

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

**ONKOLOJİ HASTALARINDA MUKOZİTLİ OLGULARDA
İNTRAVENÖZ MORFİN İNFÜZYONU İLE TRANSDERMAL FENTANİLİN
ANALJEZİK ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. PINAR ERGENOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. HAYRİ ÖZBEK**

ADANA-2006

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli öğretim üyeleri: Prof. Dr. Geylan IŞIK, Prof. Dr. Hasan AKMAN, Prof. Dr. Dilek ÖZCENGİZ, Prof. Dr. Tayfun GÜLER, Prof. Dr. AnıŐ ARIBOĞAN, Doç. Dr. Hayri ÖZBEK, Doç. Dr. Yasemin GÜNEŐ, Doç. Dr. Hakkı ÜNLÜGENÇ, Doç. Dr. Mehmet ÖZALEVLİ, Doç. Dr. Murat GÜNDÜZ'e teŐekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım döneminde yardımlarından dolayı; Dahiliye Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Berksoy Őahin, Uzm. Dr. Oğuz Kara ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma, serviste görevli hemŐire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teŐekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamın istatiksels analizlerinde bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince uzunca bir süreyi beraber paylaŐığımız araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Ameliyathane ve Reanimasyon Bilim Dalı'nda görevli hemŐire, teknisyen, personel arkadaşlarıma ve canım aileme teşekkür ediyorum.

Pınar ERGENOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	vi
ABSTRACT - KEYWORDS.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Ağrı Yollar.....	2
2.1.1. Periferden beyin korteksine ağrı impulslarını taşıyan yollar.....	2
2.2. Ağrı Sınıflaması.....	3
2.2.1. Akut Ağrı.....	4
2.2.2. Nosiseptif Ağrı.....	4
2.2.2.1. Somatik Ağrı.....	5
2.2.2.2. Visseral Ağrı.....	5
2.2.3. Kronik Ağrı.....	5
2.3. Kanser Tedavisi ile İlişkili Oral Mukozit.....	6
2.3.1. Patofizyoloji.....	6
2.3.2. Epidemiyoloji.....	8
2.4. Opioid Analjezikler.....	8
2.4.1. Sistemik Etki Mekanizmaları.....	8
2.4.2. Opioid Reseptörleri.....	9
2.4.3. Opioidlerin Sistemler Üzerine Etkileri.....	10
2.4.3.1. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	10
2.4.3.2. Santral Sinir Sistemi Üzerine Etkileri.....	10
2.4.4. Morfin.....	11
2.4.4.1. Farmakokinetik.....	12
2.4.4.2. Yan Etkiler.....	13
2.4.4.3. Veriliş Yolları.....	13
2.4.5. Transdermal Fentanil.....	14
2.4.5.1. Farmakoloji.....	14

2.4.5.2. Transdermal Veriliş Sistemi	15
2.4.5.3. Farmakokinetik	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	21
4.1. Demografik Özellikler ve Tanılara Ait Veriler	21
4.2. Tanı Evreleri	22
4.3. Kemoterapi- Radyoterapi	23
4.4. VAS Değerleri	24
4.5. Sedasyon	25
4.6. Yan Etkilerin Değerlendirilmesi	26
4.6.1. Bulantı	27
4.6.2. Kusma	28
4.6.3. Konstipasyon	29
5. TARTIşMA	30
6. SONUÇ	34
7. KAYNAKLAR	35
8. ÖZGEÇMİş	40

TABLO LİSTESİ

Tablo No:	Sayfa No:
Tablo 1. Medulla spinalisin laminaları	3
Tablo 2. Transdermal veriliş sisteminin yapı ve içeriği.....	16
Tablo 3. Parenteral morfin-Transdermal fentanil eşdeğer doz tablosu.....	18
Tablo 4. Vizüel Analog Skala.....	19
Tablo 5. Sedasyon 5 puan testi	20
Tablo 6. Grupların demografik özellikleri.....	21
Tablo 7. Gruplardaki tanı tiplerine göre hastaların dağılımı	22
Tablo 8. Kanser evrelerinin gruplara göre dağılımı.....	22
Tablo 9. Kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların gruplara göre dağılımı	23
Tablo 10. Grupların VAS değerleri ve yüzdeleri.....	24
Tablo 11. Grupların sedasyon değerleri ve yüzdeleri	25
Tablo 12. Yan etkilerin gruplara göre dağılımı sayı ve yüzdeleri	26
Tablo 13. Gruplarda bulantının günlere göre sayı ve yüzde dağılımı	27
Tablo 14. Gruplarda kusmanın günlere göre sayı ve yüzde dağılımı	28
Tablo 15. Gruplarda konstipasyonun günlere göre sayı ve yüzde dağılımı	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No:	Sayfa No:
Şekil 1. Morfin'in kimyasal yapısı	12
Şekil 2. Fentanil'in kimyasal yapısı.....	14
Şekil 3. Transdermal Fentanil ilaç sisteminin tabakaları.....	15

ÖZET

Onkoloji Hastalarında Mukozitli Olgularda İntravenöz Morfin İnfüzyonu İle Transdermal Fentanilin Analjezik Etkinliğinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda, onkoloji hastalarında oral mukozitli olgularda intravenöz morfin infüzyonu ile transdermal fentanilin analjezik etkinliğinin ve yan etki potansiyellerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

Fakülte etik kurulu ve hastaların onayı alınarak, erişkin onkoloji hastalarında kemoterapi ve radyoterapi sırasında veya sonrasında oral mukozit gelişen 30 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalarımız rastgele iki gruba ayrıldı. Grup I'e (n=15) intravenöz morfin infüzyonu (15 µg/kg/saat), Grup II'ye kullanılan morfin dozuna eşdeğer doz fentanil dozu hesaplanarak transdermal fentanil uygulandı.

Ağrı Vizüel Analog Skala (VAS), sedasyon ise sedasyon 5 puan testi ile değerlendirildi. Yan etkiler kaydedildi.

Grupların yaş, cinsiyet, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Grupların tanı evreleri, radyoterapi ve kemoterapi uygulanan hastaların dağılımı benzerdi. Grupların VAS değerleri arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Grupların sedasyon skorları birbirine benzerdi. Sedasyon skorları iki grupta da ≤ 2 idi. Hastaların hiçbirinde derin sedasyon gözlenmedi. Gözlenen yan etkiler benzer olup; bu yan etkiler bulantı, kusma, konstipasyon idi. Hiçbir olguda solunum depresyonu, idrar retansiyonu, kaşıntı gözlenmedi.

Sonuç olarak; kanser hastalarında yüksek doz kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gelişen oral mukozit ağrısının giderilmesinde; devamlı intravenöz morfin infüzyonu ve transdermal fentanilin belirgin sedasyona ve ciddi yan etkilere neden olmaksızın eşit analjezik etkinlik sağladığı, transdermal fentanilin infüzyon pompası ve intravenöz yol gerektirmemesi, kolay uygulanabilirliği, 72 saatte bir uygulanması nedenleriyle oral mukozit ağrısının yönetiminde ideal bir seçenek olabileceği kanısına varıldı.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kanser, oral mukozit, analjezi, morfin, transdermal fentanil.

ABSTRACT

The Comparison Of Analgesic Efficacy Of Intravenous Morphine Infusion And Transdermal Fentanyl In Oncology Patients With Oral Mucositis.

In this study, we aimed to compare analgesic efficacy and potential of adverse reactions of intravenous morphine infusion and transdermal fentanyl using in oncologic patients, having oral mucositis. After approval informed consent of patients and Ethical Committee, thirty adult patients from oncology who had developed oral mucositis during or after chemotherapy and radiotherapy were included in the study. Patients were divided into 2 groups randomly. The patients in group I (n:15) and group II (n:15) received intravenous morphine infusion (15 µg/kg/hour) and transdermal fentanyl in a dosage of equivalent to morphine, respectively.

Pain was evaluated with Visual Analog Scale (VAS), and sedation was assessed using by 5 point sedation test. Adverse reactions were noted.

No difference was detected in age, sex, weight, height, and body mass index of patients between the groups ($p>0,05$). Dispersion of the patients in both groups were similar regarding the stage of disease and chemotherapy and radiotherapy performance. No difference was obtained in VAS values between two groups ($p>0,05$). Sedation scores of the groups were similar. Sedation score in both groups was ≤ 2 . Deep sedation did not observe in any of the patients. Adverse reactions observed were similar and they were nausea, vomiting and constipation. The patients had no respiratory depression, urinary retention and itching.

In conclusion, in treatment for pain from oral mucositis due to high dose chemotherapy and radiotherapy in cancer patients, it was found that intravenous morphine infusion and transdermal fentanyl had provided equal analgesic efficacy without causing excess sedation or serious adverse reactions. Finally, we found that transdermal fentanyl use was an ideal option for pain management in patients with oral mucositis, which provides that it does not require any intravenous route or infusion pump, is easy to use, and is applied for every 72 hours.

KEY WORDS: Cancer, oral mucositis, analgesia, morphine, transdermal fentanyl.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Oral mukozit; kemoterapinin çeşitli formları, baş ve boyun kanserlerine uygulanan radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinin yaygın bir yan etkisidir. Genellikle şiddetli oral ağrı ile sonuçlanır. Hastalar oral alım yeteneklerini yitirdikleri için hospitalizasyon yaygındır ve bu dönemde beslenmenin desteklenmesi gerekmektedir. Ağrı yönetimi genellikle güçlü opioid analjezikler gerektirir. Kanser tedavisi ile ilişkili oral mukozit; radyoterpi ve kemoterapi ile bağlantılı en belirgin, en güçten düşürücü komplikasyon olarak tanımlanır.¹

Yaş, nutrisyonel durum, malignensi tipi, tedavi süresince oral bakım gibi risk faktörleri mukozit gelişimi üzerinde önemli rol oynarlar.² Mukozit; hastalığın gerileme sürecine ve kür hızlarına direkt ve belirgin bir darbe niteliğindedir. Çünkü bu bir tedavi kısıtlayıcı durumdur veya süreçtir.³ Mukozit, lokal veya sistemik enfeksiyon riskini artırabilir ve belirgin olarak bakım maliyetini ve yaşam kalitesini etkiler.⁴ Ağrı; oral mukozitin en belirgin, en önemli semptomudur.⁵

Çalışmamızda, onkoloji hastalarında mukozitli olgularda intravenöz morfin infüzyonu ile transdermal fentanilin analjezik etkinliğinin ve yan etki potansiyellerinin karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Uluslararası ağrı araştırmaları örgütü (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan, bir doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişteki deneyimleriyle de ilgili hoş olmayan emosyonel ve sensoriyel bir duygudur. ⁶

