

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KANSER AĞRISI TEDAVİSİNDE KULLANILAN
HİDROMORFON HİDROKLOÜR'ÜN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hayriye BALTAOĞLU ALP

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2012

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KANSER AĞRISI TEDAVİSİNDE KULLANILAN
HİDROMORFON HİDROKLOÜR'ÜN RETROSPEKTİF
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hayriye BALTAOĞLU ALP

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ

KONYA, 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, üzerimizde büyük emekleri olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Prof.Dr Sema TUNCER UZUN, Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA, Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ, Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Doç.Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra SARITAŞ, Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN, Yrd. Doç. Dr. Alper KILIÇASLAN ve Yrd. Doç. Dr. Funda GÖK'e, asistanlığım esnasında ekip ruhu ile özveri içinde beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarım ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Yetişmemde hiçbir zaman desteklerini, özverilerini ve sevgilerini esirgemeyen anneme, babama ve değerli kardeşlerime, hayat arkadaşım, kıymetli eşim Osman'a ve oğlum Tolga'ya sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Aralık 2012

Dr. Hayriye BALTAOĞLU ALP

ÖZET
KANSER AĞRISI TEDAVİSİNDE KULLANILAN HİDROMORFON
HİDROKLOÜR'ÜN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

HAYRİYE BALTAOĞLU ALP, UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2012

Amaç: Hidromorfon hidroklorürün kronik kanser ağrısı tedavisinde ağrının giderilmesinin yanı sıra, ağrıya bağlı uyku bozukluğunda düzelme, duygu durumunda iyilik hali, depresyon, işe yaramama, günlük işlerini yardımsız yapabilme gibi yaşam kalitesinin iyileştirmede etkinliğini retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2010-2012 yılları arasında kliniğimize başvuran, kanser ağrısı olan ve ağrıları nedeniyle hidromorfon hidroklorür kullanan hasta dosyaları taranarak yaşı, cinsiyeti, hastalıkları, ek hastalıkları tarandı. Hidromorfon hidroklorür kullanım süreleri ve dozu, ek kullanılan ilaçlar, hastaların ağrı türleri, ara-sıra gelen kaçak ağrının varlığı, tekrarı ve tedavisi değerlendirildi. Tedaviye rağmen değişik medikasyonlara ve adjuvan ihtiyacı olup olmadığı not edildi. Hastaların ağrılarının lokalizasyonları, nörolojik komponenti, ilacın güvenilirliği, yan etkileri ve şiddeti kaydedildi. VAS değerleri ve hedef ağrı düzeyleri (%) ilaç başlangıcı ve kullanım sonrası sorgulandı. Uyku kaliteleri MOS uyku skalası ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 33'ü erkek, 17'si kadın ve yaş ortalamaları $60,82 \pm 11,401$ idi ($59,97 \pm 10,570$ erkek, $62,47 \pm 13,049$ kadın). Ağrı lokalizasyonu ve kullanılan ilaç dozları cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde ve kadın erkek cinsiyet ilacı bırakma açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Olguların ilaç kullanım süreleri cinsiyetlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p < 0,05$)

Hastaların tümünde jurnista kullanımı öncesi VAS değerleri (VAS 1) ve kullanım sonrası VAS değerleri (VAS 2) sorgulandığında anlamlı derecede azalma vardı ($p < 0,05$). Nöropatik ağrılı hastaların VAS II skorları ortalaması daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık yok idi. Kısa ağrı ölçeği (bp1) ile ağrı düzeyleri değerlendirilen 32 hasta (%64) iyi, 17 hasta (%34) orta ve 1(%2) hasta kötü olarak belirtmişlerdir. Tedavi sonrasında MOS uyku skalası ile uyku düzeyleri sorgulandığında 40 hasta (%80) ağrısız uyuyabildiğini, 45 hasta (%90) ilk 1-5dk da uykuya dalabildiğini belirtti. Hastaların 39 unda (%78) uykusuzluk nedeniyle gün içi sersemlik yoktu. Hastaların 30 u (%60) ağrılarının azalmasından memnundu.

Sonuç: Çalışmada günlük tek doz OROS hidromorfonu (jurnista) çoklu ilaç kullanan hastaların analjezik uyumları, ilaç etkinliği, güvenilirlikleri ve alevlenme dönemleri için, ek analjezik ihtiyaçları daha az olduğu, yaşam ve uyku kalitelerini arttırdığı ve diğer

opioidlere benzer şekilde hafif ve orta derecede yan etkilere sebep olduğu gözlenmiştir. Sık aralıklarla takip yan etkilerle baş edebilme olanağını sağlamaktadır. Journista ile yaşam kalitesinde elde edilen düzelme kronik ağrılı hastaların tedavisindeki toplam maliyeti (doğrudan veya dolaylı maliyet) azaltacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hidromorfon hidroklorür, OROS, Kanser Ağrısı

ABSTRACT
ASSESSMENT BY RETROSPECTIVE OF HYDROMORPHINE
HIDROCLORUR WHERE USED IN CANCER PAIN
HAYRİYE BALTAOĞLU ALP, SPECIAL PROJECT

Abstract: We aimed to investigate retrospectively the effectiveness of hydromorphone hydrochloride in the treatment of chronic cancer pain as well as elimination of the pain, improving the quality of life such as improvement in pain-related sleep disorder, emotional well-being, depression, worthlessness, perform daily tasks without help.

Material and methods: Charts of patients who used hydromorphone hydrochloride due to cancer pain applied to our clinic between 2010-2012 were evaluated in terms of age, gender, disease and comorbidities. The duration and dose of hydromorphone hydrochloride, additional medications, types of pain, existence of episodic pain, repetition and treatment were evaluated. Whether or not the need for various medications and adjuvant therapy despite treatment were noted. Localization of pain, neurological component, the reliability of the drug, side effects, severity of side effects were recorded. VAS values and the target pain levels (%) were questioned prior and after drug use.

Results: The 50 patients included in the study, 33 were male and 17 were female and the mean age was 60.82 ± 11.401 (59.97 ± 10.570 men, women 62.47 ± 13.049). When pain localization and drug doses used were evaluated according to gender and when man and woman gender compared in terms of withdrawal of medication; There was no statistically significant difference. In terms of duration of medication there was statistically significant difference by gender ($p < 0.05$). When all patients questioned for prior Jurnista VAS scores (VAS 1) and post Jurnista -VAS scores (VAS 2) There was a significant decrease ($p < 0.05$). Even though mean VAS II scores of patient with neuropathic pain was lower, there were no statistically significance. Pain levels were assessed with Brief Pain Inventory (BPI); 32 (64%) patients were reported as good, 17(34%) patients were reported as moderate and 1 (2%) patient was reported as bad.

Conclusion: In this study, we observed that a single dose of daily OROS hydromorphone (jurnista) use analgesic compliance of patients with multi-drug, drug efficacy, reliability and has less additional analgesic requirements for exacerbation periods and increases the quality of life and sleep and has mild to moderate side effects similar to other opioids. Frequent follow-up offers opportunity to cope with side effects. it was concluded that the obtained improvement in quality of life with jurnista decreases the total cost (direct and indirect costs) of treatment of patients with chronic pain.

Keywords: hydromorphone hydrochloride, OROS, Cancer Pain

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. AĞRI TANIMI ve SINIFLAMASI	2
2.1.1. Ağrının Süresine Göre Sınıflama.....	2
2.1.2. Oluşum Mekanizmasına Göre Ağrı Sınıflaması.....	3
2.1.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması.....	3
2.2. KRONİK AĞRI	4
2.2.1. Kronik Ağrının Patofizyolojisi.....	4
2.2.2. KANSER AĞRISI.....	5
2.2.3. ETYOLOJİ.....	6
2.2.4. KANSER AĞRISI SENDROMLARI.....	7
2.2.5. AĞRI SORGULAMASI.....	7
2.2.6. KANSER AĞRISINDA TEDAVİ.....	8
2.3. OPIOİD ANALJEZİKLER	8
2.3.1. Kodein	8
2.3.2. Tramadol	9
2.3.3. Morfin	10
2.3.4. Fentanil.....	10
2.3.5. Meperidin.....	10
2.3.6. Oksikodon.....	10
2.3.7. Buprenorfin.....	11
2.3.8. Hidromorfon Hidroklorür	11
2.3.8.1. Oros push- pull teknolojisi.....	12
2.3.8.2. Farmakokinetik.....	13
2.3.8.3. Biyoyararlanım.....	15
2.3.8.4. Güvenlik ve tolerebilite.....	15
2.3.8.5. Yaşlı hastalarda kullanımı	16
2.3.8.6. Dozun bireysel olarak ayarlanması ve idame tedavisi.....	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	35

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2. 1. 8mg, 16mg ve 32mg tek doz jurnista nın sağlıklı gönüllülerdeki farmakokinetik profili

Tablo 2. 2. Hidromorfonun yan etki profili

Tablo 2. 3. Bazı opioidlerin oral hidromorfona dönüşüm oranları

Tablo 3. 1. Tedavinin etkinliği

Tablo 3. 2. Uyku Skalası (MOS)

Tablo 4. 1. Olguların vücuttaki ağrı lokalizasyonları

Tablo 4. 2. İlaç dozları (mg)

Tablo 4. 3. İlaç kullanım süresi (ay)

Tablo 4. 4. Cinsiyetlere göre ve olguların toplamında VAS I ve VAS II tedavi sonrası değerleri (ort±sd).

Tablo 4. 5. Hidromorfon hidroklorid kullanımı öncesi ve sonrasında hastalarda görülen yan etkiler.

Tablo 4. 6. Hastaların memnuniyet derecesi.

Tablo 4. 7. Ağrı düzeyinde iyileşme oranları (%)

Tablo 4. 8. Kısa ağrı ölçeği (bı)

Tablo 4. 9. Tedavi etkinliği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Dünya Sağlık Örgütü Ağrı Tedavi Merdiveni.

Şekil 2. 2. OROS Push-pull ilaç salım sisteminin kesiti.

Şekil 2. 3. Hidromorfonun insandaki metabolizasyonu

Şekil 3. 1. Görsel analog hasta tatmini skalası

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

μ	: Mü
δ	: Delt
ϵ	: Epsilon
κ	: Kappa
σ	: Sigma
BPI	: Brief pain inventör (Kısa Ağrı Ölçeği)
CRPS	: Kompleks Rejyonel Ağrı Sendromu
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
H3G	: Hidromorfon 3 Glukuronid
IASP	: International Association for the Study of Pain
KPB	: Kardiyopulmoner Baypas
M3G	: Morfin-3 Glukuronidin
MOS	: Medical Outcomes Study
MPAC	: Memorial Pain Assessment Card
NMDA	: N-metil d-aspartat
NRS	: Nümerik Skala
NSAİİ	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlara
OR	: Opioid reseptörler
ORL-1	: Opioid benzeri reseptör
OROS	: Osmotic-controlled release oral delivery system (osmotik kontrollü oral salınımlı sistem)
VAS	: Vizüel analog skala

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ağrı, kompleks, fizyolojik ve emosyonel bir deneyim olup, sosyal ve ruhsal bileşenleri bir arada taşımaktadır. Kanser hastalarının %20 ile %50'sinde ilk başvuru şikayeti olabilirken, hastalığın seyrinde %75-90 hastada katlanılmak zorunda kalınan bir sorundur.

Kronik ağrı depresyonu tetikleyen, anksiyeteyi artıran, uyku bozukluklarına yol açan, genel durum bozukluğuna eşlik ederek, sosyal yaşamı önemli derecede etkileyen bir faktördür. Kanserde ağrı tedavisinin amacı, hastanın ağrısız uyku süresinin uzatılması, istirahat halinde analjezinin sağlanması, ayakta veya hareket halinde iken analjezinin sağlanması ile hastanın olabildiğince aktif ve kaliteli yaşam sürmesine katkıda bulunmaktır.

Kanser ve kanser dışı kronik ağrı tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün basamak tedavisi ve prensipleri ile %80-90 hastada etkin tedavi sağlanmaktadır. Hastanın ağrı şiddeti, daha önceki analjezik kullanım hikayeleri ve karşılaştığı yan etkilere göre tedavi planlanır. DSÖ basamak tedavisine göre üçüncü basamakta önerilen opioidler kanser ağrısında en etkin tedavi ajanlarıdır ve orta-şiddetli ağrısı olan tüm kanserli hastalarda tedavide yer almalıdırlar. Kanser ağrısı tedavisinde opioidler için önerilen tavan etkisi ve belirli dozlar yoktur, hastalarda oluşabilen yan etkiler dozu etkilemektedir. Ne yazık ki ülkemizde ağrı tedavisinde kullanabileceğimiz opioidler parmakla sayabileceğimiz kadar azdır. Hidromorfon morfinden 5 kez daha güçlü bir analjeziktir ve diğer ülkelerde oral, subkutan, rektal, ıv ve spinal yoldan uygulanabilen preparatları mevcut iken ülkemizde sadece osmotik kontrollü oral salınımlı sistem'i (Osmotic-controlled release oral delivery system) (oros) -push-pull teknolojisi ile üretilen formu 2010 yılında ülkemizde orta-şiddetli kanser ağrısı tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada retrospektif olarak ülkemizde opioid seçenekleri arasına çok yeni giren hidromorfon hidroklorür' ün, kanser ağrılı hastalarda etkinliği, tolerabilitesi ve yan etkileri ile ağrının giderilmesinin yanı sıra uyku kalitesinde düzelme, duygu durumunda iyilik hali depresyon, işe yaramama, kayıtsızlık halinde azalma, aile ilişkilerinde düzelme, yürüyebilme, günlük işlerini yardımsız yapabilme gibi yaşam kalitesinin iyileştirmede etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRI TANIMI ve SINIFLAMASI

International Association for the Study of Pain (IASP). Taksonomi Komitesi tarafından 1979 yılında yapılan tanımlamaya göre:

Ağrı, var olan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyimdir (1).

Bu tanımlamada ağrının objektif, sübjektif, emosyonel ve psikolojik yönlerinin biraraya getirildiği belgindir. Ağrı kişiden kişiye değişebildiği gibi aynı kişide değişik zamanlarda da değişebilmektedir.

