



T.C

YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARMAKOEKONOMİ VE EPİDEMİYOLOJİ BÖLÜMÜ

İLERİ AĞRI TEDAVİSİNDE İNFÜZYON POMPALARININ EKONOMİK ANALİZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSİ

YAKUP ÖZSEZER

DANIŞMAN

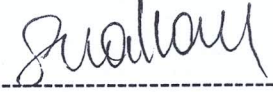
Doç. Dr. BERNA SİMTEN MALHAN

İSTANBUL 2013

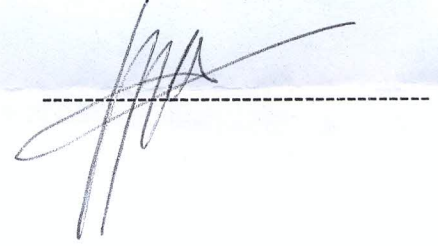
Yüksek Lisans (Master) öğrencisi Yakup ÖZSEZER'in çalışması jürimiz tarafından Farmakoekonomi ve Farmakoepidemioloji Programı Master tezi olarak uygun görülmüştür.

İMZA

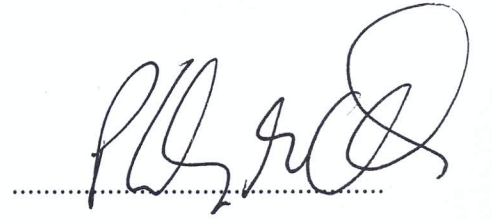
Başkan : Doç. Dr. Simten MALHAN
Üniversite : Başkent Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Nazlı ŞENCAN
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi



Üye : Yrd. Doç. Dr. Philip CLARK
Üniversite : Yeditepe Üniversitesi



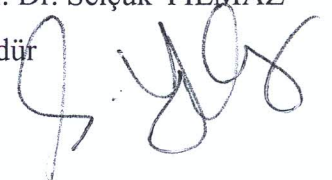
ONAY

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 01.03.2013
sayılı kararı ile onaylanmıştır.

tarih ve 4-3

Prof. Dr. Selçuk YILMAZ

Müdür



ÖNSÖZ

Öncelikle Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoekonomi ve Epidemiyoloji bölümüne başlamamda beni motive eden ve önemli katkısı bulunan Yrd. Doç. Dr. Nazlı Şencan'a, bölüme kabul edilmemi sağlayan Doç. Dr. Meriç Köksal, Ezcalık Fakültesi dekanı Prof. Dr. Hülya Akgün ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü Prof. Dr. Selçuk Yılmaz'a teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Ayrıca Farmakoekonomi ve Epidemiyoloji bölümü derslerimizi veren ve bize değerli katkılarda bulunan hocalarımız Prof. Dr. Albert Wertheimer'a, Prof. Dr. Mehtep Tatar'a, Yrd. Doç. Dr. Alper Altınanahtar'a ve Dr. Güvenç Koçkaya'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez konumu seçmemde yardımcı olup tezimin bitmesinde sonuna kadar yardımcı olarak büyük emeği geçen ve tezimin danışmanlığını yapan Doç. Dr. Simten Malhan'a çok teşekkür ederim.

Tıbbi cihaz, ilaç, hastalar ve hastaneyi bir arada toplayan bu yüksek lisans tezimin bitmesinde emeği geçen herkese teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY	ii
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER Listesi	viii
TABLolar Listesi	ix
EK Listesi.....	x
ÖZET (İNGİLİZCE)	xi
ÖZET(TÜRKÇE)	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ağrı Sınıflaması	4
2.2. Ağrı Tedavi Yöntemleri	5
2.3. Ağrının Farmakolojik Tedavisi	6
2.4. Ağrı Tedavisinde Girişimsel Yöntemler	13
2.5. Zor Kanser Ağrısı.....	15
2.6. Kronik Ağrı Tedavisinde İntratekal Yol.....	16
2.7. Gelişim Süreci	17
2.8. İntratekal Uygulama	17
2.9. İntratekal Tedavilerde Uygulama Alanları	19
2.10.Uygulama Fizyolojisi	20
2.11. Hasta Seçimi.....	22
2.12. İşlem Öncesi Ön Uygulama.....	23
2.13. İntratekal Tedavi Uygulama Teknikleri	24
2.14. İntratekal Yolla Uygulanan İlaçlar	25
2.15. Tedavi Ekibi	26
2.16. İntratekal Tedavilerde Komplikasyonlar	27

2.17. İntratekal Ağrı Tedavilerinde Sağlık Kazançları.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1 Maliyet Etkililik Analizi.....	33
3.2 Hastalık Maliyeti Çalışması Metodolojisi	34
3.2.1 Direkt Maliyetler	34
3.2.2 Dolaylı Maliyetler	35
3.2.3. Ölçülemeyen – Manevi Maliyetler	36
3.2.4 Maliyet Analizi Sonuçlarını Hesaplamak.....	36
4. BULGULAR	40
4.1 İntratekal İnfüzyon Pompası İle Kronik Ağrıda İntratekal Uygulama Maliyeti.....	41
4.2 Konvansiyonel Tedavi İle Kronik Ağrı Maliyeti.....	41
4.3 Maliyet Etkililik Analizi Sonuçları.....	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	44
6. KAYNAKLAR.....	47
7. ÖZGEÇMİŞ.....	56

KISALTMALAR

SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SB	Sağlık Bakanlığı
IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
NSAI	Non-Steroid Antiinflamatuvar
SSS	Santral Sinir Sistemi
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
MRI	Magnetic Resonance İmaging
GABA	Gama Aminobutirik Asit
GMDN	Global Medical Device Nomenclature
QALYs	Quality Adjusted Life Years
DALYs	Disability Adjusted Life Years
MEA	Maliyet Etkililik Analizi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
FBSS	Başarısız Bel Cerrahisi Sendromu
HRQoL	Health Related Quality of Life
CRPS	Kompleks Rejional Ağrı Sendromları
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio
NICE	National Institute of Clinical Excellence
VAS	Görsel Analog Ölçeği
NRS	Nümerik Rating Skala
MS	Multipl Skleroz

FTR	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
EMG	Elektromyografi
rTMS	Repetatif Transkaraniyal Manyetik Stimülasyon
RF	Radyofrekans
DREZ	Dorsal Root Entry Zone
ITB	İntratekal Baklofen

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Ağrı Tiplerinin Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	5
Şekil 2 Kronik Ağrı Tedavisinde Seçenekler ve Algoritma.....	6
Şekil 3 Ağrı Tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü'nün Basamak Sistemi.....	7
Şekil 4 Ağrı Tedavisinde Girişimsel Olmayan ve Girişimsel Tedavi Basamakları (12)	8
Şekil 5 Farmakolojik Ağrı Tedavisinde Kullanılan Analjezik Grupları	9
Şekil 6 Ağrı Tedavisinde Uygulanan Tedavi Yöntemlerinin Yaklaşık Dağılımları	16
Şekil 7 İntratekal Pompa ve İntratekal Kateter	18
Şekil 8 İntratekal Lomber Morfin Pompasının Yerleştirilmesi.....	19
Şekil 9 Stimülasyon, İntratekal ve Her İki Tedavinin Uygulama Alanlarına Giren Tanılara Ait Venn Şeması.....	20
Şekil 10 Maliyet Etkililik Düzlemi	43

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1 Opioidlerin Reseptörler Üzerine Etkileri	10
Tablo 2 Sık Kullanılan Girişimsel Analjezik Yöntemler	14
Tablo 3 Ağrı Tedavisinde Bazı Girişimsel Yöntemler ve Uygulama Özellikleri	15
Tablo 4 İntratekal Pompalarda Bildirilen Non-Farmakolojik Komplikasyonlar ve Sıklıkları	28
Tablo 5 İntratekal Pompalarda Bildirilen Farmakolojik Komplikasyonlar ve Sıklıkları.....	29
Tablo 6 İntratekal Pompalarda Bildirilen Cihaza Ait Komplikasyonlar ve Sıklıkları	30
Tablo 7 Kronik Ağrı Tedavisinde İntratekal Uygulama Sonuçları	32
Tablo 8 İntratekal Morfin Tedavisi Yıllık Maliyetine Ait Dağılımları	41
Tablo 9 Konvansiyonel Kronik Ağrı Tedavisi Yıllık Maliyetine Ait Dağılımları.....	41
Tablo 10 Kronik Ağrıda İntratekal Morfin Tedavisi Artırımlı Maliyet Etkililik Rasyosu	42

EK LİSTESİ

EK 1 İntratekal İnfüzyon Pompası ile İntratekal Morfin Tedavisi Yıllık Maliyetine Ait Dağılımlar (TL)

EK 2 Konvansiyonel Kronik Ağrı Tedavisi Yıllık Maliyetine Ait Dağılımlar (TL)

ABSTRACT

The cost of conventional therapy for neurophatic and cancer pain is increasing day to day. Especially, in the difficult cancer patients 70% of them pain and 65% of them non-malignant reasons death has been saw, show us to understand how the new therapy methods are necessary. Intratekal injection opioid and morphine therapy has been applied since 1980s and developed ad intratechal infusion pump application. In our country as the severe pain complains and the cost of budget increase every year frequently, we have started to make economic analyze of intratechal infusion pumps which is manufactured in Europe. With comparing between intratechal morphine applications and other medical and surgical therapies, intratechal infusion therapy has been reached as cost effectiveness.

In this study, the calculation has been done according to cost data manuals, literatures and the opinion for therapy and application by professionals and in order to measure cost effectiveness of intratechal morphine application “pain intensity reduction ration” has been selected. For measurement evaluation VAS (Visual Analog Scale) and NRS(Numeric Rating Scale) have been used. According to the study’s result; when we compare the value of cost effectiveness of implanted infusion pump and started conventional medical therapy applications in chronic pain, the total cost of implanted infusion pump application is 22.749,75 TL and the total cost of conventional therapy value is 15,418,14 TL has been obtained. The pain intensity reduction ratio of Intratechal infusion pump application has been 52.4 % obtained. Although the intratechal infusion pump application is founded as high cost and high benefits in cost effectiveness plane, it has been obtained as cost effective health technology when it is compared with conventional therapy in chronic pain.

Intratechal Infusion Pump which is cost effective product in chronic pain , provides to the patient high quality life and is evaluated as superior treatment

Key Words: Neurophatic Pain, Chronic Pain, Intratechal Morphine, Infusion Pump, Conventional Therapy and Cost Effectiveness.

ÖZET

Nöropatik ve kanser ağrıları için Türkiye’de harcanan konvansiyonel tedavi maliyetleri gün geçtikçe artmaktadır. Özellikle zor kanser hastalarının %70 kadarında ağrı ve %65’nin de non-malignant nedenlerle kaybedilmesi yeni tedavi yöntemlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. 1980 yıllarından beri uygulanan intratekal enjeksiyon ile opioid- morfin tedavisi gelişerek intratekal infüzyon pompa uygulaması haline gelmiştir. Ülkemizde de ileri ağrı şikayetlerinin çok görülmesi ve harcanan bütçelerin her yıl artmasını gözlememizden dolayı, Avrupa’daki infüzyon pompa üreticisi olan İntratekal İnfüzyon Pompaları’nın ekonomik analiz çalışmasına başlanmıştır. İntratekal morfin uygulamaları ile diğer medikal ve cerrahi tedaviler kıyaslanarak intratekal infüzyon tedavisi maliyet etkililik bazında değerlendirilmelere başlanmıştır.

Bu çalışmada maliyet verileri kılavuzlar, literatür, uzman görüşlerinden geliştirilmiş tedavi/müdahale yolu üzerinden hesaplanmış ve kullanılan etkililik ölçü birimi olarak intratekal morfin uygulamaları için “**ağrı şiddetindeki azalma oranı**” seçilmiştir. Ölçüm değerlendirmesi için VAS(Görsel Analog Ölçek) ve NRS(Nümerik Rating Skala) kullanılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, intratekal pompa uygulanmamış ve halen ilaç ve cerrahi tedaviye devam eden hastalar ile intratekal pompa uygulanmış hastalar için maliyet etkililik değerlerine bakıldığında intratekal pompa tedavisi toplam maliyeti kronik ağrı hastalarında 22.749,75 TL olarak bulunmuştur. Konvansiyonel tedavi toplam maliyeti kronik ağrı hastalarında 15,418,14 TL olarak değerlendirilmiştir. İntratekal infüzyon pompa tedavisinin ağrı şiddetini azaltma oranı %52,4 olarak belirlenmiştir. Maliyet etkililik düzleminde maliyeti yüksek ve etkililiği yüksek olarak değerlendirilirken, intratekal infüzyon pompalarının kronik ağrıda diğer tedavi seçeneklerine göre **maliyet etkili** bir sağlık teknolojisi olduğu bulunmuştur.

Kronik ağrıda maliyet etkili bir ürün olan intratekal infüzyon pompaları, hastaya yüksek kaliteli yaşam kazandırarak **üstün tedavi** seçeneği durumunda değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Nöropatik Ağrı, Kronik Ağrı, İntratekal Morfin, İnfüzyon Pompası, Konvansiyonel Tedavi ve Maliyet Etkililik.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

AMAÇ

Ağrı fizyolojik olarak hasta vücuduna ilk uyarıyı veren bir olgudur. Ağrıyla karşılaşmayan bir canlı yoktur denebilir ve bu sebeptendir ki ilk klinik müdahale sırasında ağrının nerede oluşunun cevabını bulmak tedaviyi kolaylaştıran bir etkidir.

Ağrı bireylerin günlük yaşantısında da karşılaşılacakları bir olgudur . Yine cerrahların yapmış oldukları cerrahi girişimler sırasında dokunmadan, bıçak kesisine veya en derin cerrahi müdahalelere kadar her an ağrının gelmesi olağandır. Ancak burada da kullanılan lokal ve/veya genel anestezi ilaçları hastalara bazen hiç hissettirmeden tedavi imkanlarını sağlamaktadır.

Ağrı halk arasında da bilindiği gibi genellikle ağrı kesici olarak nitelendirilen tabletlerle giderilmektedir ve son zamanlarda ağrı tedavisinde kullanılan oral ilaçların çeşidi ciddi sayıda artmaktadır. Ancak bazı ağrılar vardır ki ,bir kaç çeşit oral ilaç ve/veya yöntemler kullanılmasına rağmen giderilememektedir. Örneğin kanser ve nöropatik ağrı sendromları gibi ileri sendromları geçirmek için oral ilaçlar yetersiz kalabilmektedir. (1)

Oral ilaçlarla ağrının giderilememesi yeni tedavi yöntemleri arayışı yönlendirmektedir. Bu da vücuda müdahale gerektiren girişimsel metodların önüne açmaktadır. Özellikle gelişmiş Avrupa ülkelerinde kronik malign olmayan ağrı sendromlarının %14'ten %50'lere kadar artması yeni ileri ağrı tedavi çalışmalarına hız kazandırmıştır. (2)

Çalışmanın amacı; ileri ağrı tedavisinde kullanılan yeni tıbbi metodların arayaşının artması ve bu metodlar mevcut uygulanan tedavilere göre karşılaştırıldığında nasıl sonuçlar verebileceğinin araştırılmasından yola çıkmıştır.

İleri ağrı tedavisinde, Amerika ve Avrupa gibi gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olarak kullanılan İntratekal İnfüzyon Pompaları ve diğer sektörde bulunan tedavi yöntemleri hakkında yapılmış çalışmalarla ilgili veriler toplanmıştır.

Bu çalışmada maliyet verileri kılavuzlar, literatür, uzman görüşlerinden geliştirilmiş tedavi/müdahale yolu üzerinden hesaplanmıştır ve kullanılan etkililik ölçü birimi olarak intratekal morfin uygulamaları için “**ağrı şiddetindeki azalma oranı**” seçilmiştir. Çalışma

sonuçlarına göre, intratekal pompa uygulanmamış ve halen ilaç tedavisi ile devam eden hastalar ile intratekal pompa uygulanmış hastalar için maliyet etkililik değerlerine bakılmıştır. Konvansiyonel tedavi toplam maliyeti kronik ağrı için değerlendirilmesi yapılmıştır. İnratekal infüzyon pompa tedavisinin ağrı şiddetini azaltma puanlarında düzelme oranları literatürden toplanmıştır. Intratekal infüzyon pompaları için elde edilen maliyet verileri ve etkililik verileri aynı zamanda klasik ağrı tedavisinde uygulanan konvansiyonel ilaç tedavisi ile karşılaştırılarak **maliyet etkin** olup olmadığı incelenmiştir.

GİRİŞ

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; "Vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, insanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, duysal, afektif, hoş olmayan bir deneyimdir" (3). Ağrı her zaman kişiye özneldir. Bu nedenle kişiden kişiye büyük farklılıklar taşır. Ağrı, sübjektif bir duygu olduğu için objektif yöntemlerle kolaylıkla llemeyebilir. Yine de değişik ağrı ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Ağrı lm yöntemleri içerisinde sözel ağrı sorgulamaları, görsel ağrı sorgulamaları vardır (4).

Ağrı sübjektif olduğu için ve kişiiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem değerlendirilmesi hem de tedavisi zordur. Kronik ağrılı hastalara karşı yanılığı, hastanın ağrısının gerçek olarak kabul edilmemesi ve psikolojik bir değerlendirmeye doğru kayışıdır. Halbuki birinci ilke hastanın ağrısının gerçek kabul edilmesi ve hastaya bu izlenimin mutlaka verilmesidir. Ağrı kişinin geçmişten gelen bütün deneyimlerini de kapsadığı için sonuçta mutlaka sübjektif özellikler taşır. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanılması gerekir (4,5,6).

Ağrı şiddeti, takip sürecinin önemli bir parametresidir. Bu nedenle sık aralıklarla değerlendirilmesi gerekir. Hastanın değerlendirilmesinde ağrı eşiğini arttıran ve azaltan durumların ele alınması gereklidir. Kronik ağrılı hastalarda yanık veya travma gibi fiziksel bir uyaran ağrıya, ağrının algılanmasına, bu da emosyonel birtakım faktörlere yol açar (4,7,8).

Ağrılı hastaların diğer bir davranışı, tavsiye edilen tedavi yöntemlerini eksik olarak uygulamaktır. Bu nedenle ağrılı hastanın değerlendirilmesine hasta ile sürekli bir ilişki kurulması, iletişimin tam olması ve hasta üzerinde tam bir otorite sağlanması son derece önemlidir(8).

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Ağrı Sınıflaması

Ağrı sınıflaması dört temel başlık altında yapılabilir: Nörofizyolojik mekanizmaya göre, süreye göre, etyolojisine göre ve bölgesine göre sınıflandırılabilir. Nörofizyolojik olarak; nosiseptif, somatik, visseral, nöropatik ve psikojenik ağrılardan söz edilebilir. Nosiseptif ağrı da; nosiseptörlerce alınan uyarılar, ağrı ileten lifer ile medulla spinalis'e, oradan da talamusa iletilir ve serebral korteks tarafından işlenerek ağrı olarak algılanır. Deri, kas ve kemiklerden kaynaklanan somatik ağrı; duyu lifleri boyunca iletilir; keskin, künt, aralıklı niteliklerde hissedilir. (Şekil 1) Visseral ağrılar ise; toraks, abdomen ve pelviste yer alan organlardan kaynaklanan ağrıdır. Bu ağrılar, otonom sinir sistemi sempatik liflerle iletilir. Sıklıkla otonomik belirtilerle birlikte dir. Nöropatik ağrı veya non-nosiseptif ağrı, nörolojik bir yapı ve/veya işlevin değişmesi ile oluşur. Nosiseptif uyarının sürekli olmaması nosiseptif ağrıdan en belirgin farkıdır. Psikolojik rahatsızlıklarda ortaya çıkan ve hastanın ifade ettiği ağrılar psikojenik ağrı olarak gruplandırılır (8,9,10) (Şekil 1).

