



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**MALİGNİTE İLİŞKİLİ AĞRILARDA DEMOGRAFİK VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Merve Naz YILDIZ ÇANAKÇI

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2025



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**MALİGNİTE İLİŞKİLİ AĞRILARDA DEMOGRAFİK VE
KLİNİK ÖZELLİKLERİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Merve Naz YILDIZ ÇANAKÇI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nalan ÇELEBİ

ANKARA

2025

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, kariyerim için talepte bulunduğum fırsatları değerlendirmemde destekçim, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Fatma SARICAOĞLU'na,

Bilgi birikimine, mesleki pratiğine, hekimlik sanatına hayranlık duyduğum, Ağrı Bilim Dalı Başkanımız ve aynı zamanda tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nalan ÇELEBİ'ye,

Üzerimdeki emekleri ve paylaştıkları kıymetli bilgi birikimleri için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın tüm kıymetli öğretim üyelerine,

Pediatric istifalı bir hekim olarak, çocuk hastalara yeniden cesaret ile yaklaşmayı öğrendiğim, ablam, Doç. Dr. Filiz ÜZÜMCÜGİL'e,

Çalışkanlığını ve becerilerini örnek aldığım, tez sürecimdeki yardımları ve güler yüzü için ablam, Ağrı Bilim Dalı Uzmanı Dr. Tuğçe Yavuz MOLLAVELİOĞLU'na ve yine güler yüzleri ile destek olmuş tüm Ağrı Bilim Dalı personeline,

Madden ve manen birlikte kan, ter, gözyaşı döktüğüm; tez sürecimde destekçim, tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma ve çalışkan ameliyathane dahili ve harici sağlık personeline,

Mesleki motivasyonumu sevgileriye pozitif yönde güçlendiren ailemin kıymetli üyeleri Samiye ÇANAKÇI ve Dr. Ayhan ÇANAKÇI'ya; Burhan ÇANAKÇI, Gülfeşan ÇANAKÇI ve Toprak ÇANAKÇI'ya,

Tüm sevgisini ve varlığını kızlarına vakfeden, hayatıma anlam katan ailem; iyiliği öğrendiğim annem Gülay YILDIZ'a ve azmi öğrendiğim babam Mehmet YILDIZ'a,

Hayattaki en güzel duyguları onlar ile büyürken keşfettiğim, şimdi en büyük destekçilerim olan, birlikte büyümeye devam etmek istediğim kardeşlerim; Macide Sena YILDIZ ve Alperen YILDIZ'a,

Yolu el ele yürümekten ötürü mutluluk ve şükran duyduğum, hayata dair her konuda ve mesleğimde destekçim, sevgili eşim, meslektaşım, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Araştırma Görevlisi Uzm. Dr. Cem ÇANAKÇI'ya,

Ve en az zamanı ayırabildiğim ancak en kıymetli varlığım olan ailemin tüm üyelerine, içten teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Merve Naz YILDIZ ÇANAKÇI
ANKARA, 2025

