

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

**PROSTAT KANSERLİ OLGULARDA KEMİK METASTAZININ
AĞRI TEDAVİSİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ: RETROSPEKTİF
BİR ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ömer KAYMAZ**

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

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı

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

Prof. Dr. Selami Ateş ÖNAL

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ömer Lütfi Erhan

Prof. Dr. Selami Ateş Önal

Prof. Dr. Mustafa Kemal Bayar

TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalıştığım süre boyunca bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, bilimsel bakış açısının, ilke ve kuralların önemini vurgulayan, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ömer Lütü ERHAN'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanması sırasında beni cesaretlendiren, her türlü destek ve yardımını esirgemeyen, Prof. Dr. Selami Ateş ÖNAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık görev sürem boyunca desteklerini gördüğüm, yetişmemizde büyük emekleri olan Prof. Dr. Mustafa Kemal BAYAR'a, Prof. Dr. Mehmet Akif YAŞAR'a, Doç. Dr. Azize BEŞTAŞ'a ve Yrd. Doç. Dr. Ayşe Belin ÖZER'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistik aşamasında, yardımlarını esirgemeyen, sabırla beni dinleyip tüm sorularıma cevap veren IBM SPSS Türkiye çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm arkadaşlarıma ve aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Kanser ağrısı, ciddi ağrıya neden olan ve hayat kalitesini etkileyen, çok boyutlu ve karmaşık bir fenomendir. Prostat kanseri dünya genelinde erkek nüfusu etkilemektedir. Mevcut tedavilerin birçok kanser hastasının hayatta kalma süresini arttırması nedeniyle metastatik kemik hastalıklarının prevalansında bir artış vardır. Özellikle, prostat kanseri diğer organlardan daha fazla kemiğe metastaz yapma eğilimindedir. Bu hastalar kemik invazyonuna ikincil olarak oluşan ağrı ile daha uzun sürelerle yaşama eğilimindedirler.

Ocak 1997 ile Aralık 2010 tarihleri arasında kanser ağrısı olan hastaların verileri Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı'nda retrospektif olarak araştırılmıştır.

Prostat kanseri teşhisi 131 hastaya konulmuştur. 15 hasta kayıp veri nedeniyle, 12 hasta kemik metastazı dışında başka organ metastazı olduğu belirlendiğinden dolayı değerlendirme dışı bırakılmıştır. Toplam 104 hasta değerlendirilme grubuna alınmıştır. Metastazı olmayan prostat kanserli hastalar Grup 1, sadece kemik metastazı olan grup ise Grup 2 olarak belirlenmiştir. Hastaların demografik verileri ve hastalıkları ile ilgili bilgileri istatistik değerlendirmeleri yapılmak üzere kaydedilmiştir.

Sonuç olarak kemik metastazı olan gruptaki hastaların hastanede daha fazla yatarak tedavi gördüğü ($p=0.000$), daha fazla invazif ağrı tedavi yöntemi uygulandığı ($p=0.000$), daha fazla bifosfonat ($p=0.034$) ve kalsitonin ($p=0.044$) kullanıldığı belirlenmiştir. Hastaneye başvuru esnasında kaydedilen VAS skoru yüksek olan hastaların hastanede yatarak tedavi görme oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p=0.000$). Kemik metastazının ağrı tedavisini zorlaştırdığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Ağrı, kemik metastazı, prostat neoplazmi

ABSTRACT

EFFECTS OF BONE METASTASIS ON TREATMENT OF PAIN IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER: A RETROSPECTIVE STUDY

Cancer pain is a multidimensional and complex phenomenon that can cause severe pain and also effects quality of life. Bone metastases represent a common cause of morbidity in patients suffering many types of cancers. Because current therapies increase survival time of many cancer patients, there is an increasing prevalence of metastatic bone disease. Especially, prostate cancer tends to metastasize to bone rather than other organs. Also, they are more likely to have more prolonged periods of pain secondary to bone invasions.

Between January 1997-December 2010, patients presented with cancer pain had been retrospectively evaluated at Firat University Medicine Faculty of Medicine Department of Anesthesiology and Reanimation, Division of Algology.

There were 131 patient diagnosed as prostate cancer, 15 patients excluded because of missed data, 12 patients had different metastases sites other than bone. A total of, 104 patients enrolled to this research. Prostate cancer patients without bone metastases were grouped as Group 1, and patients with only bone metastases were included Group 2. Patients' demographic and medical data recorded for statistical evaluation.

Patients in group 2, more hospitalized ($p=0.000$), assessed more minimal invasive pain treatment modality ($p=0.000$), used more biphosphonate ($p=0.034$) and calcitonin ($p=0.044$) than group1. It has explored that higher VAS scores at admission of hospital was associated with higher rate of hospitalization ($p=0.000$). It's concluded, bone metastases worsen pain management.

Key Words: Pain, bone metastasis, prostatic neoplasm

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Kanser Hastalıklarının Genel Değerlendirilmesi	1
1.1.1. Ağrı Hikayesi	4
1.1.2. Birincil Şikayet	5
1.1.3. Onkolojik Hikaye	5
1.1.4. Psikolojik Hikaye	5
1.1.5. Medikal Hikaye (Onkolojik Hikayeden Bağımsız)	5
1.2. Fizik Muayene	5
1.3. Bakımın Klinik Planlaması	6
1.4. Kanser Ağrısı Sendromlarının Etyolojisi ve Sınıflandırması	10
1.4.1. Ağrı Sendromları Akut Faz	10
1.4.2. Ağrı Sendromları Kronik Faz	10
1.4.3. Kanser Ağrısı Patofizyolojik Sınıflandırma	10
1.4.3.1. Nosiseptif Ağrı	10
1.4.4. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Kılavuzları	12
1.5. Kanser ağrısı tedavisinde kullanılan adjuvan ilaçlar	13
1.6. Şiddetli kanser ağrısı tedavisi için kullanılan kuvvetli opioidler	13
1.7. Kanser Ağrısı Etyolojisi ve Ağrı	14
1.8. Girişimsel Ağrı Tedavisi	14

1.8.1. İletişim	14
1.8.2. Detaylı Fizik Muayene	15
1.8.3. Girişimin Amacı	15
1.8.4. Girişimsel Teknik Kategorileri	15
1.8.5. Nörolitik Prosedürler	16
1.8.6. Kanser Ağrısı İçin Sempatetik Blokaj	18
1.8.7. İntraspinal Analjezik Uygulamaları	18
1.8.8. Kanser ağrısındaki intraspinal opioidlerin etkinliği	19
1.8.9. Nörostimulasyon	21
1.9. Palyatif Bakım	21
1.10. Prostat Kanseri	22
1.10.1. Kanser İlişkili Kemik Ağrısı	23
1.10.2. Patofizyoloji	24
1.10.3. Kemik Kanseri Olan Hastaların Değerlendirilmesi	28
1.10.3.1. Kemik Taraması	28
1.10.3.2. Bilgisayarlı Tomografi	28
1.10.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	28
1.10.4. Medikal Tedavi	29
1.10.4.1. Kortikosteroid	30
1.10.4.2. Bifosfonatlar	31
1.10.4.3. Kalsitonin	32
1.10.4.4. Adjuvan Analjezikler	33
1.10.4.5. Hormonal Terapi	34
1.10.4.6. Radyo Nükleotidler	34
1.10.5. Girişimsel Tedaviler	35
1.10.5.1. İntralezyoner Enjeksiyon	35
1.10.5.2. Perkütan Vertebroplasti / Kifoplasti	35
1.10.5.3. Rizotomi	36
1.11. Çalışmanın Amacı	36
2. GEREÇ VE YÖNTEM	37
2.1. Çalışma Protokolü	37

2.2. İstatistiksel Değerlendirme	38
3. BULGULAR	39
4. TARTIŞMA	56
5. KAYNAKLAR	64
6.ÖZGEÇMİŞ	74

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Erkeklerde prostat kanserinin yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı	2
Tablo 2. Performans Durum Skoru	3
Tablo 3. Karnovsky Performans Durum Skoru.	3
Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü üç basamaklı kanser ağrısı için üç basamaklı analjezik basamak tedavisi	12
Tablo 5. Kanser tedavisi için adjuvan ilaçlar	13
Tablo 6. Şiddetli kanser ağrısı tedavisi için kuvvetli opioidler	13
Tablo 7 Gruplar arası hasta dağılım frekansı	39
Tablo 8 Yaşlara göre hasta dağılım frekansı	40
Tablo 9 Hastanede yatarak tedavi ile gruplara göre dağılım çapraz tablosu	40
Tablo 10 Hastanede yatarak tedavi ve hasta gruplarının istatistiksel karşılaştırılması	40
Tablo 11 Girişimsel ağrı tedavisi ile hasta gruplarını gösteren çapraz tablo	41
Tablo 12 Gruplara göre girişimsel ağrı tedavisinin karşılaştırılması	41
Tablo 13 Girişimsel ağrı tedavisi uygulamaları ile WHO basamak tedavisi gruplarını gösteren çapraz tablo	41
Tablo 14 Başvuru anındaki VAS skoru ile hastanede yatarak tedavinin gösterildiği çapraz tablo	42
Tablo 15 Başvuru VAS skoru ile hastanede yatarak tedavi görmesinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi	42
Tablo 16 Bisfosfonat kullanımının gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi	43
Tablo 17 Kalsitonin kullanımının gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi	44
Tablo 18 Kortikosteroid kullanımının gruplara göre dağılımını gösteren çapraz tablo	45
Tablo 19 Kortikosteroid kullanımının gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi	45
Tablo 20 Kullanılan analjezik ilaçlar ve grupları gösteren çapraz tablo	45

Tablo 21 Kullanılan analjezik ilaçlar ile grupların istatistiksel olarak karşılaştırılması	46
Tablo 22 Lokal anestezi kullanımı ile gruplara göre dağılımını gösteren çapraz tablo	46
Tablo 23 Lokal anestezi kullanımı ile grupların istatistiksel olarak karşılaştırılması	46
Tablo 24 Antidepresan kullanımının gruplara göre dağılımını gösteren çapraz tablo	47
Tablo 25 Antidepresan kullanımının gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi	47
Tablo 26 Nöroleptik kullanımının gruplara göre dağılımını gösteren çapraz tablo	47
Tablo 27 Nöroleptik kullanımının gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi	47
Tablo 28 Benzodiazepin kullanımının gruplara göre dağılımını gösteren çapraz tablo	48
Tablo 29 Benzodiazepin kullanımının gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi	48
Tablo 30 Antikonvülzan kullanımının gruplara göre dağılımını gösteren çapraz tablo	48
Tablo 31 Antikonvülzan kullanımının gruplara göre dağılımının istatistiksel değerlendirilmesi	49
Tablo 32 WHO ağrı tedavisi basamak yönteminin kabızlığa etkisinin ağrı basamaklarına göre dağılımının çapraz tablosu	49
Tablo 33 WHO ağrı tedavisi için basamak yöntemi ile kabızlığın istatistiksel olarak karşılaştırılması	50
Tablo 34 Bulantı ve kusmanın, WHO ağrı basamak tedavisi yöntemini gruplarına dağılım çapraz tablosu	50
Tablo 35 WHO analjezi basamak tedavisinin bulantı ve kusma üzerine etkisinin istatistiksel incelemesi	50
Tablo 36 Kaşıntının WHO ağrı basamak tedavisi yöntemi tedavi gruplarına olan dağılımının çapraz tablosu	51

Tablo 37 WHO analjezi uygulaması basamak sistemi ve girişimsel ağrı tedavi yöntemlerinin kaşıntı üzerine etkilerinin istatistiksel olarak incelenmesi	51
Tablo 38 WHO ağrı tedavisi basamak yöntemi uygulanmasının sedasyon üzerine olan etkisinin gruplara dağılımının çapraz tablosu	52
Tablo 39 WHO analjezi tedavisi basamak yöntemi uygulamasının sedasyon üzerine olan etkisinin istatistiksel değerlendirilmesi	52
Tablo 40 WHO ağrı tedavisi basamak yöntemi gruplarında idrar retansiyonu dağılımının çapraz tablosu	52
Tablo 41 WHO analjezi uygulaması basamak sisteminin idrar retansiyonuna etkisinin istatistiksel olarak incelenmesi	53
Tablo 42 WHO ağrı tedavisi basamak yönteminde solunum depresyonunun dağılımının çapraz tablosu	53
Tablo 43 WHO ağrı tedavisi basamak yönteminde solunum depresyonunun istatistiksel olarak değerlendirilmesi	54
Tablo 44 Gruplara göre minimal invazif girişimsel teknik uygulamasının dağılımının çapraz tablosu	54
Tablo 45 Minimal invazif teknik uygulamalarının gruplara göre dağılımının çapraz tablosu	54
Tablo 46 ROC eğrisi kullanılarak elde edilen eğri altında kalan alan	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. WHO verilerine göre Türkiye'deki 2002 yılındaki ölümler	1
Şekil 2. Kanser ağrısı yönetiminin akış şeması	8
Şekil 3. Metastatik kanser ağrısı yönetimi akış şeması	9
Şekil 4. Hastaların gruplara göre dağılımını gösteren histogram	39
Şekil 5. Bifosfonat kullanan hastaların gruplara göre dağılımının	43
Şekil 6. Kalsitonin kullanan hastaların gruplara göre dağılımının	44
Şekil 7. Başvuru anındaki VAS skoru ile gruplar arasında elde edilen ROC eğrisi	55

KISALTMALAR LİSTESİ

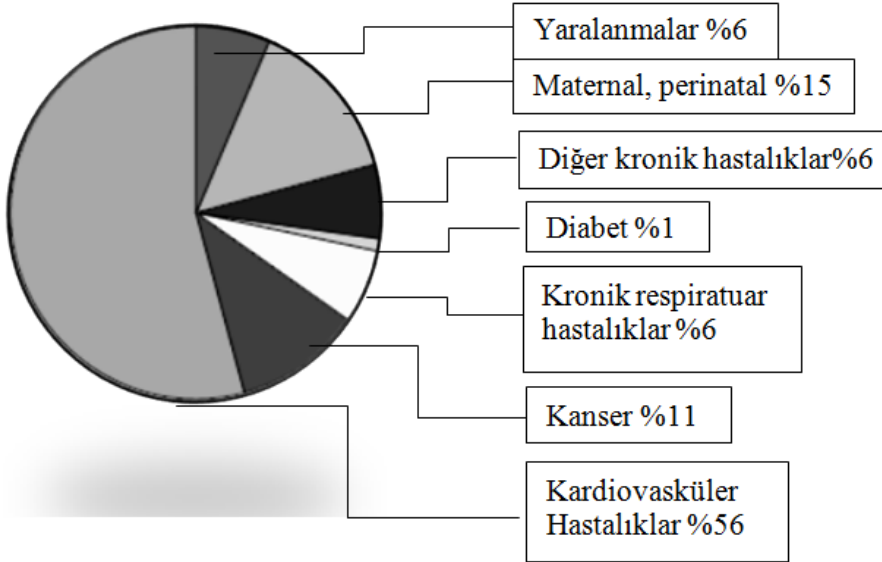
AHPCR	: Sağlık Koruma Politikası ve Araştırma Ajansı
AMG-162	: Monoklonal antijen
ASIC-3	: Asit duyarlı iyon kanalı-3
ATF-3	: Transkripsiyon aktive edici faktör-3
AUC	:Eğri altında kalan alan
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BPI	: Wisconsin Özet Ağrı Envanteri
COX	: Siklooksijenaz
CR	: Yavaş salımlı
CRPS	: Kompleks rejyonel ağrı sendromu
CT	: Bilgisayarlı Tomografi
DREZ	: Dorsal kök giriş bölgesi
DRG	: Dorsal kök gangliyonu
GABA	: Gamma aminobütirik asit
G-CSF	: Granulosit koloni-stimule edici faktör
GI	: Gastrointestinal
ICD-0	: Uluslararası Hastalık Kodları-Onkoloji
IV	: İntravenöz
LH-RH	: Lüteinizan Hormon salımını sağlayan hormon
MAC	: Monitörize anestezi bakımı
MEDD	: Morfine eşit günlük doz
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRS	: Nümerik Ağrı Skalası
NSAIDs	: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
OPG	: Osteoprotegerin
PSA	: Prostat spesifik antijen
PSS	: Periferik sinir sistemi
RFA	: Radyofrekans ablasyon
RFTC	: Radyofrekans termokoagülasyon

ROC	: Receiver's operation characteristics
SCI	: Subkutan enjeksiyon
SMP	: Sempatetik orijinli ağrı
SPSS	: Statistical Package for Social Science
SSS	: Santral sinir sistemi
TNFR	: Tümör nekrozis faktör reseptörü
TRPV 1	: Geçici reseptör potansiyel iyon kanalı 1
USD	: Amerikan doları
VAS	: Vizüel Analog Skala
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2008 yılı verilerine göre dünyada yaşayan toplam 6.737.480.000 kişiden 56.888.000 kişi 2008 yılında hayatını kaybetmiştir. Malign neoplazmlar nedeniyle hayatını kaybedenlerin sayısı 7.583.000 kişi olduğu tahmin edilmektedir. Prostat malign neoplazmı nedeniyle hayatını kaybedenlerin sayısı ise 272.223 olarak rapor edilmiştir. Doğu Akdeniz bölgesinde yaşayan toplam 580.208.000 kişiden 10.000 kişi prostat kanseri nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilirken, Avrupa bölgesinde yaşayan 889.170.000 kişiden ise 101.000 kişi prostat kanseri nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir (1). Metastatik veya ilerlemiş kanser hastalığı olan hastaların %75-%90'ı anlamlı derecede daha fazla ağrı hissettiği bildirilmiştir. Kanser teşhisi konulan hastaların yarısından fazlası kemik ağrısı çekmektedir. Kanser insidansı dünya genelinde bir önceki 10 yıl içinde %19 artmıştır. Bu artışın büyük bir bölümü gelişmekte olan ülkelerdeki artış nedeniyle olmaktadır. 2020 yılında yıllık 20 milyon kanser hastasının %70'e kadar olan bir kısmı gelişmekte olan ülkelerde oluşacağı öngörülmektedir (2).

1.1. Kanser Hastalıklarının Genel Değerlendirilmesi



Şekil 1. WHO verilerine göre Türkiye'deki 2002 yılındaki ölümler (3)

WHO verilerine göre Türkiye’de 2002 yılında toplam ölümler 437.000 iken, bunların %11’i (yaklaşık 48.000 kişi) kanser hastalıkları nedeniyle olmaktadır (Şekil 1, Tablo 1). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2010 yılı Sağlık İstatistikleri Yıllığına göre ise ICD-10 ana tanı grupları ve cinsiyete göre, neoplazmlar nedeniyle hastane ölümlerinin dağılımı kadınlarda 11.6, erkeklerde 17.4 ve ortalama 14.8 olduğu rapor edilmiştir (3, 5).

Tablo 1. Erkeklerde prostat kanserinin yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı (100.000’de dünya standart nüfusu) 2007, 2008 (3).

Yaş Grubu	Prostat Kanseri		Yaş Grubu	Prostat Kanseri	
	2007	2008		2007	2008
0-14	0	0	50-54	1.4	25.9
15-19	0	0,1	55-59	67.9	69.2
20-24	0	0	60-64	52.6	163.9
25-29	0	0	65-69	76.0	294.6
30-34	0	0	70-74	361.4	430.6
35-39	0	0,2	74-79	409.5	432.4
40-44	1.5	1.3	80-84	388.3	436.6
45-49	4.6	4.8	85+	74.6	273.9

Ağrı semptomlarının değerlendirilmesine ek olarak, ilişkili semptomlar üzerine de odaklanılmalıdır. Hastalar, genellikle yorgunluk, anksiyete, depresyon, uykuya eğilim ve bilişsel fonksiyonlarda bozulma sorunları ile karşı karşıya kalmaktadır. Belirli semptomlarda artış olması, muhtemelen sitokin seviyelerindeki değişiklikler nedeniyle oluşmaktadır ve araştırmacılar bu konu üzerine odaklanmışlardır (6-10).

Psikolojik semptomlar, hastayı derin bir şekilde etkilemektedir ve genellikle hastanın duygularının dışı vurumunda büyük bir etkisi bulunmaktadır. Bu semptomlarla beraber daha yaygın olarak hastalarda, bulantı, kusma ve baş ağrısı gibi tedavi uygulamalarının yan tesiri olarak semptomlar geliştirmektedirler. Kansere hastalarında genellikle bu semptomlarda bir artış görülmektedir. Fizyolojik iyi olma hali, fonksiyonel durum ve hayat kalitesini, derin bir şekilde etkilemektedir.

Gözlemsel olarak hizmet veren birçok ağrı kliniğinde de standardize değerlendirme yöntemi olarak kullanılmaktadır (Tablo 2, 3) (6, 8, 11-15).

Tablo 2. Performans Durum Skoru (7).

Performans Durum Skoru	
0	Tam aktif, hastalık öncesi performansını hiçbir kısıtlama olmadan sürdürüyor
1	Zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlanma fakat hafif veya sedanter işleri yürütebiliyor (hafif ev işleri, ofis çalışması)
2	Öz bakım işlerini yapabilme fakat iş yapamaz; uyanık olduğu saatler %50'nin üstü veya civarı
3	Sınırlı öz bakım yapabilme; uyanık olduğu zamanların %50'sinden fazlasını yatakta veya sandalyede geçiriyor
4	Tamamen hiçbir öz bakım işini gerçekleştiriyor
5	Ölü

Kaynak: Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Tablo 3. Karnovsky Performans Durum Skoru (7).

Karnovsky Performans Durum Skoru	
100	Normal; hiçbir şikâyet hiçbir hastalık kanıtı yok
90	Normal aktivitesini devam ettiriyor. Hastalıkla ilgili bulgu ve semptomlar az
80	Efor ile normal aktivite, hastalıkla ilgili bazı bulgu ve semptomlar var
70	Kendine bakabilir. Normal aktiviteyi devam ettiremez veya aktif iş yapamaz
60	Bazen yardıma ihtiyaç duyuyor fakat çoğu ihtiyacı kendisi karşılıyor
50	Makul düzeyde yardıma ve sıklıkla medikal bakıma ihtiyaç duyuyor
40	Özel bakım ve yardıma ihtiyaç duyuyor
30	Ciddi derecede engelli hastanede bakım endike, ölüm kaçınılmaz
20	Çok hasta hastanede yatış gerekli, aktif destekleyici tedavi zorunlu
10	Öleyazmak, fatal süreç, hızla ilerliyor
0	Ölü

Wisconsin özet ağrı envanteri ve hafızaya dayalı ağrı değerlendirme kartları, kanser ağrısının değerlendirilmesi için kabul edilmiş standart yöntemlerdir. Teksas Üniversitesi MD Anderson Kanser Merkezi, MD Anderson Ağrı Anketini (BPI)

modifiye etmiştir. Bu, konu hakkında başlangıçta ve takipte uygulanan bir değerlendirme yöntemi olarak kabul edilmiştir (6).