Dokularda hasara yol açan veya açabilecek kapasitede olan uyarılara “noksiyöz uyarılar” denir. Santral sinir sistemi noksiyöz uyarıyı araştıracak ve yanıt verecek çeşitli mekanizmalarla donatılmıştır. Doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan bu elektrokimyasal olayların bütününe nosisepsiyon adı verilmektedir. ⁷⁻¹⁰

Bir uyarının ağrı olarak algılanması için dört farklı işlemde geçmesi gereklidir:

- a) **Transdüksiyon**, sinir sonlarında stimulusun elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.
- b) **Transmisyon**, oluşan elektrik aktivitesinin sinir sistemi boyunca yayılmasıdır.
- c) **Modülasyon**, nosiseptif iletimde değişiklikler yapılmasıdır.
- d) **Persepsiyon**, diğer aşamaların bireyin psikolojisi ile etkileşimi ve subjektif emosyonel deneyimleri sonucu gelişen aşamadır. ^{11,12}

2.1. Ağrı Yolları

2.1.1. Periferden beyin korteksine ağrı impulslarını taşıyan yollar

Medulla spinalisteki gri madde 10 laminaya ayrılır. İlk altı lamina dorsal boynuzu oluşturur, bütün afferent nöral aktiviteyi algılar. İlke olarak assenden ve desendan nöral yolların ağrı modülasyonu yaptığı yerdir. İkinci sıra nöronlar ya nosiseptif spesifiktir veya geniş dinamik spektrumludur (wide dynamic rage=WDR). ^{6,10,13}

Nosiseptif spesifik nöronlar sadece noksiyöz uyarıları, WDR nöronlar ise A β 1, A delta, C liflerinden noksiyöz olmayan afferent impulsları alır.

Lamina I, primer olarak ciltten ve derin somatik dokulardan gelen nosiseptif uyarılara cevap verir. Lamina II, substantia gelatinosa da denir ve çok sayıda internöron içerir, cilt reseptörlerinden gelen uyarıların modülasyonunda rol alır. ^{6,8,12,13}

Ağrılı uyarıyı periferden alıp taşıyan liflerin hücre cismi (ağrı yolunun 1. nöronu) arka kök gangliyonunda yer alır. Arka kök gangliyonundan kalkan lifler spinal korda girer ve substantia gelatinosada arka boynuz hücreleri ile (2. nöronla) sinaps yapar. İkinci nöronun aksonları orta hattı geçerek karşı tarafta spinotalamik traktusu oluşturur. Bu yolla yukarı çıkan lifler talamusun posterolateral çekirdeğinde (3. nöron) sonlanır. Buradan çıkan lifler de kortekse giderek postsentral girusta sonlanır.^{6,14}

Tablo 1. Medulla spinalisin laminaları

Lamina	Önde gelen fonksiyonu	Giriş	İsim
I	Somatik nosisepsiyon, termoresepsiyon	A δ , C	Marjinal tabaka
II	Somatik nosisepsiyon, termoresepsiyon	C,A δ	Substantia g.
III	Somatik mekanoresepsiyon	A β ,A δ	Nuc. proprius
IV	Mekanoresepsiyon	A β ,A δ	Nuc. proprius
V	Visseral ve somatik nosisepsiyon,mekanoresepsiyon	A β ,A δ ,C	Nuc.proprius
VI	Mekanoresepsiyon	A β	
VII	Sempatik		Columna int.
VIII		A β	Motor boynuz
IX	Motor	A β	Motor boynuz
X		A δ	Santral kanal

2.2. Ağrı Sınıflaması

Ağrı dört sınıfa ayrılmaktadır.¹⁵

1. Nörofizyolojik mekanizma

- a. Nosiseptif
- b. Somatik
- c. Visseral
- d. Nöropatik (nonnosiseptif)
 - i. Nöropatik
 - ii. Merkezi
 - iii. Periferik
- e. Psikojenik

2. Süreye bağlı

- a. Akut
- b. Kronik

3. Etiyolojik

- a. Kanser ağrısı
- b. Postherpetik nevralji
- c. Orak hücre anemisine bağlı ağrı
- d. Artrit ağrısı

4. Bölgesel ağrı

- a. Baş ağrısı
- b. Yüz ağrısı
- c. Bel ağrısı
- d. Pelvik ağrı

2.2.1. Akut Ağrı

Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte olan, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu doku hasarıyla başlayıp, yara iyileşme süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur.¹⁶

Nedeni; hastalık, anormal kas veya organ fonksiyonu gibi zararlı uyarılardır. Şiddetiyle orantılı bir nöroendokrin stres oluşturur. En sık izlenen şekli, post travmatik, postoperatif ve obstetrik ağrıdır. Çok kere, birkaç günlük veya birkaç haftalık bir tedavi sonucu nedenin yok olmasıyla ağrıda geçer. Akut ağrının yüzeysel, derin somatik ve visseral olmak üzere üç şekli vardır.

2.2.2. Nosiseptif Ağrı

Nosiseptörler, sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda bulunan reseptörlerdir. Ağrı ileten lifler ile omuriliğe, oradan da talamusa iletilen ve serebral korteks tarafından algılanan uyarılar, nosiseptörler tarafından algılanır. İzlenen bu yol, ağrının en kısıtlı tarifini yapmakta kullanılmaktadır. Nosiseptif sınıflama, somatik ve visseral ağrı olarak iki alt gruba ayrılır. Bu ikisi arasındaki temel farklılık, somatik ağrının duysal lifler ile visseral ağrının ise sempatik lifler ile taşınmasıdır.

2.2.2.1. Somatik Ağrı

Kökeni; kas, tendon, eklem veya kemiklerdir. Genelde künt ve tam lokalize edilemeyen bir ağrıdır. Uyarının süresine göre de lokalizasyonu farklı olabilir. Örneğin, dizdeki kısa ve küçük bir travma sonucu ağrının lokalizasyonu sadece dizdedir. Fakat şiddetli ve uzun süren travma sonucu ağrı bütün ayağa yayılır.

2.2.2.2. Visseral Ağrı

İç organların veya onları örten oluşumların (pariyetal plevra, perikard, periton) fonksiyonlarının bozulması sonucudur. Dört subtipi tanımlanır.

- I. Tam lokalize visseral ağrı,
- II. Lokalize pariyetal ağrı,
- III. Yansıyan visseral ağrı,
- IV. Yansıyan pariyetal ağrı.

Gerçek visseral ağrı künt, yaygın, çok kere orta çizgi üzerindedir. Çok kere sempatik veya parasempatik aktivite (kusma, bulantı, terleme, kan basıncında ve kalp atım sayısında değişiklikler) ile birlikte. Pariyetal ağrı; tipik olarak keskin ve çok kere batıcı bir ağrıdır. Hasta organın etrafında olabildiği gibi uzak bir bölgeye de yansıyabilir. Visseral veya pariyetal ağrının belirli cilt bölgelerinde duyulması fenomeni, embriyolojik gelişim ve doku migrasyonu nedeniyle visseral veya somatik algıların santral sinir sisteminden yansımalarıyla ilgilidir.¹⁷

2.2.3. Kronik Ağrı

Akut hastalığın mutad seyrini aşan ve belli bir süreden sonra da devam ederse ağrının kronikleştiği kabul edilir. Bu süre 1-6 ay arası olabilir. Kronik ağrıda periferik nosisepsiyon santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Psikolojik ve çevresel faktörler de çok kere önemli rol oynar.

Kronik ağrı en çok; kas-iskelet, kronik organ hastalıklarında, periferik sinirlerin ve sinir köklerinin, dorsal gangliyonların (kozalji, fantom ağrısı, postherpetik nöralji), merkezi sinir sistemi (apopleksi, medulla spinalis hasarı) lezyonlarında izlenir.¹⁷

2.3. Kanser Tedavisi ile İlişkili Oral Mukozit

Oral mukozit sitoredüktif kanser kemoterapisi ve radyoterapinin yaygın bir komplikasyonudur. Hızlandırılmış fraksiyonasyon, hiperfraksiyone radyoterapi, araya giren kombine radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavi modalitelerinin doz limitli toksisitesidir.¹⁸

Hemopoetik kök hücre transplantasyonlu yüksek doz kemoterapi alan hastaların %100'ünde oral ve gastrointestinal mukozitler oluşabilir¹⁸. Mukozal bariyer hasarı belirgin morbidite, yaşam kalitesinin düşmesi, ekonomik yük ile sonuçlanır. Oral mukozitteki şiddetli ağrı yoğun sitotoksik terapi alan hastalardaki en belirgin, en rahatsız edici semptomdur.¹⁹

2.3.1. Patofizyoloji

Antikanser terapinin indüklediği mukozitin, bazal epitelyal hücrelerin proliferasyonunun direkt bozulması ve ağzın tutulması sonucu olduğu düşünülmektedir.¹⁹

Tedavinin indüklediği mukozal bariyer hasarının patofizyolojisinde 5 faz modeli söz konusudur.²⁰

1. Başlangıç fazı
2. Up-regulasyon ve mesaj yayılma fazı
3. Amplifikasyon ve sinyal fazı
4. Ülserasyon fazı
5. İyileşme fazı

Faz 1: Başlangıç fazı

- DNA hasarı hücre ölümüne neden olur.
- Reaktif oksijen ürünlerinin yayılımı
- Transkripsiyon faktörlerinin stimülasyonu

Faz 2: Up regulasyon ve mesaj yayılması

- Transkripsiyon faktörleri, nükleer faktör kappa betanın aktivasyonu
- Proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL1-6) salınımı
- Anjiyogenez
- Fibroblast yıkımı

Faz 3: Sinyal ve amplifikasyon

- Direkt hasar devam eder.
- TNF - α NF-KB'Yİ aktive eder.
- Feedback mekanizma etkileri artırır.

Faz 4: Ülserasyon

- Epitelden submukozaya kadar ülserasyon
- Ülser üzerinde psödomembran oluşumu
- Bakteriyel kolonizasyon
- Bakteriyel duvar ürünleri makrofajları aktive eder.
- Makrofajlar proinflamatuvar sitokinleri uyarır.

Faz 5: İyileşme

- Ekstrasellüler matriksten kaynaklanan sinyaller
- Migrasyon ve proliferasyon
- Hücrelerin tabakalanması
- Normal oral floranın yerleşmesi

Başlangıç fazı submukozal dokuların hasarı ile karakterizedir. Erken yanıt genlerinin up-regülasyonundan sonra endotel, konnektif doku ve ekstrasellüler matrikste reaktif oksijen ürünleri, seramid yolu, transkripsiyon ve NF-KB ile ilişkili bir takım değişiklikler gözlenir. Başlangıç hasar konnektif dokunun kötüleşmesini presipite eder ve ikinci seri genlerin hızlı up regülasyonu, bazal epiteldeki klonojenik kök hücrelerin erken apoptozu ve direkt- indirekt sinyalizasyon ile sonuçlanır. Proinflamatuvar sitokinler TNF- α , İL-1 β ve İL-6 salınır. Bu sinyal molekülleri NF-KB gibi transkripsiyon faktörlerinin up-regülasyonunu artırma yeteneğindedir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin üretimi doku hasarı ve apoptozise neden olur.

