metastazı olan grupta; tedavinin non-opioidlerin kullanılarak sağlanması ve tedavinin non-opioid+zayıf opioidlerin birlikte kullanımıyla başarılması, tek organ metastazı olan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu. Birden fazla organ metastazı olan grupta; non-opioidler ve kuvvetli opioidleri birlikte ve/veya zayıf opioidlerin eklenmesiyle tedavinin sağlanması, tek organ metastazı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Çalışmamızda non-opioid kullanım oranı Karslı ve ark. (112) yaptıkları çalışmaya göre düşük bulundu. Çalışmamızdaki hastaların %100'ünde non-opioid kullanılmış olup, sadece non-opioid kullanılarak tedavi edilen hastaları non-opioid kullanım oranı olarak belirttik. Zayıf opioid kullanım oranı Karslı ve ark. (112) yaptıkları çalışmayla benzerlik göstermektedir. Kuvvetli opioid kullanım oranı Karslı ve ark. (112) yaptıkları çalışmaya göre daha düşük bulundu.

Çalışmamızda, organ metastazı arttıkça kanserli hastaların ağrı tedavisi non-opioidlerin tek başına kullanılmasıyla zorlaştı ve tedaviye opioidlerin eklenme gereksinimi artmıştır. Çalışmamızda kullanılan opioidlerin tüketim miktarının değerlendirilmeye alınmaması eksiklik sayılabilir.

Nonopioidlere bağlı olarak gastrointestinal sistem irritasyonu, kanama diyatezi, renal ve hepatik yetmezlik, bazen de hipersensitivite reaksiyonları, opioid ajanlara karşı bulantı- kusma, kabızlık, kaşıntı, idrar retansiyonu, sedasyon ve solunum depresyonu gibi yan etkiler görülebilir.

Zech ve ark. (20) yaptıkları çalışmada opioid kullanımına bağlı olarak gelişen yan etki olarak en sık bulantı %23 ve kabızlık %23 olarak belirtilmiştir.

Ventafridda ve ark. (61) yaptıkları çalışmada zayıf opioid kullanımına bağlı gelişen yan etki olarak en sık bulantı-kusma %19, kabızlık %28, sedasyon %28 ve kaşıntı %8 olarak belirtilmiştir. Kuvvetli opioid kullanımına bağlı gelişen yan etkiler en sık bulantı-kusma %23, kabızlık %36, sedasyon %46 ve kaşıntı %8 olarak belirtilmiştir.

Orhan ve ark. (111) 475 kanserli hastada yaptıkları çalışmada, opioid kullanımına bağlı olarak gelişen yan etki olarak en sık bulantı ve kusma %5.26, sedasyon %5.26, kabızlık %4.8, idrar retansiyonu %0.82 ve tolerans %0.21 olarak belirtilmiştir.

Karslı ve ark. (112) yaptıkları çalışmada opioid kullanımına bağlı olarak gelişen en sık görülen yan etki olarak en sık kabızlık % 13.5, bulantı % 8.3, sedasyon % 6.1 ve kaşıntı %5.2 olarak belirtilmiştir.

Çalışmamıza alınan 1467 olgunun 1380'inde opioid kullanılmıştır. Bu hastaların opioid kullanımına bağlı olarak gelişen en sık yan etki olarak en sık kabızlık % 12.9 (178 hasta), bulantı ve kusma % 12.5 (173 hasta), kaşıntı % 4.4 (61 hasta), idrar retansiyonu % 0.9 (12 hasta), sedasyon % 0.6 (8 hasta) ve solunum depresyonu % 0.2 (3 hasta) olarak bulunmuştur.

Çalışmamızın opioid kullanımına bağlı gelişen yan etkileri dağılımı Karslı ve ark.(112) ve Orhan ve ark.'nın (111) sonuçlarıyla benzerlik göstermekte olup, Zech ve ark. (20) ile Ventafridda ve ark.'nın (61) çalışmasındaki yan etkilerin oranı bizim çalışmamıza göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç ağrı tedavisinin beklenen yan etkilerine karşı alınan önlemler ile açıklanabilir. Yan etkilerin görülme oranlarının az olmasının sebeplerinden biri de hastalarımızın çoğunluğunda opioid olarak kodein kullanılmış olmasıdır. Opioid ilişkili yan etkiler kodein kullananlarda daha düşük orandadır. Hastaların birçoğu ayaktan tedavi edilmişti. Belki de yan etkileri bize bildirmediler veya hasta ve hasta yakınlarını opioid yan etkilerine karşı yeterince bilinçlendiremedik.

Kanser ve kanser dışı kronik ağrıların tedavisinde önemli yere sahip olan adjuvan analjezikler; ilk basamaktan itibaren basamak tedavisinin her üç basamağında yer alırlar (120). Nöropatik ağrı, kanserli hastaların üçte birinden fazlasında gelişir. Lucas ve ark. (10) şiddetli kanser ağrısı olan 1095 hastada yaptıkları çalışmada, hastaların %40'ında somatik ve visseral ağrılarına ek olarak

nöropatik ağrının eşlik ettiğini bildirmişlerdir. Kanser hastalarının opioidlere vanıt vermeyen nöropatik ağrılarında adjuvan analjezik olarak ilk seçenek antidepresanlar olmaktadır (88). Antidepresanlar günümüzde de kanser ve kanser dışı nedenlere bağlı kronik ağrı tedavisinde en sık tercih edilen adjuvan ilaçlar olma özelliğini korumaktadır (90).