Etkili kanser ağrısı kontrolü için engel oluşturan konular:

1. Sağlık bakımı veren çalışanlarla ilgili bariyerler
 - a. Doktorlar tarafından yetersiz değerlendirme
 - b. Uygulayıcılar tarafından mevcut uygulanan tedavi ile ilişkili eksik bilgilendirme
 - c. Pratisyen doktorların modası geçmiş inanışları
 - i. Kanser ağrısı artmasının hastalığın ilerlemesi anlamına geldiği inancı
 - ii. Opioidlerin sadece ölen hastalara uygulandığı düşüncesi
 - iii. Hastanın ağrı şikayetlerinin geçmeyecek olmasını düşünmesi
 - d. Doktorlar tarafından opioid reçetelenmesindeki yetersizlikler
 - i. Ayırılması kontrolleri ile ilgili korkusu
 - ii. Artan reçetelenmeler
2. Hasta ve ailesi ile ilişkili bariyerler
 - a. Narkotiklere olan bağımlılığın arttığına dair korku
 - b. Doktor ile ağrı hakkında görüşmenin eksikliği
 - c. Hastaların hastalığın ilerlemesi ile ağrı oluşumu hakkında bilgilendirmeye ilgili korkuları (6, 16).

1.1.1. Ağrı Hikayesi

Yüzde hoşnutsuzluk mimikleri, dudak bükme ve vital bulgular (taşikardi) gibi objektif gözlemler hastaların değerlendirilmesinde kullanışlıdır. Fakat bu bulgular, kronik ağrısı olan hastaların çoğunda bulunmamaktadır. Ağrı değerlendirilmesi detaylı bir şekilde yapılırken, onkolojik, medikal ve psikolojik hikaye ile beraber değerlendirilmelidir.

İlk değerlendirmede, hastanın ağrısının ve hastalığı, aile tutumları ve premorbid psikolojik hikaye ile ilgili hastanın duygu ve tutumları içerecek şekilde yapılmalıdır. Değerlendirme tam fakat objektif yaklaşım ile yapılması, hasta ve ailesinde bir güven duygusu oluşturmaya, tedavi süresince güven duygusunun sağlanmasında değerli olacaktır (6, 8, 11, 13, 17,18).

Hastaların kanser ağrısı ile ilişkili tam bir değerlendirme şunları içermelidir.

1.1.2. Birincil Şikayet

Uygun triajın yapıldığından emin olunması için ana şikayeti öğrenilmelidir (barsak tıkanıklığı nedeniyle ciddi ağrısı olan bir hasta acil tedavisinin sağlanması için acil servis merkezine gönderilmesi gibi) (6, 10).

1.1.3. Onkolojik Hikaye

Ağrı probleminin içeriği hakkında bilgi elde edilmesi için, onkolojik hikaye araştırılır. Onkolojik hikaye; tanı ve hastalığın ilerleme safhasını, tedavi ve tedavi sonucu oluşan yan etkilerinde içinde bulunduğu yan etkiler ile hastalığın ilerleme durumu ve prognoz hakkında hastanın bilgilendirilmesini içerir (6, 10).

1.1.4. Psikolojik Hikaye

Psikolojik hikâye; evlilik ve ikamet edilen yer bilgilerini, çalışma hikayesi ve durumunu, eğitimsel alt yapıyı, fonksiyonel durumunu, günlük yaşam aktivitelerini, yaratıcılık aktivitelerini veya diğer önemli aktiviteleri ve geçmiş (veya şimdiki) ilaç kullanma hikayesini veya alkol kötüye kullanımını içermelidir (6, 10, 19, 20).

1.1.5. Medikal Hikaye (Onkolojik Hikayeden Bağımsız)

Bu, eşlik eden sistemik hastalığı, egzersiz intoleransını, medikasyona karşı alerjik ilaç kullanımı ve daha önceki hastalık ve cerrahiler ve aşağıdaki sistemlerin genel bir gözden geçirilmesini içermelidir.

Genel: Anoreksi, kilo kaybı, kaşeksi, yoğunluk, güçsüzlük, uykusuzluk durumları incelenmelidir.

Nörolojik: Sedasyon, konfüzyon, varsanı, baş ağrısı, motor güçsüzlük, değişken sedasyon ve inkontinans durumları incelenmelidir.

Respiratuar: Dispne, öksürük, pnömoni durumları incelenmelidir.

Gastrointestinal: Disfaji, bulantı, kusma, dehidratasyon, konstipasyon ve diare durumları incelenmelidir.

Psikolojik: İrritabilite, anksiyete, depresyon, demans, intihar düşüncesi durumları incelenmelidir.

Genitoüriner: İdrara sıkışma, idrara başlamadan önce bekleme süresinin uzaması ve hematüri durumu incelenmelidir (6).

1.2. Fizik Muayene

Fizik muayene, muayeneye odaklanmak için uygun zaman ayrılarak ve düzgün bir şekilde yapılmalıdır. Spinal vertebra ağrısı veya bilinen ya da şüphelenilen

bir metastatik hastalığı olan hastalarda, tam bir nörolojik muayene yapılması zorunludur. Eğer bilişsel bozulmadan şüphelenilirse, mini mental durum muayenesi, bozukluğun düzeyi hakkında aydınlatır ve tanı konulana kadar zaman geçmesini engeller (6, 10).

1.3. Bakımın Klinik Planlaması

Bakımın klinik planlaması, hikâyenin bütün elemanları değerlendirildikten sonra oluşturulmalıdır. Klinik tanıların formülize edilmesi, birden çok tanı koyma yöntemi için sıklıkla uygulanır. En fazla bilinen spesifik tanının kullanımı, en rahat yöntemdir. Örnek olarak, L2 kompresyon kırığı (patolojik-osteoporotik) ile beraber ciddi insidental ağrı; metastatik meme kanseri bilinen kemik metastazı; bulantı ile beraber dehidratasyon ve konstipasyon olmasıdır (21-24).

Her bir problem için planlar ve alternatifler formülize edilir. Bakım koordinasyonu, bazı vakalarda, kronik ağrı, uygulanan kanser tedavisi veya diğer tedaviler sonucu oluşmayabilir ve zamanla ilaçların oluşturduğu toksisite sonucu oluşan morbidite, yeni oluşuma katkıda bulunur.

Ağrı sendromları kronik hale geldiğinde ve beklenen iyileşme süresinden daha uzun sürmesi nedeniyle tedavi algoritmaları kanser olmayan kronik ağrı için kullanılan algoritmalara benzemeye başlamıştır. Bu, hasta popülasyonunda pek çok akıl karıştırıcı sorun oluşturabilir. Yavaşça ilerleyen kanserlerle ilişkili olarak, ağrı, uzun yıllar devam edebilir (6, 21).

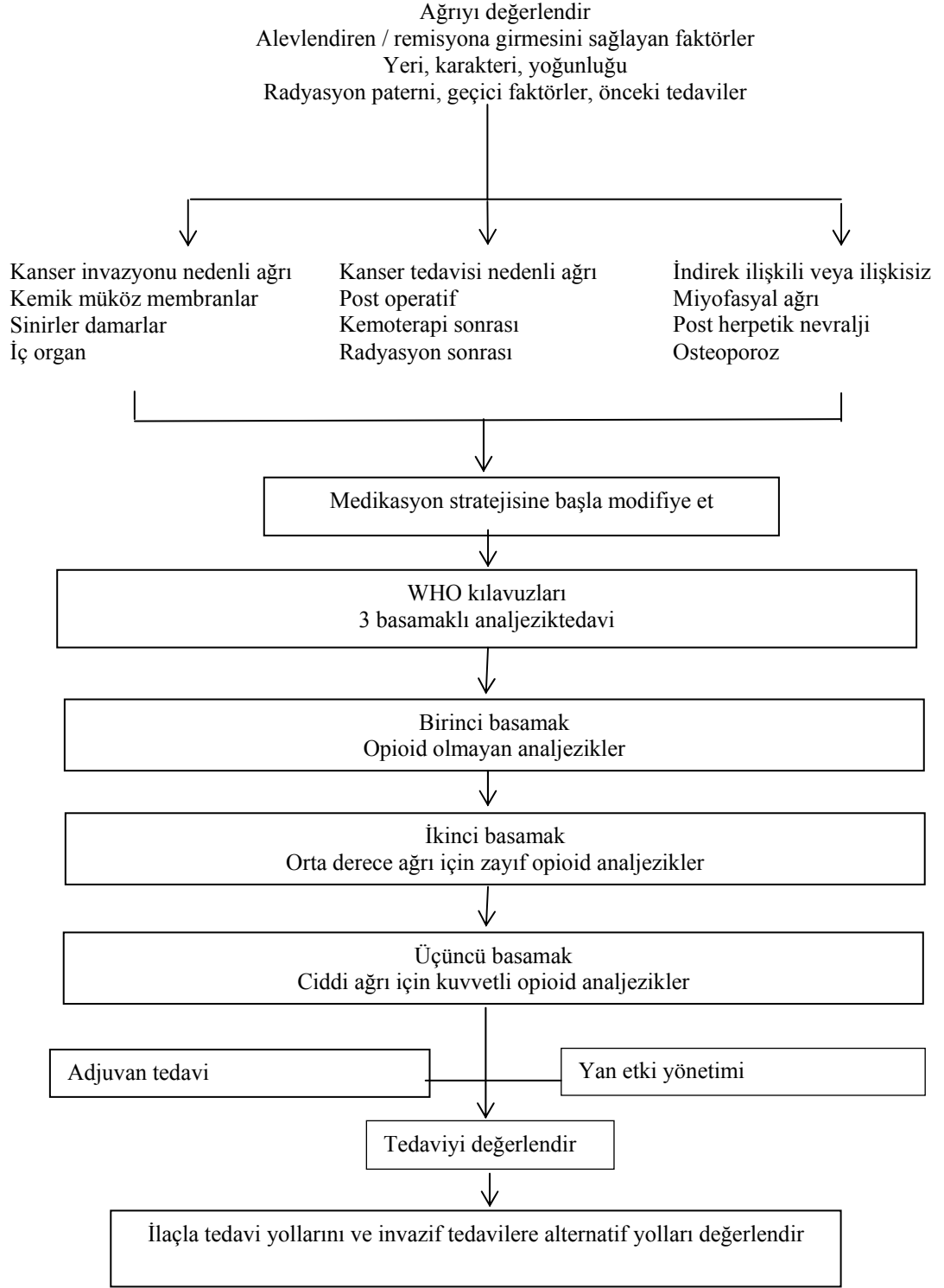
Hastaneden çıkış mülakatı, ideal olarak doktor tarafından yapılmalıdır, fakat eğitimli herhangi bir profesyonel de bu işi gerçekleştirebilir. Konu başlıkları şunları içermelidir:

- Semptomların muhtemel sebeplerinin hastaya anlaşılır şekilde açıklanmalıdır.
- Semptomların giderilmesi, yönetimsel opsiyonların ve spesifik önerilerin tartışılmasıdır.
- Yazılı açıklamalar dışında sözel ve yazılı bilgilendirmeler sağlanmalıdır.
- Medikasyonlar ağrı tedavi stratejileri, prosedürler ve ya diğer konular hakkında eğitimsel materyaller sağlanmalıdır.
- Potansiyel yan etkiler tartışılmalıdır.

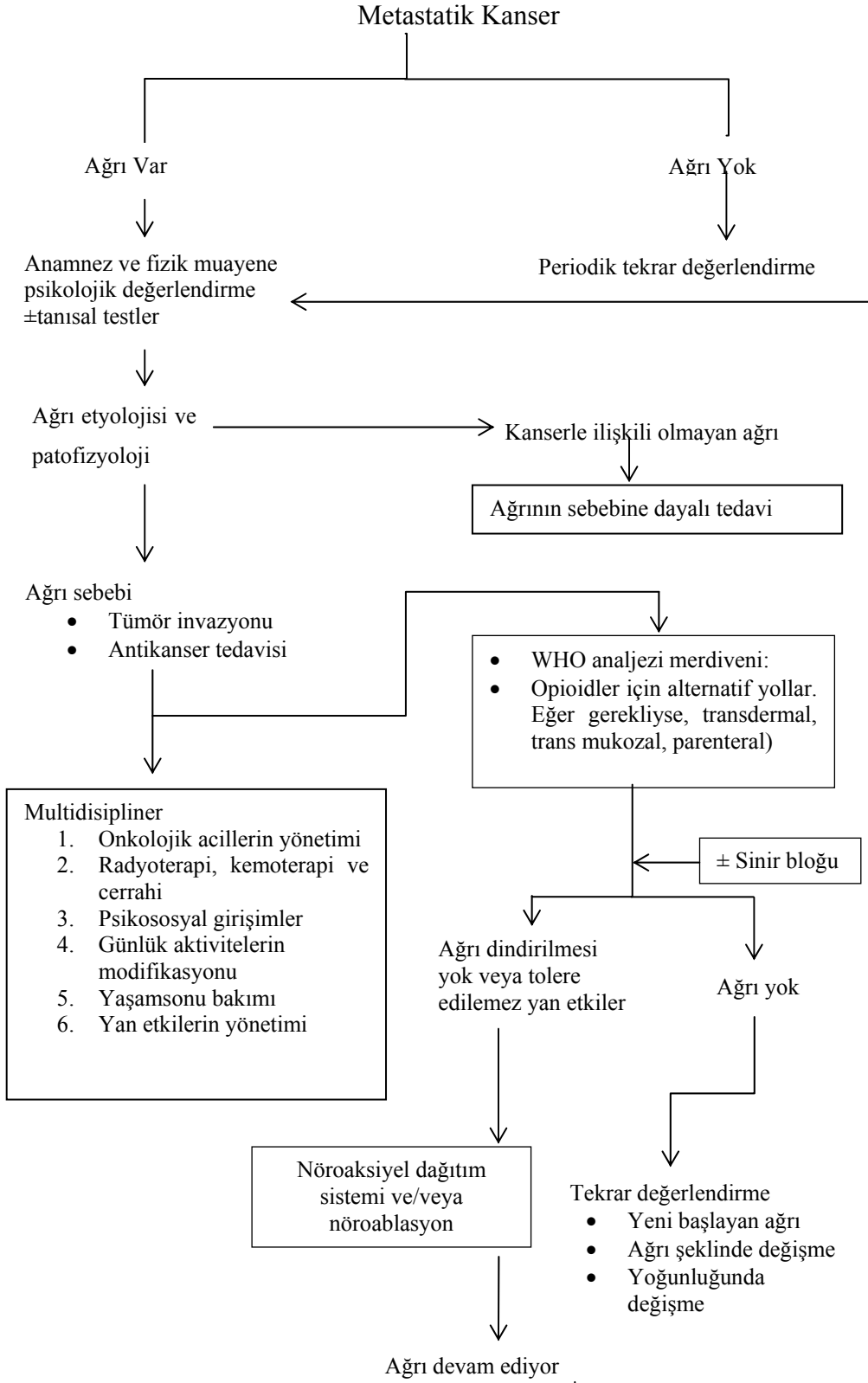
Klinik ile iletişim kurulabilmesi için hastalara iletişim bilgilerinin verilmesi, saatler sonrası iletişim kurulabilmesi için telefon numarasının hastaya verilmesi,

kanser ağrısının dinamik doğası gereği zorunludur. Sözel olarak yazdırılmış bir özet (telefon görüşmesine ek olarak) hastaya verilmeli, konsültan hekime hastanın mevcut durumu ve verilen tedavi hakkında bilgi verilmelidir (6).

Kanser Ağrısının Medikal Yönetimi



Şekil 2. Kanser ağrısı yönetiminin akış diagramı (25).



Şekil 3. Metastatik kanser ağrısı yönetimi akış diagramı (26).

1.4.Kanser Ağrısı Sendromlarının Etyolojisi ve Sınıflandırması

Kanser hastalarındaki ağrının pek çok sebebi vardır. En sık kanser ağrısı sendromları tümör ile ilişkili olanlardır, kanser ağrısı tedavisinin yönetimi ve metastatik kanser ağrısının medikal tedavisi için çeşitli akış diagramları vardır (Şekil 2, 3; 6).

1.4.1. Ağrı Sendromları Akut Faz

Akut ağrı sendromlarının büyük bir kısmı ağrıya duyarlı yapıların tümör invazyonu nedeniyle olmaktadır. İnvazyon, ağrıya duyarlı dokularda enflamasyon, ödem, asidoz ve nekrozun da içinde bulunduğu fizyolojik olaylarda bozulma meydana getirir. Daha ileri patolojik süreçler, kemik veya yumuşak dokuların invazyonunu, lenfatik veya vasküler damarların tıkanmasını, içi boş organların distansiyonu, içi dolu organların distansiyonu ve sinir sistemi yapılarının kompresyonunu içerir. Bütün bu sebepler, onkolojik çalışma esnasında tanı konulabilen tipik akut kanser ağrısı sendromlarına neden olur. Bu ağrıya benzer oluşan ağrıların çoğu tümörün başarılı tedavisi ile giderilir, bu yüzden tümör ile ilişkili ağrının dinamik doğası gereği, tekrar değerlendirme çok önemlidir (6).

1.4.2. Ağrı Sendromları Kronik Faz

Ağrının önemli bir kaynağı da kanser tedavisi ile ilişkilidir. Genellikle ağrı daha fazla kronik olarak devam eden, başlangıcı yavaş ve sürekli olan sıklıkla gecikmiş tanı ve tedavi ile seyreder. Taksanlar, platin bileşikleri, vinkristin ve analogları ve Bortezomib gibi daha yeni ajanlarında içinde bulunduğu kemoterapinin belirli tipleri, ağrılı periferik nöropatiye neden olur. Sıklıkla bu nöropati, doz bağımlı ve sıklıkla kemoterapi dozları sonrasında oluşur (6, 12, 14, 18, 21, 24, 27-31).

1.4.3. Kanser Ağrısı Patofizyolojik Sınıflandırma

Kanser ağrısının herhangi bir değerlendirilmesinde, ağrı sınıflaması anlaşılması, hem ağrının mekanizmasını, hem de tedavi girişimlerine cevabının sınırlarını belirlemek için yararlıdır. Ağrı kabaca nosiseptif ve nöropatik ağrı olarak sınıflandırılabilir, bununla beraber, birçok hastada iki mekanizmada rol oynayabilir ve bütün hastalarda psikolojik ve çevresel faktörler ağrıya katkıda bulunabilir (6, 28).

1.4.3.1. Nosiseptif Ağrı

Nosiseptif ağrı, nörolojik olmayan dokuların tutulumu veya yaralanması sonucu oluşur. Bu, semptomların bitmesiyle dozların azaltılması sonucu kendiliğinden

çözölmektedir. Bununla beraber, bazı hastalarda ağrılı nöropati kalıcı ve ciddidir ve hareket kabiliyetinde kısıtlanmaya yol açabilir. Bu, yürüme veya elin ince motor işlerinde problemlere yol açabilir. Radyasyon tedavisi miyofasyal ağrı sendromuna benzer şekilde radyasyon sonrası nonspesifik baş ve boyun ağrısının da dahil olduğu, kronik radyasyon enteriti ve proktiti, kronik radyasyon myelopatisi ve pleksopati formlarında olabilen nöral yaralanmaya sebep olur. Diğer radyasyon problemleri arasında uzun dönemde pelvik kırıklarda artma da bulunur (6, 7).

Cerrahi tedavi kronik postoperatif ağrı sendromlarına yol açabilir. Örnek olarak, post radikal mastektomi hastalarının çoğunda üst bölüm posteriorunda, aksillada ve ön göğüs duvarında, interkostal sinirde hasarlanmaya ikincil ağrı hissediler. Benzer bir şekilde, trakeotomi ve radikal boyun diseksiyonu esnasında sinir hasarı etkilenen sinirin dağılım bölgesinde hissedilen ağrıya sebep olabilir. Fantom ekstremitte ağrısı özellikle amputasyon prosedürleri sonrası, ampute edilen bölge etrafında hissedilen bölgede yanma ve kramp hissedilmesi yaygın görülür. Baş ve boyun bölgesi veya meme tümörleri nedeniyle cerrahiden önce kemoradyasyon uygulamaları, çeşitli tümörlerde kombinasyon uygulamalarının kullanımının artması, tedavi edilme oranını arttırmıştır (7, 30).

Bununla beraber, kanser ağrısını hastalar sadece sonuçta hasarlanan dokulardaki yaralanmalar noksiyöz uyarı ve noksiyöz olmayan sinyallerle çeşitli ağrı yolları boyunca iletilir. Hasta tarafından hissedilen ağrı kanser tarafından doku hasarının derecesi ile yaygın bir şekilde orantılıdır ve bu güçlü bir şekilde psikolojik ve çevresel faktörler tarafından etkilenir. Hasta tarafından hissedilen ağrı NSAID'lere cevap olarak hissedilebilir. Çünkü kanser tarafından oluşturulan doku hasarı hücre lipid membranından salınan hücresel fosfolipaz A₂, araşidonik asit (AA)'nın aktivasyonunu başlatırlar.

Siklooksijenaz (COX) enzimleri AA üzerine etki ederek tromboksan, prostoglandin ve lökotrienler gibi patent enflamatuar mediatörleri arttırlar. COX inhibitörlerinin de içinde bulunduğu nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, kanser tarafından hasarlanan bölgedeki başlangıçtaki enflamatuar cevabı zayıflatır ve böylece başlangıçtaki ağrı sinyalleri azaltılmış olur. Bu grup bileşiklerle ilişkili kardiovasküler yan tesirler hakkında çok dikkatli olunmalıdır. Opioid tedavisi de nosiseptif ağrının kontrol altına alınmasında etkilidir (31-34).

1.4.4. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Kılavuzları

Etkili ağrı kontrolünün sağlanması için engeller çok çeşitlidir. Bunun sonucu olarak klinisyenler geleneksel olarak kanser ağrısını yeterince tedavi edemezler. Bu sağlık sorununun farkına varılmasıyla, kanser ağrısının tedavisi için basamak yönteminin de içinde bulunduğu çeşitli kanser ağrısı tedavi kılavuzları geliştirmiştir (Tablo 4). Yeterli bir tedavi algoritması sunmak basit olmasına rağmen, daha dirençli kanser ilişkili ağrı tedavisinin daha güçlü/yüksek dozlarda opioidler ile tedavi edilmesi prensibi genellikle (kronik kanser dışı kronik ağrı sendromlarının opioidlerle tedavisi) bunun dışındadır (6, 31-33, 35).