Nosisepsiyon terimi noci (Latince zarar-yarar)'den gelme olup travmatik veya ağrılı uyarılara (noxious stimuli) nöral yanıtı belirlemektedir (2). Tüm nosisepsiyonlar ağrıyı oluşturur, fakat tüm ağrılar nosisepsiyon sonucu değildir. Noksiyus stimuluslar olmasa da bazı hastalar ağrıdan yakınmaktadır. Buna göre klinik ağrıyı iki kategoriden birisine koymak olasıdır:

- a. Akut ağrı, primer olarak nosisepsiyona bağlıdır, (3)
- b. Kronik ağrı, nosisepsiyona bağlı olabilir; ancak, psikolojik ve davranışsal faktörler önemli rol oynamaktadır

Ağrıyı fizyopatolojisine (nosiseptif veya nöropatik ağrı), etyolojisine (postoperatif ağrı veya kanser ağrısı) veya etkilediği yere göre (baş ağrısı, bel ağrısı, karın ağrısı) sınıflandırmak olasıdır. Böyle bir sınıflandırma ağrı tedavisinde yöntem ve ilaç belirlemede yol gösterici olmaktadır. Nosiseptif ağrı, noksiyus stimuluslardan etkilenen özgün reseptörler olan periferik reseptörlerin aktivasyonu veya sensitizasyonu sonucu oluşmaktadır (4). Nöropatik ağrı, periferik veya santral nöral yapıların hasara uğramasından ya da bozulmasından gelişmektedir

2.1.1. Ağrının Süresine Göre Sınıflama

Akut ağrı; doku hasarına, hastalığa veya kas ya da iç organlar anormal fonksiyonuna bağlı olarak, ağrılı uyarının meydana getirdiği ağrılı duruma akut ağrı denir. Duyusal, algısal ve emosyonel deneyimlere verilen otonomik, psikolojik, emosyonel ve davranışsal yanıtları içermektedir (5). Hemen her zaman nosiseptiftir. Organizmayı korumaya, hasarı lokalize etmeye ve sınırlandırmaya yaramaktadır. Transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon olmak üzere dört fizyolojik süreç içerir.

Kronik ağrı; akut bir hastalıktan veya makul bir iyileşme sürecinden sonra ağrının devam etmesi ile kronik ağrı meydana gelmektedir. Bu süreç 1-6 ay arasında

değişmektedir. Altı hafta süreyle ağrının kesintisiz devam etmesi klinik olarak kronik ağrı sınıfında değerlendirilebilir. Kronik ağrı nosiseptif, nöropatik veya her ikisi birden olabilir. Psikolojik etmenler veya çevre faktörleri önemli rol oynamaktadır

2.1.2. Oluşum Mekanizmasına Göre Ağrı Sınıflaması

Nosiseptif ağrı; Bunlara örnek olarak kas ve eklem ağrıları, kanser ağrısı ve gerilim tipi baş ağrısı gösterilebilir. Doku yaralanması ve inflamasyon birlikteliği bu ağrı şeklini ortaya çıkarmaktadır. Miyelinli A-delta ve miyelinsiz C lifleri ile iletilirler (6); non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) ve opioidlere yanıt verirler.

Nöropatik ağrı; Postherpetik nevralji, kompleks rejyonal ağrı sendromu (CRPS) ve fantom ekstremitte ağrısı örnek olarak verilebilir. Periferik veya santral sinir sisteminde harabiyet söz konusudur. Yanma şeklinde kendini gösterir. Genelde opioidlere pek yanıt vermeyen, daha çok lokal anesteziyelere, antikonvülsanlara veya trisiklik antidepressanlara yanıt veren bir ağrı modelidir (7).

Psikosomatik ağrı; Anksiyete ve depresyon gibi psikişik ve psikososyal sorunların arttığı durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır. Somatizasyon, hipokondriazis, bu ağrı tipine örnek oluştururlar (8).

Deafferentasyon ağrısı; Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensorial uyarın iletiminin merkezi sinir sistemine gidişinin kesilmesi ile ortaya çıkar. Talamik ağrı ve fantom ağrısı örnek olarak gösterilebilir (6).

Reaktif ağrı; Motor veya sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu ile nosiseptörlerin uyarılması sonucu oluşan myofasyal ağrı örnektir.

2.1.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması

Somatik ağrı; Periferik veya derin dokulardaki hasara bağlı gelişir. Cilt, seroza, kemik, kas, ligament ve kemiklerde nosiseptif reseptörlerin stimülasyonu ile oluşur. Genellikle iyi lokalize edilebilen sızlama, bıçak saplanır tarzda, zonklayıcı ve bazen oyuncu karakterdedir (9). Pozisyon ve hareketle artar.

Visseral ağrı; Toraks, abdomen veya pelvis içerisindeki organların tümör infiltrasyonu veya hasarına bağlı olarak gelişir. İyi lokalize edilemez, yaygın ve geniş bir alandadır. Sıklıkla bulantı, kusma, terleme ve periferik vazospazm gibi otonomik fonksiyonlarla birlikte gözlenir. Ağrı obstrüksiyona bağlı ise kemirici veya kramp şeklinde, organ kapsülünü ve mezenteriyi de etkilemişse keskin ve zonklayıcı karakterdedir. Ağrı etkilenen

organlardan uzak bir yerde yüzeysel noktalara yansıyabilir (10). Visseral ağrı tedavisinde ağrılı bölgeye uygulanan girişimsel ağrı tedavi yöntemleri oldukça etkindir.

Sempatik ağrı; Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkar damar kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi ve kozaljiler örnek verilebilir. Soğukluk, üşüme belirtisi ve distrofik değişiklikler vardır (11).

2.2. KRONİK AĞRI

Kronik ağrı, 3 aydan uzun süren veya altta yatan sebebin tahmin edilen iyileşim sürecinden daha uzun sürdüğü, kişinin iyilik hali, fonksiyon düzeyi ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir ağrıdır (12). Akut ağrı koruyucu mekanizmalar içerirken, kronik ağrı fizyolojik fonksiyonlara hizmet etmez, koruyucu bir semptom değildir. Tanımlanması oldukça güçtür. Nosiseptif, nöropatik ve miks tip'te olabilir. Ülkemize dair elimizde somut verilerimiz olmamakla beraber, kronik ağrı dünyamızın ortak problemidir. Ağrı Birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran hastaların en sık yakınma nedenidir ve bu hastaların yaklaşık % 10 ila 20'si kronik ağrıdan yakınmaktadır (13).

Asya, Afrika, Avrupa, Güney ve Kuzey Amerika ülkelerinin dahil olduğu 14 ülkeden 15 merkezli DSÖ rehberliğinde yapılan bir araştırmada birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran hastaların %22'si ağrılarının 6 aydan uzun süredir devam ettiğini ifade etmektedirler (14). Gelişmiş ülkelerde bu oran % 10,5'den % 55,2'ye kadar yükselmektedir, Avrupa da beş kişiden biri kronik ağrıdan yakınmaktadır (15,16).

2.2.1. Kronik Ağrının Patofizyolojisi

Kronik ağrı periferik, santral veya psikolojik mekanizmaların bir kombinasyonu sonucunda ortaya çıkabilir. Kronik kas iskelet sistemi hastalıkları veya visseral bozukluklarda olduğu gibi, nosiseptörlerin sensitizasyonu periferik mekanizmalarda ortaya çıkan ağrının temelinde önemli rol oynar (7).

Üç temel patofizyolojik ağrı süreci vardır: İlki periferik sensitizasyondur ve burada doku travması, enfeksiyon gibi nosiseptif uçların aşırı duyarlı hale gelmesi söz konusudur. Sonuçta zayıf, önceden zararlı olmayan uyarılar bile nosiseptörleri aktive eder ve ağrı oluştururlar (17). Periferik sensitizasyon, oluşan hassasiyetin inflamatuvar mediyatörlerle indüklendiği bir süreç olduğundan, tedavide antiinflamatuvar ilaç gruplarını tercih etmek kimyasal mediatörleri bloke ederek, sensitizasyonun etkilerini azaltır. İkinci mekanizma ise normal olan duyuşal nöronların aşırı uyarılabilir hale gelip, yollarının üstündeki normal bölgelerdeki ektopek deşarjlarıyla gerçekleşir. Bu ektopek ateşlenmelerin en çok görüldüğü bölge hasarla ilişkili dorsal kök gangliyonudur (18). Akson hasarı, dorsal kök

gangliyonundaki duyuşal hücre gövdesinde impuls trafiğinde değişmeyle saptanır. Bunun sonucunda duyuşal impulsların oluşumundan sorumlu çeşitli iyon kanallarıyla membran reseptörlerinin sentez ve dağılımında değişiklikler olur (19). Bu aşamada tedavi açısından önümüzdeki en büyük güçlük, anormal nöral aktiviteyi kontrol altına almak için membranları stabilize eden ilaçların kullanımında çok erken bir evrede bulunuyor olmamızdır (20).

Son patofizyolojik süreç ise omurilik ve beyindeki devrelerde amplifikasyon artıdır. Bunun için, inflamasyonlu periferik nosiseptörlerde “periferik sensitizasyon” ile uyumlu “santral sensitizasyon” tanımı yapılmıştır (21). Ağrılı bir uyarı olduğunda omuriliğın amplifikasyon düzeni bozulur ve ağrıda artış olur (22). Merkezi sensitizasyonun zararlı inputla başlatılan bu biçimi N-metil d-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonunu içerir ve sonuçta NMDA reseptör antagonistleriyle kontrol altına alınabilirler. Merkezi sensitizasyon ağrılı inputlarla olduğundan, hem inflamatuvar ağrıda hem de nöropatik ağrıda rol oynar (22,23). Bu amplifikasyon sırasında hem normal dokunma uyarısının, hem de ektopik bölgelerde oluşan A β inputunun ağrı oluşturması beklenir (24). Omurga travması veya inme gibi doğrudan beynin hasarlanmasıyla da merkezi sensitizasyon tetiklenebilir, fakat burada amplifikasyon periferik ağrı sinyallerinden gelen devamlı nosiseptif inputa bağılı değildir. Sonuç olarak merkezi ağrı oluşur (25,26).

2.2.2. KANSER AĞRISI

Tüm dünyada her yıl yaklaşık 19 milyon kişi kanser ağrısına maruz kalmaktadır. Bunların %40-80'i orta veya şiddetli ağrı çekerler (27). Orta doğu ülkelerinde giderek artan kanser ağrısı için opioid palyatif bakım merkezleri bulunmaktadır.

Ağrılar kanseröz lezyonun kendine, metastatik hastalığa, sinir basıları veya infeksiyon gibi komplikasyonlara, tedaviye veya tamamen bağımsız faktörlere bağılı olabilir (28). Bu nedenle ağrıyı tedavi eden kişinin kanserin niteliğı, safhası, metastatik hastalık varlığı ve tedavilerini iyi bilmelidir. Etkatif bir ağrı yönetimi için öncesinde aldığı tedaviler sorgulanmalıdır (29).

Kanserde ağrı, önemli bir semptom olarak karşımıza çıkmakta ve görülme sıklığı metastazlı hastalarda %30, ileri dönemdeki hastalarda %80 olmak üzere belirtilmektedir (30).

Her yıl dünya genelinde 4-5 milyon hastanın kanserden öldüğü varsayılırsa bu hastaların yaşamlarının son dönemlerini ağrılar ve acılar içersinde geçirmeleri hem tıp sorunu hem de sosyal sorun olarak kabul edilmelidir (31).

Etkin kanser ağrısı tedavisi için kanser ağrısının yapısının iyi bilinmesi, ağrılı hastanın değerlendirilmesinin uygun sorgulamalarla yapılması, opioid ve non opioid ilaçların farmakolojisinin iyi bilinmesi, ileri ağrı tedavi tekniklerinin (hasta kontrollü analjezi-PCA, spinal opioidler, anestezi ve cerrahi uygulama yenilikleri) hatasız uygulanabilmesi gerekmektedir (32).

2.2.3. ETYOLOJİ

Kanser ağrısı nosiseptif veya nöropatik mekanizmayla olabilir ve ciddi kanser ağrı sendromu şeklinde görülebilir. Tümörün sebep olduğu ağrı mekanizmaları içerisinde lenfatik veya vasküler yapıların obstrüksiyonu, içi boş organların distansiyonu, ödem doku inflamasyonu ve nekroz sayılabilir (33).

Tedaviye bağlı ağrılar genelde nöropatik karakterdedir, hasta tedaviye bağlı ağrıları tekrarlayan kanser ağrısı olarak değerlendirebilir (34) ve psikik olarak olumsuz etkilenebilir.

Kanserli hastada ağrı tipleri üç grupta toplanabilir.

1-Akut Ağrılı Hastalar

-Tekrarlayan kanser ağrısını düşündürebilir kanser tedavisi ile birlikte olabilir ve ağrının nedeni kolaylıkla tanınabilir (35).

2-Kronik Ağrılı Hastalar:

a-Hastalığın ilerlemesine bağlı olabilir. Tümörün invazyonuyla ağrının şiddeti artar. Psikolojik faktörler ön plana çıkmaya başlar. Nedenin tedavi edilemediğini görerek ağrı tedavisine başlamak seçilecek en iyi yoldur.

b-Kanser tedavisine bağlı olabilir. Cerrahi sonrası iyileşmeyen insizyona bağlı ağrı sendromu, (36) postoperatif nöropatik sendromlar, radyoterapi ve veya kemoterapi sonrası çeşitli ağrı sendromları görülebilir (37).

3-Ağrısı olan ölmek üzere olan hastalar

Hastanın öncelikle rahatı sağlanmalıdır. Çekilen acıyı süratle dindirmek gerekmektedir. Umutsuzluk ve ölüm korkusu belirginleşir. Ağrının sürmesi ile herkeste moral bozukluğu belirir (38).

Kanserli hastanın ağrısı ve hastalığı hakkında beklentileri, tavrı, ailesinin etkisi, önceden var olan psikolojik öykü (depresyon, anksiyete, kişilik bozuklukları madde bağımlılığı) gittikçe önem kazanmaktadır. Bütün ağrılar fiziksel değildir. Psikolojik gereksinimlerin iyi bilinmesi ile geçirilemez denen ağrılar dindirilmiştir (39).

2.2.4. KANSER AĞRISI SENDROMLARI

Kanserli hastalarda ağrı sendromları etyolojilerine göre üç büyük grupta toplanabilir.

1-Ağrıya duyarlı yapıların tümörle invazyonu veya kompresyonuna bağlı olarak: Hastaların %77'sinde görülebilir (27).

2-Kanser tedavisi sırasında cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi uygulamalara bağlı hastaların %19'unda ağrı gelişebilir.