ÖZET

Yıldız Çanakçı MN. Malignite İlişkili Ağrılarda Demografik ve Klinik Özelliklerin Retrospektif İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Tezi. Ankara, 2025. Bu çalışmada amacımız hastanemiz Ağrı Bilim Dalı'na malignite ilişkili ağrı şikayetleriyle başvuran olguların incelenerek; uygulanan tedavilerin, demografik ve klinik özelliklerin, ağrı durumlarının belirlenmesi ve bulguların literatürdeki diğer ağrı çalışmaları ile benzerliklerini ve farklılıklarını saptamaktır. Araştırmamıza 01.01.2022-01.01.2023 tarihleri arasında değerlendirilmiş malignite ilişkili ağrı şikayeti ile başvuran 482 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, malignite tipi, kemik ve kemik dışı organ metastazı varlığı, kemoterapi, radyoterapi ve malignite ilişkili operasyon öyküsü varlığı, ağrı tipi, başvuru anı ve ilk kontrolündeki ağrı skorları (7 yaş ve altındaki hastalar için Face, Legs, Movement, Crying, Avocative Behavioral Scale (FLACC) skoru; 7 yaş üzeri hastalar için Numeric Rating Scale (NRS) skoru), medikal tedaviler, yapılan invaziv işlemler ve ilaca bağlı tedavi kısıtlayan yan etkiler hastane bilgi işletim sisteminden kayıt edildi. Yapılan değerlendirmede başvuran hastaların %44.1'i erkek (n=213), % 55.9'u kadın (n=269) cinsiyeteydi. En sık karşılaşılan maligniteler gastrointestinal sistem kaynaklı tümörler, akciğer ve meme kanseri idi. Metastaz varlığı incelendiğinde ise (%84.6); en sık kemik metastazı (%43.8) saptandı; periton metastazı % 7.7, diğer organ metastazları %75.7 oranlarında görüldü. Malignite ilişkili ağrı tipleri açısından %73.9 oranında nosiseptif, %3.7 oranında saf nöropatik, %22.4 oranında mikst ağrı varlığı saptandı. Kemoterapi öyküsü ile nöropatik ağrı arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p<0.05$). Ağrı tedavisi açısından, 1 hastaya sadece girişimsel, 481 hastaya farmakolojik; 24 hastaya farmakolojik tedaviye ek invaziv ağrı tedavisi uygulandığı saptandı. İlk başvuruda asetaminofenin %49.2, NSAİİ grubu ilaçların %36.3, antikonvülzanların (gabapentin veya pregabalin) %18.3, antidepresanların %9.8, topikal kapsaisin %1 oranında önerildiği görüldü. Kontrol başvuruda ise asetaminofen %38.8, NSAİİ %37.6, antikonvülzan %19.9, antidepresan grubu %10.6 oranlarında tespit edildi. Başvuru anında %73.7 oranında zayıf opioidlerin ve %25.3 oranında güçlü opioidlerin önerildiği; kontrolde zayıf opioidlerin %63.5, güçlü opioidlerin %40.5 oranında hastaya önerildiği saptandı. Kontrolde zayıf opioid kullanımı devam eden hastaların oranı %78.3 (n=278), güçlü opioid kullanımı devam eden hastaların oranı %88.5 (n=108) ile oldukça yüksek izlendi. NSAİİ, antikonvülzan ve antidepresan adjuvan ilaçlar için başvuruda ve kontrolde tedavide önerilme durumları açısından istatistiksel anlamlı bir fark izlenmedi. Deksmetomidin, ketamin ve lidokainin dahil edildiği sürekli intravenöz infüzyon tedavisi grubunun, ilk başvuruda 4 hastaya, kontrolde 6 hastaya verildiği ve 3 hastanın hem başvuruda hem kontrolde bu tedaviyi aldığı saptandı. Farmakolojik tedaviyi kısıtlayan yan etkiler %5.2 oranında saptandı. Ağrı skorları NRS ile değerlendirilen hastalarda ağrı skorları incelendiğinde; başvuru anında (4.77 ± 2.48) ve kontroldeki (4.23 ± 2.58) ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0.05$). Metastazı olan bireylerde başvuru anından (4.86 ± 2.4) kontrole (4.29 ± 2.54) ağrı skorlarında anlamlı bir azalma saptandı ($p<0.05$). Fakat kontrol muayenesinde kemik metastazı olanların (4.52 ± 2.58), olmayanlara göre (4 ± 2.56) ağrılarının daha fazla olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Periton metastazı olan hastalarda kontrolde tüm bu hastalardan farklı olarak ağrı skorlarında azalma yoktu ($p>0.05$). Cinsiyetler arasında ağrı skorları açısından anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Sonuç olarak çalışmamızda malignite kaynaklı ağrıda medikal tedavi ile ağrı palyasyonunun etkin şekilde yapılabildiği görülmüştür. Girişimsel işlemlere etkin bir ağrı yönetimi ile daha az oranda ihtiyaç duyulacağı ve ileri bir merkez olarak gerçekleştirdiğimiz çalışmanın malignite ilişkili ağrı yönetiminde literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Malignite ilişkili ağrı, nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı, farmakolojik tedavi