Tablo 4. WHO üç basamaklı kanser ağrısı için üç basamaklı analjezik basamak tedavisi (6)

-
1. Basamak: Hafif kanser ağrısı: Nonopioid analjezik + Adjuvan medikasyon
 2. Basamak: Orta derecede kanser ağrısı: Zayıf opioidler ± Non Opioid analjezikler + Adjuvan medikasyon
 3. Basamak: Ciddi kanser ağrısı: Kuvvetli opioidler ± Opioid analjezik ± Adjuvan medikasyon.
-

1.5. Kanser ağrısı tedavisinde kullanılan adjuvan ilaçlar

Kanser ağrısı tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. Kanser tedavisi için adjuvan ilaçlar (6, 120, 36-39)

I) Anti depresanlar: Amitriptlin, Dosepine, Nortriptilin, Paroksetin, Desipramin, Venlafaksin, Duloksetin
II) Antikonvülzan: Gabapentin, Valproik asit, Karbamazepin, Klonazepam, Pregabalin, Topiramet
III) Lokal Anestezikler: Meksiletin Topikal ve sistemik (IV, SCI) Lidokain
IV) Kortikosteroidler: Deksametazon, Prednizolon, Metilprednizolon, Kortizon.
V) Ek Tedaviler:
1. Psikostimulanlar: Dekstroamfetamin, Metilfenidat
2. Gamma aminobütirik Asit (GABA) Agonistleri: Baklofen
3. Alfa agonist: Klonidin.
4. N-Metil–D-aspartat (NMDA) antagonistleri: Ketamin
5. Antiemetikler: Metoklopropamid, Ondansetron, Kortikosteroidler
6. Laksatifler gaita yumuşatıcıları: Senna ekstresi, Poli Etilen Glikol tozu.

1.6. Şiddetli kanser ağrısı tedavisi için kullanılan kuvvetli opioidler

Şiddetli kanser ağrısı tedavisinde kullanılan opioidler Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Şiddetli kanser ağrısı tedavisi için kuvvetli opioidler (6, 38).

Morfin
Oksikodon/ Oksikodon-CR
Fentanil/ yavaş salımlı Transdermal, Lokal hızlı salımlı
Hidromorfon
Metadon
Oksimorfon

Kuvvetli opioidlerle kanser ağrısının tedavisi, özellikle ilerlemiş kanser hastalarında uygulanır. Bu, kanser ağrısının tedavisinde multimodal yaklaşımın bir parçası olarak uygulanır. Bununla beraber yarar-zarar oranının müsait olduğu ve elde edilen yararların hakkındaki kanıtların kuvvetli olduğu (örneğin; çölyak pleksus

bloğu), WHO basamak tedavisi uygulamasının başarısız olması istenmeyen vakalar, girişimsel ağrı tedavisi için adaydırlar (6, 8, 19, 31, 39-47).

1.7. Kanser Ağrısı Etiyolojisi ve Ağrı

Global, multimodal bir yaklaşım, kanser ağrısının tedavisi için gereklidir. Bu uygun antineoplastik tedavi, analjezik ve adjuvan ağrı medikasyonu yönetimi, davranışsal ve psikiyatrik destek veren prosedürlerin sonunda girişimsel ağrı tedavilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Girişimsel ağrı prosedürleri, ağrı medikasyonu ihtiyacını tamamen ortadan kaldırmaz. Bu gibi prosedürlerin tedavisel amacı, ortalama analjezik ihtiyacının azaltılması, opioid ilişkili yan etkilerin en aza indirilmesi ve hayat kalitesinin artırılmasıdır (6, 16, 31, 34, 38, 44-49).

1.8. Girişimsel Ağrı Tedavisi

1.8.1. İletişim

Herhangi bir invazif ağrı prosedüründen önce doktor ile ilişkili kişilerin iletişimi zorunludur. Hastalar ilk olarak girişimsel müdahalenin riskleri ve yararları hakkında bilgilendirilmelidir. Hastanın prosedür hakkında bilgi edinmesi için soru sormasına izin verilmeli, geniş ve tatmin edici yanıtlar verilmelidir. Hastaya seçilen prosedürün muhtemel komplikasyonları ve sonuçları hakkında realist cevaplar verilmelidir (6, 8, 11, 42, 44, 50-54).

Hasta, prosedürün etkinliği, etkinliğin süresi, tam veya parsiyel bir etki edilmesi için yapılan prosedürün olasılıkları ve başarısızlığı hakkında bilgilendirilmelidir. Hastanın, girişimsel müdahalenin, ağrı kontrolü için multimodal yaklaşımın bir parçası olduğunun anlaması gerekmektedir. Kanser hastalarının, özellikle kritik derecede veya terminal dönemde olan hastaların aile üyeleri ve bakımını üstlenen kişiler sıklıkla karar verme sürecine katılmaktadırlar (6, 8, 11, 51, 53).

Aile desteği, hastanın kanser hastalığı ve girişimsel müdahalelerle duygusal olarak başa çıkması için destek olmaktadır. Hasta gibi aile de prosedürler hakkında eğitilmeli ve gerçekçi beklentiler içinde olmalıdır. Bakım takımının diğer profesyonel üyeleri ile efektif iletişim içinde olmaları da önemlidir. Buna hastanın onkoloğu, primer bakım sağlayıcıları ve bütün ilişkili konsültan hekimler de dahildir. Kanser tedavisi multidisipliner bir çabadır. Girişimsel prosedür, ortalama kanser tedavisi ile beraberce planlanmalıdır. Örneğin, kanser hastasında kemoterapi aldıktan sonra,

trombositopeni gelişebilir. Bu gibi vakalarda, girişimsel müdahaleler, kemoindiksiyondan önce veya takibinde, hastanın trombosit sayısı normal hale geldiği zaman yapılmalıdır. Hastanın bakım ekibinin diğer üyeleri, girişimsel müdahale hakkında bilgilendirilmeli ve herhangi bir bilgi veya katkıda bulunmaları hakkında söz sahibi olmaları için bir şans verilmelidir (6, 27, 28, 51, 52, 54-56).

1.8.2. Detaylı Fizik Muayene

Prosedür öncesi hastanın fiziksel muayeneden geçirilmesi de kritik öneme sahiptir. Buna, tam bir nörolojik bir muayene eklenmelidir. Ağrı kontrolü için girişimsel müdahaleler, sinirler ve SSS yapıları gibi hassas dokulara müdahaleyi içerir (6, 53, 56).

1.8.3. Girişimin Amacı

Nosisepsiyonla ilişkili ağrı yollarının tahrip edilmesi veya değiştirilmesidir. Periferik sinirlerin nörolizi gibi girişimsel prosedürler sadece ağrı iletimini engellemez aynı zamanda duysal ve motor innervasyonu da engeller. Sonuç olarak prosedürden önce veya sonra tam ve doğru bir fiziki muayenenin özellikle ağrı ve nörolojik değişiklikleri içerecek şekilde yapılarak kayıt edilmesi önemlidir. Duysal ve motor blokaj gibi değişikliklerin prosedür sonrası yakından monitörize edilir (6, 42, 44-57).

1.8.4. Girişimsel Teknik Kategorileri

Girişimsel müdahaleler 3 grupta incelenir; nörolitik teknikler, nöromodülatuar teknikler ve cerrahi teknikler. Nörolitik veya nöroablatif teknikler, ağrı sinyallerinin oluştuğu veya iletildiği sinirsel yapıların destrüksiyonunun hedeflendiği prosedürlerdir. Nörolitik lezyonlar çeşitli ajanlar kullanılarak yapılabilir. Lizis, kimyasallar (gliserol, alkol veya fenol), ısı (radyofrekans koagülasyon) veya soğuk (kriyoterapi) ile yapılır (42, 44, 45, 57, 58).

Nöromodülatuar teknikler, Wall ve Melzack'ın kapı kontrol teorisinden köken alır, böyle kesin bir kapının olmamasına rağmen bu konsept beyine doğru afferent bütün iletilerin, iletilirken nasıl aşırı şekilde değişim gösterdiğini doğru bir şekilde açıklamaktadır (6). Tüm bu değişim noktaları, ağrı tedavisi tartışılırken tedavi hedefleri haline gelmektedir. Nöromodülatif teknikler, perine ve üretral bölgelere rejyonel olarak infüzyon ve SSS veya periferik sinir sisteminin elektriksel stimülasyonunu içerir. Cerrahi teknikler, girişimsel ağrı tekniklerinin minimal invazif

perkütan vertebroplastisi'den kordotomi, dorsal kök giriş bölgesi (DREZ) lezyon oluşturma yöntemi, talamotomi, singulotomi, hipofizektomi ve trigeminal traktominin de içinde bulunduğu invazif nörocerrahi destrüktif tekniklere kadar değişen şekilde diğer bir sınıfı oluşturur. Bu prosedürlerin çoğu monitörize anestezi bakım (MAC) sağlandıktan sonra, sterotaktik olarak ve floroskopik veya bilgisayarlı tomografi (CT) kılavuzluğunda yapılır. Nörodestrüktif nörocerrahi teknikler, derin beyin ve motor korteks stimülasyonundan oluşur. Bu ikisi de deneyseldir (6, 42, 44, 45, 56-58).

1.8.5. Nörolitik Prosedürler

Yüzyılı aşkın bir süredir birçok kimyasal ve fiziksel ablatif teknikler nöral yollar boyunca ağrı sinyallerinin iletiminin engellenmesi amacıyla geliştirilmiştir (6). Kimyasal nöroliz, alkol (%50-10), fenol (%5-%15) ve gliserol (%100) kullanılarak oluşturulur. Bu ajanlar sinir hasarı oluşturarak sinir hücrelerinin distal kısmına doğru dejenerasyon oluşturarak litik lezyonlar (Wallerian dejenerasyon) oluştururlar (6). Ağrının sinir hücresi seviyesinde kesintiye uğraması nosiseptif blok oluşturur. Bununla beraber, Wallerian dejenerasyon sonrası sinir aksonu 3 ay içinde rejenere olabilir. Böylelikle, kimyasal nörolitik prosedürler 3-6 ay boyunca süren nosisepsiyonda geçici bir blok oluştururlar. Geçmişte alkol klasik olarak nöroliz için kullanılmıştır. Birçok klinisyen periferal nöroliz için alkolden daha az toksik olan fenolü kullanılmaktadır (42-45, 53, 59).

Alkol %100 konsantrasyona kadar kullanılabilir. Bu, bütün sinirlerin çevre yumuşak dokularla beraber selektif olmayan bir şekilde tahrip olmasına neden olur. Alkol kanda hızla çözünür ve serebrospinal sıvıya göre hipobariktir. Eğer bir boşluğa enjekte edilirse yerçekiminin aksi yönde yukarı çıkar ve enjekte edilen bölgeden daha uzak bölgelere doğru yayılır. Özellikle yağlı dokularca alınıp ve sinir aksonundaki proteinleri presipite ederek sinirleri tahrip etmesi sonucu Wallerian dejenerasyona neden olur. Bu lezyon hem kullanılan alkolün hacmi, hem de konsantrasyonu ile ilişkilidir. Diğer tekniklere göre alkol enjeksiyonu nöritle ilişkili olarak daha yüksek risk oluşturur. Hastalar alkol enjeksiyonunun başlangıcından itibaren yoğun bir yanma ağrısı da hissederler (6). Bununla beraber intratekal enjeksiyon sonrası, hastalar çok sıcak bir yanma hissederler. Fenol, günümüzde daha yaygın kullanılmaktadır ve ablasyon sonrası nörit ile daha az ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nörolitik potansiyel olarak %5 fenol, %40 konsantrasyondaki alkole eşittir. Fenol alkolden daha az

miktardaki suda çözünür ve böylece enjeksiyon bölgesinde daha fazla konsantrasyonda bulunur (6). Aksona diffüze olarak proteinleri denatüre ederek, Wallerian dejenerasyonuna neden olur. Birçok klinisyen fenolü tercih eder, çünkü fenolün dansitesi daha az ve nöral blokajının süresi fenol ile daha kısadır ve böylece daha geniş bir güvenlik marjini sağlanır. Gliserol daha az olarak periferik nöral blokajda kullanılır (6). Genellikle trigeminal nevrilijinin tedavisinde kullanılır. Trigeminal sisterna'ya (Meckel'in mağarası) gliserol enjeksiyonu, trigeminal nevrilijinin tedavisinde kullanımının etkinliği yüksektir (6, 27, 42, 44, 45, 56, 58).

Amonyum tuzu bileşikler, hipertonic ve hipotonik salin solüsyonları gibi diğer nörolitik kimyasallar çeşitli nedenlerle kullanılmaktadır. Radyofrekans termokongülasyon (RFTC) veya radyofrekans ablasyon (RFA) fiziksel nöroseptif blok oluşturmak için kullanılmaktadır. Kimyasal nörolitiklerin tersine, radyofrekans ısınma ile lezyon oluşturulur ve lezyonun boyutu probun ısı ve uygulamanın süresi ile kontrol edilir (42, 44, 58).

Bazı çalışmalar radyofrekans ablasyonun kimyasal nörolitik teknikler ile karşılaştırıldığında daha uzun süre blok oluşturduğunu göstermişlerdir (6). Kriyoterapi de nörolitik lezyon oluşturmak için kullanılabilir. Sinire aşırı derecede soğuk uygulanması uzun süreli sinir blokajı oluşturur. İntraoperatif interkostal sinirlerin kriyonevrolizi torakotomi sonrası ağrı kontrolü için iyi bir etkinliğe sahip olduğu rapor edilmiştir. Kriyoablasyonun geniş bölgelere uygulanması için büyük boyutlu probalar (14 Gauge) ve karmaşık ekipman gerektiren sıkıştırılmış nitrojen kaynağına gereksinim vardır ve daha önce bahsedilen tekniklere göre etki süresi daha kısadır (42, 44, 58).

Kimyasal nöroliz, radyofrekans ablasyon ve kriyonevroliz tekniklerinin uygulanması için hasta seçimi istenilen sonucun elde edilmesi için son derece önemlidir. Birçok vakada, hastaların hayatta kalım süresinin azalmış olması ile birlikte ilerlemiş ve ilerlemeye devam eden kanser hastalığının olması gerekmektedir (6-12 ay). Aşırı, şiddetli, ısrarcı ve konservatif tedaviye dirençli olan ve nöral blokajın kabul edilebilir olduğu vakalarda uygulanır (göğüs duvarı cerrahisi ve opioid ihtiyacında azalma) ve opioid ile ilişkiler yan etkilerde azalma kaydedilmelidir (6, 33, 42, 43, 55-61).

1.8.6. Kanser Ağrısı İçin Sempatetik Blokaj

Sempatik olarak innerve edilen organların kanser dokusu ile tutulumu nedeniyle visseral ağrı artış gösterir. İç organların innervasyonu en iyi “visseral nosiseptif afferentler” ile açıklanır, çünkü böyle lifler dorsal kök gangliyonlarının anatomik rotası üzerine sempatetik pleksusu ve gangliyonları kullanan liflerden oluşur. Bu organların ağrısı, organ duvarı ve iç organlarının anormal distansiyonu ile mezenterik damarlarda basınç artışı, torsiyon ve iskemi ile meydana gelebilir. Böyle iç organ ağrısı genellikle hepatik metastaz, intestinal kanal tümörleri ve pankreatik kanser gibi gastrointestinal kanserlerde sıklıkla görülür (6, 7, 9, 17, 27, 33, 43-45, 53, 57, 58).

Sempatetik olarak oluşan ağrı (SMP), nöropatik ağrı probleminin bir parçası olabilir (en sıklıkla kompleks rejyonel ağrı sendromu veya CRPS). Bu, brakial veya lumbosakral pleksopatilerde olduğu gibi sinir dokusuna direkt bir travma olduğunda meydana gelir. Bununla beraber, nörolojik hastalık veya tanı konulmama durumlarında, bilateral veya yaygın olan ağrı nedeniyle geniş alanlara uygulanması gerektiğinde uygulamada çeşitli güçlükler oluşur. Klorokresol, soğuk veya hipertonic salin ve amonyum tuzları kullanılmasına rağmen, konsantre alkol veya fenol solüsyonlarının kullanımı tercih edilmektedir (45, 53, 58).

Bu ajanların nörolitik etkileri selektif olmadığı için hastalar motor güçsüzlük ve inkontinans gelişebileceği hakkında uyarılmalıdırlar. Bu riskler, dikkatli hasta seçimi, hastaya dikkatli pozisyon verilmesi ile hiperbarik hipobarik solüsyonların beraberce kullanılması ve protokole sıkı bir şekilde riayet edilmesi ile (tamamen elimine edilmemesine rağmen) azaltılabilir (6, 9, 32-34,41-44, 48, 49).

1.8.7. İntraspinal Analjezik Uygulamaları

İntraspinal analjezi uygulaması yapılması düşünüldüğü zaman, ilk önce intratekal bir deneme yapılmalıdır. Bu deneme ile intraspinal medikasyonun yan etkilerinin ve etkinliğinin, ağrı kontrolünün geliştirilmesi, fonksiyonel durumun seviyesi ve ortalama hayat kalitesine olan etkileri değerlendirilir. Çeşitli yaklaşımlar savunulmasına rağmen nöroaksiyel uygulamalar için bir standart yoktur (39, 43-45, 47, 52).

Eksternal pompa sistemli kateter takılacak hastalara intratekal deneme yapılmamaktadır. Çünkü deneme prosedürü ve kateter implantasyon prosedürü

benzerdir. İntratekal kateter pompa implantasyonu yerleştirilmesi düşünüldüğünde, birçok vakada tek doz bir subaraknoid mesafeye opioid veya opioid ile beraber lokal anestezi enjeksiyonu yapılmaktadır (6).

Eğer analjezi uygunsa veya hasta daha önce insidental ağrı sendromuna sahip ise, tünelli intratekal kateter uygulaması opioid/lokal anestezi veya opioid/klonidin kombinasyonu ile yapılır. Lokal anestezi kombinasyon tedavisine ihtiyaç olduğu düşüncesine karşıt fikirler de mevcuttur. İntratekal kateter uygulamasının, pompa implantasyonu ile doğru opioid ve lokal anestezi karışımının ayarlanması yoluyla uygulanabileceğini savunan fikirler de vardır (6, 36, 43-45, 47, 52).

Başarılı intraspinal opioid uygulamaları için kriterler, ağrı skorlarındaki efektif göstergelerdeki belirgin azalma, fonksiyonel durumdaki artış, opioid ihtiyacında azalma ve yan etkilerin azalmasıdır (6, 39).

1.8.8. Kanser ağrısındaki intraspinal opioidlerin etkinliği

Opioidlerin intratekal dağılımıyla, durdurulamayan ağrısı olan kanser hastalarının ağrı seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda, ciddi kanser ağrısı tedavisi yönetiminde, intratekal etkinliğin gösterildiği çalışmalar vardır (5). MD Anderson'nun yayınlanan sonuçlarında 87 hastanın 4'ünde intraspinal analjezi kullanımı rapor edilmiş ve daha önce bahsedilen algoritma kullanılarak 107 hasta değerlendirilmiştir. Ağrı kontrolünün sağlanması için 8 haftalık retrospektif bir gözden geçirmede ağrı kontrolünün iyileştiği, ara opioid alımının, baş dönmesi ve bilinç bulanıklığının azaldığı rapor edilmiştir (6).

Epidural veya intratekal yolla intraspinal analjezi uygulanması, şiddetli ağrısı olan hastaların oranında (ağrı skoru 7, 10 NRS üzerinden) %86'dan %17'ye anlamlı bir azalma oluşmuştur. Hastaların nümerik ağrı skorunda $7,9 \pm 1,6$ 'dan $3,1 \pm 2,3$ 'e ($p < 0,001$) anlamlı bir azalma olmuştur. Oral opioid alımını 588 mg/gün morfine eş günlük doz (MEDD)'den 294 mg/gün'de düşmüştür ($p < 0,001$). Hastaların bildirdiği baş dönmesi ve bilinç bulanıklığı (0-10) da sırasıyla $2 \pm 3,0$ ve $5,4 \pm 3,4$ 'den $3,2 \pm 3,0$ ve $3,1 \pm 3,0$ 'a düşmüştür ($p < 0,001$). Prospektif randomize, çok merkezli bir çalışmada dirençli ağrısı olan kanser hastalarında implante intratekal ilaç verilmesi sisteminde ağrı kontrolünü iyileştirdiği yan etkileri azalttığı ve hayatta kalım süresini arttırdığı kaydedilmiştir. Çalışmanın başlangıcında, bütün hastaların ($n=202$) vizüel analog ağrı skorları 0-10 skalasında 5 veya daha yüksek ağrıları olduğunu gösterilmesiyle de

belirtildiği gibi dindirilmemiş ağrıları olduğu rapor edilmiştir. Hastalar 1994 Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) kanser ağrısı dindirme kılavuzunda veya gelişmiş medikal yönetimlerin tek başına kullanıldığı yöntemlerden birinde ya morfin ile ya da intratekal ve gelişmiş medikal yöntemler kullanılarak tedavi edilmişlerdir. Takriben 4 haftada, 71 hastadan 60'ında (%84,5) intratekal uygulama kolunda, VAS skorunda %20 veya daha fazla azalma veya toksisitede %20 veya daha fazla azalma gibi klinik başarılar sağlanmıştır. Bunun tersi olarak, medikal yönetim kolunda sadece 72 hastadan 51'inde (%70,8)'inde klinik başarı sağlanmıştır. Ortalama toksisite oranı intratekal uygulama ve gelişmiş medikal tedavi kolunda sadece sırasıyla sadece %59 ve %17 olduğu gösterilmiştir (6).

İntratekal grupta bitkinlik ve şuur seviyelerinde anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0,05$). Bunlara ek olarak, 6 aylık sağ kalımda, intratekal tedavi grubu ile sadece medikal tedavi uygulanan grupla karşılaştırıldığında bitkinlik ve şuur seviyelerinde hafif bir artış olmuştur (%53,9'a karşı %37,2 $p=0,06$) (6).

Üçüncü bir çalışmada da, Rauck ve ark. (6) prospektif açık uçlu çalışmada epizodik veya ağrı alevlenmesinde intratekal ilaç sistemlerini değerlendirmişlerdir.

Bu çalışmada, dirençli kanser ağrısı ve kontrol edilemeyen yan etkilerin olduğu 119 kanser hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ağrısı implante edilebilen hasta kontrollü sistem ile dindirilmeye çalışılırsa daha iyi bir analjezi etkinliği elde edilebileceği gösterilmiştir. Böyle bir sistem hastaların ihtiyaç halinde bolus dozunda morfin sülfat uygulanmasına izin veren bir sistemdir (6).