3-Hastaların %4'ünde ise ağrı kanser dışı nedenlere bağlı olabilir (40).

Tümör invazyonuna veya kompresyonuna bağlı ağrılar:

a-Kemiğin invazyonu,

b-Sinir kökleri ve pleksusların kompresyonu,

c-Tümörün sinir dokusuna infiltrasyonu

d-Kan damarlarının infiltrasyonu,

e-Kan damarlarının tıkanması,

f-İçi boş veya sert organ duktuslarının tümör ile tıkanması,

g-Fasya, periost ve diğer ağrıya hassas yapıların tüm efaksiyonu,

h-Müköz membran ve diğer ağrıya hassas yapıların infeksiyon ve inflamasyonu ile ağrı gelişebilir.

2.2.5. AĞRI SORGULAMASI

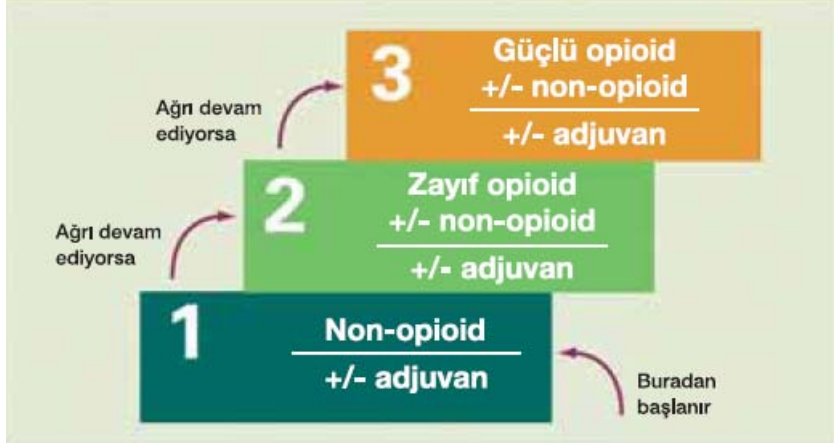
Genelde 0-10 veya 0-5 skalalı ağrı değerlendirme formları tercih edilmektedir. Vizüel analog skala (VAS), nümerik skala (NRS) genelde 0-10 arası ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca katogorik ya da verbal rating skala da kullanılabilir (ağrı yok, ağrı hafif, orta şiddetli, çok şiddetli). Klinik uygulamada bütün bu metodlar birbirine benzerdir ve analizde eşdeğer sonuçlar vermektedir.

Bu değerlendirmeler sonucu kanser ağrısına yaklaşım, ağrı tedavisinin ne ölçüde etkin olduğu, hastanın tolere edebildiği ağrı seviyesi belirlenmeye çalışılmaktadır.

Kanser hastaları için "Mc Gill pain questionnaire" en iyi bilinenidir. Diğerleri ise Brief pain inventor"(BPI) ile memorial pain assesment card"dır (MPAC). Mc Gill oldukça karmaşıktır. Değişik ağrı boyutlarını, her ağrının şiddetini kendi çerçevesinde değerlendirerek, çeşitli ağrı belirleyiciler kullanarak saptamak esasına dayanır. Değişik dillere tercümesi yapılmıştır. Ancak eğitim düzeyi düşük ve yaşlılarda VAS zorlukla uygulanmaktadır (41).

2.2.6. KANSER AĞRISINDA TEDAVİ

-1984 yılında Cenevre’de yapılan DSÖ toplantısında kanserde ağrı tedavisi ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu toplantı sonunda 1986’da kanserde basamak ağrı tedavisi belirlenmiştir (şekil 2.1).



Şekil 2.1. Dünya Sağlık Örgütü Ağrı Tedavi Merdiveni.

İlaç kadar önemli olan hususlardan birisinde ilacın kullanım şeklidir, bu durumlarda analjezik ağrı başlamadan önce kullanılması gereklidir. İlaç tedavisi semptomlardan bağımsız olarak belirli zaman periyotlarında uygulanması önemlidir.

2.3.OPIOİD ANALJEZİKLER

Opioidler oldukça etkin analjeziklerdir, kolay titre edilirler, kabul edilebilir bir risk/fayda oranı sunarlar. Opioidler santral ve periferik sinir sisteminde kendilerine özgü reseptörlere (42) [mü (μ), delta (δ), kappa (κ), sigma (σ), epsilon (ϵ), opioid benzeri reseptör (ORL_1)] bağlanarak etki gösterirler (43).

Klinik kullanımda olan opioidler; **Kimyasal özelliklerine göre** [doğal (örn. morfin, kodein), yapay (örn. metadon, meperidin), yarı yapay (örn. buprenorfin)], **opioid reseptörleri üzerindeki etkilerine göre** [agonist (örn: morfin, kodein, fentanil), kısmi agonist (örn. buprenorfin), agonist-antagonist (örn. pentazosin), antagonist (örn. naloksan)], **etki güçlerine göre** [zayıf (örn: tramadol, kodein) ve güçlü opioidler (morfin, fentanil)] farklı şekillerde sınıflandırılır.

Pratik kullanımda DSÖ’nün analjezik kullanım ilkeleri ile desteklediği, etki güçlerine göre olan sınıflama kullanılmaktadır. **Zayıf etkili opioidler**, DSÖ’nin 2. basamağında kullanılırlar. Kodein, dekstropoksifen ve tramadol zayıf opioidlerdir. **Güçlü etkili**

opiooidler, DSÖ'nin 3. basamağında kullanılırlar. Morfin, fentanil, hidromorfon, oksikodon, meperidin bu gruptandır.

2.3.1. Kodein

Doğal bir fenantren türevidir. Mü reseptörüne düşük affinite gösterir. Kodein opium içinde %0.7-2.5 konsantrasyonda bulunursa da çoğunlukla morfinden elde edilir (44). Alınan kodeinin %90'ı karaciğerden metabolize olarak idrarla atılır ve %10'u karaciğerde demetilizasyona uğrayarak morfine dönüşerek etkisini gösterir (45). Beyaz ırkın %10'unda kodeinden morfine dönüştüren enzim eksiktir (46). Bu kişilerde kodein etkisini göstermez.

Kodeinin etkisi morfinin etkisinin yaklaşık onda biri kadardır. Oral biyoyararlanımı yüksektir. Metabolitleri analjezik etkiye katkı sağlayabilir (47). Aktif metabolitleri birikeceğinden böbrek yetmezliğinde kullanılmamalıdır. Kodein etkili bir antitussiftir ve öksürüğü baskılar (48). Kodein, minimal sedasyon, bulantı, kusma ve konstipasyon yapar.

4 saatte bir düzenli aralıklarla 30 mg kodein kullanılır. Maksimum günlük doz 120 mg'dır.

2.3.2. Tramadol

Tramadol hidroklorid, hem opioid hem de nonopioid özelliğe sahip, sentetik yapıda santral etkili bir analjeziktir. Opioid reseptör affinitesi düşüktür. Noradrenalin ve seratonin geri alınımını inhibe eder, nöronal seratonin salınımını artırır (49). Böylece endojen analjezi sistemini, hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu nedenle nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılır (50). Diğer opioidlere göre daha az konstipasyon, sedasyon ve immunsupresyon yapması, solunum depresyonu yapmaması, bağımlılık potansiyelinin düşük olması nedeniyle kanser dışı kronik ağrı tedavisinde yaygın kullanılmaktadır (49,51). Mü reseptörüne affinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte aktif metabolitin affinitesi tramadolden 5-6 kez daha fazladır. Oral biyoyararlanımı yüksektir, hızla absorbe olur. Oral dozun yaklaşık %68'i sistemik olarak yararlanan dozdur. Multipl dozlarda ise biyoyararlanım %90-100'e ulaşır. Oral alımdan sonra yaklaşık 2 saatte maksimal kan seviyesine ulaşır (49, 52).

Tramadol karaciğerde metabolize olur ve böbrekle atılır. Hepatik ve renal yetmezliği olanlarda ve yaşlılarda doz azaltılmalıdır. En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, baş dönmesi, sedasyon, ağız kuruluğu, halsizlik, terleme ve ortostatik hipotansiyondur (49). Tramadol doz titrasyonu yan etkileri azaltır.

Günde maksimum 400-600 mg kullanılmaktadır.

2.3.3. Morfin

Güçlü bir mü agonistidir. Etkinliği, güvenliği, ucuz olması ve birçok formda çeşitli yollardan (oral, rektal, intravenöz, epidural, intratekal) uygulanabilmesi nedeniyle en çok tercih edilen opioiddir (53,54). Oral uygulama tercih edilmelidir. Oral biyoyararlanımı kişiler arasında belirgin farklılık gösterir. Fakat oral yolla morfin uygulamasının biyoyararlanımı parenteral uygulamaya oranla daha düşük olmakla birlikte daha düzenli bir emilim gösterir. Morfinin kendisi dışında aktif metaboliti morfin 6-glukronid de (55), mü reseptörüne bağlanması ve kolaylıkla kan-beyin bariyerini geçmesi ile analjezik etkinlikte yardımcı olmaktadır. Karaciğerde metabolize olur, morfin ve metabolitleri böbrek yolu ile atılır. İleri dönem hepatik yetmezliklerde eliminasyonun azalacağı unutulmamalıdır. Böbrek yetmezlikli hastalarda dikkatli olunmalıdır (53).

Oral morfin preparatlarının yavaş salınımlı şekilleri bulunur.

2.3.4. Fentanil

Fentanil yarı yapay fenilpiperidin türevi olup güçlü bir mü agonistidir. Morfinden 75-100 kat daha kuvvetlidir. Transdermal formları kronik ağrıda kullanılmaktadır. Transdermal emilim hızı, flasterin yapıştırıldığı derinin terlemesi ve ısısı, derinin altındaki kasın kitlesi ve yağ deposu gibi kişisel farklılıklar da doz titrasyonunda zorluklar meydana getirmektedir (44). Fentanil histamin salınımına neden olmaz. Myokard kontraktilitesinde ya çok az, ya da hiç değişiklik oluşturmaz. Böbrek yetmezliğinde kullanılabilir, ancak kümülatif etkileri açısından kontrol edilmelidir (56).

2.3.5. Meperidin

Yapay bir mü reseptör agonistidir. Yarı ömrü kısadır. Aktif metaboliti olan normeperidin karaciğer ve böbrek ile atılır. Normeperidin birikimi sonucu hastada konvülsiyon (57) nöbetlerine neden olan meperidin uzun süreli kullanımına bağlı olarak sedasyon artışı ve psikomimetik aktivite gelişir. Meperidin bu etkilerinden dolayı kronik ağrıda kullanılmaz (53).

2.3.6. Oksikodon

Tebainden elde edilen yarı yapay bir opioid agonistidir. Mü ve kapa reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir (53). Sıklıkla nonopioidlerle kombine edilerek kullanılır. Oral olarak hızlı salınan ve kontrollü salınan formları kullanılır. Oksikodonun titre edilebilmesi, etkiye hızlı başlaması, aktif metabolitinin olmaması, yarılanma ömrünün kısa olması, etki süresinin uzun olması ve yan etkilerinin az olması avantajdır (44).

Oksikodonun kontrollü formları morfine göre daha hızlı etkisini gösterir ve 2 saat boyunca stabil bir analjezi sağlar. Morfin gibi mental status değişikliklere ve sedasyona yol

açmadığından oksikodon yaşlılarda iyi bir alternatif olabilir. Oksikodon karaciğerde oksimorfona dönüşür ve oksimorfon böbrek yetmezliğinde birikerek santral sinir sistemi toksisitesine yol açar (53). Bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Oksikodon preparatları ülkemizde bulunmamaktadır.

2.3.7. Buprenorfin

Yarı-yapay tebain türevi kısmi agonist opioiddir. Parsiyel mü reseptör agonisti delta ve kappa reseptör antagonistidir (53). Tam bir mü reseptör agonisti gibi değildir, analjezik etkisi azdır. İlk geçiş etkisi yüksek olduğundan transdermal ve sublingual formları kullanılır. Diğer opioidlere göre daha az solunum depresyonu yapar. Solunum depresyonu için tavan etkisi vardır ve bu etki analjezik etkiden bağımsızdır (58). Bağımlılık tedavisinde kullanılır (59). Aynı zamanda nöropatik ağrı tedavisinde etkin bulunmuştur (60). Buprenorfin preparatı ülkemizde bulunmamaktadır.

2.3.8. Hidromorfon Hidroklorür

Hidromorfon hidroklorid, morfinin hidrojenize semisentetik keton türevi bir moleküldür. Morfinden 5-7 kat (61), oxikodondan ise 4 kat daha potenttir. Yaklaşık 80 senedir akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılan morfin benzeri bir opioid agonist olup, özellikle yaşlı hastalarda renal fonksiyonları bozuk olanlarda mükemmel bir alternatiftir (7).

Morfine benzer şekilde etkilerini esas olarak mü opioid reseptörü üzerinden gösterir. Hidromorfon aynı zaman da daha az oranda delta reseptörü üzerinden de etkilidir. Farmakolojik profili morfininkine benzerdir. Ancak kullanımı daha az kaşıntı, bulantı, kusma, sedasyon ve kognitif bozukluğa neden olur (62).

Hidromorfon gibi opioidlerin kesin etki mekanizmaları bilinmemekle birlikte merkezi sinir sisteminde opioid reseptörleriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Oral olarak uygulanan hidromorfon yaygın olarak kullanılan birçok opioid agonistinden daha güçlüdür (63).

Günümüzde hidromorfon içeren farklı formülasyonlar: hızlı salınımlı tabletler, kontrollü salınımlı kapsüller, oral likit, rektal suppozituarlar, toz, öksürük şurubu, intravenöz subkutan ve intramuskuler enjeksiyon solüsyonları mevcuttur. Yeni bir hidromorfon formülasyonu olan jurnista, günde tek doz kullanımıyla, sabit plazma hidromorfon seviyeleri elde etmek amacıyla, kontrollü, bir yöntem olarak patentli oros push- pull osmotik pompa aktarma sistemini kullanmaktadır (64).