ABSTRACT

Yıldız Çanakçı MN. Retrospective Evaluation of Demographic and Clinical Features in Malignancy-Related Pain. Hacettepe University, Thesis in Anesthesiology and Reanimation, Ankara, 2025. Our aim in this study is to evaluate the cases that applied to our hospital's Pain Department with malignancy-related pain complaints; determine the treatments applied, demographic and clinical characteristics, pain conditions and the similarities and differences of the findings with other pain studies in the literature. Patients who presented with malignancy-related pain complaints, evaluated between 01.01.2022 and 01.01.2023, were included in our study (n=482). Patients' gender, age, type of malignancy, presence of bone and non-bone organ metastases, presence of chemotherapy, radiotherapy and malignancy-related surgery history, pain type, pain scores at the time of admission and at the first follow-up (Face, Legs, Movement, Movement, Crying, Avocative Behavioral Scale (FLACC) score for patients aged 7 and under; Numeric Rating Scale (NRS) score for patients over 7 years of age), medical treatments, invasive procedures performed, and drug-related treatment-limiting side effects were recorded from the hospital system. According to the analyses, 44.1% of the admitted patients were male (n=213) and 55.9% were female (n=269). The most common malignancies were tumors originating from the gastrointestinal tract, lung and breast cancer. Presence of metastasis was examined (84.6%); bone metastasis was most frequently detected (43.8%); peritoneal metastases were seen in 7.7% and other organ metastases were seen in 75.7%. In terms of malignancy-related pain types, 73.9% were found to be nociceptive, 3.7% pure neuropathic, and 22.4% mixed pain. A significant relationship was detected between chemotherapy history and neuropathic pain ($p<0.05$). In terms of pain management, 1 patient was treated only interventionally, 481 patients were treated pharmacologically; 24 patients received invasive pain treatment in addition to pharmacological treatment. At the first examination, it was observed that acetaminophen was recommended in 49.2%, NSAIDs in 36.3%, anticonvulsants (gabapentin or pregabalin) in 18.3%, antidepressants in 9.8%, and topical capsaicin in 1%. In the control visit, acetaminophen was detected at 38.8%, NSAID at 37.6%, anticonvulsant at 19.9%, and antidepressant group at 10.6%. At the first examination, weak opioids were recommended in 73.7% and strong opioids in 25.3%; at follow-up, it was determined that weak opioids were recommended to 63.5% of the patients and strong opioids to 40.5%. At follow-up, the rate of patients continuing to use weak opioids was 78.3% (n=278), and the rate of patients continuing to use strong opioids was 88.5% (n=108). No statistically significant difference was observed in terms of whether NSAIDs, anticonvulsant and antidepressant adjuvant drugs were recommended for treatment at admission and at follow-up. It was determined that the continuous intravenous infusion therapy group (dexmedetomidine, ketamine, lidocaine) was given to 4 patients at first admission and 6 patients at follow-up; 3 patients received this treatment both at admission and at follow-up. Side effects that limited pharmacological treatment were detected in 5.2%. Patients whose pain scores were evaluated with NRS were examined; a statistically significant decrease was detected between pain scores at admission (4.77 ± 2.48) and control (4.23 ± 2.58) ($p<0.05$). A significant decrease in pain scores was detected in individuals with metastasis from the time of admission (4.86 ± 2.4) to the control (4.29 ± 2.54) ($p<0.05$). However, during the control examination, it was determined that those with bone metastases (4.52 ± 2.58) had more pain than those without (4 ± 2.56) ($p<0.05$). There was no decrease in pain scores at follow-up in patients with peritoneal metastases ($p>0.05$). There was no significant difference in pain scores between genders ($p>0.05$). As a result, our study showed that pain palliation can be effectively performed with medical treatment in malignancy-related pain. We believe that interventional procedures will be needed less frequently with effective pain management and that our study as an advanced center will contribute to the literature on malignancy-related pain management.

Keywords: Malignancy-related pain, nociceptive pain, neuropathic pain, pharmacological treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ağrının Tanımı	2
2.2. Ağrının Sınıflandırılması	2
2.2.1. Anatomik Sınıflandırma	2
2.2.2. Etiyolojik Sınıflandırma	3
2.2.3. Ağrı Şiddetine Göre Sınıflandırma	3
2.2.4. Ağrı Süresine Göre Sınıflandırma	5
2.2.5. Patofizyolojik Sınıflandırma	5
2.2.6. Klinik Olarak Sınıflandırma	8
2.3. Kronik Ağrı	8
2.4. Malignite İlişkili Ağrı	8
2.4.1. Malignite İlişkili Ağrının Patofizyolojisi	9
2.5. Malignite İlişkili Ağrıda Tedavi Modaliteleri	11
2.5.1. Farmakolojik Tedaviler	11
2.5.2. Nonfarmakolojik Tedaviler	16
2.5.3. Cerrahi Tedaviler	17
3. MATERYAL-METOD	18
3.1. Çalışma Planı	18
3.2. Verilerin Toplanması	18
3.3. İstatistiksel Analiz	22
3.3.1. Örneklem Genişliği	23
4. BULGULAR	24

4.1. 0-7 Yaş İçin Bulgular	26
4.2. 7 Yaş Üzeri İçin Bulgular	27
4.3. Tüm Yaş Grupları İçin Bulgular	31
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	53



SİMGELER VE KISALTMALAR

COX-II	: Siklooksijenaz II
DM	: Diabetes Mellitus
DN4	: Douleur Neuropathique 4
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ESP	: Erector Spinae Plane
FLACC	: Face, Legs, Movement, Crying, Avocative Behavioral Scale
GON	: Greater Occipital Nerve
IASP	: International Association for the Study of Pain
JCI	: Joint Commission International
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
NET	: Nöroendokrin Tümör
NIPC	: National Institute of Pain Control
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NRS	: Numeric Rating Scale
NSAİİ	: Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaç
PCA	: Patient Controlled Analgesia
SHK	: Skuamöz Hücreli Karsinom
SNRİ	: Serotonin- Norepinefrin Reuptake İnhibitörleri
SSRİ	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
TSA	: Trisiklik Antidepresanlar
VAS	: Visual Analog Scale
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. NRS Skorlama Sistemi ¹²	5
2.2. Kliniğimizde kullanılmakta olan DN4 anketi formu	7
2.3. Dünya Sağlık Örgütü'nün kanser ağrısı tedavisi için önerdiği analjezik basamak tedavi modeli ²⁶	11
2.4. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği analjezik basamak modelinin revize edilmiş versiyonu. Farklı olarak girişimsel tedavileri içermekte ve tedavi yanıtına göre iki yönlü seyretmekte ²⁶	12
4.1. Akış Diyagramı	25
4.2. Malignite tipi ve ağrı skorları arasındaki ilişki (>7 yaş)	31
4.3. Kemik metastazı ve cinsiyet ilişkisi	32
4.4. Kemoterapi öyküsü ve cinsiyet ilişkisi	35
4.5. Operasyon öyküsü ve cinsiyet ilişkisi	36

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. FLACC Skorlama Sistemi ¹¹	4
3.1. Hastaların malignite tanılarına göre gruplandırılması	20
3.2. Hastaların ağrı tiplerine göre gruplandırılması	22
3.3. Hastaların ağrı şikayetlerine yönelik önerilmiş olan farmakolojik tedavilerin gruplandırılması	22
4.1. Cinsiyetler ve yaş dağılımları	24
4.2. 0-7 yaş aralığındaki hastaların cinsiyete göre ağrı skorlarının karşılaştırılması	26
4.3. 0-7 yaş aralığındaki hastaların başvuru ve kontrol ağrı skorları	26
4.4. 0-7 yaş aralığındaki hastaların malignite tipine göre cinsiyet dağılımı	27
4.5. Ağrı skorlarının zamana göre değişimi (>7 yaş)	27
4.6. Ağrı skorlarının cinsiyete ve zamana göre değişimi (>7 yaş)	28
4.7. Malignite tipi ve ağrı skorları arasındaki ilişki (>7 yaş)	29
4.8. Metastaz durumu, yeri ve ağrı skorları arasındaki ilişki (>7 yaş)	30
4.9. Malignite tipi ve metastaz yerleri ile ilişkili cinsiyet dağılımı	32
4.10. Akciğer maligniteleri alt tipleri dağılımı	33
4.11. Santral Sinir Sistemi malignite tipleri dağılımı	33
4.12. Ağrı tipleri ile ilişkili cinsiyet dağılımı	34
4.13. Malignite ilişkili kemoterapi, radyoterapi, operasyon tedavi öyküleri ilişkili cinsiyet dağılımı	34
4.14. İlk başvuru ve kontrolde farmakolojik tedavilere, invaziv tedavilere ve yan etkiye göre cinsiyet dağılımı	37
4.15. Farklı malignitelerde uygulanan invaziv tedavilerin dağılımı	40
4.16. Asetaminofenin başvuru ve kontrolde tedavide önerilme durumu	41
4.17. Zayıf opioid grubu ilaçların başvuru ve kontrolde, tedavide önerilme durumları	41
4.18. Güçlü opioid grubu ilaçların başvuru ve kontrolde, tedavide önerilme durumları	42
4.19. Kemoterapi ve nöropatik ağrı ilişkisi	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Malignite ilişkili ağrı, günümüzde maligniteye yönelik tedavi yöntemleri ve yaşam süresinin uzaması nedeniyle, sık karşılaşılan bir problemdir. Dünya genelinde, küratif tedavi sonrasında hastaların üçte birinden fazlasında, antikanser tedavi sırasında hastaların yarısından fazlasında ve ilerlemiş, metastatik veya terminal kanserli hastaların üçte ikisinden fazlasında ağrı söz konusudur¹. Kansere bağlı ağrının nedenleri arasında tümörün kendisi veya kemikleri, iç organları veya sinirleri iltihaplandırarak veya aşındırarak metastazları veya kanser tedavilerinin (ameliyat, kemoterapi ve radyasyon) neden olduğu doku veya sinir hasarına bağlı ağrı yer alır². Patofizyolojisi malign hücreler, merkezi ve periferik sinir sistemi ve immün sistem arasındaki kompleks etkileşimler nedeniyle oldukça karmaşıktır³.