Sonuçlar ortalama nümerik analog ağrı skorlarının 1. ayda 6,0'dan 4,2'ye anlamlı bir şekilde düştüğünü göstermiştir ($p<0,01$, $n=99$) ve 7. ayda ($p<0,01$, $n=14$) ve 13. ayda ($p<0,05$, $n=10$) azalmaya devam etmiştir. Buna ek olarak, sistemik opioidlerin MEDD kullanımı çalışma boyunca azalmıştır ($p<0,01$). Ortalama başarı sayısal ağrı skoru, sistemik opioid kullanımı veya opioid yan etkilerinin ciddiyeti hastaların %83'ünde ve 4 ayda %90'ında olduğu rapor edilmiştir. Açık bir şekilde, bu üç veya daha fazla sayıdaki çalışma, intraspinal opioidlerin ve analjeziklerin, kanser ağrısının kontrolünde, opioid ilişkili toksisitenin azaltılmasında ve hatta hayatta kalma sonuçlarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (6). İntraspinal analjezik tedavi, kontrolü zor dirençli ağrısı olan kanser hastalarında etkili bir ağrı kontrol modudur (6).

1.8.9. Nörostimulasyon

Kanser hastaları daha uzun yaşamaya başladıkları için, bu hastalardan bazılarında kanser nedeniyle tedavi sonucunda ve diğer sebepler nedeniyle nöropatik ağrı oluşur. Ana hedefler periferik sinirler, spinal kord ve beyindir. Beyin stimülasyonu tekniği hala düşünce aşamasındadır. Fakat bir teknik diğerlerinden ayrılmaktadır; motor korteks stimülasyonu, CRPS gibi çok şiddetli durdurulamayan ağrılar için ümit verici bir opsiyon olarak düşünülmektedir. Bu bölümde tarif edilen diğer metotlar spinal ilaç uygulaması ve sistemik multimodal analjezi uygulamasının gelişmiş şekilde kullanılması sonucunda, günümüzde, daha invazif nörodestrüktif teknikler ve daha az olarak ek opsiyonlar, klinik olarak kıymetli olmaya devam etmektedir (45).

Perkütan kordotomi, kaudat nükleusun ve trigeminal sinirin inen yollarının perkütan traktotomisi, perkütan punktat arka hat myelotomi, pituitar ablyasyon ve avulsiyonları için dorsal kök giriş bölgesi (DREZ) lezyon oluşturma yöntemleri bu teknikler arasında sayılabilir (6, 45).

1.9. Palyatif Bakım

Palyatif bakım terminal dönemlerdeki hastaların tamamlayıcı bakımı olarak belirlenmelidir.

Ortalama onkolojik bakım, palyatif tedavi modunda daha fazla bakım eforu harcanmaktadır. Birçok hastaya anlamlı, hayatı uzatıcı ve hayat kalitesini artırıcı çok palyatif tedavi olmaktadır. Kemoterapi, ışın tedavisi, tümör ablatif prosedürler, cerrahi ve girişimsel yöntemler bu tedaviler arasındadır. İlerlemiş kanser hastalığı olan hastalarda efektif palyasyon, daima tam bir değerlendirme ve agresif farmakolojik yönetimle başlar. Kanser zarar oranı kabul edilebilir ve daha fazla koruyucu terapilerin başarısız olduğu bazı hastalarda, girişimsel ağrı teknikleri yararlı, hatta son derecede yararlı olabilir (8, 11, 55, 56, 61).

Semptomların kanıtlanması en son noktadır. Hastanın bakımındaki hedeflerin ve hastanın istekleri doğrultusunda tedavi planının ayarlanması için hastayla açık ve samimi bir görüşme, kritik bir noktadır. Hastanın ortalama iyilik durumu hali, direkt olarak bakım verenlerin hayat kalitesini etkilemektedir. Hastanın umutlarının söndürülmemesi için dikkatli olurken, hastaya ve hasta yakınlarına dikkatli bir şekilde bilgi verilmelidir (6, 11, 55, 56, 61-63).

1.10. Prostat Kanseri

Prostat adenokarsinomu lokal olarak yayılabilir. Seminal kese, mesane veya çevre dokulara direkt olarak veya uzak bölgelere invazyon yapılabilir. Uzak metastazlar başlangıçta lenfatik yayılım veya hematogen disseminasyonla, genellikle kemiklere olur (64).

Prostat kanseri (sadece adenokarsinom) için genellikle Gleason sistemi kullanılır. Prostat kanserleri glanduler paternde ve farklılaşmanın derecesine (grade) göre 5 dereceye (1-5) ayrılır. Gleason skoru en sık görülen derece ile (primer derece) en sık ikinci görülen derece (ikincil derece)'in toplanması ile elde edilir (örn: 3+4=7). Bu skor tek Gleason (sistemi) derecesinden daha iyi bir prognoz göstermektedir. Bu gleason sistemi biopsi ve cerrahi örneklerle uygulanabilir. Fakat yapısal bilgilerin eksik olduğu iğne biopsilerinde uygulanmaz (64).

Serum prostat spesifik antijen (PSA), dijital rektal muayene ve transrektal ultrasonografi, gibi üç majör kanser tanısı için yapılan tanısal yöntem ile kanser taraması yapılır. PSA, organ spesifik bir glikoproteindir ve prostattaki duktal hücrelerinden sorumludur. PSA'nın en önemli sınırlayıcıları benign prostat hiperplazisi veya prostatit nedeniyle olur. Çünkü bu protein, kanser spesifik değildir. Eğer kanser prostata sınırlıysa 5 yıllık sağ kalım %80 civarındadır ve kemik metastazı olanlarda %25 civarındadır (64).

Prostat kanseri için ileri tedavi seçenekleri arasında androjen ablasyonu, cerrahi (bilateral orşiektomi) ile veya medikal olarak (LH-RH analogları ile) kastrasyon yapılması efektiftir. Fakat %80-85 vakada küratif değildir. Hormon tedavisinden sonra hastalığın ilerlemesinden sonra ikinci sıra tedavisi olan hormon terapisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Hormon tedavisine cevapsız prostat kanserlerinde kemoterapinin rolü iyi tanımlanmıştır.

Taksanlar ve Estramustin kombinasyonu kemoterapisinin klinik sonuçları test edilmiştir. Klinik başarı Paklitaksel için % 33 ila % 46 (ortalama % 43) ve Dokataksel için % 17 ila % 50 arasındadır (% 32 ortalama). Metastatik hastalıklarda radyoterapinin rolü, sistemik tedaviye rağmen düzelmeyen izole semptomlara müdahale etmektir (64).

Prostat kanserinin kemikli dokulara yayılmaya meyilli olmasından dolayı metastatik hastalığı olan hastaların büyük bir çoğunluğunda kemik ağrısı mevcuttur.

Prostat kanseri nadiren vital organlara yayılır ve hastalık yavaşça ilerleme eğilimindedir. Spinal kord kompresyonunun ve üretral obstrüksiyonun tek istisnası retroperitoneal lenf nodu metastazına sekonder olarak gelişmesidir. Prostat bezindeki tümör lokal olarak rektal, üretral ve penil ağrıya sebebiyet vermesi, prostat dokusunun enflamasyonu ve genişlemesiyle ve bel ve alt ekstremiteler ve abdominal ağrı, tümörün pelviste yayılması sonucu oluşur. Distal kemik ağrısı uzun kemikler, vertebra ve kafatası ile ilişkili olan nörolojik disfonksiyon ile ilişkilidir (17, 33, 49, 53, 64-67).

Prostatın rejyonel lenf nodları, ana iliak arterin bifurkasyonu altında, pelvik nodların olduğu gerçek pelviste bulunan lenf nodlarıdır, uzak lenf nodları, gerçek pelvisin dış tarafında bulunur. Bunlar, aortik, (paraortik, periortik, lumbar), ana iliak, inguinal superfisyal femoral, inguinal, supraklavikular, servikal, skalen ve retroperitoneal lenf nodlarıdır. Klinik sendromlar, kemik tutulumunun olduğu bölgeye, kırıklara ikincil olarak mekanik instabilitenin bulunmasına ve yakında bulunan nörolojik yapılara olan tümör infiltrasyonu sonucu oluşan nörolojik disfonksiyona bağlı olarak oluşur. Kalça ve pelvisteki kemik metastazları hareketle, özellikle ağırlık kaldırma ile artan hareketlerle sıklıkla meydana gelir (33, 49, 64, 66).

Pelvisten sakruma doğru lokal tümör invazyonu perineal ağrı sendromunu oluşturur. Bu sendromu olan hastalar oturma veya yüz üstü yatma gibi hareketler nedeniyle lokal veya perirektal ağrıdan şikayet ederler. Mesanenin ve bağırsakların parasempatik sakral innervasyonunun disfonksiyonu bu sendromun erken evrelerinde inkontinansa neden olur. Prostattan diğer pelvis ve abdominal yapılara tümörün lokal yayılımı sıklıkla visseral ve nöropatik ağrı oluşturur. Tümörün lumbosakral pleksusa invazyonu da oluşabilir (34, 49, 64, 66).

1.10.1. Kansere İlişkili Kemik Ağrısı

Kanser nedeniyle kemik ağrısı primer kemik tümörleri ve sıklıkla kemiklere metastaz yapan malign hastalıklar nedeniyle oluşmaktadır. Metastatik kemik ağrısı en sık olarak meme, prostat ve akciğer kanserleri nedeniyle oluşur. Kemik tutulumu yapan diğer malignansiler; renal hücreli karsinom, tiroid kanseri, lenfoma ve multiple myelomdur (17, 33, 63, 67-69).

Bu malignansiler ne kadar uzun süre persiste ederlerse, o kadar fazla ihtimalle kemik metastazı yaparlar. Bu malignansilerin çoğunda halen uygulanan terapiler hayatta kalımı artırdığı için metastatik kemik hastalığı prevalansında bir artış

bulunmaktadır. Özellikle, prostat kanseri diğer organlardan ziyade kemik tutulumu yapmaya eğilimli olduğu için, prostat kanseri olan hastalar diğer metastatik hastalığı olan hastalara göre daha uzun süre hayatta kalma eğilimindedirler ve kemik invazyonlarına sekonder kemik ağrılarında daha uzun süre maruz kalmaktadırlar (56, 65, 66).

Bütün kemik metastazları arasında vertebral tutulum en sıklıkla olmaktadır. İnsidans oranları %30 ila %70 arasında değişmektedir. Vertebra veya metastatik hastalığı olan çoğu hasta bel ağrısından yakınır. Kemik metastazları, hem kemik yoğunluğu hem de mukavemetini tehdit eder. Vertebrada, bu sıklıkla yaşlılarda patolojik fraktür riskinin artmasına neden olur. Vertebra korpus tutulumu olan kanser hastalarının %8 ila %30'u kompresyon kırıklarına maruz kalırlar. Birçok vakada patolojik kırık etyolojisindeki bağımsız faktör olan başlangıçtaki travmatik bir olay olmadan bu kırıklar oluşmaktadır (17, 33, 49, 62, 64, 67, 69).

Patolojik fraktürlere neden olan diğer faktörler steroid ve malnutrisyonun indüklediği osteoporoz, inaktivitenin sonucu olarak kemik mineral kaybı, radyasyon terapisine sekonder kemik destruksyonudur. Vertebral faktörün komplikasyonları arasında etkilenen vertebra cisimlerindeki yük dağılımının yeni vertebra kırıkları oluşturması inaktivite ve ağrı nedeniyle immobilizasyon nedeniyle embolik fenomen riskinde artış, kifoz nedeniyle vital kapasitede kısıtlanmayla oluşan ateletaziye predispozisyon ve erken doyma nedeniyle anoreksidir. Bu nedenle, bir veya daha fazla tümör ilişkili kompresyon faktörü, hastaların hayat süresinde önemli derecede azaltır (6, 8, 17, 31, 33, 49, 51, 53, 55, 56, 61, 64).

1.10.2. Patofizyoloji

On yıldan uzun bir süredir yapılan araştırmalarda, kemik tümörünün büyümesi için kemik remodelizasyonu oluşturması ve kemik ağrısı yönünden, hayvan modelleri ile insan kemik metastaz ağrısı arasında birçok özellik korelasyon göstermektedir. Mürin sarkom hücrelerinin femurun intrameduller boşluğuna enjekte edilmesi, mekanik olarak hareketle ilişkili ağrı davranışı gibi olduğu gösterilmiştir (6).

Bu davranışlar, metastatik kemik kanserinin zamanla ve tümörün indüklediği tümör yıkımının kanser ağrısına, nasıl katkıda bulunduğunun insanlarda deneyimlerine dair bir model oluşturabileceğini öne sürmektedir. Normal farelerde femur, ağırlı olmayan bir uyarı ile hiçbir doku faktörünün sentezini başlatmazken,

kemik kanseri olan farelerde, ağırlı olmayan bir ileti spinal kortta sentezlenen nörokinin 1 reseptörüne bağlanan substans P sentezini artırır. Bunun gibi normal farelerde spinal kord seviyesinde c Fos sentezlenmezken, bu protein, kemik tümörlü farelerin olduğu bir populasyonda bulunur. Kemikte hem osteolitik hem de osteoblastik değişiklikler, akciğer, meme ve renal tümör gibi bazı tümör çeşitlerinde aynı zamanda bulunabilirler. Osteolizisin baskın olma durumu kemikte aşırı derecede yıkıma yol açan multiple myeloma ve sarkom'da bulunur. Osteoblastik lezyonlar genellikle metastatik prostat kanserinde oluşur (54, 56, 64, 68).

Prostat modelinde, prostat dokusu nedeniyle oluşan malign hücre kolonileri, yeni oluşan kemikle bölünen intramedullar kanal doğrultusunda bulunurlar. Sarkom modelinde, yeni hiçbir kemik formasyonu yoktur, lezyon sadece kemiğin orta bölümü boyunca hiçbir tutulum göstermeyerek en çok proksimal ve distal ucunda bulunur. Prostat modelinde, kemiğin diafiz, proksimal ve distal uç noktalarında kemiğin uzunlaması boyunca intramedullar kanal içinde osteoklast miktarında bir artış mevcuttur (6). Bu hücreler makrofajlar tarafından oluşturulan inflamatuvar reaksiyonu indükleyen osteolitik tekrar şekillenmeyi sitümüle ederler. Makrofaj ile indüklenen inflamatuvar aktivite gösteren kemik malignensilerinde oluşan nöropatik tipteki ağrının nedeni olmasından şüphelenilmektedir. Bu farelere saf osteolitik grubu hücreler enjekte edilmiştir ve bu fareler zamanlarının büyük bir çoğunluğunu uygulanan noksiyöz uyarılardan korunmak veya kaçınmak için harcamışlardır (53, 68).

İnsanlarda litik lezyonlar nedeniyle allodini veya hiperpati hissedilmesi, fare bulgularına benzer olduğu düşünülmektedir. Keza, osteolitik modelle, yapısal sağlamlığın kaybı nedeniyle oluşan potansiyel olarak ağrıya artışa neden olan oluşum, tutulum gösteren kemikte uzunluğu boyunca demineralizasyona ve destrüksiyona sebep olduğu gösterilmiştir. Bu durumun zıttı, infiltrasyon ve destrüksiyon bölgelerinin ikisinin birden görüldüğü prostat modelinde olabilir. Bu bölgelerin periostunda bulunan duysal reseptörler, palpasyon ile oluşan distorsiyona karşı hissizleşirler (33 49, 64, 69-71).

Bu malignensiler ne kadar uzun süre devam ederlerse, o kadar fazla ihtimalle kemik metastazı yaparlar. Bu malignensilerin çoğunda halen uygulanan terapiler hayatta kalımı artırdığı için metastatik kemik hastalığı prevelansında bir artış bulunmaktadır. Özellikle prostat kanseri, diğer organlardan ziyade kemik tutulumu

yapmaya eğilimli olduğu için, prostat kanseri olan hastalar diğer metastatik hastalığı olan hastalara göre daha uzun süre hayatta kalma eğilimindedirler ve kemik invazyonlarına sekonder kemik ağrılarına daha uzun süre maruz kalmaktadırlar (11, 13, 17, 33, 49, 62, 64, 67).

Birçok çalışma periostun, hem sempatetik hem de duysal liflerden zengin olarak innerve olduğunu göstermiştir. Periost, kemikteki her bir bölgeden en yoğun miktarda afferent duysal lifler alır. Periosta ek olarak kemik iliği ve mineralize olmuş kemikteki kan damarı ile birlikte hem duysal hem de sempatetik lifler ile innerve olur. Osteolitik hayvan modellerinde tümör gelişimine ikincil olarak kemik matriksinde parçalanma ve mikroskobik kırıklar olduğu gösterilmiştir.

Osteoblastik modelde, normal kemik ile karşılaştırıldığında tahrip edici yaralanmalar gibi duysal liflerin yoğunluğu gösteren kanıtlarda da artış gösterilmiştir. Aktive edici transkripsiyon faktörü-3 (ATF-3)'ünde içinde bulunduğu spesifik transkripsiyon faktörlerinde de artış olduğu gösterilmiştir (64).

ATF-3 ekspresyonu genellikle periferik sinir hasarlanma modellerinde bulunabilir. Bu osteolitik tümör hücreleri tarafından hasarlanan duysal nöronların nükleusunda da sentezlenir. Bununla beraber bu transkripsiyon faktörleri normal duysal nöron nükleusunda veya periferik inflamasyondan etkilenen duysal nöronlarda tespit edilemez. ATF-3 miktarında artış olan hayvan modellerinde hareket ile ilişkili ağrı davranışında bir artış gösterilmiştir. Bu model kullanıldığında, Gabapentinin ağrı ilişkili davranışı arttırdığı, fakat tümör büyümesi kemik destrüksiyonu veya tümör infiltrasyonu tarafından oluşturulan periferik duysal liflerde değişimi etkilememektedir. Bu değişiklikler, tümör infiltrasyonuna ikincil oluşan ağrının normal afferent duysal liflerin hasarlanması nedeniyle olduğu öne sürülmektedir (64).

Osteoklastlar ile indüklenen değişikliklerde kemik ağrısında pH rol oynamaktadır. Tümör hücrelerinin vasküler desteğinin azalması ile tümör hücrelerinin ölümü, doku içindeki PH'nın düşmesine neden olur. Tümör büyümesiyle tümör kitlesinin %80'inden sorumlu olan ilişkili inflamatuvar hücreler lokal pH'yı azaltır. Kemik matriksindeki pH'daki bu düşüş, kemik absorpsiyonunu osteoklastik aktivite yoluyla artırır. pH'daki düşme ile duysal nöronlardaki eksitasyon, osteoklast modelinde pH'ya duyarlı iyon kanallarının sentezlenmesinde bir artışa yol açar. Bu

iyon kanallarının iki önemli sınıfı, transient reseptör potasyeli (geçici reseptör potansiyeli, TRPV 1) ve asit duyarlı iyon kanalı -3'dür (ASIC-3). Bir fare modelinde TRPV antagonistlerinin uygulanması tümör büyümesinin tüm evrelerinde ağrı davranışında bir azalmaya yol açması, kanser ilişkili kemik ağrısı yeni bir potansiyel tedavisel bir yol açacağını öne sürmektedir (64).

Osteoprotegerin (OPG), Tümör nekrotizan faktörün bir tipi olan algılanabilen çözünebilir bir reseptördür. Bu reseptörde, OPG bir bağlanma salınma oluşturması, osteoklast aktivasyonunu engeller. Farelerde oluşturulan bir sarkom modelinde, ağrı ilişkili davranışın miktarının azaldığı gösterilmiştir. Monoklonal antikör (AMG-162), osteoklast fonksiyonunu azaltarak kemik yıkımını inhibe edebilir. Bu, dorsal kök gangliyon veya daha yukarı seviyelerde inflamatuvar kaynaklı değişikliklerde bir azalmaya yol açan kemik metastazından oluşan kemik ağrısı oluşumu ile korelasyon gösterir.

İnflamatuvar hücreler, prostaglandinler, tümör nekrozis faktör alfa, endotelinler, interlökin-1 ve interlökin 6, epidermal büyüme faktörü-beta ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü gibi tümör stromasından kaynaklanan bir grup bileşik ile ilişkilidir. Bu faktörler ile ilişkili reseptörler direkt olarak afferent nöronlar ile sentezlenirler. Bunların hepsi kemik ağrısında bir rol oynamaktadırlar, fakat bu sadece prostaglandin ve endotelin hedef hücreli ajanların kemik kanseri ağrısının tedavisinde kullanılırlar (64, 72).

Prostaglandinlerin, prostanoid reseptörlerine direkt olarak bağlanması ile nosiseptörlerin hem sensitizasyonu hem de eksitasyonunda rol oynar. Sinir büyüme faktörü, hem hasarlanan sinirde hem de çevre dokularda sinir hasarı sonrası dokudan salınan bir nöron kaynaklı bir faktördür. NGF'nin yukarı doğru regülasyonu sinir hasarı sonrası hiperaljezinin bir komponenti olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, kemik kanseri ile ilişkili ağrı kontrolünde anti-NGF antikör tedavisi etkili olabilir, çünkü kemiğin periferik sinirleri ve dorsal kök gangliyon (DRG) çevresinde bulunmaktadır (46).

Osteolitik sarkom fare modeli, antiNGF antikörünün ağrı davranışının ayarlanmasında etkili olduğu gösterilmiştir ve 10-30 mg/kg morfin sülfat kullanımından daha etkili olduğu bulunmuştur (64).

1.10.3. Kemik Kanseri Olan Hastaların Değerlendirilmesi

Kemiğin malignensilerinin değerlendirilmesinde en önemli iki görüntü yöntemi düz radyografi ve nükleer kemik radyografisidir. Malignensi kapsamında kemik yakınmalarının olduğu hastaların değerlendirilmesinde ilk olarak istenilmesi gereken radyografik çalışmalardır. Radyografik paternler, osteolitik, osteoplastik ve karışık oluşumlar olarak ayrılır. Osteoplastik lezyonlar opak ve sklerotik olarak görünür. Osteolitik lezyonlar çevreleyen kemik ile karşılaştırıldığında daha radyolüsendir. Fraktür riski, eğer uzun kemiklerin %50'sinden daha fazlası tutulmuşsa en yüksektir (59, 64).

1.10.3.1. Kemik Taraması

Nükleer kemik taramaları çok merkezli lezyonların belirlenmesinde en yararlı yöntemdir. Yeni kemik büyümelerinin ve yıkımlarının olduğu metastaza ikincil bölgelere kan akımının düştüğü kemik bölgelerinde radyoizotoplar birikir. Melanom ve multiple myeloma gibi kanserler, reaktif kemik aktivitesindeki eksikliğe ikincil olarak kemik taramaları ile tekrar gözden geçirildiğinde yanlış negatiflikler olabilir (59, 64).

1.10.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (CT) kortikal kemik yıkımının değerlendirilmesinde gelişmiş bir uzamsal çözünürlük sunmaktadır. CT, kemik radyografileri ve izotop taramaları ile belirlenmiş kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde 3 boyutlu değerlendirilme en yararlıdır (64, 70).

Pelvik ve omuz eklemlerinde olduğu gibi vertebra tutulumunun da en yararlı değerlendirilmesi CT ile yapılır. Ek olarak, CT kılavuzlu iğne biyopsileri, kemiklerdeki malignensilerinin doğası hakkında bilgi sağlamaktadır (64).