Epitelyal apoptoz ve nekroz hiperproliferatif aktiviteyi aşar ve tam kat mukozal hasarın geliştiği ülseratif faz ile sonuçlanır. Ülserasyon fazında lokal bakteriyel kolonizasyon gerçekleşir ve hücre duvar ürünlerinin submukozaya penetre olarak hasar mekanizmalarının uyarılmasına neden olur. Sitokin ve diğer mediatör seviyelerinin, transkripsiyon faktör aktivitesinin artışı anjiyogenezin de içinde bulunduğu lokal cevapların eklenmesini yönetir.

Submukozadan kaynaklanan sinyaller yara kenarlarına sağlam epitelin göçünü sitümüle ederek iyileşmeyi gerçekleştirir.²¹

2.3.2. Epidemiyoloji

Oral veya gastrointestinal mukozit insidansı kemoterapi rejimleri ve tedavi modalitelerine bağımlı olarak çeşitlilik gösterir. Uzamış veya derinleşmiş oral veya gastrointestinal mukozitler belirgin ağrı, morbidite, destek bakım ve hospitalizasyon maliyetlerinin artışına, infeksiyon sıklığının artmasına, kemoterapi dozlarının geçilmesine ve azaltılmasına neden olur.^{22,23}

Yüksek riskli rejimler, hemopoetik kök hücre transplantasyonu ve radyoterapi dışında mukozit oranları genellikle % 5-15 aralığındadır.²⁴

Radyasyonun indüklediği mukozitler riskli radyoterapi alanı, dozaj ve fraksiyonasyon ile ilişkili olarak değişkenlik gösterir. Baş boyun bölgesine veya pelvis ve abdomene radyoterapi oral veya gastrointestinal mukozit insidansında artış ile ilişkilidir.²⁵

2.4. Opioid Analjezikler

2.4.1. Sistemik etki mekanizmaları

Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini aktive ederek gösterirler. Endojen opioid sistemi (EOS), merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri ve transmitterlerden, endojen opioid peptidlerden meydana gelir. Endojen opioid sistemi sadece sinir sisteminde değil, üreme sistemi, kromafin hücreleri, immün sistem gibi diğer sistemlerde de bulunur.

EOS değişik biçimlerde harekete geçer:

1. Endojen opioid peptidlerin salgılanması (Elektriksel stimülasyon, plasebo)
2. Reseptör bölgelerinde endojen opioid peptid yoğunluğunun artırılması (Enkefalinaz inhibitörleri, kromafin hücre implantı)
3. Opioid reseptörünün farmakolojik olarak aktivasyonu, opioid agonistlerin verilmesi.

Bu yöntemler içerisinde hala en etkilisi farmakolojik olarak opioid antagonistlerinin verilmesidir.¹⁵

2.4.2. Opioid reseptörleri

Opioid reseptörleri 1973'te tanımlanmıştır. Bugüne kadar 5 tip reseptör kanıtlanmıştır. Bunlar: mü (μ), kappa (κ), sigma (σ), delta (δ) ve epsilon (ϵ) reseptörleridir.

Mü (μ) reseptörleri: Spesifik agonisti morfindir. Morfinle uyarılır ve morfinin oluşturduğu supraspinal analjeziden sorumludur. Ayrıca solunum depresyonu, öfori, kas rijiditesi ve fiziksel bağımlılık oluşmasına katkıda bulunurlar. μ_1 , μ_2 , μ_3 olmak üzere üç alt grubu bulunur.²⁶

Kappa (κ) reseptörleri: Spesifik agonistleri ketosiklazosin ve türevleri ile nalorfin ve pentazosindir. Spinal analjezi, miyozis ve sedasyondan sorumludur.

Sigma (σ) reseptörleri: Spesifik agonisti; SKF 10047 adı verilen opioiddir. Agonistleri disfori ve halusinasyona neden olur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.

Delta (δ) reseptörleri: Spesifik agonisti β -endorfin ve enkefalinlerdir. İşlevi kesin olarak bilinmemektedir. Motor entegrasyon ve idrar fonksiyonunda etkili olabilir.

Epsilon (ϵ) reseptörleri: Hormonal etkilerden sorumlu tutulmaktadır.

Opioid reseptörleri santral sinir sisteminde birçok bölgede bulunur. Gri madde, beyaz maddeden daha fazla reseptör içerir. Santral sinir sisteminde buldukları yerler; serebral korteks, hipotalamus, talamus, orta beyin, ekstrapiramidal alan, substantia gelatinosa ve sempatik preganglionik sinirlerdir. En yüksek konsantrasyonda buldukları yerler ağrı ile ilgili yapılar ve yollardır.²⁷

Bazı ilaçlar bu reseptörler üzerinde farklı etkiler yapabilir. Reseptörün türüne göre agonistik veya parsiyel agonistik etki gösterebilirler. Bu tür ilaçlara agonistik – antagonistik opioidler adı verilir (parsiyel antagonist nalorfin, nalbufin gibi). Morfin bilinen tüm reseptörler üzerinde agonist etki yapar. Nalokson ise tüm reseptörleri bloke eder. Naloksonun etkisi reseptörün türüne göre farklı derecelerde olur. Naloksonun antagonist etkisine en duyarlı reseptör; mü (μ) reseptörüdür.²⁸

2.4.3. Opioidlerin sistemler üzerine etkileri

2.4.3.1. Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Opioidlerin, analjezik dozlarda kan basıncına, ritmine ve kalp atım hızına direkt olarak önemli bir etkileri yoktur. Ancak baroreseptör reflekslerin azalması, histamin salınımı sonucu periferik vasodilatasyon olması dolayısıyla ortostatik hipotansiyonla karşılaşılabılır. Sağlıklı bireylerde morfinin kalp kasına etkisi yoktur. Ancak koroner arter hastalarında ve myokard infarktüsünde, oksijen tüketimini, sol ventrikül diastol sonu basıncını ve kalbin iş gücünü azaltıcı etkisi vardır. Opioidlerin minimal kardiyovasküler etkilerine karşın; uygulanmalarını takiben önemli hipotansiyon, hipertansiyon ve aritmi olabileceği unutulmamalıdır.²⁶

2.4.3.2. Santral sinir sistemi üzerine etkileri

Bu sisteme etkileri daha çok mü (μ) reseptörlerine bağlanarak sağlarlar.

Öfori, disfori: Opioid analjezikler, ağrılı hastada sıkıntı ve kaygıyı ortadan kaldırır ve bir öfori hali yaratır. Ağrısı olmayan kişilerde ise huzursuzlukla birlikte bir disforiye neden olur.

Sedasyon: Opioid analjezikler, uyku hali ve mental bulanıklıkla birlikte sedasyon da oluşturur. Tedavi edici dozlarda amneziye neden olmazlar.

Analjezi: Ağrısı olmayan bir kişiye tedavi edici dozlarda morfin verildiğinde; bulantı, kusma, disfori, apati, fiziksel aktivitede azalma görülür. Ağrısı olan bir kişide ise yanıt farklıdır. Opioid analjezikler ağrının algılanmasını ve ona karşı reaksiyonu değiştirirler. Hastalar sıklıkla ağrılı bir uyarın olduğunu söylerler ama bunu hoş olmayan bir duygu olarak algılamadıklarını belirtirler. Opioid analjezikler; medulla spinalisteki ağrıyı modüle eden nöronları etkileyerek primer afferent nosiseptörlerden duysal dorsal boynuz projeksiyon hücrelerine olan iletiyi bloke ederler. Tedavi edici dozlarda kullandıklarında bilinç azalmasına neden olmazlar.

Solunum depresyonu: Bütün mü (μ) reseptör stimülatörü olan opioidler, doza bağlı olarak solunum depresyonuna neden olurlar. Solunum depresyonu, primer olarak opioidin solunum merkezi üzerindeki direkt depresan etkisine bağlıdır. Opioidler, solunum merkezinin CO₂'e cevap verme yeteneğini azaltırlar. Bunun sonucunda CO₂ cevap eğrisini sağa kaydırırlar. CO₂ apneik eşik ve istirahat end-tidal CO₂ seviyesini

arttırlar. Opioidler, hipoksiye karşı solunumsal yanıtı da azaltırlar. Opioidlerin solunum ritmini ayarlayan pons ve bulbustaki solunum merkezlerini etkilemesi sonucunda, solunum hızında yavaşlama olur, tidal volümde ise bazen artma görülebilir. Yüksek doz opioid kullanımı spontan solunumu total olarak bloke edebilir. Bunu bilinç kaybı oluşturmaksızın yapabilirler.²⁷

Öksürük refleksinin baskılanması: En güçlü ajan kodeindir. Sekresyonların birikimi sonucu hava yolu tıkanması ve atelektazilere yol açabilir.

Miyozis: Bütün opioid analjezikler pupillalarda konstriksiyona neden olurlar. Bu etkilerine karşı tolerans gelişmez ve opioid zehirlenmesinin iyi bir belirtisidir.

Kas rijiditesi: Opioidler, kas tonüsünü arttırarak ciddi rijiditeye neden olabilirler. Bu rijidite torasik ve abdominal kas tonüsündeki progresif artmayla karakterizedir. Rijidite genellikle hastanın bilincini kaybetmesi ile başlar, ancak bilinçli hastada bile görülebilir. Kontrollü ventilasyon zorlukla sağlanır. Hızlı veya bolus enjeksiyon rijiditenin derecesini arttırır. Rijidite en fazla yaşlı hastalarda, yüksek doz kullanıldığında ve opioid analjezikle beraber azot protoksit kullanıldığında oluşur. Bu durum kas gevşeticilerle azaltılır veya önlenir.

Bulanti ve kusma: Beyin sapındaki kemoresptör triger zonu uyararak bulanti ve kusmaya neden olurlar. Bu etkide vestibüler sistemin de uyarılması rol alabilir.