Opioidlerin yavaş salınımlı formüllerinin gelişmesi mevcut seçeneklere çok yönlülük katmıştır. Avrupa ve Amerika ülkelerinde 80 den fazla güçlü opioid formları ve çeşidi bulunurken, ülkemizde bu konuda tek seçeneğin olması, bazı opioid naif hastalarda opioid

rotasyonunu olanaksız hale getirmekteydi. Bazı yavaş salınımlı opioid preparatlarının yanlış kullanımıyla ilgili büyük problemler olmuş, bu ilaçların gerçek yararlarını ve terapötik seçimini gizlemiştir. Daha önce opioid kullanmış ya da kullanmamış, yetişkin şiddetli kronik ağrılı hastaların analjezik ihtiyacını kısa sürede karşılayabilir. Çoklu ilaç kullanan hastalarda kolaylık, kaşeksi nedeniyle transdermal kullanamayan hastalar için önemli bir ihtiyacı karşılamaktadır (65).

Hidromorfon hızlı salınımlı ve yavaş salınımlı iki çeşidi bulunmaktadır. Ülkemizde hızlı salınımlı formu bulunmamaktadır. Hızlı salınımlı form oral alımı takiben 15. Dk da ölçülebilir plazma konsantrasyonuna, 1saat içinde de maksimum konsantrasyona ulaşarak etkisini 30 dk içinde gösterir (66).

Hızlı salınımlı hidromorfon, gün içinde daha düşük tepe konsantrasyonları ve daha az değişkenlik gösterirken, jurnista sabit plazma konsantrasyonları ile daha tutarlı hidromorfon salınımı sağlar. Journistanın tepe plazma konsantrasyonlarına 12. -16 saatte ulaşılırken yaklaşık 5-6 saat içerisinde tepe seviyelerinin % 50 sine erişilir. Journistanın kararlı durum konsantrasyonlarına 2 günde ulaşıldıktan sonra, zaman içerisindeki plazma düzeyi dalgalanmaları hızlı salınımlı hidromorfona göre azalır (67).

Journistanın farmakokinetiği hızlı salınımlı hidromorfondan belirgin olarak farklıdır ve kronik ağrının uzun süreli tedavisindeki beklentilerle uyumludur. Journista 24 saat süreyle sabit bir ilaç salımı sağlayarak, vadi-tepe dalgalanmalarını en aza indirir. Journista ile plazma seviyelerindeki vadi-tepe dalgalanmaları hızlı salınımlı hidromorfona kıyasla %40 azalır (67).

Oros push-pulsalım mekanizması ile ilacı daha çok distal bağırsak bölgelerinde salınması sayesinde, karaciğerden ilk geçiş metabolizması azaldığı için, daha yüksek biyoyararlanım sağlanabilecektir

Oros push- pulsalım sistemi sayesinde toplam hidromorfon dozunun yaklaşık % 80'nin salımı kolonda gerçekleşir (67).

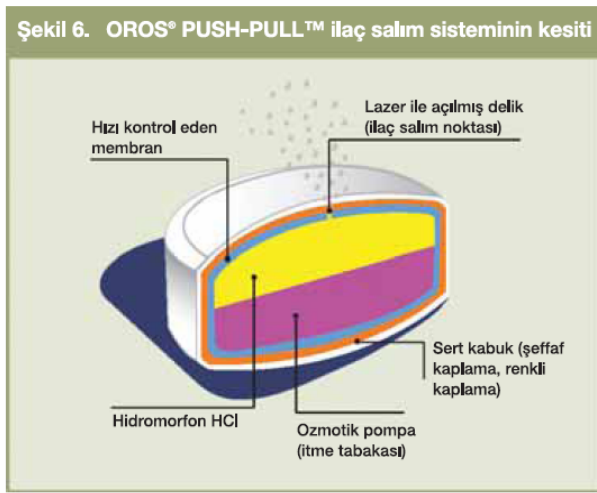
Buna karşılık hızlı salınımlı hidromorfon büyük oranda üst gastrointestinal kanalda salınır.

Bu araştırmamada kullanılan journista oros push-pull ozmotik pompa aktarma sistemini kullanmaktadır. Bu sistem teknolojisini anlatacak olursak;

2.3.8.1.Oros push- pull teknolojisi

Oros teknolojisi çeşitli ilaçların kontrollü salınımını sağlamak için son 20 yıldan beri kullanılmaktadır ve sabit, biçimlendirilmiş veya hızlı ilaç salımı elde edilecek şekilde uyarlanabilmektedir (68).

Push-pull ozmotik salım sistemi iki katmanlı bir teknoloji kullanır, bu bize sabit salım ve tutarlı terapötik ilaç seviyeleri sağlar. Çekme tabakası (pull ya da ilaç tabakası) hidromorfon hidroklorür ile birlikte, hidrofilik osmotik olarak aktif madde içerir. İkinci tabaka olan itme (push) tabakası, yüksek molekül ağırlıklı osmotik olarak aktif bir genleşme polimeri, tamamlayıcı bir osmotik ajan (sodyum klorür) laser ile delme sırasında tabakaların ayırt edilmesi için renk verici madde içerir. Tabakalar tablet kompresyonu ile yuvarlak şekilli tek bir tablet oluşturmak için şekillendirilir ve birbirine bağlanır. 8, ve 16 mg'lık formlarda 24 saat boyunca hedeflenen hidromorfon salınımı elde etmek için dolgu hedefi sırasıyla 8. 72mg ve 16. 35mg dır (Şekil 2.2).



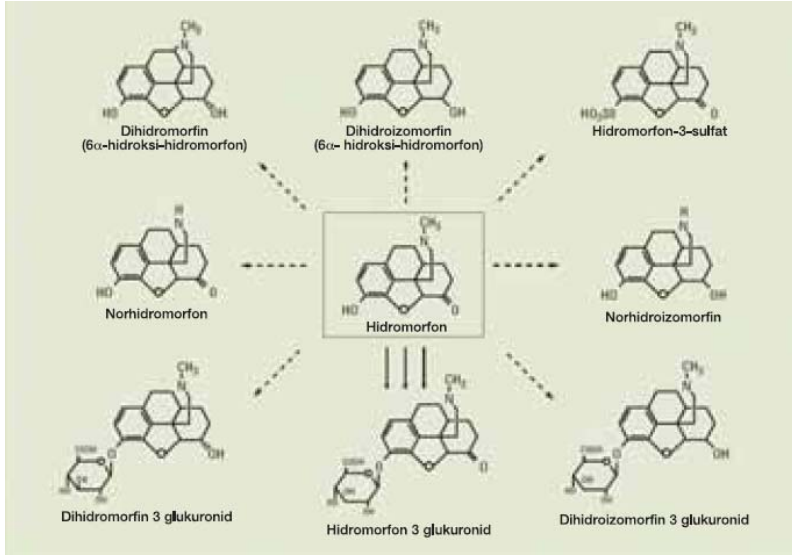
Şekil 2.2. OROS Push-pull ilaç salım sisteminin kesiti.

Gastrointestinal kanalda yarı geçirgen membrandan kontrollü bir hızda sıvı geçişi sayesinde hidromorfon süspansiyon hale gelir, osmotik tabaka da şişer. Genleşen osmotik tabaka ilaç tabakasını sıkıştırdığı için hidrate hidromorfon sıvının girişiyle aynı hızda salım deliğinden dışarı verilir. Oros sisteminden ilaç salımı başlamadan önce yaklaşık 2 saatlik bir sıvı yükleme süresi vardır. Boş ilaç kabuğu çözünmez ve sistem feçes ile değişmeden atılır.

2.3.8.2. Farmakokinetik

Hidromorfon oral uygulama sonrasında 15 dakika içinde ölçülebilir. Plazma konsantrasyonlarına ve yaklaşık 1 saat içinde de maximum plazma konsantrasyonuna erişecek şekilde hızla emilir. Bu özellikleri sayesinde etkisi yaklaşık 30 dk içinde başlar (66). Yarılanma ömrü 2-3 saattir (69). Bu nedenle terapötik konsantrasyonu devam ettirmek için hızlı salımlı formülasyonlar 4-6 saat ara ile kullanılmalıdır.

Hidromorfon başlıca karaciğerde gluronidasyonla metabolize edilir (şekil 2. 3) ve idrarla atılır (66). İdrarda bulunan başlıca bileşikler hidromorfon 3 glukuronid (H3G) bileşiği (%40), değişmemiş ilaç (%6), dihidroizomorfin (< %0. 1) dir. (70). Morfinin aksine hidromorfonun, böbrek yetmezliği durumunda birikebilen ve solunum depresyonu gibi yan etkilerin oluşmasına katkıda bulunabilen, analjezik etkiye sahip 6-glukronid metaboliti yoktur (66).



Şekil 2. 3. Hidromorfonun insandaki metabolizasyonu

İntravenöz uygulama sonrasında hidromorfonun toplam klirensi 1. 5 ila 1. 9 l/dk dır (70). Esas olarak c-6 keto grubunun stereoselektif indirgenmesi ve konjugasyonu ile 6α ve 6β hidromorfol oluşumu ile metabolize edilir ve stereoselektivitesi türlere göre değişkenlik gösterir. H3G nöroexitan olarak, morfin-3 glukuronidin (M3G) in yaklaşık 2,5 katı kadar güçlüdür (M-3G nin analjezik etkisi yoktur fakat önemli nöroexitatör özelliği olduğu bulunmuştur).

Klinik olarak böbrek yetmezliği varlığında yüksek doz hidromorfon uygulaması bulantı ve deliryum ile ilişkili bulunmuştur. Bu etkilerin her ikisinin de hidromorfon metabolitleri ile ilişkili olduğu varsayılır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda oral hidromorfonun kronik kullanımı ile hidromorfon 3 glukuronidin kan düzeyi ana ilacın kendisinin düzeyine göre 4 kat artabilmektedir (71,72).

Jurnista ile hidromorfon tepe konsantrasyonları hızlı salınımlı hidromorfona kıyasla daha geç elde edilir (8, 16, 32 mg journista uygulamalarından sonra 12-16. saate karşın, 8 mg hızlı salınımlı hidromorfon uygulaması sonrası <1 saat) (73).

Ancak jurnista uygulanması sonrasında elde edilen tepe hidromorfon plazma konsantrasyonlarının % 80'ine 6 ila 8 saat sonra erişilir ve konsantrasyon uygulama sonrası yaklaşık 24 saat boyunca yüksek kalır. Tek doz jurnistanın farmakokinetik profili tablo 2. 1 de özetlenmektedir.

Tablo 2. 1. 8mg, 16mg ve 32mg tek doz jurnista nın sağlıklı gönüllülerdeki farmakokinetik profili

	8 mg	16 mg	32 mg
C _{max}	0.93	1.69	3.25
T _{max}	12*	16*	16*
T1/2 (saat)	10,6	10,3	11
EAA ₀₋₄₈ (ng*saat/mL)	19.5 (18.1)	40.8 (36.5)	80.3 (72.2)

Aksi belirtilmedikçe tüm veriler ortalama değerlerdir.
*Medyan.

2.3.8.3. Biyoyararlanım

Otuz sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışmada Jurnistanın yiyeceklerden minimum düzeyde etkilendiği gösterilmiştir (74). Katılımcılar aç karnına, 16mg lık tek doz jurnista, tok karnına 16 mg lık tek doz jurnista ve tok karna 50mg tek doz naltrekson ve 16 mg lık jurnista alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışma sonunda 27 denek çalışmayı tamamlamış ve gıdaların jurnista emilim hızı ve derecesi üzerine olan etkisinin minimum olduğu belirtilmiştir (74).

2.3.8.4. Güvenlik ve tolerebilite

Hidromorfonun güvenlik ve torebilitesi kanıtlanmış bir ajandır (66,75). Yan etkiler morfin ile gözlenenlere benzerdir. Dozla ilişkili bilinen yan etkiler bulantı, kusma ve nadiren solunum depresyonudur. Jurnista klinik çalışmalarında en sık bildirilen yan etkiler konstipasyon, bulantı ve kusma olmuştur. Bu yan etkiler genellikle doz azaltımı, laksatifler veya antiemetiklerin uygun kullanımıyla yönetilebilir. Sedasyon, kaşıntı, bulantı-kusma insidansının morfine göre daha az olduğu belirtilmektedir.

Tablo 2. 2'de jurnista klinik çalışmalarında gözlenen ve diğer hidromorfon hidroklorür formülasyonları ile bildirilen ilaç reaksiyonları gösterilmektedir.

Bulantı kusma ve solunum depresyonu dozla ilişkili yan etkilerdir. Yan etkiler doz azaltımı, laksatifler ve antiemetiklerin uygun kullanımı ile yönetilebilir.

Tablo 2. 2. Hidromorfonun yan etki profili

Sistem Organ Sınıfı	Advers Reaksiyon			
	Sıklık			
	Sık ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$)	Sık olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$)	Nadir ($\geq 1/10.0000$ ile $< 1/1000$)	Çok nadir ($\geq 1/10.000$)
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	İştahsızlık	İştah artışı		
Psikiyatrik bozukluklar	Uykusuzluk, Konfüzyon, Kabus, Depresyon, Duygudurum Değişiklikleri	İritabilite, Libido azalması, paraoya, saldırganlık, ağlama, kayıtsızlık, ilaç toleransı, disfori, öfori, halüsinasyon	Bağıöhlık, anksiyete, ajitasyon	
Sinir sistemi bozuklukları	Hafıza bozukluğu, dizartri, sersemlik, sommolans	Dikkati toplayamama, tremor veya istensiz kas kasılmaları/miyoklonus, anormal koordinasyon, parestezi, tat alamama, diskinezi, bayılma, baş ağrısı	Nöbet / konvülsyon	
Göz bozuklukları	Miyozis, bulanık görme gibi görme bozuklukları			
Kulak ve labirent bozuklukları	Baş dönmesi, kulak çınlaması			
Kardiyak bozukluklar	Hipotansiyon	Taşikardi	Bradikardi, çarpıntılar	
Vasküler bozukluklar	Kızarma			
Rospiratuvar, torasik veya mediastinal bozukluklar		Dispne, solunum sıkıntısı	Solunum sıkıntısı, bronkospazm	
Gastrointestinal bozukluklar	Ağız kuruması, diyare, konstibasyon, bulantı, kusma	Karında gerginlik, gaz, hemoraid, karın ağrısı, hazımsızlık	Pankreas enzimlerinde artış	Paralitik ileus
Hepatobilyer bozukluklar			Bilyer kolik	
Deri-deri altı dokusuna ait bozukluklar	Hiper hidrozis, kaşıntı, döküntü	Egzema, ürtiker	Yüzde kızarıklık/oritom	
Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları	Kas spazmları	Artralji, eklemdede şişlik		
Renal ve üriner bozukluklar	Üriner retansiyon ve acil mikturasyon ihtiyacı	Dizüri, mikturasyon bozukluğu, kesintili idrar, kromatüri, polaküri, anormal kokulu idrar		
Üreme sistemi ve meme bozuklukları		Eretil disfonksiyon/empotans		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ait durumlar	Asteni, ödem, ilaç yoksunluk sendromu	Titreme, anormal hissetme, ateş, kırıklık, göğüste rahatsızlık hissi, zor yürüme, influenza benzeri hastalık, ağrı		
Tetikler		Kilo azalması, kalp hızında artış		
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürle ilişkili komplikasyonlar		Aşırı doz		

Jurnistanın kronik ağrı hastalarındaki uzun süreli güvenlik ve tolerebilite profili Amerika'da 388 hastanın dahil edildiği ve ortalama tedavi süresinin 274 gün olduğu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Jurnista ile tedavi edilen hastalar tarafından en sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal ve merkezi sinir sistemine ait iken hiçbir hastada solunum depresyonu gelişmemiştir. Bu yan etkilerin çoğunun hafif veya orta şiddette olduğu ve kolaylıkla yönetilebildiği belirtilmektedir (76).