1.10.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) daha iyi kontrast çözünürlük sağlar ve yumuşak doku ve kemik iliği tutulumunun belirlenmesinde avantajları vardır. Kontrast değerlendirme yapmadan vasküler durum hakkında bilgi de sağlar. MRI, daha önce listelenen üç tekniğin görüntüleme yetersiz olduğu spinal kord basısı ve lezyonlarında kemik iliği ve kasın tümör infiltrasyonunun değerlendirilmesinde en yararlıdır (64, 70, 73).

1.10.4. Medikal Tedavi

Kemik metastazların bölgesi ve dağılımı ve spinal kord kompresyonu ve patolojik oluşumlar gibi iskelet şekilleri hastanın prognozunu etkilemektedir. Tedavi, tümör regresyonu, kanser ile ilişkili semptomların rahatlatılması ve fonksiyonel kapasitenin korunması üzerine odaklanmalıdır. Bazı vakalarda, metastatik hastalık, kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olacak kadar ilerleyebilir. Eğer metastatik hastalıklar elimine edilemezse, tedavi yaklaşımı semptomların yönetimi üzerine odaklanır (8, 31-34, 42-47, 49, 54, 55, 61, 63, 64, 70-72, 74-77).

Bozulmuş nörolojik fonksiyon, patolojik kemik kırıkları ve debilizasyon ağrısı agresif tedavi için en önemli endikasyonlardır. Palyasyon, radyoterapi, radyofarmasötik yöntem, kemoterapi, hormonoterapi, bifosfanatlar, kalsitonin, analjezikler (opioid ve anti-inflamatuar ilaçlar), adjuvan analjezikler (örnek olarak kortikosteroidler) ve cerrahi tedaviyi daha belirleyici yöntemlerle (örnek olarak cerrahi fiksasyon, radyoterapi) olduğu gibi tedavinin diğer modalitelerine dirençli kemik ağrılarında da ağrıda rahatlama sağlar (8, 33, 42-45, 49, 54, 55, 61, 63, 64, 78).

Konvansiyonel opioidler veya nonsteroid antinörolojik ilaçlar (NSAID) ağrının ani ortaya çıkışı ve aralıklı doğası ve doz sınırlayıcı yan etkiler olduğu için uygun analjezi oluşturmayabilir. Özellikle düşük trombosit sayısına sahip olan hastalar trombosit fonksiyonlarını inhibe etmesi ve gastrointestinal (GI) kanama riski ile NSAID kullanımını sınırlar. Bu geç dönem hastalarına, bir siklooksijenaz inhibitörü (COX₂) önerilebilir.

Hem renal hem de vasküler komplikasyonlar, hem selektif (COX₂) hem de NSAID sonucunda olur. Bu komorbiditeler kanser kemoterapisine alan, hem de bu ilerlemiş hastalığı olanlarda aşırı şekilde olabilir. Bu yüzden diğer daha hedefe yönelik farmokoterapiler ve girişimler sıklıkla yalnız veya geleneksel analjezik kombinasyonlarıyla kullanılır (34, 52, 53).

Siklooksijenaz (COX₂) spesifik inhibitörler siklooksijenaz-2 spesifik inhibitörler (koksibler) kronik ve akut ağrı tedavisinde geleneksel (nonselektif) NSAID'ler ile karşılaştırıldığında kısa dönem kullanımında GI komplikasyonlarının şiddetli olmasında veya tromboliz inhibisyon etkileri olmadığı etkili olduğu gösterilmiştir. Koksiblerin üstün güvenilirlik profili, konvansiyonel NSAID'lerden farklı olduğu noktalarıdır ve bunların kemik kanseri için kullanılan analjezik

rejimlerde kullanımını desteklemektedir. Birçok tümör, prostaglandinlerin sentezinde gerekli olan COX-2 izoenzimini sentezler (34, 53, 64).

Mürin sarkom modelinde, selektif COX₂ inhibitörünün akut uygulanması, sürekli olan ve hareketle ortaya çıkan kanser ağrısını azaltmıştır. Halbuki COX₂'nin kronik inhibisyonu sürekli oluşan ve hareketle uyarılan ağrı davranışları ve tümör yükünün azalması, osteoklastogenez ve kemik yıkımını önemli derecede, %50 oranında azaltır. COX₂ insan invazif meme kanserinde %50 oranında sentezlenir ve kemik, meme kanseri vakalarında birincil metastaz bölgesidir (64).

Meme kanserinin kemiğe olan metastazının gösterildiği mürin modellerinde COX₂ transversiyonu kemik metastazının büyümesine sebep olur ve meme kanserinin izole edilen kemik metastazları anlamlı şekilde daha fazla prostoglandin salgırlar. Ek olarak COX₂ inhibisyonu, hem önleme rejimi hem de tedavi rejimi olarak, meme kanseri kökenli osteolitik kemik metastazlarının anlamlı derecede ilerlemesini sağlayan COX₂ üretimini meme hücrelerinde oluşturulan COX₂ inhibe edilmesi ile engeller ve bu COX₂ inhibisyonu, bu süreci inhibe eder. Dahası, COX₂ inhibisyonu iyatrojenik olarak tümör ilerleyişi için yararlıdır. Morfinin farelerde anjiogenez ve tümör büyümesini uyardığı gösterilmiştir (64).

COX₂ inhibisyonu bir meme kanser modelinde opioid bağımlı analjiziye ihtiyaç duyulmadan ilişkili tümör hücresiyle büyümesini inhibe eder. Kronik morfin tedavisi meme kanserindeki anjiogenezi artırır ve metastaz artışına ve hayatta kalımı azalmasına neden olur. Koksib uygulaması, morfin ile artan etkileri önlemektedir. Ek olarak, morfin ve selekoksib'in beraberce uygulanması her biri birbirinden bağımsız olarak analjezi sağlaması ek olarak, morfin ve selekoksibin beraberce uygulanması, her birinin birbirinden bağımsız olarak analjezi sağladığı önerilmektedir (64).

1.10.4.1. Kortikosteroid

Kortikosteroidler, metastatik kemik ağrısına sekonder ağrı tedavisinde bir analjezik olarak sunulmuştur. Bu analjezi, hem enflamasyon hem de nosisepsiyona katkıda bulunan sitokin sentezini bloke ederek yaptığı düşünülmektedir. Kortikosteroidlerin analjezik yararı doz bağımlı ve aktivasyon süresi ile sınırlıdır. Küçük ve kontrol edilmemiş bir çalışmada metastatik prostat kanseri olan hastaların %40'ında oral kortikosteroidlerin kullanımının yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Bunun, adrenokortikotropik hormon sekresyonu negatif geri beslenme yapan adrenal

orijinli zayıf adrenojenlerin stimüle ettiği hormon sensitif hastalıkların supresyonuna sekonder olarak olduğu tahmin edilmektedir. Deksametazon en yaygın kullanılan ajandır ve en az kortikotropik aktiviteye sahiptir. Günlük 12 ile 24 mg günlük doz standart dozdur ve uzun yarılanma ömrü olan hastalarda günde bir kez kullanılabilir (8, 52, 64).

1.10.4.2. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, kemik mineral yüzeylerdeki hidroksiapatitlere bağlanan pirofosfat analogları olarak, osteoklastları inhibe etme yoluyla kemik rezorpsiyonu önleyerek etki ederler. Bu farmakolojik sınıftaki ilaçlardan kullanılan bazılarının optimal dozu belirlenmiştir, çünkü doz cevabı ile hastalık seviyesinde bir ilişki vardır (64, 79).

Oral klodronat verilen metastaz yapmış meme kanseri olan hastalarda dörtte bir oranında iskelet olaylarının frekansında azalma görülmüştür. İki randomize plasebo kontrolü çalışmada aylık pamidromat infüzyonları ve plasebo infüzyonları 2 yıllık bir süre ile hormon ve kemoterapi tedavisine ek olarak verilmesi karşılaştırılmış, iskelet sistemindeki morbidite oranında %30 ila %40 azalma görülmüştür. Bununla beraber bu çalışmada bifosfonatların hormona duyarlı prostat kanserinde ve küçük hücreli olmayan akciğer kanseri gibi bir dizi solid tümörde iskelet olayları anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (64).

İn vitro çalışmalarda, etkilerine ek olarak bifosfonatların osteoklastlara olan tümör hücresi büyümesine direkt olarak etkileyebildikleri gösterilmiştir. Elde edilebilen bifosfonatlardan, intravenöz zoledronik asit, yaygın klinik aktivite gösterdiği ve bütün solid hücreli tümörlerden kemiğe olan metastazların tedavisi için birçok ülkede kullanıldıkları gösterilmiştir. Özet olarak, bifosfonatlar metastatik kemik ağrısına karşı kullanılan tedavi rejimlerinden genellikle bir parçasını oluşturmaktadır ve en azından %50 hastada klinik olarak ilişkili analjezik etki görülmektedir (64).

Oral veya intravenöz (IV) bifosfonatlar için yapılan plasebo kontrollü deneylerde uzamış kullanımların iskelet ilişkili olayların frekansında %30 ile %40 azalma olduğunu göstermiştir. Zoledronik asitin pamidromata üstünlüğü karşılaştırılması geniş bir randomize çalışması çoklu vaka analizinde gösterilmiştir. Zoledronik adisin kısa infüzyon zamanı uygun bir tedavide sağlamaktadır. Standart

tedavi ile beraber uygulanırken grip benzeri semptomlar oluşabilir. Renal monitörizasyon ile renal disfonksiyon belirlenen hastalarda doz azaltılması önerilmektedir. Mandibulanın osteonekrozu, bifosfonat alan hastalarda rapor edilmiştir ve uygun diş bakımı ile bundan sakınılabilmektedir (36, 64).

1.10.4.3. Kalsitonin

Hormon olarak kalsitonin potansiyel olarak ağrıyı azaltabilir, kemik yoğunluğunu geri kazandırabilir ve kırık riskini azaltır. Erken verilen kalsitoninin metastatik hastalıklarla ilişkili beyin dokusunun tedavisinde adjuvan bir ek analjezi olabileceğın önermişlerdir. Prospektif olarak alınan 22 hastada kemik metastazı ile ilişkili ağrının kontrolünde somon kalsitonin etkisi değerlendirilmiştir. Bazal ağrı kontrolü ilk olarak subkutan (SC) morfin uygulaması ile elde edilmiş. Aktif tedavi grubunda sürekli subkutan somon kalsitonini 400 U/gün infüzyonu uygulanan hastalarda ağrıda artış kaydedilmiştir. Beta endorfin kan seviyeleri kalsitonin uygulamasından önce 12, 24 ve 49. saatlerde 7. günden sonra tedavi sonunda ölçülmüştür. Ağrı skorları vizüel analog skala ile monitörize edilmiştir, beta endorfin kan seviyelerindeki artış ile ilişkili olarak aktif tedavide ağrı skorlarında önemli derecede azalma görülmüştür. Diğer kontrollü klinik çalışmada, kanser ilişkili kemik ağrısının somon kalsitoninin tedavisinde kullanılmasıyla, kemik metastaz komplikasyonunu azalttığına dair hiçbir kanıt olmadan eşit analjezik sonuçlar olduğunu ve hayat kalitesini veya hayatta kalma süresini arttırdığı gösterilmiştir (64).

Birçok ağrı azaltıcı stratejilerde olduğu gibi, hastalar arasında verilen cevaplar arasında farklar vardır. Diğer ilk sıra yaklaşımlara iyi cevap vermeyen bu hastalarda, bir kalsitonin uygulaması düşünülebilir, fakat yakın takip edilerek artı fayda ve zarar oranı gözetilmelidir. Opioidlerin metastatik kemik ağrısının kontrolünde primer yöntem olarak kullanılmaya devam ettiği için yeni araştırmalar hangi opioidin en uygun olduğunu araştırılması için yapılmaktadır (36, 64).

Kemik kanseri bir mürin sarkom modelinde kanser ağrısı progresyonunun ve kemik yıkımının yakından incelenmesi ile morfin tedavisinin kuşkulanan etkileri değerlendirilmiştir (36, 64).

Morfin, sadece fare sarkom DR6 hücrelerinde ATF-3 sentezini arttırmaktadır. Morfin in vitro tümör büyümesini veya in vivo tümör yükünü değiştirmektedir. Fakat sarkom ile indüklenen kemik yıkım hızını artırmakta ve spontan fraktür insidansını

(doz ve naloksan sensitif bir şekilde) ikiye katlamaktadır. Dahası morfin sarkom ile indüklenmiş osteolizisin değerlendirilmesi ile sarkom tedavisi yapılan farelerin femurlarında osteoklastları arttırarak interlökin-1 betayı arttırmaktadır. Bu sonuçlar morfinin ağrısı, osteolizisi, kemik kaybını ve spontan fraktürleri, nöronal hasar ve proinflamatuvar sitokinlerin salımı ile uzamış morfin kullanımı arasındaki ilişkinin anlaşılması gerektiği ileri sürülmektedir (64).

1.10.4.4. Adjuvan Analjezikler

Kemik kanseri ağrısı sıklıkla opioidlere ve NSAID tedavisine dirençlidir. Bu tutulan kemik dokudaki nöropatik değişikliklerin sonucunda olduğu düşünülmektedir. Kemik kanserinin bir mürin modelinde kemik iliği ve mineralize olmuş kemik tutulumundan sonra tümör hücreleri periferel sinir liflerinin parçalanmış halde görülmekte ve bunun sonucu olarak mikroskopide görülmemektedir. Bu aynı hayvanlarda ATF-3 sentezi olmaktadır. Bu faktör, bir ATF sikloadenozin monofosfat cevabı elemanına bağlanan protein ailesine ait transkripsiyon faktörüdür ve bu normal fonksiyon gören duysal afferent liflerde sentezlenmez, faktör hayvan modellerinde duysal liflerde sinir hasarı sonrası sentezlenirler. İzlenimler, kemik tutulumu yapan malignensiler aynı zamanda periferel sinir hasarlarına sebep olduğunu göstermektedir ve kemik kanseri ağrısı için kullanılan nöropatik ağrının kontrolü için tipik olarak kullanılan ajanların kullanımının patofizyolojik nedeni bu olabilir (16, 31, 36, 46, 62, 64).

N-metil-D-aspartat antagonizması (NMDA) ve Alfa-2 agonistler, alfa-2 agonistler (Deksmedetomidin ve klonidin) NMDA antagonistler, (MK801 ve ketamin) ve morfin bir fare sarkomu kemik ağrısı modelinde araştırılmıştır. Tümör hücrelerinin implante edildiği bölgeye stimulus uygulanılmasından sonra ağrı ile ilişkili davranışlar kaydedilmiştir (36, 64).

İlaçlar implantasyondan 2 hafta sonra uygulanılmıştır. Morfin beklenildiği gibi önemli bir analjezik etki göstermiştir ve alfa-2 agonistler morfine benzer bir şekilde analjezik bir etkinlik göstermişler, fakat; sadece şiddetli sedasyon oluşturan dozlarda bu etki görülmüştür. MK-801 az bir analjezik etki göstermiştir. Halbuki ketaminin analjezik etkinliğinin morfin ile aynı olduğu bildirilmiştir. Yazarlar alfa-2 agonistlerin sadece sedatif dozda analjezik etki gösterdiği sonucuna varmışlardır. MK-801' de olmayan, sadece Ketamin önemli derecede aşık yan etkiler olmadan analjezik bir

etkiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu modelde ketaminin non-NMDA etkileri analjezik etkilerinden sorumlu olabilir. Bu bulguların insanda uygulanabilirliği test edilmiştir. Antidepresan ilaçlar ve antikonvülzan ilaçlar da adjuvan tedavide kullanılmaktadır (36, 64, 74-78).

1.10.4.5. Hormonal Terapi

Meme, prostat ve uterin malignansilerin metastazının ilerlemesi hayatta kalma ve büyümenin sağlanması için hormon stimülasyonuna bağlıdır. Antitümör hormonal tedavi, büyümenin önemli bir stimulusu olan hormon bağımlı tümör hücrelerini baskılamaktadır. Böylece meme, prostat ve endometrium kanserlerinde adjuvan tedavinin önemli bir formu olmaktadır. Östrojen ve östrojen analogları ile tedavi, meme kanseri olan hastalarda semptomları %25 ila %50 arasında geçici olarak kontrol altına almaktadır. Hormonal manipulasyon, prostat kanseri nedeniyle yaygın kemik metastazlarının olduğu hastaların %70'inde ağrıyı arttırmaktadır. Östrojen ile tedavi etkilidir, fakat tamamen palyasyon sağlanması 30 ila 60 gün olmakta ve ciddi yan etkiler, ortalama yan etkilerin önüne geçmektedir (64).

Androjen reseptör antagonistleri (örn: flutamid) veya anti-büyüme hormonu ajanları (örn: luteinizan hormon salınımı yapan hormon analogları, somatostatin ve 5 alfa redüktaz inhibitörleri) Tümör regresyonunu indüklemek için kullanılıyor olmalarına rağmen, palyatif etki, kemiğin metastazı ve proliferasyonu hormon duyarlı olmayan nedenler dolayısıyla devam ettiği için uzun bir süre sürmemektedir (36, 64).

1.10.4.6. Radyo Nükleotidler

Radyo nükleotidler tarafından oluşturulan analjezik etkiler tümör destrüksiyonundan bağımsızdır, fakat normal kemik hücrelerinden salınan ağrı mediatörlerinin inhibisyonunun sonucu olduğu düşünülmektedir. Fosfor-32, stronsiyum-89, İtriyum-90, samaryum-153, renyum-186'nında içinde bulunduğu birçok ajan kanser ile ilişkili kemik ağrısının palyatif tedavisinde kullanılmaktadır. Fosfor 32, 30 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır ve bu ajanın ağrıyı dindirici özellikleri yeni ajanların geliştirilmesi için cesaret vermektedir. Stronsiyum-89 kemik taraması için kullanılan bir radyonükleotiddir. Halbuki samaryum 153 kemik taramasında kullanılan bir tetrafosfonattır. Her iki ajan prostat kanseri nedeniyle oluşan ağrılı kemik metastazının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (64).

Meme kanserinde ve muhtemelen küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde de analjezi oluşturduğu da gösterilmiştir. Prostat veya meme kanseri nedeniyle ağrılı osteoblastik kemik kanseri olan 64 hastanın neredeyse %80'i stronsiyum-89 uygulamasından sonra ağrılarında bir rahatlama olduğunu deneyimlemişlerdir. Buna ek olarak %10 veya daha fazla hasta ağrı hissedilmeyen bir duruma gelmişler ve ortalama klinik cevabın süresi 3 ila 6 ay arasında değişen bir sürede fosfor 32 ile karşılaştırıldığında, myelosüpresyon görülmeyen bir cevap elde edilmiştir (64).

1.10.5. Girişimsel Tedaviler

Farmokoterapiye ek olarak girişimsel tedaviler kemik kanseri ile ilişkili ağrının tedavisinde yararlı olabilirler. Bu prosedürler intralezyonel enjeksiyonlar, sinir blokları, intraartiküler enjeksiyonlar, radyofrekans rizotomi ve vertebroplastiyi içermektedir (64).

1.10.5.1. İntralezyoner Enjeksiyon

Kosta metastazının olduğu veya multiple myelomun kosta tutulumu yaptığı hastalarda yapılan bir çalışmada, tutulumun olduğu bölgelere interkostal blok altında metil prednizolon infiltrasyonu, hastaların yarıdan fazlasında ağrı ile ilişkili semptomlarda azalma meydana getirmiştir. Uygulanabilir 20 hastanın 11'inde, 10 gün içinde ağrıdan bağımsız bir durum oluşmuş ve bunların sadece 1 tanesinde rekürrens oluşmuştur. Diğer üç tanesinde ağrı yavaş bir şekilde artış kaydetmiştir. Prosedür iyi tolere edilebilir ve hiçbir komplikasyonu yoktur. Bu teknik tümörün cerrahi eksizyonunun etkilenen kemiğin stabilizasyonunun bozulma riskinin olduğu hastalarda da uygulanabilir. Bu teknik metastaz olan diğer bölgelere de uygulanabilir. Ek olarak, kortikosteroid, lokal anestezi ve hatta baklofenin lokalize olarak enjeksiyonu sonucu sekonder müsküler spazm olan diğer alanların rahatlatılmasında anlamlı sonuçlar öne sürdüğü rapor edilmiştir (8, 44, 46, 64, 69).

1.10.5.2. Perkütan Vertebroplasti / Kifoplasti

Vertebraya olan kemik metastazları, bütün kemik lezyonlarının %30 ile %70'ini oluşturmaktadır ve travmaya maruz kalmadan patolojik vertebral fraktürleri tutulan kemiğin mukavemetini azaltmaktadır. Osteoporoz malnutrisyon, radyasyon ve steroid uygulaması diğer ek sebeplerdir. Patolojik kemiğe sekonder kırık gelişen hastalarda vertebroplasti ağrı rahatlama sağlayabilir (8).

Osteoporoz gibi malign olmayan bir neden sebebiyle kemik patolojisi olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada, analjezik etkinin yüksek olmadığı fakat %50 ile %80 arası oranlarda anlamlı olduğu rapor edilmiştir. Bu, metastatik hastalığın geniş yayımlı doğası nedeniyle ve malign hastalıklardaki ağrının çok merkezli doğası olması nedeniyle açıklanabilir (8, 44, 64, 69).

Vertebroplasti ile oluşturulan mekanizma ile ağrı kontrolünün elde edilmesi kronik olarak mobil haldeki parçaların fikse edilmesi ve metilmetakrilat sementin oluşturduğu egzotermik reaksiyona sekonder ısı artışı elde edilmesi ile nöroliz sağlanması ile elde edildiği düşünülmektedir (8, 44, 69).

1.10.5.3.Rizotomi

Minimal invazif nörodestrüktif teknikler viseral özellik ve nöropatik doğası olan bazı malignensilerde etkili olabilir. Radyofrekans ile lezyon oluşturma krioteropi ve hipertonic salin, alkol ve fenol gibi ajanların kullanılması ile yapılan kimyasal nöroliz gibi teknikler kullanılmaktadır. Metastatik kanserlerde kemik lezyonlarının nöropatik bir komponenti olabileceğini için bu tekniklerin kanser ile ilişkili kemik ağrısının kontrolünde değerli bir opsiyon sunabilir. Aynı prensipler kordoma, osteoidosteoma veya osseöz metastazlar için uygulanabilir (8, 44, 64, 69).

1.11.Çalışmanın Amacı

Kanser, toplumları derinden etkileyen bir hastalıktır. Bu hastalığın en çok korkutan yönlerinden biri de hastaların şiddetli ağrı hissedecekleri önyargısıdır (7,8, 11,12). Kanser hastalığı, yaygınlığı her geçen gün artan bir hastalıktır. Kemik, pek çok kanser türünün metastaz yapmayı sevdiği bir organdır. Prostat kanseri, toplumda görülme sıklığı artan bir kanser türüdür ve kemik tutulumu yaygın olarak görülmektedir (2-6).