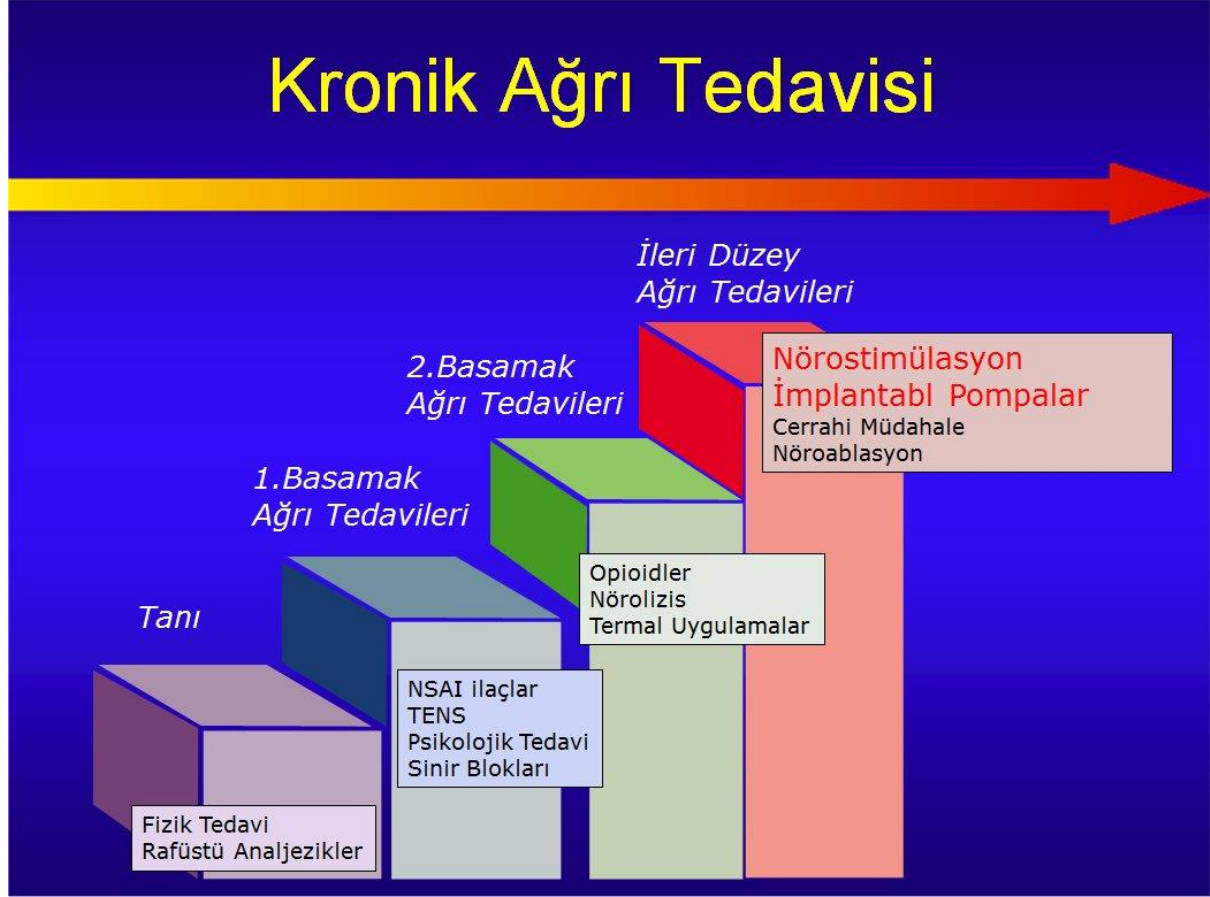
Şekil 1 Ağrı Tiplerinin Özelliklerinin Karşılaştırılması



2.2 Ağrı Tedavi Yöntemleri

Kronik ağrının tedavisinde farmakolojik, non-farmakolojik ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Hastaların %75-80 kadarında farmakolojik tedavi ile ağrı kontrol altına alınabilmektedir. %20-25 kadar hasta için diğer tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulur. İlaç dışı ağrı tedavi yöntemleri girişimsel ve girişimsel olmayan olarak iki gruba ayrılabilir. Girişimsel tedavi yöntemleri arasında algoloji ve nöroşirurji uygulamaları yer alır. Psikolojik ve fizik tedavi yöntemleri ise girişimsel olmayan yöntemler arasındadır (Şekil 2) (11).

Şekil 2 Kronik Ağrı Tedavisinde Seçenekler ve Algoritma



(Kaynak 11: Krames ES. Intraspinal Opioid Therapy for Nonmalignant Pain: Current Practices and Clinical Guidelines. J Pain Symptom Manage 1996;11:333-352)

2.3 Ağrının Farmakolojik Tedavisi

Tedavide Basamak İlkesi

Analjezikler, akut ve kronik ağrı sendromlarında ağrının semptomatik kontrolü amacıyla kullanılır. Analjeziklerin etkinliğini artırmaya ve oluşabilecek yan etkileri en az düzeye indirmeye yönelik olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 1980'li yıllarda çalışmalar yapılmış ve 1986 yılında kanser ağrılarında analjezik kullanım ilkeleri yayınlanmıştır (12). Kurallar doğrultusunda analjezik uygulaması %85 yeterli ağrı kontrolü sağlayabilmektedir.

(Şekil 3) 1992 yılında akut ağrılar için IASP tarafından “Akut Ağrıda Tedavi İlkeleri” yayınlanmıştır (13). Analjezik seçimi ağrının şiddeti dikkate alınarak basamak tedavisi prensibine göre düzenlenmelidir.

Şekil 3 Ağrı Tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü’nün Basamak Sistemi



(Kaynak 13: Ready RB ve ark. The Management of Acute Pain, IASP, 1992)

Birinci basamakta önce periostun mekanik gerilmesi, tendon ya da adalelere mekanik bası, subkutan dokuların gerginliği, plevra ve peritonun mekanik gerginliği, antikanser tedavi nedenli müsküler ve artiküler katılık ve enflamasyon gibi hafif ağrılara yönelik non-opioidler (Aspirin, Parasetamol , İbuprofen gibi) kullanılır (Şekil 4 ve Şekil 5) (14-16).

İlk basamak tedavide yalnız bu ilaçlar yeterli olabileceği gibi, adjuvan ilaç denilen yardımcı ilaçlar bu basamakta kullanılan ilaçlarla kombine edilerek de kullanılabilir. Steroidler, antidepressanlar, anksiyolitikler, fenotiazinler, antikonvülsanlar, amfetaminler adjuvan ilaç grubundadır (17-30).

Hafif ağrılarının tedavisinde kullanılan ilk basamak tedavi ilaçlarının optimum dozlarının analjezi sağlamada yetersiz kalması, ilaca tolerans gelişmesi gibi nedenlerin dışında ağrı şiddetinde artış, ağrı tedavi basamağının değişmesi gerektiğinin belirtisi olarak kabul edilir (24,27,28).

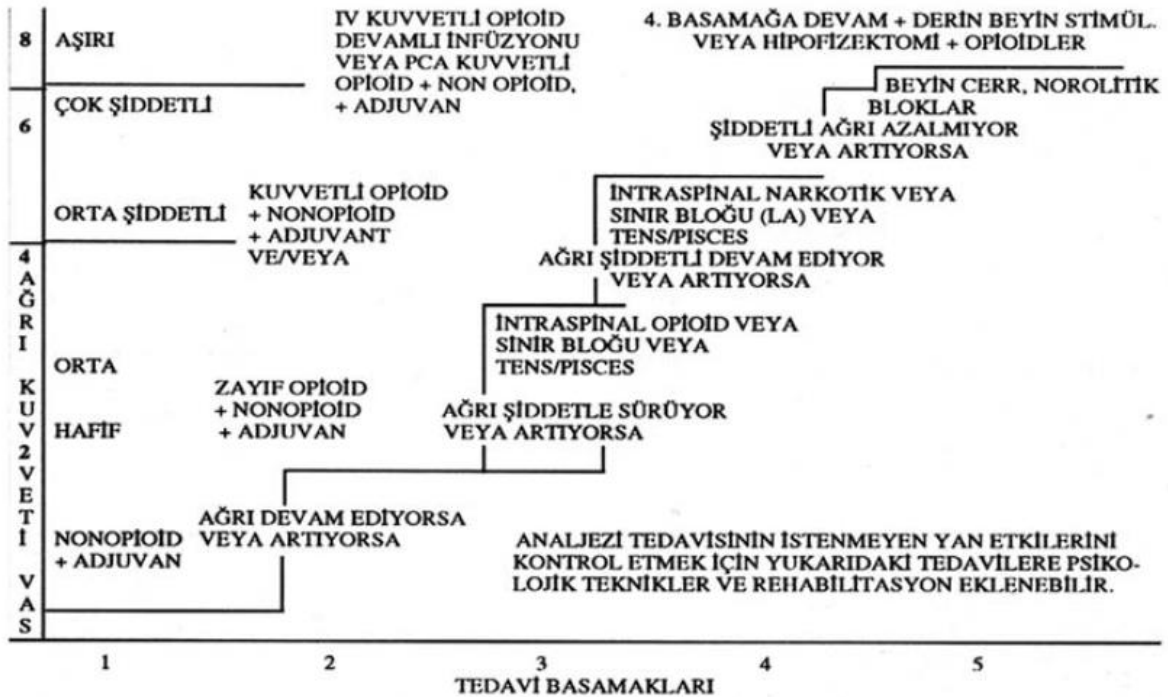
Orta şiddetteki ağrı tedavisi ikinci basamak ağrı tedavisi ile giderilmeye çalışılır. Bu basamakta ağrı tedavisine, NSAİ(steroid olmayan anti-inflamatuar) ilaçlara zayıf opioidler

eklenmektedir. Zayıf opioidler; Tramadol ve Kodein'dir. Kodein, kombine edilerek kullanıldığında , daha küçük dozlarda daha etkin analjezi elde edilir (20-24).

Orta şiddetli ağrılardan başlayarak, şiddetli ve çok şiddetli ağrılarda morfin, değişik kullanım şekilleri ile sıklıkla kullanılan narkotik analjeziktir. Morfin; tablet veya sıvı formlarda oral yolla kullanılabilceği gibi subkutan, intramusküler, intravenöz, rektal, epidural , intratekal, intraventriküler uygulama yollarıyla da kullanılabilmektedir(24).

İlaçla ağrı tedavisinde son basamak olan morfin'in analjezik etkisi; ağrı eşiğini yükselterek, ağrıya reaksiyon örneğini değiştirerek, sedasyon ve hiperkapni ile merkezi etkili solunum depresyonu, hipoventilasyon aracılığıyla meydana gelmektedir (24,27,28).

Şekil 4 Ağrı Tedavisinde Girişimsel Olmayan ve Girişimsel Tedavi Basamakları



(Kaynak 12: World Health Organization, Cancer Pain Relief Geneva: World Health Organization 1986)

Narkotik analjeziklerin sıklıkla görülen yan etkileri; Konstipasyon, SSS(Santral Sinir Sistemi) üzerine yan etkileri, Bulantı, kusma, kaşıntı, solunum depresyonu şeklinde olmaktadır. Ayrıca tolerans gelişmesi, fiziksel bağımlılık ve psikolojik bağımlılık riskleri de bulunmaktadır(20-24).

Basamak tedavisi, ağrı tedavisinde başarıya ulaşmada ideal bir yaklaşım getirmiştir. Kullanılan her analjeziğin yan etkisi vardır ve bu yan etkilerin görülme sıklığı, doz artımı ile paralel olarak artmaktadır. Doz artırmadan analjezik etkinliğin artırılması ilaç kombinasyonları ile sağlanabilmektedir. Yan etkilerin önemi nedeni ile narkotik analjeziklerin kullanılmasından kaçınıldığı bir gerçektir. Basamak sistemindeki non-opioid + opioid + adjuvant ilaç kombinasyonları bu riski en aza indirmektedir (20-24). Bu şekilde ağrı tedavisi yapılan hastalarda ağrının şiddetine göre bir ilaçtan daha uzun süre yararlanma olanağı elde edilebilmektedir (24).

Şekil 5 Farmakolojik Ağrı Tedavisinde Kullanılan Analjezik Grupları



Opioid analjezikler kendilerine özgün reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterir. Başlıca beş tip opioid reseptörü bulunur. Mü reseptörleri supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur. Kappa reseptörü; spinal analjezi, miyozis ve sedasyondan, sigma reseptörü; disfori, halüsinasyon, solunum ve vazomotor stimülasyondan sorumludur. Epsilon reseptörü hormonal etkilerden sorumludur. Bir diğer reseptör ise; motor ve idrar

fonksiyonlara etkili olduğu düşünölen delta reseptörüdür (6). Opioidlerin bu reseptörlere etkileri Tablo 1’de verilmiştir

Tablo 1 Opioidlerin Reseptörler Üzerine Etkileri

RESEPTÖR TİPİ	Mü	Delta	Kappa
Etorfin	+++	+++	+++
Morfin	+++	-	+
Metadon	+++	-	-
Fentanil	+++	-	-
Levorfanol	+++		
Spiradolin	+		+++

(Kaynak 29: Griffin J.G., Decision Making in Pain Management, 2nd Ed Mosby Elsevier 2006: 204)

Morfin

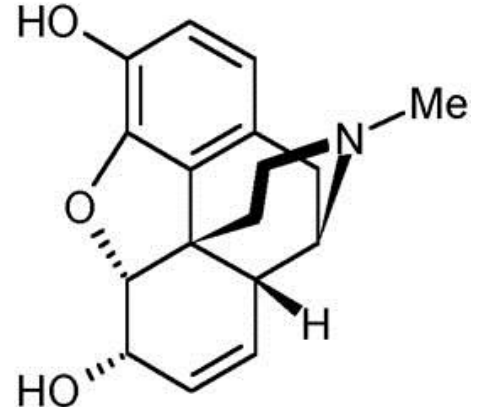
Morfin, morfin sülfat halinde oral, morfin HCl olarak parenteral kullanılmaktadır.

Tablet, solüsyon, yavaş salınımlı tablet formları 15 mg’dan 100 mg’a kadar değişik formlarda kullanılmaktadır. 10 mg’lık ampul formları bulunmaktadır.

Morfinin dozu bazı kriterlere bağılı olarak değişkenlik

göstermektedir. Bu kriterler; ağrının şiddeti, uygulama süresi, hastanın yaşı, hastanın beslenme durumu, hastalığın şu anki durumu şeklinde olabilmektedir.

Ağrı tedavisinde morfinin özel bir yeri vardır. Uygun doz ayarlaması ile gerektiğinde ve gerektiği süre kullanılabilir. 2.5 mg oral yolla kullanılmaya başlanan morfini dört saatte bir yineleyerek tedavi sürdürülebilir. Ağrı geçmez ise bir sonraki dozu %50 oranında artırılarak yinelenir. Ağrı şiddetine göre düzenlenen tedavide, ilaç dozu ayarlaması, ağrı şiddet artışında ilaç dozunun %50 artırılması şeklinde yapıldığı gibi ağrı şiddetinin azalmasında ya da artırılan



ilaç dozunun fazla olduğunu gösteren yan etkilerle (ağrının olmamasına karşın, uyku mahmurluğu, dalgınlık, bitkinlik, solunum sayısında azalma vb.) karşılaşıldığında ilaç dozu, son ilaç dozu artırılması sırasında artırılan dozun %50 oranında düşürülmesi ile ayarlanır.(21-24)

Hidromorfon

Morfinin yarı-yapay türevi olup morfinden yaklaşık olarak 5-10 kat daha güçlüdür. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri morfine benzer olup kaşıntı, sedasyon, bulantı-kusma gibi yan etkiler morfinden daha azdır. Oral, parenteral ve spinal yollardan uygulanabilir.(22)

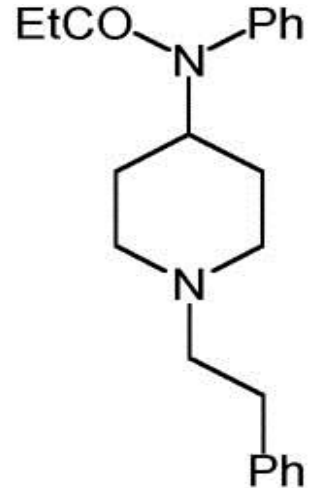
Fentanil

Fentanil yarı sentetik fenilpiperidin türevidir. Perioperatif ve post-op parenteral, epidural ve intratekal olarak kullanılmaktadır. Transdermal ve transmukozal formlarının bulunmasından sonra da malign ve non-malign kronik ağrı tedavisinde kullanım alanı kazanmıştır. Transdermal formunun akut ağrıda, opioid duyarlı hastalarda ve şiddeti giderek artan ağrıda kullanılması önerilmez.

Fentanil, morfinden 100 kez daha güçlüdür. Tekrarlanan dozlarda birikerek geç solunum depresyonu yapabilir ve bu yan etki analjeziden daha uzun sürebilir.

Etkisi çok güçlü, lipid çözünürlüğü yüksek ve moleküler ağırlığı düşük olduğundan transdermal ve transmukozal uygulama için ideal bir ilaçtır. Transdermal yoldan verilen fentanilin %92'si değişmeden sistemik dolaşıma katılmaktadır. Fakat transdermal fentanil kullanıldığında en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşmak için 1-30 saat (ortalama 13 saat) gibi uzun bir süre gereklidir.

Ayrıca transdermal emilim hızı, flasterin yapıştırıldığı derinin terlemesi ve ısısı, derinin altındaki kas kitlesi ve yağ deposu gibi kişisel farklılıklar da doz titrasyonunda zorluklar meydana getirmektedir.



Flaster çıkarıldıktan sonra fentanil serum konsantrasyonu ilk 17 saatte aşamalı olarak yaklaşık %50 azalır ve yaklaşık 24 saat süre boyunca fentanil subkutan dokuda hala bulunabilir. Yan etki nedeniyle tedavi sonlandırıldığında istenmeyen etkileri flaster çıkarıldıktan sonra yaklaşık 24 saat devam edebilmektedir.

Fentanil flasterler 72 saatlik analjezik etki sağlar. Hastada ani ağrı alevlenmelerinde morfin HCl s.c 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.

Transdermal formun aksine oral transmukozal fentanil analjezisi hızlı başlar (5-10 dakika) ve kısa sürer. Emiliminin hızlı ve etkisinin kısa sürmesi transmukozal fentanili ani alevlenen ağrı (breakthrough) tedavisinde ideal kılar. Bukkal mukozadan emilimi sayesinde hepatik ilk-geçiş metabolizmasına uğramaz ve 15 dakikalık uygulamanın 22'inci dakikasında en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır. (21, 24)

Meperidin (Petidin)

Meperidin, intramusküler, intravenöz, intratekal, epidural kullanılabilir. Cerrahi kliniklerinde post-operatif ağrı tedavisinde çok sık kullanılmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde 50 mg dozlarında 2-3 saatte 1 kez yinelenabilir. Yüksek doz kullanıldığında, ya da kronik kullanımda, metaboliti olan normeperidin'in tremor, seyirme, ajitasyon ve konvülsiyon gibi toksik etkileri görülebilir. Bu SSS etkileri 3 saatte bir 200 mg ın üzerinde uygulanan dozlarda ortaya çıkar. Kronik uygulamada Normeperidin'e bağlı multifokal myoklonus gelişebilir.(21,24)

Buprenorfin

Buprenorfin yarı-sentetik tebain türevi bir kısmi agonist opioiddir. İlk-geçiş etkisi yüksek olduğundan sublingual veya transdermal formu kullanılır. Analjezi süresi 8 saat gibi uzundur. Analjezi merdiveninde ikinci basamakta yer alır. Tramadolden daha zayıf etkili olup, daha

ciddi yan etkilere yol açmaktadır. Fiziksel bağımlılık riski düşüktür. Özellikle bağımlıların tedavisinde öncelikle seçilir. (21,24)

2.4 Ağrı Tedavisinde Girişimsel Yöntemler

Ağrı tedavisinde uygulanan girişimsel teknik ne olursa olsun, ortamın resüsitasyona uygun donanımının olması, oksijen kaynağı, aspiratör, resüsitasyon gereç ve ilaçlarının kullanıma hazır bulundurulması ve girişimden önce bunların kontrolü şarttır. Girişimlerin resüsitasyonu uygulayabilecek ekip tarafından yapılması gereklidir.(24, 27)

Tüm girişimsel işlemlerden önce hastanın işlem için kontrendike bir durumunun olmadığından emin olunmalıdır. Hastaya girişim ve olası komplikasyonlar anlatıldıktan sonra sözel ve yazılı onayı alınmalıdır.