2.4.4. Morfin

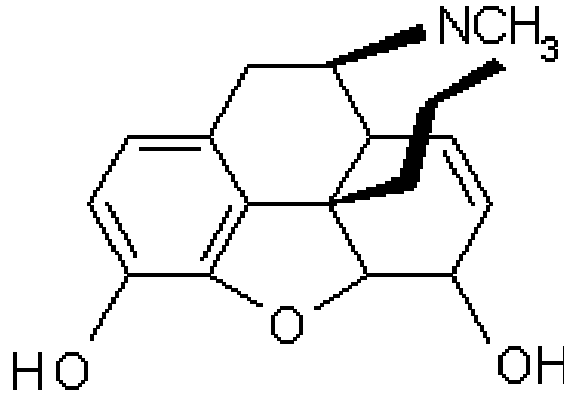
Ağrı tedavisinde en sık kullanılan doğal bir opioid olup, fenantren grubunun üyesidir. Opioidlerin karşılaştırılmasında prototip olarak alınır.²⁹ Morfinin analjezik etkinliğinin yanısıra geniş klinik deneyim, doz fleksibilitesi, formülasyon ve veriliş yollarının çeşitliliği morfin için tercih nedenidir. Bağımlılık, tolerans gelişimi ve respiratuar depresyonla ilgili endişeler önceleri abartılmış olup, şu an doğru kavramlar yerleşmiştir. Morfin doğru kullanıldığında güvenli ve efektif bir ajandır.³⁰

Maksimum etkiye intravenöz yoldan uygulandığında yaklaşık 20 dakikada, intramüsküler uygulandığında ise 45-90 dakikada ulaşılır.^{29,31} Morfinin kardiyovasküler sistemdeki etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi şeklinde sıralanabilir. Morfinin hem düşük hem de anestetik dozları ile derin bir hipotansiyon oluşabilir. Mekanizmasında birçok neden söz konusudur. Bunlar arasında vagal stimülasyonun neden olduğu bradikardi, vazodilatasyon ve splanknik alanda kanın göllenmesi nedeniyle kalbe venöz dönüşün azalması, histamin salınımı sayılabilir. Vazodilatasyon

morfinin direkt olarak damar düz kasını etkilemesine de bağılı olabilir. Hipotansiyon oluşumunda önemli bir faktör morfinin enjeksiyon hızıdır. İnfüzyon hızınının 10 mg/dk olması halinde hipotansiyon oluşmaz. Morfin, plazma histamin seviyesinde önemli bir artışa neden olur. Bu durum arteryel kan basıncında ve sistemik rezistansta düşmeye neden olur. Morfinin neden olduğu hipotansiyon; H₁ veya H₂ histamin reseptör antagonistinin önceden verilmesi, ilacın yavaş enjeksiyonu, yeterli volüm yüklenmesi ve trendelenburg pozisyonu ile minimale indirilir veya ortadan kaldırılabilir.

Morfin solunum depresyonuna yol açabilir. Morfin kullanımında solunum depresyonu, fentanile göre çok daha geç başlar ve daha uzun sürer. Bu da morfinin lipid eriyebilirliğinin daha az olmasına bağılıdır. Morfin gastrointestinal sistem düz kas tonüsünü artırır ve ciddi sfinkter spazmına (oddi ve koledokoduedonal sfinkter) neden olur. Morfin hormonal yanıtları dozla ilişkili olarak azaltır. Morfin düşük dozlarda bile cerrahi strese karşı hipofiz-adrenal yanıtı bloke eder ve ACTH salınımını inhibe eder.

Morfin kimyasal formülü: C₁₇H₁₉NO₃



Şekil 1: Morfinin kimyasal yapısı³²

2.4.4.1. Farmakokinetik

Morfin glukuronidasyonu başlıca karaciğerde gerçekleşir. Glukuronidasyonun %30'u ise böbreklerde gerçekleşir. UDP glukuronozil izoenzim UGT2B7 esas morfin metabolize edici enzimdir. UGT1A8 ve UGT2A1 ile de düşük hızla metabolize edilir. Majör 3 metabolit; normorfin, morfin-3-glukuronid (M3G), morfin-6-glukuronid (M6G) oluşur. Opioid reseptörlerine bağlanma için morfin halka yapısında işgal edilmemiş üç pozisyon gerekmektedir. M3G opioid resptörlerine bağlanamaz. M3G'nin analjezik

aktivitesi yoktur; morfin veya M6G'nin analjezik ve respiratuar depresan etkilerini antagonize etmez. M6G hidrofilik bir metabolit olup morfinden 10-60 kat daha potenttir.³⁰

Morfin; dozlaması hepatic yetmezlikten en az, renal yetmezlikten fazla etkilenen opioidlerden biridir. Kreatinin klirensi ile morfin, M3G ve M6G'nin renal klirensi arasında lineer bir ilişki mevcuttur.³³ Kreatinin klirensi 30 ml/dk'nın altında ise morfin dozları çok dikkatli titre edilmelidir. Sirozda glukuronidasyon yaygın olarak etkisizdir. Morfin hepatic kan akımının azalması nedeniyle ilk geçiş eliminasyonu ile indirgenir. Karaciğer yetmezliğinde oral biyoyararlanım artar.³⁴ Yaşlı bireylerde renal klirensin azalmasından dolayı morfin metabolitlerinin temizlenmesinde bir gecikme mevcuttur.³⁵

2.4.4.2. Yan Etkiler³⁶⁻³⁹

- Ağız kuruluğu
- Bulantı
- Konstipasyon
- Sedasyon
- Myoklonus
- Respiratuar depresyon
- Nonkardiyojenik pulmoner ödem
- Akut idrar retansiyonu

2.4.4.3. Veriliş Yolları³⁰

- Oral
- Rektal
- Sublingual ve bukkal
- Parenteral (intravenöz, subkutan) bolus veya infüzyon
- Spinal
- Epidural
- İntratekal
- Vajinal
- Topikal
- Aerosol

2.4.5. Transdermal Fentanil

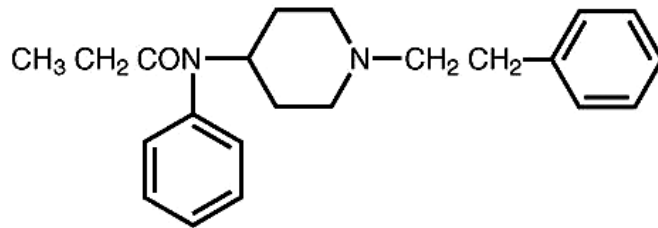
Transdermal fentanil (TDF) nonmalign durumlar veya malignensiden kaynaklanan kronik ağrı tedavisinde etkin ve iyi tolere edilebilen bir ajandır. TDF formları mikrosirkülasyona girmeden önce cilt tabakalarının üstünde bir depo şeklindedir. Terapötik kan seviyelerine yama uygulamasının ardından 12-16 saat sonra erişilir ve yamanın uzaklaştırılmasını takiben 16-22 saatlik yarılanma ömründe yavaşça seviyesi azalır. Oral opioidlerle karşılaştırıldığında TDF'in daha düşük insidans ve yoğunlukta yan etkilerinin olması (konstipasyon, bulantı, kusma v.s.), yaşam kalitesinin artması, 72 saatte bir uygulama rahatlığı, kurtarıcı ilaçların kullanımının azalması gibi avantajları mevcuttur.⁴⁰

Kronik ağrı tedavisinde TDF gibi uzun etkili opioidlerin kullanılması; analjezinin geliştirilmesi, hasta rahatlığının artması, daha fazla hasta uygunluğu, daha az yan etki ve yaşam kalitesinin artmasına neden olmaktadır.⁴⁰

2.4.5.1. Farmakoloji

Fentanil {N-(1-fenetil-4-piperidil)-N-fenil-propanamid} fenilpiperidin türevi bir sentetik opioiddir. Öncelikle μ (mü) reseptör agonisti olarak fonksiyon gösterir ve tahminen morfine göre analjezik olarak 80 kat daha potenttir.⁴¹ Fentanil yüksek lipofilitesi nedeni ile hızla kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine geçer.⁴² Oral, subkutanöz veya intravenöz yolla aralıklı verildiği zaman kısa etkili analjeziye neden olur.⁴³ Fentanil yüksek lipid çözünürlüğü, yüksek potensi ve düşük moleküler ağırlığı (286g/mol) nedeniyle transdermal uygulama için çok uygun bir ajandır. Bu özellikler küçük bir cilt alanından fentanilin terapötik dozlarının emilimini mümkün kılar.⁴⁰

Fentanil kimyasal formülü: $C_{22}H_{28}N_2O$



Şekil 2: Fentanilin kimyasal yapısı⁴⁴

2.4.5.2. Transdermal veriliş sistemi

Fentanil; transdermal veriliş sistemi kullanılarak, pasif kütanöz difüzyon ile hız limitli bir membrandan absorpsiyon yoluyla uygulanır.⁴⁵ İlaç salınımı; yamadaki satüre fentanil solüsyonu ile ciltteki düşük konsantrasyon arasındaki gradient farkı ile yönetilir. Normal fizyolojik koşullarda hız limitli membran fentanili cilt yüzeyine salar ve bundan daha yavaş olarak ilaç kütanöz doku içine ve mikrosirkülasyona emilir. Hız limitli membran hastalar arasındaki kütanöz permeabilite değişikliklerini yaklaşık %50 oranında azaltır.⁴⁶

Transdermal fentanil koruyucu kaldırılabilen bir kat ve dört tabakadan oluşur:

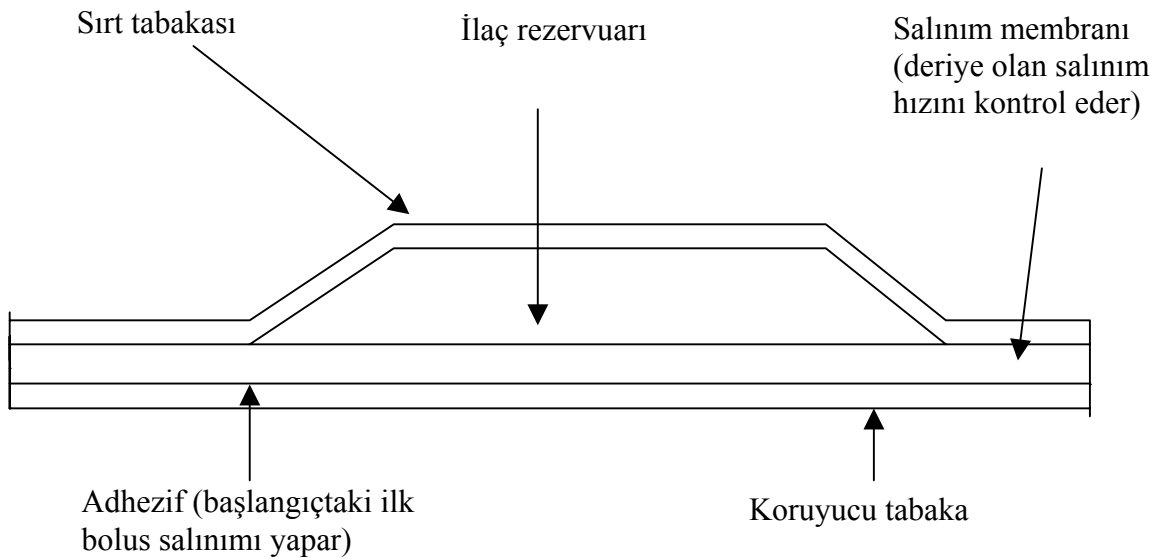
i) Fentanil kaybını ve çevreye yayılımını önleyen; bir fiziksel bariyer olan, ince polyester filmde oluşan arka tabaka

ii) Fentanilin alkolde çözünmüş ve hidroksietilselüloz ile jelleştirilmiş üç günlük rezervuarı

iii) Fentanilin cilt yüzeyine salınım hızını kontrol eden; etilenvinilasetat kopolimer filmde oluşan, hız kontrol edici membran

iv) Cilde yapışmayı kolaylaştıran; fentanil içeren, silikon yapışkan tabaka

Bu tabaka ilacın serbest pasajına ve başlangıç uygulamada yükleme dozunun salınımına izin verir⁴⁵.