2.3.8.5. Yaşlı hastalarda kullanımı

Yaşla birlikte oluşan fizyolojik değişimler ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkiler. Örneğin yaşlılarda visseral ve intermuskuler yağ oranı artışı, yağda eriyebilen analjeziklerin birikimine neden olabilir. Hidromorfon, morfine göre daha yavaş lipofilik, dağılım hacmi 303 litre olması nedeniyle vücutta birikimini önler (77).

Ağrı prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Ancak yaşlı hastalarda ağrı tedavisi eş zamanlı hastalıklar nedeniyle zorlaşmaktadır. Hidromorfon morfinden farklı olarak analjezik olarak aktif bir 6-glukuronid metabolitine sahip olmadığından, böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda morfine alternatif olarak kullanılabilir. Yaşlı hastalarda orta şiddetli böbrek yetmezliği daha sık görülebildiğinden, bu hastalarda hidromorfon tedavisine düşük dozdan başlamak gerekir (78). Hidromorfonun proteinlere bağlanma oranı düşüktür. Cyp enzim sistemiyle metabolize olmaz karaciğerde glukuronidasyona uğrar ve diğer ilaçların metabolizasyonu ile etkileşim potansiyeli düşüktür. Oksikodon ve kodein gibi ilaç etkileşimi yoktur, bu farmakokinetik özellikler nedeniyle hidromorfonun çok sayıda ilaç kullanan yaşlı hastalar için, kullanımı güvenli seçenek oluşturur (79). Günde tek doz kullanım özelliği sayesinde çok sayıda ilaç kullanan yaşlı hastaların tedaviye uyumunu artırmak için bir avantaj sağlar (80).

2.3.8.6. Dozun bireysel olarak ayarlanması ve idame tedavisi

Kronik ağrı için opioid kullanan hastalarda bir başka opioidden jurnistaya geçmek için tablo 2. 3'de gösterilen ilaç eş değer dozlarından faydalanılabilir. Dönüşüm sırasında hesaplanan dozun 1/2-3/4 kadarı başlanmalı ve doz hasta ihtiyacına göre arttırılmalıdır. Hastalarda ağrı giderimi ve opioidle ilişkili yan etkileri en iyi şekilde dengeleyebilmek için jurnista tedavisinde doz ayarlamaları gerekli olabilir. Doz artımı gerektiğinde, artışlar 2 günden daha az ara ile yapılmamalı, ağrının şiddetine göre doz kullanılan günlük jurnista dozunun, %25 ila %100 oranında arttırılmalıdır.

Hastalar günde tek doz jurnista ile stabil hale geldiğinde ağrı giderimine ihtiyaç duyduğu sürece aynı dozda devam edilebilir. Yirmidört saat boyunca sürekli opioid

tedavisi gereksinimi ve tedavi süresince doz ayarlamaları periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir.

Başka bir opioidin OROS hidromorfona geçişteki bulguları kıyaslayan çalışmalarda hastaların bu geçişi ve ardından doz artışını iyi tolere ettikleri belirtilmektedir (69).

Tablo 2. 3. Bazı opioidlerin oral hidromorfona dönüşüm oranları

Opioid	Oral Opioidi (mg) Oral Hidromorfona (mg) Dönüştürme Oranı
Morfin	5-7.5:1
Oksikodon	4:1
Kodein	27:1
Meperidin	40:1

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Retrospektif olarak planlanan bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul (2012-73) onayı alınarak Ağrı (Algoloji) Bilim Dalı tarafından takip edilen, 2010-2012 yılları arasında kliniğimize başvuran, kanser ağrısı olan ve ağrıları nedeniyle hidromorfon hidroklorür kullanan malign hastaların olgu dosyaları taranarak gerçekleştirildi.

En az 6 aydır kronik kanser ağrısı olan ve malign kanser ağrısı nedeniyle hidromorfon hidroklorür kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Kliniğimizde hidromorfon hidroklorür 8 mg/gün başlanarak, etkin ağrı sağaltımı sağlayan ve tolere edilebilen doza kadar titre edilerek artırılmaktadır (maximum192mg/gün).

Tolere edilemeyen bulantı kusması olan hastalar, hamileler, disfajisi olanlar, kolon kanseri tanısı alan, alerji nedeniyle ilacı kullanamayan, şiddetli karaciğer-böbrek yetmezliği, ciddi nörolojik bozukluğu olan, opioide bağlı hipotansiyonu olan, ciddi solunum disfonksiyon ciddi ventrikuler disfonksiyon, hipotiroidizm, üretral darlık, prostat hipertrofi gibi hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Yapılan dosya taramasında olguların yaşı, cinsiyeti, hastalıkları, bulunan ek hastalıkları, Hidromorfon hidroklorür kullanım süreleri ve dozu, ek kullanılan ilaçlar, hastaların ağrı türleri (nosiseptif, nöropatik, mix) ara-sıra gelen kaçak ağrı varlığı, kaçak ağrının günde kaç kez geldiği, kaçak ağrının ne ile tedavi edildiği, hastaların ne kadarının adjuvan tedavi aldığı kaydedildi.

Tedaviye rağmen değişik medikasyonlara ihtiyaç olup olmadığı not edildi. Hastaların ağrıların lokalizasyonları (sırt, göğüs, boyun, bacak) not edilerek ve nörolojik komponenti araştırılarak sorgulandı.

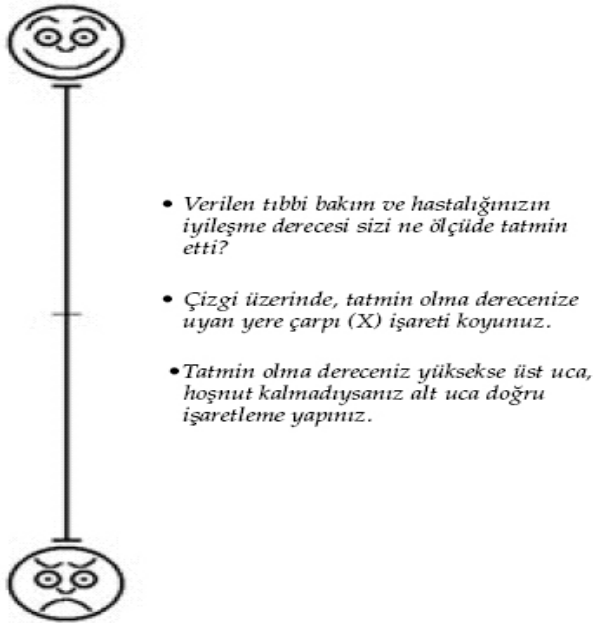
İlacın güvenilirliği, görülen yan etkileri (bulantı, kusma, somnolans, ödem, diare, solunumyetmezliği, dispne varlığı) oluşan yan etkinin şiddeti (hafif, orta, şiddetli) olarak kayıtlardan not edildi. Oluşan yan etkilerin hangi dozda başladığı, yan etkinin medikal tedaviye cevabı (konstipasyon için laksatif, tuvalet alışkanlığı, bulantı için antiemetik cevabı) kaydedildi. Yan etki nedeniyle ilacı bırakan hastalar ve kaç hastanın yan etkileri tolere edemediği kaydedildi. Çalışma dışı kalan hastalar sebebi ne olursa olsun kaydedildi.

Dosyalar incelendikten sonra, hidromorfon hidroklorür tedavisi devam eden hastalarda kontrol vizitleri, kontrol visitleri yapılamayan veya dosya kaydı olmayan hastalarda ise eksik olan parametreler için telefon viziti tarafımdan yapıldı.

Son 24 saat içindeki veya o andaki Visual Analog Skalası (VAS) ile değerlendirildi (Şekil 3.1).

3.1.VİSUAL ANALOG SKALA (VAS)

Bu skalada dikey duran düz bir çizgi vardır. Çizginin başlangıç ve sonlanma noktaları enine çizgilerle belirtilmiştir. Orta noktayı belirtmek için üçüncü bir enine çizgi vardır. Alt ve üst uçlarda tam tatminsizlik ve en üst seviyede tatmin etmeyi temsil etmek üzere iki yüz çizimi bulunur. Hasta, dikey çizgi üzerinde tıbbi bakımdan tatmin olma derecesine karşılık gelen noktayı bir çarpı (X) işaretiyle belirtir. Şekli çevreleyen çerçevenin altında neyin istendiğini belirten ve kullanım şeklini açıklayan kısa bir yazı bulunur. Tatmin olma derecesi ne kadar fazlaysa, çarpı işareti o kadar yükseğe konulur. Değerlendirmeyi yapan kişi skala ile aynı boyda, fakat dikey çizginin her 1/10'luk kısmının işaretlenmiş olduğu bir ölçek kullanarak hastanın koyduğu işaretin kaçınıcı 1/10'luk bölmeye karşılık geldiğini saptar. Bu bölmenin numarası kişinin 10 üzerinden tatmin olma derecesini gösterir.



Şekil 3.1. Görsel analog hasta tatmini skalası

Ağrı şiddeti Kısa Ağrı Ölçeği (BPI) ile en az, orta, en kötü olarak belirlendi.

Ağrı iyileşmesi 0=iyileşme yok, 100=iyileşme tam olarak belirtildi. Ağrının genel aktivite, duygulanım, yürüme yeteneği, normal günlük işlerini yapabilme, insani ilişkiler üzerine etkisi, uyku, yaşam kalitesi yaşamdan haz alma ile etkileşimi (0=hiç etkileşim yok,10=tam etkileşim var) değerlendirildi.

Tedavinin etkinliği hem hasta hem de doktor tarafından beşli soru sistemi ile değerlendirildi.

Tablo 3.1. Tedavinin etkinliği

Tedavinin etkinliği;

1=zayıf

2=orta

3=iyi

4=çok iyi

5=başarılı

Kanser hastalarının yaşam kaliteleri açısından hidromorfon hidroklorür tedavisi öncesinde ve sonrasında değişiklikler kaydedildi.

Hastaların uyku kalitelerinin nasıl olduğu ilaç başladıktan sonra uykularının düzelip düzelmediği uyku skalası (MOS sleep scala (medical outcomes study) ile değerlendirildi.

Tablo 3.2. Uyku Skalası (MOS)

1.Uykuda bozukluk

a)kaç dk da uykuya dalıyor

b)uykuya dalış çok kötü:

c)uyku huzurlu değil

d)uyandıktan sonra tekrar çok kötü dalıyor

2.Uykunun yeterliliği

a)dinlenmiş gibi hissedecek kadar yeterli uyumuş mu:

b)ihtiyacı olan uykuyu almış mı

3.Gündüz sersemleme

a)gün içinde mayışmak

b)gün içinde kötü bir halde uyanık kalmak

c)kestirmek, uyuklamak

4.Horlamak

5.Nefes darlığı ya da baş ağrısı ile uyanmak

6.Uykunun miktarı(Ortalama ne kadar saat)

Hastanın uyku kalitesini ve uykuya ne kadar meylettiğini tespit etmek amaçlı kullanılan ve her soruya % olarak cevap alınan bu skalada %'si ne kadar fazla ise hastanın uykusu o kadar çok etkilenmiş anlamına gelmektedir.

3.4.İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows 16 programı ile yapıldı. Veriler, ortalama \pm standart sapma ve sayı n (%) olarak sunuldu. Hastaların VAS (Kruskal Wallis Varyans analiz), kısa ağrı ölçeği ve MOS uyku skalası değerlendirildi. Vücut ağrı lokalizasyonuna, ilaç dozları, ilaç kullanım süresi, adjuvan ilaç kullanımı, yan etkiler, ilacı bırakma nedenleri ve ek kullanılan ilaçlar Chi-Square test kullanıldı. $p<0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Retrospektif olarak çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 33'ü erkek, 17'si kadın ve yaş ortalamaları $60,82 \pm 11,401$ idi.

Hastalardan 15'i (%30,0) sırt, 12'si (%24) bel, 8'i (%16) bacak, 7'si (%14) göğüs ve 8 hastanın (%16) baş-boyun, omuz, topuk ve yaygın vücut ağrısı şikayeti vardı. Ağrı lokalizasyonu açısından erkek ve kadın cinsiyet arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4. 1).

Tablo 4. 1. Olguların vücuttaki ağrı lokalizasyonları

	Ağrı lokalizasyonu							
	Sırt	Baş-Boyun	Göğüs	Bacak	Bel	Omuz	Yaygın	Topuk
Erkek(n)	11	4	2	5	8	1	1	1
Kadın(n)	4	1	5	3	4	-	-	-
Toplam	15	5	7	8	12	1	1	1

Kanser ağrısı nedeni ile kliniğimize başvuran bu hastalar primer hastalıkları sorgulandığında 50 hastanın 10'unda akciğer kanseri, 5'inde mesane kanseri ve mide kanseri, 4'ünde meme kanseri ve prostat kanseri, 3'ünde multiple myelom, 2'sinde pankreas kanseri ve diğerlerinde ependimom, nonhodgin lenfoma, torakal kitle, sakral kordoma, malign mezenkimal tümörü, alt dudak yumuşak doku tümörü, göz kanseri ve nazofarenks kanseri teşhisleri mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hidromorfon hidroklorid dozları incelendiğinde 28 (%56,0) hasta ile en çok kullanılan doz 8 mg iken en yüksek hidromorfon dozu 1 (%2,0) hasta ile 64 mg doz idi. Kullanılan ilaç dozları cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$) (Tablo 4. 2).

