

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KANSER AĞRISI TEDAVİSİNDE OPIOİDE EKLENEN $MgSO_4$ 'ÜN ETKİNLİĞİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Burcu Gümüştekin

İSTANBUL 2009

TEŐEKKÜR

Bütün çalıőmalarımnda ve her alanda yardımlarını teővik edici ve cesaretlendirici bir motivasyona dÖnüőtüren Anabilim Dalımızdaki saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Güner Kaya, Prof. Dr. Mois Bahar, Prof. Dr. Hüseyin ÖZ, Prof. Dr. Hülya Erolay, Prof. Dr. Saffet Karaca, Prof. Dr. Pervin Bozkurt, Prof. Dr. Ercüment Yentür, Prof. Dr. Yalım Dikmen, Prof. Dr. Fatıő Altıntaő, Doç. Dr. Ziya Salihoğlu, Doç. Dr. Oktay Demirkıran, Doç. Dr. Güniz Köksal, Doç. Dr. Lale Yüceyar' a asistanlık eğitimimde bana katkılarından dolayı saygıyla teőekkür ederim.

Tez çalıőmam sırasında büyük bir sabır ve titizlikle bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli tez hocam Prof. Dr. Iőık Aydınlı' ya teőekkür ederim.

Çalışmanın her aőamasında, tezimin tamamlanmasında olumlu katkılarıyla bana her zaman destek olan yoğun çalıőmalarına rağmen bana zaman ayıran Uz. Dr. Kader Keskinbora' ya teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	3
AMAÇ.....	13
MATERYAL METOD.....	14
BULGULAR.....	18
TARTIŞMA.....	47
SONUÇ.....	50
ÖZET.....	51
İNGİLİZCE ÖZET(SUMMARY).....	53
KAYNAKLAR.....	55

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Kanser hastasında ağrı problemi, kansere bağlı olarak hastanın yaşamını olumsuz etkileyen birçok rahatsız edici semptomun başında gelmektedir. Ağrı, kanser hastasında yaşam kalitesini bozan ve emosyonel disfonksiyona neden olan en önemli faktördür. Kontrolsüz kalan ağrının hem tıbbi hem de sosyal sorun oluşturduğu bilinmektedir (1).

Kanser tanısı almış hastalarda ağrı görülme sıklığı erken dönemde %30 iken, ileri dönemde %80' dir (2). Kanser hastasında ağrıya yol açabilecek nedenleri 4 grup altında toplamak mümkündür (3):

- 1.Kanserin kendisinden kaynaklanan ağrı (primer veya sekonder tümör odaklarında)
- 2.Tümör tedavisinden kaynaklanan ağrı
3. Kanser hastalığı ile ilgili ağrı
4. Kanser dışı sebeplerden oluşan ağrı

En yüksek oranda görülen ağrı nedeni, tümörün kendisinin ağrıya duyarlı yapıları doğrudan infiltrate etmesi veya bası altında bırakmasıdır. Ancak özellikle ileri dönemde kanser hastasında ağrı tek bir nedene bağlı olmaz. Bir kanser hastasında hem tümörün kendisine bağlı hem de tedavisine bağlı (kemoterapiye bağlı nöropatik ağrı, postoperatif ağrı, mukozit) ağrı aynı zamanda olabilir (3).

Tüm bu nedenlerle oluşan ağrı kanser hastasında akut ve/veya kronik olarak yaşanabilir ve kaynaklandığı dokuya göre nosiseptif (somatik-viseral) ve/veya nöropatik tipte olabilir (Tablo 1 ve 2). Kanser hastasında ağrı, devamlı olabildiği gibi, hiç de seyrek olmayarak (hastaların 2/3'ünde) ek olarak ani artışlar gösterebilir (4,5,6). Ani ağrı artışları spontan veya aktiviteye bağlı olarak meydana gelebilir.

Tablo 1: Kanser Hastasında Akut Ağrı Sendromları (4)

Tümöre bağlı akut ağrı

Vertebral kollaps ve diğer patolojik fraktürler
İç boşluklu iç organların obstrüksiyonu/ torsiyonu
İntrakraniyal hipertansiyona bağlı baş ağrısı
Tümör içine hemoraji

Tümörün tedavisine bağlı akut ağrı

Girişim

Diagnostik girişimler

Lumbar ponksiyon sonrası baş ağrısı

Torasentez/Parasentez

Kemik iliği biyopsisi

Analjezik girişim

Spinal opioid hiperaljezi sendromu

Strontium-89 tedavisi

Terapötik girişim

Postoperatif ağrı

Mukozit

Hepatopati

Kemoterapi

Mukozit

Periferik nöropati

İlaç ekstrasvazyonu

İntraperitoneal kemoterapi sonrası baş ağrısı

Nötropeniye bağlı yaygın ağrı

5-fluorourasil bağlı angina

İmmün tedavi

Artralji/miyalji

Radyoterapi

Cilt yanığı

Mukozit, Özofajit,

Enterit/Proktit

Meme kanserinde akut brakial pleksopati

Tümör hastalığı ile ilgili akut ağrı

Sepsise bağlı artralji/miyalji

Akut herpes zoster infeksiyonu

Tablo 2:Kanser Ağrısında Tümöre Bağlı Kronik Ağrı Sendromları (4)

Nosiseptif Ağrı Sendromları

Kemik eklem yumuşak doku ağrı sendromları

Fokal metastaz veya kemik iliği ekspansiyonu

Kafa tabanı metastazları

Vertebra sendromları

Pelvis-kalça kemik yapı tümörleri

Eklem ve/veya yumuşak doku tümör invazyonu

Tümöre bağlı jinekomasti

Viseral ağrı sendromları

Hepatik distansiyon sendromu

Retroperitoneal sendrom

Peritoneal karsinomatozis

Kronik intestinal obstrüksiyon

Pelvik perineal ağrı

Kronik üreteral obstrüksiyon

Nöropatik ağrı sendromları

Periferik mononöropati-polinöropati

Pleksopati (servikal, lumbal, sakral)

Radikülopati

Epidural spinal kord basısı

KANSER AĞRISININ PATOFİZYOLOJİSİ

Tümör hücresinden ve tümör hücresi ile ilişkili olarak makrofajlardan, nötrofillerden, T-lenfositlerden salınan Tümör Nekrozis Faktör (TNF- α), Interlökin-1 (IL-1), IL-6, endotelin, prostaglandin gibi mediatörler primer afferent nöronu (nosiseptörleri) hassaslaştırarak veya doğrudan aktive ederek sensoryal sistemin aktivasyonunu (Transdüksiyon) başlatırlar (7).

Nosiseptörler aracılığı ile spinal kord arka boynuzundaki sinapsa gelen uyarılar eksitatör nörotransmitterlerin (glutamat, nörokinin A, P maddesi) sinaptik aralığa salınmasına neden olur (8). Eksitatör nörotransmitterlerden glutamat postsinaptik olarak iki tip reseptör üzerinden etki eder (8,9):

1. Membran kanalları ile ilişkide olan *iyonotropik reseptörler*

- a. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü
- b. A-amino-3-hidroksi-5-methyl-4-izoxazolepropionik asit (AMPA) reseptörü
- c. Kainat

2. G proteini üzerinden ikincil habercilerle bağlantılı olan metabotropik reseptörler

Normal şartlarda NMDA reseptörü Mg^{+2} ile kapalıdır. Ancak belli bir düzeye erişmiş membran potansiyeli Mg^{+2} 'u NMDA reseptöründen kaldırabilir. Uzayan periferik impuls NMDA reseptörünün açılma koşullarını sağlar (nöroplastisite). NMDA reseptörünün açılmasıyla Ca^{+2} hücre içine girerek hem endoplasmik retikulumdan Ca^{+2} 'un salınımına hem de membranda voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olur. Sonuç, intrasellüler Ca^{+2} 'un daha da artışı ve depolarizasyonun çok güçlü olmasıdır (Wind-up fenomeni). Bu reaksiyonlar spinal nöron nükleusunda gen translokasyonuna ve ekspresyonuna yol açarlar. Ağrı genleri (c-jun, c-fos, krox 24) ve dolayısı ile "ağrı hafızası" oluşur (kalıcı nöroplastisite=kronik ağrı) (8,9,10).

Spinal korda gelen bilgi spinotalamik trakt ile talamusa ve buradan da kortekse iletilir (Transmisyon). Kanser hastalarında görülen korku, endişe bu iletinin daha da şiddetli olmasına yol açmaktadır. Ayrıca spinotalamik trakt nöronlarının formasyonu

retikularis ve hippokampus ile olan sinaptik bağlantıları nedeni ile hastalarda uykusuzluk ve bilişsel disfonksiyon da meydana gelir. Kanser hastalarında immunsupresyon nedeni ile ağrı inhibisyonunun (modülasyon) da zayıflamış olması ağrının çok daha şiddetli idrak edilmesine (persepsiyon) yol açmaktadır(11,12).

KANSER AĞRISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kanser hastasında etkin ağrı tedavisi için hastanın, hastalığın ve ağrının tam olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Değerlendirmeye onkolojik ve ağrı anamnezi alınarak başlanmalıdır. Fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik tetkikler anamnezi tamamlayıcı unsurlardır(13).

Hastalığın primer odağı, evresi, metastazları, yol açtığı diğer semptomlar (infeksiyon, bulantı, kusma), planlanan/uygulanmış tedavi sorgulanmalıdır.

Ağrının değerlendirilmesi ve tedavinin düzenlenmesinde ağrının özellikleri önem taşımaktadır. Ağrının başlangıç şekli (akut/kronik olması), süresi, lokalizasyonu, yayılımı, şiddeti, niteliği, kökeni, gün içindeki seyri (devamlı / aralıklı) , alevlenmeler varsa sıklığı, ağrıya eşlik eden diğer semptomlar, ağrıyı etkileyen faktörler (azaltan/artıran faktörler), kullanılan analjezikler ve ağrıdaki etkinlikleri değerlendirmede göz önüne alınmalıdır.

Ağrının şiddetinin belirlenmesinde görsel (Visuel Analogue Scale-VRS), sayısal (Numerical Rating Scale-NRS) veya sözel (Verbal Rating Scale-VRS) ölçütler kullanılır. Ayrıca Ağrı Değerlendirme İndeksi (Pain Rating Index-PRI), Kısa Ağrı Sorgulaması (Brief Pain İnvantory-BPI), Edmonton Semptom Değerlendirme Sistemi (Edmonton Symptom Assesment System -ESAS) gibi çok boyutlu ölçütler de kullanılabilir.

Hastanın mevcut genel durumunu değerlendirmek için Karnofsky Ölçütü (Karnofsky Scale- KS) ve Doğu Grubu Performans Ölçütü (Eastern Cooperative Oncology Group- ECOG) gibi ölçütlerden faydalanılır (1).

KANSER AĞRISININ TEDAVİSİ

Ağrı tedavisi nedene yönelik (antineoplastik tedavi) ve semptomatik (sistemik-rejyonal analjezi) olmak üzere iki yönlü yürütülmelidir. Antineoplastik tedavi ile ağrının gerilemesi %75 oranında olasıdır (14). Hastanın evresi ne olursa olsun semptomatik tedavi vakit kaybetmeden düzenlenmelidir. Kanser ağrısının kesin nedeni belirleninceye kadar tedaviyi ertelemek gereksizdir.

Günümüzde kanser ağrısının semptomatik kontrolü; en basit, en az invaziv, risk/fayda oranı en düşük yöntem prensibine dayanılarak yapılmaktadır. Kanser hastalarında ilk uygulanması gereken ağrı tedavisi *sistemik farmakolojik tedavi* olmalıdır (15).

Kanserde farmakolojik ağrı tedavisi Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) basamak tedavisine göre yapılır. Hafif dereceli ağrıda nonopioid analjezikler kullanılmalıdır (*I. basamak*). Orta şiddette ve şiddetli ağrısı olan hastalarda öncelikle zayıf, sonra kuvvetli opioidler, nonopioidlerle kombine edilerek uygulanmalıdır (*II ve III. basamak*). Adjuvan analjezikler her basamakta ağrı tipi gözönüne alınarak tedaviye eklenmelidir (15).

MORFİN

Standart güçlü opioid ve kuvvetli μ -reseptör agonistidir. Ciddi nosiseptif ağrının tedavisinde ilk seçenektir. Morfin opiumun farmakolojik olarak aktif olan ana bileşenidir ve *papaver somniferum* bitkisinden elde edilir.

Morfin oral yolla, subkutan, intramusküler, intravenöz, epidural, intratekal ve rektal yollarla uygulanmaktadır. İntranazal ve ağız içi mukozasında oluşan ağrılı aftların tedavisinde topikal olarak da kullanılmaktadır (16).