Şekil 3: Transdermal fentanil ilaç sisteminin tabakaları⁴⁷

Transdermal sistemden fentanil salınımı, başlangıç uygulamayı takiben iki farklı aşama ile karakterizedir. Birinci aşama sırasında yapışkan yüzeyin teması ile bu alandan hızlı bir yükleme dozu absorbe olur. Bunu fentanilin yama rezervuarından sabit bir hızla salındığı plato fazı izler.⁴⁸

Transdermal veriliş gastrointestinal absorpsiyon ve ilk geçiş metabolizması ile elemine edilir. Dolayısıyla daha düşük ilaç dozları kullanılabilir ve bu da daha az gastrik irritasyon ve yan etki insidansının azalması ile sonuçlanır.⁴⁹

Transdermal fentanilin saatlik devamlı dağılım hızları 25µg/h, 50µg/h, 75µg/h ve 100µg/h olan dört farklı ticari formu mevcuttur⁴⁶ (Tablo 2).

Tablo 2. Transdermal veriliş sisteminin yapı ve içeriği

Veriliş hızı (µg/h)	Boyut (cm ²)	Fentanil içeriği (mg)
25	10	2.5
50	20	5
75	30	7.5
100	40	10

Göğüs, abdomen ve uyluktan transdermal fentanil absorpsiyonu aslında aynıdır. Normal fizyolojik koşullarda cilt ısısı veya periferik kan akımının fentanil absorpsiyonuna belirgin bir etkisi yoktur.⁴⁰

2.4.5.3. Farmakokinetik

Fentanil transdermal yoldan verildiğinde; üst cilt tabakalarından depo formunda uygulanan, yavaşça mikrosirkülasyona salınan lipid çözünen bir ilaçtır^{48,50}. Fentanilin seruma absorpsiyonu sabit bir hızla olur ve etkisi transdermal sistemin ilk uygulamasından yaklaşık 4-8 saat sonra başlar. Ancak terapötik fentanil kan seviyelerine yaklaşık 12-16 saatten önce ulaşamaz.^{48,50-52}

Transdermal veriliş sisteminin uzaklaştırılmasını takiben fentanilin kütanöz dokudan sistemik olarak absorpsiyonu devam eder.⁵⁰⁻⁵¹ Bu nedenle intravenöz fentanil infüzyonunun kesilmesi ile karşılaştırıldığında transdermal fentanilin kesilmesinden sonra fentanil kan seviyeleri daha yavaş olarak azalır. Transdermal fentanilin

kaldırılmasını takiben 16-22 saat içinde kan seviyeleri yavaşça %50 oranında azalır.^{48,50,51,53}

Fentanil primer olarak insan sitokrom p450 3A4 izoenzim sistemi ile metabolize edilir.⁵⁴ Oksidatif N-dealkilasyon ile norfentanil ve diğer inaktif metabolitlerine dönüştürülür. Uygulamadan sonra 72 saat içinde intravenöz dozun yaklaşık %75'i idrardan ekskrete edilir. Yaklaşık %10'u değişmeden atılır.⁴⁰ Teorik olarak renal ve hepatik yetmezlik; cilt permeabilitesini, rejyonel kan akımını, protein bağlanmasını ve fentanilin temizlenmesini etkileyebilir.⁵⁵ Bu hastalarda transdermal fentanil dikkatle kullanılmalı ve opioidle ilişkili yan etkiler nedeniyle dozaj azaltılmalıdır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 2005-Aralık 2005 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Bilim Dalı tarafından yürütüldü.

Fakülte Etik Kurul ve hasta izni alınarak erişkin onkoloji hastalarında; kemoterapi ve radyoterpi sırasında veya sonrasında oral mukozit gelişen 30 hasta çalışma kapsamına alındı.

Malignensiye bağlı kronik ağrı nedeniyle opioid analjezik kullanmakta olan hastalar, uygulanan kemoteröpatik ajana bağlı şiddetli bulantı, kusması olan hastalar, çalışma dışı bırakıldı.

Çukurova Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı'na takip edilen, oral mukozit gelişen tüm olgulara uygulanacak analjezi yöntemi, gelişebilecek yan etkiler, kullanılacak ağrı skalası (VAS, Vizüel Analog Skala) hakkında bilgi verildi.

Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı:

Grup I (n=15): İntravenöz morfin infüzyonu (15 µg/kg/saat)

Grup II (n=15): Transdermal Fentanil uygulandı.

Hastalara rutin olarak antiemetik ve lokal anestezi etkili ağız gargaraları verilmedi.

Morfin infüzyonu için; infüzyon pompası olarak kullanım amaçlı hasta kontrollü analjezi pompası (Abbott Acute Pain Manager-APM, Hospira Pain Manager Provider), devamlı infüzyon modunda, 15 µg/kg/saat morfin HCl olacak şekilde programlandı.

Transdermal fentanil uygulanacak hastalarda; kullanılan 15 µg/kg/saat morfin dozuna eşdeğer fentanil dozu hesaplandı. Bu doza karşılık gelen transdermal fentanil preparatı hastalara uygulandı (Tablo 3).

Tablo 3. Parenteral Morfin – Transdermal Fentanil eşdeğer doz tablosu⁵⁶

Eşdeğer Parenteral Morfin mg/24 saat	Eşdeğer Transdermal Fentanil µg/saat
8-22	25
24-37	50
38-52	75
53-67	100

3.1. Ağrı Tedavisinin Değerlendirilmesi

Onkoloji hastalarında; oral mukozit gelişen olgularda, ağrı tedavisi değerlendirilirken Vizüel Analog Skala (VAS, görsel ağrı skoru) kullanıldı. Hastaların ağrı değerlendirmeleri; 1. gün seçilen analjezi yönteminin ilk uygulamasından 10-12 saat sonra, 3. gün, 5. gün ve 7. gün yapıldı. Her değerlendirmede opioid kullanımına bağlı olası yan etkiler (solunum depresyonu, bulantı, kusma, konstipasyon, kaşıntı v.s.) soruldu ve kaydedildi.

3.1.1. Vizüel Analog Skala (VAS)

Ağrı tedavisinin değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Ağrının şiddetinin yanında efektif komponentinin de ölçümü (hastanın ağrı nedeniyle kendisini ne kadar kötü hissettiği) hakkında bilgi verir. VAS, yatay veya dikey ekseninde çizilmiş 10 cm veya 100 mm uzunluğunda bir çizgiden oluşur. Bu çizginin bir ucunda “ağrı yok”, diğer ucunda “hayal edilebilen ya da olabilecek en kötü ağrı” kelimesi bulunur. Hastadan bu çizgi üzerinde ağrısının şiddetine uyan yere işaret koyması istenir. En düşük VAS değerinden hastanın işaretine kadar olan mesafe cm veya mm cinsinden ölçülerek hastanın ağrı şiddetinin sayısal değeri belirlenir (Tablo 4).

Tablo 4. Vizüel Analog Skala (VAS)

0-2 cm	Ağrı yok
3-4 cm	Hafif ağrı
5-6 cm	Orta şiddette ağrı
7-8 cm	Şiddetli ağrı
9-10 cm	Dayanılmaz ağrı

3.1.2. Sedasyon düzeyinin değerlendirilmesi

Onkoloji hastalarında oral mukozit gelişen olgularda; uygulanan analjezi yöntemine bağlı sedasyon düzeyinin değerlendirilmesinde Sedasyon 5 puan skoru kullanıldı (Tablo 2).

Tablo 5. Sedasyon 5 Puan Testi

0	Uyanık
1	Hafif sedasyon
2	Uykuya meyilli
3	Uyuyor, fakat uyandırılabilir
4	Derin uyku , uyandırılmıyor

3.1.3. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney-U testi uygulandı. Ağrı tedavisi (VAS değerleri), sedasyon ve yan etkilerin (bulantı, kusma, konstipasyon vs.) karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi ve Fisher's exact test uygulandı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler ve Tanılara Ait Veriler

Çalışmaya 30 olgu alındı. Bu olguların 16'sı erkek, 14'ü ise kadın hastalardı. Gruplara göre dağılımına bakıldığında; bu olguların grup I'de 8'i erkek, 7'si kadın, grup II de 8'i erkek, 7'si kadın hasta olarak belirlendi. Grup I'de yaş ortalaması 43.93 ± 16.84 , grup II'de $33,53 \pm 14,97$ yıl olarak belirlendi. Grupların ağırlıkları karşılaştırıldığında; grup I deki hastaların $66,13 \pm 12,79$ kg, grup II deki hastaların $63,8 \pm 11,87$ kg olduğu saptandı. Grupların yaş, cinsiyet, ağırlık, boy ve vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların demografik özellikleri (Ortalama \pm SD)

	GRUP I (n=15)	GRUP II (n=15)
YAŞ (YIL)	43,93 \pm 16,84	33,53 \pm 14,97
CİNS (E/K)	8/7	8/7
AGIRLIK(KG)	66,13 \pm 12,79	63,8 \pm 11,87
BOY	1,64 \pm 0,3	1,66 \pm 0,5
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	24,29 \pm 4,57	22,96 \pm 4,28

Çalışmamıza alınan hastaların gruplara göre dağılımı ele alındığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($P > 0,05$). Olguların tanı tiplerine göre dağılımı tablo 7'de gösterildi.