Kanser ağrısında adjuvan ilaç olarak antidepresan kullanım oranlarını Zech ve ark. (20) %15, Ventafridda ve ark. (61) %26.5, Orhan ve ark. (111) %81.97 ve Karslı ve ark. (112) %62.4 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda antidepresan kullanım oranı değerlendirildiğinde; metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %49.6, %68.4 ve %70.3 olarak bulunmuştur. Bütün olguların antidepresan kullanım oranı % 61.0 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda antidepresan kullanım oranı Karslı ve ark. (112) çalışmasıyla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda antidepresan kullanım oranı Orhan ve ark. (111) çalışmasından daha düşük bulundu. Çalışmamızda antidepresan kullanım oranı Zech ve ark. (10) ve Ventafridda ve ark. (61) yaptıkları çalışmaya göre daha yüksek bulundu. Bunun nedeni antidepresanların kanserli hastalarda ağrı tedavisindeki yeri ve öneminin artmasıdır. Metastaz arttıkça hastaların hem şiddetli ağrı, hem de ağrıya eşlik eden diğer yakınmalara bağlı daha fazla yatak istirahatini tercih etmeleri ve tüm bunlar nedeniyle sosyal aktivitede azalma beklenen bir sonuçtur. Böylece metastaz arttıkça antidepresan kullanım oranının artacağı kanısındayız.

Kanser ağrısında; özellikle tümör dokusunun sinir ve yumşak dokuya infiltrasyonuna, kemik metastazına bağlı ağrılar, primer veya sekonder metastatik tümörlerin neden olduğu serebral ödeme bağlı ağrılar ile spinal kord basısı ve lenfödem varlığında kortikosteroidler ilk tercih edilecek adjuvan analjeziklerdir (94,95).

Kanser ağrısında adjuvan olarak kortikosteroid kullanım oranını, Zech ve ark. (20) %13 ve Ventafridda ve ark. (61) %37.6 olarak belirtmişlerdir.

Çalışmamızda kortikosteroid kullanım oranı değerlendirildiğinde; metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %5.1, %6.9 ve %11.5 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızdaki kortikosteroidlerin kullanım oranı Ventafridda ve ark. (61) yaptıkları çalışmadaki sonuca göre daha düşük bulundu. Bu çalışmada kortikosteroid kullanım oranının yüksek oluşu, çalışmadaki hastaların %66'ında ağrı nedeni, tümör invazyonu ve metastaza bağlı olmasıdır. Çalışmamızda metastazın hangi organa olduğu belirtilmemiştir. Kliniğimizde kanserin primer organı beyin olan ve beyin metastazı olan olguların serebral ödeme bağlı ağrı olduğunda, spinal kord basısı ve lenfödem varlığında ağrı tedavisinin etkili olması için tedaviye adjuvan ilaç olarak kortikosteroid eklenmektedir. Böylece metastaz arttıkça kortikosteroid kullanımı artmıştır.

Eğer TAD'lar nöropatik kanser ağrısında tek başına etkili olmazsa başka bir nöropatik ağrı medikasyonu, örneğin bir antikonvülzan tedaviye eklenmelidir (111).

Kanser ağrısında adjuvan olarak antikonvülzan kullanımı Zech ve ark. (20) %13, Ventafridda ve ark. (61) %2.8, Orhan ve ark. (111) %43.5 ve Karlı ve ark. (112) %25.5 olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda antikonvülzan kullanım oranı değerlendirildiğinde; metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %2.5, %4.9 ve %5.2 olarak bulunmuştur. Tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta antikonvülzan kullanım oranı metastazı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızdaki antikonvülzan kullanım oranı Ventafridda ve ark. (61) çalışmasındaki antikonvülzan kullanım oranıyla benzerdir, diğer çalışmalara göre antikonvülzan kullanım oranı daha düşük bulunmuştur.

Nöroleptikler, nöropatik ağrı gibi kronik ağrılarda veya analjeziklerle deliryum görüldüğünde kullanılmaktadırlar (125). Kanser hastalarında ağrı şiddeti ve opioid analjezik tüketimini azaltırken; kognitif fonksiyonları iyileştirir ve anksiyeteyi azaltır. Bu özellikleriyle kanserli hastalarda tercih edilebilir (101).

Ventafridda ve ark. yaptıkları çalışmada, nöroleptik veya benzodiazepin kullanım oranını %66.1 olarak bildirmişlerdir (61).

Çalışmamızda nöroleptik ve benzodiazepin kullanımı ayrı ayrı olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında benzodiazepin kullanımı açısından farklılık olmamıştır. Nöroleptik kullanımı açısından değerlendirildiğinde, metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta

sırasıyla %2.0, %4.7 ve %6.6 olarak bulunmuştur. Metastaz arttıkça nöroleptik kullanım oranı anlamlı olarak arttı.

Lokal anesteziğin sistemik uygulamasının analjezi sağladığı 1930 yılından beri bilinmektedir. Ağrı, uzun süreli kontrol altına alınsa da devamında lokal anesteziğin infüzyonu gerekebilir; rahatlama genellikle geçicidir. Sadece intravenöz lidokain infüzyonuna yanıt veren nadir inatçı nöropatik kanser ağrılı hastalarda, uzun süreli subkutan verilmesinin uzun süreli analjezi sağlayacağı bildirilmiştir (126). Kullanım yeri antidepresan ve antikonvülzanlardan sonra gelmektedir (83). Buna rağmen, kanser ağrısında pek kanıt yoktur. EMLA - Eutectic Mixture of Local Anesthetics (prilokain ve lidokain karışımı) nöropatik ağrı tedavisinde geniş alanlara uygulanabilir; değişik dozları denenebilir (84).