Oral morfin gastrointestinal sistemde (GİS) çoğunluğu proksimal ince barsakta olmak üzere oldukça iyi emilir. İlk geçiş etkisinden çok fazla etkilendiği için emilimi oldukça iyi olmasına rağmen oral biyoyararlanımı %25 civarındadır. İntravenöz (iv) verilen morfinin plazma yarılanma ömrü, normal renal fonksiyonda ortalama 2-3 saat

olup, analjezik etki süresi 4-6 saattir. Morfin plazmada 1/3 oranında albumine bağlanır, bağlanan bölümü normal insanda %35, ciddi renal ve hepatik bozukluğu olanda ise %20-30'dur. Bağlanmayan bölümü fizyolojik pH ortamında iyonize olur ve bu nedenle morfin hidrofilik olarak nitelenir. Dolayısıyla morfinin distribüsyonu yaygın, doku penetrasyonu sınırlıdır (16,17).

Metabolizması karaciğerde gerçekleşir ve glukuronidasyon ve oksidasyon ana reaksiyonlardır. Ana metabolitleri olan morfin-3-glukuronide (M3G) ve morfin-6-glukuronide (M6G) metabolize olur. Metabolitlerden M6G analjezik etki ve istenmeyen etkilerden sorumludur. M3G'in analjezik etkisi olmamakla beraber yüksek doz morfin uygulamalarındaki hiperaljezi, allodini, myoklonus, merkezi sinir sistemi irritabilitesi gibi yan etkilerden sorumlu tutulmaktadır. Hepatik bozukluğu olan hastalarda glukuronidasyon genelde etkilenmez. Ancak şiddetli hepatik bozukluklarda doz ayarlaması yapmak gerekir. Böbrek yoluyla atıldığından renal bozukluğu olan hastalarda yan etki riski artar. Renal yetersizlikte de doz ayarlaması yapmak gereklidir (16).

Morfin, pons ve medulladaki μ -reseptörlerine doğrudan etki ile solunumun baskılanmasına, kemoreseptör triger zone uyarımı ve periferik etki ile bulantı-kusmaya, GİS düz kaslarına etki ile kabızlığa, santral etki ile sedasyona, üriner traktusda artmış düz kas tonusu ile üriner retansiyona, deride histamin salınımı ve opioid reseptörleri ile alakasız santral etki ile kaşıntıya, bronşiyal histamin salınımı ile bronkokonstriksiyona neden olabilmektedir (16,17).

Morfinin tavan değeri yoktur. Doz, analjezik etki ve yan etkiye göre belirlenir. Düşük dozda başlanıp titrasyonla yan etkiye neden olmayan yeterli analjezi sağlayan doza ulaşılır veya kısa süreli uygulanan intravenöz/subkutan hasta kontrollü analjezi ile kişisel opioid gereksinimi saptanabilir.

Çifte farmakolojiye sahip bir ajan olan morfin, şiddetli ağrılı hastada psikolojik bağımlılığa yol açmamaktadır. Fiziksel bağımlılık, ilacın normal farmakolojik etkisidir. Tedavinin kademeli sonlandırılması bu yan etkiyi önler. Kanser hastalarında tedavinin ilerleyen dönemlerinde görülen doz arttırılma gereği, etki kaybından çok ağrı artışı nedeni ile olduğu kabul edilmektedir (18).

MAGNEZYUM

Magnezyum vücuttaki önemli 4. katyon ve potasyumdan sonra 2. intraselüler katyondur. Nükleik asit sentezi ve enerji metabolizmasındaki 300' den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak önemli rol oynar. Hormon reseptör bağlanması, kalsiyum kanal kapısı, transmembral iyon akışı, adenilat siklaz düzenlenmesi, kas kontraksiyonu, nöronal aktivite, vazomotor tonus kontrolü, kardiyak uyarılabilirlik ve nörotransmitter salınımı gibi birçok süreçte rol oynar. Birçok aktivitesinde kalsiyum antagonisti benzeri etki gösterir (19,20).

Magnezyum kalsiyum gibi iki değerlikli bir iyondur. Molekül ağırlığı = 24,312. Magnezyum, serumda iyonize (%65), proteine bağlı (%27), iyonlarla bileşik yapmış (%8) olarak üç halde bulunur. İnsan vücudu 1 mol (24 gr) magnezyum ihtiva eder. Vücutta %60 kemikte, %20 kasta, %20 yumuşak dokuda bulunur. Ekstraselüler magnezyum vücuttaki toplam magnezyumun %1'dir (19,20). Kemik ve kasdaki magnezyumun $\frac{1}{4}$ 'ü kompartmanlar arası hareketlidir. Oral magnezyum ince barsak ve kolondan % 30-50 oranında emilir. Serum magnezyum seviyesi renal geri emilime göre düzenlenir. Magnezyum %75 oranında glomeruler filtrasyona uğrar. Geri emilimi %15-25 proksimal tubulden, % 50-60 Henle kulbundan gerçekleşir (19).

Birçok hormon magnezyum metabolizması regülasyonuna katılır; parathormon, kalsitonin, vitamin D, insulin, glukagon, epinefrin, antidiüretik hormon, aldesteron, cinsiyet hormonları (19).

Magnezyumun günlük gereksinimi yetişkinde 250-350 mg'dır. Çocuklar ve gebeler artan gereksinimlerine göre bu miktara ek olarak 100-150 mg daha fazla magnezyum almalıdırlar (20).

Magnezyum intravenöz olarak klorid ve sülfat formunda uygulanabilir. İntravenöz etkisi hemen başlar ve yarım saat sürer. Atılımı böbrekler yoluyla olmaktadır ve plasentaya ve süte geçişi vardır (19,20).

HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

Hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ağrı giderilmesinde yaygın olarak başvurulan ve hastalara analjezik ilacı kendileri uygulama imkanı veren bir metottür. Hastalar ağrı duyduklarında bir cihaz yardımıyla kendilerine analjezik ilaç uygulayarak ağrı tedavilerini yapabilmektedir. Cihaz, genel olarak bir pompa sistemi ve ihtiyaç duyulduğunda analjezik infüzyonu sağlayan bir düğmeden oluşmaktadır. Cihaz yardımıyla; hastanın ağrısını hızla azaltmak amaçlı ayarlanan miktarda analjezik infüzyonunu sağlamak (*yükleme dozu uygulaması*), hastanın serumundaki analjezik miktarını devamlı bir infüzyonla sabit düzeyde tutmak (*bazal infüzyon uygulaması*), hastanın ek analjezik gereksinimini sağlamak (*bolus doz uygulaması*) ve verilen analjeziğin toksik dozlara ulaşmasını engellemek amaçlı ilacın verilme zamanını ve zamana bağlı verilme miktarını ayarlamak (*kilit kalma süresi ve limitler*) mümkündür. Böylece hastaya belirlenmiş dozda ilaç gider, ancak daha fazla ilaç verilmesi engellenmiş olur (21,22).

Hasta başkasına bağımlı olmadan ağrısını etkin şekilde tedavi edebilir. Bu yöntem ile hasta kendi "tedavi aralığını" kendi belirlemektedir. Bu teknik "kişiyeye özgü ağrı tedavisi" hedefine en uygun yaklaşımdır. Doz titrasyonu için en uygun parenteral ilaç uygulama tekniğidir. Bir başka analjeziğin etkisinin sınanmasında da en güvenilir yoldur.

Hasta kontrollü analjezi akut ağrı tedavisinde yaygın kullanım alanı bulmuştur (23). Akut ağrıda intravenöz, intramusküler, transdermal, epidural, intratekal, inhalasyon, intranasal yollarla analjezik uygulamalarında kullanılır (23). Kanseri hastalarında da uzun süreli tedavide epidural-intratekal ve subkutan olarak; kısa süreli olarak da kişiyeye özgü idame opioid dozunu belirlemek için intravenöz olarak kullanılır.

Hasta kontrollü analjezi yöntemine ait sorunlar üç grupta toplanmaktadır (21):

1-Programlama hataları: Bolus dozun yüksek veya düşük olması, kilitli kalma süresinin çok uzun veya kısa olması, ilaç konsantrasyonunun yanlış ayarlanması, bazal infüzyon eklenmesindeki hatalar, klemp setlerinde set klempinin az veya çok açılması, pompa kilidinin yanlış ayarlanması, alarmlara karşı kayıtsız kalınması.

2-Hastaya ait hatalar: Uygulamanın iyi anlaşılmasını, pompanın iyi anlaşılmasını, hastanın bilerek pompa ayarı ile oynaması.

3-Mekanik sorunlar: Bolus dozun verilememesi, rezervuarlı cihazlarda rezervuarın çatlaması veya kırılması, tek yönlü valvde hata, alarm sisteminde bozukluk, aletin kendiliğinden kilitlenmesi, intravenöz kanülün tıkanması, sette king veya bağlantı hatası oluşması.

ÇALIŞMANIN AMACI

Kanser ağrı tedavisinde yaygın olarak opioid analjezikler, nonopioid analjezikler (asid antipiretik analjezikler-nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar-NSAİ'lar; asid olmayan antipiretik analjezikler-parasetamol ve metamizol) ve adjuvan analjezikler kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Teşkilatı (World Health Organization-WHO) tarafından optimal analjeziyi minimal yan etki ile sağlama amacına yönelik olarak analjeziklerin belirli kurallar doğrultusunda biraraya getirilerek kullanımları öngörülmüştür (15). "Analjezik Basamağı" olarak adlandırılan bu kurallar analjezik uygulama prensibi olarak tüm dünyada yaygın olarak kabul görmüştür.

Opioidler yeterli dozda uygulandığında ağrıyı tedavi etmekte fakat yüksek dozun getirdiği yan etkilerden kaçınılamamaktadır. Kuvvetli opioidlerin tavan dozu olmadığı bilinse de çok yüksek opioid dozlarına çıkıldığında "opioid nöroeksitatuvar toksisitesi" meydana gelebilmektedir (17). "Analjezik Basamağında" opioidlerin nonopioidler ve adjuvanlarla birlikte kullanılmasının önerilmesinin nedeni, opioid dozunun olabildiğince düşük tutulmasının hedeflenmesidir. Özellikle ağrı mekanizmasına yönelik adjuvan seçiminin tedavide başarı olasılığını arttırdığı bilinmektedir (24).

Son yıllarda NMDA reseptörünün ağrı mekanizmasında önemli rol oynadığının ortaya konması özellikle adjuvan seçiminde dikkatlerin bu reseptöre odaklanmasına neden olmuştur. NMDA reseptörü spinal kordtaki santral hassaslaşmanın (wind-up) mekanizmasında ve dolayısıyla bir çok kronik ağrı sendromunun tedavisinde kritik önemli rol oynamaktadır (8,9). Klinik olarak kullanılan NMDA reseptör antagonistlerinden en çok çalışma ketamin ile yapılmıştır (25). Fakat ketaminin psikomimetik yan etkileri klinik kullanımını kısıtlamaktadır. NMDA reseptörünün doğal blokörü olan magnezyum ağrı tedavisinde alternatif oluşturmaya başlamıştır (26). İnsanlarda yapılan çalışmalarda postoperatif ağrıyı ve migren gibi nosiseptif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (27,28,29,30,31,32,33). Ancak kanser ağrısında magnezyum etkinliğini sınavan çalışma sayısı azdır (34).

Bu çalışmada iv opioid tedaviye eklenen iv magnezyumun kanser ağrı tedavisinde etkinliği ve opioid tüketimine etkisi araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Fakülte etik kurulunun (15 Temmuz 2008 tarihli-21385 sayılı) onayı alındıktan sonra İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı Ağrı Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışmamız Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği analjezik basamak tedavisi protokolüne göre 2.basamak tedavide yetersiz analjezisi olan 40 kronik kanser ağrılı olgu üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri: Kanser ağrısından yakınma, Görsel Ağrı Ölçütü (Visuel Analog Scale; VAS) ≥ 4 , kuvvetli opioid almamış olmak, Doğu Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG) Performans Ölçütü ≤ 4 , sedasyon derecesi >2 .

Çalışmadan dışlanma kriterleri: Hipermagnezemi, hiperkalsemi, kalp yetmezliği (New York Heart Association -NYHA sınıflaması III ve IV derece), A-V ileti bozukluğu (II ve III derece), renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, digoksin, kortikosteroid, antikonvülzan, antipsikotik, antidepresan gibi santral etkili ilaç kullanımı, çalışma ilaçlarına karşı bilinen hipersensitivite veya intolerans, alkol ve/veya madde bağımlılığı, bilinen beyin metastazı ve psikiyatrik hastalık (psikoz, diğer kişilik bozuklukları). Ayrıca çalışma süresince çalışma ilaçları ile tolere edilemeyen yan etkilerin görüldüğü hastalar ve hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazının kullanımını anlamayanlar çalışmadan dışlanmışlardır. Çalışma başlamadan 24 saat içinde onkolojik tedavi uygulanmış olan hastalar ve 1 hafta içinde biyopsi-cerrahi gibi tanısal/terapötik girişim yapılmış olan hastalar çalışmanın dışında tutulmuşlardır.

Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerine uyan 40 hastanın ilk başvurularında algolojik değerlendirilmeleri yapılarak ve çalışma hakkında bilgilendirilerek sözlü-yazılı onamları alındı. Çalışma çift kör, plasebo kontrollü, rastlantısal seçimli 20'şer kişilik 2 grup oluşturulmak üzere düzenlendi. Rastlantısal seçim, kapalı zarf çekme yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışma öncesinde tüm hastalar hasta kontrollü analjezi (HKA) kavramı ve cihazın (Abbott Pain Management Provider, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) kullanımı ve Görsel Ağrı Skalası (VAS) hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiştir. Çalışma solüsyonları uygulanması amaçlı periferik 20G ven kanülü

ile damar yolu yerleştirilmiştir ve magnezyum değerleri bakmak için karşıt ekstremiteden 21 G iğne ile intravenöz girilerek kan örneği alınmıştır.

Çalışmaya dahil olan hastalar intravenöz magnezyum sülfat %15 (magnezyum grubu-grup 1) ve rastgele intravenöz serum fizyolojik (kontrol grubu-grup 2) alacak şekilde ikiye ayrılmıştır. Magnezyum grubu hastalara (grup 1) 10 dakika içinde yavaş enjeksiyon olarak 50 mg/kg MgSO₄ bolus dozunu takiben 15 mg/kg/saat sürekli intravenöz infüzyonu doziflow ile 8 saatlik süre içinde verilmiştir. Kontrol grubu (grup 2) hastalara ise aynı volumde serum fizyolojik bolus dozu ve infüzyonu aynı süre içinde verilmiştir. Her iki gruba da HKA cihazı ile intravenöz morfin (bolus doz 1 mg, kilit süresi 5 dakika, bazal infüzyon ve 4 saatlik limit olmadan) başlatılmış ve 8 saat boyunca sürdürölmüştür.

Çalışmada analjezi istirahatte ve aktivitede olmak üzere VAS (0 = ağrısızlık, 10 = hissedilebilecek en kötü ağrı) ile değerlendirilmiştir. VAS ≤4 analjezi olarak kabul edilmiştir. Performans durumu ECOG ölçütleri ile belirlenmiştir (1).

Hemodinamik (sistolik ve diastolik arter basıncı, kalp atım hızı) ve solunumsal (solunum sayısı, periferik oksijen satürasyonu-SpO₂) parametreler ve istenmeyen etkiler (kaşıntı, idrar retansiyonu, sedasyon, bulantı-kusma, sersemlik ve diğer olası değişimler) değerlendirilmiştir. Sedasyon derecesi 1- uyanık, 2- uykuya meyilli, kooperasyon kurulabiliyor, 3- uyuyor, kolayca uyanıyor, 4- ciddi sedatize, sert fiziksel uyaran ile uyanıyor, 5- uyanmıyor, puanlamasına göre (35); diğer yan etkiler var/yok olarak belirlenmiştir. Tüm değerlendirmeler çalışma infüzyonu başlamadan önce ve ilk 1 saatte 15 dakikada bir, daha sonra 4. ve 8. saatlerinde yapılmıştır.

Serum magnezyum seviyesi çalışmanın başlangıcında magnezyum infüzyonu başlamadan önce ve bitiminden sonra saptanmıştır. Serum magnezyum değerinde 1,6-2,6mg/dL'den sapmalar normal dışı kabul edilmiştir.

Çalışmanın sonunda hastaların 8 saatlik toplam iv morfin tüketimleri kaydedilmiştir.

Hastalar 8 saat boyunca Ağrı Bilim Dalı servisinde yatırılarak takip edilmiş ve bu sürenin sonunda uygulanan ağrı tedavisinden memnuniyetleri 5 puanlı ölçüt kullanılarak (1- kötü, 2- orta, 3- iyi, 4- çok iyi, 5- mükemmel) sorgulanmıştır. Çalışma

boyunca başka herhangi bir analjezik ve sedatif verilmemiştir. Tüm değerlendirmeler tedaviden habersiz uygulayıcı hekim ve hemşire tarafından kaydedilmiştir.

Bu sürenin sonunda toplam (8 saatlik) iv tüketilen morfin miktarına dayanılarak hesaplanan dozda noninvaziv opioid (oral morfin sulfat veya transdermal fentanil) tedaviye geçilmiştir.

Çalışmamızda VAS ve morfin tüketimi birincil etkinlik değişkeni olarak, istenmeyen etkiler, serum magnezyum seviyesi ve hasta memnuniyeti ikincil etkinlik değişkeni olarak kabul edilmiştir.

Tablo 3: ECOG Performans Ölçütü (1)

GRADE 0: Tam aktif, hiçbir sınırlama olmadan hastalık öncesi performansı mevcut

GRADE 1: Yorucu aktivite sınırlanmış ancak sedanter hayat tarzı yaşayabiliyor ve hafif iş yapabiliyor (hafifi ev işi, hafif ofis işi)

GRADE 2: Sadece kendi ihtiyaçlarını görüyor, başka bir iş yapamıyor, uyanık olduğu saatlerin % 50 sinden fazlasında hareketli

GRADE 3: Kendi ihtiyaçlarını sınırlı görebiliyor, uyanık olduğu saatlerin % 50 sinden fazlasında yatar veya oturur halde

GRADE 4: İş göremiyor, tamamen yatar veya oturur halde

GRADE 5: Ölü

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 01.05.2008 - 01.04.2009 tarihlerinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın Ağrı Bilim Dalı servisinde yaşları 31 ile 76 arasında değişen 15'i (%37,5) kadın; 25'i (%62,5) erkek toplam 40 olgu ile yapılmıştır. Hastaların yaş ortalamaları 55.78 ± 11.19 'dur. Olguların demografik özelliklerine göre gruplara dağılımları ve istatistiksel değerlendirilmeleri tablo 4' de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, cinsiyet ve Beden Kitle İndeksi (BKI) dağılımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$)(Tablo 4). Olguların ECOG'a göre performans durumları değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamaktadır (Tablo 5).

Tablo 4: Gruplara Göre Demografik Özelliklerin Değerlendirilmesi

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	*p
	Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)	57,70±12,76	53,85±9,29	0,282
Boy (m)	1,70±0,08	1,68±0,07	0,063
Kilo (kg)	66,25±11,17	66,55±13,75	0,940
BKI (kg/boy²)	21,90±3,45	23,57±4,89	0,219
Cinsiyet	n (%)	n (%)	**p
Kadın	7 (%35,0)	8 (%40,0)	0,744
Erkek	13 (%65,0)	12 (%60,0)	

+Student t test

++ Ki kare test

* $p < 0.05$

BKI: Beden Kitle İndeksi

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

Tablo 5: Grupların ECOG Gradelerine Göre Dağılımı

ECOG	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	p
	n (%)	n (%)	
Grade 0	5 (%25,0)	3 (%15,0)	0,325
Grade 1	5 (%25,0)	3 (%15,0)	
Grade 2	7 (%35,0)	6 (%30,0)	
Grade 3	2 (%10,0)	2 (%10,0)	
Grade 4	1 (%5,0)	6 (%30,0)	

Ki kare test kullanıldı

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

Olguların tanılarına göre dağılımları tablo 6'da verilmiştir. Olguların büyük bir kısmını akciğer Ca (%30), rektum Ca (% 12,5), kolon Ca (% 12,5) tanılı hastalar oluşturmaktaydı (Tablo 6).

Çalışmaya dahil edilen olguların %40'ında nöropatik ağrı, %40'ında nosiseptif ağrı ve %20'sinde karma tipte ağrı olduğu saptandı (Tablo 7).

Tablo 6: Tanılara Göre Dağılımlar

	n	%
Akciğer Ca	12	30
Kolon Ca	5	12,5
Rectum Ca	5	12,5
Prostat Ca	2	5
Böbrek Ca	2	5
Dil Ca	1	2,5
Glomus Tm	1	2,5
Hipofarenks	1	2,5
Karaciğer	1	2,5
Kronik myelositer lösemi	1	2,5
Kolanjiokarsinom	1	2,5
Koledok Ca	1	2,5
Mesane Ca	1	2,5
Mide Ca	1	2,5
Over Ca	1	2,5
Pankreas Ca	1	2,5
Parotis Ca	1	2,5
Rabdomyosarkom	1	2,5
Soliter Plazmositom	1	2,5
Total	<i>40</i>	<i>100</i>

Tablo 7: Ağrı Tiplerine Göre Hasta Dağılımı

Ağrı tipi	Hasta sayısı	
	(n=40)	%
Nöropatik	16	40
Viseral	13	33
Somatik	3	7
Mix (Viseral + Nöropatik)	5	13
Mix (Somatik+Nöropatik)	3	7

1. Birincil Değişkenler

1.1 Ağrı şiddeti

1.1.1. VAS istirahat

Grup 1 olgularda 15. dakika (dk) ve 30. dk ortalama istirahat VAS değerleri başlangıç ortalama istirahat VAS değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken ($p<0,05$) ; 45. dk' dan 8.saate kadar görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$) . **Grup 2 olgularda** 15. dk ve 30. dk ortalama istirahat VAS değerleri başlangıç ortalama istirahat VAS değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmemiştir ($p>0,05$). Daha sonraki değerlendirme dönemleri olan 45. dk' da görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) ; 60. dk, 4.saat ve 8.saate kadar ki düşüşler ise istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$) (Tablo 8).

Gruplar arası karşılaştırmada başlangıç değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan VAS istirahat değerleri, 15.dakika ve 45.dakikada grup 2'de Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Diğer değerlendirme zamanları olan otuzuncu dakika, altmışıncı dakika, dördüncü saat ve sekizinci saat VAS istirahat değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 8)(Şekil 1).

Tablo 8: İstirahat Görsel Analog Ölçüt (VAS-İ) Değerlendirmesi

VAS İstirahat	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P
	Ort±SD	Ort±SD	
•Başlangıç	5,85±2,90	7,30±2,55	0,102
•15. Dakika	5,0±2,90 (5)	7,05±2,54 (8)	0,038*
•30. Dakika	4,75±2,73 (5)	6,65±2,52 (7)	0,073
•45. Dakika	4,30±2,41 (5)	6,35±2,48 (6)	0,043*
•60. Dakika	3,60±2,30 (4,5)	5,30±2,25 (5)	0,091
•4. Saat	2,65±2,39 (2)	3,30±2,27 (3,5)	0,411
•8. Saat	1,37±1,57 (1)	2,25±1,86 (2)	0,133
Başlangıç-15.dk p*	0,027*	0,414	
Başlangıç-30.dk p*	0,027*	0,053	
Başlangıç-45.dk p*	0,002**	0,014*	
Başlangıç-60.dk p*	0,002**	0,001**	
Başlangıç-4.saat p*	0,001**	0,001**	
Başlangıç-8.saat p*	0,001**	0,001**	

•Wilcoxon Signed Rank kullanıldı

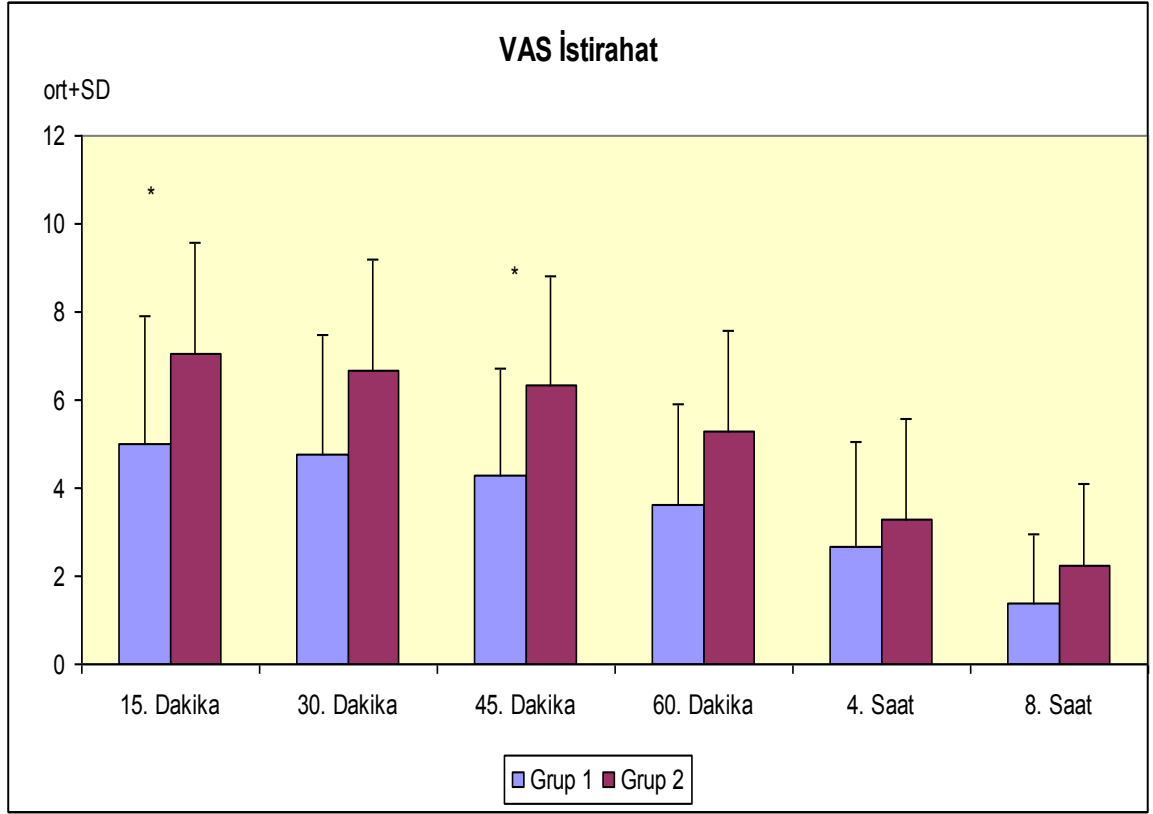
•Mann-Whitney U test kullanıldı

*p<0,05

**p<0,01

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8 saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8 saat