Bu çalışmada, prostat kanseri hastalarında ağrı tedavisinde kullanılan yöntem ve ilaçların etkinliği ve kemik metastazının, bu yöntem ve ilaçlara olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Kanser ağrısı tedavisinde normalde kullanılmayan sadece kemik metastazı varlığında kullanılan ilaçların adjuvan ilaç olarak etkisinin araştırılması ve bu alanda yayınlanmış bilimsel araştırmaların sayısı az olması nedeniyle bu gibi araştırmaların yapılması özellikle önem arz etmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsanlar Üzerinde Yapılacak Araştırmalar Etik Değerlendirme Komisyonu'ndan gerekli etik kurulu izni alındıktan sonra yapılmıştır. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı'na Ocak 1997 ile Aralık 2010 tarihleri arasında malignite sonrası gelişen ağrının kontrol altına alınması için başvuran 1736 hastanın dosyaları retrospektif olarak araştırıldı. Bu hastaların 131'sına prostat kanseri teşhisi konulduğu belirlendi. Toplam 15 hastanın dosyalarına ulaşılamadığı veya yeterli bilgi toplanamadığı için değerlendirme dışı bırakıldı. Geriye kalan 116 hastanın 12'sinde kemik metastazı dışında başka organ metastazı olduğu belirlendiği için değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 104 hasta değerlendirilme grubuna alındı.

2.1. Çalışma Protokolü

Değerlendirilmeye alınan hastalar metastaz varlığına göre iki gruba ayrılmıştır.

Gruplar:

Grup 1: Prostat kanseri olup başka organ metastazı olmayan hastalar

Grup 2: Prostat kanseri olup kemik tutulumu olan hastalar

Kontrol grubunda toplam 26, kemik metastazı grubunda ise 78 hasta olduğu belirlendi. Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, başvuru anındaki VAS skoru, tedavi esnasında kullanılan non-opioid, zayıf opioid, kuvvetli opioid, minimal invazif girişimsel invazif analjezi teknikleri, adjuvan ilaçlar ve ilaçların yan etkileri kayıt edilmiştir.

Gruplardaki hasta sayısı, hasta yaşlarının ortalaması, tanıları, cinsiyet ve başvuru anındaki VAS değerleri değerlendirilmeye alınmıştır. WHO analjezik kullanımı basamaklarına göre hasta dağılımı, kullanılan minimal invazif analjezik girişim uygulamalarının dağılımı, kullanılan non-opioid, zayıf opioid ve kuvvetli opioid ve adjuvan ilaçlarının dağılımı değerlendirmeye alınmıştır. Ayrıca opioid kullanımına bağlı gelişen ilaç yan etkileri de değerlendirilmiştir.

2.2. İstatistiksel Değerlendirme

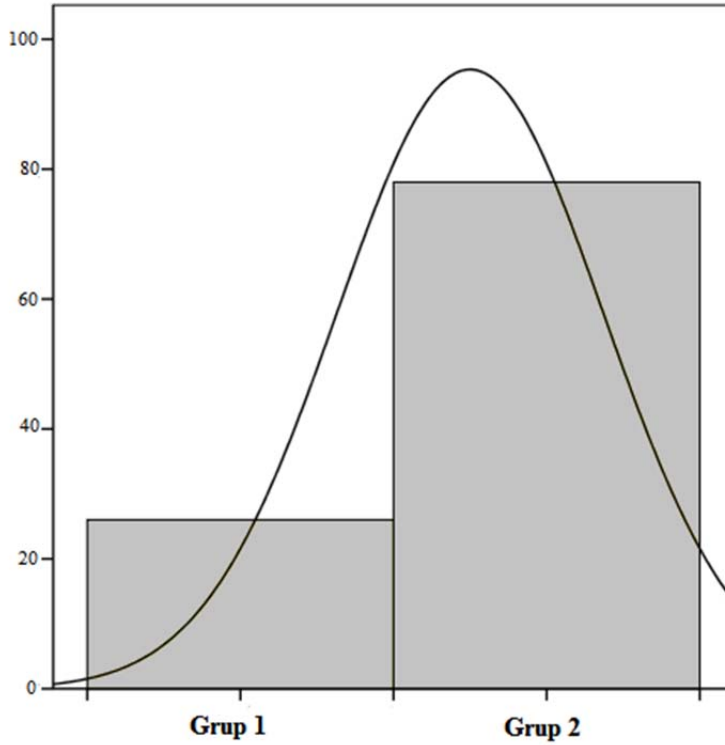
Tıpta uzmanlık tezinin istatistiksel analizinde, IBM SPSS 19.0 istatistik programı kullanılmıştır. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel veriler için normal dağılım ve homojenlik göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

3. BULGULAR

Prostat kanseri sonrası oluşan ağrının kontrol altına alınması için başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak araştırılmış, toplam 104 hasta değerlendirilmeye alınmıştır.

Olgular malignite prostat ile sınırlı (Grup 1) ve prostatta primer malignitesi olup sadece kemik metastazı olan hastalar (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

Grup 1’de 26 hasta (%25), Grup 2’de ise 78 hasta (%75) değerlendirilmeye alınmıştır (Tablo 7). Grafikte ise dağılımın yayılımı gösterilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. Hastaların gruplara göre dağılımını gösteren histogram

Tablo 7. Gruplar arası hasta dağılım frekansı

	Frekans	Yüzdelerik Bölüm	Geçerli Yüzde	Kümülatif Yüzde
Grup 1	26	25.0	25.0	25.0
Grup 2	78	75.0	75.0	100.0
Toplam	104	100.0	100.0	

Tablo 8. Yaşlara göre hasta dağılım frekansı

		Frekans	Yüzde	Geçerli yüzde	Kümülatif yüzde
Yaş aralığı	51-60	11	10.6	10.6	10.6
	61-70	38	36.5	36.5	47.1
	71-80	47	45.2	45.2	92.3
	81-90	7	6.7	6.7	99.0
	91- üzeri	1	1.0	1.0	100.0
	Toplam	104	100.0	100.0	

Hastaları yaş dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir. 50-60 yaş arası 11 hasta (%10.6), 61-70 yaş arası 38 hasta (%36.5), 71-80 yaş arası 47 hasta (% 45.2), 81-90 yaş arası 7 hasta (% 6.7) ve 91 yaş üzeri 1 hasta (%1) olduğu gösterilmiştir (Tablo 8).

Tablo 9. Hastanede yatarak tedavi ile gruplara göre dağılım çapraz tablosu

		Hastanede yatarak tedavi		
		Var	Yok	Toplam
	Grup 1	2	24	26
	Grup 2	46	32	78
	Toplam	48	56	104

Tablo 10. Hastanede yatarak tedavi ve hasta gruplarının istatistiksel karşılaştırılması

Test İstatistikleri ^{a,b}	
Grup adı	
Ki-kare	20.437
Bağımsızlık derecesi	1
Anlamlılık seviyesi	.000

a. Kruskal Wallis Testi

b. Grup değişkeni: Hastanede yatarak tedavi görme

Hastanede kalış süreleri incelendiğinde, Grup 1’deki 26 hastadan 2’si hastanede yatarak tedavi edilirken, 24 hasta poliklinik kontrolleri ile takip edilmiştir. Grup 2’de bulunan 78 hastadan 46’sı hastanede yatarak tedavi görürken 32 tanesi poliklinik kontrolleri ile takip edilmiştir (Tablo 9). Kruskal Wallis testi kullanılarak gruplar karşılaştırılmıştır. Grup 2 istatistiksel olarak anlamlı şekilde Grup 1’e göre daha fazla hastanede yatarak takip edilmiştir (Tablo 10, p=0.000, p< 0.05).

Tablo 11. Girişimsel ağrı tedavisi ile hasta gruplarını gösteren çapraz tablo

	Girişimsel ağrı tedavisi			Yok	Toplam
	Kaudal blok	Geçici epidural kateter	Kalıcı epidural port kateter		
Grup 1	0	0	0	26	26
Grup 2	1	8	12	57	78
Toplam	1	8	12	83	104

Tablo 12. Gruplara göre girişimsel ağrı tedavisinin karşılaştırılması

Test İstatistikleri ^{a,b}	
Girişimsel ağrı tedavisi	
Ki-kare	8.576
Serbestlik derecesi	1
Anlamlık seviyesi	.003

a. Kruskal Wallis Testi

b. Gruplandırma değişkeni: Grup adı

Grup 1’de invazif ağrı tedavisi tekniği ile hiç girişim yapılmamasına rağmen Grup 2’deki 1 hastaya kaudal blok, 8 hastaya geçici epidural kateter ve 12 hastaya ise önce geçici epidural, sonrasında kalıcı epidural port kateter takılmıştır (Tablo 11). Kruskal Wallis testi ile grupların istatistiksel analizi yapılmıştır. Grup 2’deki hastalara istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla girişimsel ağrı tedavi tekniği uygulanmıştır (Tablo 12, $p=0.003$, $p<0.05$).

Tablo 13. Girişimsel ağrı tedavisi uygulamaları ile WHO basamak tedavisi gruplarını gösteren çapraz tablo

	Girişimsel teknik			Yok	Toplam
	Kaudal Blok	Geçici Epidural Kateter	Kalıcı Epidural Port kateter		
Birinci basamak	0	0	0	5	5
İkinci basamak	0	0	0	58	58
Üçüncü basamak	0	0	0	20	20
Birinci basamak ve invazif	0	4	1	0	5
İkinci basamak ve invazif	1	1	4	0	6
Üçüncü basamak ve invazif	0	3	7	0	10
Toplam	1	8	12	83	104

Girişimsel teknik uygulanan hastaların, WHO analjezi tedavisi uygulama grupları ile dağılımını Tablo 13’de gösterilmiştir. Sadece WHO basamak tedavisi ile tedavi edilen 83 hasta olduğu gösterilmiştir. WHO analjezi basamak sisteminin birinci basamağında tedavi gören hastalardan 4 tanesine geçici epidural kateter ve 1 tanesine kalıcı epidural port kateter uygulanmıştır. İkinci basamakta tedavi gören 1 hastaya kaudal blok, 1 hastaya geçici epidural kateter ve 4 tanesine kalıcı epidural port kateter takılmıştır. Üçüncü basamakta tedavi gören 3 hastaya geçici epidural kateter ve 7 tanesine kalıcı epidural kateter uygulanmıştır (Tablo 13).

Tablo 14. Başvuru anındaki VAS skoru ile hastanede yatarak tedavinin gösterildiği çapraz tablo

		Başvuru VAS skoru						
		5	6	7	8	9	10	Toplam
Hastanede	Var	0	2	6	28	11	1	48
yatarak	Yok	4	18	10	22	2	0	56
	tedavi							
Toplam		4	20	16	50	13	1	104

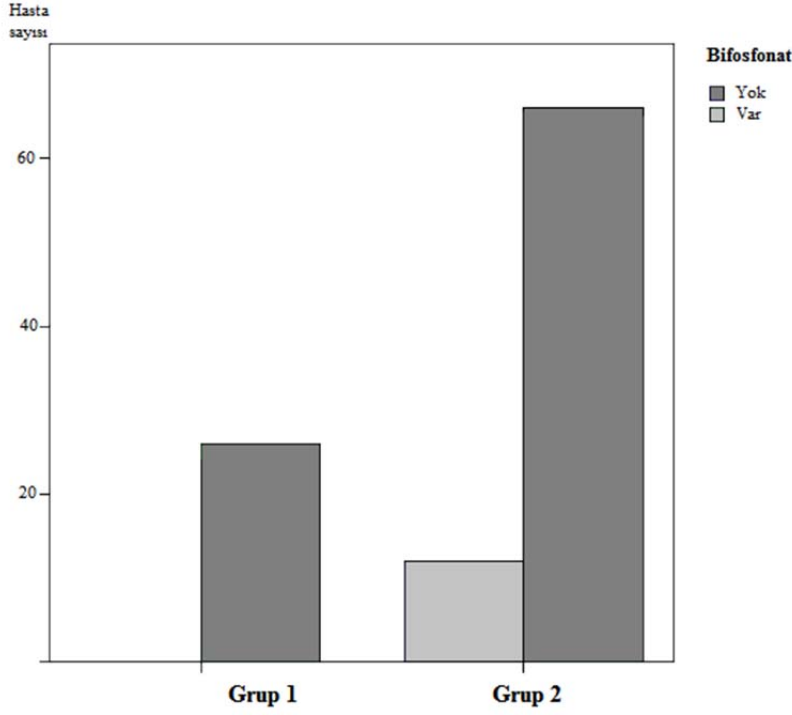
Tablo 15. Başvuru VAS skoru ile hastanede yatarak tedavi görmenin istatistiksel olarak değerlendirilmesi

Test İstatistikleri ^{a,b}	
Başvuru VAS skoru	
Ki-kare	24.392
Serbestlik derecesi	1
Anlamlılık seviyesi	.000

a. Kruskal Wallis Testi

b. Gruplandırma değişkeni: Hastanede yatarak tedavi görme

Hastaneye başvuru anındaki VAS skoru ile hastanede yatarak tedavi alan grup karşılaştırıldığında VAS skoru 5 olan 4 hastadan hiçbiri hastanede yatarak tedavi almamıştır. VAS skoru 6 olan 20 hastadan 2 tanesi hastanede yatarak tedavi olurken, VAS skoru 7 olan 16 hastadan 6’sı, 8 olan 50 hastadan 28’i 9 olan 13 hastadan 11’i ve 10 olan 1 hasta yatarak tedavi görmüştür (Tablo 14, 15). VAS skoru yüksek olan hastaların hastanede yatarak tedavi olma oranı Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olduğu gösterilmiştir (Tablo 15, p=0.000 p<0.05).



Şekil 5. Bifosfonat kullanan hastaların gruplara göre dağılımının çubuk grafiği

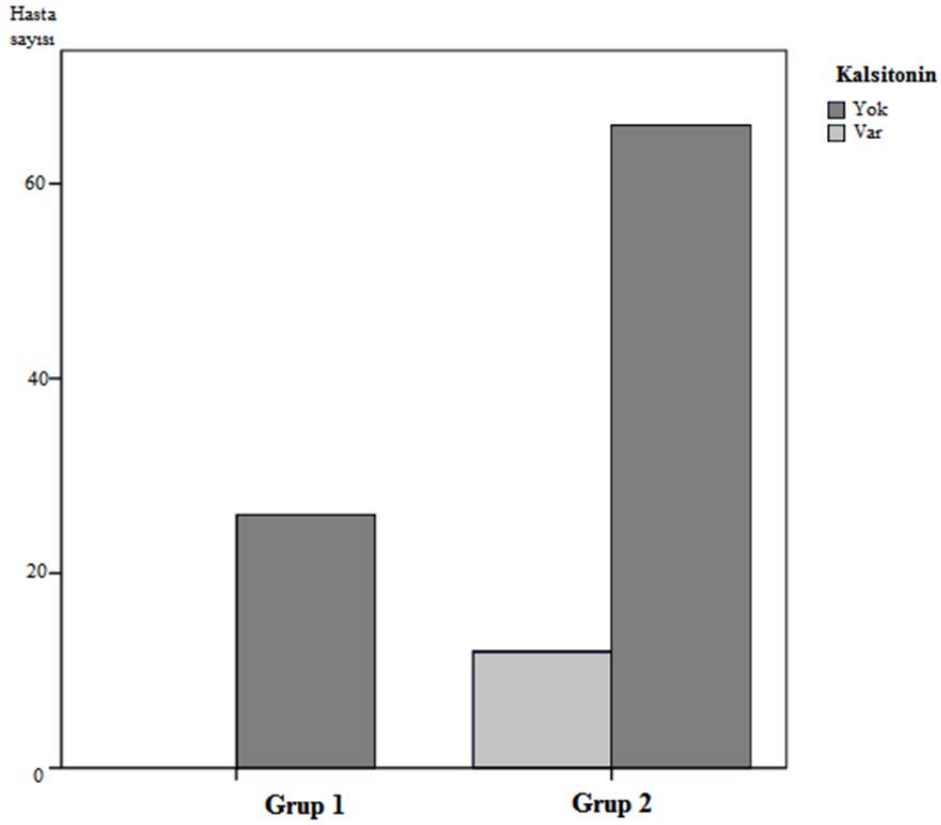
Tablo 16. Bifosfonat kullanımının gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi

Test İstatistikler^{a,b}	
Bifosfonat	
Ki-kare	4.478
Serbestlik derecesi	1
Anlamlılık seviyesi	.034

a. Kruskal Wallis Test

b. Gruplandırma değişkeni: Grup adı

Grup 1’de bifosfonat kullanan hiç hasta yokken Grup 2’de 12 hasta bifosfonat kullanmıştır. Grup 1’de bifosfonat kullanan hastalar ile Grup 2’deki bifosfonat kullanan hastalar Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldığında, Grup 2’deki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla hastanın bifosfonat kullandığı görülmektedir (Şekil 5, Tablo 16, $p=0.034$ $p<0.05$).



Şekil 6. Kalsitonin kullanan hastaların gruplara göre dağılımının çubuk grafiği

Tablo 17 Kalsitonin kullanımının gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi

Test İstatistikleri ^{a,b}	
Kalsitonin	
Ki-kare	4.061
Serbestlik derecesi	1
Anlamlılık seviyesi	.044

a. Kruskal Wallis Testi

b. Gruplandırma değişkeni: Grup adı

Grup 1’de kalsitonin kullanan hiç hasta yokken Grup 2’de 11 hasta kalsitonin kullanmıştır. Grup 1’de kalsitonin kullanan hastalar ile Grup 2’deki kullanan hastalar Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırıldığında, Grup 2’deki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla hastanın kullandığı görülmektedir (Şekil 6, Tablo 17, $p=0.044$ $p<0.05$).

Tablo 18. Kortikosteroid kullanımının gruplara göre dağılımını gösteren çapraz tablo

		Kortikosteroid		
		Var	Yok	Toplam
Grup adı	Grup 1	0	26	26
	Grup 2	5	73	78
Toplam		5	99	104

Tablo 19. Kortikosteroid kullanımının gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi

Test İstatistikleri^{a,b}	
Kortikosteroid	
Ki-kare	1.734
Serbestlik derecesi	1
Anlamlılık seviyesi	.188

a. Kruskal Wallis Testi

b. Gruplandırma değişkeni: Grup adı

Grup 1'deki hastalar ile Grup 2'deki hastalar karşılaştırıldığında, Grup 1'deki 26 hastada hiç kortikosteroid kullanılmazken Grup 2'deki 78 hastanın 5'inde kortikosteroid kullanılmıştır. Bu iki grup Kruskal Wallis testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 18, 19, $p=0.188$ $p>0.05$).

Tablo 20. Kullanılan analjezik ilaçlar ve grupları gösteren çapraz tablo

		İlaçlar			
		Non-opioid	Zayıf-opioid	Kuvvetli-opioid	Toplam
Grup adı	Grup 1	4	21	1	26
	Grup 2	6	43	29	78
Toplam		10	64	30	104

Tablo 21. Kullanılan analjezik ilaçlar ile grupların istatistiksel olarak karşılaştırılması

Test İstatistikleri^{a,b}	
İlaçlar	
Ki-kare	9.896
Serbestlik derecesi	1
Anlamlılık seviyesi	.002

a Krusal-Wallis testi

b. Gruplandırma değişkeni: Grup adı

Grup 1'deki hastalar ile Grup 2'deki hastalar Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında, Grup 2'de daha fazla non opioid ve opioid ilaç kullandığı görülmüştür (Tablo 20-21, $p=0.002$ $p<0.05$).

Tablo 22. Lokal anestezi kullanımı gruplara göre dağılımını gösteren çapraz tablo

		Lokal Anestezi		
		Var	Yok	Toplam
Grup adı	Grup 1	0	26	26
	Grup 2	21	57	78
Toplam		21	83	104

Tablo 23. Lokal anestezi kullanımı ile grupların istatistiksel olarak karşılaştırılması

Test İstatistikleri^{a,b}	
Lokal anestezi	
Ki-kare	8.687
Serbestlik derecesi	1
Anlamlılık seviyesi	.003

a. Kruskal Wallis Testi

b. Gruplandırma değişkeni: Grup adı

Grup 1 ile Grup 2'deki hastalardaki lokal anestezi kullanımı Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında, Grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı seviyede daha fazla lokal anestezi kullanıldığı gösterilmiştir (Tablo 22, 23, $P=0.003$ $p<0.05$).

Tablo 24. Antidepresan kullanımının gruplara göre dağılımını gösteren çapraz tablo

		Antidepresan		
		Var	Yok	Toplam
Grup adı	Grup 1	12	14	26
	Grup 2	52	26	78
Toplam		64	40	104

Tablo 25. Antidepresan kullanımının gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi

Test İstatistikleri^{a,b}	
Antidepresan	
Ki-kare	3.433
Serbestlik derecesi	1
Anlamlılık seviyesi	.064

a. Kruskal Wallis Testi

b. Gruplandırma değişkeni: Grup adı

Grup 1 ile Grup 2'deki hastalardaki antidepresan ilaç kullanımı Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (Tablo 24, 25, $p=0.064$ $p>0.05$).

Tablo 26. Nöroleptik kullanımının gruplara göre dağılımını gösteren çapraz tablosu

		Nöroleptik		
		Var	Yok	Toplam
Grup adı	Grup 1	0	26	26
	Grup 2	4	74	78
Toplam		4	100	104

Tablo 27. Nöroleptik kullanımının gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi

Test Statistics^{a,b}	
Nöroleptik	
Ki-kare	1.373
Serbestlik derecesi	1
Anlamlılık seviyesi	.241

a. Kruskal Wallis Test

b. Gruplandırma değişkeni: Grup adı

Kontrol grubu ve kemik metastazı grubu nöroleptik madde kullanımı açısından Kruskal Wallis Testi ile değerlendirilmiş, istatistiksel bir fark bulunmamıştır (Tablo 26, 27, $p=0.241$, $p>0.05$).

Tablo 28. Benzodiazepin kullanımının gruplara göre dağılımını gösteren çapraz tablo

		Benzodiazepin		
		Var	Yok	Toplam
Grup adı	Grup 1	1	25	26
	Grup 2	1	77	78
Toplam		2	102	104

Tablo 29. Benzodiazepin kullanımının gruplara göre istatistiksel değerlendirilmesi

Test İstatistikleri^{a,b}	
Benzodiazepin	
Ki-kare	.673
Serbestlik derecesi	1
Anlamlılık seviyesi	.412

a. Kruskal Wallis Testi

b. Gruplandırma değişkeni: Grup adı

Grup 1 ile kemik Grup 2'deki hastalar benzodiazepin kullanımı açısından Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 28, 29, $p=0.412$ $p>0.05$).