Tablo7. Gruplardaki tanı tiplerine göre hastaların dağılımı

TANI TİPLERİ	GRUP I (n=15)	GRUP II (n=15)
Akciğer Epidermoid CA	1	-
Kolon CA	1	-
R-NonHodgkin Lenfoma	1	-
R-Akut Miyeloid Lösemi	2	3
NonHodgkin Lenfoma	5	5
Akut Miyeloid Lösemi	2	1
R-Akut Lenfositik Lösemi	2	-
Multiple Myeloma	1	1
Burkitt Lenfoma	-	1
PNET	-	1
Meme CA	-	1
T- Akut Lenfositik Lösemi	-	2

4.2. Tanı Evreleri

Grup I' deki 11 olgu evre III, 4 olgu ise evre IV olarak değerlendirildi. Grup II' de ise, 2 olgu evre II, 8 olgu evre III, 5 olgu evre IV olarak değerlendirildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Olguların kanser evrelerine göre dağılımı tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. Kanser evrelerinin gruplara göre dağılımı

KANSER EVRELERİ	GRUP I (n=15)	GRUP II (n=15)
Evre II	-	2
Evre III	11	8
Evre IV	4	5

4.3. Kemoterapi-Radyoterapi

Grup I'de 13 olguya, Grup II'de 13 olguya kemoterapi uygulandığı, grup I'de 2 olguya, grup II'de ise 3 olguya radyoterapi uygulandığı tespit edilmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Kemoterapi ve radyoterapi alan olguların gruplara göre dağılımları tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. Kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların gruplara göre dağılımları

	GRUP I (n=15)	GRUP II (n=15)
Kemoterapi	13	13*
Radyoterapi	2	3*

* Grup II'de bir hasta hem kemoterapi hem de radyoterapi almıştır.

4.4. VAS değerleri

VAS değerleri, her iki grupta da 1., 3., 5. ve 7. günlerde değerlendirildi. Ağrının değerlendirilmesinde her iki grupta 1. gün en yüksek VAS değeri 3, 3. gün her iki grupta en yüksek VAS değeri 2 olarak kaydedildi. Her iki grupta da 5 ve 7. günlerde saptanan VAS değerleri tüm hastalarda 0 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 10. Grupların VAS değerleri (0-10 cm) ve yüzdeleri

			Grup 1 n=15	Grup 2 n=15
VAS1	0	Sayı	5	7
		Grup yüzdesi	%33,3	%46,7
	2	Sayı	7	4
		Grup yüzdesi	%46,7	%26,7
	3	Sayı	3	4
		Grup yüzdesi	%20	%26,7
VAS 3	0	Sayı	12	12
		Grup yüzdesi	%80	%80
	2	Sayı	3	3
		Grup yüzdesi	%20	%20
VAS 5	0	Sayı	15	15
		Grup yüzdesi	%100	%100
VAS 7	0	Sayı	15	15
		Grup yüzdesi	%100	%100

4.5. Sedasyon

Sedasyon skorları her iki grupta da 1., 3., 5. ve 7. günlerde değerlendirildi. Sedasyon skorlarının tüm gruplarda ≤ 2 şeklinde seyrettiği ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmediği saptandı ($p>0,05$). Hastalarımızın hiçbirinde derin sedasyon gözlenmedi.

Tablo 11. Grupların Sedasyon değerleri (0-5) ve yüzdeleri

			Grup I n=15	Grup II n=15
SED1	0	Sayı	6	10
		Grup yüzdesi	%40	%66,7
	1	Sayı	8	4
		Grup yüzdesi	%53,3	%26,7
	2	Sayı	1	1
		Grup yüzdesi	%6,7	%6,6
SED3	0	Sayı	9	12
		Grup yüzdesi	%60	%80
	1	Sayı	6	3
		Grup yüzdesi	%40	%20
SED5	0	Sayı	13	15
		Grup yüzdesi	%86,7	%100
	1	Sayı	2	0
		Grup yüzdesi	%13,3	%0
SED7	0	Sayı	14	15
		Grup yüzdesi	%93,3	%100
	1	Sayı	1	0
		Grup yüzdesi	%6,7	%0

4.6. Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Grup I'de 4 hastada Grup II'de 5 hastada yan etki gözlemlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($p>0,05$). Gözlenen yan etkiler bulantı, kusma ve konstipasyondur. Tüm gruplarda başka herhangi bir yan etki (solunum depresyonu, idrar retansiyonu, kaşıntı vb.) gözlemlenmedi.

Tablo 12. Yan etkilerin gruplara dağılım sayısı ve yüzdeleri

			Grup I n=15	Grup II n=15
Yan Etki	0 yok	Sayı	11	10
		Grup yüzdesi	%73,3	%66,7
	1 var	Sayı	4	5
		Grup yüzdesi	%26,7	%33,3

4.6.1. Bulantı

Bulantı her iki grupta da 1., 3., 5., 7. günlerde değerlendirildi. Grup I'deki hastalarda sadece 1. günde bulantı gözlenirken, grup II'deki hastalarda 1. ve 3. günlerde bulantı gözlemlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 13. Gruplarda bulantının günlere göre sayı ve yüzde dağılımı

			Grup I n=15	Grup II n=15
Bulantı 1	0 yok	Sayı	13	12
		Grup yüzdesi	%86,7	%80
	1 var	Sayı	2	3
		Grup yüzdesi	%13,3	%20
Bulantı 3	0 yok	Sayı	15	14
		Grup yüzdesi	%100	%93,3
	1 var	Sayı	0	1
		Grup yüzdesi	%0	%6,7
Bulantı 5	0 yok	Sayı	15	15
		Grup yüzdesi	%100	%100
Bulantı 7	0 yok	Sayı	15	15
		Grup yüzdesi	%100	%100

4.6.2. Kusma

Kusma, her iki grupta da 1., 3., 5. ve 7. günlerde değerlendirildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 14. Gruplarda kusmanın günlere göre sayısı ve yüzde dağılımı

			Grup I n=15	Grup II n=15
Kusma 1	0 yok	Sayı	14	12
		Grup yüzdesi	%93,3	%80
	1 var	Sayı	1	3
		Grup yüzdesi	%6,7	%20
Kusma 3	0 yok	Sayı	15	15
		Grup yüzdesi	%100	%100
Kusma 5	0 yok	Sayı	15	15
		Grup yüzdesi	%100	%100
Kusma 7	0 yok	Sayı	15	15
		Grup yüzdesi	%100	%100

4.6.3. Konstipasyon

Konstipasyon, her iki grupta da 1., 3., 5. ve 7. günlerde değerlendirildi. Grup I'de 3. günden itibaren, Grup II'de 5. günden itibaren konstipasyonun geliştiği gözlemlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Tablo 15. Gruplarda konstipasyonun günlere göre sayı ve dağılım yüzdeleri

			Grup I n=15	Grup II n=15
Konstipasyon1	0 yok	Sayı	15	15
		Grup yüzdesi	%100	%100
Konstipasyon3	0 yok	Sayı	14	15
		Grup yüzdesi	%93,3	%100
	1 var	Sayı	1	0
		Grup yüzdesi	%6,7	%0
Konstipasyon5	0 yok	Sayı	12	13
		Grup yüzdesi	%80	%86,7
	1 var	Sayı	3	2
		Grup yüzdesi	%20	%13,3
Konstipasyon7	0 yok	Sayı	12	13
		Grup yüzdesi	%80	%86,7
	1 var	Sayı	3	2
		Grup yüzdesi	%20	%13,3

5. TARTIŞMA

Oral mukozit sitoredüktif kanser kemoterapisi ve radyoterapinin sık görülen bir komplikasyonudur. Hemopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan yüksek doz kemoterapi alan hastaların %100'ünde oral ve gastrointestinal mukozitler gelişebilir.¹⁸ Mukozal bariyer hasarı belirgin morbidite, yaşam kalitesinin düşmesi, ekonomik yükün artmasına neden olur.¹⁹ Oral mukozitteki şiddetli ağrı yoğun sitotoksik terapi alan hastalardaki en belirgin, en rahatsız edici semptomdur. Bu oral mukozit ağrısı genellikle birkaç günden birkaç haftaya kadar opioid tedavisi gerektirmektedir.^{57,58}

Morfin; ağrı tedavisinde en sık kullanılan doğal bir opioiddir. Fenantren grubunun üyesidir. Opioidlerin karşılaştırılmasında prototip olarak alınır.²⁹ İntravenöz olarak etkisi yaklaşık 20 dakikada, intramüsküler etkisi ise 45-90 dakika arasında pik etkisine ulaşır.^{29,31} Morfin, analjezik etkinliğinin yanısıra geniş klinik deneyim, doz fleksibilitesi, formülasyon ve verilmiş yollarının çeşitliliği özellikleriyle tercih nedenidir.³⁰

Transdermal fentanil; kansere bağlı ağrı tedavisinde kullanımı artan bir ajandır. Fentanil, sentetik bir opioid olup saf agonist etkilidir. Subkutenöz veya intravenöz uygulamadan sonra kısa etkili analjezik etkinlik göstermektedir. Düşük molekül ağırlığı, yüksek potens (fentanil morfinden 75-100 kez daha potenttir) ve yüksek lipit solubilitesi nedeniyle transdermal teröpatik sistem ile verilmesi uygundur. Terapötik kan seviyelerine 12-16 saat içinde erişilir ve serum yarılanma ömrü 16-22 saattir.^{59,60} Transdermal fentanilin kanserle ilişkili oral mukozit gelişen hastalarda kullanımı çok yaygın olmamakla beraber, bu konuda yapılan az sayıdaki çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Hill ve arkadaşları⁶¹ kemoradyoterapinin neden olduğu oral mukozit ağrısının kontrolü için morfinin devamlı infüzyonu ile hasta kontrollü analjezi yöntemiyle küçük bolus dozların verilmesini karşılaştırmışlardır. Ağrı ve yan etki şiddeti günlük vizüel analog skala kullanılarak değerlendirilmiş olup; iki grup arasında ağrı oranları açısından farklılık bulunmamıştır. Bulantı, uyanıklık, solunum hızı ölçümleri iki grup arasında farklılık göstermemiştir. Maksimum ağrı giderimi için en az morfin gereksiniminin; hekim kontrollü grupla karşılaştırıldığında, hasta kontrollü analjezi grubunda olduğu ortaya konmuştur.

Mackie ve arkadaşları⁶² kemik iliği transplantı sonrasında orofaringeal mukozit ağrısı olan adölesanlara morfinin devamlı infüzyonla (10 hasta) ve hasta kontrollü analjezi yöntemiyle verilmesini randomize kontrollü bir çalışma ile karşılaştırmışlardır. Devamlı infüzyon grubunda 45 µg/kg yükleme dozunun ardından başlangıç morfin dozu 15 µg/kg/ saattir. Hasta kontrollü analjezi grubunda ise başlangıç morfin bolus dozu 15 µg/kg, kilitli kalma süresi 10 dakikadır. Ortalama toplam morfin dozu; devamlı infüzyon grubunda 12,17 mg/kg, hasta kontrollü analjezi grubunda ise 4,94 mg/kg olarak bulunmuştur (p<0,01). İki grup arasında ortalama morfin alımındaki büyük farka rağmen, ağrı şiddeti skorları ve yan etki skorları arasında belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Ancak hasta kontrollü analjezi grubunda daha az sedasyon ve konsantrasyon güçlüğü bildirilmiştir.