Çalışmamızda LA'lar topikal veya epidural kateterden uygulanmıştır. LA olarak en sık bupivakain kullanılmıştır. Grupların LA kullanımına göre dağılımı, metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %4.3, %16.5 ve %20.6 olarak bulunmuştur. Bütün hastaların %12.3 oranında LA kullanımını olmuştur.

Attal ve ark. yaptıkları çalışmada lidokainin intravenöz infüzyonu kanser-dışı nöropatik ağrıda etkin olduğunu gösterilmişlerdir (102). Nöropatik kanser ağrısında randomize, kontrollü çalışmalarda negatif sonuçlar elde edilmesine rağmen, klinik deneyimlere göre kullanılabilir (84). Çalışmamızda klinik deneyimlere dayanarak kanserli hastalarda LA kaudal epidural differansiyel blokta, epidural kateter takılan olgularda opioidlerle birlikte ve topikal olarak kullanılmıştır. Çalışmamıza benzer bir literatür bilgisine rastlamadık. Çalışmamızın sonucunda, kanser ağrısı olan hastalarda adjuvan ilaç olarak LA'ler topikal ve epidural uygulanması ağrı tedavisinde etkili olduğu kanısındayız. Metastaz arttıkça ağrı tedavisi kompleks olmakta ve LA'ler klinik deneyimi olan hekimler tarafından epidural ve topikal olarak kullanılması gerektiği kanısındayız.

Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe eden inorganik pirofosfat analoglarıdır. Kemik metastazlarının tedavisi ve komplikasyonların profilaksisinde değerlidir. Bisfosfonatlar kemik metastazlarının tedavisinde izlenecek yolda değişiklik yapmışlardır. Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde, yaygın iskelet

metastazı morbiditesinin, kemik ağrısının, kırıklar ve radyoterapi ihtiyacının azaltılmasında güçlü ve etkilidirler (127).

Elomaa ve ark. (128) oral klodronat ile yaptıkları bir çalışmada meme kanseri olup osteolitik metastaza sahip 34 hastada uzun süreli oral klodronat tedavisi ile kırık riskinde, kemik ağrısında ve hiperkalsemiye azalma olduğunu bildirmişlerdir.

Conte ve ark. (129) özellikle pamidronat alan hastalarda kemik ağrısındaki belirgin azalma kadar kemikteki hastalığın progresyon zamanında da bir gecikme olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda bifosfonat kullanım oranı değerlendirildiğinde; metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %0.5, %2.1 ve %0.7 olarak bulunmuştur. Bütün hastaların %1.2 oranında bifosfonat kullanılmıştır.

Çalışmamızda, beklendiği gibi metastaz varlığıyla birlikte bifosfonat kullanım oranında istatistiksel olarak anlamlı artma olduğu bulunmuştur. Kemik metastazı hastalarımızda bifosfonat kullanımı olmasına rağmen bifosfonatın kullanımını sınırlı olmuştur. Neden olarak bifosfonatın Algoloji Bilim Dalı tarafından reçete edilememesi gösterilebilir. Bifosfonat tarafımızca reçete edilebilseydi, kemik metastazının daha çok rastlandığı meme, prostat, akciğer, böbrek ve multipl myelomlu hastalarda kullanılabilirdi ve böylece adjuvan ilaç olarak kullanımı artardı.

Vücutta endojen olarak bulunan kalsitonin, kemik dokudan kalsiyumun mobilize olmasını azaltır. Kalsitonin kemik metastazından kaynaklanan ağrının da dahil olduğu palyatif bakım ünitelerinde ve ağrıyla ilgili pek çok endikasyonda kullanılmaktadır (97,105).

Çalışmamızda kalsitonin kullanım oranı değerlendirildiğinde; metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %0.7, %3.3 ve %6.3 olarak bulundu. Bütün hastaların %2.8 oranında kalsitonin kullanılmıştır.

Beklendiği gibi metastaz varlığıyla birlikte kalsitonin kullanım oranında istatistiksel olarak anlamlı artma olduğu bulunmuştur. Kalsitonin, osteolitik kemik metastazı olan hastalarda ağrı tedavisine eklenmesi gerektiği kansındayız.

Çoğu kanser ağrısı, basamak tedavisine göre adjuvanla ya da adjuvan olmadan oral alınan analjeziklerle kontrol altına alınabilir (8,130). Basamak sisteminin doğru uygulanması durumunda kanserli hastaların % 80-85'inden fazlasında uygun farmakolojik tedavi ile geri kalan hasta grubunda ise invaziv yöntemlerle ağrı kontrolünün sağlanabildiği belirtilmektedir (8-10).

Ventafridda ve ark. (61) 1219 kanserli hastada yaptıkları çalışma sonucunda, hastaların % 29'unda nörolitik teknikleri ile basamak tedavisini artırmak gerektiğini bildirmişlerdir.

Orhan ve ark. (111) yaptıkları çalışmada, tedavinin süresi boyunca herhangi bir zamanda yetersiz ağrı giderilmesi nedeniyle hastaların % 7.5'inde analjezik basamak tedavisine, invaziv ve / veya non-invaziv tedavi yöntemleri eklendiğini bildirmişlerdir.