Tablo 30. Antikonvülzan kullanımının gruplara göre dağılımını gösteren çapraz tablo

		Antikonvülzan		
		Var	Yok	Toplam
Grup adı	Grup 1	0	26	26
	Grup 2	4	74	78
Toplam		4	100	104

Tablo 31. Antikonvülzan kullanımının gruplara göre dağılımının istatistiksel değerlendirilmesi

Test İstatistikleri^{a,b}	
Antikonvülzan	
Ki-kare	1.373
Serbestlik derecesi	1
Anlamlılık seviyesi	.241

a. Kruskal Wallis Tesit

b. Gruplandırma değişkeni: Grup adı

Grup 1 ile Grup 2'deki hastalardaki antikonvülzan kullanımı açısından Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel bir fark görülmemiştir (Tablo 30-31, $p=0.241$ $p>0.05$).

Tablo 32. WHO ağrı tedavisi basamak yönteminin kabızlığa etkisinin ağrı basamaklarına göre dağılımının çapraz tablosu

		Kabızlık		
		Var	Yok	Toplam
WHO	Birinci basamak	0	5	5
Basamak	İkinci basamak	8	50	58
Tedavisi	Üçüncü basamak	3	17	20
	Birinci Basamak ve	0	5	5
	İnvazif girişim			
	İkinci basamak ve invazif	2	4	6
	girişim			
	Üçüncü basamak ve	1	9	10
	İnvazif girişim			
Toplam		14	90	104

Tablo 33. WHO ağrı tedavisi için basamak yöntemi ile kabızlığın istatistiksel olarak karşılaştırılması

Test İstatistikleri^{a,b}	
Kabızlık	
Ki-kare	3.702
Serbestlik derecesi	5
Anlamlılık seviyesi.	.593

a. Kruskal Wallis Testi

b. Gruplandırma değişkeni: WHO basamak tedavisi

Sadece non opioid ve zayıf opioid ve güçlü opioid alan hastalarla bu ilaçlara ek olarak girişimsel ağrı tedavisi yapılan hastalar Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında kabızlık yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 32, 33, $p=0.593$, $p>0.05$).

Tablo 34. Bulantı ve kusmanın, WHO ağrı basamak tedavisi yöntemini gruplarına dağılım çapraz tablosu

		Bulantı kusma		
		Var	Yok	Toplam
WHO	Birinci basamak	0	5	5
Basamak	İkinci basamak	7	51	58
Tedavisi	Üçüncü basamak	1	19	20
	Birinci basamak ve invazif girişim	0	5	5
	İkinci basamak ve İnvazif girişim	0	6	6
	Üçüncü basamak ve İnvazif girişim	1	9	10
Toplam		9	95	104

Tablo 35. WHO analjezi basamak tedavisinin bulantı ve kusma üzerine etkisinin istatistiksel incelemesi

Test İstatistikleri^{a,b}	
Bulantı kusma	
Ki-kare	2.706
Serbestlik derecesi	5
Anlamlılık seviyesi	.745

a. Kruskal Wallis Testi

b. Gruplandırma değişkeni: WHO basamak tedavisi

Sadece non opioid ve zayıf opioid ve güçlü opioid alan hastalarla bu ilaçlara ek olarak girişimsel ağrı tedavisi yapılan hastalar Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında bulantı kusma yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 34, 35, p=0.745, p>0.05).

Tablo 36. Kaşıntının WHO ağrı basamak tedavisi yöntemi tedavi gruplarına olan dağılımının çapraz tablosu

		Kaşıntı		
		Var	Yok	Toplam
WHO	Birinci basamak	0	5	5
Basamak	İkinci basamak	3	55	58
Tedavisi	Üçüncü basamak	2	18	20
	Birinci basamak ve İnvazif girişim	0	5	5
	İkinci basamak ve İnvazif girişim	1	5	6
	Üçüncü basamak ve İnvazif girişim	1	9	10
Toplam		7	97	104

Tablo 37. WHO analjezi uygulaması basamak sistemi ve girişimsel ağrı tedavi yöntemlerinin kaşıntı üzerine etkilerinin istatistiksel olarak incelenmesi

Test İstatistikleri ^{a,b}	
Kaşıntı	
Ki-kare	2.377
Serbestlik derecesi	5
Anlamlılık seviyesi	.795

a. Kruskal Wallis Test

b. Gruplandırma değişkeni: WHO basamak tedavisi

Kaşıntı oranları girişimsel ağrı tedavi yöntemleri uygulanan ve uygulanmayan gruplar Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir (Tablo 36, 37, p=0.795, p>0.05).

Tablo 38. WHO ağrı tedavisi basamak yöntemi uygulanmasının sedasyon üzerine olan etkisinin gruplara dağılımının çapraz tablosu

		Sedasyon		
		Var	Yok	Toplam
WHO	Birinci basamak	0	5	5
Basamak	İkinci basamak	0	58	58
Tedavisi	Üçüncü basamak	0	20	20
	Birinci basamak ve İnvazif girişim	0	5	5
	İkinci basamak ve İnvazif girişim	0	6	6
	Üçüncü basamak ve İnvazif girişim	1	9	10
Toplam		1	103	104

Tablo 39. WHO analjezi tedavisi basamak yöntemi uygulamasının sedasyon üzerine olan etkisinin istatistiksel değerlendirilmesi

Test İstatistikleri^{a,b}	
Sedasyon	
Ki-kare	9.400
Serbestlik derecesi	5
Anlamlılık seviyesi	.094

a. Kruskal Wallis Testi

b. Gruplandırma değişkeni: Who basamak tedavisi

WHO analjezi tedavisi basamak yöntemi uygulanan ve invazif girişimsel teknik uygulanan hastalar Kruskal-Wallis testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark elde edilememiştir (Tablo 38, 39, $p=0.094$, $p>0.05$).

Tablo 40. WHO ağrı tedavisi basamak yöntemi gruplarında idrar retansiyonu dağılımının çapraz tablosu

		İdrar Retansiyonu		
		Var	Yok	Toplam
WHO	Birinci basamak	0	5	5
Basamak	İkinci basamak	1	57	58
Tedavisi	Üçüncü basamak	1	19	20
	Birinci basamak ve İnvazif girişim	0	5	5
	İkinci basamak ve İnvazif girişim	1	5	6
	Üçüncü basamak ve İnvazif girişim	0	10	10
Toplam		3	101	104

Tablo 41. WHO analjezi uygulaması basamak sisteminin idrar retansiyonuna etkisinin istatistiksel olarak incelenmesi

Test İstatistikleri^{a,b}	
İdrar retansiyonu	
Ki-kare	5.210
Serbestlik derecesi	5
Anlamlılık seviyesi	.391

a. Kruskal Wallis Testi

b. Gruplandırma değişkeni: WHO basamak tedavisi

İdrar retansiyonu, sadece WHO basamak tedavisi alan ve WHO basamak tedavisine ek olarak girişimsel ağrı kontrolü uygulanan grup Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (Tablo 40,41, $p=0.391$, $p>0.05$).

Tablo 42. WHO ağrı tedavisi basamak yönteminde solunum depresyonunun dağılımının çapraz tablosu

		Solunum Depresyonu	
		Yok	Toplam
WHO	Birinci basamak	5	5
Basamak	İkinci basamak	58	58
Tedavisi	Üçüncü basamak	20	20
	Birinci basamak ve İnvazif girişim	5	5
	İkinci basamak ve İnvazif girişim	6	6
	Üçüncü basamak ve İnvazif girişim	10	10
Toplam		104	104

Tablo 43. WHO ağrı tedavisi basamak yönteminde solunum depresyonunun istatistiksel olarak değerlendirilmesi

		Sıralama	
		Solunum depresyonu	Ortalama sıra
		N	
WHO basamak tedavisi	Yok	104	52.50
	Toplam	104 ^a	

a. Sadece bir grup belirlenmiştir. Kruskal-Wallis testi uygulanamamıştır.

Hiçbir hastada solunum depresyonu gelişmediğinden Kruskal Wallis testi ile gruplar karşılaştırılmamıştır. (Tablo 42, 43).

Tablo 44. Gruplara göre minimal invazif girişimsel teknik uygulamasının dağılımının çapraz tablosu

		Minimal İnvazif Girişimsel Teknik		
		Var	Yok	Toplam
Grup adı	Grup 1	0	26	26
	Grup 2	21	57	78
Toplam		21	83	104

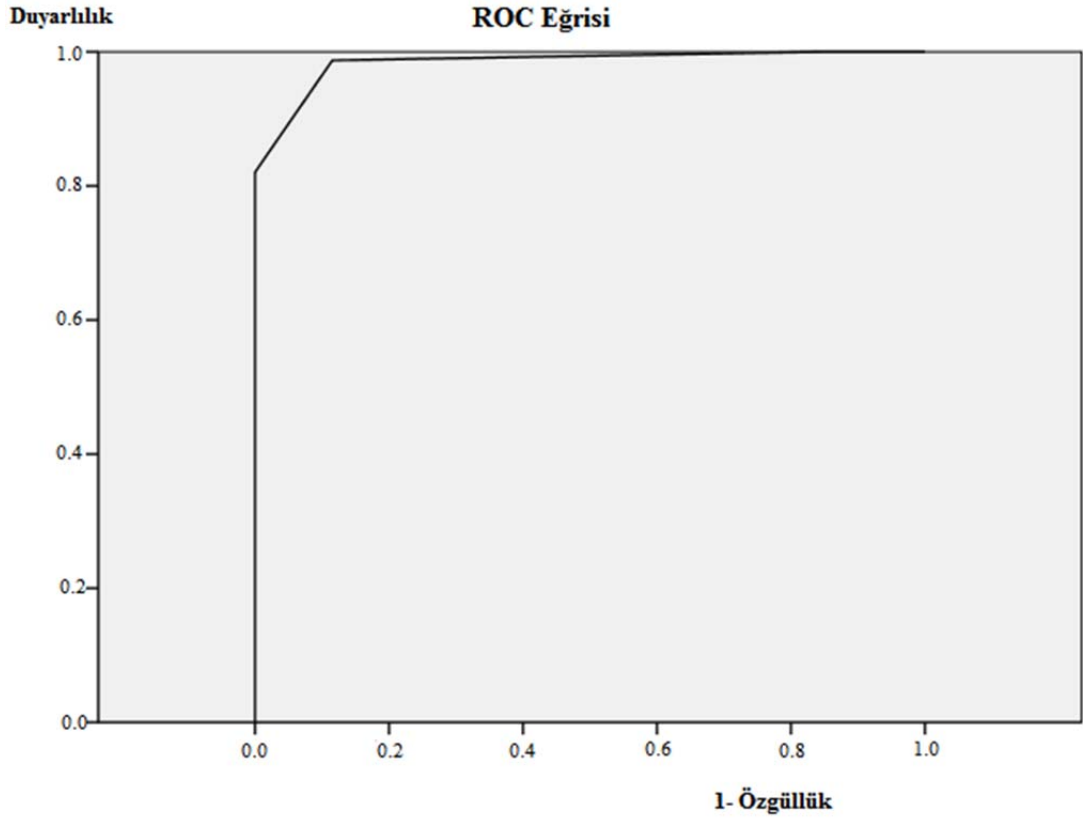
Tablo 45. Minimal invazif teknik uygulamalarının gruplara göre dağılımının çapraz tablosu

Test İstatistikleri^{a,b}	
Minimal invazif girişimsel teknik	
Ki-kare	8.687
Serbestlik derecesi	1
Anlamlılık seviyesi	.003

a. Kruskal Wallis Testi

b. Gruplandırma değişkeni: Grup adı

Minimal invazif girişimsel teknik ile Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında, Grup 1'deki hastalara hiç uygulanmamış fakat Grup 2'deki 78 hastanın 21'ine uygulanmıştır. Bu iki grup Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldığında Grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla minimal invazif ağrı kontrolü sağlanması için girişim yapıldığı gösterilmiştir (Tablo 44, 45, P=0.03, p<0.05).



Şekil 7. Başvuru anındaki VAS skoru ile gruplar arasında elde edilen ROC eğrisi

Tablo 46. ROC eğrisi kullanılarak elde edilen eğri altında kalan alan

Eğri altında kalan alan
Test sonuç değişkeni: Başvuru VAS skoru
Alan
,984

Test sonucu değişkeni: Başvuru anındaki VAS skoru

Başvuru anındaki VAS skoru ile pozitif aktüel durum grubu ve negatif aktüel durum grubu arasında en az bir bağıntı vardır. İstatistikte bias olabilir.

Başvuru anındaki VAS skoru ile gruplar arasında elde edilen ROC eğrisi değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan (AUC) 0.984 bulunmuştur (Şekil 7, Tablo 46).

4. TARTIŞMA

Tez kapsamında değerlendirilen hastaların dosyalarında istatistiksel yöntemler için kullanılan verilerde herhangi bir eksik veriye rastlanmamıştır. Örneklem çoğaltma işlemi (bootstrapping) ve kayıp verilerin düzeltilmesi (missing values) işlemi uygulanmamıştır. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı'na başvuruda bulunan ve verilerine ulaşılabilen tüm hastalar istatistiksel değerlendirme kapsamına alınmıştır. Sadece prostat kanseri olan hastalara grup 1, prostat kanserinin sadece kemiğe metastaz yaptığı hastalar ise grup 2 olarak adlandırılmıştır.

Grup 1'de 26 hasta bulunurken, Grup 2'de 78 hasta olduğu gösterilmiştir. 24 parametre değerlendirilmiştir. Bunlar arasında 2 tanesi ölçülebilen değerlerden oluşmaktadır, diğer 22 parametre ise nominal parametrelerden oluşmuştur.

Gruplara düşen hasta sayılarının az olması ve ölçüm değerlerinin nominal olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme yapılırken parametrik olmayan istatistiksel yöntemler kullanılmıştır.

Hastaların ortalama yaşı 73 (standart deviasyon 0.81, 53-95 yaş arası) gösterilmiştir. Saad ve ark. yayınladığı bir makalede ortalama yaş 73 (37-90 yaş) olarak belirlenmiştir. Bu, tezde elde edilen bilgiler ile uyusmaktadır (80).

Grup 1 ve Grup 2 gruplar karşılaştırıldığında, Grup 1'de bulunan 26 hastadan sadece 2'si yatarak tedavi görürken, Grup 2'de olan 78 hastanın 46'sı hastanede yatarak tedavi görmüştür. Kruskal-Wallis testi ile gruplar arası farklılık değerlendirildiğinde $p=0.000$ bulunmuş ve $p<0.05$ olduğu belirlenmiştir.

Gruplar arasında hastanede yatarak tedavi görme oranı, Grup 2'de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yabroff ve ark. (81) 2007 yılında yayınladıkları bir makalede 1995 ile 2001 yılları arasında meme, kolorektal, korpus uteri, gastrik, baş ve boyun akciğer, deri melanomu, over, prostat, renal ve mesane kanseri olan 763.527 hasta ve kanser dışı 1.145.159 kontrol hastası değerlendirilmeye alınmıştır.

Servise başvuru frekansı ve saatlik hastanede kalış süreleri, başlangıç, takip ve hayatın son yılında elde edilen veriler karşılaştırılmıştır. Hastanede kalış süreleri ve maliyet hesabı yapılmıştır. Başlangıçta toplam 51.128 prostat kanseri vakası ve 51.528 kontrol hastası, takip fazında 144.299 kanser hastası ve 144.299 kontrol

hastası ve hayatın son 12 ayındaki takip fazında ise 57.785 kanser hastası ve 77.495 kontrol vakası değerlendirilmiştir (81).

Başlangıçta ICD-0 bölge kodlarına göre prostat kanseri tanısı alan (C.61-9) 310.997 hastanın %0,1'inde in situ karsinom, %81,2'sinde bölgesel, % 5,6'sında uzak metastaza tanısı alırken %13,1 hasta ise teşhis konulamayan/bilinmeyen kategorisinde sınıflanmıştır. Başlangıç periodunda prostat kanserli hastalar 3,8 gün (3,7-3,9 gün) hastanede kalırken kontrol grubundaki hastalar 1,9 gün (1,8-1,9 gün) hastanede kalmışlardır. Hayatın son 12 ayında ise prostat kanseri olan hastalar 15,9 gün (15,7-16,1 gün) hastanede kalırken kontrol grubundaki hastalar 3,6 (3,5-3,7) gün hastanede kalmışlardır (81).

Başlangıçta prostat hastaları 97,3 saat (95,2-99,4 saat) serviste kalırken hayatın son yılında 287,4 saat (280,1-294,6 saat) serviste kalmışlardır. 2005 yılında sadece başlangıç fazında hastaların maliyeti 2,3 milyar Amerikan doları (USD) olurken takip periyodunda 268 milyon USD ve hayatın son yılında ise 376 milyon USD olmuştur. Prostat hastalarının net hasta zamanı harcamaları başlangıç yılında hastanede kalış için 457 USD (421-493 USD), ayaktan doktor muayenesi 83 USD (78-88 USD) diğer servislerdeki harcamalar ise 302 USD (296-308 USD) ve toplam 842 USD (806-878 USD) olmuştur (81).

Hayatın son yılında ise 2.997 USD (2.884-3.110 USD), ayaktan doktor muayenesi 73 USD (68-78 USD) ve diğer servislerdeki harcamalar ise 239 USD (233-245 USD) ve toplamda 4.409 USD (4.128-4.690 USD) olmuştur. Başlangıç periodundaki 2005 yılında yeni hasta sayısı 232.090 olurken hesaplanan hasta zamanı maliyeti ise 204.471.000 USD olmuştur.

Yabroff ve ark. yayınladığı bu makaleye evde bakım ve hospis servisleri dahil edilmemiştir, çünkü bu servislerde elde edilen bilgilere ulaşamamıştır (81).

Bu makalede de değinildiği gibi hayatın son yılında bulunan hastalarda ağrı şiddeti daha fazla olmaktadır. Bu hastaların hastanede geçirdikleri süre de artış kaydetmektedir. Bu hastalara daha fazla girişimsel müdahalede bulunmaktadır. Ağrı kontrolünün yetersiz olması hastanede toplam kalış zamanını arttırmakta ve maliyetleri ve komplikasyonları arttırmaktadır. Bu bilgiler, elde edilen bilgilerle benzerlik göstermektedir (41).

Grup 1'deki hastalara hiç girişimsel ağrı tedavisi uygulaması yapılmamasına rağmen Grup 2'deki hastalardan 1 tanesine kaudal blok, 8 hastaya geçici epidural kateter ve 12 hastaya ise geçici epidural kateter takılmış ve sonrasında kalıcı epidural port kateter implante edilmiştir. Grup 2'deki hastalara istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla girişimsel ağrı yöntemleri ile ağrı tedavisi yapılmıştır. Grup 1 ve Grup 2'deki hastalar girişimsel ağrı tedavisi uygulanması yönünden Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Grup 2'deki hastalara istatistiksel olarak daha fazla invazif ağrı uygulandığı gösterilmiştir ($p=0.003$). Girişimsel ağrı tedavisi yöntemi ile kanser ağrısının kontrol altına alınması yaygın olarak uygulanır (6, 8, 10, 23, 27, 31, 33, 39-45, 48, 49, 51, 58, 66, 70).

WHO ağrı tedavisi basamak sistemine göre ağrı kontrolü tedavisi yapılan hastalarla girişimsel tekniklerle ağrı kontrolü sağlanan hastalar karşılaştığında birinci, ikinci ve üçüncü basamaktaki 83 hastaya girişimsel yöntemler uygulanmamıştır. Uygulanan gruptaki birinci basamakta tedavi alan 5, ikinci basamaktaki 6 ve üçüncü basamakta tedavi gören 10 hasta ve girişimsel ağrı tedavisi yöntemi ile tedavi alan hastalar başvuru esnasında ölçülen VAS değerleri karşılaştırılmıştır. VAS değeri yüksek olan hastalara istatistiksel olarak daha yüksek oranda girişimsel teknik ile ağrı tedavisi yöntemi uygulandığı gösterilmiştir ($p=0.000$).

Hastaneye başvuru anındaki VAS skoru ile hastanede yatarak tedavi alan hastalar karşılaştırıldığında VAS skoru yüksek olan hastaların hastanede yatarak tedavi olma oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu gösterilmiştir.

Girişimsel ağrı tedavisi yöntemleri hastanede yatarak tedavi olmayı gerektirmezdir. Ayrıca bu hastalar hayatın son yılında oldukları için hastanede kalma zamanları artış göstermektedir (9, 10, 12, 17, 33, 39, 40, 47, 63, 81).

Grup 1'deki hastalar ile Grup 2'deki hastalar karşılaştırıldığında, Grup 2'deki hastalara istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla hastanın bifosfonat kullanıldığı gösterilmiştir ($p=0.034$). Kemik metastazı olan hastalarda metastaz bölgesinde meydana gelen ağrının tedavisinde kullanıldığı için bu sonuçlar elde edilmiş olabilir. Çeşitli yayınlarda farklı bifosfonat grubu ilaçların farklı kanser türlerinin kemik metastazında kullanıldığı rapor edilmiştir (24, 28, 31, 36, 51, 64, 66, 76.77, 79).

Prostat kanserinin kemik metastazı sonrası oluşan ağrının yönetiminde de kullanıldığı çeşitli kaynaklarda bildirilmiştir. Literatürde de belirtildiği gibi bifosfonat kullanımı bu tür ağrıların tedavisinde etkilidir. Bifosfonatlar, kemik mineral yüzeylerdeki hidroksiapatitlere bağlanan pirofosfat analogları olarak, osteoklastları inhibe etme yoluyla kemik rezorpsiyonunu önleyerek etki ederler. Bu farmakolojik sınıftaki ilaçlardan kullanılan bazılarının optimal dozu belirlenmiştir. Çünkü; doz cevabı ile hastalık seviyesi arasında bir ilişki vardır. İn vitro çalışmalarda, etkilerine ek olarak bifosfonatların osteoklastlara olan tümör hücresi büyümesini olan direkt olarak etkileyebildikleri gösterilmiştir. (24, 31, 36, 51, 64, 66, 76-79)

Bifosfonatlar metastatik kemik ağrısına karşı kullanılan tedavi rejimlerinin genellikle bir parçasını oluşturmaktadır ve en azından %50 hastada klinik olarak ilişkili analjezik etki görülmektedir (51). Bu, tezdeki veriler ile uyumluluk göstermektedir (24, 28, 31, 34, 51, 64, 66, 76-79).

Grup 1'deki kalsitonin kullanan hastalarla Grup 2'deki hastaların kalsitonin kullanım oranı karşılaştırıldığında Grup 2'deki hastalarda kalsitonin kullanımı anlamlı düzeyde artmış olduğu gösterilmiştir ($p=0.044$).