Hill ve arkadaşları⁶³ oral mukozit ağrısından yakınan kemik iliği tansplantı yapılmış hastalarda; hasta kontrollü analjezi yöntemiyle verilen morfin ve alfentanilin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Bu çalışma; alfentanilin kemik iliği transplantlı hastalarda uzamış ağrının kontrolünde morfinle benzer etkinlik gösterdiğini, ancak hızlı tolerans gelişiminin uzun dönem ağrı yönetiminde alfentanilin kullanımını kısıtlayabileceğini ortaya koymuştur.

Coda ve arkadaşları⁶⁴ kemik iliği nakli yapılan oral mukozit ağrısından yakınan 119 hastada randomize, çift kör, paralel grup çalışmasında; sufentanil, hidromorfon ve morfin ile hasta kontrollü analjezinin etkinliğini araştırmışlardır. Çok değişkenli analizlerin sonuçlarına göre her üç opioid grubunda analjezinin yaklaşık eşit olduğu; yan etkilerin ölçülmesinde, özellikle sedasyon, uyku ve duyu bozukluklarının hidromorfon ve sufentanil grubuna göre morfin grubunda istatistiksel olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır. Hidromorfon grubu ağrı kontrolünde değişiklik göstermiştir. Morfin grubu açıkça daha üstün bulunmuştur. Sufentanil grubunda ise hidromorfon (34 hasta) ve morfin grubuna (30 hasta) göre yetersiz ağrı giderimi nedeniyle hasta devamsızlığının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma; kemik iliği transplantı yapılan hastaların şiddetli orofaringeal ağrılarının tedavisinde, morfinin ilk tercih olduğunu göstermiştir.

Plitteri ve Clark⁶⁵ yaptıkları prospektif, randomize çalışmada mukozitlerde ağrının giderilmesi için diamorfinin devamlı infüzyonla ve hasta kontrollü analjezi sistemiyle verilmesini karşılaştırmışlardır. Devamlı infüzyon ve hasta kontrollü analjezi grupları arasında ağrı kontrolü açısından farklılık bulunmamıştır. Hasta kontrollü

analjezi grubundaki hastalar, devamlı infüzyon grubundaki hastalara göre belirgin olarak daha az diamorfine ihtiyaç duymuşlardır. Hasta kontrollü analjezi; devamlı infüzyona oranla daha az gün diamorfin gerektirmiştir. Her iki grupta yan etkiler minimal ve eşittir. Bu çalışma kemik iliği transplantı ile ilişkili mukozit ağrısının kontrolünde devamlı infüzyon ve hasta kontrollü analjezi yöntemlerinin eşit olduğunu; hasta kontrollü analjezinin diamorfin tedavi süresini ve total tüketimini azalttığını göstermiştir.

Dunbar ve arkadaşları⁶⁶ kemik iliği transplantı yapılan ve şiddetli oral mukozit gelişimi nedeniyle birkaç gün veya birkaç hafta opioid gerektiren hastalarda, hasta kontrollü analjezi yöntemini kullanarak morfin ve hidromorfonun etkinliği karşılaştırmıştır. Her iki grupta da oral mukozit şiddeti değişken değildir ve ağrı skorları farklılık göstermemiştir. Her iki gruptaki hastalarda ağrı giderme memnuniyet skorları eşit olarak bulunmuştur.

Zucker ve arkadaşları⁶⁷ allojenik kemik iliği transplantı yapılan ve uzamış orofaringeal mukozit ağrısından yakınan hastalarda yaptıkları prospektif çalışmada, petidin kullanarak hasta kontrolü analjezi ve hekim kontrollü analjezi yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Ağrı şiddeti vizüel analog skala ile değerlendirilmiştir ve petidin tüketimi kaydedilmiştir. Hasta kontrollü analjezi grubunda, hekim kontrollü analjezi grubuyla karşılaştırıldığında petidin tüketimi ve ağrı şiddeti belirgin olarak azalmıştır. Ortalama ağrı skorları %50'nin altında kalmıştır. Ancak uzman kontrollü analjezi grubunda %70'e ulaşmıştır.

Demarosi ve arkadaşları⁶⁸ hematopoitik kök hücre transplantı yapılan hastalarda oral mukozit ağrısının tedavisinde transdermal fentanilin etkinliğini araştırmışlardır. Ağrı kontrolü vizüel analog skala kullanılarak değerlendirilmiştir. Transdermal fentanil hastaların ihtiyaçlarına göre verilmiştir. Grup A'daki hastalar fentanil gerektirmemiştir. Grup B'deki hastalara 25 mikrogram/saat fentanil, Grup C'deki hastalara 50 mikrogram/saat fentanil verilmiştir. Grup B ve C arasında ağrı gideriminde belirgin bir farklılık bulunmamıştır. Transdermal fentanil uygulamasını takiben ortalama ağrı skorlarında beklenen düşüş kaydedilmemiştir. Ortalama ağrı skoru Grup B'de 5,4 (aralık 1-10), Grup C'de 6,6 (aralık 1-10) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada kullanılan dozlarda transdermal fentanilin, oral mukozit ağrısını yeterince gidermediği sonucuna varmışlardır.

Kim ve arkadaşları⁶⁹ kök hücre transplantı yapılan hastalarda, oral mukozite bağlı akut ağrının yönetiminde transdermal fentanilin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmışlardır. Başlangıçta 25 mikrogram/saat transdermal fentanil verilmiştir. 19 hastadan 6'sında transdermal fentanil dozunun 50 mikrogram/saat'e yükseltilmesi gerekmiştir. Tedavi öncesi, 2., 6., 10. günlerde ortalama ağrı skorları 6,68, 5,17, 3,42, 2,13 ($p<0,01$) olarak kaydedilmiştir. Bu çalışma transdermal fentanilin; oral mukozit ağrısının giderilmesinde mükemmel bir tolerabilite ile etkin olduğunu ve kök hücre transplantlı yüksek doz kemoterapi alan hastalarda yaşam kalitesini geliştirdiğini göstermiştir.

Biz ise çalışmamızda 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{saat}$ morfin infüzyon dozunu kullandık. Bu intravenöz morfin infüzyon dozunu temel alarak hastaların 24 saatlik morfin tüketimini hesapladık ve opioid eşdeğer doz tablosunu kullanarak transdermal fentanil dozunu hesapladık. Her iki grupta da 1. gün vizüel analag skala ile ağrı skoru değerlendirmesini; transdermal fentanil terapötik kan seviyelerine 10-12 saatte ulaştığı için analjezik tedavi başladıktan 10 saat sonra ve 3., 5., 7. günlerde yaptık. İntravenöz morfin infüzyonu ve transdermal fentanilin analjezik etkinliği karşılaştırıldığında ağrı skorları arasında anlamlı bir fark olmadığını ($p>0,05$) ve eşit analjezik etkinliğe sahip olduklarını belirledik.

Çalışmamızda her iki grubun sedasyon skalaları karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$). Her iki grupta da sedasyon skoru ≤ 2 olarak bulundu. Hem morfin devamlı infüzyon grubunda hem de transdermal fentanil grubunda derin sedasyon gözlenmedi.

Çalışmamızda gözlenen yan etkiler (bulantı, kusma, konstipasyon) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0,05$).

6. SONUÇ

Sonuç olarak kanser hastalarında yüksek doz kemoterapi veya radyoterapiye bağlı gelişen oral mukozit ağrısının giderilmesinde; devamlı intravenöz morfin infüzyonu ile transdermal fentanilin belirgin sedasyona ve ciddi yan etkilere neden olmaksızın eşit analjezik etkinliğe sahip olduğunu belirledik. Ancak transdermal fentanilin; morfin infüzyonu için ihtiyaç duyulan infüzyon pompası ve intravenöz yol gerektirmemesi, kolay uygulanabilirliği, 72 saat gibi uzun sürelerde değiştirilmesi nedenleriyle oral mukozit ağrısının yönetiminde ideal bir seçenek olabileceği kanısına vardık.

7. KAYNAKLAR

1. **Redding SWJ.** Cancer therapy- related oral mucositis. *Dent Educ*, **2005**; 69:919-929.
2. **Naidu MU, Romana GV, Rani Pu, Mohan IK, Suman A, Roy P.** Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia*, **2004**; 6: 423-431.
3. **Scully C, Epstein J, Sonis S.** Oral mucositis: a challenging complication of radioterapy, chemotherapy, and radiochemotherapy. Part-2: diagnosis and management of mucositis . *Head Neck*, **2004**; 26:77-84.
4. **Epstein JB, Schubert MM.** Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park)*, **2003**; 17:1767-1779.
5. **Cella D, Pulliam J, Fuchs H, Miller C, Hurd D, Wingard JR, Sonis ST, Martin PJ, Giles F.** Evaluation of pain associated with oral mucositis during the acute period after administration of high-dose chemotherapy. *Cancer*. **2003**; 98:406-412.
6. **Özcengiz D, Özbek H:** Anestezi El Kitabı, 1. Baskı-Adana, Nobel Tıp Kitabevi Ltd. Şti, **1998**: 441-459.
7. **Dokuz Eylül Anestezi Günleri.** *Postoperatif Ağrı ve Anestezi Günleri.* Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir: **2000**.
8. **Collier CE.** Pain Management in the PACU. Jacobsen WK. Manuel of Anesthesia Care. Philadelphia: *WB Saunders Company*, **1992**:195-211.
9. **Erdine S.** Akut Ağrı İlkeleri. *Ağrı Dergisi*, **1994**; 6,1:10-13.
10. **Işık G.** Periferden beyin korteksine ağrı impulslarını taşıyan yollar.
Erişim: <http://lokman.cu.edu.tr/anestezi>
Erişim tarihi : 29.11.2005
11. **Yücel A.** *Hasta Kontrollü Analjezi El Kitabı.* 2.Baskı, İstanbul: Ufuk Reklamcılık And Matbaacılık, **1998**.
12. **Esener Z.** *Klinik Anestezi.* 1. Baskı, Samsun: Logos Yayıncılık, **1991**.
13. **Morgan EG, Mikhail SM.** *Clinical Anesthesiology.* Second Edition. Appleton and Lange, **1996**.
14. **Lubenow TR, Ivankovich AD, McCarthy RJ.** Management of acute postoperative pain. Barash PC: Culler BF, Stoelting RK, *Clinical Anesthesia*, 3th Ed, Philadelphia. JB Lipincott Company: **1995**.
15. **Erdine S.** *Ağrı.* 1. Baskı: Nobel Tıp Kitabevleri, **2000**.
16. **Ferrante FM, Vadebonconer TR.** *Postoperative Pain Management.* 2nd Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone Inc. **2000**:1549-1585.
17. **Morgan EG, Mikhail SM.** *Clinical Anesthesiology.* Third Edition. Appleton and Lange Publishing, **1998**.