Karslı ve ark. (112) yaptıkları çalışmada DSÖ analjezik basamak tedavisiyle yeterli ağrı kontrolü sağlanamayan % 23.3 oranındaki olguya invaziv tedavi yöntemleri uygulamış; sonucunda yeterli ağrı tedavisi sağlanan olgu oranını %20.3 olarak bildirmişlerdir.

Zimmerman ve ark. (114) kanser ağrısı olan hastalarda konvansiyonel yöntemler etkili olmadığında invaziv yöntemlerin olguların % 15'inde kullandıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda hastaların %85.5'inde DSÖ analjezik basamak tedavine göre tedavi edilmiştir. Basamak tedavisiyle yeterli ağrı kontrolü sağlanamayan %14.5 oranındaki olguya MİVAG yöntemleri uygulanmıştır. MİVAG yöntemleri gruplar arası karşılaştırıldığında; metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %4.5, %20.3 ve %23.8 olarak bulunmuştur. Metastaz arttıkça MİVAG yöntemlerinin uygulanma oranı artmıştır.

Analjezi basamak tedavisi ağrı kontrolünde başarısız olduğunda ya da aşırı yan etkilere neden olduğunda hasta, diğer ağrı giderici tekniklerin değerlendirilmesi için uygun Algoloji uzmanına ya da sağlık merkezine sevk edilmelidir (131). Ancak invaziv tedavi sırasında önemli ve ciddi komplikasyonlar ve yan etkiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, ağrı tedavisi bölümlerinde deneyimli hekimler invaziv girişimleri yapmalıdır ve hasta takip edilmelidir. Teknik olarak basit sinir blokları

sadece temel anatomik bilgi ve teknik beceri gerektirir; fakat, kompleks ekipman gerçekçi alternatifler değildir (8).

Tüm kalıcı bloklardan önce hastaya 2 veya 3 kez geçici blok uygulanmalı ve sonucun değerlendirilmesine göre kalıcı bloğa karar verilmelidir (11,18).

Karşlı ve ark. (112) 133 kanser hastasında yaptıkları çalışma sonucunda, kullandıkları MİVAG yöntemleri çölyak/splanknik blok %1.5 (2 hasta), impar ganglion bloğu %2.3 (3 hasta), stellat bloğu %0.8 (1 hasta), epidural port kateter takılması %10.5 (14 hasta), spinal port kateter takılması %1.5 (2 hasta), brakial pleksus bloğu %2.3 (3 hasta) ve interkostal blok %4.5 (6 hasta) olarak bildirmişlerdir.

Çalışmamızda olguların %1.1 (16 hasta) oranında kaudal epidural diferansiyel blok uygulanmıştır. Kaudal epidural differansiyel blok uygulanması gruplar içindeki dağılımı; metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %0.7 (4 hasta), %1.4 (8 hasta) ve %1.4 (4 hasta) olarak bulunmuştur. Tek organ metastazı ve birden fazla organ metastazı olan grupta kaudal epidural diferansiyel blok uygulama oranı istatistiksel olarak metastazı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tek organ metastazı ve birden fazla organ metastazı olan gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Metastaz olması kaudal epidural diferansiyel blok uygulamasını arttırmıştır. Kliniğimizde kaudal epidural differansiyel blok uygulanan hastaların vertebra metastazı olmayan, primer tanısına eşlik eden radikulopatisi ve diskojenik ağrısı olan hastalara uygulanmıştır.

Kliniğimizde kalıcı bloklar ve kalıcı epidural port kateter takılmadan önce geçici epidural kateter takılarak hastanın bu işlemde fayda görüp görmediği kontrol edilmektedir. Çalışmamızda olguların %4.8 (70 hasta) oranında geçici epidural kateter uygulanmıştır. Bu oranın fazla olmasının en büyük nedeni hastanın bir sonraki MİVAG uygulamasını kabul etmemesidir. Geçici epidural kateter uygulanması gruplar içindeki dağılımı; metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %2.0 (12 hasta), %6.4 (37 hasta) ve %7.3 (21 hasta) olarak bulunmuştur. Tek organ metastazı ve birden fazla organ metastazı olan grupta geçici epidural kateter uygulama oranı istatistiksel olarak metastazı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Birden fazla organ metastazı olan grupta geçici epidural kateter uygulama oranı istatistiksel olarak tek

organ metastazı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Metastazın olması ve artması geçici epidural kateter uygulamasını arttırmıştır.

Çalışmamızda olguların %6.3 (93 hasta) oranında geçici epidural kateter sonrası kalıcı epidural port kateter takılmıştır. Geçici epidural kateter sonrası kalıcı epidural port kateter takılmasının gruplar içindeki dağılımı; metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %1.5 (9 hasta), %8.9 (51 hasta) ve %11.5 (33 hasta) olarak bulunmuştur. Tek organ metastazı ve birden fazla organ metastazı olan grupta geçici epidural kateter sonrası kalıcı epidural port kateter takılma oranı istatistiksel olarak metastazı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Birden fazla organ metastazı olan grupta geçici epidural kateter sonrası kalıcı epidural port kateter takılma oranı istatistiksel olarak tek organ metastazı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Metastaz olması ve artması geçici epidural kateter sonrası kalıcı epidural port kateter takılmasını arttırmıştır.