Tablo 4. 2. İlaç dozları (mg)

İlaç dozları	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Toplam n (%)
8 mg	19(57,6)	9(52,9)	28 (56,0)
16 mg	7(21,2)	7(41,2)	14 (28,0)
32 mg	6(18,2)	1(5,9)	7 (14,0)
64 mg	1(3,0)	0	1 (2,0)

Çalışmaya dahil edildikten sonra olguların ilaç kullanma sürelerine bakıldığında, 26 (%52) hastanın bir ay, 9 (%18) hastanın iki ay, 3 (%6) hastanın 3 ay, 5 (%10) hastanın 4 ay, 1 (%2) hastanın 5 ay ve 2 (%4) hastanın 6 ay süre ile hidromorfon hidroklorür kullandığı tespit edildi. İlaç kullanım süresi bir aydan kısa 4(%8) hasta mevcuttu. Olguların ilaç kullanım süreleri cinsiyetlerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$) (Tablo 4.3). Bu farklılığın çalışmaya dahil edilen hastaların daha çok erkek olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Tablo 4. 3. İlaç kullanım süresi (ay)

Cinsiyet (n)	< 1 n (%)	1 ay n (%)	2 ay n (%)	3 ay n (%)	4 ay n (%)	5 ay n (%)	6 ay n (%)
Erkek (33)	3(9,1)	17(51,5)	8(24,2)	3(9,1)	1(3,0)	1(3,0)	0
Kadın (17)	1(5,9)	9(52,9)	1(5,9)	0	4(23,5)	0	2(11,8)

Olguların tedavileri incelendiğinde olgulardan 22 (%44)'sinin adjuvan ilaç kullanmadığı, 28 hastanın (%56) ise opioid tedavisi ile beraber adjuvan ilaç kullandığı gözlemlendi. Bu adjuvanlar 14 (%28) hastada gabapentin, 7 hastada (%14) pregabalin ve 2 hastada (%4) amitriptilin şeklinde iken bazı hastalarda 2 adjuvanın birlikte de kullanıldığı gözlemlendi. Beş hastada (%10) tedaviye zayıf opioid (tramadol) eklenmiş idi.

Hastaların tümünde VAS 1 ve VAS 2 sorgulandı. Hastaların jurnista tedavisi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında, VAS değerlerinde anlamlı derecede azalma vardı ($p<0,05$). Cinsiyetlere göre karşılaştırma yapıldığında ise istatistiksel anlamlılık yoktu (VAS 1= $p>0,96$) (VAS 2= $p>0,35$) (Tablo 4. 4).

Tablo 4. 4. Cinsiyetlere göre ve olguların toplamında VAS I ve VAS II tedavi sonrası değerleri (ort±sd).

Cinsiyet(n)	VAS 1	VAS 2	P
ERKEK (33)	8,00±0,93	2,00±1,50	0,00*
KADIN (17)	7,00 ±1,06	2,00± 1,88	0,00*
Toplam olgular	7,50±,97	2,00±1,63	0,00*

*P< 0,05 anlamlı fark

Hastalar ağrı patolojisine göre sınıflandırıldığında olguların 20 (%40)'si nosiseptif, 28 (%56)'i miks ve 2 (%4)'si nöropatik ağrılı olarak değerlendirildi. Nosiseptif ağrısı olan olgulardan 16'sı erkek, 4'ü kadın, miks ağrısı olan olgulardan 15'i erkek, 13'ü kadın ve nöropatik ağrısı olan hastaların 2'si de erkek idi ($p>0,095$).

Nosiseptif, nöropatik ve miks ağrıları olan olguların jurnista kullanım öncesi VAS değerleri (VAS I) sırası ile 7.5 ± 1.05 , 7.5 ± 0.70 ve 7.5 ± 0.96 iken, jurnista kullanım sonrası VAS değerleri (VAS 2) 2.7 ± 1.80 , 1.5 ± 0.70 ve 2.6 ± 1.56 olarak değerlendirildi. Nöropatik ağrılı hastaların VAS II skorları ortalaması daha düşük olmasına rağmen hasta sayısında homojen dağılım olmadığı için gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel anlamlılık bulunmadı (VAS I= $p>0,992$, VAS II= $p>0,613$).

Olgular kaçak ağrısı (alevlenme ağrısı) açısından sorgulandıklarında 31 hasta kaçak ağrısının olmadığını belirtti. 19 olgunun ise tedavi sürecinde kaçak ağrısı mevcut idi. Kaçak ağrısı olan olgulardan 12' (%63,2)'si erkek ve 7' (%36,8) si kadın, kaçak ağrısı olmayan olguların 21' (%67,7)'i erkek ve 10' (%32,3)'u kadın idi ($p>0,05$). Kaçak ağrısı olan 19 (%38) hastalardan 9' (%18)'u günde bir kez, 5 (10)'i günde 2 kez ve 5 (10)'i günde 3 kez kaçak ağrı tarifliyor idi.

Kaçak ağrısı olmayan 31 hasta (%62) opioid tedavisine ek tedaviye ihtiyaç duymazken iken, kaçak ağrıları olan 19 hastadan 13'ünün (%26) kaçak ağrıları için tramadol, 6'sının (%12) ise transmukozal fentanil kullanıldığı belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ilacı kullanmaya başladıktan sonra yaşam kalitelerine bakıldığında; 26 (%52) hastanın duygu durumunda iyileşme, 7 (%14) hastada aile ilişkisinde iyileşme ve 6 (%12) hastada ağrısız rahat yürüyebilme gözlenirken, 7 (%14) hasta depresyon-kayıtsızlık duygusu ve 4 (%8) hasta ise yaşamlarında ilaç ile birlikte hiçbir değişiklik olmadığını belirtmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hasta grubu kanser hastaları olduğu için hastaların bazılarında ilacı kullanmadan önce tanılarına bağlı bazı yan etkiler mevcut idi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 26 (%52) yan etki görülmezken, 10 (%20) bulantı ve 6 (%12) konstipasyon ve 8 (%16) hastada diğer yan etkiler görülmüştür. Görülen yan etkileri sıklıklarına göre sıralanacak olursa bulantı, konstipasyon, sersemlik, kusma, solunum yetmezliği ve diare idi. Bazı olgularda birden fazla yan etki belirtilmiştir. Hastalar irdelendiğinde solunum yetmezliği olan hastanın primer tanısının akciğer kanseri olduğu ve önerilen tedaviye ek olarak kendisine iv morfin yapıldığı gözlemlendi (Tablo 4. 5).

Tablo 4. 5. Hidromorfon hidroklorid kullanımı öncesi ve sonrasında hastalarda görülen yan etkiler.

	Yan Etkiler					
	Bulantı (n)	Kusma (n)	Konstipasyon (n)	Sersemlik (n)	Sol Yetmezliği (n)	Daire (n)
İlaç öncesi	4	-	3	2	-	-
İlaç sonrası	6	1 (2)	3	3	1(2)	1 (2)

İlacın yan etki düzeylerine bakıldığında 12 (%24) hasta 6'sı kadın 6'sı erkek olmak üzere hafif yaşamını etkilemeyecek şekilde, 8 (%16) hasta (7 erkek, 1 kadın) orta düzeyde yan etki ve 3 (%6) hasta (2 erkek, 1 kadın) şiddetli yan etki belirtilmiştir. Yan etkiler ve şiddetleri açısından erkek ve kadın cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark yok idi.

Çalışmaya dahil edilen olgulardan 35'i (%70) ilacı bırakmadan tedaviye devam etmiştir. İlacı bırakan 15 hastanın ise 4'ü (%8) ağrıda yetersiz azalma ile 8 hasta (%16) ise ilacı tolere edemedikleri için bıraktıklarını ifade etmişlerdir. İlacı tolere edemeyen hastaların tamamı erkek idi.

Hastaların uyku düzeyleri sorgulandığında 40 (%80)'ı ağrısız uyuyabildiğini, 10 (%20)'u uyuyamadığını belirtmiştir. Hidromorfon hidroklorid tedavisi sonrasında hastaların uyku düzeyleri sorgulandığında 45 (%90) hasta 1-5 dakika da uykuya daldıklarını, 3 erkek hasta uykuya dalışın kötü ve 2 erkek hasta uykuya dalışın huzurlu olmadığını belirtmiştir. Hastalara ilaç başlandıktan sonra uyku yeterlilikleri sorulduğunda 41 (%82) hasta uykusunun yeterli olmadığını belirtmiştir. Dokuz hasta ise uykularının yeterli olduğunu günde 7-8 saat uyuyabildiklerini ifade etti.

Gün içi sersemlik 39 (%78) hastada mevcut değilken, 43 (%86) hasta uykuda horlama ve 9 (%18) hasta nefes darlığı olduğunu belirtmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 30 (%60)'u ağrılarının azalmasından memnundu ve hastaların 19 (%57,6)'u erkek ve 11 (%64,7)'i kadın hasta idi. Daha iyi olabileceğini belirten 15 (%30) hasta, 11 (%33,3) erkek ve 4 (%23,5)'ü kadın hasta idi. Memnun olmayan 5 (%10) hasta mevcut idi. Cinsiyetlere göre İstatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4. 6).

Tablo 4. 6. Hastaların memnuniyet derecesi.

	Memnuniyet derecesi n(%)		
	Memnun	Memnun değil	Daha iyi olabilirdi
Erkek	19(57,6)	3(9,1)	11(33,3)
Kadın	11(64,7)	2(11,8)	4(23,5)
Toplam	30(60)	5(10)	15(30)

Çalışmaya dahil edilen hastalar tedavi sonrasında ağrı azalması başlangıçtaki ağrısına göre % olarak sorgulandığında 18 hasta (%36,9) başlangıçtaki ağrılarının %30 oranında azaldığını, 18 hasta (%36) ağrılarının %50 oranında azaldığını ve 14 hasta (%28) da ağrılarının başlangıca oranla %70 ağrısının azaldığını belirtti (Tablo 4. 7).

Tablo 4. 7. Ağrı düzeyinde iyileşme oranları (%)

	Ağrı düzeyinde iyileşme (%)		
	%30	%50	%70
Toplam n(%)	18(36)	18(36)	14(28)

Çalışmaya dahil edilen hastaların ağrı azalması kısa ağrı ölçeği (bp₁) ile değerlendirildi. Otuziki hasta (%64) ağrı gideriminin iyi olduğunu tedavi sonrası hissedilen ağrının en az düzeyde olduğunu belirtmişlerdir. Onyediyedi hasta (%34) orta derecede ağrı giderimi sağlandığını sadece 1 (%2) hasta ağrı gideriminin kötü olduğunu belirtti (Tablo 4. 8).

Tablo 4. 8. Kısa ağrı ölçeği (bpi)

Cinsiyet	Kısa ağrı ölçeği (bpi)		
	En az	Orta	En kötü
Erkek n(%)	21(63,6)	11(33,3)	1(3)
Kadın n(%)	11(64,79)	6(35,6)	0

Olgular ağrı tedavisi sonrası tedavi etkinliği değerlendirildiğinde 18'i tedavi etkinliğini çok iyi, 4'ü başarılı, 13'ü iyi, 12'si orta, 3'ü ise zayıf olarak belirtmişlerdir (Tablo 4. 9).

Tablo 4. 9. Tedavi etkinliği

		Erkek (n)	Kadın (n)	Toplam
Tedavi etkinliği	Zayıf	1	2	3
	Orta	7	5	12
	İyi	9	4	13
	Çok İyi	14	4	18
	Başarılı	2	2	4

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kronik kanser ağrısı olan hastalarda hidromorfon hidroklorür (jurnista) tedavisinin etkinliği, tolerabilitesi ve yan etkileri retrospektif olarak incelenmiştir. Hidromorfon hidroklorür'ün kronik kanser ağrısı tedavisinde etkili olduğu ağrının giderilmesinin yanı sıra, ağrıya bağlı uyku bozukluğunda düzelme, duygu durumunda iyilik hali, depresyon, işe yaramama hissi, kayıtsızlık halinde olmama, aile ilişkilerinde düzelme, yürüyebilme, günlük işlerini yardımsız yapabilme gibi yaşam kalitesinin artırılmasında katkıda bulunduğu görülmüştür.

Chung JWY ve ark'nın (78,79) ağrı sıklığı üzerine yaptığı çalışmalarda, kadınlarda erkeklere oranla ağrının 1.32 kez daha fazla görüldüğü ve ağrılı hastaların %56'sının kadın olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Magni G ve ark (80) kronik ağrı üzerine yaptığı çalışmalarda Amerika'da kadınlarda daha fazla görüldüğü ve bu ağrıların yaşla birlikte arttığı saptanmıştır. Yu ve ark (81) çalışmasında kadın katılımcıların %60.9 una erkek katılımcıların %39.1 ne kronik ağrı tanısı konmuş ve aradaki farkın anlamlı olduğu, kadın cinsiyetin kronik ağrı riskini 2.1 kat artırdığı saptanmıştır. Erdine ve ark (82) çalışmasında, cinsiyete göre özel prevalans açısından kadınların (%70.8) erkeklere (%56.8) kıyasla daha fazla ağrı çekmekte olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada journista ile tedavi edilen hastalar cinsiyet ayrımı açısından değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu. Çalışmaya en az 6 aydır kanser ağrısı nedeniyle journista alan hastalar dahil edildiği, tüm kronik ağrılı hastalarda değerlendirme yapılmadığı için sonuç farklı çıkmış olabilir.

Andersson ve ark (83) her iki cinste de, ağrının 50-59 yaşları arasında görüldüğünü göstermişlerdir. Yine aynı ülkede 44-65 yaş arasındaki hastalar cinsiyet açısından kıyaslandığında, ağrının kadınlar ve erkeklerde eşit olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ağrı prevalansı açısından yaşa göre cinsiyet ayrımı yapılmadı

Kanser hastalarında analjezik olarak kullanılan morfinin, M6G aktif metabolitinin birikici etkisi, son dönem solunum sıkıntısı olan kanser hastalarında önemlidir. Morfin mast hücrelerinden histamin degranülasyonu, ek hastalık olarak astım KOAH olan hastalarda önemli bir solunum problemi yaratabilir, intestinal sekresyon inhibisyonu görülebilir. Üriner retansiyon, kusma, konstipasyon gibi yan etkiler görülebilir.