Şekil 1: VAS İstirahat Değerlerinin Dağılımı

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8 saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8 saat

1.1.2.VAS aktivite

Grup 1 olgularda 15.dk ortalama VAS aktivite değerleri başlangıç ortalama VAS aktivite değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken ($p<0,05$); 30. dk' dan 8.saate kadar görülen düşüşler ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). **Grup 2 olgularda** 15. dk ve 30. dk ortalama VAS aktivite değerleri başlangıç ortalama VAS aktivite değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p>0,05$); başlangıca göre 45. dk'da görülen düşüş

anlamli ($p<0,05$); 60. dk, 4. saat ve 8. saate kadar geçen srelerdeki dler ise ileri düzeyde anlamli bulunmuştur ($p<0,01$) (Tablo 9).

Gruplar arası karılatırmada VAS aktivite değerleri başlangıç, on beşinci dakika, otuzuncu dakika, kırk beşinci dakika, altmııncı dakika, dördüncü saat ve sekizinci saat değerleri istatistiksel olarak anlamli farklılık göstermemektedir ($p>0.05$) (Tablo 9)(ekil 2).

Tablo 9: Aktivite Görsel Analog lt (VAS-A) Değerlendirmesi

VAS Aktivite	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	p
	Ort±SD	Ort±SD	
•Başlangıç	6,85±2,18 (6,5)	7,05±3,12 (8)	0,425
•15. Dakika	6,25±2,65 (6)	7,05±3,13 (8)	0,215
•30. Dakika	5,85±2,56 (5,5)	6,58±3,22 (8)	0,393
•45. Dakika	4,40±2,46 (5)	6,26±3,35 (7)	0,335
•60. Dakika	4,75±2,65 (4,5)	5,42±3,25 (5)	0,436
•4. Saat	4,0±2,89 (3)	3,68±3,15 (3)	0,702
•8. Saat	2,28±2,22 (3)	3,37±2,50 (2)	0,371

Başlangıç-15.dk p^+	0,026*	1,000
Başlangıç-30.dk p^+	0,003**	0,084
Başlangıç-45.dk p^+	0,001**	0,033*
Başlangıç-60.dk p^+	0,001**	0,004**
Başlangıç-4.saat p^+	0,001**	0,001**
Başlangıç-8.saat p^+	0,001**	0,001**

+ Wilcoxon Signed Rank kullanıldı

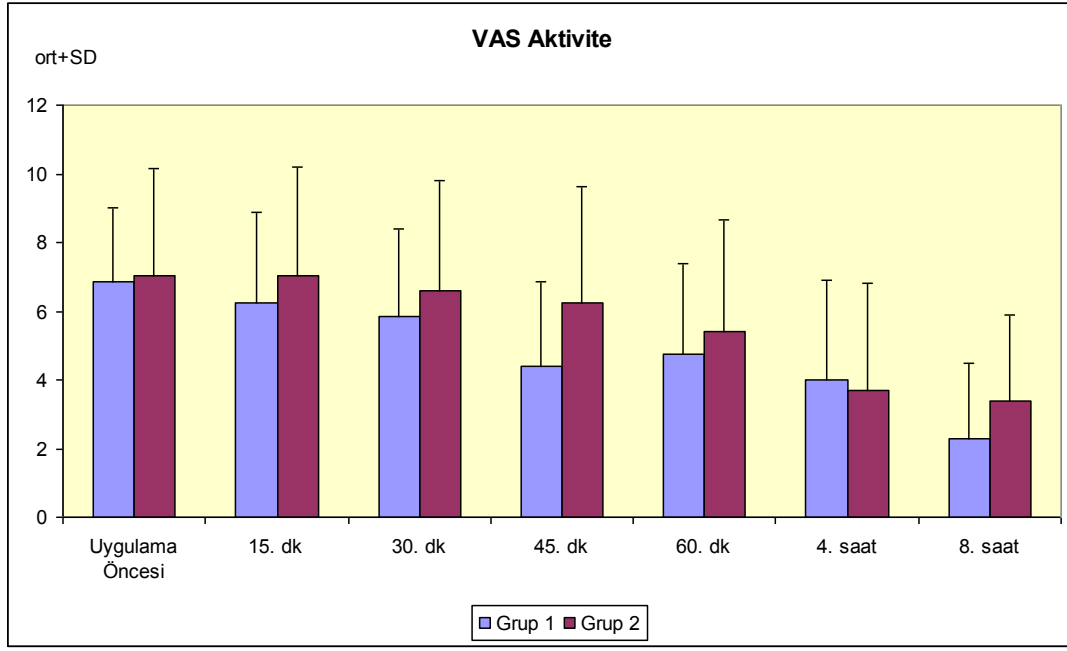
•Mann-Whitney U test kullanıldı

* $p<0.05$

** $p<0,01$

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat



Şekil 2: VAS Aktivite Değerlerinin Dağılımı

$p > 0.05$

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8 saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8 saat

1.2. Morfin Tüketimi

Grup 1'deki olguların sekiz saatlik morfin tüketimi $17,35 \pm 12,29$ mg; Grup 2'deki ise $23,1 \pm 14,7$ mg olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$)(Tablo 10).

Tablo 10: Sekiz Saatlik Morfin Tüketiminin Gruplara Göre Değerlendirmesi

	Sekiz Saatlik Morfin Tüketimi(mg)		<i>p</i>
	Ort±SD	Medyan	
Grup 1	17,35±12,29	16	0,218
Grup 2	23,1±14,7	21	

Mann-Whitney U test

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

2. İkincil Değişkenler

2.1. İstenmeyen Etkiler

2.1.1. Kardiyovasküler Sistem

2.1.1.1. Sistolik Arter Basıncı

Grup 1 olgularda 15. dk ve 30. dk sistolik arter basıncı ölçümleri başlangıç sistolik arter basıncı ölçümleri ile karşılaştırıldığında görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ($p > 0,05$), 45. dk'dan itibaren görülen düşüş istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Buna karşın 60.dk ve 4. saatte de devam eden düşüşler ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$). Ancak 8.saatte alınan sistolik

arter basıncı ölçümleri başlangıç sistolik arter basıncı ölçümleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$) . **Grup 2 olgularda** 15. dk, 30. dk, 45. dk, 60. dk, 4. saat ve 8. saat sistolik arter basınç ölçümleri başlangıç sistolik arter basınç ölçümleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişim bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Gruplar arası yapılan karşılaştırmada sistolik arter basıncı ölçümleri tüm değerlendirme zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$)(Tablo 11)(Şekil 3).

Tablo 11: Sistolik Arter Basıncı (SAB)Değerlendirmesi

SAB	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	p
	Ort±SD	Ort±SD	
~ Başlangıç	123,5±26,21	110,5±17,01	0,071
~ 15. Dakika	120,0±25,55	108,0±16,73	0,087
~ 30. Dakika	116,75±22,84	107,65±14,72	0,143
~ 45. Dakika	114,5±24,38	107,0±15,93	0,257
~ 60. Dakika	111,25±23,16	107,0±17,19	0,514
~ 4. Saat	112,5±25,93	106,5±14,61	0,374
~ 8. Saat	118,42±22,18	106,0±17,29	0,058
Başlangıç-15.dk p^o	0,320	0,287	
Başlangıç-30.dk p^o	0,084	0,299	
Başlangıç-45.dk p^o	0,025*	0,273	
Başlangıç-60.dk p^o	0,009**	0,260	
Başlangıç-4.saat p^o	0,007**	0,237	
Başlangıç-8.saat p^o	0,169	0,251	

^oPaired Samples test

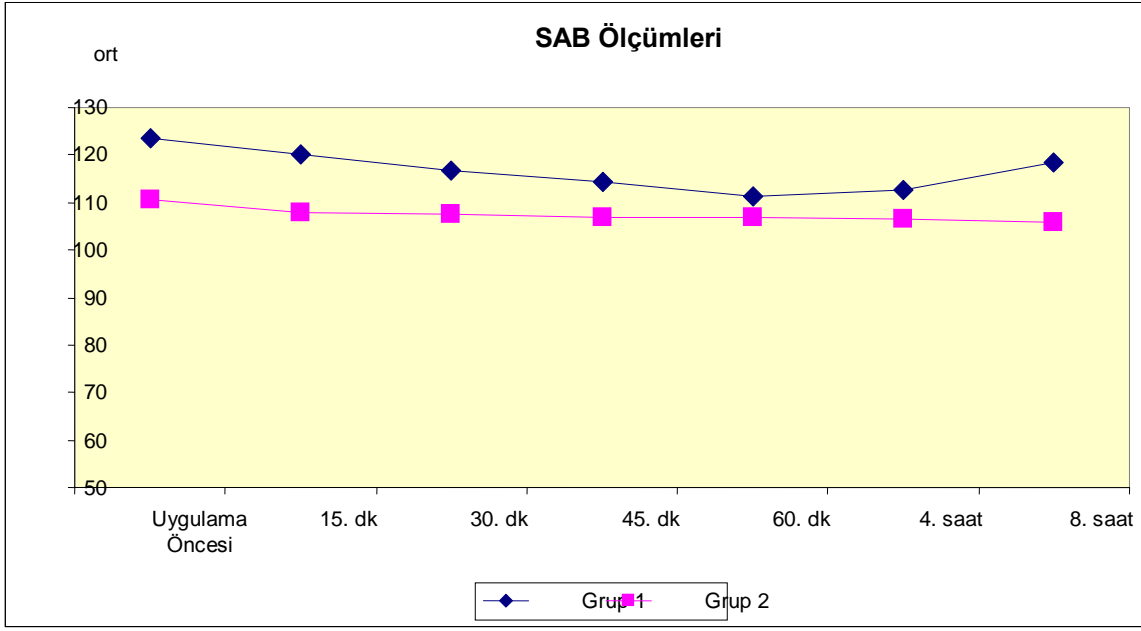
[~]Student t test kullanıldı

* $p<0,05$

** $p<0,01$

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat



Şekil 3: Sistolik Arter Basıncı (SAB) Ölçümlerinin Dağılımı

$p > 0.05$

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

2.1.1.2. Diastolik Arter Basıncı

Grup 1 olgularda 15. dk diastolik arter basıncı ölçümleri uygulama öncesi diastolik arter basıncı ölçümleri ile karşılaştırıldığında görülen değişim anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Uygulama öncesine göre 30. dk'da görülen düşüş ileri düzeyde anlamlı bulunurken ($p < 0,01$) 45. dk dan 8. saate kadar diastolik arter basıncında görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). **Grup 2 olgularda** 15. dk, 30. dk, 45. dk, 60. dk, 4. saat ve 8. saat diastolik arter basınçları uygulama öncesi diastolik arter basınçları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 12).

Her iki grup karşılaştırıldığında diastolik arter basıncının uygulama öncesi, on beşinci dakika, otuzuncu dakika, kırk beşinci dakika, altmışıncı dakika, dördüncü saat

ve sekizinci saat ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$)(Tablo 12)(Şekil 4).

Tablo 12: Diastolik Arter Basıncı (DAB)Değerlendirmesi

DAB	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	p
	Ort±SD	Ort±SD	
~ Başlangıç	78,5±12,26	74,4±11,78	0,288
~ 15. Dakika	76,5±12,26	72,6±10,78	0,292
~ 30. Dakika	72,25±11,75	75,45±10,92	0,378
~ 45. Dakika	74,25±11,15	74,0±12,73	0,948
~ 60. Dakika	73,0±12,71	71,0±11,65	0,607
~ 4. Saat	72,5±14,09	74,0±13,14	0,730
~ 8. Saat	73,68±9,55	71,5±11,82	0,531

Başlangıç-15.dk p°	0,385	0,192
Başlangıç-30.dk p°	0,007**	0,651
Başlangıç-45.dk p°	0,031*	0,852
Başlangıç-60.dk p°	0,011*	0,074
Başlangıç-4.saat p°	0,014*	0,865
Başlangıç-8.saat p°	0,014*	0,173

^oPaired Samples test

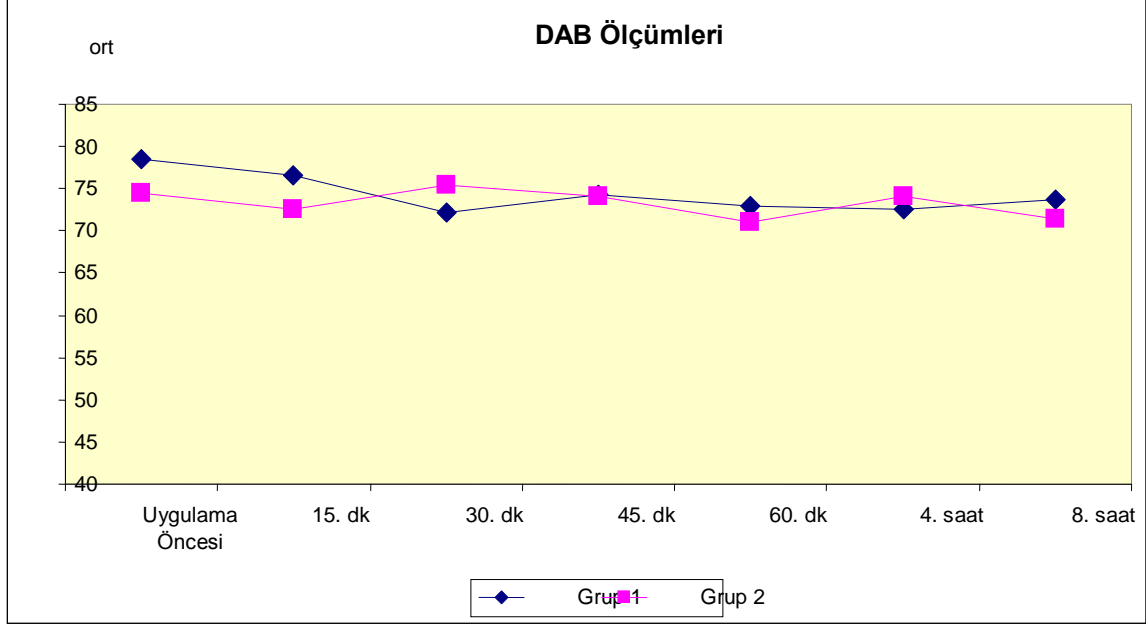
[~]Student t test kullanıldı

* $p<0.05$

** $p<0,01$

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat



Şekil 4: Diastolik Arter Basıncı (DAB) Ölçümlerinin Dağılımı

$p > 0.05$

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

2.1.1.3 Kalp Atım Hızı (KAH) (atım/dakika)

Grup 1 olgularda kalp atım hızları, tüm ölçüm zamanlarında başlangıç ölçüm değerlerine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,01$). **Grup 2 olgularda** ise 60. dk ve 8. saat ölçüm değerlerinde kalp atım hızı başlangıç değerine göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Diğer ölçüm zamanlarında başlangıç değerine göre istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 13).

Gruplar arası karşılaştırmada Grup 2'nin başlangıç kalp atım hızı ortalaması Grup 1'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Uygulama sonrasındaki ölçüm dönemlerinde ise Grup 2'nin KAH ortalaması Grup 1'den

istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (Tablo 13) (Şekil 5).

Tablo 13: Kalp Atım Hızı (KAH) Değerlendirmesi

Kalp Atım Hızı	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
~ Başlangıç	85,5±12,5	96,2±17,22	0,030*
~ 15. Dakika	79,4±13,33	95,55±15,81	0,001**
~ 30. Dakika	80,2±11,92	95,3±16,95	0,002**
~ 45. Dakika	78,7±10,53	94,4±16,47	0,001**
~ 60. Dakika	78,15±11,70	92,8±15,76	0,002**
~ 4. Saat	79,75±11,53	93,7±16,17	0,003**
~ 8. Saat	78,16±10,11	91,65±17,83	0,006**
Başlangıç-15.dk p^o	0,008**	0,541	
Başlangıç-30.dk p^o	0,004**	0,529	
Başlangıç-45.dk p^o	0,001**	0,250	
Başlangıç-60.dk p^o	0,003**	0,042*	
Başlangıç-4.saat p^o	0,008**	0,326	
Başlangıç-8.saat p^o	0,001**	0,029*	

^oPaired Samples test

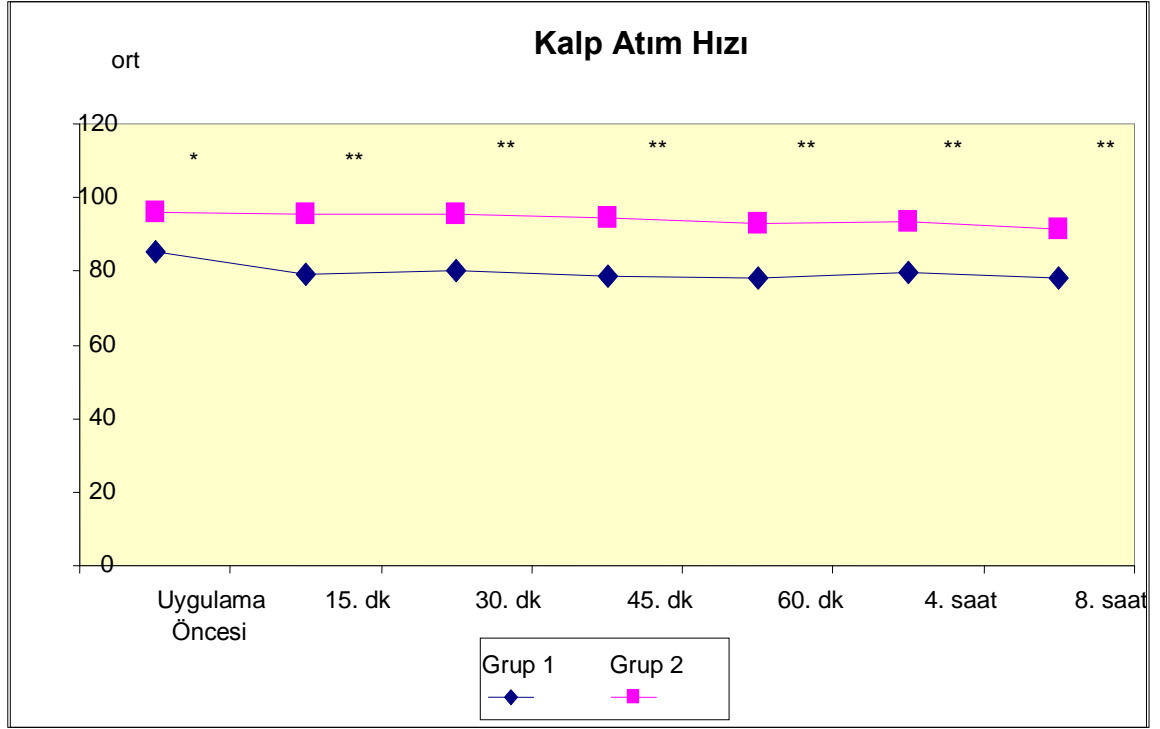
[~]Student t test kullanıldı

* $p<0.05$

** $p<0,01$

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat



Şekil 5: Kalp Atım Hızı Ölçümlerinin Dağılımı

* $p < 0.05$ ** $p > 0.01$

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

2.1.2. Solunum Sistemi

2.1.2.1. Solunum sayısı

Grup 1 olgularda 15 dk'dan itibaren 8.saate kadar olan solunum sayıları uygulama öncesi solunum sayıları ile karşılaştırıldığında görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). **Grup 2 olgularda** 15. dk, 30. dk ve 45. dk solunum sayıları uygulama öncesi solunum sayıları ile karşılaştırıldığında anlamlı değişim görülmezken ($p>0,05$); uygulama öncesine göre 60. dk'dan 8. saate kadar görülen düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo 14).

Gruplar arası karşılaştırmada hiçbir değerlendirme döneminde solunum sayılarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 14) (Şekil 6).

Tablo 14: Solunum Sayılarının Değerlendirmesi

Solunum Sayısı	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
•Başlangıç	14,6±4,26 (14)	16,3±3,91 (16)	0,189
•15. Dakika	14,2±4,67 (12)	15,5±4,35 (16)	0,297
•30. Dakika	14,1±3,86 (13)	15,45±4,25 (16)	0,317
•45. Dakika	14,3±4,60 (12)	14,7±3,57 (12)	0,562
•60. Dakika	14,0±4,40 (14)	14,0±3,24 (12)	0,697
•4. Saat	13,8±3,89 (15)	13,9±3,34 (12)	0,717
•8. Saat	13,79±3,82 (12)	13,6±3,41 (12)	0,988
Başlangıç-15.dk p ⁺	0,340	0,184	
Başlangıç-30.dk p ⁺	0,194	0,294	
Başlangıç-45.dk p ⁺	0,496	0,056	
Başlangıç-60.dk p ⁺	0,314	0,021*	
Başlangıç-4.saat p ⁺	0,186	0,020*	
Başlangıç-8.saat p ⁺	0,350	0,010*	

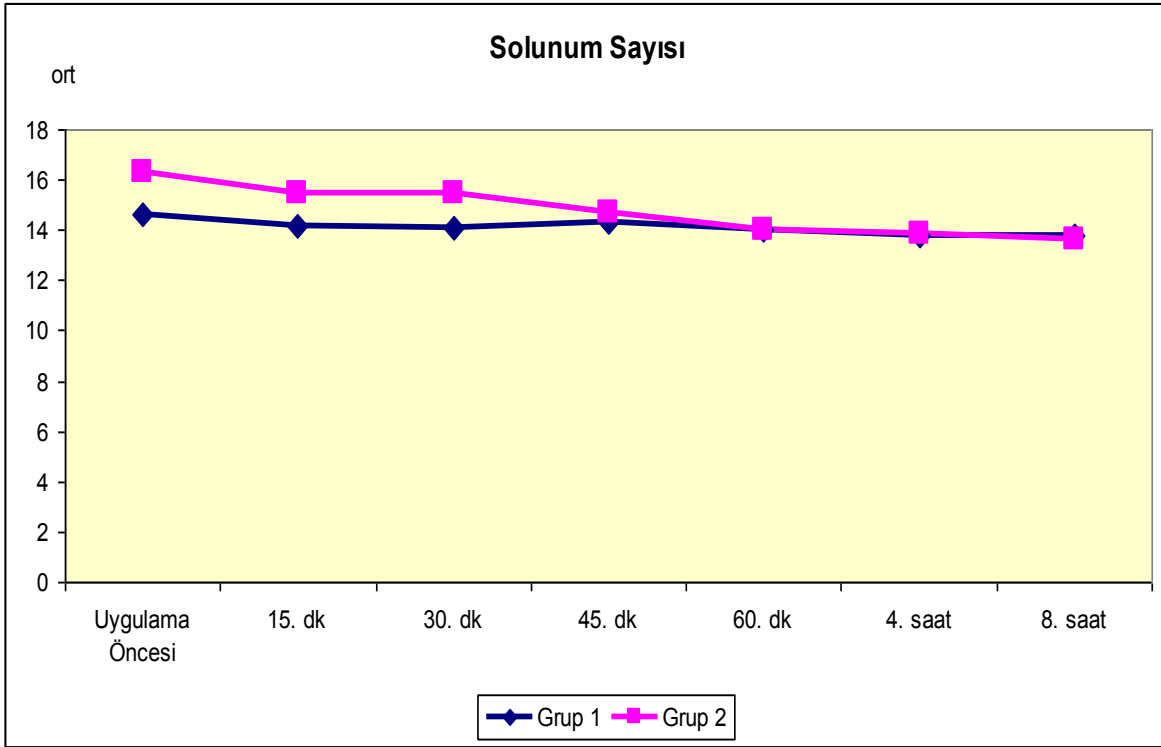
⁺ Wilcoxon Signed Rank kullanıldı

^{*}Mann-Whitney U test kullanıldı

*p<0,05 **p<0,01

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat



Şekil 6: Solunum Sayısı Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

$p > 0.05$

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

2.1.2.2. Periferik oksijen saturasyonu değerlendirmesi (SpO₂)

Grup 1 olgularda 15. dk'dan itibaren 8. saate kadar ölçülen saturasyon değerleri uygulama öncesi saturasyon değerleri ile karşılaştırıldığında görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). **Grup 2 olgularda da** 15. dk dan itibaren 8. saate kadar ölçülen saturasyon değerleri uygulama öncesi saturasyon değerleri ile karşılaştırıldığında görülen değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Gruplar arası karşılaştırmada hiçbir değerlendirme döneminde saturasyon (SpO₂) ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$)(Tablo 15)(Şekil 7).

Tablo 15: Saturasyon (SpO₂) Değerlendirmesi

Saturasyon (SpO ₂)	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	p
	Ort±SD	Ort±SD	
~ Başlangıç	96,75±1,62	96,2±2,17	0,369
~ 15. Dakika	96,4±2,28	96,35±2,54	0,948
~ 30. Dakika	96,25±1,74	96,0±2,43	0,710
~ 45. Dakika	96,25±1,45	96,1±2,77	0,831
~ 60. Dakika	95,9±2,40	96,25±1,97	0,617
~ 4. Saat	96,35±1,42	95,95±2,42	0,527
~ 8. Saat	96,74±1,37	96,65±2,37	0,890
Başlangıç-15.dk p°	0,330	0,625	
Başlangıç-30.dk p°	0,154	0,577	
Başlangıç-45.dk p°	0,096	0,813	
Başlangıç-60.dk p°	0,074	0,895	
Başlangıç-4.saat p°	0,391	0,587	
Başlangıç-8.saat p°	0,836	0,353	

°Paired Samples test

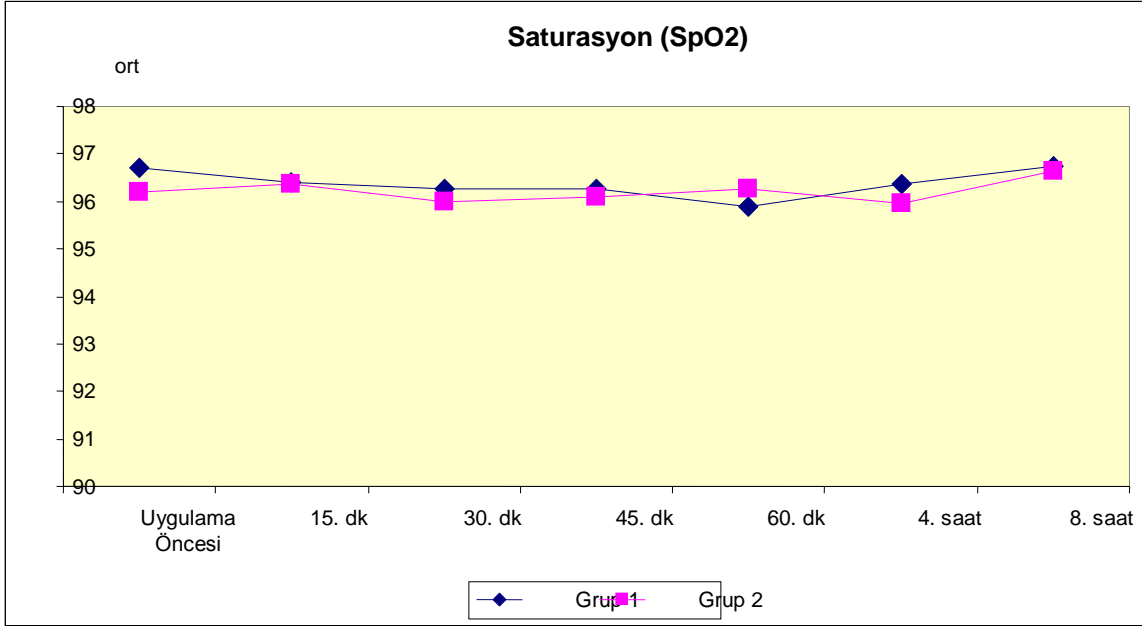
~Student t test kullanıldı

*p<0.05

**p<0,01

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat



Şekil 7: Saturasyon Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

$p > 0.05$

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

2.1.3. Sedasyon

Gruplar karşılaştırıldığında başlangıç, 15. dk, 30. dk, 45. dk ve 60. dk, 4. Saat ve 8. saatlerde alınan sedasyon ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$)(Tablo 16).

Tablo 16: Gruplara Göre Sedasyon Değerlendirmesi

Sedasyon		Grup 1	Grup 2	p
		(n=20)	(n=20)	
		n	n (%)	
		(%)		
Başlangıç	1	19 (%95,0)	19 (%95,0)	1,000
	2	1 (%5,0)	1 (%5,0)	
15.dk	1	18 (%90,0)	19 (%95,0)	1,000
	2	2 (%10,0)	1 (%5,0)	
30.dk	1	16 (%80,0)	18 (%90,0)	0,661
	2	4 (%20,0)	2 (%10,0)	
45.dk	1	15 (%75,0)	18 (%90,0)	0,407
	2	5 (%25,0)	2 (%10,0)	
60.dk	1	13 (%65,0)	17 (%85,0)	0,144
	2	7 (%35,0)	3 (%15,0)	
4.saat	1	14 (%70,0)	16 (%80,0)	0,344
	2	6 (%30,0)	3 (%15,0)	
8.saat	2	0	1 (%5,0)	0,242
	1	12 (%63,2)	17 (%85,0)	
	2	6 (%31,6)	2 (%10,0)	
	3	1 (%5,3)	1 (%5,0)	

Ki kare test kullanıldı

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat
Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

Grup 1 olgularda; uygulama öncesine göre 15. dk ve 30. dk'larda sedasyonda anlamlı değişim görülmezken ($p>0,05$); uygulama öncesine göre 45. dk'dan itibaren 8.saate kadar sedasyon görülme oranlarındaki yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) **Grup 2 olgularda da;** uygulama öncesine göre 15. dk, 30. dk, 40. dk ve 60. dk larda sedasyonda anlamlı değişim görülmezken ($p>0,05$); uygulama öncesine göre 4. saatte sedasyon oranlarında görülen yükselme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Başlangıca göre 8. saat sedasyon oranları arasında da yine anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Gruplara Göre Sedasyon Grup İçi Değerlendirmesi

Sedasyon	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)
	p	p
Başlangıç-15.dk	0,317	1,000
Başlangıç-30.dk	0,083	0,317
Başlangıç-45.dk	0,046*	0,317
Başlangıç-60.dk	0,014*	0,157
Başlangıç-4.saat	0,025*	0,046*
Başlangıç-8.saat	0,020*	0,083

Wilcoxon Signed Ranks kullanıldı

* $p<0,05$

Grup 1 : İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2 : İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

2.1.4. Bulantı ve Kusma

Gruplar arası karşılaştırmada bulantı-kusma görülme zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Gruplar arası karşılaştırmada bulantı kusma görülme oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Grup 1'de bulantı -kusma görülmeyen hasta oranı % 85 iken Grup 2'de bu oran % 75 olarak saptanmıştır. Grup 1'de bulantı görülen hasta sayısı 3 (%15) iken Grup 2'de bulantı görülen hasta sayısı 2 (%10), bulantı ve kusmanın bir arada görüldüğü hasta sayısı ise 3 (%15) olarak saptanmıştır (Tablo 18).

Tablo18: Bulantı-Kusma Görülme Zamanlarının Gruplara Göre Değerlendirmeleri

		Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	<i>p</i>
		Ort±SD	Ort±SD	
Bulantı-Kusma				
Görülme Zamanı (saat)		0,45±1,23 (0)	1,05±2,19 (0)	0,393
		n (%)	n (%)	⁺⁺<i>p</i>
Yok		17 (%85,0)	15 (%75,0)	
Bulantı		3 (%15,0)	2 (%10,0)	0,190
Bulantı+Kusma		0	3 (%15,0)	

* Mann-Whitney U test

⁺⁺ Ki kare test

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

2.1.5. Diğer etkilerin değerlendirilmesi

İstenmeyen diğer etkiler olarak her iki grupta da sıcak basması ve sersemlik hissi saptandı. Bu istenmeyen etkiler Grup 1 olgularda %40 oranında Grup 2'de ise % 30 oranında görülmüştür. Gruplar karşılaştırıldığında bu etkilerin görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0.05$)(Tablo 19).

Tablo 19: Diğer Etkilerin Görülme Sıklığının Gruplar Arası Karşılaştırılması

Yan Etki	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
Var	8 (%40)	6 (%30)	0,507
Yok	12 (%60)	14 (%70)	

Ki-Kare test

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

2.2. Serum Magnezyum Seviyesi

Grup 1 kendi içinde değerlendirildiğinde uygulama sonrasındaki serum magnezyum seviyesi, başlangıç serum magnezyum seviyesine göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Grup 2 kendi içinde değerlendirildiğinde ise başlangıç ve uygulama sonrasındaki serum magnezyum seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,05$)(Tablo 20).

Gruplar arası karşılaştırmada Grup 1'in başlangıç ve uygulama sonrası serum magnezyum düzeyleri Grup 2'den istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.01$)(Tablo 20) (Şekil 8).

Tablo 20: Serum Magnezyum Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Serum Magnezyum Seviyesi (mg/dL)	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	
Uygulama Öncesi	2,01±0,23	1,78±0,28	0,023*
Uygulama Sonrası	3,01±0,66	1,80±0,36	0,001**
⁺⁺p	0,001**	0,798	

⁺Student t test

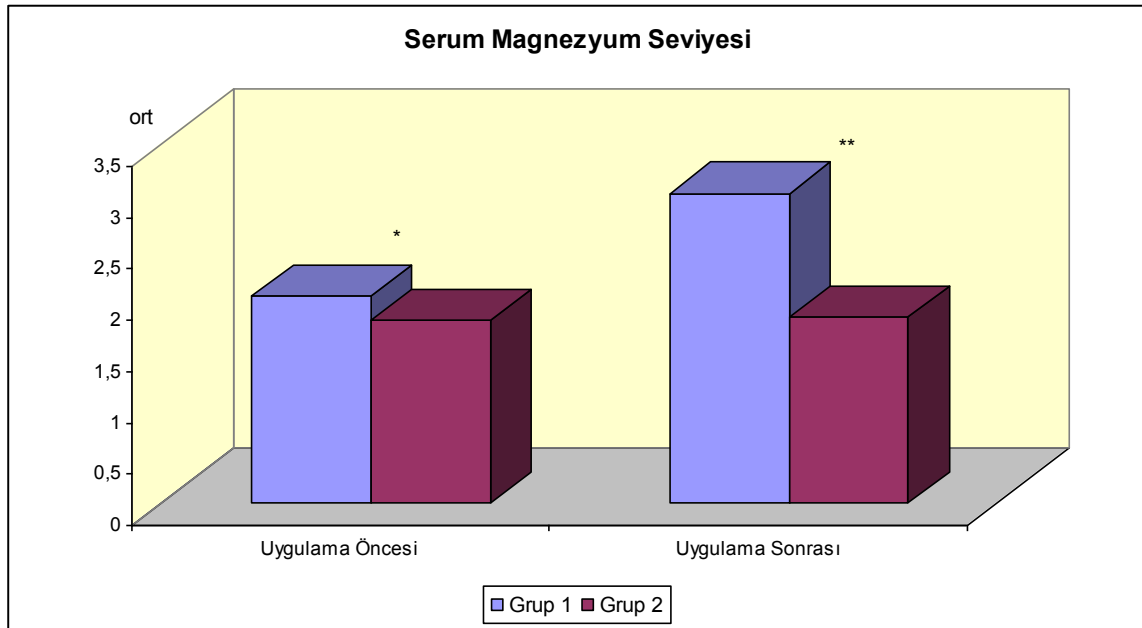
⁺⁺ Paired Samples t test

*p<0.05

**p<0.01

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat



Şekil 8: Serum Magnezyum Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı

*p<0.05

**p<0.01

Grup1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat

2.3. Hasta Memnuniyeti

Hasta memnuniyetlerinin gruplara göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık görülmektedir ($p < 0,05$). Grup 1 olgularda memnuniyet grup 2 olgulara göre anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır (Tablo 21) (Şekil 9).

Tablo 21: Hasta Memnuniyetlerin Gruplara Göre Değerlendirmesi

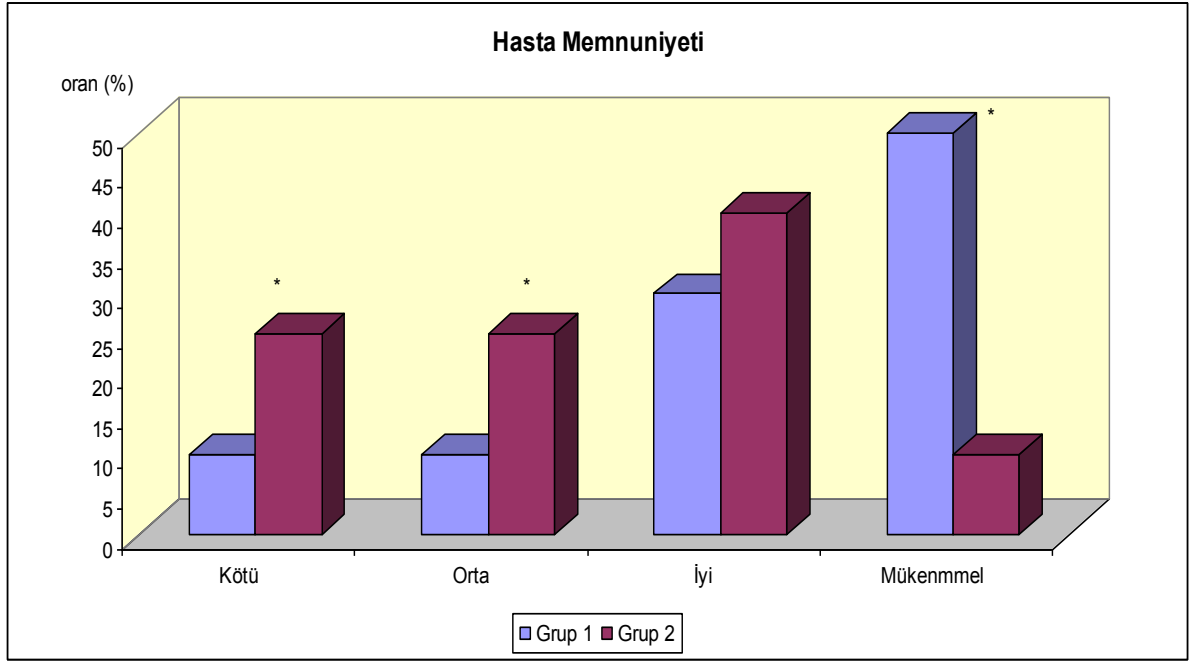
Hasta Memnuniyeti	Grup 1	Grup 2	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
Kötü	2 (%10,0)	5 (%25,0)	0,042*
Orta	2 (%10,0)	5 (%25,0)	
İyi	6 (%30,0)	8 (%40,0)	
Mükemmel	10 (%50,0)	5 (%10,0)	

Ki-Kare test

** $p < 0,05$*

Grup 1: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu/8saat

Grup 2: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu/8saat



Şekil 9: Hasta Memnuniyet Durumuna Göre Grupların Dağılımı

*p<0,05

Grup I : İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv magnezyum infüzyonu /8saat
 Grup II: İV morfin infüzyonu HKA/ 8 saat + iv %0.9 NaCl infüzyonu /8saat

TARTIŞMA

Randomize, plasebo, çift kör gerçekleştirilen çalışmamızın sonuçlarına göre iv magnezyum istenmeyen etkiye sebep olmamakla beraber kronik kanser ağrısının morfin ile kontrolünde morfin tüketiminin azalmasına herhangi bir katkı sağlamamıştır. Buna karşın kanser ağrı tedavisinde hasta memnuniyetini arttırmıştır.

NMDA reseptör antagonisti olan magnezyum tıpta antikonvülsif, hipotansif, bronkodilatatör, antiaritmik, tokolitik olarak bilinen endikasyonları dışında anestezide ve ağrı tedavisinde adjuvan olarak kullanılmaktadır (19,20). Anesteziyolojide preemtif ve postoperatif ağrı tedavisindeki etkinliğinin sınanmasına yönelik çok sayıda çalışma olmasına rağmen kanser ve kanser dışı kronik ağrıda yapılan çalışma sayısı azdır (34).

Magnezyumun nöropatik ağrıda etkinliğini sınamak üzere Brill ve arkadaşlarının postherpetik nevralji tanılı 7 olgu üzerinde yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü, çarpaz karşılaştırmalı çalışmada intravenöz magnezyum sülfat emniyetli ve iyi tolere edilebilir bulunmuştur (30). Bu çalışmada özellikle magnezyumun 10.dakikada etkisinin başladığı ve 20. dk'dan sonra anlamlı düzeye eriştiği bildirilmiştir. Literatürde de intravenöz olarak uygulanan magnezyumun etkisinin hemen başladığı bildirilmektedir (36). Bizim çalışmamızda VAS istirahat değerlerindeki ilk anlamlı fark 15.dk'da magnezyum grubundaki anlamlı düşme ile ortaya çıkmış ve bu grup hastalar etkin analjeziye ($VAS \leq 4$) 45. dk.'da erişmişlerdir. Kontrol grubu hastalar ise etkin analjeziye ($VAS \leq 4$) ancak 4.saatte ulaşabilmişlerdir. Etkin analjeziye erken ulaşılması bakımından çalışmamızın sonuçları Brill ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumludur. Ancak bizim çalışmamızda ilk saatten sonra magnezyum grubunda istirahat VAS değerleri daha düşük seyretmiş olmasına rağmen, iki grup arasında istirahat VAS değerlerinde istatistiksel farklılık gözlenmemiştir. Kısaca magnezyum zamansal kazanç getirmekle beraber ilk bir saatin dışında istirahat ağrısının kalitesine pozitif bir etki sağlamamıştır. Aktivite ağrısında da magnezyumun erken veya geç dönemde herhangi bir anlamlı etkinliği saptanmamıştır.

Literatürde morfine eklene magnezyumun akut ağrıda analjezik etkinliğini ve opioid gereksinimine etkisini sınanan çalışmalarda olumlu sonuçların yanı sıra negatif

sonuçlar da vardır (28,29,31,32,37). Koinig ve arkadaşları diz artroskopisi geçirecek hastalarda magnezyumu preoperatif ve intraoperatif olarak uygulamışlar ve hem intraoperatif hem de postoperatif ilk 4 saatte analjezik tüketimeinin azaldığını bildirmişlerdir (37). Tramer ve arkadaşları da alt batin cerrahisi geçirmiş hastalarda postoperatif dönemde 20 saat boyunca uyguladıkları magnezyumun 48 saat süre ile morfin ihtiyacını % 30 azalttığını bildirmişlerdir (28). Benzer olarak iv magnezyumun lomber ortopedik cerrahide ve histerektomide postoperatif opioid tüketimeini azalttığını bildirilmiştir (31,38). Buna karşın Bhatia ve arkadaşları açık kolesistektomi yapılan hastalarda magnezyum infuzyonunu adjuvan olarak preoperatif ve intraoperatif dönemde uygulamışlar ancak magnezyumun ağrıyı sağaltırken iv morfin tüketimeini azaltmadığını bulmuşlardır (32). Epidural fentanil ve bupivakain kombinasyonu ile postoperatif analjezinin sağlandığı çalışmada da iv magnezyumun postoperatif analjezik tüketimeine etkisi olmadığı saptanmıştır (39). Bizim çalışmamızda ise kronik kanser ağrısı nedeniyle morfine ek magnezyum uygulanan hastalarda etkin analjezi sağlanamadığı gibi morfin tüketimi de farklılık göstermemiştir.

Hemodinamik parametrelerden sistolik arter basıncında ve diastolik arter basıncında magnezyum grubunda görülen anlamlı düşmelerin klinik önemi bulunmadığı gibi kontrol grubuna göre de istatistiksel bir fark göstermemektedir. Buna karşın kalp atım hızında magnezyum grubunda görülen anlamlı düşmelerin, klinik önemi olmamakla beraber kontrol grubundan ileri derecede farklı olması dikkat çekiciydi. Kalp atım hızındaki bu farklılık, analjezi her iki grup arasında fark göstermediğine göre, magnezyumun myokard ritmi üzerine etkisini vurgulaması bakımından ilginçtir. Gruplar arasında solunum parametreleri stabil seyretmiştir ve istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Her iki grup arasında sedasyon açısından istatistiksel herhangi bir fark görülmemesine rağmen magnezyum grubu kendi içinde anlamlı değişimler göstermiştir ancak sedasyon düzeyi hiçbir zaman 3'ün üzerine çıkmamıştır.

Çalışmamızda, ilk kez opioid tedavi alan hastalarda beklenen bulantı ve kusma gibi gastrointestinal sisteme ait istenmeyen etkilerde magnezyumun herhangi bir pozitif veya negatif etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç morfin tüketimeinin her iki grupta fark etmemiş olmasına bağlanabilir.

Diğer istenmeyen etkilerin her iki grupta farklı olmaması magnezyumun bu yönde bir dezavantaj getirmediği şeklinde yorumlanabilir.

Serum magnezyumu konsantrasyonundaki değişiklikler birçok klinik çalışmada araştırılmıştır. Cerrahi geçiren hastalarda ağrı tedavisi amaçlı adjuvan olarak magnezyumun uygulandığı çalışmalarda serum magnezyum seviyesinin kontrol gruplarına göre yüksek olduğu saptanmıştır. Sean-Hoon Ko ve arkadaşları abdominal histerektomi olgularında magnezyumu perioperatif iv bolus + infuzyon şeklinde uygulamışlar ve cerrahi sonunda magnezyum grubunda serum magnezyum konsantrasyonunun % 200 oranında yükseldiğini gözlemlemişlerdir (29). Koining ve arkadaşlarının preoperatif ve postoperatif dönemde randomize, çift kör magnezyum uyguladıkları çalışmalarında hastaların serum magnezyum düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (37). Her iki çalışmada da kontrol gruplarında serum magnezyum düzeyinde azalma belirtilmiştir. Yazarlar bu azalmanın cerrahi sırasında magnezyumun idrar ile kaybı ve intraseluler kompartmana geçişi ile ilgili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda magnezyum uyguladığımız hastalarda magnezyum seviyesi yüksek ($3,01 \pm 0,66 \text{mg/dL}$) bulunmuştur. Ancak hipermagnezemiye bağlı klinik herhangi bir bulgu saptanmamıştır. Çalışmamızın kontrol grubunda literatürdeki bilgilerin aksine serum magnezyum seviyesi normal sınırlarda kalmıştır. Bu sonucu çalışmamızın cerrahi olgularda değil kronik ağrılı hastalarda yapılmasına bağlamaktayız.

Levaux ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların analjezi kalitesi, morfin tüketimi ve buna paralel olarak hasta memnuniyeti magnezyum alan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda magnezyum alan hastalarda analjezinin kontrol grubuna göre farklı bulunmamasına rağmen memnuniyet oranının yüksek olması ilginçtir (31).

SONUÇ

Kanser ağrısında morfin tedavisine adjuvan olarak eklenen magnezyum, uyguladığımız dozlarda istirahatteki analjeziye erken ulaşılmasının dışında istirahat ve aktivite ağrısına herhangi bir katkısı bulunmamakta, opioid tüketimini ve buna bağlı yan etkileri azaltmamaktadır. Bunun yanında istenmeyen etkiye sebep olmamakta, hasta memnuniyetini arttırmaktadır.

Magnezyum tedavisinin 3.basamak tedavide opioide adjuvan olarak eklenmesinde kesin yargı için daha fazla sayıda hastayı kapsayan ve daha uzun süreli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Çalışmamızda opioide eklenen magnezyum sulfatın kanser ağrısı kontrolündeki etkinliği ve opioid tüketiminin azalmasına katkısı olup olmadığının sınanması amaçlandı.

Çalışma yaşları 31 ile 76 arasında değişen, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği analjezik basamak tedavisine göre 2. basamak tedavide olup yetersiz analjezisi olan, çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerine uyan 40 kronik kanser ağrılı olgu üzerinde yapıldı. Çalışmamız rastlantısal, plasebo kontrollü, çift kör düzende gerçekleştirildi.

Algolojik değerlendirme yapıldıktan sonra kapalı zarf yöntemi ile 20'şer kişilik iki gruba ayrılan hastalara rastgele intravenöz (iv) magnezyum sülfat %15 (magnezyum grubu-grup 1) veya iv serum fizyolojik (kontrol grubu-grup 2) verilmiştir. Magnezyum grubu hastalara 10 dakika içinde yavaş enjeksiyon olarak 50 mg/kg MgSO₄ bolus dozunu takiben 15 mg/kg/saat sürekli intravenöz infuzyonu doziflow ile 8 saatlik süre içinde verilmiştir. Kontrol grubu hastalara ise aynı volumde serum fizyolojik bolus dozu ve infuzyonu aynı süre içinde verilmiştir. Her iki gruba da hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazı ile intravenöz morfin (bolus doz 1 mg, kilit süresi 5 dakika, bazal infüzyon ve 4 saatlik limit olmadan) başlatılmış ve 8 saat boyunca sürdürülmüştür. Hastaların 8 saatlik toplam morfin tüketimleri kaydedilmiştir.

Çalışmamızda Görsel Ağrı Ölçütü (Visual Analog Scale-VAS) ve morfin tüketimi birincil etkinlik değişkeni olarak, serum magnezyum seviyesi, istenmeyen etkiler ve hasta memnuniyeti ikincil etkinlik değişkeni olarak kabul edildi.

Ağrı şiddeti, istirahatte ve aktivitede olmak üzere VAS (0 = ağrısızlık, 10 = hissedilebilecek en kötü ağrı) ile değerlendirilmiştir. Hasta performansı ECOG ile değerlendirilmiştir. Hemodinamik (sistolik ve diastolik arter basıncı, kalp atım hızı) ve solunumsal (solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu-SpO₂) parametreler ve olası yan etkiler (kaşıntı, idrar retansiyonu, bulantı-kusma ve sedasyon, sersemlik ve diğer olası değişimler) değerlendirilmiştir. Sedasyon 5 dereceli (1:uyanık-5:ağrılı uyarana yanıt yok) ölçüt ile diğer yan etkiler var/yok olarak değerlendirildi. Tüm değerlendirmeler çalışma infuzyonu başlamadan önce, ilk 1 saatte 15 dakikada bir ve daha sonra 4. ve 8. saatlerinde yapılmıştır. Total serum magnezyum seviyesi ise

magnezyum infuzyonu başlamadan önce ve bitiminden sonra bakılmıştır. Hasta memnuniyeti 5 puanlı ölçüt (1:kötü 5:mükemmel) kullanılarak sorgulanmıştır.

Ağrı Bilim Dalında 8 saat gözlem altında tutulan hastaların tüm değerlendirmeleri habersiz hekim ve hemşire tarafından kaydedilmiştir.

Demografik olarak benzer olan gruptaki olguların %40'ı nöropatik,% 32'si visceral, %3'ü somatik, % 5'i visceral ve somatik, %3'ü somatik ve nöropatik kökenli kanser ağırlı hastalardı. Sadece VAS istirahat skorları iki ölçüm zamanında (15. ve 45.dakika) grup 1 ve grup 2 arasında anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.01$). Diğer ölçüm zamanlarında gruplar arası VAS istirahat ve aktivite değerleri herhangi bir farklılık göstermemiştir. Diğer birincil değişken olan morfin tüketim değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıştır($p > 0.05$).

SAB, DAB, solunum sayısı, satürasyon değerleri tüm ölçüm zamanlarında gruplar arası benzerlik gösterirken ($p > 0.05$), KAH değerlerinde ileri derecede farklılık olduğu saptanmış, ancak bu farklılığın klinik önemi yoktu. Gruplar kendi içlerinde değerlendirildiklerinde ise tüm bu değerlerde görülen istatistiksel anlamlı düşüşler hiçbir ölçüm zamanında klinik kritik sınırlara inmedi. Diğer istenmeyen etkiler açısından da iki grup arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Magnezyum seviyesi magnezyum grubu hastalarda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş, kontrol grubunda ise değişmeden kalmıştır ($p < 0.01$). Hasta memnuniyeti magnezyum grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır.

Kanser ağrısında morfin tedavisine adjuvan olarak eklenen magnezyum, uyguladığımız dozlarda istirahatteki analjeziye erken ulaşılmasının dışında istirahat ve aktivite ağrısına herhangi bir katkısı bulunmamakta, opioid tüketimini ve buna bağlı yan etkileri azaltmamaktadır. Bunun yanında istenmeyen etkiye sebep olmamakta, hasta memnuniyetini arttırmaktadır.

Magnezyumun 3.basamak tedavide opioide adjuvan olarak eklenmesinde kesin yargı için daha fazla sayıda hastayı kapsayan ve daha uzun süreli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

SUMMARY

In this study it's aimed to examine the effect of magnesium sulfate in cancer pain and its contribution to decrease in opioid consumption.

Forty patients with chronic pain, between ages 31-76, who had pain although treated according to the step 2 WHO analgesic ladder and also eligible for inclusion and exclusion criteria included in this randomized, double blinded, placebo controlled study.

After the algological evaluation, two groups of patients (each group with twenty patients) were applied randomly intravenous (iv) magnesium sulfate %15 (magnesium group-group1) or iv serum physiologic (control group-group2). Magnesium group patients were applied 15mg/kg/hr intravenous infusion with dosiflow in 8 hours duration after the injection of 50 mg/kg/hr MgSO₄ in 10 minutes slowly. Control group patients were applied serum physiologic bolus dose and infusion in the same period and volume. Two group patients were started to be treated with intravenous patient controlled analgesia device with bolus dose of morphine 1 mg per ml, lock out time of 5 minutes and without basal infusion and 4 hour limit and continued 8 hours. 8 hours total morphine consumption of patients was recorded.

It assumed that primary efficacy parameters of the study are visual analogue scale (VAS) and total morphine consumption, secondary efficacy parameters are serum magnesium level, side effect and patient satisfaction.

Pain severity was assessed with VAS at rest and in activity (0: no pain- 10: most severe pain) and the patient's performance were assessed with ECOG performance scale. Hemodynamic (systolic blood pressure, diastolic blood pressure, heart rate) and respiratory (SpO₂, respiratory rate) parameters and possible side effects (pruritus, urinary retention, nausea-vomiting and sedation, muddle headedness) were assessed. Sedation was assessed with 5-points (1: awake, 5: not awake by pain) scale and the other side effects were evaluated with exist/don't exist. All assessments were done before the beginning of infusion as once in fifteen minute in first hour and later 4th and 8th hours. Total serum magnesium level was measured

before and after the beginning of magnesium infusion. Patients satisfaction were examined with 5 point scale (1:poor 5: excellent).

Parameters of patients who were hospitalized in Algology Clinic for 8 hours were recorded by doctors and nurses who were blind to the study.

The origin of the cancer pain was neuropathic in % 40, visceral in %32, somatic in %3, visceral-somatic in % 5, somatic-neuropathic in % 3 of the patients who had similar demographic data. Only in two assessment times VAS at rest (15. and 45. min) were statistically significant difference in between group 1 and group 2 ($p<0,01$). In the other assessment times VAS at rest and in activity scores did not show statistically significant difference between two groups. Any statistically significant difference has not been recorded between two groups in morphine consumption value which is other primary efficacy parameter ($p>0,05$).

As SBP, DAP, respiratory rate, SpO₂ values were similar for both groups during all assessment times ($p>0,05$), a significant difference in heart rate value was indicated that is not clinically important. The statistically significant decrease in these parameters was not clinically in critical limits throughout the study when groups were assessed individually. Any significant difference from the point of view of the other side effects has not been observed in between two groups. Serum magnesium level in magnesium group patients were significantly higher with respect to control group patients but it was stable in control group patients ($p<0,01$). Patient satisfaction in magnesium group was indicated in significantly higher rate with respect to control group patients.

Magnesium which is added as adjuvant to morphine treatment, does not have any effect a part from early attain to analgesia at rest and contribution to rest or activity pain and does not decrease opioid consumption and related side effects. Furthermore magnesium does not cause side effect and increases patient satisfaction.

For more accurate evaluation of addition of magnesium in 3rd level treatment as adjuvant, studies with more patients should be achieved in longer durations.

KAYNAKLAR

1. **Fitzgibbon DR, Chapman CR:** Cancer pain: assesement and diagnosis. Bonica's Management of Pain, (ed) Loeser JD, 3rd Edition, Philadelphia, Lipponcott Williams & Wilkins 2001,623-658.
2. **Cherny N:** Cancer pain syndromes. Handbook of Pain Management, (ed) Melzack R, Wall PD, Edinburg, Churchill Livingstone 2003, 603-639.
3. **Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbuch L, Lehmann KA:** Assesement of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients reffered to a pain service. Pain 1996;64: 107-114.
4. **Portenoy RK:** Managment of cancer pain. The Lancet 1999, 353(9165): 1695-1700.
5. **Fine PG, Busch MA:** Characterization of breakthrough pain hospice patients and their care givers. J Pain Symptom Manage 1998;16: 179-183.
6. **Portenoy RK, Hagen NA:** Breakthrough pain: definition, prevalence and charecteristics. Pain 1990; 41: 273-281.
7. **Mantyh PW:** Cancer pain: causes, consequences and therapeutic opportunities. Wall and Melzack's Textbook of Pain, (ed) McMahon SB, Koltzenburg M, 5 th Edition, China, Elsevier Churchill Livingstone 2006, 1087-1097.
8. **Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ:** The dorsal horn: state-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. Textbook of Pain, (ed) Wall PD, Melzack R, 4th Edition, Edinburg, Churchill Livingstone 1999, 165-181.
9. **Matthews EA, Dickenson AH:** Pain Pharmacology. Pain Medicine Manual, (ed) Dolin SJ, Padfield NL, 2nd Edition, Edinburg, Butterworth-Heinemann 2004, 21-28.
10. **Tölle TR, Berthele A:** Das Schmerzgedaechtnis. Lehrbuch der Schmerztherapie, (ed) Zenz M, Jurna I. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2001, 89-107.
11. **Rittner HL, Brack A, Stein C:** Schmerz und Immunsystem: Freund oder Feind? Der Anaesthesist 2002; 51:351-358.
12. **Aydınlı I:** Ağrının Fیزیopatolojisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51(Özel Ek B):B8-B13.
13. **Aydınlı I:** Kanser ağrısı. Klinik Gelişim 2004;17(Özel Sayı 1):3-15.

14. **Bonica JJ:** Cancer Pain. The Management of Pain, (ed) Bonica JJ, 2nd Edition, Philadelphia, Lipponcott Williams & Wilkins 1990, 400-460.
15. **World Health Organization:** Cancer pain relief. Geneva, WHO 1986.
16. **Sweeney C, Bruera E:** Opioids. Handbook of Pain Management, (ed) Melzack R, Wall PD, Edinburg, Churchill Livingstone 2003, 377-396.
17. **Keskinbora K:** Opiod Analjezikler. Ağrı, (ed) Erdine S, 3. Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2007, 581-604.
18. **Schug SA, Gandham N:** Opioids: clinical use. Wall and Melzack's Textbook of Pain, (ed) McMahon SB, Koltzenberg M, 5th Edition, China, Elsevier Churchill Livingstone 2006 ,443-457.
19. **Dubé L, Granry JC:** The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth* 2003; 50(7):732-746.
20. **Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA:** Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83: 302-320.
21. **Yücel A:** Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia) PCA, İstanbul, Ufuk Matbaacılık 1997,40-117.
22. **Macintyre PE, Coldrey J:** Patient controlled analgesia. Clinical Pain Management- Acute Pain, (ed) Macityre PE, Walker SM, Rowbotham DJ, 2nd Edition, London, Hodder Arnold 2008, 217-235.
23. **Werawatgonon T, Charuluxanun S:** Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Rewievs* 2007, Issue 4.
24. **Backonja MM, Irving G, Argoff C:** Rational multidrug therapy in the treatment of neurophatic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2006; 10:34-38.
25. **Kannan TR, Saxena A, Bhatnagar S, Barry A:** Oral ketamine as an adjuvant to oral morphine for neuropathic pain in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(1):60-65.
26. **Felsby S, Neilson J, Arendt-Neilson L, Jensen TS:** NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1995, 64:283–291.

27. **Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM:** Intravenous magnesium sulfate relieves migraine attacks in patients with low serum ionised magnesium levels: a pilot study. *Clin Sci* 1995; 89:633–636.
28. **Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K:** Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84:340–347.
29. **Ko SH, Lim HR, Kim DC, Han YJ, Choe H, Song HS:** Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology* 2001;95(3):640-646.
30. **Brill S, Sedgwick PM, Hamann W, Di Vadi PP:** Efficacy of intravenous magnesium in neuropathic pain. *Br J Anaesth* 2002;89(5):711-714.
31. **Levaux Ch, Bonhomme V, Dewandre P. Y, Brichant J. F, Hans P:** Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery. *Anaesthesia* 2003;58(2):131-135.
32. **Bhatia A, Kashyap L, Pawar DK, Trikha A:** Effect of intraoperative magnesium infusion on perioperative analgesia in open cholecystectomy. *J Clin Anesth* 2004;16(4):262-265.
33. **Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramèr MR:** Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesth Analg* 2007; 104(6):1532-1539.
34. **Crosby V, Wilcock A, Corcoran R:** The safety and efficacy of a single dose (500 mg or 1g) of intravenous magnesium sulfate in neuropathic pain poorly responsive to strong opioid analgesics in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000;19(1):35-39.
35. **Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E:** Effect of fentanyl, alfentanyl, remifentanyl and sufentanyl on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001;86(4): 523-527
36. <http://www.drugs.com/pro/magnesium-sulfate.html>
37. **Koining H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Hörauf K, Mayer N:** Magnesium sulfate reduces intra and postoperative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998;206-210.

38. **Kara H, Sahin N, Ulsan V, Aydogdu T:** Magnesium infusion reduces perioperative pain. *European J of Anesth* 2002; 19:52-56.
39. **Kogler J:** The analgesic effect of magnesium sulfate in patients undergoing thoracotomy. *Acta Clin Croat* 2009; 48: 19-26.