Pankreas, mide, duodenum, proksimal ince barsak, karaciğer ve safra yolları gibi üst abdominal yerleşimli organlardan köken alan malign tümörler ve bası yapan lenfadenopatiler ilaç tedavisine ya da radyoterapiye yanıt vermeyen şiddetli karın ağrısına neden olabilir. Yüksek dozda analjezik almak zorunda olan, cerrahi tedavi şansı olmayan hastalarda çölyak pleksusu bloğu iyi bir alternatiftir. Bu grup hastalarda kullanılan yüksek doz opioidlerin yan etkilerinin fazla olması çölyak pleksusu bloğunun önemini arttırmaktadır (107).

Çalışmamızda olguların %1.2 (17 hasta) oranında çölyak pleksus bloğu uygulanmıştır. Çölyak pleksus bloğunun gruplar içindeki dağılımı; metastazı olmayan grupta, tek organ metastazı olan grupta ve birden fazla organ metastazı olan grupta sırasıyla %0.3 (2 hasta), %1.9 (11 hasta) ve %1.4 (4 hasta) olarak bulunmuştur. Tek organ metastazı ve birden fazla organ metastazı olan grupta çölyak pleksusu bloğu oranı istatistiksel olarak metastazı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Birden fazla organ metastazı olan grup ve tek organ metastazı olan grup arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Karşlı ve ark. (112) yaptıkları çalışmayla çölyak blok uygulaması ve epidural port kateter takılması değerleri açısından benzerlik göstermektedir. Karşlı ve ark. (112) geçici epidural kateter ve kaudal epidural

diferansiyel blok uygulanmasını değerlendirilmeye alınmamış. Çalışmamızda impar ganglion bloğunu, splanknik blok, superior hipogastrik blok ve somatik yapıların sempatik bloğu istatistiksel olarak gruplar arası karşılaştırma yapacak kadar fazla olmadığından değerlendirmeye alınmamıştır. Diğer bloklar arasında stellat ganglion bloğu, hipofiz ablasyonu, trigeminal sinir bloğu, femoral-siyatik blok ve interkostal bloklar yer almakta ve aynı nedenle değerlendirilmeye alınmamıştır.

Metastaz varlığında ağrı şiddeti artmakta ve ağrı tedavisi kompleks bir hal almaktadır. Metastaz varlığında MİVAG yöntemlerini uygulama oranı artmıştır.

Sonuç olarak kanser ağrısı olan hastalarda metastaz varlığı ağrının şiddetini arttırmaktadır. Ağrının şiddetli olması kanserli hastada ağrı tedavisini zorlaştırmaktadır. Böylece kanser ağrısı olan hastalarda metastaz varlığı analjezi basamak tedavisi kılavuzluğunda basamağı arttırmakta ve opioid tüketimini arttırmaktadır. Analjezik basamak tedavisiyle tedavi edilemeyen hastalar, minimal invaziv analjezik girişim yöntemleriyle tedavi edilmektedir.

Kanserli hastada metastaz varlığı ağrının tedavisinde adjuvan ilaç kullanımını arttırmaktadır. Ağrı tedavisinde başarıya ulaşmak için adjuvan ilaçlara erişmek kolay olmalıdır. Adjuvan ilaçların ağrı tedavisi yapan Algoloji hekimleri tarafından rahatça reçete edilmesi gerektiği kanısındayız.

Ağrı tedavisinde başarıya ulaşmak, olguların multidisipliner tıbbi uzman kadrosu ile değerlendirilmeleri ve bu ekibin hazırlayacağı tedavi planlaması ile olasıdır. Böylece hiçbir kanser hastasının kontrol altına alınamayan ağrı ile yaşamayacağı kanısındayız.

Çalışmamızda hastaların kanserin primer odağının tek çatı altında toplamadık. Kanser ağrısı olan hastalarda metastaz varlığının analjezik tüketimini arttırdığı kanısındayız. Aynı tanıyı almış kanserli olgularda, metastaz varlığı ile opioid tüketim miktarı arasındaki ilişkiyi inceleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

5. KAYNAKLAR

1. Keefe FA, Abernety AP, Campbell CL. Psychological approaches to understanding and treating disease related pain. Annual Rev Psychol 2005; 56: 2-22.
2. Herdon CM. Pharmacologic management of cancer pain. J Neurosci Nurs 2003; 35: 312-316.
3. Foley KM. Controlling cancer pain. Hosp Pract 2000; 35: 101-108.
4. Türkoğlu M. Kanser ağrısı. Yeğül İ. (Editör). Ağrı ve Tedavisi 1.Baskı. İzmir: Yapım Matbaacılık, 1993; 123-144.
5. Polomano RC, Farrar JT. Pain and neuropathy in cancer survivors. Am J Nurs 2006; 106: 39-47.
6. Önal SA. Kanser ağrısı. Erdine S. (Editör). Ağrı 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007; 551-562.
7. Keller S, Bann CM, Dodd SL, Shein J, Mendoza TR, Cleeland CS. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. Clin J Pain 2004; 20:309-318.
8. Breivik H. Opioids in cancer and chronic non-cancer pain therapy-indications and controversies. Acta Anaesthesiol Scand 2001; 45:1059-1066.
9. Bostrom B, Sandh M, Lundberg D, Fridlund B. Cancer patients experiences of care related to pain management before and after palliative care referral. Eur J Cancer Care 2004; 13: 238-245.
10. Lucas LK, Lipman AG. Recent advances in pharmacotherapy for cancer pain management. Cancer Pract 2002; 10: 14-20.
11. Aşık İ. Kanser ağrı tedavisi. Tüzüner F, Alkış N, Aşık İ, Yılmaz AA. (Editörler). Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010; 1613-1635.