Çalışmada değerlendirilen hidromorfon hidroklorürün hepatik glukuronidasyonla oluşan hidromorfon 3-glukuronid metaboliti inaktiftir. Metabolitin çoklu ilaç kullanan kanser tedavisi alan hasta grubunda, diğer ilaçlarla etkileşime girmemesi ve organ disfonksiyonu olabilen bu hastalarda tercih nedeni olabilir.

Carla I ve ark (84) çalışmalarında 16 palyatif bakım merkezinde yaptıkları çalışmada, normal salınımlı oral morfinin, tedavinin ilk 48 saatinde ağrıda % 50 azalma, takip eden periyotta kötü ağrının %80 azaldığını, ciddi yan etki görmediklerini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada Kısa ağrı envanterine göre tedavi sonrası ağrı azalması %64, idi. Başlangıçtaki ağrı %36 hastada başlangıçtaki ağrının %50 si azalmıştı. Görülen yan etkiler ciddi boyutta değil ve medikasyona cevap alınabiliyordu ($p > 0.100$). Bulgularımız Carla I ve arkadaşları ile uyumludur.

Kaçak ağrı, stabil ağrı tedavisinin geçici exaserbasyon dönemleri olup hareket, fiziksel aktivite ile tetiklenebilir, tedavisi; oral, nasal, transmukozal opioidlerdir. Palangio ve ark (69) kaçak ağrı prevalansının %19-95 arasında olduğunu tanımlamışlardır.

Çalışmamızda da kaçak ağrı sıklığı %38 bulunmuş olup tedavisinde transmukozal fentanyl ve tramadol kullanılmıştır. Kaçak ağrı sıklığının bazı literatürlere göre düşük olması, kullanılan jurnista nın vadi-tepe düzeylerindeki dalgalanmalarına daha az sebep olması şeklinde açıklanabilir

Çalışmada kullanılan hidromorfon hidroklorür ün günde tek doz alınması ve minimal doz sıklığı ile kontrollü salınımı, plazma konsantrasyonlarında süreklilik sağlayarak, etkin analjezi sağladığı düşünülmektedir.

Resine T. ve Bolay H. 'nin çalışmalarında hidromorfonun güvenliği, tolerebilitesi kanıtlanmıştır (66,75) yan etkiler Sarhil N ve ark'nın yaptığı çalışmalarda morfin ile gözlenenlere benzerdir (63); ancak sedasyon, bulantı, kusma, kaşıntı insidansı daha azdır. Dozla ilişkili bilinen yan etkiler Polongio M ve ark.'nın çalışmasında bulantı kusma ve nadiren solunum depresyonudur (69).

μ reseptör agonisti narkotik analjeziklerin, emetik, gastrointestinal inhibitör, antiaksiete etkileri vardır. Potens narkotiklerin kullanımıyla, etkin ağrı kontrolü sağlanırken, yan etkilerden sakınmak için, ağrı yoğunluğundaki değişimlere göre kolayca titre edilmelidirler. Kanser ağrısı kontrolü, sadece kliniğimizde kronik ağrı tedavisi adı altında yapılmaktadır. DSÖ' nün önerdiği, basamak tedavisi prensibine göre hastalar takip edilmektedir. Hastaların ağrı düzeylerine göre, ilaçlar başlanıp daha sonra titre edilip, doz ihtiyacı belirlenerek olası yan etkiler minimuma indirilmeye çalışılmaktadır. Tedavinin başlangıcında hastanın olabilecek bulantı, kusma ve konstipasyon için gerekli uyarıda bulunmak ve erken medikasyon verilmesi bu konuda etkili olmaktadır. Hastaların kanser evrelerinin yan etkilerin görülme insidansını belirleyici olduğunu kanaatindeyiz.

Opioid majör yan etkilerine karşı uyarılan hastalara; duruma göre yan etkilerle baş edebilme metodları anlatılmakta ve gerekli medikasyonlar verilmektedir. Olası bulantı için

antiemetikler, konstipasyon için laktüloz önerildi. Hastalarda başlanılan tedaviler ile sadece 10 hastada bulantı, 6 hastada ise konstipasyon oluştu. Konstipasyon toleransın hiç gelişmediği veya çok az geliştiği bir durum olduğundan, bu sonuç olumlu olarak değerlendirildi. Kontrollerle ve bu çalışmada telefon visitleriyle olası yan etkiler açısından gözlenen hastalarda, erken başlanılan tedaviler ile daha az bulantı, kusma olduğu görüldü.

Jurnista güçlü bir opioid analjezikle sürekli tedaviye gereksinim duyan hastaların kullanımı için geliştirilmiştir. Doz hastanın klinik durumu dikkatle değerlendirildikten sonra, bireysel olarak belirlenmelidir. Non-opoid tedaviyi tolere eden hastalarda tedaviye genel olarak 8mg ile başlanmalıdır. Opioid tedavisi altındaki hastalarda, analjezinin hem dozu, hem de süresi hastanın ağrı tedavisi gereksinimlerine göre dayalı olarak büyük değişiklikler gösterecektir. Jurnista için başlangıç dozu eşdeğer analjezik doz tablosu yardımıyla hesaplanmalıdır.

Jurnistanın klinik çalışmalarında orta-şiddetli kanser ağrısı veya kanser dışı ağrısı olan hastalarda, 24 saat boyunca sürekli bir analjezik etki sağladığı gösterilmiştir. Sürekli salımlı morfinle jurnistayı karşılaştıran bir çalışmada, jurnista sürekli salımlı morfinle eşdeğer analjezi sağlamıştır (86). Bunu izleyen çift kör tedavide jurnista, eşdeğer günlük dozlarda hızlı salımlı hidromorfon formülasyonlarıyla benzer ağrı giderimi sağlamıştır. Kontrollü olmayan çalışmalarda, sabit dozda jurnista ile orta şiddette ağrısı olan hastaların en az %74.8 inde yeterli ağrı kontrolü sağlanabileceği gösterilmiştir.

Bizim yaptığımız retrospektif çalışma da 50 kişilik kanser olgusunda kısa ağrı envanteri (bpı) ile bu oranı %64 bulduk.

Buna ek olarak jurnista osteoartritli hastaların ağrı tedavisinde oksikodon kadar etkili bulunmuş, uyku ve günlük işlevler gibi yaşam kalitesi sonuçları üzerinde anlamlı yararlar sağlamıştır. Retrospektif olarak taradığımız 50 olguda hastaların yaşam kaliteleri incelendiğinde daha önce kolunu kullanamama, bardak bile tutamama, kendi başına giyinip, yürüyememe ağrı nedeniyle belirtilen günlük işlevlerini yapamayan hastaların etkin analjezi sağlandıktan sonra bunları yapabildikleri ve kendilerini daha mutlu hissettikleri ortaya çıktı. Ağrısız uyuyabilme oranı bizim çalışmamızda %80 idi.

Bu araştırmada hastaların 26'sında (%52) yan etki görülmezken, 10 (%20) bulantı ve 6 (%12) konstipasyon ve 8 (%16) hastada diğer yan etkiler görülmüştür. Görülen yan etkileri sıklıklarına göre sıralanacak olursa bulantı, konstipasyon, sersemlik, kusma, solunum yetmezliği ve diare idi. Konstipasyon, solunum yetmezliği olan hasta irdelendiğinde, hastanın primer tanısının akciğer ca olduğu ve önerilen tedaviye ek olarak acil olarak başvurduğu sağlık merkezinde kendisine iv morfin yapıldığı gözlemlendi. Solunum

yetmezliğinin 2-3 opioidin bir arada, saatine uygun olmadan kullanılması olduğu kanaatine varıldı. Bu yönü ile solunum depresyonu Portenoy ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur.

Jurnista klinik çalışmalarında (n=647) en sık bildirilen yan etkiler konstipasyon, bulantı ve kusma olmuştur. Bu yan etkiler genellikle doz azaltımı, laksatifler ve antiemetiklerin uygun kullanımıyla yönetilebilir (75). Bu çalışmada yan etkiler açısından literatürle uyumlu sonuçlar vermektedir.

En çok izlenen yan etkilerden bulantı ve kusma konstipasyon hastalar sorgulandığında prostat ca hastasının ilaç kullanım öncesinde de bulantı şikayeti olduğu kanıtlanmaktadır.

Ependimom tanılı hastada konstipasyon şikayetinin hastalık ve ilaç öncesinde de var olduğu kişisel barsak alışkanlıklarının da değerlendirmede etkili olduğunu düşündük.

Ağrı prevalansı yaşla birlikte artmaktadır ancak yaşlı hastalarda Lussier D ve ark'nın çalışmasında gösterildiği gibi, ağrı tedavisi eş zamanlı hastalıklar nedeniyle zorlaşmaktadır (77). Lussier D ve ark'nın çalışmasında hidromorfon, morfinden farklı olarak, analjezik olarak aktif bir 6 –glukuronid metabolitine sahip olmadığından, böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda, morfine alternatif olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir (77). Yaşlı hastalarda, orta-şiddetli böbrek yetmezliği daha sık görülebildiğinden, bu hastalarda hidromorfon tedavisine daha düşük dozdan başlamak gerekir. Hidromorfonun proteinlere bağlanma oranı düşüktür, cyp enzim sistemiyle metabolize olmaz ve diğer ilaçların metabolizasyonu ile etkileşim potansiyeli düşüktür (77). Lussier D ve ark'nın çalışmasında da bu farmakokinetik özellikleri nedeniyle hidromorfonun çok sayıda ilaç kullanan yaşlı hastalarda kullanımı uygun bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, jurnistanın günde tek doz kullanım, özelliği çok sayıda ilaç kullanan yaşlı hastaların, tedaviye uyumunu artırmak açısından avantaj sunmuştur (77).

Birçok hasta, depresyon, irritabilite, kayıtsızlık, işe yaramazlık ve baş edememe duyguları yaşar. Jurnista ile tedavi edilen hastalarda fiziksel işlev, canlılık, sosyal işlev ve ruh sağlığı dahil olmak üzere yaşam kalitesinde anlamlı düzelmeler gösterilmiştir.

Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin özel ölçeklerle değerlendirildiği çok sayıda çalışmada, etkin ağrı kontrolünün yaşam kalitesinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Wallace M ve ark'nın (76) çalışmasında jurnista tedavisinde uyku mos uyku ölçeği ile değerlendirilmiş ve uyku miktarında anlamlı artış, uyku bozulmasında anlamlı azalma ve uyku yeterliliğinde düzelmeler saptanmıştır.

Jurnista tedavisi kronik bel ağrısı veya osteoartrit ağrısı olan hastalarda uyku parametrelerinde anlamlı düzelmeler sağlar. Hays RD ve ark'nin (89) çalışmasında düzelen

uyku parametrelerine, her iki popülasyonda da anlamlı olarak azalan uyku bozukluğu ve anlamlı olarak artan uyku miktarı dahildir.

Jurnista tedavisi aynı zamanda MOS uyku indexi ile değerlendirilen uyku parametrelerinde anlamlı düzelmeler sağlamıştır. Jurnista, uyku bozukluğunu, uyku miktarını, horlamayı, uyku yeterliliğini ve nefes darlığını başlangıca kıyasla düzeltmiştir. Hale M ve ark ayrıca hem MOS uyku indexi I (sabah kalkıncaya kadar yeterli uykuyu alma, nefes darlığı veya başağrısıyla uyanma, uykuya dalmada güçlük çekme, uyurken uyanma ve yeniden uyumada güçlük çekme, gün içinde uyanık kalmada zorluk yaşama ve ihtiyaç duyulan uyku miktarını alma) hem de MOS uyku indexi II (mos uyku indexi 1e ek olarak, uykuya dalma süresi, uykunun huzurlu olmadığı hissi, ve gün içinde rahatlık çökmesi veya uyuklama) toplam puanlarını düzeltmiştir (87).

Retrospektif sorguladığımız hastalarda da tedavi sonrası %90 ı uykuya 1-5 dk da dalabildiği, fakat %82 si uyku miktarını yeterli bulmadı. Hastalarımızın hepsinin kanser hastası olması, çoğunluğunun terminal dönem hastası olması, gün içinde sürekli istirahat halinde olması bir etken olarak düşünmemize neden oldu. Hastaların %78 inde gün içinde sersemlik hissi yoktu, % 82 sinde darlığı olmadı, % 80 i ağrısız uyumasına rağmen %41 i uyku miktarı sorgulandığında, hiç uyumadığını belirtiyordu.