Girişim günü damar yolu açılarak küçük dozda analjezik ve sedatif ilaçlarla konforu sağlanır, ancak işlem sırasında hastanın tamamen uyuması tercih edilmeyebilir. Girişim sonrasında hasta ayılma odasında vital bulguların stabil olduğundan emin olunana kadar tutulmalıdır.

Girişim yapılan hastalar aynı gün içinde analjezik tedavileri düzenlenerek acil durumlarda iletişim yolları verilerek taburcu edilebilir. Bazı ileri girişimsel işlemlerde bir kaç gün süre ile hasta yatırılarak ilaç tedavisine devam edilir.

Hasta kontrollerde değerlendirilerek girişimden ne kadar yararlandığı tekrar bir girişim ihtiyacı olup olmadığı kararlaştırılır.

Girişimsel tedavilerin önemli bir kısmını enjeksiyonlar oluşturur. Bunlar skopili ve skopi gerektirmeyen yüzeysel uygulamalar şeklindedir. Skopi gerektirmeyen yüzeysel girişimler hassas kas noktaları, omuz için supraskapuler sinir, inguinal bölge, lateral femoral kutanöz sinir ve büyük oksipital sinir enjeksiyonlarıdır.(24,27)

Skopi gerektiren derin girişimsel uygulamalar ise faset eklem, epidural aralık, torakal paravertebral bölge, sinir köklerinin spinal korddan çıktıkları bölgeler ile lomber sempatik ve çölyak pleksus enjeksiyonlarıdır (Tablo 2).

Diğer girişimsel yöntemler ise intravenöz rejyonel enjeksiyonlarla gangliyon blokajlarıdır (Şekil 6). Ağrı tedavisinde en sık kullanılan lokal anestezi lidokaindir. Bupivakain daha uzun

etkili blok amacıyla kullanılır, ancak kardiyotoksitesine dikkat edilmesi gerekir. Ropivakain, levobupivakain gibi lokal anestezipler daha güvenlidir.

Lokal anesteziplerle beraber opioidler veya steroidler de uygulanabilmektedir. Steroidlerin düşük dozda kullanılması ve sistemik yolla verilmemesine karşın diyabet, hipertansiyon, gastrointestinal rahatsızlıklar gibi ko-morbid durumlarda dikkatli kullanılması gerekmektedir. (24,27)

Tablo 2 Sık Kullanılan Girişimsel Analjezik Yöntemler

Periferik	Santral
<u>Periferik Sinir Blokları</u> <ul style="list-style-type: none">• <i>İnterkostal</i>• <i>Femoral</i>• <i>Siyatik</i> <u>Major Sinir Blokları</u> <ul style="list-style-type: none">• <i>Brakial Pleksus</i>• <i>Psoas</i>• <i>Paravertebral Sensorial Kök Ablasyonu</i>• <i>Çöliyak Pleksus</i>	<u>Non-Destrüktif</u> <ul style="list-style-type: none">• <i>Epidural</i>• <i>İntratekal</i> <u>Nöroşirurjik / Destrüktif</u> <ul style="list-style-type: none">• <i>Rizotomi</i>• <i>Kordotomi</i>• <i>İntratekal Fenol</i>

Tablo 3 Ağrı Tedavisinde Bazı Girişimsel Yöntemler ve Uygulama Özellikleri

GİRİŞİM	UYGULAMA BÖLGESİ	ENDİKASYON
Sempatik bloklar	Stellat ganglion	Baş-boyun ağrısı
	İntraplevral blok (torasik sempatik zincire yaklaşım)	Üst: baş-boyun Orta: toraks, kalp, akciğer Alt: mesane, abdominal organlar, uterus
	Çöliak pleksus, splanknik sinirler	Abdominal ağrı, visseral kanser ağrısı
	Lumbar sempatik blok	Alt ekstremité ağrısı
	Hipogastrik pleksus blokajı	Perineal, pelvik, alt ekstremité
	Sakrokoksigeal ganglion blokajı	Rektal ağrı
Periferik sinir blokları	Oftalmik, Maksiler, Mandibuler, Trigeminal sinir	Yüzde primer veya metastatik kanser kaynaklı ağrı
	Glossofaringeal sinir	Çene ağrısı
	Frenik sinir	Diafragma invazyonu ile ağrı
	Vagus; trakeobronşial sinir	Trakea kanseri
	İnterkostal sinirler	Torakotomi skar ağrısı, kosta metastazı
	İlioinginal, İliohipogastrik sinirler	Kasık ağrısı
	Sakral sinirler	Pelvik, rektal ağrı (spinal veya kaudal epidural bloklara alternatif)
Nöroaksiyel bloklar	Subaraknoid (nörolotik)	Unilateral segmental terminal kanser ağrısı

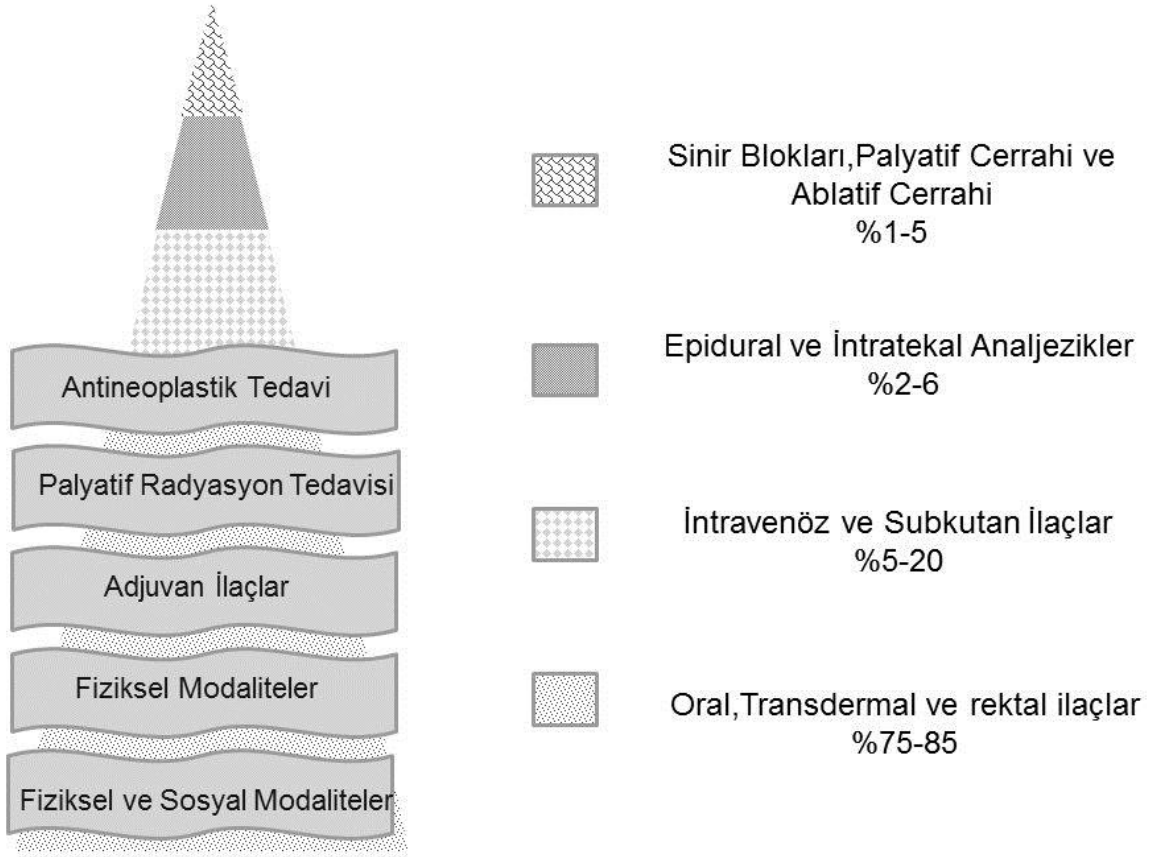
2.5 Zor Kanser Ağrısı

Kanser ağrılı hastaların %10 ile %20 arasında uygulanan medikal tedavilere rağmen ağrıları geçirilememektedir. (32) İlerlemiş kanser hastalarının %70 kadarında ağrı vardır ve yaklaşık %65 kadar hasta non-malign nedenlerle kaybedilir. Yaklaşık %80 kadar hastada ağrı basit analjezikler ve basamak tedavisi ile tedavi edilebilmekte, kontrol altına alınabilmektedir (Şekil 7). %10 kadar hastada daha kompleks bazen girişimsel yöntemler de uygulanarak ağrı kontrolü sağlanabilirken diğer %10 hastada ağrının kontrolü oldukça zor olabilmektedir. Karmaşık problemlere sahip bu grup hastalar “zor kanser ağrısı” hastaları olarak tanımlanır (33,34). Bu ağrılar; opioidlere zayıf yanıt veren, epizodik ve alevlenen ağrı (*breakthrough pain*) veya opioid ilgisiz ağrı gruplarından birisine dahil edilir.

Analjeziklerin uygun kullanılmasına veya non-farmakolojik tedaviler kullanılmasına karşın yan etkiler veya ağrı kontrolünün sağlanamaması veya her ikisi nedeniyle bir grup hastada

tedavi sağlanamamaktadır. Bu hastaların yönetiminde girişimsel analjezik yöntemler düşünülmesi gereklidir. Bu tedavi yöntemleri; basit sinir bloklarından (Şekil 6) girişimsel rejyonel veya nörodestrüktif blok tekniklerine kadar değişebilmektedir.

Şekil 6 Ağrı Tedavisinde Uygulanan Tedavi Yöntemlerinin Yaklaşık Dağılımları



2.6 Kronik Ağrı Tedavisinde İntratekal Yol

1980'li yılların başlarında morfin ve benzeri ilaçlarla ilgili olarak devrim niteliğinde gelişmeler meydana geldi. Bu gelişmelerin başında, vücudun endorfin, enkefalin adını verdiğimiz ve aynı morfin yapısında olan maddeleri salgıladığı ve bu şekilde ağrıyı durdurmaya çalıştığı saptandı. Yine aynı yıllarda geçmişteki kanıların aksine morfin ve benzeri ilaçların ağrılı hastalarda kullanıldığı takdirde korkulan bağımlılığın gelişmediği ortaya kondu. Yine bu yıllarda morfinin omuriliğe yakın bölgelere doğrudan verilmesi durumunda yerleştirilen bölgeye göre ağızdan verilmesi ya da kalçadan enjekte edilmesine

göre 10 misli, yüz misli daha kuvvetli olduğu ve doz artırımına gitmeden uzun süreler verilebileceği ortaya kondu. Bu buluş morfinin kullanımında çığır açtı. Ağızdan, etkili olmadığı takdirde omurilik kanalına yerleştirilen pompalar aracılığı ile verilmeye başlandı. Genellikle kanserli hastalarda uygulanan bu yöntem son zamanlarda diğer ağrı kesicilere yanıt vermeyen kanser dışı ağrılarda da kullanılmaya başlandı.

2.7 Gelişim Süreci

İntratekal analjezinin geçmişi 19 yy.'ın sonlarına, lokal anestezi olarak kokainin bulunmasına kadar uzanmaktadır. 16 Ağustos 1898'de August Bier (1861-1949) Almanya Kiel Üniversitesi'nde; kendisi, asistanı ve altı hastaya spinal analjezi yaparak vücudun alt kısmında cerrahi müdahale uygulandığını bildirmiştir (35-37).

1900 yılında Rudolph Matas kokainle morfini intratekal uygulayarak tek başına kokain uygulanmasına göre yan etkilerin azaldığını göstermiştir (37,38). 1901'de Otojiro Kitagawa vertebral enflamasyon tedavisinde intratekal morfini uygulamıştır (37,39). Bu gelişmelerden sonra intratekal analjezi 1973'te spinal bölgede opioid reseptörlerinin varlığının gösterilmesi ile bilimsel bir gerçeklik durumuna geçmiştir (37,40-47). Fields ve Basbaum, substantia jelatinozada inen ağrı inhibisyon sistemini tanımlamıştır (43). Bu keşiften sonra J.Wang kanser ağrısı tedavisinde intratekal morfini uygulamıştır (37,47). İntratekal ve epidural morfin kullanımının analjezik etkinliği ilk kez 1979 yılında klinik olarak bildirilmiştir (45,46). Sürekli spinal analjezi ilk olarak 1940'larda uygulanmaya başlanmış ve bu spinal opioidlerle analjezi konusunda bir çığır açarak ilk olarak 1979'da obstetrik analjezide kullanılmasını gündeme getirmiştir (49). İmplant edilebilir intratekal opioid uygulama sistemi ilk olarak 1981'de maligniteye bağlı kronik ağrıda kullanılmıştır (37,38).

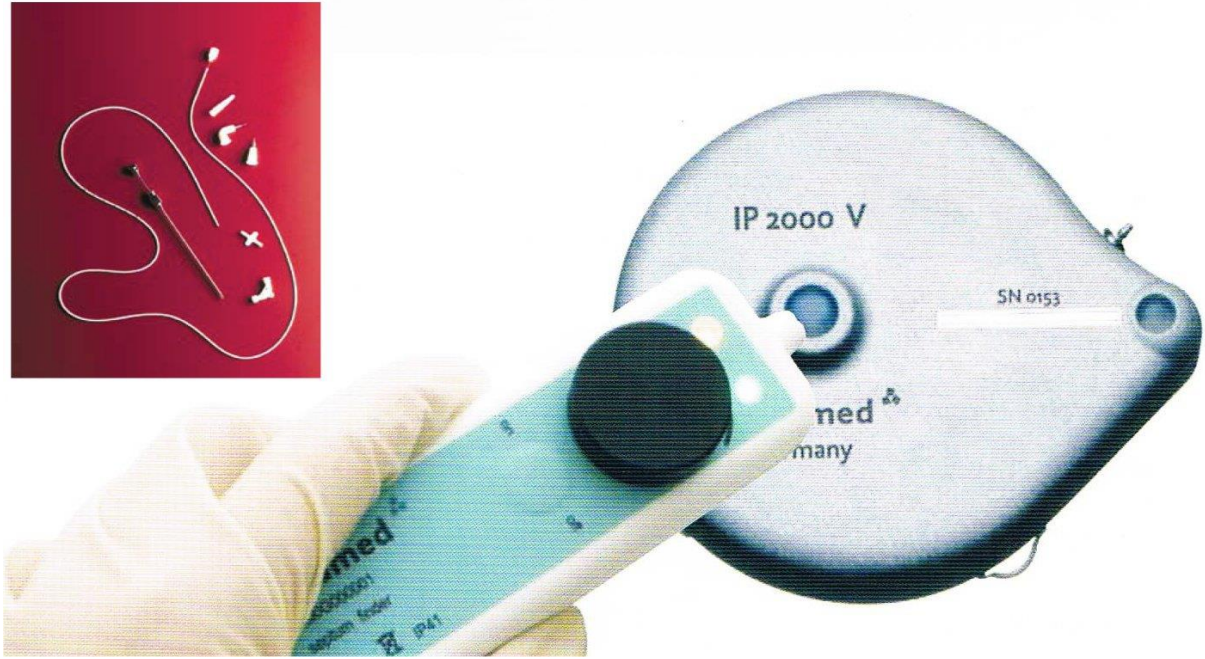
2.8 İntratekal Uygulama

İmplant edilebilir intratekal tedavi 1980'lerin başından itibaren kronik ağrı tedavisinde morfinin intratekal uygulanması ile girişimsel ağrı tedavi yöntemleri arasına girmiştir. İntratekal tedavi sistemi; implante edilebilir iki bileşenden meydana gelir. Bunlar bir infüzyon pompası ve bir intraspinal kateterdir. Pompa; genellikle karın bölgesine subkutan yerleştirilir. Kateter intratekal alana takılır ve cilt altından pompa ile bağlantılıdır (Şekil 8). Pompa

rezervuarı; pompa septumuna bir iğne ile girilerek ilaç ile doldurulabilmektedir. Uygulanacak olan ilaç kateter aracılığıyla intratekal bölgeye ulaşılır. Uzun süreli infüzyon sağlayan intratekal tedavi sistemlerinin gelişimi son 30 yıl içinde olmuştur (Şekil 9) (50).

1980'lerin başında serebral palsy ve spinal kord yaralanmalarına bağlı inatçı spastisitenin tedavisinde Penn ve Coombs bu tedavi yöntemini kullanmaya başlamışlardır. Bu tedavi zor kanser ağrısında da uygulanmış ve FDA tarafından baklofen ve morfinin intratekal formları ciddi spastisite ve ileri düzey ağrıda kullanılmak üzere onaylanmıştır(51). Opioid reseptörlerin varlığının gösterilmesine ek olarak adrenerjik, kolinerjik, glutamat reseptörleri ve diğerlerine karşı gama-amino-bütirik-asitin (GABA) ağrı düzenleyici etkisinin gösterilmesi intratekal tedavide daha fazla ajan kullanımına ve daha fazla gelişmeye yol açacaktır (51).

Şekil 7 İntratekal Pompa ve İntratekal Kateter

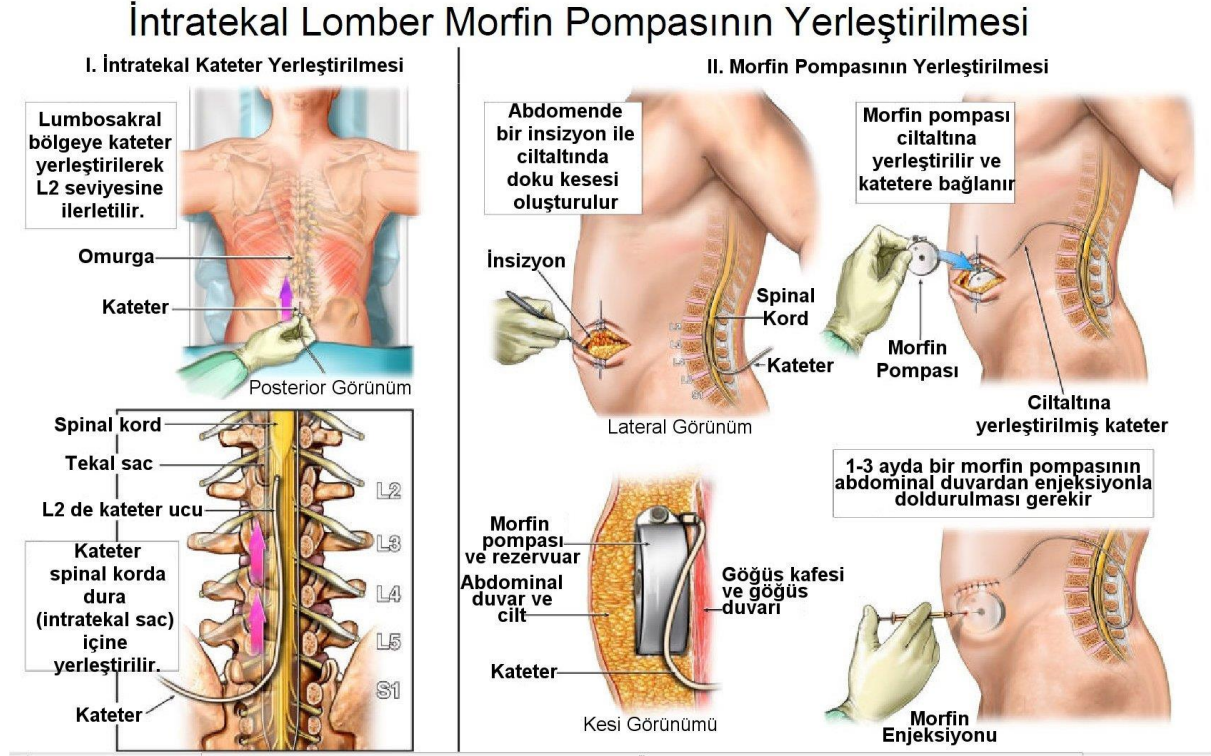


Kateter ve pompa kullanımı ve bu teknolojilerde gelişmelerle spinal yol ağrı kontrolünde daha yaygın kullanılabilir hale gelmiştir. Eğitimli uygun kişiler tarafından uygulanan tekniklerin komplikasyon oranları düşük, uygulama esnekliğine sahip ve ayaktan hastaya uzun süreli analjezi sağlayabilme özelliği bulunmaktadır.