12. Anonim. (2011). Kanser İstatistikleri. Erişim: <http://www.turkkanser.org.tr/>. Erişim tarihi: 17.04.2011.
13. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2. Baskı. İstanbul: Gizben Matbaacılık, 2003; 165-182.
14. Levy MH, Samuel TA. Management of cancer pain. Sem Oncol 2005; 32: 179-193.
15. Orhan ME. Kanserde Ağrı Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007; 45: 71-78.
16. Drourr NR, Bajwa ZH, Warfield CA. Cancer pain. Semi in Anesth 1997; 16: 105-111.
17. Chang VT, Janjan N, Jain S, Chau C. Update in cancer pain syndromes. J Palliat Med 2006; 9: 1414-1434
18. Güzeldemir ME. Ağrı ve Tedavisi. 1. Baskı. Ankara: GATA Basımevi, 2000; 61-80.
19. Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. Ann N Y Acad Sci 2008; 1138: 278-298.
20. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for Cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 1995; 63: 65-76.
21. Foley K. Pain assessment and cancer pain syndromes. MacDonald N, Doley N (Editörler). Oxford Textbook of Palliative Medicine. England: Oxford University Press, 1998; 310-331.
22. Melzac R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975; 52: 277-299.

23. Fitzgibbon DM, Chapman CR. Cancer pain: assessment and diagnosis. Loeser JD, Butler H, Chapman CR, Turk DC. (Editörler). Bonica's Management of Pain. 3. Baskı. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins, 2001; 623-658.
24. Cherny NI, Portenoy RK. Cancer Pain: Principles of Assessment and Syndromes. Wall PD, Melzack R. (Editörler). Textbook of Pain. 4. Baskı. Edinburg: Churchill Livingstone, 1999; 1017-1064.
25. Lema MJ, Day MR, Myers DP. Cancer pain. Raj PR (Editör). Practical Management of Pain. 3. Baskı. St.Louis: Mosby, 2000; 241-253.
26. Payne R. Chronic pain: challenges in the assessment and management of cancer pain. J Pain Symptom Manage 2000; 19: 12-15.
27. Cherny NI, Portenoy RK. Practical issues in the management of cancer pain. Wall PD, Melzack R. (Editörler). Textbook of Pain. 4. Baskı. Edinburg: Churchill Livingstone, 1999; 1479-1523.
28. Fitzgibbon DM. Cancer pain: management. Loeser JD, Butler H, Chapman CR, Turk DC. (Editörler). Bonica's Management of Pain. 3. Baskı. Philadelphia: Lippicott Williams and Wilkins, 2001; 659-673.
29. Nielsen OS, Bentzen SM, Sandberg E. Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. Radiother Oncol 1998; 47: 233-240.
30. Both S , Stannard C. Ağrı. Karacan İ, Özaras N. (Çeviri Editörleri). Kanser Ağrısı. 3. Baskı. İstanbul: Elma Basım, 2007; 181-247.
31. Lang JD. Perspectives in pain management; pain: a prelude. Critical Care Clin 1999; 15: 1-16.
32. Kooijman CM, Dijkstra PU, Geertzen JH, Elzinga A, Van Der Schans CP. Phantom pain and phantom sensations in upper limb amputees: an epidemiological study. Pain 2000; 87: 33-41.

33. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes and treatment. *Lancet Neurol* 2002; 1: 182-189.
34. Hill A. Phantom limb pain: A review of the literature on attributes and potential mechanisms. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 125-142.
35. Melzack R. Pain-an overview. *Acta Anesthesiol Scand* 1999; 43: 880-884.
36. Rotstein J, Good RA. Steroid pseudorheumatism. *Arch Inter Med* 1957; 99: 545-555.
37. Barohn RJ. Evaluation of patients with peripheral neuropathy and neuronopathy: a pattern recognition approach. *American Academy of Neurology. Syllabi-on-CD- ROM. AAN*, 2006.
38. Önal A. *Algoloji. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi*, 2004; 73-82.
39. Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. *JAMA* 1995; 274: 1870-1873.
40. Lang JD. Perspectives in pain management; Pain is prelude. *Critical Care Clin* 1999; 47: 1-16.
41. Fourney DR. Percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty for painful vertebral body fractures in cancer patients. *J Neurosurg* 2003; 98: 21-30.
42. Krouse R. Advances in palliative surgery for cancer patients. *J Support Oncol* 2004; 2: 80-87.
43. Homs MY. Quality of life after palliative treatment for oesophageal carcinoma a prospective comparison between stent placement and single dose brachytherapy. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1862-1871.
44. Bang SM. Changes in quality of life during palliative chemotherapy for solid cancer. *Support Care Cancer* 2005; 13: 515-521.

45. World Health Organization. Cancer pain relief. WHO, Genova,1986.
46. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. WHO, Genova,1996.
47. Sneader W. The discovery of aspirin: a reprisal. *BMJ* 2000; 321: 1591-1594.
48. Jones R. Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *Am J Med* 2001; 110: 4-7.
49. Fitzgerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001; 345: 433-442.
50. Vieson K. Overview: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinic Pharmacology* 2000; 2003: 1-12.
51. Ardoin SP, Sundy JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 221-226.
52. Grond S. The importance of non-opioid analgesics for cancer pain relief according to the guidelines of the World Helath Orginazation. *Int J Clin Pharmacol Res* 1991; 11: 253-260.
53. McNicol E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1975-1992.
54. Makin AJ, Vendon JV, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophene induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995; 109: 1907-1916.
55. Tüzüner F, Ateş Y. Ağrı; Tanımlar, Tanı Kriterleri ve Tedavisi. Candan İ. (Editiör). *Medikal Tedavi*. 2. Baskı. Ankara: Antıp Yayınları, 2003; 2.cilt: 1507-1521.
56. Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989; 86: 449-458.