Jurnista, kronik ağrı hastalarının yaşam kalitesinde anlamlı düzelmeye sağlar. Bekleneceği gibi, ağrı şiddetinde en fazla düzelmeye sağlandığı, depresyonda olmayan hastalarda yaşam kalitesi daha fazla düzelmiştir. Bu durum yaşam kalitesinde optimum düzelmeye sağlamak için maksimum düzeyde ağrı giderimi ve eşlik eden depresyonun tedavi edilmesinin önemini göstermektedir. Jurnista ile yaşam kalitesinde elde edilen düzelmeye kronik ağrılı hastaların, tedavisindeki toplam maliyet değerlendirildiğinde (doğrudan ve dolaylı maliyet) hastalığın yol açtığı ekonomik zararı azaltabilir. Kronik ağrı için kullanılan tedavilerin maliyet-etkinliği değerlendirilirken, yaşam kalitesinde sağlanan düzelmeye önemli bir avantajdır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Kanser ağrısı tedavisinde opioidler halen en etkili tedavi seçenekleridir. Uzun ekili formülasyonlar saatinde ilaç uygulaması ile stabil plazma konsantrasyon sağlayarak daha az dozların kullanılmasına sebep olmaktadır. Bu çalışmada günlük tek doz jurnista (OROS hidromorfon ile) çoklu ilaç kullanımı olan bu hastaların analjezik uyumları, ilaç etkinliği, güvenilirlikleri ve alevlenme dönemleri için, ek analjezik ihtiyaçları daha az olduğu izlenmiştir. Uygun dozlar ile yaşam ve uyku kalitelerini arttırdığı ve diğer opioidlere benzer şekilde hafif ve orta derecede yan etkilere sebep olduğu gözlenmiştir. Hastanın sık aralıklarla takibi ve yan etkiler ile baş edebilme olanağını sağlamaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Ateş Önal; Algoloji Nobel tıp kitabevi; 2004 bölüm ; ağrı s1-(571).
2. Bonica JJ 1985 biology, pathophysiology and treatment of acut pain.in: lipton s,Mles j(eds) persistant pain.grime-stratton Orlando,pp1-32
3. Cousins MJ, Phillips GD(eds)1986 Acut pain management. Clinics in critical care medicine. churcill livingstone , edinburg
4. Kehlet H 1988 Modification of responses to surgery by neural blocade: clinical implications. In: Cousins MJ, Bridenbough PO(eds) neural blocade : clinical anesthesia and management of pain 2.edn. lippincott, philadelphia,pp 145-188
5. Urquhart E 1993 Central analgesic activity of nonsteroidal antiinflamatuar drugs in animal and human pain models. Seminors in arthritis and rheumatism 23:198-205
6. Dubner R, Ren K 1994. Central Mechanisms of thermal and mechanical hyperalgesia following tissue inflammation. In : Boivie J, Hansson P,Lindblom U(eds) touch, temperature, and pain in healt and disease: Mechanisms and assesments.IASP Pres, seatle,pp 267-277
7. G. Edward Morgan , Jr Maged S. Mikhail Michael J. Murray klinik anestezioloji Lange Ağrı tedavisi editör;prof dr.melek tulunay , prof.dr. handan cuhruk 4.baskı; s398-399
8. Raj PP. Ağrı: Ağrı Taksonomisi. Erdine S(ed). Alemdar ofset Nobel tıp ,İstanbul;s12-19
9. Wilcox GL 1991 Exitatory neuromitters and pain. In: bond MR, Charlton JE, Wolf CJ(eds) proceeding of the 6. World congress on pain. Elseiver , Amsterdam,pp97-117
10. Payne R. Chronic pain: challenges in the assessment and management of cancer pain. J Pain Symptom Manage. 2000;19:12-5.
11. Hori Y, Endo K, Takahoshi T 1992 Presynaptic inhibitory action of enkephalin on excitatory transmission in superficial dorsal horn of rat spinal cord. Journal of the pshysology 450:673-685
12. 1-ACPA 2011 American Pain Society. Pain Control in the Primary Care Setting. Glenview, IL: American Pain Society, 2006.
13. Marcus AD. In: Opioids in Chronic Pain. Marcus AD, editor; Chronic Pain, Totowa, New Jersey, Humana pres Inc 2005; p269-87
14. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent Pain and Well-Being: A World Healt Organization Study in Primary Care. JAMA1998;280: 287-51.
15. Harstall C, Ospina M. How Prevalent is Chronic Pain ?. Pain Clinical Update 2003; 11:1-4.
16. Breivik H,Collett B,Ventafriidda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of Chronic Pain in Europe: Prevelance, Impact on Daily Life, and Treatment. Eur J of Pain 2006;10:287-333.
17. Yaksh TL 1999 Central pharmacology of nosiceptive transmission. In :Wall PD, Melzack R(eds) textbook of pain 4.edn churcill livingstone pp253-308
18. Bennet GJ Kajander KC, Sahara Y, Iadarola MJ, Supiimoto T 1989 Neurochemical and anatomical changes in the dorsal horn of spinal cord. Plenum ,Amsterdam pp463-471
19. Daubell TP, Mannion RJ,Woolf CJ 1999 The dorsal horn :state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. In : wall PD, Melzack R(eds) textbook of pain 4.edn churcill livingstone PP165-182
20. Mc Mahon SB 1991 Mechanism of sympathetic pain. British Medical bulletin47:584-600
21. Mc Lachlon EM, Joning W, Devar M, Michaelis M 1993 Peripheral nevre injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. Nature:363:543-546
22. Janing W The puzzle of reflex sympathetic dystrophy: mechanisms, hypotheses,open questions. In : Janing W,Stanton-Hicks M(eds) reflex sympathetic dystrophy a reappraisal IASP press, seatle pp1-24;1996
23. Lang ve ark.1996: ben Dabba M, Targerson WS et all 1996 persistant back pain and sciatica in the United states: patient characterstics. Journal of spinal disorders 9(1):40-58
24. Ben Dabba M, Targerson WS, Long DM 1997 Personality traits pain duration and severity ,functional impairment and psycholocial disttress in patients with persistant low back pain72:115-125
25. Hayes C, Molloy AR 1997 Neuropatic pain in the perioperative period. In: Molloy AR, Power I(eds) international anesthesiology clinics. Acute and chronic pain.lippincott-Roven, philadelphia pp67-81
26. Zeynep Kayhan, Klinik anestezi 3.baskı (ağrı fzyolojisi) s924

27. Banning A, Sjogren P, Henssen H. Pain causes in 2000 patients referred to a multidisciplinary cancer pain clinic. *Pain* 45:45-48;1991
28. Twycross R, Harcourt, Bergi S 1996 A survey of pain in patients with advanced cancer. *Journal of the pain and symptom management* 12:273-282
29. Caraceri A, Portenoy RK 1999 An international survey of cancer pain characteristics and syndromes IASP Task Force on cancer pain. *International association for the study of pain. Pain*:82:263-274
30. Dout RL, Cleeland CS 1982 The prevalence and severity of pain in cancer 50:1913-1918
31. Grossman SA, Sheidler VR, Sweeden K, Mucenski J, Piatadosi S, 1991 Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. *Journal of pain and symptom management* 6:53-57
32. Emanuel ES 1996 Pain and symptom control. Patient rights and physician responsibilities. *Hematology –oncology clinics of North America* 10:41-56
33. Foley KM, 1987 a Pain syndromes in Patients with cancer medical clinics of North America 71:169-184
34. Pain in a comprehensive cancer center: more frequently due to treatment than underlying tumor (meeting abstract) proceeding annual meeting of the American Society of Clinical Oncologists 15:abstract1717
35. Ahles TA, Martin JB 1992 CANCER PAIN :a multidimensional perspective. *Hospice Journal* 8:25-48
36. Mounsell E, Brisson J, Deschenes L, 1993 Arm problems and psychological distress after surgery for breast cancer. *Canadian Journal of Surgery* 36:315-320
37. Rsenfeld CS, Broder LE 1984 Cisplatin-induced autonomic neuropathy. *Cancer Treatment Reports* 68:659-660
38. Zyllic Z 1997 Dealing with people who want to die. *Palliative Care Today* 6(3):38
39. Doyle D, Hanks GWC, Mac Donald N 1998 Oxford textbook of Palliative medicine, 2. edn Oxford University Press, London
40. Grand S, Zeck D, Diefenback C, Rodbruck L, Lehmann KA 1996 Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain*:64:107-114
41. prof. dr. Gül Köknel Talu: Ağrı kliniği serisi; ağrı tedavisinin genel prensipleri editör; prof. dr. gül köknel talu, 2010; s13
42. Pasternak GW, 2001 Incomplete cross-tolerance and multiple mu opioid peptide receptors. *Trends in Pharmacological Science* 22:67-70
43. Meunier JC, Molle reau C, Toll T et al. 1995 Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *NATURE*. 377:532-535
44. Keskinbora K. Opioid Analjezikler. In: Erdine S. editör, Ağrı, İstanbul, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. 2007, 581-604,
45. Erdine S. Opioid Analjezikler. In: Erdine S. editör, Ağrı. İstanbul, 2. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. 2002, 496-511.
46. Caraco Y, Zylber-Katz E, Fridlander M, Admon D, Levy M. The effect of short-term dipyrrone administration on cyclosporin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:475-8.
47. Vree TB, van Dongen RT, Koopman-Kimenai PM. Codeine analgesia is due to codeine-6-glucuronide, not morphine. *Int J Clin Pract.* 2000;54:395-8.
48. Gutstein H, Huda A. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11. edn. Opioid analgesics. P. Laurence & L. Brunton, New York. McGraw-Hill. Eds. 2006; 566.
49. Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment-a review. *Int J Clin Pract.* 2009b ;63:1095-109.
50. 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.
51. Shipton EA. Tramadol-present and future. *Anaesth Intensive Care.* 2000;28:363-74.
52. Penson RT, Joel SP, Gloyne A, Clark S, Slevin ML. Morphine analgesia in cancer pain: role of the glucuronides. *J Opioid Manag.* 2005;1:83-90.
53. Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 ;1138:278-98.
54. Levy MH, Chwistek M, Mehta RS. Management of chronic pain in cancer survivors. *Cancer J.* 2008;14:401-9.

55. Smith MT, Watt JA, Cramond T 1990 Morphine-3-glukuronide a potent antagonist of Morphine analgesia. *Life science* 47:579-585
56. Aşık A. Kanser ağrı tedavisi. In: Filiz Tüzüner. Editör, Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı-Ankara: Nobel Tıp Sarayı. Kitabevleri. 2010; 1613-35
57. Esendroth SJ, Goldman B Douglas J et al 1987 meperidne induced delirium *american journal of psychiatry* 144:1062-1065
58. Dahan A. Opioid-induced respiratory effects: new data on buprenorphine. *Palliat Med.* 2006;20:3-8.
59. Mégarbane B, Buisine A, Jacobs F, Résière D, Chevillard L, Vicaut E, Baud FJ. Prospective comparative assessment of buprenorphine overdose with heroin and methadone: Clinical characteristics and response to antidotal treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2010: 25.
60. Induru RR, Davis MP. Buprenorphine for neuropathic pain-targeting hyperalgesia. *Am J Hosp Palliat Care.* 2009;26:470-3.
61. Houde RW, 1986 clinical studies of hydromorphone. In: foley K, Inturrisi(eds) *advances in pain research and therapy vol8.* raven pres, newyork, 129-136
62. Ronald D. Miller M.D: Miller Anestezi 6. basım Güven Bilimsel Editör; prof.dr. Demet Aydın 2010; cilt 2 bölüm 73s 2763-2765
63. Sarhil N, Walsh D, Nelson KA Hydromorphone: Pharmacology and clinical applications in cancer patients. *support care cancer.* 2001;9:84-96
64. Drover DR, Angst MS, Valle M, Rarnaswamy B, Naidu S, Stanski D, Verotta D Input characteristics and bioavailablity after administraton of immediate and a new extended- release formulation of Hyromorphone in healty volunteers. *Anesthesiology.* 2002;97:827-836
65. Babu I N , Darke AC, Hagen N. Hyromorphone metabolite accumulation in renal failure. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10:184-186.
66. Resiine T, Pastemak G. Opioid analgesics and antagonists. In Hardman JG Limbird LE, Molinoff PB, et all, eds. *Goodmans □ Gilmans The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 9th ed. Newyork ,NY: Mc Graw-Hill; 1995:521-555
67. Gupta S , Sathyan G , Providing constant analgesia with OROS hyromorphone. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(2S):S19-24
68. Bass DM, Prevo M DS. Gastrontestinal safety of an extended-release, nondeformable, oral dosage form (OROS) A retrospective study , *Drug saf.* 2002;25:1021-1033
69. Palangio M, Northfelt DW. Portenoy RK et al. Dose Conversion and Titration with a Novel, Once-Daily, OROS® Osmotic Technology, Extended-Release Hydromorphone Formulation in the Treatment of Chronic Malignant or Nonmalignant Pain. . *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:355-368.
70. Hill HF , Coda BA, Tanaka A, Schaffer R. Multiple-dose evaluation of intravenous Hyromorphone Pharmacokinetics in normal human subjects, *Anesth Analg,* 1991;72:330-336.
71. Caplan SR , Duncan SR, Brodsky JB. Brose WG , Morphine and Hyromorphone epidural analgesia , A prospective, randomized comparison. *Anesthesiology,* 1992;77:1090-1094
72. Angst MS, Drover DR, Latsch J, Rarnaswamy B, Nodus, Wada D, Stanshi D, Pharmakodnamics of orally administered volunteers *Anesthesiology* 2002;97:827-836
73. Sathyan G, Xu E, Thippawong J , Gupta S. Pharmacokinetic profile of a 24-hour controlled-release formulation of Hyromorphone. *BMC Clinic Pharmacol.* 2007;7:3
- 74.
75. Bolay H. Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *neurology.* 2002;59:s2-s7
76. Wallace M et al. Long-term safety , tolerability and efficacy of OROS Hyromorphone n patients with chronic pain. *J opioid management* 2009:97-105
77. David Lussier, Ute Richarz and Gabriele Finco Use of Hydromorphone, with Particular Reference to the OROS® Formulation, in the Elderly *DRUGS AGING* 2010;27(4):327-335
78. Carter JN , Keating GM. OROS Hyromorphone Prolonged release. A review of its use in the management of chronic , moderete to severe pain. *CNS Drugs* 2010;24(4):337-361.
79. Chung JWY, Wong TKS. Prevalance of Pain in a Communtiy Population . *pain medicine* 2007;8(3):235-42.

80. Watkins EA, Wollan PC, Melton LJ, Yawn BP. A Population in pain: report from the Olmsted County Health Study. *Pain Medicine* 2008;9(2):166-74
81. Magni G, Caldieron C, Ligatti-Luchini S, Merskey H. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the general population. An analysis of the 1st National Health and Nutrition Examination Survey data. *Pain* 1990;43(3):299-307.
82. Yu H, Tang F, Kuo BI, Yu S. Prevalence, interverence, and risk factors for chronic pain among Taiwanese community older people. *Pain Management Nursing* 2006;7(1):2-11.
83. Erdine S, Hamaoğlu O, Özkan Ö, Balta E, Domaç M. Türkiye’de erişkinlerin ağrı prevalansı. *Ağrı Dergisi* 2001;13(2):22-30.
84. Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C. Chronic pain in a geographically defined general population: studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. *Clin. J. Pain* 1993;9(3):174-82
85. Carla I, Ripamonti MD, Tiziana Campa, MD, Elena Fagnoni MD, normal-release oral morphine starting dose in cancer patients with pain. *Clin. J. Pain* 2009;25:386-390
86. Efficacy and Tolerability of Once-Daily OROS® Hydromorphone and Twice-Daily Extended-Release Oxycodone in Patients with Chronic, Moderate to Severe Osteoarthritis Pain: Results of a 6-Week, Randomized, Open-Label, Noninferiority Analysis
87. Martin Hale, Iulia Cristina Tudor, Sarita Khanna and John Thipphawong, *BMC Palliative Care* 2009, 8:14 doi:10.1186/1472-684X-8-14
88. Magdi Hanna, John Thipphawong. A randomized, double-blind comparison of OROS hydromorphone and controlled-release morphine for the control of chronic cancer pain. *BMC Palliat Care*. 2008; 7: 17.
89. Hays RD, Stewart AL. Sleep Measures. AL Stewart, JE Ware (eds) *Measuring functioning well-being. The medical outcomes study approach*. Duke University Press: Durham NC 1992:235-59