18. **Rubinstein et al.** Mucositis: Perspectives and Clinical Practice Guidelines. *Cancer*, **2004**; 9:2026-2046.
19. **Blijleve NS, Nicole MA.** Implications of treatment induced mucosal barrier injury. *Current Opinion in Oncology*, **2005**; 17:605-610.
20. **Cawley MM, Benson LM.** Current Trends in Managing Oral Mucositis. *Clinical J Oncol Nurs*, **2005**; 9:584-592.
21. **Sonis ST, Elting LS, Keefe D, Peterson DE, Schubert M, Hauer-Jensen M, Bekele BN, Raber-Durlacher J, Donnelly JP, Rubenstein EB.** Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer*, **2004**; 100:1995-2025.
22. **Sonis ST, Peterson DE, McGuire DB, Williams DA.** Prevention of mucositis in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*, **2001**; 29:1-2.
23. **Ruescher T, Sodeifi A, Scrivani S, Kaban L, Sonis ST.** The impact of mucositis on alpha hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematological malignancies. *Cancer*, **1998**; 82:2275-2281.
24. **Popescu RA, Norman A, Ross PJ, Parikh B, Cunningham D.** Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Onco*, **1999**; 17:2412-2418.
25. **Trotti A, Byhardt R, Stetz J, Gwede C, Corn B, Fu K, Gunderson L, McCormick B, Morrisintegral M, Rich T, Shipley W, Curran W.** Common Toxicity Criteria: Version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, **2000**; 47:13-47.
26. **James MK, Vuong A, Grizzle MK, Schuster SV, Shaffer JE.** Hemodynamic effects of GI87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther*, **1992**; 263:84-91.
27. **James MK, Feldman PL, Schuster SV, Bilotta JM, Brackeen MF, Leighton HJ.** Opioid reseptor activity of GI87084B, a novel ultra-short acting analgesic, in isolated tissues. *J Pharmacol Exp Ther*, **1991**; 259:712-718.
28. **Amin HM, Sopchak AM, Esposito BF, Henson LG, Batenhorst RL, Fox AW, Camporesi EM.** Naloxone- induced and spontaneous reversal of depressed ventilatory responses to hypoxia during and after continuous infusion of remifentanil and alfentanil. *J Pharmacol Exp Ther*, **1995**; 274:34-39.
29. **Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J.** The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. *Rheumatology*, **2003**; 42:40-52.
30. **Donnelly S, Davis MP, Walsh D, Naughton M.** Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer*, **2002**; 10:13-35.
31. **Slover RB, Phelps RW.** Opioid and nonopioid analgesics. In: *Brown DL. Regional Anesthesia and Analgesia 2nd edition, Philadelphia-Pensylvania: Mayo Foundation, 1996*; 319-356.
32. **Morfin**, kimyasal formül
Erişim:www.chemistr.ohio-state.edu
Erişim tarihi:30.01.2005

33. **Milne RW, Nation RL, Somogy AA, Bochner F, Griggs WM.** The influence of renal function on the renal clearance of morphine and its glucuronide metabolites in intensive care patients. *Br J Clin Pharmacol*, **1992**; 34:153-159.
34. **Tegeder I, Looch J, Geisslinger G.** Pharmacokinetics of opioids in liver disease. *Clin Pharmacokinet*, **1999**; 37:17-40.
35. **Baillie SP, Bareman DN, Coates PE, Woodhouse KW.** Age and the pharmacokinetics of the morphine. *Age and Ageing*, **1989**; 18:258-262.
36. **Cherny NI.** Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines. *Drugs*, **1996**; 51:713-737.
37. **Cherny NJ, Chang V, Frager G, Ingham JM, Tiseo PJ, Popp B, Portenoy RK, Foley KM.** Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain. A survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and route of administration. *Cancer*, **1995**; 76:1283-1293.
38. **Hanks GW, de Conno F, Hanna M, McQuay HJ, Mercadente S, Meynadier J, Poulain P, Roca I Casas J.** Morphine in cancer pain: modes of administration. *BMJ*, **1996**; 312:823-826.
39. **Walsh TD.** Common misunderstandings about use of morphine for chronic pain in advanced cancer. *CA Cancer J Clin*, **1985**; 35:164-109.
40. **Kornick CA, Palma JS, Moryl N, Payne R, Obbens EAMT.** Benefit risk assessment of transdermal fentanyl for the treatment of chronic pain. *Drug Safety*, **2003**; 26:951-973.
41. **Reisine T, Pasternak G.** Opioid analgesics and antagonists. In: *Molinoff PB, Ruddon RW, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York (NY): McGraw-Hill, 1996:543-544.*
42. **Bovill JG.** Which potent opioid? Important criteria for selection. *Drugs*, **1987**; **33**:520-530.
43. **Mather LE.** Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokinet*, **1983**; 8:422-446.
44. **Murphy MR.** Opioids. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: *Clinical Anesthesia*, 3th Ed, Philadelphia: JB Lipincott Company; **1995**.
45. **Gupta SK, Southam M, Gale R, Hwang SS.** System functionality and physiochemical model of fentanyl transdermal system. *J Pain Symptom Manage*, **1992**; 7:17-26.
46. **Lehmann KA, Zech D.** Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. *J Pain Symptom Manage*, **1992**; 7:8-16
47. **Janssen Pharmaceutica.** Duragesic[®] (fentanyl transdermal system) [package insert]. Titusville (NJ): *Janssen Pharmaceutica Products.*, **2001**.
48. **Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR.** Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology*, **1989**; 70:928-934.

49. **Roberge RJ, Krenzelok EP, Mrvos R.** Transdermal drug delivery system exposure outcomes. *J Emerg Med*, **2000**; 18:147-151.
50. **Holley FO, Van Steennis C.** Postoperative analgesia with fentanyl: pharmacokinetics and pharmacodynamics of constant rate IV and transdermal delivery. *Br J Anaesth*, **1988**; 60:608-613.
51. **Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cheny DA, Gaukroger P, Cousins MJ.** The transdermal administration of fentanyl in the treatment of postoperative pain: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Pain*, **1989**; 37: 193-202.
52. **Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cheny DA, Szekely SM, Mather LE, Owen H, Cousins MJ.** The efficacy of transdermal fentanyl in the treatment of postoperative pain: a double blind comparison of fentanyl and placebo systems. *Pain*, **1990**; 20: 21-28.
53. **Duthie DJ, Rowbotham DJ, Wyld R, Henderson PD, Nimmo WS.** Plasma fentanyl concentrations during transdermal delivery of fentanyl to surgical patients. *Br J Anaesth*, **1988**; 60:614-618.
54. **Barkin RL, Barkin D.** Pharmacologic management of acute and chronic pain: focus on drug interactions and patient-specific pharmacotherapeutic selection. *South Med J*, **2001**; 94:756-770.
55. **Grond S, Radbruch L, Lehmann KA.** Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet*, **2000**; 38:59-89.
56. **Transdermal fentanil-Parenteral morfin, eşdeğer doz tablosu**
Erişim: www.utcomchatt.org
Erişim tarihi: 25.04.2005
57. **Stiff P.** Mucositis associated with stem cell transplantation: Current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant*, **2001**; 27(suppl 2):3.
58. **Kostler WJ, Hejna M, Wenzel C, Zielinski CC.** Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: Options for prevention and treatment. *CA Cancer J Clin*, **2001**; 51:290.
59. **Jeal W, Benfield P.** Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs*, **1997**; 53:109-138.
60. **Donner B, Zenz M, Tryba M, Strumpf M.** Direct conversion from oral morphine to transdermal fentanyl: a multicenter study in patients with cancer pain. *Pain*, **1996**; 64:527-534.
61. **Hill HF, Chapman CR, Kornell JA, Sullivan KM, Saeger LC, Benedetti C.** Self administration of morphine in bone marrow transplant patients reduces drug requirement. *Pain*, **1990**; 40:121-129.
62. **Mackie AM, Coda BC, Hill HF.** Adolescents use patient-controlled analgesia effectively for relief from prolonged oropharyngeal mucositis pain. *Pain*, **1991**; 46:265-269.
63. **Hill HF, Coda BA, Mackie AM, Iverson K.** Patient-controlled analgesic infusions: alfentanil versus morphine. *Pain*, **1992**; 49:301-310.
64. **Coda BA, O'Sullivan B, Donaldson G, Bohl S, Chapman CR, Shen DD.** Comparative efficacy of patient-controlled administration of morphine, hydromorphone, or sufentanil for the treatment of oral mucositis pain following bone marrow transplantation. *Pain*, **1997**; 72:333-346.

65. **Plitteri LC, Clark RF.** Comparison of a patient-controlled analgesia system with continuous infusion for administration of diamorphine for mucositis. *Bone Marrow Transplant*, **1998**; 22:495-498.
66. **Dunbar PJ, Chapman CR, Buckley FP, Gavrin JR.** Clinical analgesic equivalence for morphine and hydromorphone with prolonged PCA. *Pain*, **1996**; 68:265-270.
67. **Zucker TP, Flesche CW, Germing U, Schroter S, Willers R, Wolf HH.** Patient-controlled versus staff-controlled analgesia with pethidine after allogeneic bone marrow transplantation. *Pain*, **1998**; 75:305-312.
68. **Demorasi F, Lodi G, Soligo D, Sardella A, Volpe AD, Carrassi A, Deliliers GL.** Transdermal fentanyl in HSCT patients: an open trial using transdermal fentanyl for the treatment of oral mucositis pain. *Bone Marrow Transplant*, **2004**; 33:1247-1251.
69. **Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Baek JH, Chae YS, Bae NY, Kim SY, Lee KB.** Effectiveness of transdermal fentanyl patch for treatment of acute pain due to oral mucositis in patients receiving stem cell transplantation. *Transplant Proc*, **2005**; 37:4488-4491.

ÖZGEÇMİŞ

Adı – Soyadı : Pınar Ergenoğlu
Doğum Tarihi ve Yeri : 22.09.1976- Ödemiş
Medeni Durumu : Evli, 2.5 yaşında bir oğlum var.
Adres :Reşatbey Mah. Ordu Cad. 25 Sokak Yeğenağa Apt. 12/23
Seyhan / ADANA
Telefon : 0322-4572788
Fax : -
E- Mail : pergenoglu@yahoo.com
Mezun Olduğu Tıp Fakóltesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakóltesi ADANA
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri : -
Dernek Üyelikleri : -
Alınan Burslar : -
Yabancı Dil : İngilizce
Diğer Hususlar : -