Kateterler; beyin omurilik sıvısının (BOS) bulunduğu subaraknoid alana (intratekal) veya epidural alana yerleştirilebilmektedir. Bağlantı kateter hareketliliğini ve enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla subkutan yolla yapılabilir. Kullanılacak olan tekniğin seçimi;

hastanın ihtiyaçları, kullanılacak analjezinin süresi, ağrıya neden olan patoloji ve tekniği uygulayacak kişilerin nitelikleri gibi pek çok faktöre bağlıdır (33).

Şekil 8 İntratekal Lomber Morfin Pompasının Yerleştirilmesi



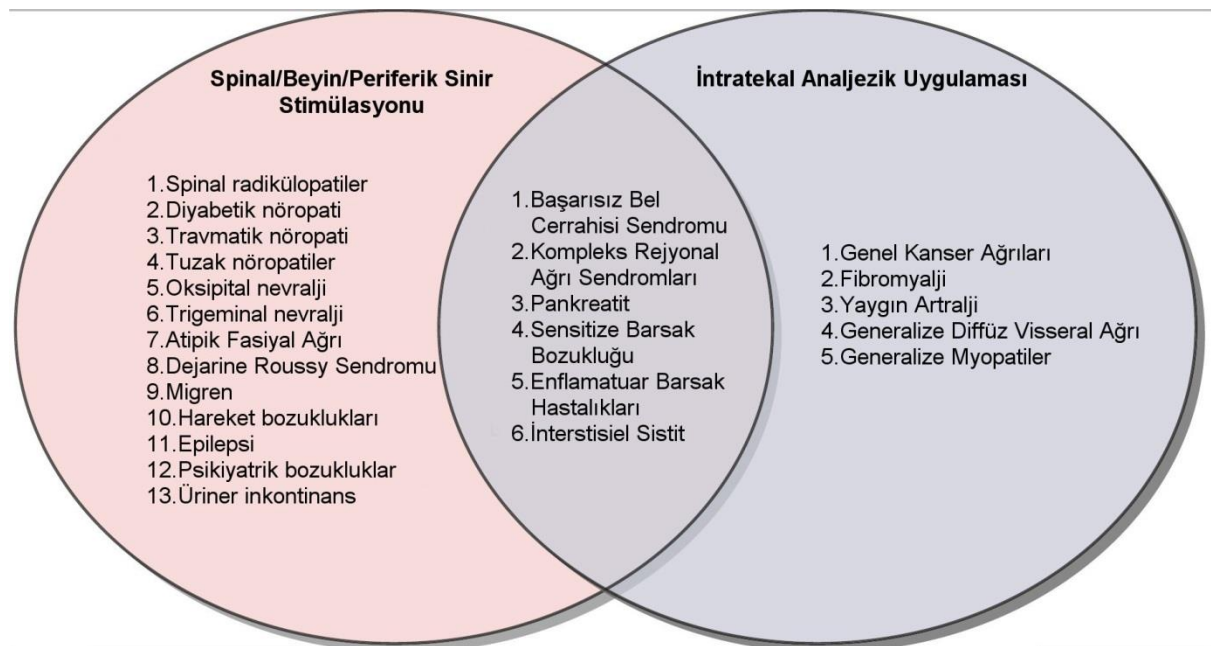
2.9 İntratekal Tedavilerde Uygulama Alanları

Önceleri zor kanser ağrısı tedavisinde kullanılan intratekal tedavi, yıllar içinde uygulama alanı olarak non-malign nöropatik ağrı, başarısız bel cerrahisi sendromu (FBSS), kompleks rejyonel ağrı sendromları (CRPS), nöropatik sendrom, başağrıları ve boyun ağrıları gibi oldukça geniş bir tedavi spektrumuna erişmiştir (52-57). Şekil 10'da intratekal analjezik uygulaması ve beyin sinir stimülasyonu tedavi yöntemlerinin alanlarına giren hastalık gruplarına ait Venn şeması verilmiştir. İntratekal analjezi, kanser ağrıları, fibromyalji, yaygın artraljiler, generalize diffüz visseral ağrılar ve generalize myopatiler için tek seçenek olarak gözükmektedir.

Spastisite tedavisinde klinik faydaları nedeniyle intratekal kateterler implante edilebilir pompaların kullanımıyla geliştirilmiştir. Bunu ağrı için implantasyon tedavisi izlemiştir. Smith ve arkadaşlarının (58) bir çalışmasında intratekal sistemlerin kullanımı yorgunluk, biliç

düzeyi ve sürvi alanlarının tedavileri ile de karşılaştırılmıştır. Bu tedavi yöntemlerinin kanser hastalarında kullanımı sekonder kullanım olarak sonuçlanmıştır. Diğer hastalık durumlarında tedaviye yanıtlar daha iyidir. Pek çok hastada kronik spinal bozukluklar ağrı ile seyredir. Spinal stenoz, radikülit, kompresyon kırıkları, spondilozis, spondiloestezis, foraminal stenoz, araknoidit, fistül ve ankilozan spondilit, servikal, torakal, lomber omurgada şiddetli ağrıyla seyreden durumlardır. İntratekal tedavi sistemleri bu hastalıklarda da kullanılmıştır. Spinal travma, spinal enfarktüs, parapleji ve kauda equina sendromu gibi pek çok durumda intratekal tedavi; ağrı ve spastisite tedavisinde kullanılmaktadır. Spinal hastalıklara ek olarak periferik nöropatiler, fantom ağrıları, romatoid artrit, radyasyon nöritleri, post-herpetik nevralji, post-torakotomi sendromu, interstisiyel sistit ve abdomen ve pelvisin kronik ağrıları gibi durumlarda da intratekal tedaviler kullanılmaktadır. Yeni ilaçların geliştirilmesi tedavi etkinliği ve tedavi edilebilir hastalıkları artırmıştır (51).

Şekil 9 Stimülasyon, İntratekal ve Her İki Tedavinin Uygulama Alanlarına Giren Tanılara Ait Venn Şeması



2.10 Uygulama Fizyolojisi

İntraspsinal analjezik uygulamasında onaylanmış ilk sistem sabit akış hızı olan ve programlanabilir özelliği olmayan ve bugün üretimde bulunmayan bir pompa sistemiydi. Bugün FDA tarafından sabit akış hızlı onaylanmış başka pompa sistemleri bulunmaktadır. Bu pompalar hastaya implante edildiğinde metal körüğünde bulunan gazın basıncı sayesinde ilacı sabit bir hızda hastaya gönderirler. Bu pomplarda oda sıcaklığında sıvı olan ilaçlar kullanılmaktadır. Sabit hızlı oldukları ve programlanabilir olmadıkları için bu pompalarla

verilecek ilaç konsantrasyonu değiştirilerek hasta için doz ayarlaması yapılabilmektedir. İmplant edilebilir ve programlanabilir pompalarda ilacın dozu ve verilme hızı iç alıcı ve dışta telemetrik sistemden oluşturulmuş bir yapıyla ayarlanabilmektedir (51).

İntratekal tedavi sistemlerinin arka planındaki teori BOS'na ilacın direkt uygulanması ve bu şekilde ilk geçiş etkisinden kurtulma üzerine kuruludur. Örneğin; ağrı tedavisinde intratekal morfin, oral morfinin etkisine göre 300 kat daha fazla eşgüçtedir. SSS'ne ilacın direkt uygulanması ilacın yan etkilerinin azalmasını da sağlamaktadır (59).

Spinal opioid uygulamasının etkisi kompleks olabilmektedir. Eisenach ve arkadaşları (61) insanda adenozin salınımı ile spinal opioid etkisinin opioid-adenozin mekanizmasının lokal opioid reseptör aktivasyonu ile oluştuğunu söylemişlerdir. Bu konuda ileri araştırmalar hala yapılmaktadır. İntratekal uygulanan opioidlerin etki mekanizması spinal düzeyde olduğu kadar supraspinal reseptörler üzerinde de görülmektedir. Supraspinal etki diğer uygulama yollarıyla karşılaştırıldığında düşük doz uygulamasına karşın oluşacak yan etkilerden de sorumlu gibi görülmektedir(51,59).

Krames ve Lanning (61), morfinin tek başına kullanımının yan etkileri, alerji riski ve klinik başarısızlık olasılığı nedeniyle kabul edilemez olduğunu ileri sürmüşler ve son 25 yılda yapılan araştırmalar intratekal bupivakain, hidromorfon, klonidin ve fentanil gibi ilaçların uygulanması üzerine olmuştur. Bu durum toksisitenin azaltılmasına ve sağlık çıktılarındaki olumsuzlukların önlenmesinde yeni ajanların araştırılmasına yol açmıştır.

Kompleks ağrı problemi nedeniyle intratekal tedavilere ihtiyaç duyan hastalarda multimodal analjezi en iyi sonuçlara sahiptir. Düşük doz lokal anestezi kombinasyonları, opioidler ve klonidin bu hastalarda oldukça etkilidir. Kısmi opioid toleransı olan hastalarda midazolam adjuvan ilaç olarak kullanılabilir. Ketamin kullanımı nörotoksisite yönünden koruyucu olabilmektedir. Başlangıç dozları; hastanın komorbiditesine, opioid ihtiyacına ve oral kullanımdan sistemik opioid kullanımına kadar hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir(62-64).

Spinal yol uygulamasından önce hastada kullanılan uzun etki süreli opioidler kesilerek kısa etki süreli ajanlar kullanılmaya başlanmaktadır. Subkutan diamorfin için yaklaşık doz hesabı; epidural uygulama için sistemik dozun 1/10'u kadar ve intratekal uygulama için ise epidural dozun 1/10'u kadardır (63,65).

Girişimsel ağrı tıbbi uygulamasındaki değişiklikler nörotoksisitenin azaltılması ve sağlık çıktılarının geliştirilmesi yönünde gerçekleşmiştir.

2.11 Hasta Seçimi

İntratekal morfin tedavisi uygulaması, günümüzde huzursuz bacak sendromu kaynaklı yüksek ağrı şiddeti şikayeti olan hastalar için uygulanmaya başlanmıştır. Hatta bunlar uzun dönem takipli değerlendirmelerle sunulmaktadır. (65) Ancak bu tip yeni endikasyonlu uygulamalar günümüzde vaka çalışması şeklinde sunulmaktadır. Şuan FDA ve WHO gibi otoritelerin uygun gördüğü yaygın endikasyon türü başarısız bel cerrahisi sendromları, nöropatik ağrılar, non-malign ve/veya malign kanser ağrılarıdır.

Bu tedavilerde uygun hastanın seçimi; teknik, uygulama ve yönetimden daha etkilidir. Hastanın klinik tüm parametreleri en üst düzeyde olsa bile vücudunda intratekal pompa bulunacak olması nedeniyle tedavide başarısızlık riskinin olması nedeniyle herhangi bir şekilde iyi bir seçim olmayacaktır (51).

Kronik non-malign ağrılı hastalar için intratekal tedavi ve sistemleri planlarken yaşamın sonunda olan terminal ağrılı hastalar ile karşılaştırıldığında bu hastalar için bazı noktaları gözönünde tutmak gereklidir. İntratekal kateter veya pompa sistemleri; beklenen yaşam süreleri uzun olan non-malign kronik ağrılı hastalar ile beklenen yaşam süresi 3 aydan daha uzun olan terminal dönem malign hastalar için uygun seçenek olmaktadır. Ancak terminal dönemde ve beklenen yaşam süreleri 3 ayın altında olan hastalarda implante edilebilir intratekal sistemler yerine diğer intratekal uygulamaların seçilmesi gereklidir (66).

İntratekal tedavinin uygulanacağı hastaların seçiminde bazı önemli sorulara önceden cevap verilmiş olması gereklidir (50,51):

- *Ağrı sendromu için hasta kabul edilebilir tanımlamaya sahip midir ? Agresif bir ağrı tedavisi için hastanın tanısı uygun mudur ?*

- *Daha az girişimsel tedaviler bu hastada başarısız mı olmuştur ? Bu tedaviler nelerdir ve bunlara ait kayıtlar var mıdır ? Bu tedaviler fiziksel tedavi ve oral ilaç kullanımını da kapsamakta mıdır ?*

- *Daha az girişimsel tedaviler kabul edilemez, istenmez veya kontrendike midir ?*

- *Hastanın beklenen yaşam süresi 3 aydan daha uzun mudur ? Bu kriter kanserli ve kansersiz hastalar için geçerlidir.*

- *Ağrı belirtileri hastanın işlevselliğini etkilemekte midir ?*

- ?
- *Hasta daha önceki tedavilerde kabul edilebilir rahatsızlıklar duymuş mudur*
 - *Hastada pompa yerleştirilmesi yönünden bir kontrendikasyon var mıdır ? Örneğin; tedavi edilememiş koagülopati, bakteriyemi veya lokalize enfeksiyon.*
 - *Hasta psikolojik yönden stabil midir ?*
 - *Nöroaksiyel deneme başarılı olmuş mudur ? Hekim kabul edilebilir semptomları, yan etkileri ve bunlara hastanın tüm rızasını belgelemeldir.*
 - *Hastanın beklentileri makul mudur ?*
 - *Hasta uygulamanın risklerini ve ilerideki sürececek olan ilaç tedavisini kabul etmekte midir ?*

Genellikle hastalar bu kriterlerin bazısını veya tamamını taşır. Ancak bu kriterleri taşımayan hastalarda; hastanın diğer tedavilere uygun olmaması durumunda hekimin takdirine bağlı olarak da pompa yerleştirilebilmektedir. Ender olan bu vaklar için hekim, risk-fayda oranı, önceki uygulamaların alternatifleri için başka görüşler almak gibi diğer seçenekleri değerlendirmelidir. Eğer hasta uygun kriterleri taşımaktaysa ve yapılan deneme tedavisi başarılı olmuşsa kalıcı pompa yerleştirilir.

Pompa yerleştirilmesinden önce non-malign ağırlı hastalarda pek çok hekim psikiyatri konsültasyonuna başvurur. Psikiyatrist hastanın mental duurma ve stabilitesine yönelik değerlendirmesini yaparak karar verir. Depresyon, anksiyete, suisid veya homisid düşünceleri sağlık sonuçlarını olumsuz etkileyecektir. İlaç bağımlılığının olması da yine olumsuz sonuçlara neden olacaktır. Ancak bu faktörlerin bulunması kesin kontrendikasyon değildir. Fakat kalıcı implant öncesi bu durumların tedavi edilmesi gereklidir. Kanseri ağırlarında psikiyatrik değerlendirme gerekli değildir (67).

2.12 İşlem Öncesi Ön Uygulama

Farklı kliniklerde pompa yerleştirilmeden önce hastaya ön deneme yapılmaktadır. Çünkü; hekim, hasta için bolus veya sürekli infüzyon tedavisi arasında bir karar vermek durumundadır. Bu denemede pompanın anatomik pozisyonuna da karar verilir. İntratekal veya epidural yol seçenekler arasındadır. Deneme uzunluğu, ilacın tipi gibi faktörler karar verilmesi gereken diğer başlıkları oluşturur.

Deneme aşamasında karar verilmesi gereken parametreler başlıca; ilacın verilme bölgesi (intratekal veya epidural), verilme şekli (infüzyon veya bolus), infüzyon hızı ve doz/konsantrasyon aralığı şeklindedir (68). Her merkez hasta profili, klinik uygulaması ve hastanın primer ağrı tipine göre farklı yöntemler geliştirmiştir.

Deer ve arkadaşları (69) başlangıç denemesinin başarılı olarak değerlendirilmesinde birtakım sağlık sonuçları önermişlerdir. Bunlar; bir yıl içindeki fonksiyonel analizdeki sonuçlar, ağrı puanları, yaşam kalitesi durumu ve hasta memnuniyetidir.

Primer ağrı tipi; nosiseptif, nöropatik veya mikst olarak sınıflandırılır (Şekil 1). Deneme yöntemleri bolus, intratekal, sürekli intratekal veya sürekli epidural olarak gruplandırılır. Nosiseptif ağrı için 12 aylık süreçte bu metodlar arasında bir fark bulunmamıştır. Nöropatik sendromlarda ise sürekli yapılacak uygulama daha başarılı olmuştur(50).

FDA sürekli intratekal infüzyon için morfine onay vermiştir. Bunun nedeni bu denemelerde morfinin başlangıç ilacı olmasıdır. Bazı merkezlerde ekstremitte ağrılarında lokal anestezi veya alfamimetik ilaçların eklenmesi başarılı bulunmuştur. Pompa denemesinin başarısı üç önemli sağlık sonucuna dayanır(50);

1. Hastada belirgin bir ağrı olmalıdır.
2. Hastada oluşacak yan etkiler kontrol edilebilir olmalıdır.
3. Non-malign ağrısı olan hastada objektif fonksiyonel iyileşmeler sağlanabilmelidir.

2.13 İntratekal Tedavi Uygulama Teknikleri

İntratekal pompalar başlıca iki tiptedir. Sabit akışlı pompalar basınçlı hidrolik mekanizmalarıyla ilacı katetere gönderirler. Bu pompalarda bir iç batarya bulunmaz. Sabit akışlı pompalarda bolus veya günlük değişken infüzyon dozları rezervuar volümüne göre uygulanır. Programlanabilir pompalar; katetere ilaç gönderimi işlemi bir iç batarya ile yapar. Bu pompalarda gerektiği zaman bataryanın yenilenmesi gerekir. Bu tip pompaların avantajı doz ve bolusların hızlı bir şekilde değiştirilebilmesi ve rezervuar volümünün rahatlıkla takip edilebilmesidir.

Hasta intratekal tedavi için seçildikten ve ön uygulama yapıldıktan sonra kalıcı pompa uygulaması planlanır. Pre-op değerlendirme ve hazırlıklar hastanın yaşı ve sağlık durumuna göre değişir. Herhangi bir risk varsa pre-op dönemde bu sorunların çözülmesi gerekir (70).

Pek çok vakada standart profilaktik antibiyotik olarak 3.kuşak sefalosporin ve vankomisin uygulanır. İmplant sonrası 10 gün süreyle sefalosporin, penisilin deriveleri veya kinolon grubundan oral antibiyotik uygulanır (71).

Spinal patoloji ve anatominin belirlenmesi için fluoroskopi uygulanır. Çoğu hasta için giriş bölgesi L2 altındadır. Kateterin yerleştirileceği uygun seviye için iki teori vardır. Bazı merkezlerde primer ağrı bölgesine mümkün olan en yakın yere kateter ucu yerleştirilerek lipofilik olan ilacın etkin erişimi sağlanır. Bazı merkezlerde ise direkt kateter yerleştirilmesinin enflamatuvar kateter kitlesi sorununu azaltacağı görüşü vardır. Bu konu ile ilgili herhangi bir net çalışma olmamakla birlikte hekimin karar ve tercihinin bağlı olarak kateter yerleştirilmektedir (72).