Kalsitonin kullanımı palyatif bakım esnasında bazı endikasyonları vardır. Kemik metastazı da bunlardan biridir. Prostat kanserinin kemiğe metastaz yaptığı durumlarda da oluşan ağrı nedeniyle kullanılmaktadır. Hormon olarak kalsitonin potansiyonel olarak ağrıyı azaltabilir, kemik yoğunluğunu geri kazandırabilir ve kırık riskini azaltır (33, 36, 66, 79).

Bir klinik çalışmada klinik olarak alınan 22 hastada kemik metastazı ile ilişkili ağrının kontrolünde somon kalsitonin etkisi değerlendirilmiştir. Beta endorfin kan seviyesindeki artış ile ilişkili olarak aktif tedavide ağrı skorlarında önemli derecede azalma görülmüştür (51). Kalsitoninin ağrı tedavisi üzerine etkisi sınırlı olup, literatürde yayınlar sınırlı olmasına rağmen, Grup 1 ve Grup 2 arasında kalsitonin kullanımının istatistiksel olarak farklı olduğu gösterilmiştir (28, 33, 36, 51, 66, 79).

Grup 1'deki hastalarla Grup 2'deki hastalar karşılaştırıldığında, bu iki grupta kortikosteroid kullanımı açısından fark görülmemiştir ($p=0.188$).

Kortikosteroidler, metastatik kemik ağrısına sekonder ağrı tedavisinde bir analjezik olarak sunulmuştur. Bu analjezi hem enflamasyon hem de nosisepsiyona katkıda bulunan sitokin sentezini bloke ederek yaptığı düşünülmektedir. Küçük ve

kontROLSÜZ bir çalışmada metastatik prostat kanseri olan hastaların %40'ında oral kortikosteroidlerin kullanımının yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir.(51)

Kortikosteroidler, kemik ağrısı, nöral yapılara infiltrasyon veya kompresyon nedeniyle oluşan nöropatik ağrı, artmış intrakranial basınç nedeniyle oluşan baş ağrısı, içi boş organlardaki organ kapsülünün gerilmesi nedeniyle oluşan ağrı gibi çeşitli ağrı durumlarında kortikosteroidlerin ağrı kesici özelliklerinden yararlanılmak için kullanılır. Grup 1 ve Grup 2 kortikosteroid kullanımları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gösterilememiştir (24, 32, 33, 36, 51).

COX enzimleri AA üzerine etki ederek tromboksan, prostaglandin ve lökotrienler gibi patent enflamatuar mediatörleri artırırlar. COX inhibitörlerinin de içinde bulunduğu non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, kanser tarafından hasarlanan bölgedeki başlangıçtaki enflamatuar cevabı zayıflatır ve böylece başlangıçtaki ağrı sinyalleri azaltılmış olur. Opioid tedavisi kanser ağrısının kontrol altına alınmasında etkilidir (31, 33, 35, 456, 51-54). Grup 2'deki hastalar ile Grup 1'deki hastalar karşılaştırıldığında Grup 2'deki hastalarda opioid ve nonopioid ilaçların daha fazla kullanıldığı gösterilmiştir (p=0.002).

WHO ağrı basamak tedavi yöntemi ile ağrı tedavisi yapılan hastalarla girişimsel ağrı tedavisi uygulanan hastalar karşılaştırıldığında girişimsel ağrı tedavisi yöntemi uygulanan hastalarda opioid olmayan ve opioid ilaçların tüketiminin azaldığı gösterilmiştir (p=0.001) (31, 33, 35, 46,51-54).

Grup 1 ve Grup 2'deki hastalar lokal anestezi madde kullanımı açısından karşılaştırıldığında, kemik metastazı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla lokal anestezi madde kullanıldığı gösterilmiştir (p=0.003).

Lokal anestezi madde kullanımı ile kanser nedeniyle oluşan ağrının giderilmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (51). Grup 2'de VAS skorları arttığı için daha fazla lokal anestezi kullanılmış ve ağrı tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kemik metastazı olan prostat kanseri hastalarında lokal anestezi madde kullanımının ek yarar sağlayacağı öngörülmektedir (6, 51, 66, 69,).

Antidepresan kullanımı açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir (p=0.064). Antidepresan ilaçların adjuvan ilaç olarak yaygın kullanımı çeşitli kaynaklarda gösterilmiştir.(7, 8, 11, 15, 19, 24, 31, 36, 46, 50, 56, 74).Antidepresan

kullanımının ağrı tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (7, 8, 11, 15, 19, 24, 31, 36, 46, 50, 51, 74).

Grup 1 ve Grup 2 karşılaştırıldığında antidepresan ilaç kullanımının gruplar arası bir fark oluşturmadığı görülmüştür. Antidepresan kullanımı kemik metastazı olan hastalarda ek bir fayda sağladığı gösterilememiştir (7, 8, 11, 15, 19, 24, 31, 36, 46, 50, 51, 74).

Nöroleptik kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir ($p=0.241$). Nöroleptiklerin analjezik endikasyonla adjuvan analjezik olarak kullanıldığına dair yayınlanmış bilgiler vardır. Yan etki profilinin fazlalığı ve analjezik tedavi üzerine fazla etkisi olmaması nedeniyle kullanımı fazla yaygınlaşmamıştır (15, 19, 31, 51)

Benzodiazepin kullanımı açısından iki grup açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir ($p=0.412$). Benzodiazepinlerin analjezik amaçlı kullanımı hakkındaki bilgiler sınırlıdır (36, 64).

Antikonvülzan kullanımı açısından gruplar Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır, antikonvülzan kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.241$).

Nöropatik ağrı için çok az yararı olduğunu bildiren yayınlar vardır (51). Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilememiştir. Kansere ağrısı yönetiminde antikonvülzan kullanımı ile ilgili çok sayıda yayın vardır (36, 64, 74-78).

Sadece opioid olmayan ilaçlar ve opioid ilaçlarla tedavi edilen hastalarla girişimsel ağrı tedavisi yapılan hastalar karşılaştırıldığında kabızlık yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0.593$).

Opioidler ağrı tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. Opioidlerin kullanımını sınırlayan en önemli etki yan etki profilidir. Opioidler çeşitli reseptörler üzerinden bulantı, kusma kaşıntı, kabızlık solunum depresyon ve abdominal ağrı gibi pek çok yan etki oluştururlar (20, 31, 33, 34, 37, 48, 51-55, 65).

Grup 1 ve Grup 2 arasında yan etki olarak fark bulunmamıştır. Bu girişimsel ağrı tedavisi yöntemi kullanıldığı için hastaların opioid gereksiminin azalması sonucunda oluştuğu düşünülmektedir.

Bulantı kusma gruplar arasında Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında bulantı ve kusma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0.745$).

Kaşıntı oranları girişimsel ağrı tedavi yöntemleri uygulanan ve uygulanmayan gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiştir ($p=0.569$). Kaşıntı yönünden Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel fark oluşmaması, Grup 2’de girişimsel ağrı tedavisi uygulanması sonucunda opioid dozlarının azaltılması ile açıklanabilir.

İdrar retansiyonunda, sadece WHO basamak tedavisine ek olarak girişimsel ağrı kontrolü uygulanan grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Hiçbir hastada solunum depresyonu gelişmediği için istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.

Sadece 1 hastada sedasyon geliştiği için grupların Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p=0.094$).

Minimal invazif girişimsel teknik ile ağrı tedavisi bakımından Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında Grup 2’de hiç uygulanmadığı görülmüştür. Grup 2’deki 78 hastanın 21’ine uygulanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde Grup 2’de daha fazla kullanıldığı gösterilmiştir ($p=0,003$).

Başvuru anındaki VAS skoru ile gruplar arasında elde edilen ROC (receiver operating characteristics) değerlendirildiğinde eğri altında kalan (AUC) 0.984 olarak belirlenmiştir.

ROC eğrisi biyomedikal araştırmalardaki hesaplama modellerinde sıklıkla tanı ve tedavi ve karar desteği sağlanması için kullanılmaktadır. ROC analizi karmaşıktır, bununla beraber, bütün durumlar için uygun tek bir analitik yaklaşım yoktur (82).

ROC çizgisi, eşik değişkenlerinin sonuçtaki değerler üzerine dağılımının elde edilmesi için, duyarlılık ile (1-özgüllük) karşılaştırılarak elde edilir. Çizgi üzerindeki herbir nokta eşik özel bir ayarını gösterir ve her eşik ayarı doğru pozitif, yanlış pozitif, doğru negatif ve yanlış negatif hesaplamaların belirli bir ayarını ve sonuç olarak, belirli bir duyarlılık ve (1-özgüllük) değerini belirler. AUC, ROC indeksi için en sık olarak kullanılan yöntemdir (82).

Mükemmel bir testin AUC'si 1.0'dır, rastgele değişkenlerin kullanımı ise 0.5 AUC değerini verir. (81). İstatistiksel değerlendirme sonrası AUC değeri 0.984 olarak elde edilmiştir. Bu sonuçlar kemik metastazı varlığının VAS skorunu arttırdığını göstermektedir.

Sonuç olarak, metastaz varlığı kanser tedavisini ve kanser sonrası çeşitli nedenlerle oluşan ağrının tedavisini güçleştirmektedir. Prostat kanseri çoğunlukla adenokarsinom (%95) tipinde olmaktadır. Prostat kanseri ilerlemesi ve metastaz yapması yavaş bir şekilde olmaktadır. Metastazlarının çoğu kemiğe olması nedeniyle bu hastalar daha uzun süre yaşamaktadırlar. Uzun yaşam süreleri, kemik metastazı olasılığını arttırdığı için bu hastalarda kemik metastazı oluşma olasılığı artmaktadır. Böylece bu hastaların kanser nedeniyle oluşan ağrıların kontrol altına alınması ihtiyacı artmaktadır (8, 11, 16, 18, 21, 23, 24, 28, 31, 33, 49-51, 55, 57, 58, 63, 66, 69, 79, 80, 81).

Prostat kanserinin kemik metastazı yapması sonucu ağrı kontrolü zorlaşmaktadır. Çeşitli girişimsel ağrı tedavisi yöntemlerinin kullanılması ile kullanılan opioid dozunun azaltılması ve çeşitli yan etkilerden sakınılması sağlanabilmektedir. Bu konu ile ilişkili olarak, kanser ağrısı yönetiminde gelişme kaydedilebilmesi için daha ileri araştırmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Cause of Death 2008 Summary Tables. May 2011 WHO Health statistics and informatics Department. World Health Organization Geneva. Erişim yeri: <http://www.who.int/evidence/bod>.
2. Introduction and Epidemiology Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Cancer Pain Assessment, Diagnosis, and Management. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:1-6.
3. The impact of chronic disease in Turkey, death by cause, all ages, turkey, 2002. Facing The Facts. World Health Organization. Erişim yeri. http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/en/.
4. Mollahaliloğlu Ş, Başara BB, Eryılmaz, Mortalite. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, 2011:11-16.
5. Mollahaliloğlu S, Başara BB, Eryılmaz Z. Morbidite Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010 Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, 2011:21-31.
6. Phan PC, Treatment of Cancer Pain: Role of Neural Blockade and Neuromodulation. Michael J, Cousins MJ, Horlockertt, Carr DB, Bridenburt PO (editors). Cousins & Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine. Fourth Editon, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009:1111-1153.
7. Dedeli Ö, Karadeniz G. Kanser ağrısının kontrolü ile psikososyal-spiritüel modelin birleştirilmesi. Ağrı 2009;21:45-53.
8. Yıldırım YK, Fadiloğlu Ç, Uyar M. Palyatif kanser bakımında tamamlayıcı tedaviler. Ağrı 2006;18:26-32.

9. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Issues affecting well-being in cancer patient. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010: 2-7.
10. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Cancer pain assessment and diagnostic issues. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:7-10.
11. Yıldırım YK, Uyar M, Fadilloğlu Ç. Kanser ağrısı ve yaşam kalitesine etkisi. *Ağrı* 2005;17:17-22.
12. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Characteristics of Cancer Pain. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010: 32-42.
13. Peker L, Celebi, Canbay Ö, Sahin A, Cakır B, Uzun S, Aypar U. Doctors' opinions, knowledge and attitudes towards cancer pain management in a university hospital. *Ağrı* 2008;20:20-30.
14. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Tumor Processes and Pain. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010: 42-76.
15. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Depression, anxiety, and sleep. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:314-323.
16. Fitzgibbon DR. Mechanisms, Assessment, and Diagnosis of Pain Due To Cancer. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (Editors) *Bonica's Management of Pain*. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:559-582.
17. Cleeland CS. The measurement of pain from metastatic bone disease: capturing the patient's experience. *Clin Cancer Res* 2006;12:62:36-42.

18. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). The process of Pain in Cancer Patients. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:24-32.
19. Turk DC, Swanson S, Wilson HD. Psychological aspect of pain. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (Editors). *Bonica's Management of Pain*. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:74-86.
20. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Medication misuse and substance abuse. *Cancer Pain: Assessment, diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:231-246.
21. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). The perception of pain. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:10-17.
22. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Comprehensive care of the cancer patient with pain. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:135-138.
23. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Overview of management. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:130-135.
24. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Symptom-Directed Pain Management: medication. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:153-159.
25. Gingrich T. Medical management of cancer pain. Ramamurthy S, Alamanmanou E, Rogers JN (editors). *Decision Making In Pain Management*. Second Edition, Philadelphia: Elsevier, 2006:126-128.

26. Alamanou E. Metastatic cancer pain. Ramamurthy S, Alamanou E, Rogers JN (editors). *Decision Making In Pain Management*. Second Edition, Philadelphia: Elsevier Inc, 2006:130-131.
27. Irving GA, Squire PL. Medical evaluation of the chronic Pain. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (editors) *Bonica's Management of Pain*. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:209-221.
28. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Systematic pain assessment. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:120-130.
29. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Visceral pain. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010: 86-89.
30. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Neuropathic pain. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:89-114.
31. Pharo GH, Zhou L. Controlling cancer pain with pharmacotherapy. *J Am Osteopath Assoc* 2007;107:22-32.
32. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Metastatic Epidural Spinal Cord Compression. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010: 114-120.
33. Rades D, Schildd SE, Abraham JL. Treatment of painful bone metastases. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:220-229.
34. Inturrissi CE, Lipman AG. Opioid analgesics. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (editors) *Bonica's Management of Pain*. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:1172-1187.

35. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Nonopioid analgesics. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:159-171.
36. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Adjuvant drugs. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:171-190.
37. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Opioid analgesics. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:190-231.
38. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Primary anti-cancer treatments. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:138-153.
39. Rathmell JP, Pino CA,, Ahmed .S. Spinal pain and the role of neural blockade. Michael J, Cousins MJ, Horlockertt, Carr DB, Bridenburg PO (editors). *Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine*. Fourth Edition, Philadelphia: Lippinocott Williams and Wilkins, 2009:1063-1111.
40. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Neuraxial Analgesia. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:270-303.
41. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors) Sympyom-directed pain management interventions. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:246-270.
42. Niv D, Gofeld M. Percutaneous neural Destructive techniques. Michael J, Cousins MJ, Horlockertt, Carr DB, Bridenburg PO (editors). *Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine*.

Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009:991-1036.

43. Strichartz G, Pastijn E, Sugimoto K. Neural Physiology and Local anesthetic action. Michael J, Cousins MJ, Horlockertt, Carr DB, Bridenbaurg PO (editors). Cousins and Bridenbaurg's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009: 26-48.
44. Brogan SE. Interventional pain therapies. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (editors) Bonica's Management of Pain. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:605-618.
45. Curatolo M, Bogduk N. Diagnostic and therapeutic nerve blocks. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (editors) Bonica's Management of Pain. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:1401-1423.
46. Lussier D, Huskey AG, Portenoy PK. Adjuvant analgesic in cancer pain management. *The Oncologist* 2004;9:571-591.
47. Osenbach RK. Intrathecal drug delivery in management of pain. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (Editors) Bonica's Management of Pain. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:1437-1458.
48. Carr DB, Cousins MJ. Spinal route of analgesia: Opioids and future options for spinal analgesic chemotherapy. Michael J, Cousins MJ, Horlockertt, Carr DB, Bridenbaurg PO (editors). Cousins and Bridenbaurg's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009:886-948.
49. Fitzgibbon Dri, Loeser JD (editors). Specialized pain management. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:327-332.

50. Fitzgibbon Dri, Loeser JD (editors). Related issues. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:323-327.
51. Smith HS. Painful osseous metastases. *Pain Physician* 2011;14:373-405.
52. Buvanendran A, Lipman AG, Nonsteroidal antiinflammatory drugs and Acetaminophen. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (editors). *Bonica's Management of Pain*. Fourth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:1157-1172.
53. Buvanenedran A, Reuben SS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, Acetaminophen, and COX₂ inhibitors. Benzon HT, Rathmell JP, Wu CL, Turk DC, Argoff CE. *Raj's Practical Management of Pain*. Fourth Edition, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:671-693.
54. Fitzgibbon DR. *Cancer Pain: Principles of Management and Pharmacotherapy*. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (Editors) *Bonica's Management of Pain*. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:582-605.
55. Rathmell JP. Complications in pain medicine. Michael J, Cousins MJ, Horlockertt, Carr DB, Bridenburg PO (editors). *Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine*. Fourth Edition, Philadelphia: Lippinocott Williams and Wilkins, 2009:1223-1268.
56. Gallaher RM. FishmanSM. Pain medicine as a medical specialty, and evolution of multidisciplinary approach. Michael J, Cousins MJ, Horlockertt, Carr DB, Bridenburg PO (editors). *Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine*. Fourth Edition, Philadelphia: Lippinocott Williams and Wilkins, 2009:631-644.
57. Helme RD, Fleming JA. The treatment of pain in older patient and those with terminal illness. Michael J, Cousins MJ, Horlockertt, Carr DB, Bridenburg PO (editors). *Cousins and Bridenbaugh's Neural Blockade in Clinical Anesthesia*

- and Pain Medicine. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009:1214-1223.
58. Robinson JP, Tait RC. Disability evaluation in painful condition. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (Editors) Bonica's Management of Pain. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010: 279-288.
 59. Jensen MP, Measurement of pain. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (editors) Bonica's Management of Pain. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:251-270.
 60. Van Kleef M, Sluijter M, Zundert JV. Radiofrequency treatment Benzoni HT, Rathmell JP, Wu CL, Turk DC, Argoff CE. Raj's Practical Management of Pain. Fourth Edition, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:1039-1063.
 61. Prager JP, Stanton-Hicks. Neurostimulation. Michael J, Cousins MJ, Horlockertt, Carr DB, Bridenbaur PO (editors). Cousins and Bridenbaur's Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2009:948-991.
 62. Miyakoshi A, Maravilla KR. Diagnostic imaging of Pain. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (editors) Bonica's Management of Pain. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010: 234-251.
 63. Paice JA. Pain management at the end of life. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (editors) Bonica's Management of Pain. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:1547-1558.
 64. Hagen NA. Epidemiology, prevalence, and cancer pain syndromes. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (editors) Bonica's Management of Pain. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:537-559.
 65. Bilen A, Ali A, Baturay F, Altan A. Kanser hastalarında kaçak ağrı sıklığı ve oral transmukozal fentanil sitratın etkinliği. Ağrı 2010;22:103-108.

66. Abrahm J, Ross E, Klickovic RJ, Cancer-Related Bone Pain: Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (editors) *Bonica's Management of Pain*. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:629-665.
67. Breivik H, Cherny N, Collett B, Conno F. de, Filbet M, Foubert AJ, Cohen R, Dow L. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment and patient attitudes. *Annals of Oncology* 2009;20:1420-1433.
68. Baranovski A. Pelvic pain in males. Fishman SM, Balantyne JC, Rathmell JP (editors) *Bonica's Management of Pain*. Fourth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010:941-953.
69. Narazaki DK, de Alvargo Neto CC de A, Baptista AM, Caiero MT de Camargo OP. Prognostic Factors in pathologic fractures secondary to metastatic tumors. *Clinics Sao Paulo* 200;61:313-320.
70. von Moos R, Strasser F, Gillesen S, Zaugg K. Metastatic bone pain: treatment options with an emphasis on bisphosphonates. *Support Care Cancer* 2008;16:1105-1115.
71. Böhm P, Huber J. The surgical treatment of bony metastases of the spine and limbs. *J Bone Joint Surg* 2002;84:521-529.
72. Rotao I, Grano M, Brunetti G, Colucci S, Mussa A, Bertetto O, Ferracini R. Mechanism of spontaneous osteoclastogenesis in cancer with bone involvement. *FASEB J* 2005;19:228-230.
73. Nakanishi K, Kobayashi M, Takayashi S, Nakata S, Kyakuno, Nakaguchi K, Nakamura H. Whole body MRI for detecting metastatic bone tumor: Comparison with bone scintigrams. *Magnetic Resonance in Medical Sciences*. 2005;4:11-17.
74. McCleane G. Antidepressants as analgesics. Benzon HT, Rathmell JP, Wu CL, Turk DC, Argoff CE. *Raj's Practical Management of Pain*. Fourth Edition, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:643-659.

75. Lacy TL, Serban S, McGeeney B, Rao S, Pappagallo M. Anticonvulsants. Benzon HT, Rathmell JP, Wu CL, Turk DC, Argoff CE. *Raj's Practical Management of Pain*. Fourth Edition, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:659-671.
76. Hatoum HT, Lin SJ, Smith MR, Barghout V, Lipton A. Zoledronic acid and skeletal complications in patients with solid tumors and bone metastases. *Cancer* 2008;113:1438-1445.
77. Özyuvacı E, Altan A, Demir C. Kemik metastazı olan prostat kanserinde klodronat kullanımının ağrı tedavisine olan etkileri. *Ağrı* 2005;17:49-53.
78. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors). Spine and bone pain. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010:303-314.
79. Fitzgibbon DR, Loeser JD (editors) Bone metastases. *Cancer Pain: Assessment, Diagnosis, and Management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2010: 76-86.
80. Saad F, Lipton A, Cook R, Chen Y, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2007;110:1860-1867.
81. Yabroff KR, Dawis WW, Lamont EB, Patient time cost associated with cancer care. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 14-23.
82. Lasko LA, Bhagwat GJ, Zou KH, Ohno-Machado L. The use of receiver operating characteristic curves in biomedical informatics. *Journals of Biomedical Informatics* 2005; 38: 404-415.

6.ÖZGEÇMİŞ

Ağustos 1978 Elazığ doğumluyum. İlköğrenimi Elazığ Bahçelievler İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi ise Elazığ Anadolu Lisesi'nde tamamladım. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp öğrenimimi 2004 yılında tamamladım

Sağlık Bakanlığı'nda 2005 yılında göreve başladım. Askerlik hizmetimi 2005-2006 yılları arasında yaptım. Adalet Bakanlığı'nda 2007 yılında göreve başladım. Nisan 2007 Tıpta Uzmanlık Sınavında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım.