

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

**KANSER AĞRISININ KONTROLÜNDE İNTRAVENÖZ PARASETAMOLÜN
MORFİN TÜKETİMİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Buket TASMACIOĞLU

İstanbul-2007

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında engin bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, yoğun çalışma temposu içinde dahi bana mesai içi ve dışı demeden vakit ayırıp, emeği geçen değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Işık Aydınlı'ya;

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı'nda, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mois Bahar olmak üzere, Prof. Dr. Dikmen Dolar, Prof. Dr. Güner Kaya, Prof. Dr. Hüseyin Öz, Prof. Dr. Hülya Erolçay, Prof. Dr. Pervin Bozkurt, Prof. Dr. Yalım Dikmen, Prof. Dr. Saffet Karaca, Prof. Dr. Ercüment Yentürk, Prof. Dr. Fatış Altıntaş, Doç.Dr. Oktay Demirkıran, Doç.Dr. Lale Yüceyar, Doç.Dr. Ziya Salihođlu ve Doç.Dr. Ercan Türeci'ye, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm uzmanlarımıza ve birlikte uyum içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez çalışmamın çeşitli aşamalarında benden yardımlarını esirgemeyen Uz.Dr. Tamer Salihođlu, Uz.Dr. A.Ferit Pekel, Uz.Dr. Kader Keskinbora, Uz.Dr. Güniz Meyancı, Dr. Bilgiser Esen, Dr. Murat Yıldırım ve Ağrı Bilim Dalı çalışanlarına;

Bu günlere gelmemde sonsuz emekleri bulunan biricik annem ve babama;

Teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Buket TASMACIOğLU
Aralık 2007, İstanbul

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER.....	4
AMAÇ.....	15
MATERYAL VE METOD.....	16
BULGULAR.....	20
TARTIŞMA.....	45
SONUÇ.....	49
ÖZET	50
İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	52
KAYNAKLAR.....	54

GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Kanser hastalığı, hastanın yaşamını olumsuz yönde etkileyen birçok rahatsız edici semptomla yol açmaktadır. Bu semptomların başında “ağrı” şikayeti gelmektedir. Kanser hastasında ağrı, hastanın yaşam kalitesini bozmakta, umutsuzluğa neden olarak hastalıkla baş edebilmesini güçleştirmekte, fiziksel ve psikolojik ikincil sorunlara yol açmaktadır. Yapılan araştırmalara göre kanser hastasında ağrı olasılığı hastalığın tanı aşamasında %28, aktif antikanser tedavi döneminde %50-70, ileri dönemde %64-80’dir (1).

KANSER AĞRISININ SINIFLAMASI

Kanser ağrısı, ağrının patofizyolojik kökenine, tümör ile olan ilgisine ve zamansal özelliğine göre sınıflanabilir (1, 2, 3, 4).

Kanser hastasında ağrının patofizyolojik kökenin birincil olarak organik nedene dayandığı, psikolojik katılımin ikincil olduğu kabul edilir. Organik nedene bağlı ağrı, *nosiseptif tipte ve/veya nöropatik tipte* olabilir. *Nosiseptif tipte ağrı* somatik dokudan (perineal ağrı, vertebra metastazı) veya viseral dokudan (karsinomatozis peritonei, pankreas tümörü) kaynaklanabilir. Nöropatik tipte ağrı sinir dokusu (pleksus lumbosakralise bası, vertebra metastazının radikse basısı, kemoterapiye bağlı nöropati) kökenlidir (5).

Kanser ağrısı tümör ile olan ilgisine göre dört ana grupta toplanır (6): *Tümöre bağlı* (%85- ağrıya duyarlı yapıların infiltrasyonu veya kompresyonu); *tümörün tedavisine bağlı* (%17- kemoterapi-radyoterapi- cerrahi sonucu); *tümör hastalığı ile ilgili* (%9- postherpetik nevralji, konstipasyon, dekübütis); *tümör dışı* (%9- migren, diyabetik nöropati). Kanser hastalarında özellikle ileri evrede ağrının nedeni tek bir etyolojiye dayanmamaktadır. Osteosarkom (tümöre bağlı), mukozit (tedaviye bağlı) ve dekubit (tümör hastalığı ile ilişkili) gibi farklı nedenler ile oluşan ağrılar bir hastada aynı zamanda olabilir.

Kanser hastasında ağrı zamansal olarak akut ve/veya kronik olarak yaşanabilir. Akut ağrı tanısal ve terapötik girişimler sırasında (biyopsi, postoperatif, radyasyona bağlı-proktit, vaginal ülserasyon, sistit) yaşanırken, kronik ağrı genellikle doğrudan tümör infiltrasyonu ile ilişkilidir (1, 6).

KANSER AĞRISININ PATOFİZYOLOJİSİ

Kanser hücresinden salgılanan prostaglandin, proinflamatuvar sitokinler (PIC) (interlökin-1 β , interlökin-6, interlökin-8, tümör nekrozis faktör- α), endotelin-1 (ET-1) gibi mediatörler nosiseptörü (primer afferent nöronu) aktive etmektedir (*Transdüksiyon-Sensoryal sistemin aktivasyonu*) (7, 8, 9).

Sensoryal primer afferentlerle taşınan ağrı bilgisi arka kökten medulla spinalis arka boynuzuna gelir ve spinal nöronu hipereksite eder. Spinal nöronda hipereksitasyona yol açan ağrı bilgisi, periferde hiperaleji oluştururken, aynı zamanda ileti sistemi ile belirli merkezler ile (formasyo retikularis, hipotalamus, limbik sistem, hippokampus) sinaptik bağlantılar yaparak talamusa ve buradan da kortekse projekte edilir (10). Sinaptik bağlantılar nedeni ile klinikte ağırlı hastada uykusuzluk, dikkat kaybı, metabolik cevap, emosyonel cevap, depresyon, kognitif bozukluk görülür (*Tansmisyon-sensoryal sistemde ağrı bilgisinin iletilmesi*). Ağrı bilgisi kortekse iletilirken aynı zamanda endojen analjezi sistemi ile de inhibe edilmeye çalışılmaktadır (*Modülasyon-Ağrının inhibisyonu*). Ancak kanser ve kemoterapi immunsupresyon ile endojen opioid peptidlerin (endorfin, enkafalin, dinorfin) immun hücrelerden üretimini ve salınımının azalmasına sebep olduğu için kanser hastasında endojen analjezi sistemi zayıflamıştır (10,11). Modülasyonun zayıflamış olması kanser hastasında ağrının şiddetli olmasının bir nedeni olarak kabul edilmektedir. İletilen ve zayıf bir inhibisyon sistemi ile oluşturulan sonuç bilgi, kortekste “şiddetli ağrı”olarak idrak edilir (*persepsiyon*) ve kişi tarafından ifade edilir (*ekspresyon*)(Şekil 1)(12,13).

KANSER AĞRISININ SEYRİ

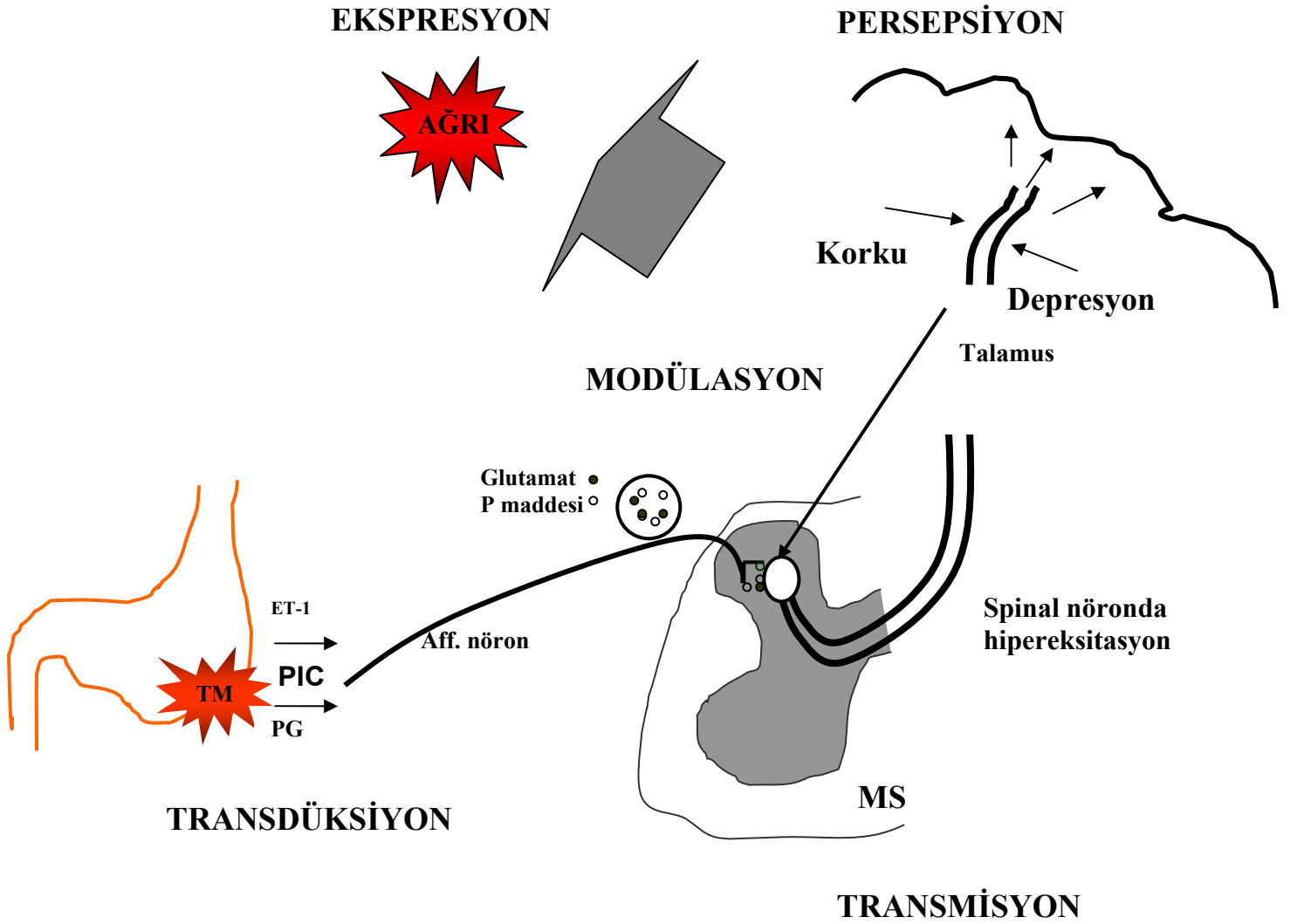
Kanser hastasında gün içinde gelip-geçici *ani ağrı artışıları (breakthrough pain)* meydana gelebilir. Bu fenomen hiç de seyrek değildir. Hastaların 2/3’ünde görülmektedir (3, 14, 15). İki tip *ani artan ağrı* vardır:

. *Aktivite ağrısı (Incident pain)*: Yatakta dönme, kıpırdanma, yutkunma, öksürme, defekasyon v.b. faaliyetler sırasında meydana gelir. Aktivite bitince ağrıda biter. Kontrolü mümkün olan bir ağrıdır.

. *Spontan ani artış*: Herhangi bir aktiviteye veya olaya bağlı olmaksızın kendiliğinden meydana gelir. Ne zaman olacağı belli değildir. Kısa sürer, kramp gibi, çakıcı, batıcı nitelikte tanımlanır, kontrolü zordur.

Kanser hastasında görülen bir diğer ani ağrı artış nedeni tedavinin yetersizliğidir. ilaç alımlarının arasındaki sürenin sonuna doğru, yeni ilaç alım zamanına yakın bir sürede olur. Diğer ağrı seyir tipleri ile karıştırılmamalıdır.

Şekil 1: Kanser ağrısı. MS (medulla spinalis), TM (tümör), PIC (proinflatuar sitokinler), ET-1 (endotelin-1), PG (prostaglandin). Işık Aydınlı'nın izni ile.



HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kanser hastasında ağrının değerlendirilmesine onkolojik ve ağrı anamnezi alınarak başlanır. Fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik tetkikler anamnezi tamamlayıcı unsurlardır. Değerlendirilmenin eksiksiz olabilmesi ancak multidisipliner bir organizasyon ile mümkündür. *Hastalık, ağrı ve hasta* ayrı ayrı değerlendirilir (2, 5).

Hastalığın primer odağı, evresi, metastazları, yol açtığı diğer semptomlar (infeksiyon, bulantı, kusma), planlanan/uygulanmış olan anti-kanser tedavi sorgulanır.

Kanser hastasında *ağrının* kökeni, lokalizasyonu, yayılımı, niteliği, şiddeti, günlük seyri (devamlı / ani alevlenmeler), azaltan-arttıran faktörleri ve eşlik eden bulguları, mevcut kullanılan analjeziğe cevabı, analjeziğin uygulanma yolu ve dozu kaydedilmelidir. Subjektif ve kişiye özgü olan ağrı hissinin şiddetinin belirlenmesi, tedavinin başarısının izlenmesinde hekime bilgi verecek en önemli kriterdir. Ağrının şiddetinin belirlenmesinde en sık olarak görsel (Visuel Analogue Scale - VAS), sayısal (Numerical Rating Scale - NRS) veya sözel (Verbal Rating Scale - VRS) ölçütler kullanılır (Şekil 2). Ağrı Değerlendirme İndeksi (Pain Rating Index -PRI), Kısa Ağrı Sorgulaması (Brief Pain Inventory-BPI), Edmonton Semptom Değerlendirme Sistemi (Edmonton Symptom Assessment System- ESAS) gibi çok boyutlu ölçütler de kullanılmaktadır.

Tanısı, tedavisi ve ağrısı ile baş etmeye çalışan kanser *hastasının* yaşamında nelerin etkilendiği belirlenir. Hastanın işi, eğitim düzeyi, ekonomik durumu öğrenilir. Ayrıca, yakın ve sosyal çevresi ile ilişkileri, ailenin ve kendisinin tedaviye katılımları gözlemlenir. Hastada başka bir hastalığının olup olmadığı (diyabet, renal yetersizlik, hipertansiyon), aldığı ilaçlar sorgulanır. Uykusunun, aktivite düzeyinin [Karnofsky Ölçütü (Karnofsky Scale-KS); Doğu Onkoloji Grubu Performans Ölçütü (Eastern Cooperative Oncology Group-ECOG)], yaşam kalitesinin (Quality of Life Questionnaire - QLQ), psikolojisinin (korku, endişe, depresyon) ne düzeyde etkilendiği saptanır (2). Bütün kanserli hastaların kabaca %20-25' inde depresyon ortaya çıkar ve yeti yitiminin artışıyla, hastalığın ilerlemesiyle ve ağrıyla orantılı olarak sıklığı artar (16). Kanserli hastalarda sık görülen diğer psikiyatrik tanılar anksiyete ve kognitif bozukluklardır.

Şekil 2: Ağrı şiddeti belirleme ölçütleri.

Görsel ölçüt

Ağrı yok

Dayanılmaz ağrı

Sayısal Ölçüt

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ağrı yok

Dayanılmaz ağrı

Sözel Ölçüt

Yok - Hafif - Orta şiddette - Şiddetli - Dayanılmaz

KANSER AĞRISININ TEDAVİSİ

Günümüzde etik zorunluluk olarak kabul edilen ağrı tedavisi, nedene (antineoplastik tedavi) ve semptomatik kontrole (sistemik-rejyonel analjezi) yöneliktir. Bu tedaviler ile eş zamanlı olarak rehabilitasyon ve psikiyatrik tedaviler yapılmalıdır (17).

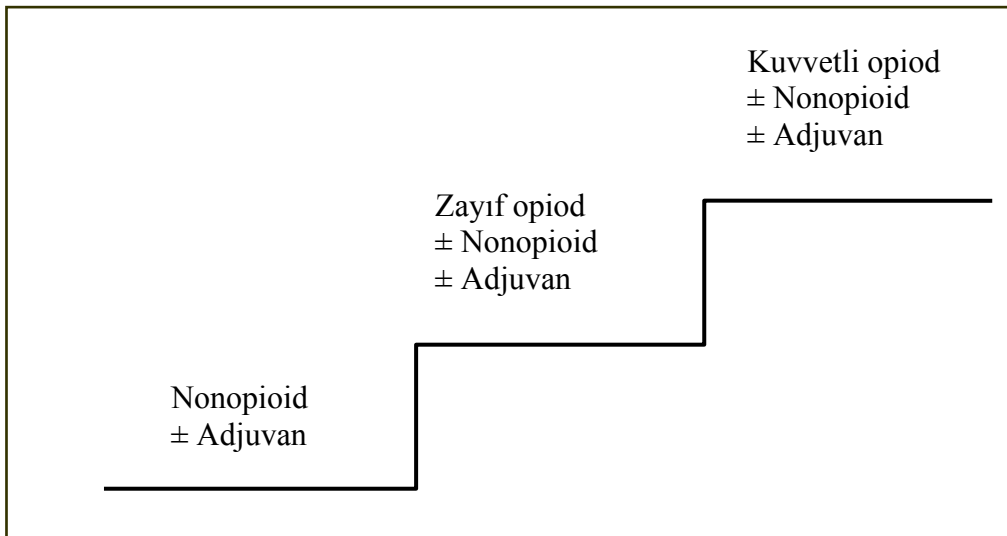
Antineoplastik tedavi ile ağrının gerilemesi %75 oranında olasıdır (18). Özgün analjezik tedavilere çoğunlukla nedene yönelik tedaviye ek destek olarak gereksinim duyulur (17). Günümüzde kanser ağrısının semptomatik kontrolünü amaçlayan çeşitli yöntemler mevcuttur. Prensipte; en basit, en az invaziv, risk/fayda oranı en düşük yöntemden başlanmasıdır. Kanser hastasında öncelikle uygulanması gereken *sistemik farmakolojik* tedavidir. Sistemik tedavi yetersiz olduğunda veya tolere edilemeyen yan etkiler olduğunda *invaziv yöntemler* gündeme gelir. Girişimsel tedaviyi merdivenin dördüncü basamağı olarak yorumlayan yazarlar da vardır (19). Ancak bu klasik tedavi yaklaşımının yanında invaziv yöntemlerin gerektiğinde her basamakta uygulanabileceğini savunan yazarlar da bulunmaktadır (20). Hedef, en az yan etki ile istirahat ve harekette ağrısızlık, ağrı ile bölünmeyen uyku ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır.

Sistemik farmakolojik tedavi

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından ilk defa 1986'da en az yan etki ile optimal analjeziyi sağlama amacına yönelik olarak analjeziklerin belirli kurallar doğrultusunda kullanımları öngörülmüştür (21). Bu kurallar, "European Association for Palliative Care-EAPC" tarafından 2001'de yeni kullanıma giren opioid seçenekleri de ilave edilerek son şeklini almıştır (22). Yapılan çalışmalara göre bu ilkeler doğrultusunda hastaların %70-90'ında ağrı kontrolü sağlanabilmektedir (19). Sistemik analjezik farmakolojik tedavide, nonopioidler (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar – diklofenak, meloksikam / asid olmayan antipiretik analjezikler – parasetamol, metamizol), opioid (zayıf opioid - tramadol, kodein / kuvvetli opioid - morfin, fentanil) ve adjuvan analjezikler (antidepresan – amitriptilin / antikonvülzan – gabapentin) kullanılmaktadır. Analjeziklerin kullanım kuralları aşağıda belirtilmiştir (21,22):

1. Analjezikler güçlerine göre sıralandıkları üç basamaklı "*merdiven prensibine*" göre uygulanmalıdır: Hafif şiddette ağrıda öncelikle nonopioid analjezikler kullanılmalıdır (*I. Basamak*). Orta şiddette ve şiddetli ağrısı olan hastalarda öncelikle zayıf, sonra kuvvetli opioidler nonopioidler ile kombine edilerek uygulanmalıdır (II. ve III. Basamaklar). Adjuvan analjezikler her basamakta ağrı tipi göz önünde tutularak eklenmelidir (Şekil 3).

Şekil 3: Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) analjezik basamağı (21)



2-Oral yol kullanılmalıdır: Parenteral yol sadece oral yol engellenmiş ise veya analjezinin hızla başlaması gereken durumlarda ve idame opioid dozun belirlenmesinde ilk 24-48 saat uygulanmalıdır.

3-Saate göre tedavi: Saate göre kullanım ağrının tekrar oluşumunun önüne geçerek hastanın sürekli rahat olmasına olanak tanır. Ani artan ağrı durumunda tamamlayıcı “ek doz” verilmelidir.

4-Kişiye özgü tedavi: Opiod dozu kişiye özgü olarak titre edilerek bulunmalıdır.

5-Olası yan etkiler takip ve tedavi edilmelidir.

6-Hasta ve hasta yakını tedavi konusunda (etki ve olası isyenmeyen etkiler hakkında) bilgilendirilmelidir.

PARASETAMOL (ASETAMİNOFEN)

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında fenasetin ve asetanilidin metaboliti olduğu keşfedilen parasetamolün, ilk kez 1948’de Brodie ve Axelrod tarafından analjezik etkisinin var olduğu saptanmıştır (23). Ellili yıllarda klinikte ateş düşürücü ve ağrı kesici olarak çocuklarda kullanılmaya başlanmıştır. Dünyada yaygın olarak yaklaşık 50 yılı aşkın süredir oral ve rektal formlarda analjezik-antipretik olarak kullanılan parasetamol, 15 yıl önce suda eriyebilen intravenöz (İV) solüsyon olarak kullanıma sunulmuştur (24). Bu solüsyon parasetamolün N-dietilesteridir (propasetamol). Parasetamolün ön ilacı olan propasetamol (2g) infüzyondan sonra plazma esterazları ile hızlıca hidrolize olarak parasetamole (1g) dönüşmektedir. Ancak propasetamolün rutin İV kullanıma hazırlanmasının zor olması İV olarak kullanıma hazır solüsyonun (perfalgan, parasetamol 1g) geliştirilmesine yol açmıştır (24). İV parasetamol, yaygın olarak postoperatif akut ağrı tedavisinde tek başına veya multimodel (dengeli analjezide) analjezide opioidlerle kombine olarak kullanılmaktadır (25, 26, 27, 28, 29, 30).

Parasetamol, uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmasına rağmen etki mekanizması henüz tam anlamıyla bilinmemektedir. Santral etkili olduğu ileri sürülmektedir. Son çalışmalar parasetamolün COX-2 enzimi ile aynı genden kodlanan ancak farklı moleküler yapıya sahip olan santral yerleşimli COX-3 enzimini inhibe ettiği yönündedir (31, 32). COX-3 enzimi inhibisyonundan başka serotoninerjik inen sistemin aktivitesini arttırdığı (33, 34), nitrik oksit (NO) sentezini inhibe ettiği, N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörüne antagonist etkisinin olduğu da ileri sürülmektedir (35, 36).

İV Parasetamolün 10 kg üzerindeki çocuklarda (yaklaşık 1 yaş civarı) 15 mg/kg olacak şekilde, erişkinde de 6 saat arayla 1 gr (4g/gün) 15 dakikalık infüzyon halinde verilmesi

önerilmektedir (24). Kısa bir süre için 6g/gün de önerilebilmektedir. Ancak 90mg/kg/gün dozunu öneren yazarlar da bulunmaktadır (35).

Parasetamol iki kompartmanlı farmakokineti sergiler ($t_{1/2}$ 10-20 dakikika, $t_{1/2}$ 2.5 saat). İV parasetamol, plazmada en yüksek konsantrasyona infüzyon sonlandığında (yaklaşık 15 dakikada) erişmektedir. Analjezik etkisi 4-6 saat sürmektedir (25). Parasetamol esas olarak (%80) karaciğerde (KC) inaktif sulfat ve glukronid konjugatlara metabolize olarak renal yolla atılır. Sadece küçük bir kısmı (%20) sitokrom- P450 (CYP2E1 ve CYP1A2 isoenzimleri ile) enzim sistemi ile metabolize edilir ve N-asetil p-benzoquinon imin (NAPQI) oluşur (25, 37). Normal koşullarda NAPQI glutatyon ile birleşerek zararsız olan sistein ve merkaptürat bileşiklerine metabolize olur (35).

Parasetamol kullanımında en önemli problem aşırı dozda kullanımında görülen hepatik toksisitedir (37). Parasetamolün hepatotoksikite riski glutatyon tüketimi veya sitokrom-indüksiyonu ile ilgilidir (37). Yüksek dozda parasetamol KC'de glutatyon depolarını tüketir. Glutatyona bağlanamayan NAPQI, metabolize edilmeden kalır ve KC'de santral-lobüler nekroza sebep olur. Bu nedenle glutathionun azaldığı klinik durumlarda (malnutrisyon, HIV, kronik alkol alımı) parasetamol kullanımı tartışılmalıdır. Ancak terapötik dozlarda parasetamolün bu hastalarda sorun yaratmadığı, yüksek doz kullanımında ise hepatotoksik etkinin diğer insanlardan daha ağır olduğu ileri sürülmektedir (35, 37). Herhangi bir KC hastalığı ve alkol kullanımı olmaksızın terapötik dozda parasetamolün sebep olduğu idyosinkratik hepatotoksikite sadece tek bir olguda bildirilmiştir (38). Bu olguda toksik değişiklikler kronik aktif hepatite benzer bulunmuştur.

Terapötik doz aralığında, ciddi sistemik yan etkisi bulunmamaktadır. Kardiyovasküler toksisitesi minimaldir. Akut renal yetersizliğe yol açmadığı kabul edilmektedir (39). Kronik renal yetersizliği olan hastalarda kullanılmaktadır (40). Nadiren astım atağını başlatabilir (41). Hipersensitivite fevkalade enderdir (42, 43). Çok nadir olmakla beraber trombositopeniye sebep olabilir (37, 44). Glikoz 6 fosfat dehidrogenazın homozigot eksikliğinde hemoliz bildirilmiştir (35). Üriner sistem tümörlerine sebep olduğu ileri sürülmüş ise de, bu konuda yeterli kanıt bulunamamıştır (45). Buna karşın over kanser riskini düşürdüğü iddia edilmiştir (37). Ancak bu konuda da yeterli kanıt yoktur (46).

Bir nonopioid olan parasetamol bu grubun diğer üyesi olan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardan (NSAİİ) bir çok yönden farklıdır: Antiinflamatuvar etkisi yoktur, koagülasyon sistemine, renal sisteme ve gastrointestinal sisteme etkisi bulunmamaktadır, fetal duktus arteriosusa etkisiz olduğundan gebelikte kullanılabilir, aspirinden farklı olarak çocuklarda Reye

sendromuna neden olmaz (23). Parasetamolün bu özellikleri riskli hastalarda tercih edilme nedenleridir (28, 37, 47).

MORFİN

Güçlü, doğal bir μ -opioid agonistidir. Opioid tedavisinde 'altın standart' ilaç olup dünyada en çok kullanılan opioiddir. Ülkemizde oral ve parenteral kullanım için formları mevcuttur.

İV verilen morfin HCl'in plazma yarılanma ömrü, normal renal fonksiyonda ortalama 2-3 saat olup, analjezik etki süresi 4-6 saattir. Morfin plazmada 1/3 oranında albümine bağlanır, bağlanan bölümü normal insanda %35, ciddi renal ve hepatik bozukluğu olanlarda ise %20-30'dur. Bağlanmayan bölümü fizyolojik pH ortamında iyonize olur ve bu nedenle morfin hidrofilik olarak nitelenir. Dolayısı ile morfinin distribüsyonu yaygın, doku penetrasyonu sınırlıdır (48, 49).

Morfin başta karaciğer olmak üzere diğer organlarda da metabolize olmaktadır. KC' de glukuronidasyon yolu ile metabolize edilir ve 2:1 oranında morfin-3-glukuronide (M3G) ve morfin-6-glukuronide (M6G) metabolize olur. Morfin glukuronidasyonu hepatik bozukluğu olan hastalarda genellikle etkilenmez. Ancak şiddetli hepatik bozukluklarda doz azaltılması veya dozlar arasındaki sürenin uzatılması gerekebilir. Metabolitlerinden M6G, güçlü agonist etkisi ile analjezik etkiden ve istenmeyen etkilerden (bulantı, sedasyon, solunum depresyonu) sorumlu tutulur. Diğer metaboliti olan M3G'nin analjezik etkisi yoktur. Bu metabolit, yüksek dozda morfin uygulandığında hiperaljezi / allodini, miyoklonus, merkezi sinir sistemi (MSS) irritabilitesi gibi nörotoksik bulgulara neden olmaktadır (*opioide bağlı nörotoksisite*). Morfin böbrek yoluyla atıldığından renal bozukluğu olan hastalarda birikime bağlı olarak yan etki riski artar. Bu nedenle renal yetersizlikte de dozun düşürülmesi önerilir (48).

Morfinin tavan-değeri yoktur. Doz, analjezik etki ve yan etkiye göre belirlenir. Genel olarak parenteral doz oral dozun üçte biridir. Epidural doz parenteral dozun 1:10'u olarak oranlanırsa da klinikte 1:3 veya 1:2 oranlarının daha gerçekçi olduğu bilinmektedir. İntratekal doz, epidural dozun 1:10'udur.

Genellikle kardiyovasküler fonksiyonu ciddi oranda bozmaz, ancak yüksek dozlarda vagal uyarı ile bradikardi yapabilir. Bazı kişilerde histamin salınımına yol açarak arter kan basıncında ve vasküler dirençte ciddi düşüşe ve bronkospazma neden olabilir. En fazla

intratekal uygulamada olmak üzere tüm kullanım şekillerinde kaşıntı görülebilir. Mekanizması belli değildir. İdrar retansiyonuna sebep olabilir. Kaşıntı ve idrar retansiyonuna 2-3 günde tolerans gelişir. Medüller kemoreseptör tetik bölgesini uyararak bulantı ve kusmaya neden olur. Gastrointestinal peristaltizmi azaltarak gastrik boşalmayı yavaşlatır, konstipasyona neden olabilir. Solunum merkezinin CO₂'e duyarlılığını azaltarak solunum hızını azaltır (35, 48, 49).

Morfin şiddetli ağrılı hastada psikolojik bağımlılığa yol açmamaktadır. Fiziksel bağımlılık, ilacın normal farmakolojik etkisidir. Tedavinin yavaş sonlandırılması bu yan etkiyi önler. Kanser hastalarında tedavinin ilerleyen dönemlerinde görülen doz arttırılma gereği, etki kaybından çok ağrı artışı nedeni ile olduğu kabul edilmektedir (50).

HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİ

Hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi hastaların ağrı duyduklarında, programlanmış bir cihaz yardımıyla kendi kendilerine analjezik ilaç uygulayarak ağrı tedavilerini yaptıkları bir yöntemdir. Çeşitli tiplerde HKA cihazları vardır. Çoğunluğu, bir düğme yardımıyla harekete geçirilen mikro işlemci kontrollü pompa mekanizması ile çalışmaktadır. Düğmeye basıldığında belirlenmiş miktarda analjezik hastaya verilmektedir. Pompadaki bir zaman ayarlayıcı, önceden belirlenen bir süre (kilit süresi) geçmeden ek bir bolus uygulamayı önler. Böylece hastaya belirlenmiş dozda ilaç gider, ancak daha fazla dozda ilaç verilmesi cihaz tarafından engellenir. (51).

HKA uygulamasının hastalar için en önemli avantajı yüksek kaliteli analjezi sağlaması ve hastanın ağrısını başkasına bağımlı olmadan tedavi edebilmesidir. Analjezik dozunun “tedavi aralığında” kalmasını sağlayan, kişiye özgü analjeziyi mümkün kılan, böylelikle analjezik yan etkisini en aza indiren bir yöntemdir. Doz titrasyonu için en uygun parenteral ilaç uygulama tekniğidir (51). Bir başka analjeziğin etkisinin sınanmasında en güvenilir yöntemdir. En yaygın olarak İV, SK ve epidural uygulamalarda kullanılır (52).

HKA yöntemine ait sorunlar üç grupta toplanmaktadır (52):

1-Programlama hataları : Bolus dozun çok yüksek veya düşük ayarlanması, kilitli kalma süresinin çok uzun veya kısa olması, ilaç konsantrasyonunun yanlış ayarlanması.

2-Hastaya ait hatalar: Uygulamanın iyi anlaşılabilmesi.

3-Mekanik sorunlar: Alarm sisteminde bozukluk, sistemde obstrüksiyon veya ayrılma.

HKA akut ağrı tedavisinde yaygın kullanım alanı bulmuştur (53, 54). Kanser hastalarında da uzun süreli tedavide epidural ve SK olarak; kısa süreli olarak da kişiye özgü idame opioid dozunu belirlemek için İV olarak kullanılır (17).

ÇALIŞMANIN AMACI

Opioidlerle nonopioidlerin kombine edilerek uygulanmasının analjeziye ilave katkı sağladığı ve opioid tüketimini azaltarak opioide bağlı istenmeyen etkilerin (uyuklama hali, sersemlik hissi, bulantı-kusma, solunum depresyonu) oluşma olasılığını düşürdüğü bilinmektedir (17).

Kronik ağrı tedavisinde mümkün olduğunca noninvaziv yöntemlerle analjezinin idame ettirilmesi ana prensiptir. Ancak kanser hastasında idame opioid tedaviye geçmeden önce hızlı ağrı sağaltımı için kısa dönem (24-48 saat) intravenöz opioid tedavinin uygulanabilir olduğu kabul edilmektedir (17). Kısa dönem intravenöz opioid tedavi, hızlı analjezi sağlamanın yanında hastanın günlük idame opioid dozunun yaklaşık olarak belirlenmesinde klinisyene yol göstermektedir. Bu amaçlarla opioidler ve/veya nonopioidler kısa dönem için intravenöz olarak uygulanabilirler.