Pompanın yerleştirilmesi için ise sıklıkla umbilicus seviyesinde lateral anterior abdominal duvar kullanılmaktadır. Uygun insizyon bölgesine karar verirken anterior superior iliak çıkıntının yeri, kot ve hastanın tercih ettiği kemer çizgisi gözönünde bulundurulmalıdır. Pompa sütür veya dacron ile sabitlenerek hareketi önlenmelidir. Pompanın yerleştirilmesinden önce üreticinin önerileri ve denemedeki ilaca bağlı uygun dolum yöntemi de dikkate alınmalıdır (50).

2.14 İntratekal Yolla Uygulanan İlaçlar

ABD’de ilk olarak kronik intratekal infüzyon için morfin kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Kronik malign ve non-malign ağrılı hastalarda diğer ilaçların kullanımı Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya’da 1999’dan beri devam etmektedir (73). FDA, 2004 yılında intratekal morfin tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ziconotide ve bir kalsiyum kanal blokeri kullanımına da onay vermiştir. İntratekal kullanım için uluslararası bir algoritim oluşturulmuştur. Bu algoritme göre morfin birinci basamak (first-line) ilaçtır. Morfinin yan etkilerinin görüldüğü hastalarda hidromorfon kullanılmaktadır. Morfin yan etkisi olmayan fakat morfinle analjezik etkinin yetersiz olduğu hastalarda ikinci basamak tedavi olarak (second-line) morfinle beraber bupivakain veya klonidin kombinasyonu önerilmektedir. Bu kombinasyonlardan fayda görmeyen hastalar için hidromorfon ile bupivakain veya klonidin

kullanılması veya morfin ile klonidin ve bupivakain kullanılması veya fentanil veya sufentanil gibi daha potent lipofilik opioidlerin kullanılması üçüncü basamak tedavi (third-line) olarak önerilmiştir (74).

2003 yılında yenilenmiş olan algoritmden beri hidromorfon da morfin gibi birinci basamak tedavisi olarak kullanılmaktadır. Bazı ağrı durumlarında sıklıkla lokal anestezipler de tedaviye eklenmektedir. Bupivakain bu ilaçların içerisinde en sık kullanılanıdır(75-77). Ropivakain kullanımı sınırlı olmakla beraber kullanılan diğer lokal anesteziptir. Ziklotide klinik ve istatistiksel olarak AIDS ve kanser hastalarının ağrısında önemli analjezik etki göstermiştir. Teorik olarak bu ilaç opioidleri tolere edemeyen veya opioidlere yanıt alınamayan hastalarda kullanılabilir(78-82).

Kronik non-malign ağrılı hastalarda opioidlerle yapılan bir çalışmada 31 aylık bir dönemde fentanil ile ağrının %68.4 azaltıldığı ve hasta memnuniyetinin 4 üzerinde 3.25 olduğu bildirilmiştir (83). Fentanil ve bupivakain kombinasyonunun kullanıldığı bir diğer çalışmada etkililik %74 olarak bulunmuştur (82). Diğer üç çalışmada methadon nöroaksiyal infüzyonda denenmiş toplam etkililik %50'den fazla olarak bildirilmiştir. Yaşam kalitesi üzerindeki etkisi %37.5 ile %80 arasında değişmektedir (85-88). Deer ve arkadaşları bir çalışmalarında opioid ile ve opioid olmaksızın intratekal bupivakainin malign ve non-malign ağrılı hastalarda etkili ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir (88). Hassenbusch ve arkadaşlarının 31 hastayı kapsayan Faz I ve II kohort çalışmasında intratekal kullanmış ortalama 16.7 aylık izlem süresinde ağrıda %59 başarı bildirmişlerdir (89). Klonidin ile nöropatik ağrı sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda morfin veya buprenorfin kombinasyonu ile ağrıda %70 ile %100 azalma bildirilmiştir. Bu çalışmalarda yan etkiler hipotansiyon, yorgunluk, ağız kuruluğu, sedasyon, konfüzyon, konstipasyon, bulantı, kaşıntı şeklinde bildirilmiştir (90).

2.15 Tedavi Ekibi

İntratekal tedavi sistemlerinin uzun süreli başarısı motive bir hasta ve profesyonel bir sağlık ekibinin uyumuna bağlıdır. Bu ekipte hastanın cevabı ve oluşacak yan etkilere göre uygun klinik kararlar alabilecek olan hekim takım lideridir. Ekibin diğer üyeleri hasta ve pompa yönetiminde iyi eğitilmiş hemşire, uygun ilaç dozlarını ayarlayacak eczacı ve pompanın yeniden dolusunda ekibe destek olabilecek sağlık çalışanlarıdır. Pompanın yeniden doldurulması bu gruptaki iyi eğitilmiş birisi tarafından yapılabilir.

2.16 İntratekal Tedavilerde Komplikasyonlar

İntratekal tedavi komplikasyonları iki grupta incelenebilir. Bunlardan birisi biyolojik komplikasyonlardır ve enfeksiyon, BOS sızıntısı, pompa rotasyon veya malpozisyonları ve farmakolojik komplikasyonları kapsar. Bir diğer grup komplikasyonlar ise kateter problemleri, mekanik pompa yetersizliği, batarya yetersizliği, programlama gibi teknik problemleri içeren donanımsal komplikasyonlardır.

429 hastayı kapsayan bir çalışmada Paice ve arkadaşları %21.6 sistemde fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermişlerdir. Bunun başlıca nedenleri kateter bükülmesi ve kateter kırılması komplikasyonları şeklindedir (91).

Subdural alanda kateter migrasyonu görülebilen bir diğer komplikasyondur (92). Kateter migrasyonu görülme sıklığı %1 kadar bildirilmektedir.

Uzun süreli opioid kullanımına bağlı olarak hormonal değişiklikler özellikle hipogonadizm ve testesteron azlığına bağlı yorgunluk şeklindedir (93,94).

Enflamatuar kitle veya granülom bildirilen bir diğer komplikasyondur. Bu komplikasyon kateter tipine ve kullanılan materyalin özelliğine göre görülebilmektedir. Enflamatuar kitle insidansı bilinmemekle beraber McMillan ve arkadaşları bir çalışmalarında 7 hastanın 3'ünde görüntüleme yöntemleriyle kitle tespit etmiş, Deer ve arkadaşları ise 208 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada enflamatuar kitle komplikasyonunu %3 olarak bildirmişlerdir (95-102).

Bir diğer komplikasyon olarak retrospektif bir çalışmada 24 aylık sürede 23 hastada bacak ödemi bildirilmiştir (103).

İntratekal pompa uygulamalarında bildirilmiş olan non-farmakolojik komplikasyonlar Tablo 3'te verilmiştir. Buna göre yara enfeksiyonu %12, Menenjit %2, Pompa malpozisyonu %17 ortalama sıklıkta görülmektedir.

Ayrıca kullanılan morfin, opioid ve benzeri türü ilaçlar, batarya ile çalışan pompalarda, pompanın manyetik rezonanstan etkilenmesinden dolayı ölümcül tehlikelere yol açabileceğini bildiren güncel yayınlar da mevcuttur. (104)

Tablo 4 İntratekal Pompalarda Bildirilen Non-Farmakolojik Komplikeasyonlar ve Sıklıkları

Komplikasyon	Araştırma	Komplikasyon görülme /Hasta (n/n)	Görülme Sıklığı (%)	Ortalama İzlem Süresi
Yara Enfeksiyonu	Angel ve ark (1998)	0/11	0	27
	Kumar ve ark (2001)	1/16	6	29
	Kumar ve ark (2002)	5/23	22	60
Toplam (105-106)		6/50	12	
Menenjit	Angel ve ark (1998)	0/11	0	27
	Kumar ve ark (2001)	0/16	0	29
	Kumar ve ark (2002)	1/23	4	60
Toplam (105-107)		1/50	2	
BOS Sızıntısı (105)	Angel ve ark (1998)	0/11	0	27
Pompa Malpozisyonu	Hassenbusch ve ark	2/18	11	29
	Kumar ve ark (2002)	5/23	22	60
Toplam (106,107)		7/41	17	

Tablo 4'te farmakolojik komplikasyonlar verilmiştir. Buna göre konstipasyon %38, bulantı/kusma %33, pruritus %26, cinsel disfonksiyon %25, üriner retansiyon %24, üriner inkontinans %49, ödem %17, terleme %4 sıklıkta görülebilmektedir.

Tablo 5'te cihaza ait komplikasyonlar ve görülme sıklıkları verilmiştir. Reoperasyon ihtiyacı %27 ve pompa çıkarılması gerekliliği %5 kadardır. Kateter oklüzyon veya obstrüksiyonu %19 sıklıkta görülürken katetere bağlı diğer komplikasyonlar %18, kateter migrasyonu %12, kateter bükülmesi %11, kateter kırılması %4 sıklıkla görülen komplikasyonlardır. Pompa veya batarya yetersizliği ise %5 olarak bildirilmiştir (113).

Tablo 5 İntratekal Pompalarda Bildirilen Farmakolojik Komplikasyonlar ve Sıklıkları

Komplikasyon	Araştırma	Komplikasyon/ Hasta (n/n)	Görülme% Sıklığı (%)	Ortalama İzlem Süresi
Bulantı/Kusma	Tutak&Doleys (1996)	3/26	12	23
	Angel ve ark (1998)	3/11	27	27
	Willis&Doleys (1999)	16/29	55	31
Toplam (105,109,110)		22/66	33	
Üriner Retansiyon	Hassenbusch ve ark	4/18	22	29
	Tutak&Doleys (1996)	2/26	8	23
	Angel ve ark (1998)	2/11	18	27
	Willis & Doleys (1999)	12/29	44	31
Toplam (108, 109-110)		20/84	24	
Pruritus	Tutak&Doleys (1996)	4/26	15	23
	Angel ve ark. (1998)	2/11	18	27
	Willis&Doleys (1999)	11/29	38	31
Toplam (105,109,110)		17/66	26	
Solunum Depresyonu	Hassenbusch ve ark	0/18	0	29
	Angel ve ark (1998)	0/11	0	27
Toplam (105,108)		0/29	0	
Cinsel disfonksiyon	Tutak&Doleys (1996)	1/26	4	23
	Willis&Doleys (1999)	13/29	49	31
Toplam (108,109)		14/55	25	
Konstipasyon	Angel ve ark (1998)	0/11	0	27
	Willis&Doleys (1999)	15/29	52	31
Toplam (105,109)		15/40	38	
Ödem (107)	Hassenbush ve ark (1995)	3/18	17	29
Terleme (108)	Tutak&Doleys (1996)	1/26	4	23
Üriner inkontinans	Willis&Doleys (1999)	13/29	49	31
Hiperaleji/Allodini	Anderson&Burchiel	0/30	0	24

Tablo 6 İntratekal Pompalarda Bildirilen Cihaza Ait Komplikasyonlar ve Sıklıkları

Komplikasyon	Araştırma	Komplikasyon/ Hasta (n/n)	Görülme Sıklığı (%)	Ortalama İzlem
Kateter komplikasyonları	Kumar ve ark (2001)	1/16	6	29
	Kumar ve ark (2002)	6/23	26	60
Toplam (105,106)		7/39	18	
Kateter migrasyonu	Hassenbusch ve ark (1995)	3/18	17	29
	Kumar ve ark (2001)	1/16	6	29
Toplam (105,107)		4/34	12	
Kateter bükülmesi	Hassenbusch ve ark (1995)	2/18	11	29
Kateter kırılması	Tutak&Doleys (1996) (109)	1/26	4	23
Kateter obstrüksiyonu/oklüzyonu	Tutak&Doleys (1996) (109)	7/26	27	23
	Angel ve ark (1998) (103)	0/11	0	27
Toplam		7/37	19	
Pompa/Batarya Yetersizliği	Hassenbusch ve ark (1995)	3/18	17	29
	Angel ve ark (1998) (105)	0/11	0	27
	Willis&Doleys (1999) (110)	0/29	0	31
	Kumar ve ark (2001) (107)	1/16	6	29
Toplam		4/74	5	
Reoperasyon	Hassenbusch ve ark(1995)	7/18	39	29
	Tutak&Doleys (1996) (109)	9/26	35	23
	Anderson&Burchiel (1999)	5/25	20	24
	Kumar ve ark (2001) (106)	2/16	13	29
Toplam		23/85	27	
Pompanın çıkarılması (kalıcı)	Hassenbusch ve ark (1995)	2/18	11	29
	Tutak&Doleys (1996) (109)	1/26	4	23
	Angel ve ark (1998) (105)	3/11	27	27
	Willis&Doleys (1999) (110)	0/29	0	31
	Kumar ve ark (2001) (106)	2/16	13	29
	Rainov ve ark (2001)(112)	0/26	0	27
	Kumar ve ark (2002) (107)	0/23	0	60
Toplam		8/149	5	

2.17 İntratekal Ağrı Tedavilerinde Sağlık Kazançları

Smith ve arkadaşları (57) intratekal tedavi ile medikal tedaviyi karşılaştırdıkları çalışmalarında intratekal pompalarda Ulusal Kanser Toksikite Kriterlerine göre toksisitenin anlamlı olarak az olduğunu göstermişlerdir. %32.7 kanserli hastanın bulunduğu bir diğer çalışmada her iki grup da ortalama ağrı azalması %61 olarak bildirilmiştir (90). Combs ve arkadaşları bir çalışmalarında tedaviler arasında herhangi bir fark bulamamışlardır (114). De Lissovoy ve arkadaşları 12-24 aylık maliyet çalışmalarında intratekal tedavi maliyet etkin olarak bildirilmiştir (115). Bedder ve arkadaşlarının epidural infüzyon ile intratekal tedaviyi karşılaştırdıkları çalışmalarında intratekal tedavi yine maliyet etkin olarak bulunmuştur (117). Kumar ve arkadaşlarının 28 ay süreli intratekal tedavi uygulanan hastalarda Oswestry Disability İndeks kullanarak yaptıkları maliyet etkililik çalışmasında da intratekal tedaviler maliyet etkili olarak bulunmuştur (107). Bir diğer çalışmada 12 aylık sürede bel ağrılı hastalarda %47, bacak ağrılı hastalarda %31'den fazla ağrıda düzelme bulunmuştur (67). Willis ve Doleys'in (110) 31 ay süreli çalışmasında ağrıda %63, aktivitelerde %46, günlük aktivitelerde %54 düzelme bildirilmiştir. Paice ve arkadaşlarının bir çalışmasında %61 düzelme bildirilmiştir (91). Tutak ve Doleys'in çalışmasında (109) %78, Krames ve Lanning'in çalışmasında (61) %81 düzelme bildirilmiştir.

İntratekal tedavilerde ağrı azaltılması oranının başlangıca göre %50 ve üzerinde olması istenmektedir. Literatürde uygun araştırmalar taranarak intratekal tedavilere ait ortalama ağrı azaltılması aralığı belirlenmeye çalışılmıştır. Tablo 7'de verilmiş olan bu analize göre ağrı şiddeti ölçümünde 0-100 veya 0-10 puan aralıklarında Görsel Analog Ölçek ile Nümerik Rating Ölçekleri kullanılan dokuz çalışmanın sonuçları 100 skala üzerinden dönüştürülmüştür. Buna göre intratekal tedavi öncesi 81.8 olan ağrı şiddeti 12 ay sonunda intratekal tedavilerle 38.9 şiddetine azaltılabilmektedir. Bu oran da tedavi öncesi ağrı şiddetinde 12 aylık sürede %54.2 oranında bir azalmayı ifade etmektedir.

Tablo 7 Kronik Ağrı Tedavisinde İntratekal Uygulama Sonuçları

Literatür	Ağrı Ölçümü	İşlem Öncesi	6.Ay	12.Ay
Anderson&Burchiel (1999)	VAS	78.5	50.8	43.2
Kumar ve ark (2001) (106)		91.8	24.3	
Rainov ve ark (2001) (112)		80	40	30
Anderson ve ark (2003) (111)		81	34	
Winkelmüller ve ark(1996)		93.6	30.5	
İlias ve ark (2008) (121)		80		41
Deer ve ark (2004) (68)	NRS	82	47	44
Rauck ve ark (2003)* (118)		62	38	39
Shaladi ve ark (2007) (120)		87		36
Toplam		81.8	37.8	38.9
VAS: Görsel Analog Ölçek NRS: Nümerik Rating Skala * Yayımdaki şekilden alınmıştır.				

İntratekal İnfüzyon Pompaları'nın işlem öncesi ve 12 aylık süreye kıyasla Literatürde gözlemlendiği üzere ulaşılan %54.2 azalma oranından, bu tedavinin diğer uygulanan konvansiyonel tedavi yöntemlerine göre karşılaştırılması gerektiğini, maliyet hesaplarının yapılp tedavi kazanımlarıyla beraber bir denklem içerisinde oturtulmasına gerek duyduk.

Hipotezler

H0: İntratekal İnfüzyon Pompası Konvansiyonel tedaviye göre maliyet etkilidir.

H1: İntratekal İnfüzyon Pompası Konvansiyonel tedaviye göre maliyet etkili değildir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Kronik ağrı tedavisinde ve spastisite tedavisinde uygulanan implante edilebilir infüzyon pompaları için bir ekonomik değerlendirme analizi yapma amacıyla aşağıdaki gereç ve yöntemler kullanılacaktır.

3.1 Maliyet Etkililik Analizi

MEA, sağlık sonlanımlarının parasallaştırılmadığı bu nedenle de net kazançların farklı sağlık çıktı birimleri ile ölçüldüğü bir analiz şeklidir. Etkililik ölçütü olarak kombine yaşam kalitesi ve yarar ölçütü olarak kaliteye ayarlanmış yaşam yılı (QALY) maliyet başına hesaplanabileceği gibi, sakatlığa ayarlanmış yaşam yılı (DALYs) başına maliyet veya başka bir sağlık çıktı ölçüm birimi de maliyet başına hesaplanabilir. DALYs bir ülkedeki toplumsal yükleri gösteren çıktı ölçüm birimidir. Karar vericilerin ülke üzerinde alacakları sağlık politikalarını yönlendirebilmeleri için önemli bir veri olarak kabul edilmektedir.

Genel olarak kullanılan çıktı ölçüm birimlerinden birisi QALYs'dir. Bu yöntemde hastaların aldıkları müdahale sonucunda kendi beyanlarına dayanan elde ettikleri fayda nicelleştirilmeye çalışılır. Fayda değeri hastalardan kendilerini en hoşnut hissettikleri durum ile olabilecek en hoşnutsuzluk durumu olan 0 ve 1 arasında derecelendirilmeleri istenir. Dolayısıyla 0; en kötü sağlık durumu olan ölümü, 1 ise en iyi sağlık durumu olan mükemmel sağlığı temsil eder. QALYs, bu değerlendirmeleri morbidite ve mortalite skorlarını tek bir indekste birleştirmeye olanak sağlayabilecek bir çıktı ölçü birimidir. Tedavinin uygulanması ile beklenen yaşam yılları ile fayda skorlarının çarpılması ile QALYs elde edilir. QALY kavramı, sağlık müdahalelerinden elde edilen kazanımların hem yaşam beklentisine (kazanılan yaşam yılı), hem de yaşam kalitesine etkisini aynı anda ölçebilmesi açısından önemli avantajlar sağlar.

Ancak müdahalelerin hastalara sağladığı fayda her zaman QALYs ölçütü ile elde edilemeyebilir. NICE, eğer HRQoL değerleri bulunmuyorsa bu ölçütlerden biri başına maliyetin hesaplanmasını önermektedir. Bu çalışmada etkililik değeri yerine geçebilecek ağrı için “**ağrı şiddeti ölçümü**” değeri oldukça önemli ve doyurucu etkililik değeri olarak gözükmektedir.

Bu çalışmada kullanılan etkililik ölçü birimi olarak intratekal morfin uygulamaları için “**ağrı şiddetindeki azalma oranı**” seçilmiştir.

Maliyet etkililik çalışmasında İntratekal İnfüzyon Pompası ürünlerinin diğer tedavi uygulamaları ile karşılaştırılması alternatif sağlık teknolojisi olarak kabul edilmiştir.

Maliyet etkililik çalışmalarının bir diğer önemli birimi maliyettir. Maliyet, tedavi yönteminin toplam maliyetine eşittir. Toplam maliyeti hesaplayabilmek için tedavinin ilk aşamasından tamamlanıncaya kadar ki dönemdeki her bir maliyet kalemi, dikkate alınmak zorundadır. Bu çalışmanın konusu olan tedavi şekli intratekal infüzyon pompası uygulanması olup konvansiyonel tedaviye göre karşılaştırılacaktır. Her ürünün uygulandığı müdahaleler esnasında oluşan tüm maliyetlerin toplam maliyet içerisinde kapsanması gerekmektedir. Eğer müdahale için hastaya aynı zamanda ilaç tedavisi de gerekiyorsa ilaç maliyetleri veya diğer müdahaleler ile hastane masrafları çalışmanın maliyet kalemlerini oluşturacaktır. Müdahale maliyetlerini hesaplayabilmek için “hastalık maliyeti /cost of illness” çalışması metodolojisi kullanılmıştır.

3.2 Hastalık Maliyeti Çalışması Metodolojisi

Hastalık maliyeti çalışmalarında, direkt, dolaylı ve ölçülemeyen-manevi maliyetler sınıflandırma cetvelini oluşturur.

3.2.1 Direkt Maliyetler

Direkt maliyet; bir hastalığın bakımı, iyileştirilmesi ve o hastalıktan korunmak için bireyler, sigorta kurumları veya devlet tarafından harcanan paradır. Bir hastalığın doğrudan tedavisi sürecinde kaynakların kullanılması veya tüketilmesidir. Hekimin, hemşirenin ve tıbbi bakım personelinin zamanının ve bilgisinin kullanılması, makineler ve tıbbi araç-gereç, cihaz kullanılması, ilaç ve diğer sarf malzemelerinin kullanılması gibi örnekler direkt maliyetler için verilebilir.

Direkt hastalık maliyetleri, poliklinik, klinik, medikal malzemeler, tüm laboratuvar veya görüntüleme testleri, yapılan müdahalelere harcanan miktardır. Genellikle direkt maliyetler, direkt tıbbi ve direkt tıbbi olmayan maliyetler olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma kaynağın

direkt olarak tedavide kullanılıp kullanılmadığına bağlıdır. Bu çalışmada tıbbi olmayan direkt harcamalar ülke bazında veri olmaması sebebiyle göz ardı edilmiştir.

Direkt hastalık maliyetleri hesaplamaları için ise Cowley ve arkadaşlarının (244) Dünya Bankası ve Dünya Sağlık Örgütü adına geliştirmiş oldukları yöntem kullanılmıştır. Yöntemde, her bir harcama kaleminin kullanılma sayısı, kullanan vaka yüzdesi ve birim maliyetlerle çarpılarak ana toplam harcamaya ulaşılmaya çalışılmaktadır. Kullanılan formülasyon aşağıdaki gibidir;

$$M_j = \sum_{i=1}^s C_{ij} V_{ij} n_{ij}$$

- Müdahaleyi sunabilmek için gerekli olan sağlık hizmetlerinin birim maliyeti (C)
- Müdahale için gerekli her bir hizmet türünün miktarı (V)
- O hizmet için sağlık kurumuna başvuran kişi sayısı (n)

Yukarıdaki eşitlikte “i” hizmet düzeyleri ile “j” müdahalesi için ihtiyaç duyulan gerekli hizmetler gösterilmektedir. Denklemden s-türde uygun hizmetin bulunduğu varsayılmaktadır. J müdahalesinin üretiminde hizmetlerden bazılarında ihtiyaç duyulmuyorsa, V'nin değerleri sıfır olacaktır.

3.2.2 Dolaylı Maliyetler

Dolaylı maliyetler; hastalık, sakatlık veya erken ölümlerin yol açtığı toplumsal maliyetlerdir. Dolaylı maliyetlerin hesaplanmasında en sık kullanılan yöntem “İnsan-Sermaye Yaklaşımı – Human-Capital Approach”dır. Kişinin hastalığı dolayısıyla erken ölmesi sonucu ve sakatlığından dolayı kaybolan üretim bedelidir.

Dolaylı maliyetler veya üretim kayıpları, kötü sağlık sonuçları nedeni ile kaybedilen iş kazançlarıdır. Azalmış üretim; hastalık, ölüm, yan etkiler veya tedavi alırken geçen zaman sonucunda ortaya çıkmaktadır. Dolaylı maliyetler ailelerin ve onlara bakan aile üyelerinin kaybedilmiş üretim ve kazançlarını içermektedir. Erken ölümle sonuçlanan bazı hastalıklar için, dolaylı maliyetler, potansiyel ücretlerin ve yararların kaybıdır. Erken ölümlere bağlı dolaylı maliyetler çok yüksek olabilmektedir.

Bu çalışmada dolaylı maliyetler değil Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) perspektifinden direkt maliyetler hesaplanmıştır. Ancak gerek kronik ağrılı hastalar gerekse spastisite hastalarının prevalansı düşünüldüğünde erken sakatlanmaların ve bu hastaların bakım ihtiyaçları da gözöünde tutulduğunda topluma getirdiği maliyetlerin de oldukça önemli bir yük olduğu tahmin edilmektedir.

3.2.3 Ölçülemeyen – Manevi Maliyetler

Hastalığın neden olduğu ağrı, mutsuzluk, sıkıntı, ızdırap, stres gibi faktörlerin maliyetidir. Hesaplanmalarının olanaksızlığı nedeniyle çalışmalarda dikkate alınmazlar. Nitekim bu çalışmada da manevi maliyetler göz ardı edilmiştir.

3.2.4 Maliyet Analizi Sonuçlarını Hesaplamak

Veri ve metodolojik kısıtlamalar nedeniyle, literatürdeki Hastalık Maliyeti-Cost of Illness çalışmalarının çoğu direkt bazıları da direkt ve indirekt maliyetlerden oluşmaktadır. Bu çalışmada SGK perspektifinden sadece direkt maliyetler dikkate alınmıştır.

Direkt maliyetlerin hesaplanmasında maliyet verileri literatür ve yayınlanmış kılavuzlar ve gerektiğinde uzman görüşleri alınarak oluşturulmuş tedavi yollarından elde edilmiştir. Tüm tıbbi hizmetlere ait maliyetler “Sağlık Uygulama Tebliği” Ek 8 ve EK 9 ‘dan, tüm tıbbi protez/ortezler Ek 5’den elde edilmiştir.

Türkiye’de sağlık hizmetlerinin geri ödeme kurumu tarafından ödenmesi aşamasında kurum tarafından resmi olarak ilan edilmiş Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kullanılmaktadır. Tebliğde kimi zaman müdahalelerin paket işlem fiyatları içinde, kimi zaman ise poliklinik başvuru ücretlerine dahil ederek ödenmektedir. Hesaplamalar aşamasında SUT’da yer alan ayaktan tedavilerde ödeme uygulamasındaki özel ibareler dikkate alınmıştır. Hastalığın tedavisinde uygulanan tüm müdahalelere ait ayakta ve yatarak tedavi birim maliyetleri SUT Ek 8 ve Ek 9’dan alınmıştır. Bu ibareler aşağıdaki gibidir;

24.1. Ayaktan tedavilerde sağlık kurum ve kuruluşlarına başvuru başına ödeme
Kurum sağlık yardımlarından yararlandırılan kişilerin, birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurum ve kuruluşlarındaki ayaktan tedavilerinde, Tebliğ ve eki listelerde belirlenen ve sağlık kurum ve kuruluşları tarafından sözleşme ile kabul edilen ücretler üzerinden ödeme yapılır.

24.1.2. İkinci ve üçüncü basamak sağlık kurumlarında ödeme

Sağlık kurumlarında ayaktan tedavilerde, her bir başvuru için, hastaların hizmet aldıkları uzmanlık dallarına ve hizmeti sunan sağlık kurumunun bulunduğu sınıflamaya göre, Tebliğ eki “Ayaktan Tedavilerde Sağlık Kurum ve Kuruluşlarına Başvuru Başına Ödemede Uzmanlık Dallarına Göre Fiyat Listesi” nde (EK-10/B) belirtilen fiyatlar esas alınarak başvuru başına ödeme yapılır.

Sağlık kurumlarının sınıf kodları yatak sayıları da dikkate alınarak Tebliğ eki “Ayaktan Tedavilerde Sağlık Kurum ve Kuruluşlarına Başvuru Başına Ödemede Sağlık Kurumları Sınıf ve Kodları Listesi” nde (EK-10/A) belirtilmiştir.

İkinci ve üçüncü basamak resmi sağlık kurumlarında ayakta tedavide, pratisyen hekimlerce verilen poliklinik hizmetleri için de başvuru başına ödeme yapılır. Bu durumda başvuru başı ödeme, Tebliğ eki EK-10/A Listesindeki sağlık kurumun bulunduğu sınıfın “diğer dallar” bölümünde yer alan fiyatı esas alınarak yapılır.

Başvuru başı yapılan ödeme tutarına; muayene, konsültasyon, Tebliğ eki “Ayaktan Tedavilerde Sağlık Kurum ve Kuruluşlarına Başvuru Başına Ödemede İlave Olarak Faturalandırılabilir İşlemler Listesi” nde (EK-10/C) sayılanlar dışındaki tüm tetkik, tahlil, müdahale, girişimsel işlemler ve radyolojik görüntüleme işlemleri dahildir. Ancak, ayaktan tedavide, malzeme ve ilaç kullanılması halinde ücretleri başvuru başı ödemeye dahil olmayıp ayrıca faturalandırılır.

Ayaktan tedavi için başvuran hastalara Tebliğ eki EK-10/C Listesinde yer alan işlemlerin ücretleri faturalarda ayrıca yer alır.

Tebliğ eki “Paket İşlem Fiyat Listesi” nde (EK-9) yer alan işlemler, sağlık kurumlarında hasta yatırılmadan uygulandığında EK-9 Listesi ve paket işlem uygulama ilkelerine göre faturalandırılır. Bu şekilde faturalandırma halinde ayrıca başvuru başı ödeme yapılmaz.

Hastanın ilk başvurusundan sonraki 10 gün içinde aynı sağlık kurumunda aynı dala başvurusu, kontrol muayenesi olarak kabul edilir. Bu kapsamda yapılan muayene, tetkik, tahlil ve tedavi giderleri Tebliğ eki EK- 10/C Listesinde yer alan işlemler hariç olmak üzere Kuruma fatura edilemez.

İkinci basamak özel sağlık kurumlarına yapılacak ödemelerde, tedavinin yapıldığı uzmanlık dalı esas alınarak Tebliğ eki EK-10/A Listedeki (H) sınıfında yer alan gruplardan sağlık kurumunun sınıfına ait olan fiyatlar % 20 oranında artırılarak uygulanır.

Üniversite Tıp Fakültesi Hastaneleri ile Eğitim ve Araştırma Hastaneleri tarafından Tebliğ eki EK-10/C Listesinde yer alan işlemler, listede yer alan tutarlara %10 oranında ilave edilerek faturalandırılır.

24.1.3. Ayakta tedavilerde sağlık kurum ve kuruluşlarında başvuru başına ödeme uygulamasına dahil olmayan işlemler

24.1.3.2. İkinci ve üçüncü basamak sağlık kurumları

Acil sağlık hizmetleri,

Onkolojik vakalar (bütün dallarda),

Kemoterapi,

Anjiyografi,

Radyasyon onkolojisi,

Girişimsel radyoloji,

Genetik bölümlerinde genetik ile ilgili yapılan ayaktan teşhis ve tedavi hizmetleri,

Organ ve doku nakline ilişkin donöre yapılan tetkik ve tahliller

Diş tedavilerine yönelik işlemler,

işlemleri, ayaktan başvuru başına ödeme uygulamasına dahil olmayıp, bu işlemler Tebliğ eki EK- 8 Listesine (diş tedavileri EK-7 Listesine) göre ayrıca faturalandırılır.

24.2. Yatarak tedavide ödeme

Kurum sağlık yardımlarından yararlandırılan kişilere, ikinci ve üçüncü basamak sağlık kurumlarında yatarak verilen sağlık hizmetlerinin bedelleri, Tebliğ eki “Paket İşlem Fiyat Listesi” nde (EK-9) yer alıyorsa Tebliğ eki EK-9 Listesi fiyatları esas alınarak (üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastaneleri için EK-9 Listesinde yanında (*) işareti bulunan işlemler zorunludur), EK-9 Listesinde yer almıyorsa, Tebliğ eki “Sağlık Kurumları Fiyat Listesi” (EK-8) fiyatları esas alınarak ödenir.

24.2.1. Sağlık kurumları fiyat listesi (EK-8) üzerinden ödeme

Tebliğ eki EK-5/B Listesinde yer alan malzemeler hariç olmak üzere her türlü sarf malzemeleri ile ilaçların bedelleri ayrıca ücretlendirilir.

Yatak ücretlerine yemek masrafları dahildir.

24 saatten kısa süren yatarak tedavilerde, gündüz yatak ücreti ödenir.

Tebliğ’in 4.1.2 nci maddesinde belirtilen günübirlik tedavilerde, “gündüz yatak ücreti” bedeli ödenir.

Estetik amaçlı yapılan tıbbi ve cerrahi müdahalelere ilişkin giderler Kurumca ödenmez. Yoğun bakım (temel yaşam desteği) veya kardiyopulmoner resüsitasyon ücretlendirildiğinde, moniterizasyon, hastanın mekanik ventilatöre bağlanması, ventilatör ile takip, nebulizatör, oksijen tedavisi ve derin trakeal aspirasyon ücreti ayrıca tahakkuk ettirilemez.

İnvitro diagnostik kit kontrolü ile ilgili çalışma yapan sağlık kurum ve kuruluşlarında (serokonversiyon paneli yada doğrulama testleri hariç) bu amaçla yapılan test bedelleri Kurumca ödenmez.

Üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastaneleri tarafından, Tebliğ eki EK-8 Listesinde yer alan “8. Radyoloji Görüntüleme ve Tedavi” ile “9. Laboratuar İşlemleri” bölümlerinde yer alan işlemler, listede belirtilen tutarlara %10 oranında ilave edilerek faturalandırılır.

24.2.2. Sağlık kurumlarında Paket İşlem Fiyat Listesi (EK-9) uygulama ilkeleri

24.2.2.1. Paket işlem tanımı

Paket işlemler; dahili ve cerrahi branşlarda sık karşılaşılan hastalıkların tedavisi sırasında hizmet içeriği bakımından hasta bazında çok fazla değişiklik göstermeyen ve bu nedenle yaklaşık maliyeti önceden tahmin edilebilen tüm işlemleri kapsar. Paket işlem fiyatları ortalama fiyatları gösterdiğinden, bazı hastalar için yapılacak olan teşhis ve tedavi giderlerinin ortalama fiyat üstüne çıkma ihtimali bu hizmetlerin verilmesine hiçbir şekilde engel teşkil etmeyecektir. Zira diğer bazı hastaların teşhis ve tedavi giderleri de ortalama fiyatın altında kalabilecektir.

Sağlık kurumları, uygulama çerçevesinde vaka seçimi yapamazlar, hastanın tedavisi tamamlanıncaya kadar hastaneden taburcu edemezler.

Sağlık kurumu, tedavi ile ilgili bilgi, belge ve raporların bir örneğini isteği halinde hastaya vermek zorundadır.

24.2.2.2. Paket işlemlerin kapsamı

Paket işlem fiyatlarına; yatak ücreti, poliklinik, operasyon ve girişimler, anestezi ilaçları, ilaç (kan ürünleri hariç), kan bileşenleri (eritrosit süspansiyonu, tam kan, trombosit, plazma, v.b.), sarf malzemesi, anestezi ücreti, laboratuar, patoloji ve radyoloji tetkikleri, refakatçi ücreti gibi tedavi kapsamında yapılan tüm işlemler dahildir. Ancak, fiyatlar, her paket işlem fiyatı için ayrı ayrı belirtilen istisnaları kapsamaz. Bu istisnalar, ayrıca faturada gösterilerek faturalandırılır.

24.2.2.5. Ameliyat sonrası kontroller ve testler

Hastanın taburcu olduktan sonraki 15 gün içerisinde, ilk kontrol amaçlı muayenesi ve bu muayene sonucunda gerekli görülen rutin biyokimyasal, bakteriyolojik, hematolojik, kardiyolojik (EKG, EKO, efor) ve radyolojik tetkikler paket işlem fiyatına dahil olup başvuru başı olarak faturalandırılmaz.

24.2.2.6. Paket işleme dahil olmayan tıbbi malzemeler

Plak+çivi,

External fixatör,

Her türlü eklem implantı,

Omurga implantı,

Kalp pili,

Pace elektrodu,

Koroner stentler,

Kalp kapakları,

İntraaortik balon,

Kapaklı kapaksız kondüvit,

Valv ringi,

Her türlü greft (shunt ve suni damar),

Protezler,

Aterektomi cihazı,

Dual meshler (karın duvarının kapatılmadığı intraabdominal hernilerde ve diyafragmatik hernilerde sağlık kurulu raporu ile)

Paket işlem tanımlarında dahil olmadığı belirtilen malzemeler,

Paket işlem fiyatına dahil olmayan her türlü tedavi edici ve iyileştirici tıbbi malzemeler,

Tebliğin 20 nci maddesinde belirtilen usul ve esaslara göre ödenir.

24.2.2.8. Birden fazla kesi ve birden fazla ameliyat

Aynı seansta aynı kesi ile birden fazla ameliyat yapılması halinde; en üst gruptaki paket işlem fiyatı tam olarak, diğer işlemler ise kendi paket işlem fiyatının %25'i olarak fiyatlandırılır.

Aynı seansta ayrı kesi ile birden fazla ameliyat yapılması halinde; en üst gruptaki paket işlem fiyatı tam olarak, diğer ameliyatlara ise kendi paket işlem fiyatının %50'si olarak fiyatlandırılır.

Ayrı seans veya aynı seansta ayrı kesiden farklı klinikler tarafından yapılan işlemlerde tanımlanmış paket işlem fiyatları ayrı ayrı uygulanacaktır.

Ayrıca ait aşağıdaki düzenleme de maliyet hesabında dikkate alınmıştır:

7.3.21. İntratekal Baklofen Pompası

(1) Sadece Eğitim Araştırma Hastaneleri ve Üniversite Hastanelerinde uygulanması halinde; Nöroloji uzmanı (çocuk/erişkin), Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon uzmanı ve Beyin Cerrahisi uzmanının birlikte bulunduğu heyet raporuna istinaden Kurumca bedeli karşılanır.

(2) İntratekal baklofen pompası kullanım şartları:

a) Kişinin yaşam kalitesini bozacak ciddi derecede spastisite olan (Spastisite modifiye Ashworth 4-5, Spazm Skalası 3-4) hastalarda kullanılır.

b) Cerrahi dışındaki tedavi yöntemlerinin yararlı olmadığı (tıbbi, rehabilitatif) olgularda programlanabilir ilaç pompasının (Baklofen Pompası) kullanılması için

intratekal Baklofen testinin uygulanması ve bunun sonucunda hastanın bu maddeyi tolere edebildiği ve testin pozitif sonuçlandırıldığına heyet raporunda belirtilmesi gereklidir.

Dolayısıyla bu çalışmaya konu olan intratekal infüzyon pompası ağrı ve spastisite uygulamalarında SUT Ek 8- Ek 9 fiyatları uygulanmış ve tıbbi malzemeler, tıbbi cihazlar, ilaçlar, sarf malzemeler SUT da belirtildiği gibi ameliyat paket maliyetlerinin dışında ise ancak ücretlendirilerek maliyetlere dahil edilmiştir. Maliyet verileri 2010 yılına ait bir yıllık verilerdir.