57. Van den Ouweland FA, Gribnau FW, Meyboom RH. Congestive heart failure due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in elderly. *Age Ageing* 1988; 17: 8-16.
58. Marinac JS. Drug and chemical induced aseptic meningitis: a review of the literature. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 813-822.
59. Fry SW, Seeff LB. Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 875-905.
60. Keskinbora K. Opioid analjezikler. Erdine S. (Editör). Ağrı 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007; 551-562.
61. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-856.
62. Caraco Y, Sheller J, Wood AJ. Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 413-422.
63. Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in pediatric medicine. *Br J Anaesth* 2001; 86: 423-431.
64. Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 75-83.
65. Shipton EA. Tramadol-present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 363-374.
66. Ateş Y, Atabey Bilgin B, Özgencil GE. Ağrı tedavisinde farmakolojik yaklaşım. Tüzüner F, Alkış N, Aşık İ, Yılmaz AA (Editörler). *Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı* 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010; 1775-1808.
67. Murphy M. Opioids. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (Editörler). *Clinical Anesthesia*. 2. Baskı. Philadelphia: JB Lippincott, 1992; 413-438.

68. Miyoshi HR, Leckband SG. Systemic opioid analgesics. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Türk DC (Editörler). *Bonica's Management of Pain*. 1. Baskı. Philadelphia: Wolters Kluwer Company, 2001; 1682-1709.
69. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatile anesthetic agents. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (Editörler). *Clinical Anesthesiology*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Company, 2002; 151-177.
70. Joshi GP, White PF, Ashburn MA, Rice LL. The management of pain. New York: Churchill Livingstone, 1998; 577-611.
71. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 639—646.
72. Austrup ML, Koren G. Pain control in the preoperative period. Analgesic agents for the postoperative period. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 253-273.
73. Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 116-122.
74. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. Hardman JG, Limbard LE (Editörler). *Goodman & Gilman's the Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 9. Baskı. New York: McGraw-Hill, 1996; 521-555.
75. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ. Systemic analgesics. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ (Editörler). *Drugs in Anesthetic Practice*. 1. Baskı. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1991; 161-199.
76. Collett BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth* 1998; 81: 58-68.
77. Sandler AN. Clinical pharmacology and applications of spinal opioids. Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED (Editörler). *The Pharmacologic Basis of Anesthesiology*. 1. Baskı. New York: Churchill Livingstone, 1994; 149-178.
78. Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 116-122.

79. Hershey L. Meperidine and central neurotoxicity. *Ann Intern Med* 1983; 98: 548-549.
80. Sweeney C, Bruera E. Opioids. *Handbook of Pain Management*. Melzac R, Wall PD (Editörler). Edinburg: Churchill Livingstone, 2003: 12-15.
81. Martin WR. Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev* 1983; 35: 283-323.
82. Radnay PA, Brodman E, Mankikar D. The effect of equianalgesic doses of fentanyl, morphine, meperidine and pentazocine on common bile duct pressure. *Anaesthetist* 1980; 29: 26-29.
83. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. in: Doyle D, Hanks G, Cherny N (Editörler). *Textbook of Palliative Medicine*. 3. Baskı. England: Oxford University Press 2003; 349-377.
84. Önal SA. Analjezik adjuvanlar. *Ağrı* 2006; 18: 10-23.
85. Grond S, Radbruch L, Meuser T. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999; 79: 15-20.
86. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I. Pharmacological management of chronic neuropathic pain consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007; 12: 13-21.
87. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 449-458.
88. Şahin S. Kronik ağrı tedavisinde adjuvan ilaçlar. *Klinik Gelişim* 2007; 20: 159-170.
89. Lance JVV, Curan DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet* 1964; 1: 1235-1238.
90. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of the current evidence. *Drugs* 1991; 42: 730-748.

91. Max MB, Gilron IH. Antidepressants, muscle relaxants, and N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists. Loeser JD, Butler H, Chapman CR, Turk DC (Editör). *Bonica's Management of Pain*. 3. Baskı. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 1710-1725.
92. Watanabe S, Bruera E. Corticosteroids as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 442-445.
93. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001; 9: 386-389.
94. Ettinger AB, Portenoy RK. The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J Pain Symptom Manage* 1988; 3: 99-103.
95. Farr WC. The use of corticosteroids for symptom management in terminally ill patients. *Am J Hosp Care* 1990; 7: 41-46.
96. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989; 39: 1255-1257.
97. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK: Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004; 9: 571-591.
98. Rowbotham MC, Petersen KL. Anticonvulsants and local anesthetic drugs. in Loeser JD, Butler H, Chapman CR, Turk DC (Editör). *Bonica's Management of Pain*. 3. Baskı. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 1727-1735.
99. Glazer S, Portenoy RK. Systemic local anesthetics in pain control. *J Pain Syptom Manage* 1991; 6: 30-39.
100. Tanelian DL, Macliver MB. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharge produced by acute injury. *Anesthesiology* 1991; 74: 934-936.

101. Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C. Olanzapine in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 346-350.
102. Attal N, Gaudé V, Brasseur L, Dupuy M, Guirimand F, Parker F, Bouhassira D: Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study. *Neurology* 2000; 54: 564-574.
103. Fulfaro F, Casuccio A, Ticozzi C. The role of bisphosphonates in the treatment of painful metastatic bone disease: a review of phase III trials. *Pain* 1998; 78: 157-169.
104. Skerjanec A, Berenson J, Hsu C. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 154-162.
105. Roth A, Kolaric K. Analgesic activity of calcitonin in patient with painful osteolytic metastases of breast cancer: results of controlled randomized study. *Oncology* 1986; 43: 283-287.
106. Szanto J, Ady N, Jozsef S. Pain killing with calcitonin nasal spray in patients with malignant tumors. *Oncology* 1992; 49: 180-182.
107. Göldoğan F. Sempatik sinir blokları. Tüzüner F, Alkış N, Aşık İ, Yılmaz A.A. (Editörler). *Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı* 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010; 1809-1817.
108. Nicola P, Scaramucci L, Romani C. Opioids in pain management of blood-related malignancies. *Ann Hematol* 2006; 85: 489-501.
109. Christo P J, Mazloomdoost D. Interventional pain treatments for cancer pain. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1138: 299-328.
110. Stjernsward J, Colleau SM, Ventafridda V. The World Health Organization Cancer Pain and Palliative Care Program. Past, present, and future. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 65-72.

111. Orhan M E, Bilgin F, Ergin A, Dere K, Güzeldemir M E. Kanser hastalarında WHO analjezik basamak tedavisine göre ağrı tedavisi. Bir merkezin sekiz yıllık deneyimi. Ağrı 2008; 20: 38-44.
112. Karlı B, Yeğın A. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalı'nda 2001-2003 yılları arasında izlenen kanser ağrılı olguların retrospektif değerlendirilmesi. Ağrı 2005; 33: 253-258.
113. Afşar F, Pınar R. Kanser hastalarında ağrı ve ağrı ile başetme yöntemlerinin değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2003; 6: 19-28.
114. Zimmermann M. Cancer pain: Pathogenesis therapy, and assessment. Recent Results Cancer Res 1991; 121: 8-23.
115. Practice Guidelines for Cancer Pain Management. A Report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on Pain Management, Cancer Pain Section 1996; 84: 1243-1257.
116. Coluzzi PH. Cancer pain management: newer perspectives on opioids and episodic pain. Am J Hosp Palliat Care 1998; 15: 13-22.
117. Oxberry SG, Simpson KH: Pharmacotherapy for cancer pain. Continue education in anesthesia. Critical Care Pain 2005; 5: 203-206.
118. De Conno F, Maresca V, Monza GC, Paneria AE, Ripamonti C, Ventafridda V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first step in cancer pain therapy: Double-blind, with in-patient study comparing nine drugs. J Int Med Res 1990; 18: 21-29.
119. Rodriguez M, Barutell C, Rull M, Galvez R, Pallares J, Vidal F, et al. Efficacy and tolerance of oral dipyrone versus oral morphine for cancer pain. Eur J Cancer 1994; 30: 584-587.
120. Drouff NR, Bajwa ZH, Warfield CA. Cancer pain. Semin Anesth 1997; 16: 105-111.

121. Ferrante FM. Principles of opioid pharmacotherapy: practical implications of basic mechanism. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 265-273.
122. Finlay I, Krajnik M, Luczak J, Zylicz Z, Von Sorge AA. Potential uses of topical opioids in palliative care-report of 6 cases. *Pain* 1999; 80: 121-125.
123. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E. Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl study of 1828 step I, II and III transfers. *J Pain* 2004; 5: 119-132.
124. Hanks GW, Conno F, Cherny N. Morphine and alternative opioids in cancer pain. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-593.
125. Babacan CA, Çizmeci P. Ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3: 22-33.
126. Brose WG, Cousins MJ. Subcutaneous lidocaine for treatment of neuropathic cancer pain. *Pain* 1991; 45: 145-148.
127. Alici S, Çekici S. Malign hastalıklarda bifosfanatların rolü. *Van Tıp Dergisi* 2002; 9: 66-72.
128. Elomaa I, Blomqvist C, Porkka L. Treatment of skeletal disease in breast cancer: A controlled clodronate trial. *Bone* 1987; 8: 53-56.
129. Conte PF, Giannes PG, Latreille J. Delayed progression of bone metastases with pamidronate therapy in breast cancer patients. *Ann Oncol* 1994; 5: 41-44.
130. Portenoy RK, Lesage P. Management of cancer pain. *Lancet* 1999; 353: 1695-1700.
131. Lamer TJ: Treatment of cancer-related pain. When orally administered medications fail. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 473-480.

6. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Elazığ'da doğdum. İlk öğrenimimi Elazığ Gazi Osman Paşa İlk Okulu'nda, orta öğrenimimi Elazığ Yüzüncü Yıl Orta Okulu'nda ve lise öğrenimimi Elazığ Mehmet Akif Ersoy Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitime başladım. Tıp fakültesinden 2005 yılında mezun oldum. Elazığ Palu Beyhan (Hun) Sağlık Ocağı'nda 2 yıl pratisyen hekim olarak çalıştım. Bu görevin son üç ayını Aile Hekimliği adı altında tamamladım.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda ihtisasa 2007 yılında başladım.