İntravenöz olarak uygulanabilen nonopioidler sınırlı sayıdadır ve istenmeyen yan etkilere sahiptirler (NSAİİ'lar- tenoksikam, lornoksikam / asid olmayan antipiretikler-metamizol). Asid olmayan antipiretiklerden anilin türevi olan parasetamolün İV şekli ülkemizde yakın zamanda kullanıma sunulmuştur. Diğer nonopioidlere göre istenmeyen etkileri daha az olan parasetamol, ilave risklere tahammülü olmayan kanser hastaları için cazip bir nonopioidtir.

Bu çalışmada İV parasetamolün (perfalgan®-Bristol-Myers Squibb), kanser ağrısının kontrolünde etkinliği ve opioid tüketiminin azalmasına katkısı olup olmadığının sınanması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Fakülte etik kurulunun 20.11.2006 tarihli ve 29765 sayılı izni alındıktan sonra İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ağrı Bilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmamız Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği analjezik basamak tedavisi protokolüne göre II'nci basamak tedavide olup yetersiz analjezisi olan 40 kronik kanser ağrılı olgu üzerinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri : Nöropatik kökenli olmayan kanser ağrısı, Görsel Analog Ölçütü (Visuel Analog Scale - VAS) > 4, Ağrı Değerlendirme İndeksi (Pain Rating Index - PRI) > 10, Doğu Onkolji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group - ECOG) Performans Ölçütü \leq 3.

Çalışmadan dışlanma kriterleri: Nöropatik kökenli kanser ağrısı, çalışmaya başlamadan önceki 24 saat içinde radyoterapi / kemoterapi yapılması ve nonopioid analjezik alma, çalışmaya başlamadan önceki 7 gün içinde diyagnostik / terapötik invaziv girişim (anjyografi, biyopsi, cerrahi) uygulanması ve sistemik kortikosteroid, antitüsitif, antikonvülzan, antipsikotik, trisiklik antidepresan, lityum alınması, kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu klinik veya biyokimyasal bulguların varlığı (ALT, AST \geq normalin üst sınırının iki katı, bilirubin \geq 2.0 mg/dl, protrombin zamanında 3 sn'den fazla uzama, albumin < 2.0g/dl) ve kreatinin değerinin \geq 2mg/dl olması, çalışma ilaçlarına karşı bilinen hipersensitivite veya intolerans, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, 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 cihazının kullanım tekniğini anlamayanlar çalışmaya dahil edilmediler.

Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerine uyan 40 hastanın ilk başvurularında algolojik değerlendirilmeleri yapıldı ve çalışma hakkında bilgilendirilerek sözlü-yazılı onamları alındı. Çalışma randomize, plasebo kontrollü, çift kör düzende 20'şer kişilik 2 grup oluşturulmak üzere planlandı. Randomizasyon, kapalı zarf çekme yöntemi ile gerçekleştirildi.

Çalışma öncesinde tüm hastalar hasta kontrollü analjezi (HKA) kavramı ve cihazın (Abbott Pain Management Provider, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA) kullanımı hakkında ayrıntılı olarak aydınlatıldı. Periferik 20G ven kanülü yerleştirilerek bolus doz 1 mg morfin, kilit süresi 5 dakika, bazal infüzyon ve 4 saatlik limit olmadan programlanan cihaz ile ağrı tedavileri İV olarak başlatılan hastaların 20'sine 6 saat ara ile 100ml İV serum fizyolojik

(%0.9 NaCl)(kontrol grubu -grup I), diğ er 20'sine 6 saat ara ile 1 gr İV parasetamol (parasetamol grubu-grup II) uygulandı. Çift körlüğü sağlamak üzere grup II hastalarına 1 g parasetamol, boşaltılmış 100 ml'lik %0,9 NaCl torbası içine konularak verildi.

Çalışmada analjezi değerlendirme kriterleri olarak, VAS (0: ağrısızlık, 10: hissedilebilecek en kötü ağrı) ve PRI (5: hafif ağrı - 20: en kötü ağrı) kullanıldı (Şekil 2, Tablo 1)(55). $VAS \leq 4$, $PRI \leq 10$ olması analjezi kabul edildi. Hastaların 24 saatlik toplam morfin tüketimleri, morfin bolus istek sayıları kaydedildi. Performans durumu ECOG ölçütü ile belirlendi (Tablo 2).(2).

Hemodinamik (noninvaziv arter basıncı, kalp atım hızı) ve solunumsal parametreler (solunum sayısı, periferik oksijen saturasyonu-SpO₂) kaydedildi. Kaşınıtı, idrar retansiyonu, bulantı, kusma ve sedasyon gibi olası yan etkiler sorgulandı. Sedasyon derecesi 1- uyanık, 2- uykuya meyilli, kooperasyon kurulabiliyor, 3- uyuyor, normal ses tonu ile kolayca uyanıyor, 4- ciddi sedatize, ağırlı uyaran ile uyanıyor, 5- ağırlı uyarana yanıt yok, puanlamasına göre (56); diğ er yan etkiler var/yok olarak belirlendi. Tüm klinik değerlendirmeler hastaların ilk görüldüğü poliklinik muayenesi sırasında çalışma ilaçları başlanmadan önce (D₀), çalışma ilaçları başladıktan sonra 1.(D₁), 4.(D₄), 6.(D₆), 12.(D₁₂) ve 24.(D₂₄) saatlerde yapıldı.

Laboratuvar olarak çalışma öncesinde (D₀) albümin ve globülin, ALT, AST, bilirubin, alkali fosfataz, gama-GT, PT ve kreatinin değerleri saptandı. Olası hepatotoksisite ve nefrotoksisite açısından 24.(D₂₄) ve 72. (D₇₂) saatlerin sonunda ALT, AST, bilirubin, alkali fosfataz, gama-GT, PT ve kreatinin kontrol edildi.

Hastalar 24 saat boyunca Ağrı Bilim Dalı servisinde gözlem altında tutuldu ve bu sürenin sonunda uygulanan ağrı tedavisinden memnuniyetleri 5 puanlı ölçüt kullanılarak (1- kötü, 2- orta, 3- iyi, 4- çok iyi, 5- mükemmel) sorgulandı. Çalışma boyunca başka herhangi bir analjezik ve sedatif verilmedi. Tüm değerlendirmeler tedaviden habersiz uygulayıcı hekim ve hemşire tarafından kaydedildi.

Bu sürenin sonunda toplam (24 saatlik) İV tüketilen morfin miktarına dayanılarak hesaplanan dozda noninvaziv opioid (oral morfin sulfat veya transdermal fentanil) tedaviye geçildi. Hastalar kendi seçimlerine göre tedaviye Ağrı Bilim Dalı servisinde veya evlerinde devam ettiler. Tedaviye evlerinde devam etmeyi tercih eden hastalar kontrol laboratuvar değerleri alınmak üzere 72. saatte servise çağrıldılar.

Çalışmamızda VAS, PRI, ECOG ve morfin tüketimi birincil etkinlik değişkeni olarak, istenmeyen etkiler ve hasta memnuniyeti ikincil etkinlik değişkeni olarak kabul edildi.

Tablo 1: Analjezik etkinliğini irdeleyen Ağrı Değerlendirme İndeksi (Pain Rating Index-PRI)(55).

Ağrı semiyolojisi	İfade	Puan
Ağrı şiddeti	Hafif	1
	Rahatsız edici	2
	Şiddetli	3
	Dayanılmaz	4
Ağrı sıklığı	Nadiren	1
	Sık sık	2
	Çok sık	3
	Devamlı	4
Analjezik alımı	Az	1
	Az ama düzenli	2
	Çok ve düzenli	3
	Sürekli	4
Ağrının yol açtığı yetersizlik	Otonom aktivite	1
	Bazen destek gereksinimi	2
	Çoğunlukla destek gereksinimi	3
	Tümüyle yatağa bağımlı	4
Uyku bozukluğu	Normal	1
	Uyanmalar	2
	Uykusuzluk	3
	Hipnotik sedatif gereksinimi	4

Tablo 2- Doğu Onkoloji Grubu'nun Performance Ölçütü (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status - ECOG) (2).

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 (hafif ev işi, hafif ofis işi).

Grade 2- Sadece kendi ihtiyacını görüyor, başka bir iş yapamıyor, uyanık olduğu saatlerin %50 sinden fazlasında hareketli.

Grade 3- Kendi ihtiyacını 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 analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 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 ve normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 01.03.2007-30.06.2007 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Ağrı Bilim Dalı servisinde yaşları 18 ile 76 arasında değişen 31'i (% 77.5) kadın ve 9'u (% 22.5) erkek olmak üzere toplam 40 olgu üzerinde yapılmıştır. Ortalama yaşları 54.10 ± 15.59 olan çalışma olgularının demografik özelliklerine göre gruplara dağılımları ve istatistiksel değerlendirmeleri Tablo 3'de verilmiştir. Gruplar arasında yaş, boy, kilo ve cinsiyet dağılımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Tablo 3: Demografik özelliklere göre grupların değerlendirilmesi

		Grup I	Grup II	p
		Ort±SD	Ort±SD	
●Yaş		55,40±16,16	52,80±15,29	0,604
●Boy		162,30±8,08	162,25±10,25	0,986
●Kilo		71,05±16,50	69,45±8,79	0,705
		n (%)	n (%)	
◆Cinsiyet	Kadın	16 (% 80,0)	15 (% 75,0)	1,000
	Erkek	4 (% 20,0)	5 (% 25,0)	

● Student t testi

◆ Ki-kare testi

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Ağrı tiplerine göre çalışmaya dahil edilen olgularda GIS (%40), genital (%20) ve akciğer (%12,5) kanserleri çoğunluğu oluşturmaktaydı (Tablo 4). Nöropatik ağrının dışlandığı çalışmamızda viseral ağrılı hasta oranı %80 idi (Tablo 5). Tek bölgede ağrı lokalizasyonu olan hasta sayısı 21, birden fazla bölgede ağrısı olan hasta sayısı 19 olarak saptandı. Tablo 6'da çalışma olgularının ağrılı bölge dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 4: Tanılara göre hasta dağılımı

<u>Tanı</u>	<u>Hasta sayısı</u> <u>(n=40)</u>	<u>%</u>
Kolon Ca	6	15,0
Akciğer Ca	5	12,5
Pankreas Ca	5	12,5
Mide Ca	4	10,0
Multipl myelom	3	7,5
Endometrium Ca	3	7,5
Serviks Ca	2	5,0
Over Ca	2	5,0
Özofagus Ca	2	5,0
Vagina Ca	1	2,5
Safra kesesi Ca	1	2,5
Hodgkin lenfoma	1	2,5
ALL	1	2,5
AML	1	2,5
Meme Ca	1	2,5
Osteosarkom	1	2,5
Kaynağı belli olmayan batın tümörü.	1	2,5

Tablo 5: Ağrı tiplerine göre hasta dağılımı

<u>Ağrı tipi</u>	<u>Hasta sayısı</u> <u>(n=40)</u>	<u>%</u>
Viseral nosiseptif	32	80
Somatik nosiseptif	8	20

Tablo 6: Ağrılı bölgeye göre hasta dağılımı

	Hasta sayısı (n=40)	%
Tek bölge	21	52,5
Batın	17	42,5
Bacak	2	5,0
Perine	1	2,5
Bel	1	2,5
Çoklu bölge	19	47,5
Batın + Bel	8	20,0
Sırt + Göğüs	5	12,5
Tüm vücut	4	10,0
Batın + Göğüs	1	2,5
Batın + İnguinal	1	2,5

1. Birincil Değişkenler

1. 1. Ağrı şiddeti

1.1.1. VAS

Grup I ve Grup II kendi içlerinde değerlendirildiğinde VAS düzeylerinde başlangıç değerlerine göre 1., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$) (Tablo 7, Grafik 1).

VAS değeri gruplar arasında karşılaştırıldığında başlangıçta, 1., 4. ve 6. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Grup I'deki olguların 12. saat VAS düzeyleri, Grup II'deki olguların 12. saat VAS düzeylerinden istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p:0,005$; $p<0.01$). Grup I'deki olguların 24. saat VAS düzeyleri, Grup II'deki olguların 24. saat VAS düzeylerinden daha yüksek olmakla birlikte; bu yükseklik anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 7, Grafik 1).

Tablo 7: Görsel Analog Ölçüt (Visual Analog Scale -VAS) değerlendirilmesi

VAS	Grup I Ort±SD	Grup II Ort±SD	<i>p</i>
●Başlangıç	6,55±1,64	6,75±1,77	0,713
●1. saat	5,20±1,64	5,55±2,28	0,581
●4. saat	4,50±1,76	3,95±1,60	0,309
●6. saat	3,65±1,60	2,95±1,60	0,175
●12. saat	3,45±1,10	2,45±0,99	0,005**
●24. saat	2,90±1,12	2,30±1,03	0,086
<i>Başlangıç-1. saat p⁺</i>	0,001**	0,005**	
<i>Başlangıç-4. saat p⁺</i>	0,001**	0,001**	
<i>Başlangıç-6. saat p⁺</i>	0,001**	0,001**	
<i>Başlangıç-12. saat p⁺</i>	0,001**	0,001**	
<i>Başlangıç-24. saat p⁺</i>	0,001**	0,001**	

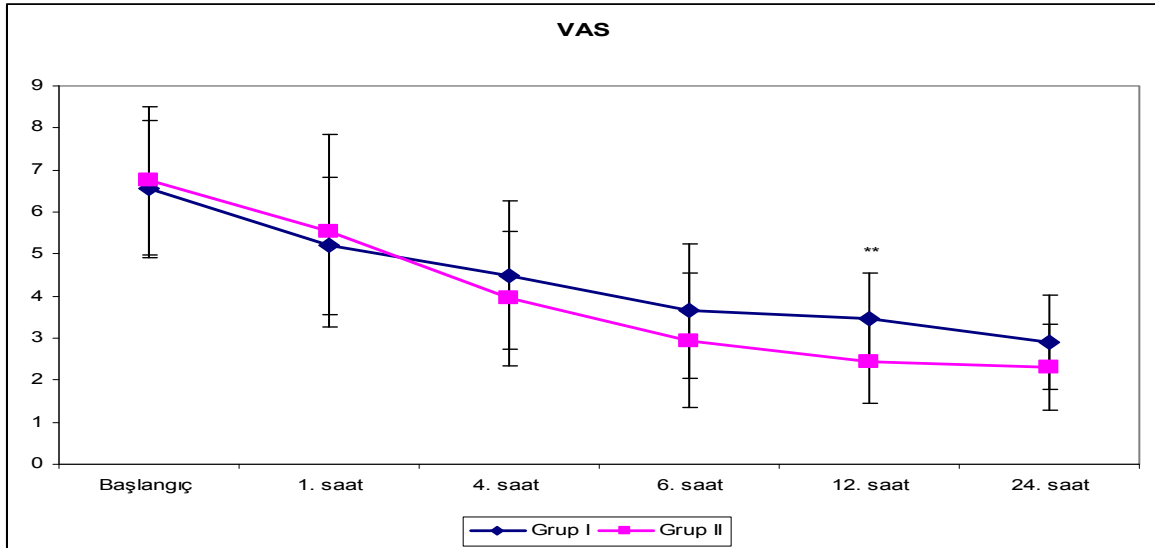
● Student t testi

+ Paired Sample t test

** : p<0.01

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 1: Görsel Analog Ölçüt (Visual Analog Scale -VAS) grafiği

**p<0.01

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

1.1.2. PRI

Grup I ve grup II kendi içlerinde değerlendirildiğinde PRI düzeylerinde başlangıç değerlerine göre 24. saatte görülen düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.001$; $p<0.01$) (Tablo 8, Grafik 2).

Gruplar arasında karşılaştırmada başlangıç PRI düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0.05$). 24. saatteki PRI değerleri grup I'de daha yüksek olmakla birlikte; bu yükseklik anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p: 0,064$; $p>0.05$) (Tablo 8, Grafik 2).