Maliyet verileri kılavuzlar, literatür, uzman görüşlerinden geliştirilmiş tedavi/müdahale yolu üzerinden hesaplanmıştır.

4.BULGULAR

4.1 İntratekal İnfüzyon Pompası İle Kronik Ağrıda İntratekal Uygulama Maliyeti

Kronik ağrı tedavisinde intratekal morfin pompası uygulamasına ait bir yıllık ilaç, girişim, malzeme, klinik ve poliklinik maliyetleri Tablo 8’de sunulmuştur.

Kronik ağrı endikasyonu için intratekal morfin pompası uygulamasında ortalama yıllık hasta başı toplam maliyet 22.749,75TL’dir.

Toplam maliyetler içinde ortalama hasta başı yıllık ilaç ve malzeme maliyetleri (komplikasyonlara ait maliyetler dahil) 19407,25 TL, laboratuvar ve görüntüleme maliyetleri 1608,04TL, poliklinik ve izlem maliyetleri 836,71 TL ve servis (yatış ve işlem sarf malzeme ve ilaçlar dahil) maliyetleri 897,75 TL olarak belirlenmiştir (Tablo 8).

Tablo 8 İntratekal Morfin Tedavisi Yıllık Maliyetine Ait Dağılımlar (TL)

MALİYET KALEMLERİ	TL
İlaç ve Malzeme	19407,25
Laboratuar ve Görüntüleme	1608,04
Poliklinik ve İzlem	836,71
Servis (yatış malzeme ve ilaç dahil)	897,75
Toplam	22749,75

4.2 Konvansiyonel Tedavi İle Kronik Ağrı Maliyeti

Kronik ağrı tedavisinde konvansiyonel uygulamaya ait bir yıllık ilaç, girişim, malzeme, klinik ve poliklinik maliyetleri Tablo 9’da sunulmuştur.

Konvansiyonel kronik ağrı tedavisinde ortalama yıllık hasta başı toplam maliyet 15418,14TL’dir.

Toplam maliyetler içinde ortalama hasta başı yıllık ilaç ve malzeme maliyetleri 9504,29TL, laboratuar ve görüntüleme maliyetleri 1635,89TL, poliklinik ve izlem maliyetleri 2292,00 TL ve servis (yatış ve işlem sarf malzeme ve ilaçlar dahil) maliyetleri 512,30 TL olarak belirlenmiştir (Tablo 9).

Tablo 9 Konvansiyonel Kronik Ağrı Tedavisi Yıllık Maliyetine Ait Dağılımlar (TL)

MALİYET KALEMLERİ	TL
İlaç ve Malzeme	9504,29
Laboratuar ve Görüntüleme	1635,89
Poliklinik ve İzlem	2292,00
Servis (yatış malzeme ve ilaç dahil)	512,30
Toplam	15418,14

4.3 Maliyet Etkililik Analizi Sonuçları

Daha önce de bahsedildiği gibi bu analizde etkililik değeri olarak intratekal morfin uygulaması için “**ağrı şiddetindeki azalma oranı**” kullanılmıştır.

Maliyet etkililik analizlerinde birbirleriyle karşılaştırılan müdahalelerin maliyetleri ve etkililik değerleri birbirleri ile kıyaslanarak karar vericilere, politika yapıcılara kanıta dayalı önemli veriler sağlar.

Elde edilen rasyo (ICER) artırımı maliyet etkililik rasyosu ile bir müdahalenin diğerine göre maliyet açısından üstünlüğü ve aynı zamanda etkililik açısından üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Böylece çalışmaya konu olan sağlık teknolojisi için “ödemeye değer mi” sorusunun cevabı tahmin edilmeye çalışılır.

İntratekal morfin uygulamasında toplam maliyeti 22.749,75TL karşılaştırılan konvansiyonel tedavi maliyeti 15.418,14TL ve intratekal morfin uygulamasının ağrı şiddetinde sağladığı azalma oranı %56,2 olarak (Tablo 7) belirlenmiştir.

Tablo 10 Kronik Ağrıda İntratekal Morfin Tedavisi Artırımı Maliyet Etkililik Rasyosu

Klinik Çıktılar	İntratekal İnfüzyon Pompası	Konvansiyonel Tedavi
Ağrı şiddetinde azalma oranı (%)	61.1(38.9)	18.2(81.8)
Ekonomik Sonuçlar (Hasta başı maliyetler TL)		
Toplam maliyet	22.749,75	15,418,14
Artırımı Maliyet Etkililik Oranı	İntratekal Tedavi vs. Konvansiyonel Tedavi	
Ağrı Şiddetinde Azalma Başı Artırımı Maliyet TL	139,92	

Tablo 10’da görüldüğü gibi İntratekal İnfüzyon Pompası uygulamasının konvansiyonel tedaviye göre ağrı şiddetinde azaltma oranları etkililik değeri olarak karşılaştırılmıştır. İntratekal İnfüzyon pompası tedavi uygulamadan önce hastanın ağrı şiddeti 81.8 tedavi sonrası ise ağrı şiddeti 38.9 olarak tespit edilmiştir. Yani konvansiyonel tedavinin ağrı şiddetinden implantasyon sonrasındaki ağrı şiddetinin farkı alınıp (43.8) azaltma oranına

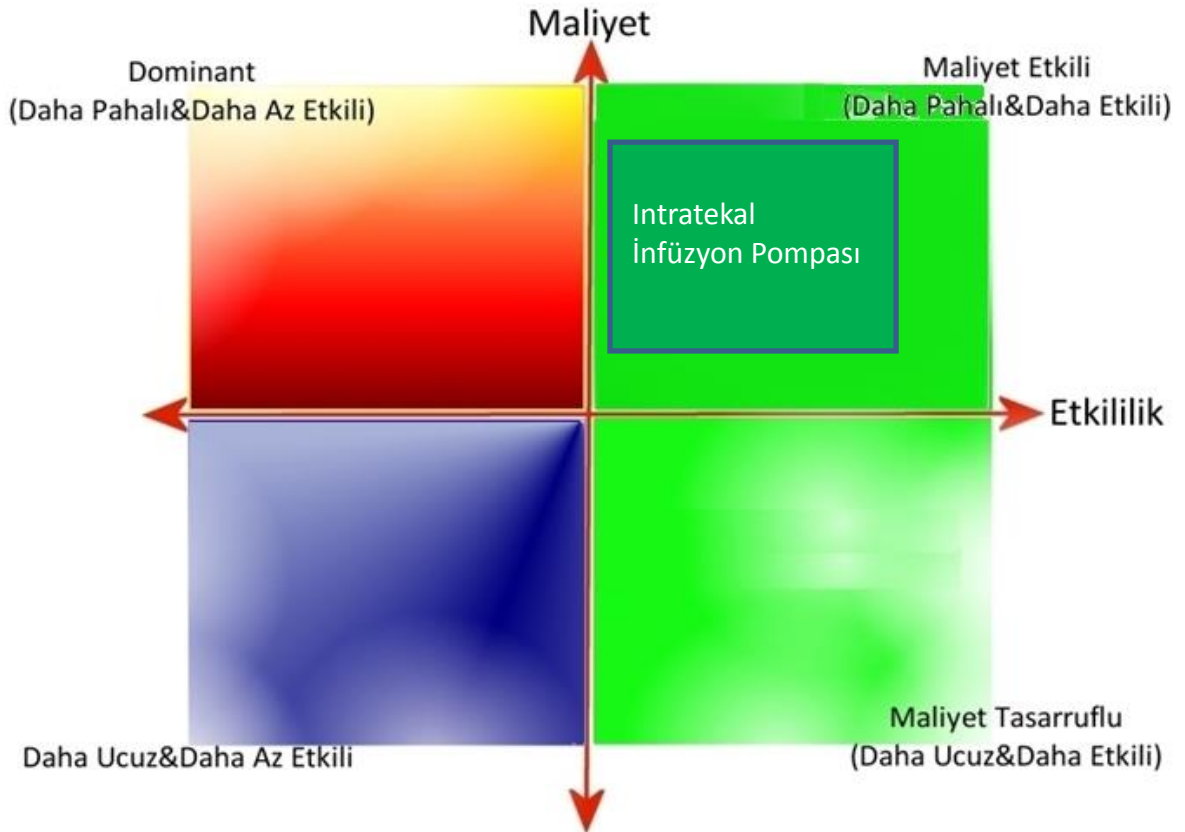
(100-43.8) dönüştürüldüğünde intratekal infüzyon pompasının konvansiyonel tedaviye üstünlüğü (54.2) oranına ulaşılmaktadır. Tedavilerin birbirlerine göre maliyet ve etkililik açısından üstünlüğü (ICER) artırılmış maliyet etkililik rasyosu ile elde edilmiştir. Bu denklemdaki veriler literatürlerde ulaşılan kronik ağrı tedavisinde intratekal uygulama sonuçları ve Görsel Analog(VAS) ve Nümerik Rating Skala(NRG) ölçüm değerlerini içeren işlem öncesi, 12 aylık dönemdeki 0-100 puan arasında ulaşılan azalma değerlerinden elde edilmiştir (Tablo 6).

ICER'e göre: $\frac{\text{Maliyet A} - \text{Maliyet B}}{\text{Etkilik A} - \text{Etkilik B}}$ (Tablo 10)

Etkilik A - Etkilik B (Tablo 7)

İntratekal pompa konvansiyonel tedaviye göre karşılaştırıldığında ICER 'e göre İntratekal infüzyon pompası maliyet etkilidir.

Şekil 10 Maliyet Etkililik Düzlemi



5.TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Kronik ağrı gerek kanser hastalarında gerekse non-malign hastalıklarda hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz olarak etkileyen ve ciddi sağlık maliyetlerine neden olan bir hastalıktır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün düzenlediği basamak tedavisinde alt basamak tedavilerde yanıt alınamayan hastalarda daha ileri ve girişimsel tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir. Opioid ilaçların yüksek dozla uygulanmaları gerek yan etkileri gerekse uygulama riskleri nedeniyle hasta ve sağlık ekibini önemli problemlerle karşı karşıya getirmektedir. Bu ilaçların ve alternatiflerinin intratekal yolla uygulanması oluşabilecek yan etkileri azaltmanın yanısıra hasta açısından ağrının kontrolünde güçlü sonuçlar sağlamaktadır.

Çalışma sonuçları doğrultusunda, intratekal infüzyon pompası tedavisiyle konvansiyonel tedavi arasında karşılaştırmalar incelenmiş, uygulama öncesi 6 ay sonrası ve 12 sonrası değişiklikler literatürde kullanılmış ölçüm skalaları eşliğinde incelenmiş ve ilgili maliyet etkinlik hesaplamaları yapılarak maliyet etkililik oranlarına ulaşılmıştır.

Çalışma sonuçlarına göre, intratekal pompa uygulanmamış ve halen ilaç ve cerrahi tedaviye devam eden hastalar ile intratekal pompa uygulanmış hastalar için maliyet etkililik değerlerine bakıldığında intratekal pompa tedavisi toplam maliyeti kronik ağrı hastalarında 22.749,75 TL olarak bulunmuştur. Konvansiyonel tedavi toplam maliyeti kronik ağrı hastalarında 15,418,14 TL olarak değerlendirilmiştir. İntratekal infüzyon pompa tedavisinin ağrı şiddetini azaltma oranı %56,2 olarak belirlenmiştir. Maliyet etkililik düzleminde maliyeti yüksek ve etkililiği yüksek olarak değerlendirilirken, intratekal infüzyon pompaları hem kronik ağrıda diğer tedavi seçeneklerine göre **maliyet etkili** bir sağlık teknolojisidir.

Çalışma sonuçlarının bir başka tarafı ise; intratekal infüzyon pompası uygulanmış hastaların uygulama sonrasında %50'nin üzerinde günlük ve sosyal aktivitelerde artışın olması hastaların yaşam kalite değerlendirmesine büyük katkıda bulunacağı düşünülür.

Çalışma sonuçlarının diğer bir açısı ise; hasta seçim ve endikasyonların uygunluğu, hasta seçimi sonrası test uygulamalarının aşama şeklinde doğruluğu, cerrahi prosedürde özellikle

pompa kateterinin doğru lokalizasyonu ve pompa çalışma mekanizmasıyla ilgili testlerin doğruluğu, çalışmalardaki klinik başarı oranının arttıracağıın beklenmesidir.

İntratekal İnfüzyon Pompasının araştırılmış olan literatürlerdeki çalışmalara göre 3 ay ve daha uzun dönem yaşam beklentisi olan malign kanser, non-malign kanser, nöropatik ağrı ve başarısız bel cerrahisi sendromu gibi ileri ağrı endikasyonlu hasta gruplarına tedavinin önerilmesi, hastanelerin ilgili algoloji birimlerinin onayı doğrultusunda tartışılmalıdır.

Çalışmada konvansiyonel tedaviyle, morfin ve/veya benzeri etki gösterebilecek intratekal infüzyon pompaları uygulaması karşılaştırılmıştır. Ancak, pompalarının hangisinde morfin, hangisinde diğer türevi ilaçların kullanıldığı detaylı olarak incelenmemiştir. İncelenen literatürlerde ağırlıklı olarak morfinin kullanılması, sonuçları söz konusu intratekal infüzyon pompası cihazının uygulama sonuçlarını genellemeye yönlendirmiştir. Cihaz görevini başarıyla yerine getirse de, kullanılan ilacın etkinliği de çalışmada ortaya çıkacak sonucu ciddi etkileyeceği düşünülür. Bu önemli ayrıntılar dikkate alınarak da yeni bir araştırma yapılması beklenmektedir.

Çalışmada hesaplanan pompa maliyetleri sadece bir firmanın ürettiği pompa üzerinden referans alınmayıp genel olarak dünyada yapılmış çalışmalarda kullanılan pompalarının etkinliği, verimliliği ve benzeri sonuçları gösteren literatürlerle incelenmiştir. Dolayısıyla, Türkiye’de kullanılan pompalarının da ortalama maliyetleri alınıp hesaplamalar yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucu da; genel olarak intratekal infüzyon pompalarının konvansiyonel ilaç tedavilerine göre maliyet etkinliğini karşılaştırılma sonuçlarını içerdiği düşünülür. Ayrıca pompalarının teknik özellik farklılıklarından dolayı ortaya çıkabilecek tedavi avantajlarına yönelik özel çalışmaların da yapılması gerektiği düşünölmektedir.

Ölkemizde, intratekal infüzyon pompalarının yaygın olarak kullanılmayışı da çalışma sonuçlarımızın ortalama veriler üzerinden değerlendirmemize neden olmuştur. Ölkemizde belirli üniversite ve eğitim araştırma hastanelerinde intratekal infüzyon pompası uygulamaları yapılmaktadır. Dolayısıyla maliyet hesaplamalarında kullanılan verilerin tablo halinde oluşturulmasında belirli uzmanların görüşlerinden destek alınmıştır.

Çalışmada intratekal infüzyon pompası tıbbi cihazı incelenmiştir. Belirli aralıklarla ilaç salınımı yapan ve kronik ağrı – kanser ve malign olmayan ağrılarda kullanılan bu sistemi, konvansiyonel tedaviye ek olarak, aynı ağrı endikasyon kriterlerinde önerilebilecek tıbbi cihazlarla da karşılaştırma çalışması yapılması da, yeni maliyet etkililik verilerine ve daha çok

alternatifli karşılaştırmalara da yn verebileceği dşnlmektedir. Literatrlerin incelenmesi sonucu benzer çalışmalar yapılmış olduğu bulunsa da, lkemizde bu uygulamaların yeni başlaması dolayısıyla, uygulama merkezlerine referans olabilecek maliyet etkililik çalışmaların yapılması, uygulayıcı doktorlara, tedavi sağlayıcı hastane ve ödeyici kurumlara da destek olacaktır.

İstatiksel anlamda literatür sonuçları, yaptığımız karşılaştırmalar anlamında ortalama ve genellemeler eşliğinde yapılabilmektedir. Komplikasyon ve başarı oranları alınan ortalama değerlerle maliyet hesaplamalarına eklenip, ortalama bir sonuca ulaşılması hedeflenmiştir. Örneğin bu uygulamaların rutin olarak yapıldığı bir pilot merkez seçilip, uygun endikasyon grupları ayrılıp, eşit rakamlarla beraber uygulama öncesi, 6 ay sonrası ve 12 sonrası kıyaslanabilir. Bu şekilde bir örnek çalışma, çalışmanın yapıldığı ülkenin Sağlık Bakanlığı, Etik Kurulu, ilgili niversite ve/veya eğitim kliniğinin yerel etik kurullar, ürünü tedarik eden firmanın çalışmaya destek ve onayı sonrasında bir başlangıç yapabileceği önerilmektedir.

6.KAYNAKLAR

1. Gogia V., Chaudhary P., Ahmed A., Khurana D., Mishra S. ve Bhatnagar S., Intrathecal Morphine Pump for Neuropathic Cancer Pain, American Journal of Hospice & Palliative Medicine, 2012; 29: 409-411
2. Heiskanen T. , Roine R.P ve Kalso E., Multidisciplinary pain treatment – Which patients do benefit?, Scandinavian Journal of Pain: 2012; 3: 201-207
3. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. Pain. 1985 May;22(1):1-31.
4. Oksuz E, Mutlu ET, Malhan S. Nonmalignant chronic pain evaluation in the Turkish population as measured by the McGill Pain Questionnaire. Pain Pract. 2007 Sep;7(3):265-73.
5. Kayacan N, Karlı B. Kanserde Ağrı Tedavisi. Clinic Medicine 2007;4: 61-65
6. Ely T. Conotoxins reveal significant psychopharmacological effectiveness: the future of pain management. J Psy Behav Sci, 2003; 17: 18-33.
7. Bonica JJ. General Considerations of Chronic Pain. In: The Management of Pain. Eds: Bonica JJ, Loeser JD, Chapman CR; Fordyce WE. Second Edition, Lea and Febiger, pp: 180-196, Philadelphia, 1990.
8. Erdine S. Ağrı ve Analjezikler TEB Yayınları Ankara, 2007:40-42
9. Payne R. Cancer pain. Anatomy, physiology, and pharmacology. Cancer. 1989; 63:266-274.
10. Cole AJ. In Low Back Pain Handbook, 2nd ed. 2003; 361-374.
11. Krames ES. Intraspinal Opioid Therapy for Nonmalignant Pain: Current Practices and Clinical Guidelines. J Pain Symptom Manage 1996;11:333-352.
12. World Health Organization, Cancer Pain Relief Geneva: World Health Organization 1986
13. Ready RB ve ark. The Management of Acute Pain, IASP, 1992
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v1.2008 Adult Cancer Pain www.nccn.org
15. Vane, J. R. (2000). The fight against rheumatism: From willow bark to COX-1 sparing drugs. Journal of Physiology and Pharmacology, 51, 573.
16. Warner, T. D., & Mitchell, J. A. (2002). Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum? Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 99, 13371.

17. Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K. Oxford textbook of palliative medicine. Oxford: Oxford University Press, 2003.
18. Sykes N, Fallon M. Cancer pain. Arnold: 2002.
19. WHO Expert Committee. Cancer pain relief and palliative care. World Health Organ Tech Rep Ser 1990;804:1-75.
20. Cherny NI., The management of cancer pain. CA Cancer J Clin 2000; 50: 70-116
21. Hall EJ, Sykes NP., Analgesia for patients with advanced disease: 1. Postgrad Med J 2004; 80: 148-154
22. Hall EJ, Sykes NP., Analgesia for patients with advanced disease: 2. Postgrad Med J 2004; 80: 190-195
23. Uyar M. Kanser Ağrısının Farmakolojik Tedavisi ve Kanser Ağrısında Girişimsel Yöntemler 8.Ulusal İç Hastalıkları Kongresi Kongre Kitapçığı 2006:29
24. Babacan A., Dayanır H. Ağrı ve Analjezik İlçaların Etkin Kullanımı. Türkiye Klinikleri Ankara 2011:41-54
25. Abramson S. Therapy with and mechanisms of NSAIDs. Curr Opin Rheumatol 1991;3:336-340
26. Benzon H.T., Taxonomy: Definitions of Pain Terms and Chronic Pain Syndromes. In: Benzon HT, Raja SN, Borsook D, Molloy RE, Strichartz G. Eds. Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia. Newyork Churchill Livingstone:2004: 10-11
27. Erdine S. Ağrı, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 2000:479-510
28. Uyar M., Uslu R., Kuzeyli Y., Kanser ve Palyatif Bakım. Meta Basım İzmir 2006: 71-97
29. Griffin J.G., Decision Making in Pain Management, 2nd Ed Mosby Elsevier 2006: 204
30. Güzeldemir M.E., Ağrı ve Tedavisi Ankara GATA 2000:69-78
31. Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G., Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics McGraw-Hill 2006: 552
32. Lin C.P, Lin W.Y, Lin F.S, Lee Y.S, Jeng C.S, Sun W.Z , Efficacy of intrathecal drug delivery system for refractory pain patients: A single tertiary medical center experience, Journa of the Formason Medical Association 2012: 253 – 257
33. Colvin L., Forbes K., Fallon M. Difficult Pain. ABC of Palliative Care 2nd Edition Ed:Fallon M&Doyle D. Blackwell Publishing Malden, MA,USA 2006: 8-13
34. Management of cancer pain: Basic principles and neuropathic cancer pain. Eur J Cancer 2008

35. Bier A. Versuche uber Cocainisierung des Rucken Markes. Dtsch Z Chir 1898;51:361-369.
36. Miller RD. Miller's anesthesia. 6th edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2004.
37. Knight KH, Brand FM, Mchaourab AS, Veneziano G. Implantable intrathecal pumps for chronic pain: highlights and updates. Croat Med J. 2007 Feb;48(1):22-34
38. Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. Mayo Clin Proc. 1981;56:516-20.
39. Kitagawa O. On spinal anesthesia with cocaine. Japan society of surgery. 1901;3:185-91.
40. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. Science. 1973;179:1011-4. Medline:4687585
41. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science. 1976;192:1357-8.
42. Atweh SF, Kuhar MJ. Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla. Brain Res. 1977;124:53-67.
43. Basbaum AI, Clanton CH, Fields HL. Opiate and stimulusproduced analgesia: functional anatomy of a medullospinal pathway. Proc Natl Acad Sci U S A. 1976;73:4685-8.
44. Goldstein, A., Lowney, L.I. and Pal, P.K. (1971) Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. Proc. Natl Acad. Sci. U S A 68: 1742–1747.
45. Kuhar, M.H., Pert, C.B. and Snyder, S.H. (1973) Regional distribution and opiate receptor binding in monkey and human brain. Nature 245: 447–50.
46. Pert, C. and Snyder, S. (1973) Opiate receptor: demonstration in nerve tissue. Science 48: 1011–1014.
47. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. Anesthesiology. 1979;50:149-51.
48. Behar, M., Olshwang, D., Magora, F. et al. (1979) Epidural morphine in treatment of pain. Lancet i: 527–528.
49. Alper MH. Intrathecal morphine: a new method of obstetric analgesia? Anesthesiology. 1979;51:378-9
50. Deer T.R. Intrathecal pumps. In: Boswell M.V., Cole B.E.,Eds: Pain Management. AAPM 7th Ed. Taylor&Francis 2006:1103-1117

51. Krames E.S., Harb M., The Rational Use of Intrathecal Opioid Analgesics in Neuromodulation Krames E., Peckham P.H., Rezai A. Eds. Elsevier San Diego, CA 2009: 441- 466
52. Krames, E.S. Intraspinal opioid therapy for chronic nonmalignant pain: current practice and clinical guidelines. *J. Pain Symptom Manage.* 1996; 11: 333–52.
53. Winkelmuller, M. and Winkelmuller, W. Long-term effect of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J. Neurosurg.* 1996; 85: 458–67.
54. Hassenbusch, S.J., Stanton-Hicks, M.D., Soukup, J. et al. Sufentanil citrate and morphine/bupivacaine as alternative agents in chronic epidural infusion for intractable non-cancer pain. *Neurosurgery* 1991; 29: 76–82.
55. Schuchard, M., Krames, E.S. and Lanning, R.M. Intraspinal analgesia for nonmalignant pain: a retrospective analysis for efficacy, safety and feasibility in 50 patients. *Neuromodulation* 1998; 1: 46–56.
56. Barolat, G., Schwartzman, R.J. and Aries, L. Chronic intrathecal morphine infusion for intractable pain in reflex sympathetic dystrophy. In: *Proceedings of the 8th Meeting of the European Society for Stereotatic and Functional Neurosurgery.* Budapest, Hungary, 1981: 81.
57. Nitescu, P., Joberg, M., Applegren, L. et al. Complications of intrathecal opioids and bupivacaine in the treatment of refractory cancer pain. *Clin. J. Pain* 1995; 11: 45–62.
58. Smith, T. et al. Randomized clinical trial of an implantable drug delivery system compared with comprehensive medical management for refractory cancer pain: Impact on pain, drug-related toxicity, and survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2002;20:4040.
59. Goodchild, C., Nadeson, R., & Cohen, E. Supraspinal and spinal cord opioid receptors are responsible for antinociception following intrathecal morphine injections. *European Journal of Anaesthesiology*, 2004; 21: 179.
60. Eisenach JC, Hood DD, Curry R, Sawynok J, Yaksh TL, Li X. Intrathecal but not intravenous opioids release adenosine from the spinal cord. *Pain*, 2004;5:64.
61. Krames, E. S., & Lanning, R. M. Intrathecal infusional analgesia for nonmalignant pain: Analgesic efficacy of intrathecal opioid with or without bupivacaine. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1993;8: 539.
62. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, Mc Quay HJ, et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001;84:587–93.
63. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Steering Committee of the European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94:832–9.

64. Portenoy R, Forbes K, Lussier D, Hanks GW. Difficult pain problems: an integrated approach. In: Doyle D, Hanks GW, Cherny N, Calman K, eds. Oxford textbook of palliative medicine. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2003:438–58
65. Hornyak M and Kaube H., Long-Term treatment of a patient with severe restless legs syndrome using intrathecal morphine, *Neurology* 2012; 79: 2361-2362
66. Bedder, M.D., Burchiel, K. and Larson, A. Cost analysis of two implantable narcotic delivery systems. *J. Sympt. Manag.* 1991; 6: 368–373.
67. Brown J, Klapow J, Doleys D, Lowery D, Tutak U. Disease-specific and generic health outcomes: a model for the evaluation of long-term intrathecal opioid therapy in noncancer low back pain patients. *Clin J Pain.* 1999 Jun;15(2):122-31.
68. Katz, N. The impact of pain management on quality of life. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2002;24(1): S38-S47
69. Deer T., Chapple I., Classen A., Javery K., Stoker V., Tonder L., Burchiel K. Intrathecal Drug Delivery for Treatment of Chronic Low Back Pain: Report from the National Outcomes Registry for Low Back Pain. *Intrathecal Drug Delivery for Treatment of Chronic Low Back Pain: Report from the National Outcomes Registry for Low Back Pain. Pain Medicine* 2004;5(1):6-13
70. Nguyen, H., Garber, J. E., & Hassenbusch, S. J. Spinal analgesics. *Anesthesiology Clinics of North America*,2003:21:805.
71. Simpson, R. K., Jr. Mechanisms of action of intrathecal medications. *Neurosurgery Clinics of North America*, 2003:14:353.
72. Hassenbusch S, Burchiel K, Coffey RJ, Cousins MJ, Deer T, Hahn MB, Pen SD, Follett KA, Krames E, Rogers JN, Sagher O, Staats PS, Wallace M, Willis KD. Management of intrathecal catheter-tip inflammatory masses: a consensus statement.*Pain Med.* 2002 Dec;3(4):313-23.
73. Hassenbusch, S. J., & Portenoy, R. K. Current practices in intraspinal therapy — A survey of clinical trends and decision-making. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2000:20:S4.
74. Bennet, G. et al. Clinical guidelines for intraspinal infusion: report of an expert panel. *PolyAnalgesic Consensus Conference 2000. Journal of Pain and Symptom Management*,2000:20:S37.
75. Deer, T. et al. Clinical experience with intrathecal bupivacaine in combination with opioid for the treatment of chronic pain related to failed back surgery syndrome and metastatic cancer pain of the spine. *Spine*, 2002:2:274.

76. Hildebrand, K., Elsberry, D., & Deer, T. Stability, compatibility, and safety of intrathecal bupivacaine administered chronically via an implantable delivery system. *Clinical Journal of Pain*, 2001;17:239.
77. Dahm, P. et al. Comparison of 0.5% intrathecal bupivacaine with 0.5% intrathecal ropivacaine in the treatment of refractory cancer and noncancer pain conditions: Results from a prospective, crossover, doubleblind, randomized study. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 2000;25:480.
78. Webster LR, Fakata KL, Charapata S, Fisher R, Minehart M. Open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of morphine in patients receiving ziconotide for severe chronic pain. *Pain Med*. 2008 Apr;9(3):282-90.
79. Wallace MS, Kosek PS, Staats P, Fisher R, Schultz DM, Leong M. Phase II, open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of ziconotide in patients receiving intrathecal morphine for severe chronic pain. *Pain Med*. 2008 Apr;9(3):271-281.
80. Raffaelli W, Sarti D, Demartini L, Sotgiu A, Bonezzi C; Italian Ziconotide Group. Italian registry on long-term intrathecal ziconotide treatment. *Pain Physician*. 2011 Jan;14(1):15-24.
81. Wallace MS, Rauck RL, Deer T. Ziconotide combination intrathecal therapy: rationale and evidence. *Clin J Pain*. 2010 Sep;26(7):635-644.
82. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, Fisher R, Bryce DA, Mangieri EA, Luther RR, Mayo M, McGuire D, Ellis D. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 7;291(1):63-70.
83. Roberts LJ, Finch PM, Goucke CR, Price LM. Outcome of intrathecal opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain*. 2001;5(4):353-61.
84. Mironer YE, Grumman S. Experience with alternative solutions in intrathecal treatment of chronic nonmalignant pain. *Pain Digest* 1999; 9: 299-302.
85. Mironer YE, Tollison CD. Methadone in the intrathecal treatment of chronic nonmalignant pain resistant to other neuroaxial agents: The first experience. *Neuromodulation* 2001; 4: 25-31.
86. Mironer YE, Haasis III JC, Chappel IT., Somerville JJ., Barsanti, JM., Successful Use of Methadone In Neuropathic Pain: Multicenter Study by the National Forum of Independent Pain Clinicians (NFIPC) *Pain Digest*, 1999;9(3):191-193
87. Shir Y, Shapira SS, Shenkman Z, Kaufman B, Magora F. Continuous epidural methadone treatment for cancer pain. *Clin J Pain*. 1991 Dec;7(4):339-41.

88. Deer T.R., Serafini M., Buchser E., Ferrante F.M., Hassenbusch S.J., Intrathecal bupivacaine for chronic pain: A Review of current knowledge, *Neuromodulation*, 2002; 5(4): 196-207.
89. Hassenbusch SJ, Gunes S, Wachsman S, Willis KD. Intrathecal clonidine in the treatment of intractable pain: a phase I/II study. *Pain Med*. 2002 Jun;3(2):85-91.
90. Ackerman LL, Follett KA, Rosenquist RW. Long-term outcomes during treatment of chronic pain with intrathecal clonidine or clonidine/opioid combinations. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Jul;26(1):668-77.
91. Paice, J., Penn, R., & Shott, S. Intraspinal morphine for chronic pain: A retrospective, multicenter study. *Journal of Pain and Symptom Management* 1996;11: 71.
92. Pasquier, Y., Cahana, A., & Schnider, A. Subdural catheter migration may lead to baclofen pump dysfunction. *Spinal Cord* 2003;41:700.
93. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain*. 2002 Oct;3(5):377-84.
94. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, Verlooy J, Van Havenbergh T, Smet M, Van Acker K. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jun;85(6):2215-22.
95. Coffey, R., Burchiel, K. Inflammatory mass lesions associated with intrathecal drug infusion catheters: Report and observations on 41 patients. *Neurosurgery*, 2002;50:78.
96. McMillan, M., Doud, T., & Nugent, W. Catheter associated masses in patients receiving intrathecal analgesic therapy. *Anesthesia & Analgesia*, 2003;96:186.
97. Deer, T. A prospective analysis of intrathecal granuloma in chronic pain patients: A review of the literature and report of a surveillance study. *Pain Physician*, 2004;7:225.
98. Yaksh TL, Hassenbusch S, Burchiel K, Hildebrand KR, Page LM, Coffey RJ. Inflammatory masses associated with intrathecal drug infusion: a review of preclinical evidence and human data. *Pain Med*. 2002 Dec;3(4):300-12.
99. Yaksh TL, Horais KA, Tozier NA, Allen JW, Rathbun M, Rossi SS, Sommer C, Meschter C, Richter PJ, Hildebrand KR. Chronically infused intrathecal morphine in dogs. *Anesthesiology*. 2003;99(1):174-87.
100. Walker, S. M., Cousins, M. J. and Carr, D. B. Combination spinal analgesic chemotherapy: A systematic review. *Anesthesia & Analgesia*, 2002;95:674.
101. Hassenbusch S, Burchiel K, Coffey RJ, Cousins MJ, Deer T, Hahn MB, Pen SD, Follett KA, Krames E, Rogers JN, Sagher O, Staats PS, Wallace M, Willis KD. Management of intrathecal catheter-tip inflammatory masses: a consensus statement. *Pain Med*. 2002 Dec;3(4):313-23.

102. Coffey RJ, Allen JW. Not all intrathecal catheter tip MRI findings are inflammatory masses. *Anesth Analg*. 2007;104(6):1600-1602
103. Aldrete, JA., Couto da Silva, J. M. Leg edema from intrathecal opiate infusions. *European Journal of Pain*, 1997;4: 361.
104. Kousturakis A. B.A and Gebhardt R., Synchronomed II Intrathecal Pump Memory Errors Due to Repeated Magnetic Resonance Imaging, *Pain Physician* 2012; 15:475-477.
105. Angel IF, Gould HJ, Jr., Carey ME. Intrathecal morphine pump as a treatment option in chronic pain of nonmalignant origin. *Surg Neurol* 1998; 49: 92-98.
106. Kumar K, Kelly M, Pirlot T. Continuous intrathecal morphine treatment for chronic pain of nonmalignant etiology: long-term benefits and efficacy. *Surg Neurol* 2001; 55: 79-88.
107. Kumar K, Hunter G, Demeria DD. Treatment of chronic pain by using intrathecal drug therapy compared with conventional pain therapies: a cost-effectiveness analysis. *J Neurosurg* 2002; 97: 803-10.
108. Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Covington EC, Walsh JG, Guthrey DS. Long-term intraspinal infusions of opioids in the treatment of neuropathic pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 1995b; 10: 527-543.
109. Tutak U, Doleys DM. Intrathecal infusion systems for treatment of chronic low back and leg pain of noncancer origin. *South Med J* 1996; 89: 295-300.
110. Willis KD, Doleys DM. The effects of long-term intraspinal infusion therapy with noncancer pain patients: Evaluation of patient, significant-other, and clinic staff appraisals. *Neuromodulation* 1999; 2: 241-253.
111. Anderson VC, Burchiel KJ, Cooke B. A prospective, randomized trial of intrathecal injection vs. epidural infusion in the selection of patients for continuous intrathecal opioid therapy. *Neuromodulation* 2003; 6: 142-52.
112. Rainov NG, Heidecke V, Burkert W. Long-term intrathecal infusion of drug combinations for chronic back and leg pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2001; 22: 862-71.
113. Turner J.A., Sears J.M., Loeser J.D., *Programmable Intrathecal Opioid Delivery Systems for Chronic Nonmalignant Pain: A Systematic Review of Effectiveness and Complications*. Seattle, WA, 2006: 59
114. Combs, D., Maurer, L., & Saunders, R. Outcomes and complications of continuous intraspinal narcotic analgesia for cancer pain control. *Journal of Clinical Oncology* 1984;2:1414.

115. de Lissovoy G, Brown RE, Halpern M, Hassenbusch SJ, Ross E. Cost-effectiveness of long-term intrathecal morphine therapy for pain associated with failed back surgery syndrome. *Clin Ther.* 1997 Jan-Feb;19(1):96-112
116. Bedder, M., Soifer, B., & Mulhall, J. A comparison of patient-controlled analgesia and bolus PRN intravenous morphine in the intensive care environment. *Clinical Journal of Pain* 1991;7:205.
117. Anderson VC, Burchiel KJ. A prospective study of long-term intrathecal morphine in the management of chronic nonmalignant pain. *Neurosurgery* 1999; 44: 289-300.
118. Rauck RL, Cherry D, Boyer MF, Kosek P, Dunn J, Alo K. Long-term intrathecal opioid therapy with a patient-activated, implanted delivery system for the treatment of refractory cancer pain. *J Pain.* 2003 Oct;4(8):441-7.
119. Winkel Müller M, Winkel Müller W. Long-term effects of continuous intrathecal opioid treatment in chronic pain of nonmalignant etiology. *J Neurosurg.* 1996 Sep;85(3):458-67.
120. Shaladi A, Saltari MR, Piva B, Crestani F, Tartari S, Pinato P, Micheletto G, Dall'Ara R. Continuous intrathecal morphine infusion in patients with vertebral fractures due to osteoporosis. *Clin J Pain.* 2007 Jul-Aug;23(6):511-7.
121. Ilias W, le Polain B, Buchser E, Demartini L; oPTiMa study group. Patient-controlled analgesia in chronic pain patients: experience with a new device designed to be used with implanted programmable pumps. *Pain Pract.* 2008 May-Jun;8(3):164-70.

7. ÖZGEÇMİŞ

YAKUP ÖZSEZER

21 Aralık 1986 İstanbul Beyoğlu'nda doğdu. Liseyi İstanbul Kartal Anadolu Lisesi'nde Almanca okudu. 2004 yılında mezun oldu ve aynı yıl Yeditepe Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliğini kazandı. 2004-2005 yılları arasında Yeditepe Üniversitesi Hazırlık Okulu'nda İngilizce hazırlık okudu. 2009 yılında Biyomedikal Mühendisliği'nden mezun oldu ve 2010 yılında Yeditepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoekonomi ve Epidemiyoloji bölümün'de Yüksek Lisansa başladı. İş tecrübeleri açısından; 2007 yılının yaz ayında Draeger Firması'nda Teknik Servis Stajyeri olarak görev yaptı. 2008 yılında halen öğrenciyken Tulgar Sağlık Hizmetleri'nde iş geliştirme müdürü olarak nöromodülasyon alanında işe başladı. 2010 yılında Tulgar Sağlık Hizmetleri'ni satın alan ve Amerikan profesyonellerinden oluşan Neuromoudation Group Sağlık Hizmetleri'nin satış ve pazarlama direktörlüğü'ne getirildi. 2011 Mayıs'ta Aynı firmanın Genel Direktörü oldu ve halen görevine devam etmektedir. Bildiği yabancı diller, ileri derecede Almanca ve İngilizce ve orta derecede Arapça'dır. Tıbbi Cihazlar, biyomalzemeler, tıbbi elektronik, nöromodülasyon, tıbbi görüntüleme sistemleri, pazar analizi, geri ödeme ve ruhsatlandırma, iş geliştrime, sağlık politikası ve sağlık ekonomisi çalışmakta olduğu ve uzmanlaşacağı alanlardır. Uluslararası üyesi olduğu dernekler IEES(Elektrik Elektronik Mühendisleri Derneği) ve BMES(Biyomedikal Mühendisleri Derneği) ve ISPOR SC(ISPOR Yeditepe Üniversitesi öğrenci bölümü)'dür. Türkiye'de ise Biyomedikal Mühendisler Derneği'ne üyedir.