Tablo 8: Ağrı Değerlendirme İndeksi (Pain Rating Index- PRI)

PRI	Grup I Ort±SD	Grup II Ort±SD	<i>p</i>
●Başlangıç	12,50±1,93	12,50±2,09	1,000
●24. saat	7,80±1,40	6,80±1,88	0,064
<i>Başlangıç-24. saat</i> ⁺	0,001**	0,001**	

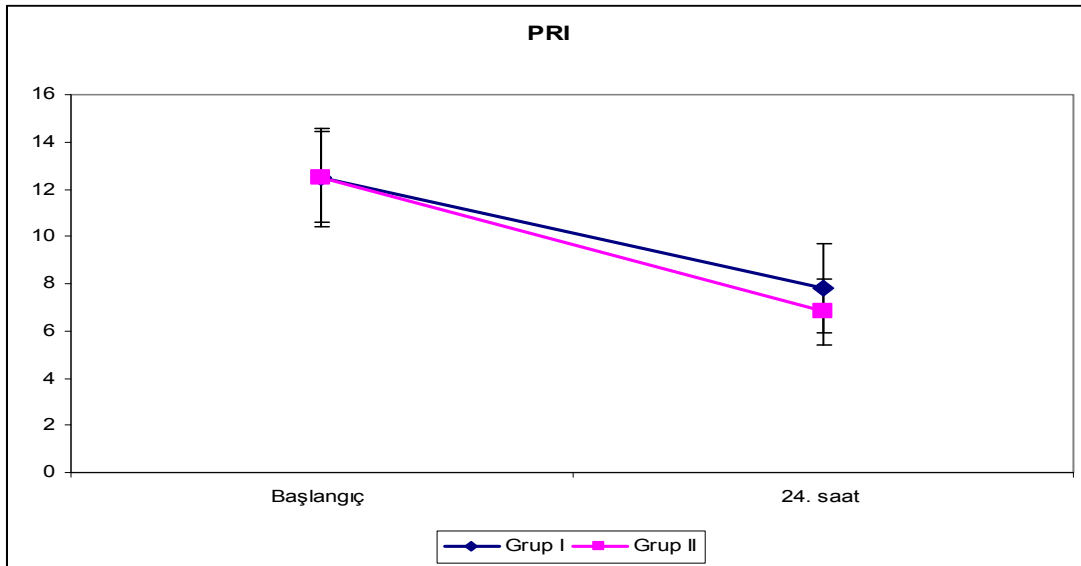
● *Student t testi*

+ *Paired Sample t test*

** $p<0.01$

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 2: Ağrı Değerlendirme İndeks (Pain Rating Index-PRI) grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

1.2. Morfin tüketimi

1.2.1. Morfin istek sayıları

Grupların morfin istek sayıları karşılaştırıldığında 1., 4., 6., 12. ve 24. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Ancak tüm değerlendirme zamanlarında morfin istek sayılarında istatistiksel bir fark saptanmamakla beraber, grup I'in morfin istek sayısının grup II'den yüksek olduğu ve bu sayısal farkın 12. saate en fazla olduğu dikkat çekmiştir (Tablo 9, Grafik 3).

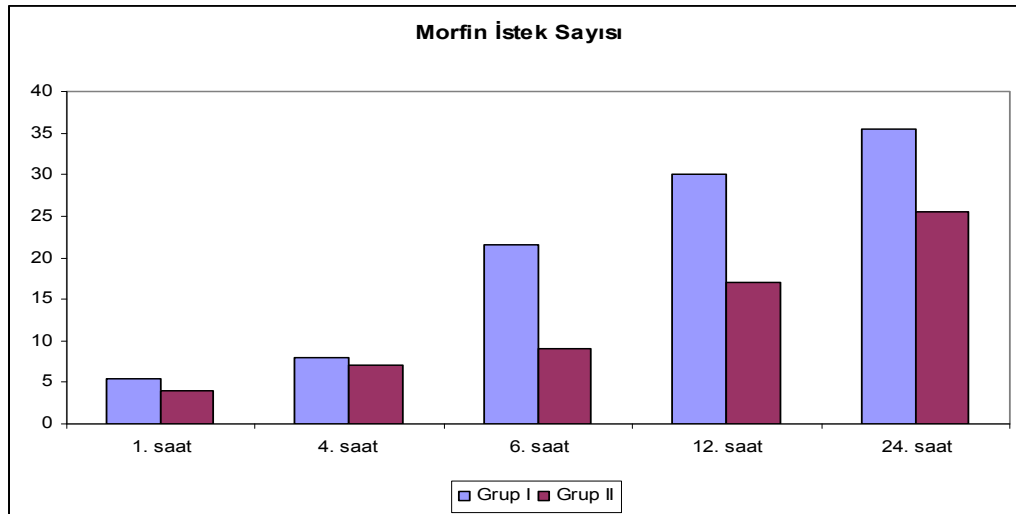
Tablo 9: Morfin istek sayısı değerlendirilmesi

Morfin istek sayısı	Grup I Medyan (% 25-% 75)	Grup II Medyan (% 25-% 75)	P
♣ 1. saat	5,5 (1,5 – 16,7)	4 (1,0 – 9,5)	0,540
♣ 4. saat	8 (5,0 – 21,5)	7 (4,2 – 19,7)	0,588
♣ 6. saat	21,5 (7,5 – 33,7)	9 (6,0 – 24,2)	0,144
♣ 12. saat	30 (13,5 – 53,0)	17 (6,0 – 33,5)	0,072
♣ 24. saat	35,5 (21,7 – 60,7)	25,5 (8,7 – 54,2)	0,155

♣ Mann Whitney U test

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 3: Morfin istek sayısı grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

1.2.2. Tüketilen morfin dozu

Grupların 1., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde tükettikleri morfin dozları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo 10, Grafik 4).

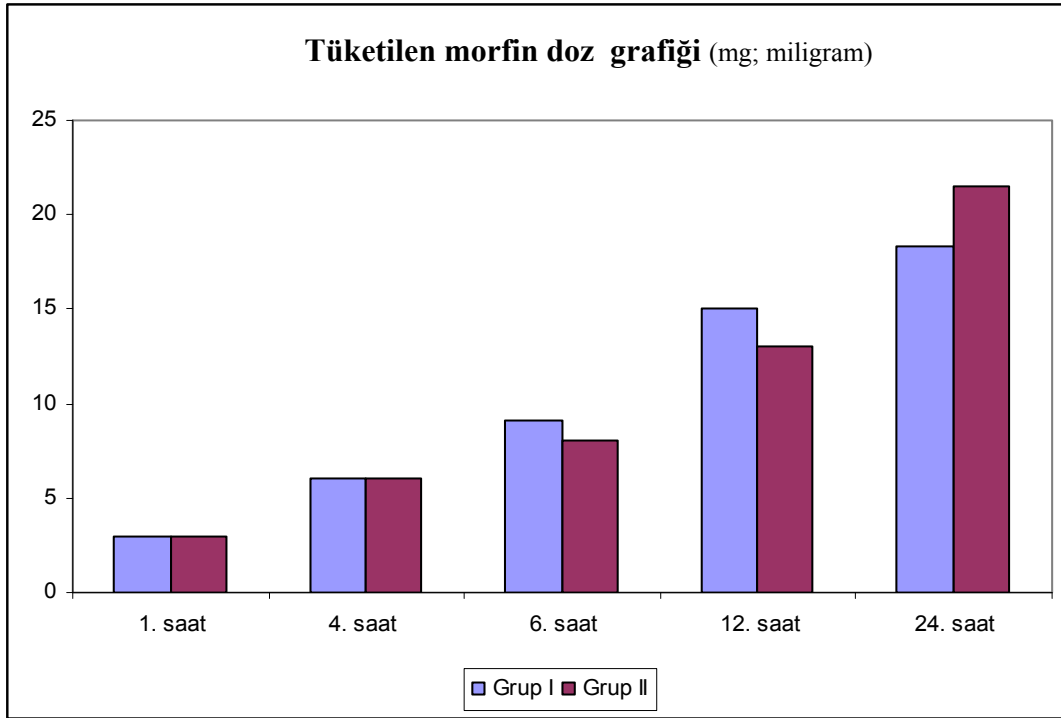
Tablo 10: Tüketilen morfin dozu (miligram)

Tüketilen morfin dozu	Grup I Medyan (% 25-% 75)	Grup II Medyan (% 25-% 75)	<i>p</i>
♣ 1. saat	3 (1,0 – 5,0)	3 (1,0 – 5,0)	0,891
♣ 4. saat	6 (2,5 – 10,0)	6 (2,5 – 10,0)	0,935
♣ 6. saat	9,15 (4,2 – 13,0)	8 (3,5 – 12,5)	0,524
♣ 12. saat	15 (10,2 – 20,0)	13 (5,2 – 16,7)	0,279
♣ 24. saat	18,35 (14,4 – 28,9)	21,50 (8,5 – 32,6)	0,776

♣ Mann Whitney U test

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 4: Tüketilen morfin dozu grafiği (mg; miligram)

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

1.3. Performans durumu

Grup I'de başlangıç ECOG düzeyine göre 24. saat ECOG düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Grup II'de, başlangıç ECOG düzeyine göre 24. saat ECOG düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Gruplar arası karşılaştırmada başlangıç ve 24. saat ECOG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$)(Tablo 11).

Tablo 11: ECOG değerlendirmesi

ECOG	Grup I Medyan (% 25-% 75)	Grup II Medyan (% 25-% 75)	<i>p</i>
♣Başlangıç	2 (1,2 – 3)	2 (1 – 3)	0,561
♣24. saat	2 (1,2 – 2,7)	2 (1 – 3)	0,711
Başlangıç-24. saat p^+	0,157	0,317	

♣ *Mann Whitney U test*

+ *Wilcoxon rank test*

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2. İkincil değişkenler

2.1. İstenmeyen etkiler

2.1.1. Kardiyovasküler sistem

2.1.1.1. Ortalama arter basıncı:

Grup I ve Grup II hastalarında başlangıç ortalama arter basıncı (OAB) düzeyine göre hiçbir ölçüm döneminde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Gruplar arası yapılan karşılaştırmada da hiçbir ölçüm döneminde OAB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 12) (Grafik 5).

Tablo 12: Ortalama arter basıncı (OAB) değerlendirilmesi

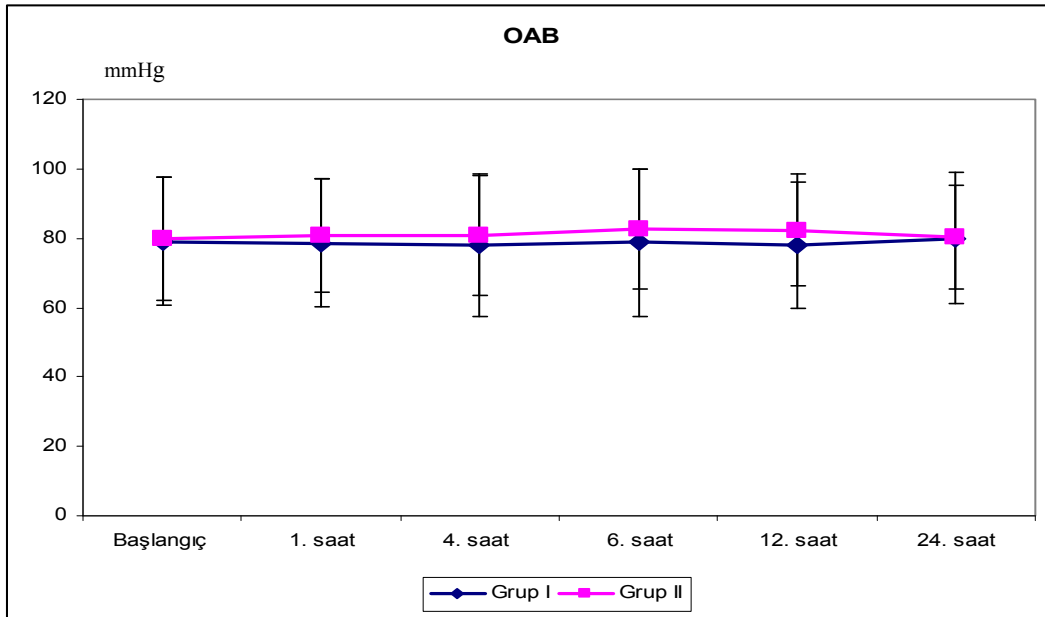
OAB (mmHg)	Grup I Ort±SD	Grup II Ort±SD	<i>p</i>
●Başlangıç	79,05±18,39	80,00±17,75	0,869
●1. saat	78,60±18,41	80,80±16,55	0,693
●4. saat	77,90±20,41	80,75±17,13	0,635
●6. saat	78,70±21,32	82,80±17,20	0,507
●12. saat	78,00±18,19	82,40±15,93	0,421
●24. saat	79,95±18,90	80,35±15,12	0,941
<i>Başlangıç-1. saat p⁺</i>	0,864	0,591	
<i>Başlangıç-4. saat p⁺</i>	0,623	0,722	
<i>Başlangıç-6. saat p⁺</i>	0,910	0,143	
<i>Başlangıç-12. saat p⁺</i>	0,652	0,262	
<i>Başlangıç-24. saat p⁺</i>	0,625	0,892	

● Student t testi

+ Paired Sample t test

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 5: Ortalama arter basıncı (OAB) grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.1.2. Kalp atım hızı (KAH) (atım/dakika):

Grup I'de başlangıç KAH düzeyine göre 1., 6. ve 12. saatlerde görülen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ($p:0.039$; $p<0.05$), 4. ve 24. saat KAH düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Grup II'de ise başlangıç KAH düzeyine göre diğer ölçüm dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Gruplar arası karşılaştırmada KAH düzeylerinde tüm ölçüm dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 13, Grafik 6).

Tablo 13: Kalp atım hızı (KAH) değerlendirilmesi

KAH	Grup I Ort±SD	Grup II Ort±SD	<i>p</i>
●Başlangıç	83,70±11,59	89,60±17,99	0,225
●1. saat	81,20±10,14	86,95±16,12	0,185
●4. saat	81,65±8,37	85,70±15,63	0,316
●6. saat	80,25±11,39	84,65±13,91	0,281
●12. saat	79,40±9,04	85,30±12,32	0,092
●24. saat	83,70±10,18	84,50±10,40	0,807
<i>Başlangıç-1. saat p⁺</i>	0,039*	0,142	
<i>Başlangıç-4. saat p⁺</i>	0,193	0,243	
<i>Başlangıç-6. saat p⁺</i>	0,010*	0,096	
<i>Başlangıç-12. saat p⁺</i>	0,011*	0,137	
<i>Başlangıç-24. saat p⁺</i>	1,000	0,073	

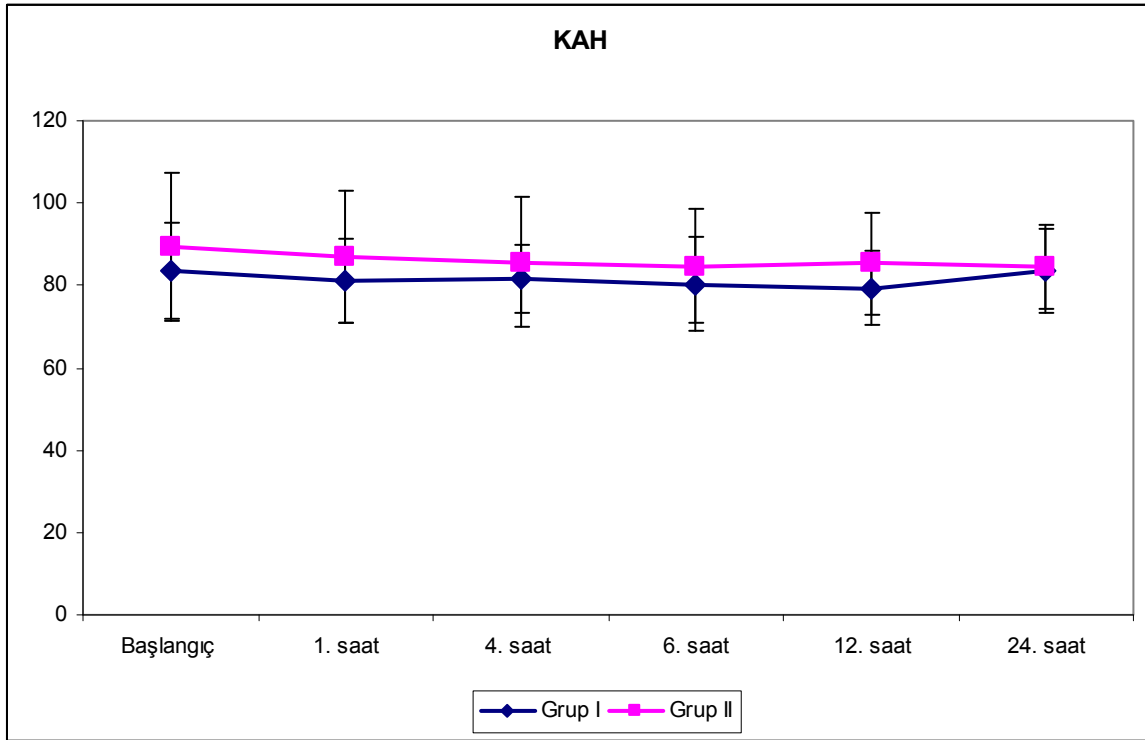
● Student t testi

+ Paired Sample t test

* $p<0.05$

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 6: Kalp atım hızı grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.2. Solunum sistemi

2.1.2.1. Solunum sayısı:

Grup I'de başlangıç solunum sayısına göre sadece 12. saatteki düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı iken ($p:0.003$; $p<0.01$), diğer değerlendirme dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Grup II'de başlangıç solunum sayısına göre 1. saat solunum sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmezken ($p>0.05$), başlangıca göre 4. saat ($p:0.012$; $p<0.05$) ve 6. saatlerdeki ($p:0.019$; $p<0.05$) düşüşler istatistiksel olarak anlamlı, 12. saat ($p:0.001$; $p<0.01$) ve 24. saatlerdeki ($p:0.005$; $p<0.01$) düşüşler istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır.

Gruplar arası karşılaştırmada hiçbir değerlendirme döneminde solunum sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo 14, Grafik 7).

Tablo 14: Solunum sayısı değerlendirilmesi

Solunum sayısı (/dk)	Grup I Ort±SD	Grup II Ort±SD	<i>p</i>
●Başlangıç	19,70±3,06	19,55±4,33	0,900
●1. saat	19,60±2,80	17,75±5,49	0,190
●4. saat	18,95±2,28	17,95±4,17	0,355
●6. saat	18,95±2,72	18,10±3,75	0,418
●12. saat	18,40±2,85	17,00±3,70	0,188
●24. saat	18,70±3,39	17,70±3,73	0,356
<i>Başlangıç-1. saat p⁺</i>	0,837	0,157	
<i>Başlangıç-4. saat p⁺</i>	0,131	0,012*	
<i>Başlangıç-6. saat p⁺</i>	0,244	0,019*	
<i>Başlangıç-12. saat p⁺</i>	0,003**	0,001**	
<i>Başlangıç-24. saat p⁺</i>	0,091	0,005**	

● Student t testi

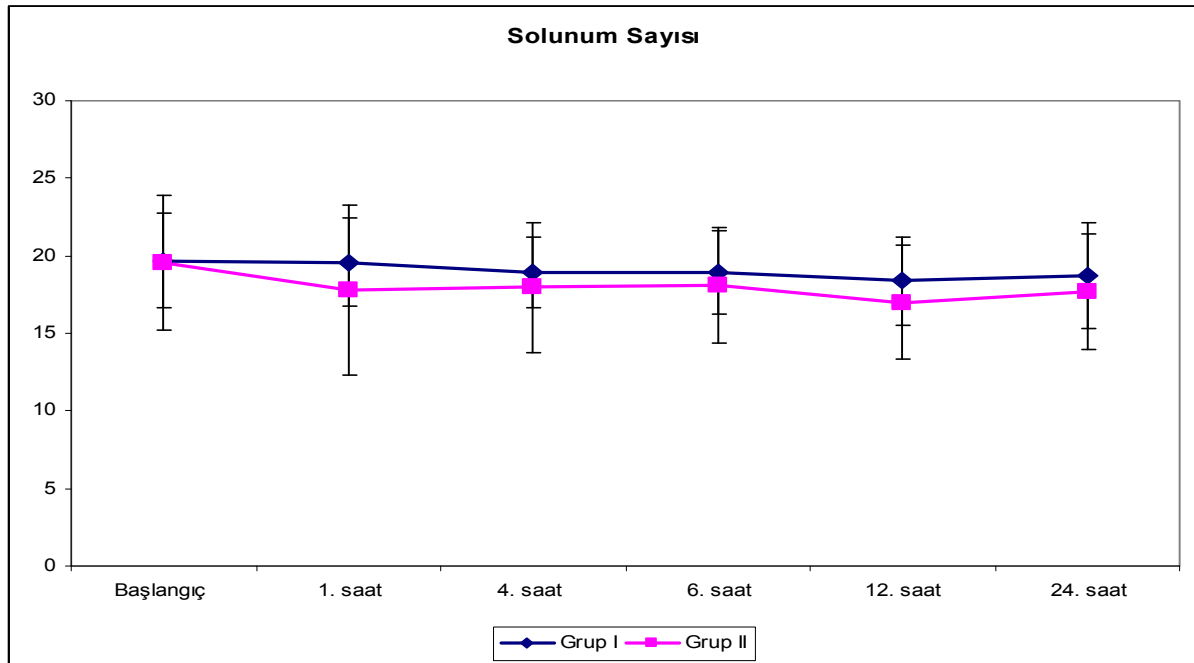
+ Paired Sample t test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 7: Solunum sayısı grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.2.2. Periferik oksijen satürasyonu değerlendirilmesi:

Grup I'de; başlangıç SpO₂ düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi (p>0.05). Grup II'de; başlangıç SpO₂ düzeyine göre sadece 4. saatte görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır (p:0.009; p<0.01). Diğer değerlendirme dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmedi (p>0.05).

Gruplar arası karşılaştırmada tüm değerlendirme dönemlerinde SpO₂ düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05)(Tablo 15, Grafik 8).

Tablo 15: Satürasyon (SpO₂) değerlendirilmesi

SPO ₂	Grup I Ort±SD	Grup II Ort±SD	P
●Başlangıç	97,75±1,86	98,30±1,17	0,271
●1. saat	97,80±1,85	98,35±1,09	0,260
●4. saat	97,75±1,74	97,85±1,09	0,829
●6. saat	97,80±1,64	97,95±1,14	0,739
●12. saat	97,75±1,89	98,00±1,21	0,621
●24. saat	97,45±2,06	98,15±1,14	0,192
<i>Başlangıç-1. saat p⁺</i>	0,666	0,666	
<i>Başlangıç-4. saat p⁺</i>	1,000	0,009**	
<i>Başlangıç-6. saat p⁺</i>	0,716	0,090	
<i>Başlangıç-12. saat p⁺</i>	1,000	0,083	
<i>Başlangıç-24. saat p⁺</i>	0,230	0,186	

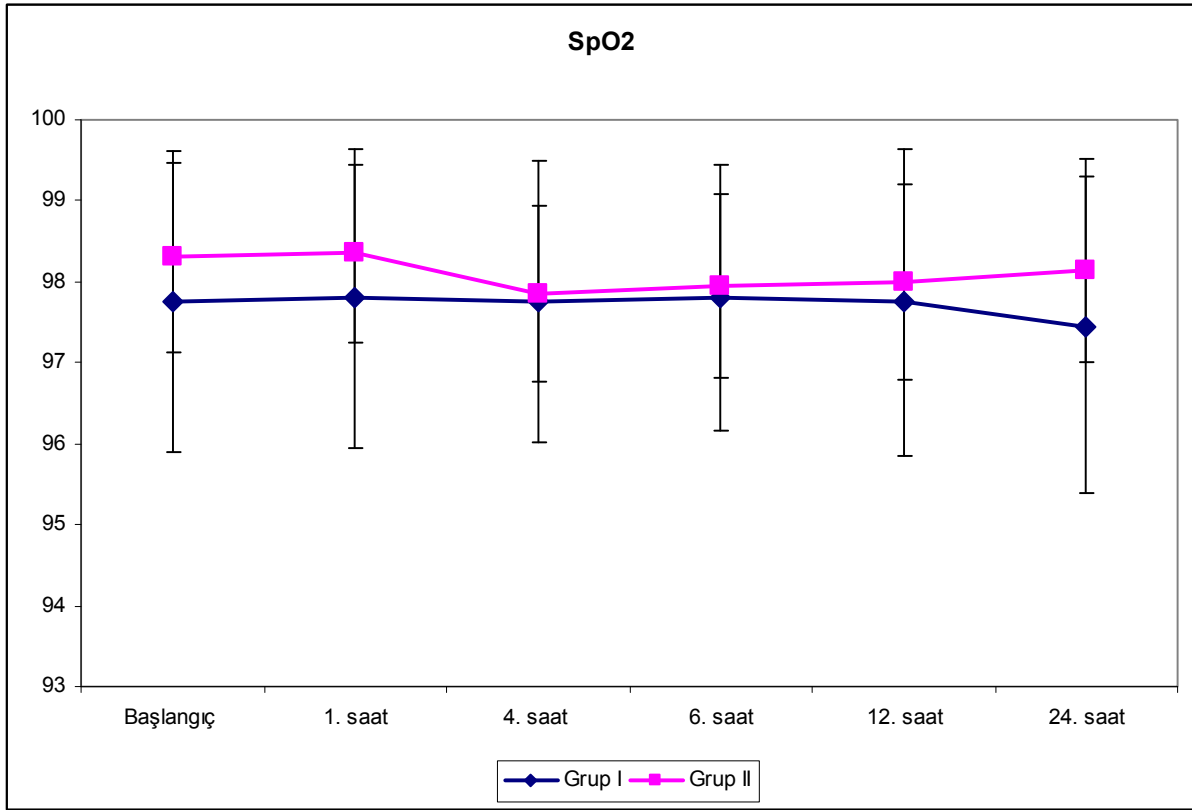
● Student t testi

+ Paired Sample t test

** p<0.01

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 8: Satürasyon (SpO₂) grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.3. Sedasyon

Grup I'de; başlangıca göre 1. ve 24. saat sedasyon düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmezken ($p>0.05$), 4. saat sedasyon düzeyinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı ($p:0.025$; $p<0.05$), 6. ($p:0.001$; $p<0.01$) ve 12. saat ($p:0.001$; $p<0.05$) sedasyon düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır. Grup II'de; başlangıca göre 1. ve 24. saat sedasyon düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmezken ($p>0.05$), 4. saat sedasyon skorunda görülen artış istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0.020$; $p<0.05$), 6. ($p:0.001$; $p<0.01$) ve 12. saatte ($p:0.001$; $p<0.05$) görülen artışlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır

Gruplar arası karşılaştırmada tüm değerlendirme dönemlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 16, Grafik 9).

Tablo 16: Sedasyon değerlendirilmesi

Sedasyon	Grup I Medyan (% 25-% 75)	Grup II Medyan (% 25-% 75)	<i>P</i>
♣ Başlangıç	1 (1,0 – 1,0)	1 (1,0 – 1,0)	1,000
♣ 1. saat	1 (1,0 – 1,0)	1 (1,0 – 1,0)	0,553
♣ 4. saat	1 (1,0 – 1,7)	1 (1,0 – 2,0)	0,663
♣ 6. saat	2 (1,2 – 3,0)	2 (1,2 – 2,7)	0,771
♣ 12. saat	3 (2,2 – 3,0)	3 (2,2 – 3,0)	0,665
♣ 24. saat	1 (1,0 – 1,0)	1 (1,0 – 1,0)	0,144
<i>Başlangıç-1. saat p⁺</i>	0,317	0,157	
<i>Başlangıç-4. saat p⁺</i>	0,025*	0,020*	
<i>Başlangıç-6. saat p⁺</i>	0,001**	0,001**	
<i>Başlangıç-12. saat p⁺</i>	0,001**	0,001**	
<i>Başlangıç-24. saat p⁺</i>	0,066	0,317	

♣ Mann Whitney U test

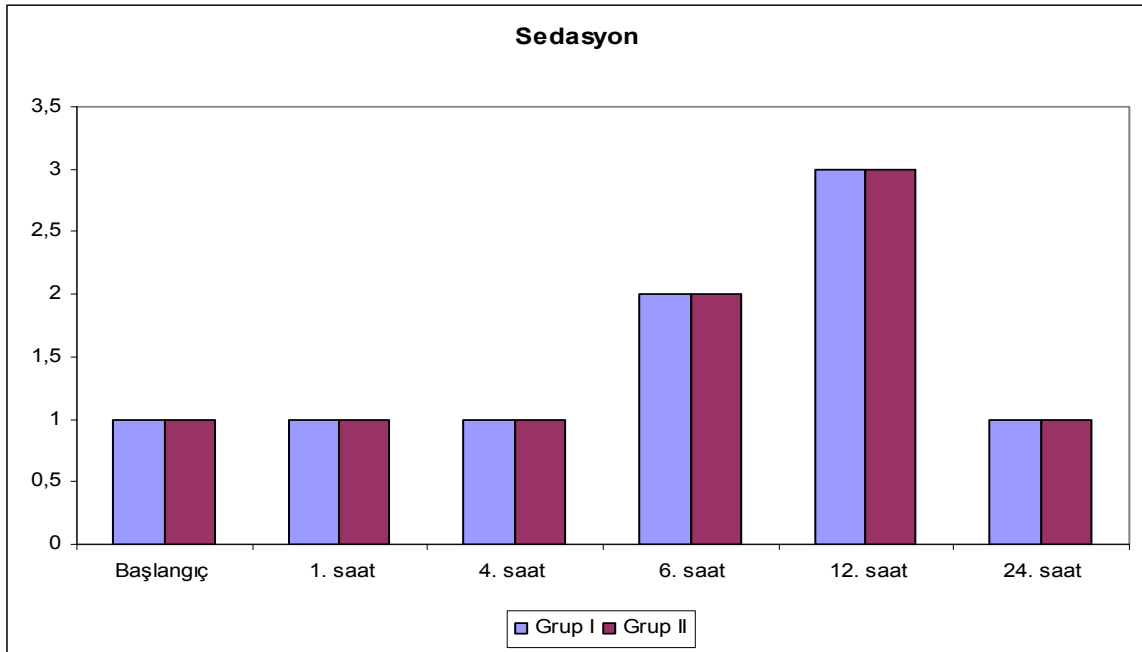
+ Wilcoxon rank test

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 9: Sedasyon grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.4. Gastrointestinal sistem

2.1.4.1. Bulantı:

Grup II’de grup I’ e göre tüm değerlendirme zamanlarında sayısal olarak daha fazla hastada bulantı görülmesine rağmen sadece 6. saatte bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (Grup I:% 5; grup II:%35; p:0.044)(Tablo 17).

Tablo 17: Bulantı değerlendirilmesi

Bulantı	Grup I n (%)	Grup II n (%)	P
◆ Başlangıç	2 (% 10,0)	5 (% 25,0)	0,407
◆1. saat	1 (% 5,0)	5 (% 25,0)	0,182
◆ 4. saat	1 (% 5,0)	4 (% 20,0)	0,342
◆ 6. saat	1 (% 5,0)	7 (% 35,0)	0,044*
◆ 12. saat	2 (% 10,0)	4 (% 20,0)	0,661
◆ 24. saat	1 (% 5,0)	2 (% 10,0)	1,000

◆ Fisher’s Exact Test

*p<0.05

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.4.2. Kusma:

Başlangıç, 4. saat, 6. saat ve 12. saatte kusma görülme oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05). 1. saatte ve 24. saatte her iki grupta da hiçbir olguda kusma görülmemiştir (Tablo 18).

Tablo 18: Kusma değerlendirilmesi

Kusma	Grup I n (%)	Grup II n (%)	P
◆ Başlangıç	2 (% 10,0)	3 (% 15,0)	1,000
◆1. saat	-	-	-
◆ 4. saat	1 (% 5,0)	-	1,000
◆ 6. saat	-	3 (% 15,0)	0,231
◆ 12. saat	1 (% 5,0)	-	1,000
◆ 24. saat	-	-	-

◆ Fisher’s Exact Test

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.5. Kaşıntı

Başlangıçta her iki grupta da hiçbir olguda kaşıntı görülmezken; 1. saat, 4. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saatte kaşıntı görülme oranlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 19).

Tablo 19: Kaşıntı değerlendirilmesi

Kaşıntı	Grup I n (%)	Grup II n (%)	P
◆ Başlangıç	-	-	-
◆ 1. saat	1 (% 5,0)	-	1,000
◆ 4. saat	1 (% 5,0)	1 (% 5,0)	1,000
◆ 6. saat	1 (% 5,0)	2 (% 10,0)	1,000
◆ 12. saat	1 (% 5,0)	-	1,000
◆ 24. saat	1 (% 5,0)	-	1,000

◆ Fisher's Exact Test

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.6. İdrar retansiyonu

Gruplar arası karşılaştırmada hiçbir dönemde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$)(Tablo 20).

Tablo 20: İdrar retansiyonu değerlendirilmesi

İdrar retansiyonu	Grup I n (%)	Grup II n (%)	P
◆ Başlangıç	1 (% 5,0)	1 (% 5,0)	1,000
◆ 1. saat	1 (% 5,0)	1 (% 5,0)	1,000
◆ 4. saat	1 (% 5,0)	1 (% 5,0)	1,000
◆ 6. saat	1 (% 5,0)	1 (% 5,0)	1,000
◆ 12. saat	1 (% 5,0)	1 (% 5,0)	1,000
◆ 24. saat	1 (% 5,0)	1 (% 5,0)	1,000

◆ Fisher's Exact Test

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.7. Laboratuvar değerlendirmeleri:

2.1.7.1. ALT

Grup I ve grup II'de başlangıç ALT düzeyine göre 24. saat ve 72. saat ALT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Gruplar arası karşılaştırmada da başlangıç, 24. ve 72. saat ALT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 21, Grafik 10).

Tablo 21: ALT değerlendirilmesi

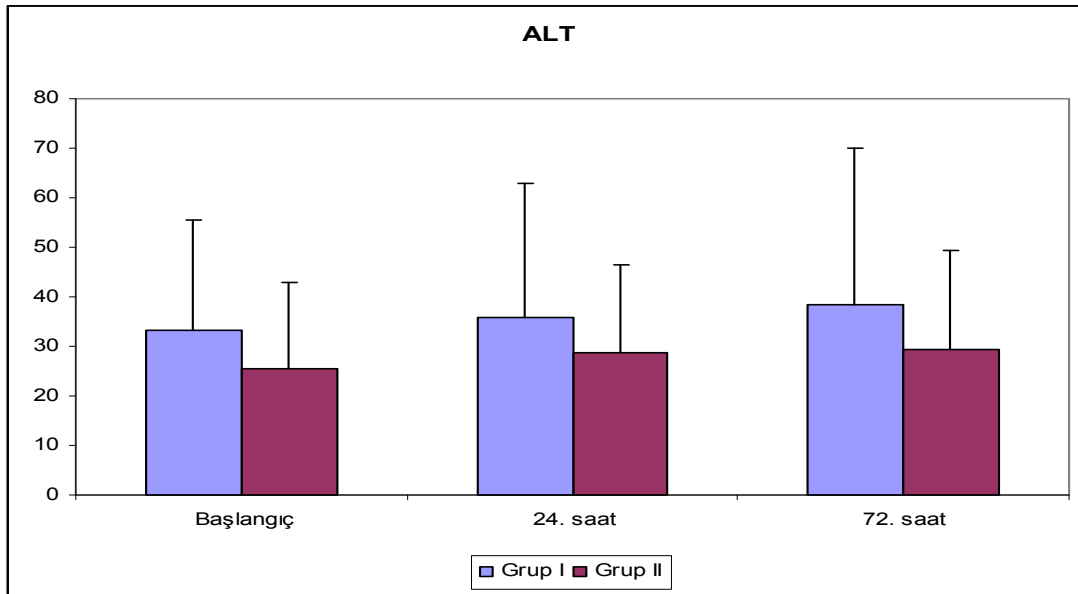
ALT	Grup I Ort±SD	Grup II Ort±SD	<i>p</i>
• Başlangıç	33,35±22,10	25,50±17,31	0,219
• 24. saat	35,80±27,21	28,65±17,95	0,333
• 72. saat	38,35±31,73	29,45±19,86	0,294
Başlangıç 24. saat p^+	0,656	0,258	
Başlangıç 72. saat p^+	0,378	0,180	

• Student t testi

+ Paired sample t test

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 10: ALT grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.7.2. AST

Grup I'de; başlangıç AST düzeyine göre 24. saat ve 72. saat AST düzeylerinde görülen artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Grup II'de; başlangıç AST düzeyine göre 24. saat ve 72. saat AST düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p > 0.05$).

Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında başlangıç, 24. ve 72. saat AST düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$)(Tablo 22, Grafik 11).

Tablo 22: AST değerlendirilmesi

AST	Grup I Medyan (% 25-% 75)	Grup II Medyan (% 25-% 75)	<i>P</i>
♣ Başlangıç	23 (18,2 – 36,5)	24 (15,2 – 35,7)	0,871
♣ 24. saat	34 (20,2 – 62,7)	24,50 (17,0 – 36,7)	0,304
♣ 72. saat	30 (17,5 – 68,0)	23 (17,5 – 38,2)	0,343
Başlangıç 24. saat p^+	0,033*	0,303	
Başlangıç 72. saat p^+	0,029*	0,678	

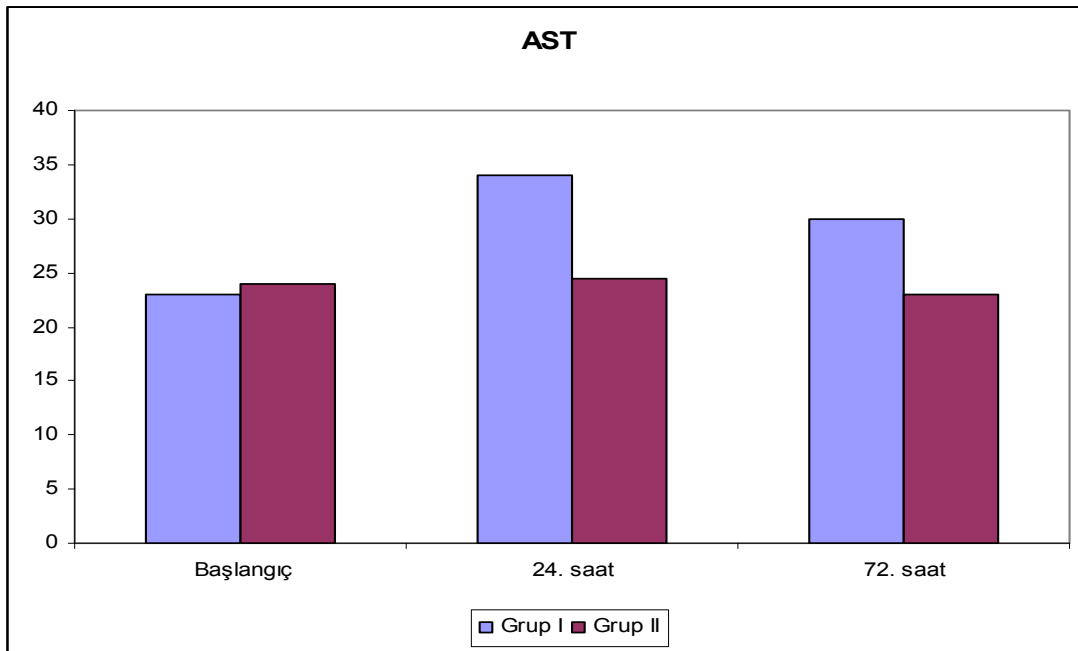
♣ Mann Whitney U test

+ Wilcoxon rank test

* $p < 0.05$

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 11: AST grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.7.3. Bilirubin

Grup I ve grup II'de başlangıç bilirubin düzeyine göre 24. ve 72. saat bilirubin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Gruplar arası karşılaştırmada başlangıç, 24. ve 72. saat bilirubin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 23, Grafik 12).

Tablo 23: Bilirubin değerlendirilmesi

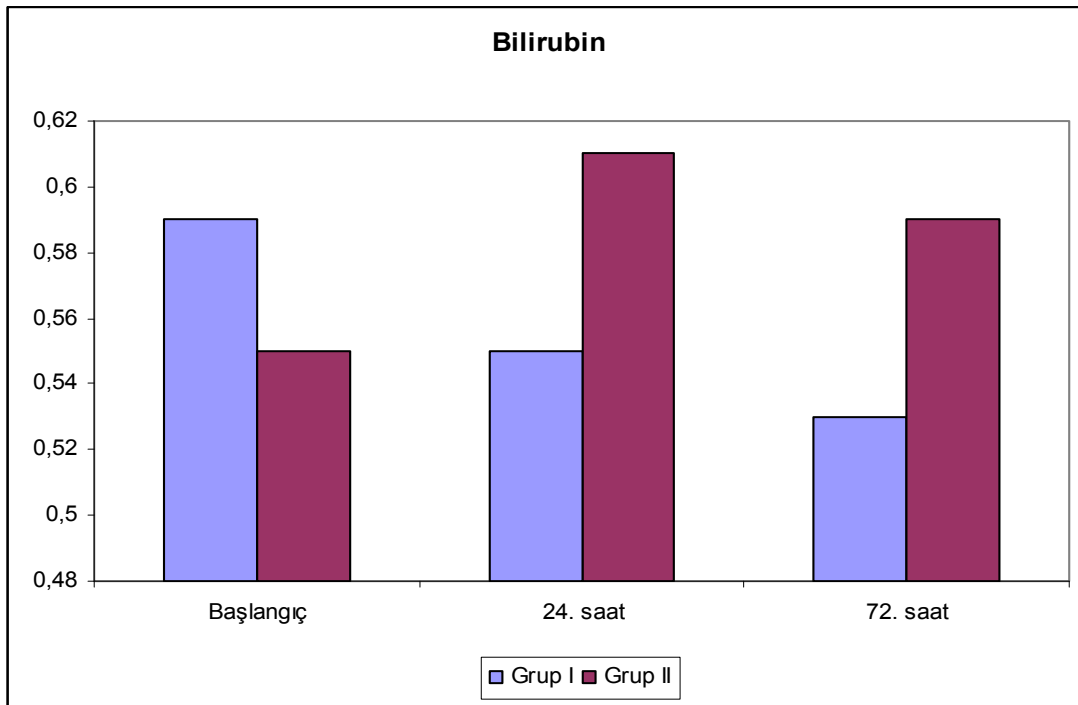
Bilirubin	Grup I Medyan (% 25-% 75)	Grup II Medyan (% 25-% 75)	<i>P</i>
♣ Başlangıç	0,59 (0,4 – 0,7)	0,55 (0,3 – 0,8)	0,968
♣ 24. saat	0,55 (0,3 – 0,8)	0,61 (0,3 – 0,8)	0,797
♣72. saat	0,53 (0,4 – 0,9)	0,59 (0,3 – 0,8)	0,892
Başlangıç 24. saat p^+	0,776	0,573	
Başlangıç 72. saat p^+	0,421	0,420	

♣ *Mann Whitney U test*

+ *Wilcoxon rank test*

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 12: Bilirubin grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.7.4. Alkali fosfataz:

Grup I ve grup II’de; başlangıç alkalin fosfataz düzeyine göre 24. ve 72. saat alkalin fosfataz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Başlangıç, 24. saat ve 72. saat alkalin fosfataz düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 24, Grafik 13).

Tablo 24: Alkali fosfataz değerlendirilmesi

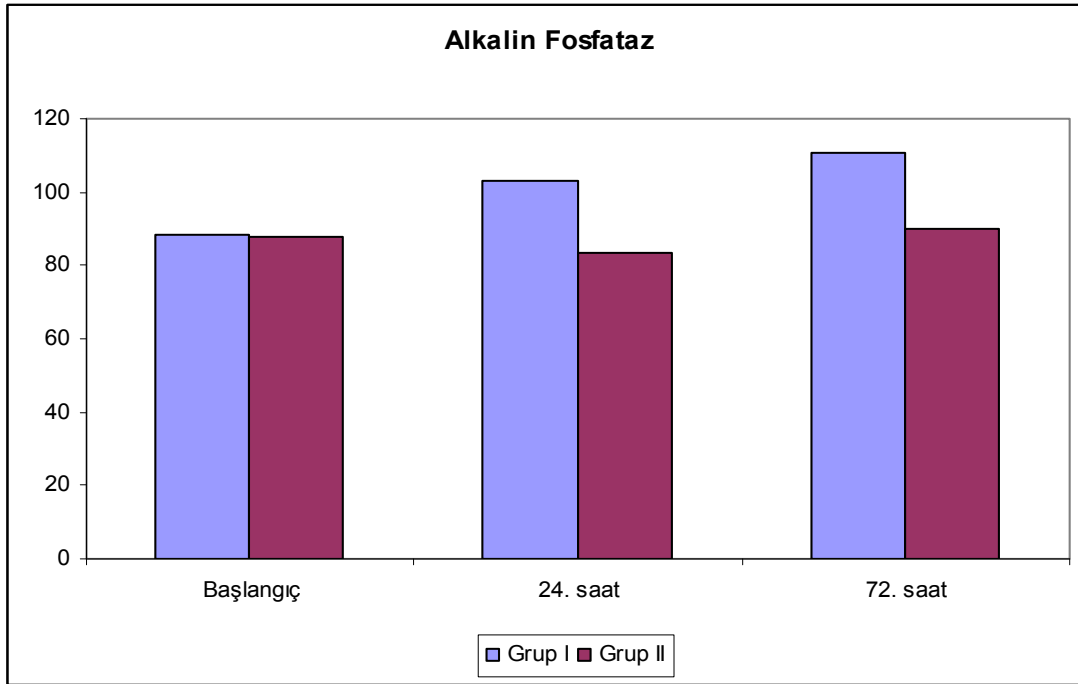
Alkali fosfataz	Grup I Medyan (% 25-% 75)	Grup II Medyan (% 25-% 75)	<i>P</i>
♣ Başlangıç	88,50 (70,2 – 333,5)	88 (63,0 – 143,2)	0,725
♣ 24. saat	103 (62,0 – 328,5)	83,50 (64,7 – 137,2)	0,626
♣72. saat	111 (61,0 – 318,2)	90 (80,0 – 152,2)	0,797
Başlangıç 24. saat p^+	0,940	0,422	
Başlangıç 72. saat p^+	0,840	0,278	

♣ Mann Whitney U test

+ Wilcoxon rank test

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 13: Alkali fosfataz grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.7.5. PT:

Grup I ve Grup II'de başlangıç PT düzeyine göre 24. saat ve 72. saat PT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Başlangıç ve 24. saat PT düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup I'deki olguların 72. saat PT düzeyleri, Grup II'deki olguların PT düzeylerinden daha düşük olmakla birlikte bu düşüklük anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p:0.069$; $p>0.05$)(Tablo 25, Grafik 14).

Tablo 25: PT değerlendirilmesi

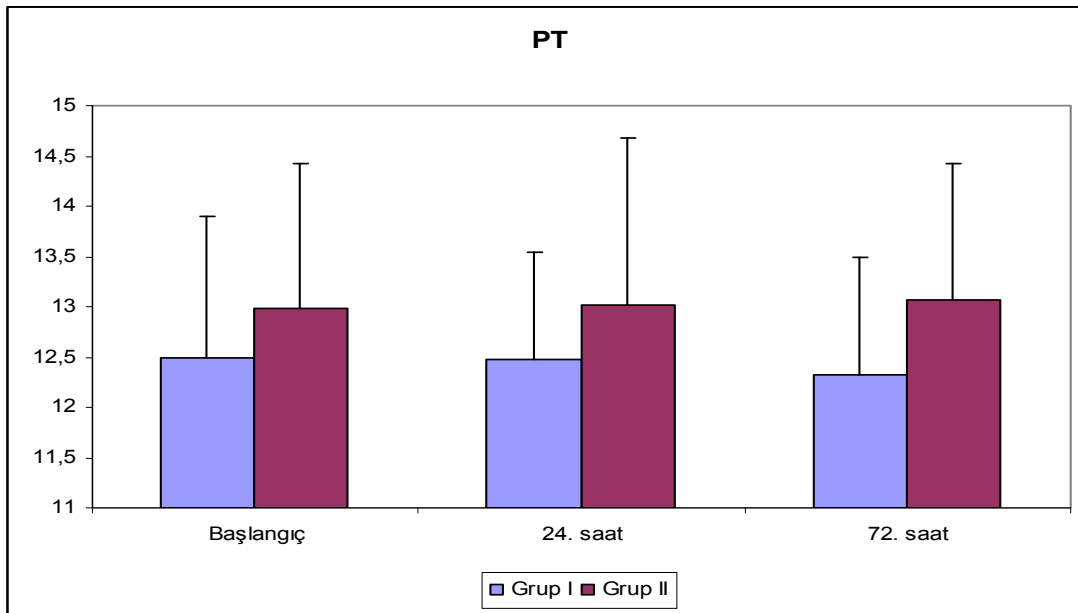
PT	Grup I Ort±SD	Grup II Ort±SD	<i>p</i>
● Başlangıç	12,50±1,40	12,98±1,44	0,297
● 24. saat	12,47±1,07	13,02±1,66	0,216
● 72. saat	12,32±1,17	13,07±1,35	0,069
Başlangıç 24. saat p^+	0,882	0,830	
Başlangıç 72. saat p^+	0,515	0,675	

● Student t testi

+ Paired sample t test

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 14: PT grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.7.6. Gama GT:

Grup I'de başlangıç Gama GT düzeyine göre 24. saat ve 72. saat Gama GT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Grup II'de başlangıç Gama GT düzeyine göre 24. saat ve 72. saat Gama GT düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$).

Grup I'deki olguların başlangıç Gama GT düzeyleri, Grup II'deki olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p:0.032$; $p<0.05$). 24. saat Gama GT düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup I'deki olguların 72. saat Gama GT düzeyleri, Grup II'deki olguların Gama GT düzeylerinden daha yüksek olmakla birlikte bu yükseklik anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$)(Tablo 26, Grafik 15).

Tablo 26: Gama GT değerlendirilmesi

GAMA GT	Grup I Medyan (% 25-% 75)	Grup II Medyan (% 25-% 75)	<i>P</i>
♣ Başlangıç	62,50 (31,0 – 189,7)	27 (25,0 – 69,7)	0,032*
♣ 24. saat	62 (43,5 – 215,5)	28,50 (25,2 – 73,7)	0,107
♣ 72. saat	61,50 (41,0 – 216,2)	34,50 (26,2 – 71,7)	0,091
Başlangıç 24. saat p^+	0,293	0,153	
Başlangıç 72. saat p^+	0,197	0,193	

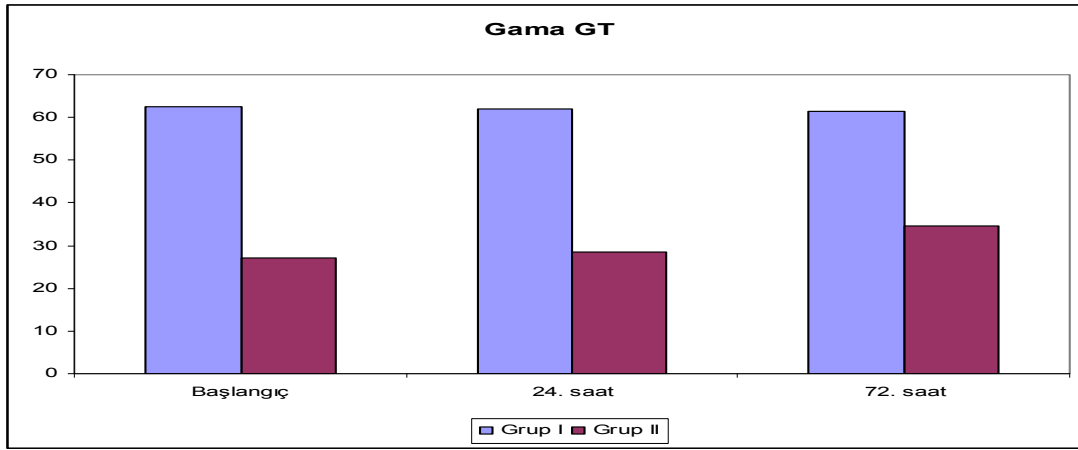
♣ *Mann Whitney U test*

+ *Wilcoxon rank test*

* $p<0.05$

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 15: Gama GT grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2.1.7.7. Kreatinin:

Grup I'de; başlangıç kreatinin düzeyine göre 24. saat ve 72. saat kreatinin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir ($p>0.05$). Grup II'de; başlangıç kreatinin düzeyine göre 24. saat kreatinin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmezken ($p>0.05$); başlangıca göre 72. saat kreatinin düzeyinde görülen düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır ($p<0.01$).

Başlangıç ve 24. saat kreatinin düzeylerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup I'deki olguların 72. saat kreatinin düzeyleri, Grup II'deki olguların kreatinin düzeylerinden daha yüksek olmakla birlikte bu yükseklik anlamlılığa yakın ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p:0.099$; $p>0.05$)(Tablo 27, Grafik 16).

Tablo 27: Kreatinin değerlendirilmesi

Kreatinin	Grup I Medyan (% 25-% 75)	Grup II Medyan (% 25-% 75)	<i>p</i>
♣ Başlangıç	0,88 (0,7 – 1,1)	0,85 (0,7 – 0,9)	0,343
♣ 24. saat	0,88 (0,7 – 1,0)	0,85 (0,7 – 0,9)	0,239
♣ 72. saat	0,87 (0,7 – 1,0)	0,80 (0,6 – 0,9)	0,099
Başlangıç 24. saat p^+	0,887	0,162	
Başlangıç 72. saat p^+	0,408	0,008**	

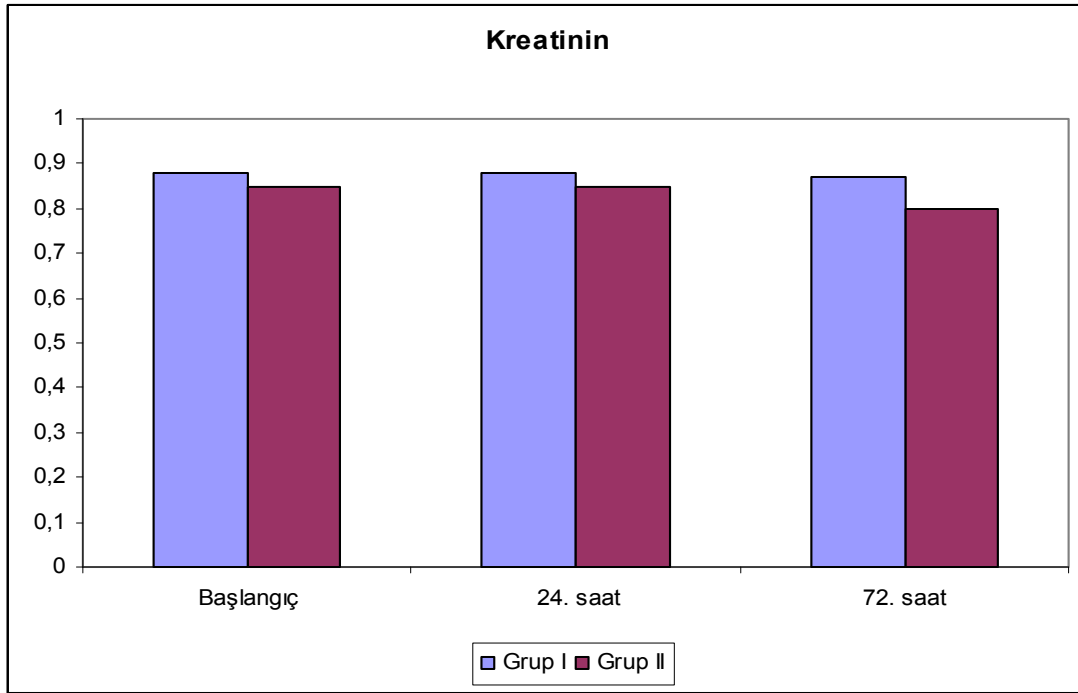
♣ Mann Whitney U test

+ Wilcoxon rank test

** $p<0.01$

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar



Grafik 16: Kreatinin grafiği

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

2. 2. Hasta memnuniyeti

Memnuniyete göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$)(Tablo 28).

Tablo 28: Memnuniyet değerlendirilmesi

		Grup I n (%)	Grup II n (%)	<i>p</i>
◆Memnuniyet	İyi	9 (% 45,0)	5 (% 25,0)	0,286
	Çok iyi	11 (% 55,0)	14 (% 70,0)	
	Mükemmel	-	1 (% 5,0)	

◆ Ki-kare testi kullanıldı

Grup I: 6 saat ara ile İV 100ml %0.9 NaCl + İV morfin HKA/24 saat alanlar

Grup II: 6 saat ara ile İV 1g parasetamol + İV morfin HKA/24 saat alanlar

TARTIŞMA

Randomize, plasebo kontrollü, çift kör gerçekleştirilen çalışmamızın sonuçlarına göre; terapötik dozda İV parasetamol, istenmeyen etkiye sebep olmamakla beraber kronik kanser ağrısının morfin ile kontrolünde analjeziye ve morfin tüketiminin azalmasına herhangi bir katkı sağlamamaktadır.

Son yıllarda kullanıma giren intravenöz parasetamolün, akut postoperatif ağrıda etkinliğini ve opioid gereksinimine etkisini inceleyen çok sayıda klinik çalışma olmasına karşın, çalışmamızın sonlandığı Ekim 2007 tarihine kadar Cochrane ve Pub Med veritabanlarının taranmasında kanser ağrısında kullanımına ilişkin bir çalışma bulunamadı (26, 27, 28, 29, 30, 57, 58, 59, 60).

Parasetamolün postoperatif etkinliği, Hahn ve arkadaşları tarafından laparoskopik tüp ligasyonu yapılan 64 kadın hastada postoperatif ilk 4 saatlik zaman diliminde hasta kontrollü alfentanil analjezisi eşliğinde plasebo kontrollü, çift kör, randomize yapılan bir çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre İV parasetamol, analjezi kalitesini düzeltmekte alfentanil tüketimini anlamlı azaltmaktadır (58).

Sinatra ve arkadaşları ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü, üç paralel gruplu çalışmalarında 6 saatlik arayla tekrarlanan dozlarda 1gr İV parasetamolü, 2 gr propasetamol ve plasebo ile 24 saatlik zaman diliminde karşılaştırmışlardır. Hastalara ek analjezik olarak İV hasta kontrollü morfin uygulanmıştır. Çalışmada parasetamolün analjezik etkinliği, morfin tüketimine etkisi ve emniyeti klinik ve laboratuvar olarak sınanmıştır. Bu çalışmada İV 1 gr parasetamolün, ortopedik cerrahi sonrası orta ve şiddetli ağrıda hızlı, etkin analjezi sağladığı ve iyi tolere edildiği bildirilmektedir. Yazarlar ayrıca İV parasetamolün özellikle ortopedik cerrahi sonrasında dengeli analjezinin faydalı bir bileşeni olduğunu ileri sürmüşlerdir (27).

Pettersson ve arkadaşlarının çalışmasında koroner arter bypass grefti uygulanan hastalarda parasetamolün postoperatif dönemde İV ve oral uygulanması, etkinlik, opioid tüketimi ve yan etki sıklığı yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışmada opioid tüketimini, oral parasetamolün etkilemediği, buna karşın İV parasetamolün sınırlı olarak azalttığı bulunmuştur. Ancak gruplar arasında postoperatif bulantı-kusma sıklığının fark etmemesi ve çoğu hastada (77 hastanın 50'sinde) VAS değerlerinin ilk 3 saatte 3' ün üstünde olması, yazarlar tarafından İV parasetamolün opioid tüketimini sınırlı azaltmasının klinik öneminin sorgulanmasına yol açmıştır (26).

Bizim çalışmamızda birincil etkinlik değişkeni olarak incelenen VAS değerlerinin, her iki tedavi yönteminde de tüm değerlendirme zamanlarında belirgin derecede gerilediği gözlenmekle beraber, parasetamol grubunda VAS değeri klinik olarak 4. saatten itibaren daha düşük olarak saptanmış ve 4'ün altına daha erken (4. saatte) erişmiştir. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark sadece 12. saatte bulunmuştur ($p<0.01$). Tek değerlendirme zamanında saptanan bu farkın klinik değerinin olmadığı görüşündeyiz. Çalışmamızda, analjezik etkinliği irdeleyen bir diğer ağrı ölçütü olan PRI değerinin de gruplar arası karşılaştırmada anlamlılığa yakın olmasına rağmen ($p=0.064$) istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemesi, parasetamolün plasebodan analjezik etki bakımından üstün olmadığına işaret etmektedir.

Her iki grubun morfin tüketimleri incelendiğinde; ilk 4 saat eşit dozda morfin tüketildiği, tedavinin devamındaki 6. ve 12. saatteki değerlendirmelerde parasetamol grubunun daha az morfin tükettiği görülmüştür. Morfin istek sayılarına bakıldığında da yine parasetamol grubunun daha az talepte bulunduğu gözlemlenmiştir. Ancak hem tüketilen morfin dozunun, hem de istek sayısının parasetamol grubunda düşük ama plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklı olmaması, bu zaman dilimlerinde İV parasetamolün İV morfin tüketimini azaltma yönünde bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bu sonuç VAS ve PRI değerlerindeki sonuçlarla uyumludur. Kronik kanser ağrısının sistemik tedavisinde çok sık kullanılan *oral* parasetamolün, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, iki günlük periodlarla çapraz karşılaştırmalı sınıandığı tek çalışma olan Stockler ve arkadaşlarının 30 kanser ağırlı hastayı kapsayan çalışmalarında da ek opioid tüketiminde bir fark bulunmamıştır (61).

Çalışmamızda ilginç olan, 24. saatin sonunda istatistiksel anlamlı olmasa da parasetamol grubunda toplam istek sayısı daha düşük olmasına rağmen toplamda tüketilen morfin dozunun, çalışmanın önceki değerlendirme zamanlarında gözlenenin aksine, plasebo grubuna göre daha fazla olmasıdır. Bu sonuç opioid-nonopioid kombine tedavisinde daha fazla opioid tüketildiğini saptayan Zernikow ve arkadaşlarının çalışması ile benzerdir. Zernikow ve arkadaşlarının 8 pediatrik onkoloji merkezinde ortalama yaşları 9 olan 224 kanser ağırlı çocukta 2265 tedavi gününü değerlendirdikleri prospektif çalışmada hem II. basamak hem de III. basamakda kombine tedavi alan çocuklarda opioid dozlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu geniş kapsamlı çalışmada opioidlerin nonopioidlerle (sıklıkla metamizol ve parasetamol ile, daha az sıklıkla NSAİİ'lar ile) kombine kullanılmasının, tek

başına opioid ile yapılan tedaviye göre daha etkin analjezi sağladığına dair bir kanıt bulunamamıştır (62).

Çalışmamızda ağrı ölçümlerinde ve morfin tüketiminde istatistiksel bir fark olmadığı gibi her iki grup arasında ECOG performans ölçütlerinde de herhangi bir farkın olmaması, İV parasetamolün ağrı tedavisinde performansa yansiyacak ölçüde bir ayrıcalık getirmediğini göstermektedir.

Çalışmamızın tüm bu bulguları, İV parasetamolün analjezik etki bakımından plasebodan üstün olmadığı ve morfin tüketimini azaltmadığı sonucuna işaret etmektedir.

Hemodinamik parametrelerden OAB’da her iki grupta da herhangi bir değişimin olmaması, kronik kanser ağrısının kontrolünde hem morfin hem de parasetamol tedavisinden beklenen sonuçtur. Plasebo grubunun KAH değerlerinde görülen istatistiksel anlamlı düşüşlerin klinikte bir anlamı bulunmamaktadır. Başlangıç KAH değeri $83,70 \pm 11,59$ ’dan $79,40 \pm 9,04$ ’e düşmüştür. Bu değer plasebo grubunun aynı saatlerde istatistiksel olarak değil ama sayısal olarak morfini daha fazla tüketmesi ile ilişkilendirilse bile bradikardi olarak yorumlanmaktan çok uzaktır.

Gruplar arasında solunum parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemesi her iki grubun benzer morfin tüketimleri ile uyumludur. Buna karşın, solunum sayısında plasebo grubunda 12. saatte, parasetamol grubunda 4. saatten itibaren tüm değerlendirme zamanlarında görülen istatistiksel anlamlı düşüşler, klinikte herhangi bir anlamlılık ifade etmemektedir. Başlangıç solunum sayısı her iki grupta 19/dakika olup plasebo grubunda 18/dakika’ya, parasetamol grubunda 17/dakika’ya inmiştir. Her iki değer de 12/dakika sınırın üstündedir. Aynı şekilde SpO_2 ’de parasetamol grubunda görülen 4. saatteki istatistiksel anlamlı düşüşün klinik değeri yoktur. Başlangıç SpO_2 değeri $98,30 \pm 1,17$ ’den $97,85 \pm 1,09$ ’ a inmiştir.

Her iki grup arasında sedasyon düzeylerinde bir farklılığın olmaması morfin tüketimlerinde de farklılığın olmaması ile uyumludur. Her iki grubun kendi içlerinde sedasyon düzeylerinde görülen istatistiksel anlamlı bulunan değişimler hiçbir zaman diliminde 3’ün üstüne çıkmamıştır. Bu sonuç İV hasta kontrollü morfin analjezinin emniyetinin bir göstergesidir.

Bulantının altıncı saat hariç tüm değerlendirme zamanlarında parasetamol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha fazla hastada görülmesi (%10-35), çalışmamızın başlangıcında bu grupta daha fazla hastanın bulantı şikayetinin olmasına bağlanabilir. Altıncı saatte görülen istatistiksel anlamlı yükseklik, aynı zamandaki morfin tüketimi ile özdeşleşmemektedir (plasebo grubu: 9,15mg morfin; parasetamol grubu: 8mg

morfin; p:0,524). İlk kez morfin tedavisi alan hastalarda beklenen istenmeyen etkilerden kaşıntı, her iki grupta görülmele beraber (p:1,000), parasetamol grubunda daha geç başlamış ve daha kısa sürmüştür. İdrar tutukluğu, her iki grupta da çalışma başlangıcında bu şikayeti olan hasta sayısı ile sınırlı kalmıştır. Çalışmamızın bu sonuçları, tedaviye parasetamol ilavesinin, tüketilen morfin dozunun istatistiksel farklı olmaması ile paralel olarak, morfinin olağan erken dönem yan etkilerini azaltma yönünde bir katkı getirmediğini göstermektedir. Bu bakımdan istenmeyen etki sonuçlarımız, çalışmalarında postoperatif ağrıda İV parasetamolün opioid dozunu sınırlı düşürdüğünü ve bu düşmenin yan etki olasılığını azaltmaya yetecek boyutta olmadığını ileri süren Petterson ve arkadaşlarının yorumu ile benzerdir (26).

Güncel literatürde genel olarak terapötik dozda parasetamolün (4g/gün) hepatotoksisiteye neden olmadığı kabul edilmekle beraber, klinikte KC hastalığı olan kişilerde parasetamolün kullanılması çekinceli karşılanmıştır. Kanser hastaları olası metastazları ile risk grubunda olmalarına rağmen, literatürde kanser hastalığında düşük doz oral parasetamol (500-1500mg/gün) ile kalıcı olmayan enzim yükselmesi bildirilen sadece iki olgu bulunmaktadır (38). Interferon- α tedavisi alan iki melanom hastasında parasetamol, normal ALT plazma konsantrasyonunun yükselmesine neden olmuştur. Parasetamolün kesilmesi ile ALT normale dönmüş, ancak tek doz parasetamol ile tekrar yükselmiştir (38). Bizim olgularımız KC yetersizliği olmayan ancak sınırda laboratuvar değerleri olan kanserli hastalardı. Çalışmamızda, olası hepatotoksisite ve nefrotoksisite açısından kontrol edilen laboratuvar değerlerinde her iki grup arasında herhangi bir farkın olmaması ile, terapötik dozda (4 gr) parasetamolün, ciddi hepatik yetersizliği bulunmayan, ancak potansiyel risk grubunda olan kanserli hastalarda güvenilir olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda hasta memnuniyetinde gruplar arasında bir farklılığın gözlenmemesi, kanser hastasında kısa süreli İV opioid tedavisine eklenen İV parasetamolün, bu subjektif değerlendirme yönünde de bir katkı getirmediğini göstermektedir. Benzer olarak oral parasetamolün plasebo ile çift kör çapraz karşılaştırıldığı Stockler ve arkadaşlarının çalışmasında parasetamol tedavi dönemini seçen (döneminde memnuniyet ifade eden) hasta sayısı ile seçmeyen hasta sayısı istatistiksel fark göstermemiştir (p:0.3) (61).

İV parasetamol tedavisinin klinik etkinliği dışında ekonomik boyutu da düşünülmesi gereken bir durumdur. İV parasetamol ucuz bir ilaç değildir. Maliyet olarak 4gr/ gün dozda parasetamol, tedaviye ilave maddi yük getirmektedir.

SONUÇ

Önerilen doz aralığında istenmeyen etkiye sebep olmayan, ancak analjezik etkisi plasebodan fark göstermeyen, opioid tüketimini ve buna bağlı yan etkileri azaltmayan, ilave maliyet getiren bir ilacın şiddetli kanser ağrısının III. basamak tedavisinde kullanılmasının sorgulanması gerektiği düşüncesindeyiz. Kesin yargı için daha fazla sayıda hastayı kapsayan ve daha uzun süreli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Çalışmamızda, İV parasetamolün kanser ağrısının kontrolünde etkinliği ve opioid tüketiminin azalmasına katkısı olup olmadığının sınanması amaçlandı.

Çalışma, yaşları 18-76 arasında değişen, Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği analjezik basamak tedavisi protokolüne göre II. basamak tedavide olup yetersiz analjezisi olan, çalışmaya alınma ve dışlanma kriterlerine uyan 40 kronik kanser ağırlı olgu üzerinde yapıldı. Çalışmamız rastlantısal, plasebo kontrollü, çift kör düzende gerçekleştirildi.

Algolojik değerlendirme yapıldıktan sonra, hastaların tümüne, bolus 1mg/ml morfin, kilit süresi 5 dakika, bazal infüzyon ve 4 saatlik limit olmadan programlanan cihaz ile İV hasta kontrollü analjezi başlandı. Kapalı zarf yöntemi ile hastaların 20'sine 100ml serum fizyolojik (kontrol grubu- grup I), diğer 20'sine 100ml içinde 1g parasetamol (parasetamol grubu-grup II) 6 saat ara ile İV olarak uygulandı.

Çalışmada, birincil etkinlik değişkeni olarak ağrı şiddeti (VAS, PRI), morfin tüketimi ve performans; ikincil etkinlik değişkeni olarak istenmeyen etkiler ve hasta memnuniyeti değerlendirildi.

Sadece bir ölçüm zamanında istatistiksel anlamlı farkın ($p<0.01$) saptandığı VAS değeri, diğer ölçüm zamanlarında gruplar arası herhangi bir farklılık göstermedi. PRI değerlerinde, toplam morfin tüketiminde, toplam morfin istek sayısında ve ECOG performans ölçütlerinde de her iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

OAB, KAH, solunum sayısı ve SpO2 değerleri tüm ölçüm zamanlarında gruplar arası benzer ve klinik sınırlardaydı ($p>0.05$). Gruplar arasında istatistiksel fark göstermeyen sedasyon hiçbir dönemde 3'ün üstüne çıkmadı. Kusma, kaşıntı, idrar retansiyonu ve biyokimya değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark göstermedi. Hasta memnuniyeti her iki grupta da benzerdi (plasebo grubu / parasetamol grubu; iyi: 9/5, çok iyi: 11/14 hasta, mükemmel: 0/1)($p:0,286$).

Kanser ağrısının kontrolünde 4gr/gün dozda İV parasetamol, analjezik etki, opioid tüketimi ve istenmeyen etkiler yönünden plasebodan farksız olup hepatotoksik değildir. Ayrıca ilave maddi yük oluşturmaktadır. Parasetamolün kanser ağrısının III. basamak tedavisinde kullanılması sorgulanmalıdır.

SUMMARY

In this study, we aimed to investigate the effect of paracetamol in cancer pain control and its contribution to decrease in opioid consumption.

Forty patients with chronic cancer pain, between 18-76 years old, who had pain although treated according to the step II WHO analgesic ladder and also eligible for inclusion and exclusion criteria included in this randomized, double blinded, placebo controlled study.

After algologic evaluation, all 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. All patients were randomized into two groups by sealed envelope method. First group (control group- group I) received intravenous serum physiologic 100 ml and the second group (paracetamol group- group II) received intravenous paracetamol 1 gram in every 6 hours .

Primary efficacy parameters of the study were pain severity (VAS, PRI), total morphine consumption and patient performance; and secondary efficacy parameters were side effects and patient satisfaction.

There was statistically significant difference ($p < 0.01$) on VAS only in one assessment time, but no statistically significant difference was found on VAS between groups at other assesment times. There was no statistically significant difference between groups for PRI, total morphine consumption, total demand for morphine and ECOG performance scale ($p > 0.05$).

MAP, BPM, RR, and SpO₂ levels were similar for both groups during all assessment times ($p > 0.05$). Although the degree of sedation was not statistically different between two groups, statistically significant difference was seen in the groups individually but the degree was never more than 3. No difference was seen between the groups for nausea, pruritis and urinary retantion. Biochemistry results and patient satisfaction (placebo group/paracetamol group; good: 9/5, very good: 11/14, excellent: 0/1) ($p: 0,286$) were similar for both groups.

For cancer pain treatment, intravenous paracetamol 4 gr/day does not have any different effects from placebo in terms of analgesic effect, opioid consumption and side effects and also is not hepatotoxic. Additionally, this treatment choice make economical load over placebo. The effect of paracetamol in the treatment of cancer pain as level III treatment needs to be evaluated in further studies.

KAYNAKLAR

1. **Cherny N:** Cancer pain syndromes. Handbook of Pain Management, (ed) Melzack R, Wall PD, Edinburg, Churchill Livingstone 2003; 603-639.
2. **Fitzgibbon DR, Chapman CR:** Cancer pain: Assesement and diagnosis. Bonica's Management of Pain, (ed) Loeser JD, III.Edition, Philadelphia, Lipponcott Williams & Wilkins 2001; 623-658.
3. **Portenoy RK:** Management of cancer pain. The Lancet 1999; 353(9165): 1695-1700.
4. **Grond S, Zech D, Dahmann H, Schug SA, Stobbe B, Lehmann KA:** Überweisungsgrund:"therapieresistente" Tumorschmerzen. Der Schmerz 1990;4:193-200.
5. **Aydınlı I:** Kanser ağrısı. Klinik Gelişim 2004; 17(Özel Sayı 1): 3-15.
6. **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.
7. **Mantyh WP, Nelson CD, Sevcik MA, Luger NM, Sabino MAC:** Moleculer mechanisms that generate and maintain cancer pain. Proceeding of the 10th World Congress on Pain, (ed) Dostrovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, Seattle, IASP Press 2003;24: 663-681.
8. **Wacnik PW, Wilcox GL, Clohisy DR, Ramnaraine ML, Eikmeier LJ, Beitz AJ:** Cancer pain mechanisms and animal models of cancer pain. Proceedings of the 9th World Congress on Pain, (ed) Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z, Seattle, IASP Press 2000; 16: 615- 637.
9. **Watkins LR, Maier SF, Goehler LE:** Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. Pain 1995; 63:289-302.
10. **Maier SF, Watkins LR:** Immune-to-central nervous system communication and its role in modulating pain and cognition: Implications for cancer and cancer treatment. Brain Behavior and Immunity 2003; 17:125-131.
11. **Rittner HL, Brack A, Stein C:** Schmerz und Immunsystem: Freund oder Feind? Der Anaesthesist 2002;51: 351-358.
12. **Aydınlı I:** Ağrının fizyopatolojisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51(Özel Ek B):B8-B13.
13. **Aydınlı I:** Kronik ağrı ve immun sistem. TARDD 2003; 31(Ek Sayı): 25-33.
14. **Fine PG, Busch MA:** Characterization of breakthrough pain by hospice patients and their care givers. J Pain Symptom Manage 1998; 16:179-183.

15. **Portenoy RK, Hagen NA:** Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
16. **Breitbart W, Passik SD, Rosenfeld BD:** Cancer pain and AIDS –related pain: psychiatric and ethical issues. *Handbook of Pain Management*, (ed) Melzack R, Wall PD, Edinburg, Churchill Livingstone 2003 ; 689-716.
17. **Cherny N:** The management of cancer pain. *Handbook of Pain Management*, (ed) Melzack R, Wall PD, Edinburg, Churchill Livingstone 2003 ; 641-666.
18. **Bonica JJ:** Cancer pain. *The Management of Pain*, (ed) Bonica JJ, II. Edition Philadelphia, Lipponcott Williams & Wilkins 1990; 400-460.
19. **Thomas JR, Ferris FD, von Gunten CF:** Approach to the management of cancer pain. *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia*, (ed) Benzon HT, Raja SN, Molloy RE, Liu SS, Fishman SM, II. Edition, Elsevier Churchill Livingstone 2005; 525-534.
20. **Eisenberg E, Marinangeli F, Paladini A, Varrassi G:** Pain Clinical Updates, *IASP* 2005;13(5):1-4.
21. **World Health Organization:** Cancer pain relief. Geneva, WHO 1986.
22. **Hanks GW, deConno F, Cherny N:** Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-593.
23. <http://en.wikipedia.org/wiki/paracetamol> -24.november.2007
24. **Würthwein G, Koling S:** Pharmacokinetics of intravenous paracetamol in children and adolescents under major surgery. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60: 883-888.
25. **New South Wales Therapeutic Advisory Group:** IV paracetamol-where does it sit in hospital practice? *Current Opinion* October 2005; 1-8.
26. **Pettersson PH, Jakobsson J, Öwall A:** Intravenous acetaminophen reduced the use of opioids compared with oral administration after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19(3): 306-309.
27. **Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C:** Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 2005; 102 (4): 822 – 831.
28. **Hernandez–Palazon J, Tortosa JA, Martinez–Lage JF, Perez-Flores D:** Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 1473 –1476.

- 29. Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S:** Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain. Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. Italian Collaborative Group on Propacetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 293 –298.
- 30. Delbos A, Boccard E:** The morphine sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10(4): 279 –286.
- 31. Botting R. Ayoub SS:** COX 3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids* 2005; (72): 85-87.
- 32. Botting RM:** Mechanism of action of acetaminophen: is there a cyclooxygenase 3 ? *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl 5): S202-210.
- 33. Graham GG, Scott KF:** Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther* 2005;12:46-55.
- 34. Pelissier T, Allou A, Caussade F, Dubray C, Cloarec A, Lavarenne J, Eschaliere A:** Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine-3 receptors:in vivo and in vitro evidence. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 8-14.
- 35. Schug SA:** Clinical pharmacology of non-opioid and opioid analgesics. *PAIN 2005-An Updated Review*, (ed) Justins DM, Seattle, IASP Press 2005; 31-38.
- 36. Schug SA, Sidebotham DA, McGuinnety M, Thomas J, Fox L:** Acetaminophen as an adjunct to morphine by patient-controlled analgesia in the management of acute postoperative pain. *Anesth Analg* 1998; 87: 368-372.
- 37. Graham GG, Scott KF, Day RO:** Tolerability of paracetamol. *Drug Safety* 2005; 28: 227-240.
- 38. Prescott LF:** Therapeutic misadventure with paracetamol: fact or fiction. *Am J Ther* 2000; 7: 99-114.
- 39. Graham GG, Graham RI, Day RO:** Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rofecoxib and acetaminophen (paracetamol). *Curr Pharm Des* 2002; 8: 1063-1067.
- 40. Barrett BJ:** Acetaminophen and adverse chronic renal outcomes: an appraisal of the epidemiological evidence. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl.1): S14-19.
- 41. Shaheen SO, Sterne JA, Songhurst CE, Burney PG :** Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax* 2000; 55: 266-267.

- 42. Quaratino D, Romano A, Papa G, Di Fonso M, Giuffreda F, D'Ambrosio FP, Venuti A:** Long-term tolerability of nimesulide and acetaminophen in non-steroidal anti-inflammatory drug-intolerant patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 47-50.
- 43. Kvedariene V, Bencherioua AM, Messaad D, Godard P, Bousquet J, Demoly P:** The accuracy of the diagnosis of suspected paracetamol (acetaminophen) hypersensitivity: results of a single - blinded trial. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1366-1369.
- 44. Bougie D, Aster R:** Immune thrombocytopenia resulting from sensitivity to metabolites of naproxen and acetaminophen. *Blood* 2001; 97: 3846-3850.
- 45. Friis S, Nielsen GL, Mellekjaer L, McLaughlin JK, Thulstrup AM, Blot WJ, Lipworth L, Vilstrup H, Olsen JH:** Cancer risk in persons receiving prescriptions for paracetamol: a Danish cohort study. *Int J Cancer* 2002; 97: 96-101.
- 46. Cramer DW, Harlow BL, Titus- Ernstoff L, Bohlke K, Welch WR, Greenberg ER:** Over-the-counter analgesics and the risk of ovarian cancer. *Lancet* 1998; 351:104-107.
- 47. Mimos O, Incagnoli P, Josse C, Gillon M-C, Kuhlman L, Mirand A, Soilleux H, Fletcher D:** Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia* 2001; 56: 520-525.
- 48. Keskinbora K:** Opioid analjezikler. Ağrı, (ed) Erdine S, III. Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2007; 581-604.
- 49. Sweeney C, Bruera E:** Opioids. *Handbook of Pain Management*, (ed) Melzack R, Wall PD, Edinburg, Churchill Livingstone 2003; 377-396.
- 50. 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.
- 51. Yeğin A:** İntravenöz hasta kontrollü analjezi. *Postoperatif Analjezi*, (ed) Yücel A, İstanbul, Mavimer Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti. 2004; 151-158.
- 52. Yücel A:** PCA (Patient controlled analgesia – Hasta kontrollü analjezi), Ağrı, (ed) Erdine S, III. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2007;188-200.
- 53. Werawatganon T, Charuluxanun S:** Patient controlled intravenous opioid analgesia versus continuous epidural analgesia for pain after intra-abdominal surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.
- 54. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB:** Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4.

- 55. Rodrigez MJ, Contreras D, Galvez R, Castro A, Camba MA, Busqueta C, Herrera J:** Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain* 2003; 104: 103-110.
- 56. Lysakowski C, Dumont L, Pellegrini M, Clergue F, Tassonyi E:** Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001, 86(4): 523-527
- 57. Binhas M, Dcailliot F, Delclaux-Rezaiguia S, Suen P, Dumerat M, François V, Combes X, Duvaldestin P:** Comparative effect of intraoperative propacetamol versus placebo on morphine consumption after elective reduction mammoplasty under remifentanil – based anesthesia: a randomized control trial (ISRCTN71723173). *BMC Anesthesiol* 2004, 4: 1-5.
- 58. Hahn T.W, Mogensen T, Lund C, Jacobsen L. S, Hjortsoe N-C, Rasmussen N.S, Rasmussen M:** Analgesic effect of i.v. paracetamol: possible ceiling effect of paracetamol in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:138-145.
- 59. Lahtinen P, Kokki H, Hendolin H, Hakala T, Hynynen M:** Propacetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2002; 95: 813-819.
- 60. Verchere E, Grenier B, Mesli A, Siao D, Sesay M, Maurette P:** Postoperative pain management after supratentorial craniotomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2002; 14 (2): 96-101.
- 61. Stockler M, Vardy J, Pillai A, Warr D:** Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: A randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (16): 3389-3394.
- 62. Zernikow B, Smale H, Michel E, Hasan C, Jorch N, Andler C:** Paediatric cancer pain management using the WHO analgesic ladder – results of a prospective analysis from 2265 treatment days during a quality improvement study. *Eur J Pain* 2006; 10: 587-595.