Malignite ilişkili ağrı hastaların yaşam kalitesi düşürmektedir. Kansere yönelik yapılan tanı ve tedavi amaçlı müdahaleler de ağrı kaynağı olabilmektedir. Ağrının fiziksel ve psikososyal etkileri nedeniyle de malignite ilişkili ağrı tedavisi çok yönlü şekilde değerlendirilmelidir. Ağrı yönetiminde multimodal aneljezi ile etkin bir tedavi sağlamak mümkün olabilmektedir.

Ülkemizde ve Dünya’da ağrı yönetiminde önemli bir yeri olan Algoloji Bilim Dalı kanser hastalarında ağrı tedavisinde farmakolojik ve girişimsel tedaviler uygulamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, tersiyer bir onkoloji merkezi olan hastanemizde, Ağrı Bilim Dalı olarak, malignite ilişkili ağrı şikayeti ile değerlendirdiğimiz olguların geriye dönük 1 yıllık süre ile incelenmesidir. Uyguladığımız farmakolojik ve girişimsel tedavilerin saptanmasıdır. Hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi ve farmakolojik tedaviyi kısıtlayan yan etki oranının belirlenmesidir. Ayrıca demografik ve klinik özelliklerin ülkemizde ve Dünya’da yapılmış olan diğer ağrı çalışmaları ile benzerliklerini ve farklılıklarını tespit ederek, literatüre tecrübelerimiz ile katkıda bulunabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı evrensel bir deneyimdir ve sağlık hizmeti taleplerinin ilk nedeni olmaya devam etmektedir⁴. International Association for the Study of Pain (IASP) ağrıyı; ‘Gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya bu tür bir hasarla tanımlanan, hoş olmayan duyu ve duygusal deneyim’ olarak 1979'da Taksonomi Alt Komitesi önerisi doğrultusunda tanımlamıştır⁵. Joint Commission International'a (JCI) göre Margo McCaffrey'in ağrı tanımı, klinik uygulamada hasta tedavisi için altın standarttır. McCaffrey acıyı, "Deneyimleyen kişinin tariflediği, var olduğunu söylediği anda olan şey" olarak tanımlar⁴. Nihayetinde ağrı, halk sağlığı üzerinde büyük etkileri gözlenen, çok önemli bir birinci basamak sağlık sorunudur⁶.

2018 yılında IASP 14 üyeli, çok uluslu, ağrıyla ilgili temel ve klinik bilimlerde geniş uzmanlığa sahip bireylerden oluşan bir ekip oluşturarak, yaklaşık 2 yıllık bir sürenin ardından; ‘Gerçek veya potansiyel duyu hasarıyla ilişkili veya ilişkili olan durumlara benzer şekilde, hoş olmayan duyu ve duygusal deneyim’ olarak ağrı tanımında revizyon önermiştir⁵.

2.2. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı değerlendirme sürecinin başlangıç aşamasında, klinik karar verme sürecinde, ağrı sınıflandırma sistemlerinin önemini farkındalığıyla birlikte doğru anlaşılması, ağrı deneyimleyen her hastaya uygun tedavinin sağlanabilmesi açısından hayati öneme sahiptir⁴.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre anatomik, etiyolojik, süreye göre ve patofizyolojik sınıflandırma sistemleri en sık kullanılanlardır⁷. Ağrının klinik değerlendirmesi, ağrının hissedildiği vücut bölgesi, ağrının karakteri, şiddeti, sıklığı, süresi, ağırlaştırıcı ve hafifletici faktörler, ilişkili sıkıntı veya işlev bozukluğu gibi zamanla değişebilen özellikleri içerir³.

2.2.1. Anatomik Sınıflandırma

Ağrının deneyimlendiği spesifik vücut bölgesine göre yapılan bu sınıflandırma, uygulanabilir olduğu durumlarda, çoğunlukla ilk kullanılan seçenektir⁴.

2.2.2. Etiyolojik Sınıflandırma

Nedene yönelik yapılan sınıflandırmadır. Malign/malign olmayan şeklinde sınıflara ayrılabilir⁴.

2.2.3. Ağrı Şiddetine Göre Sınıflandırma

Görsel, nümerik ve diğer türde tanımlayıcı skalalar yardımıyla yapılan şiddet değerlendirmesine göre yapılan sınıflandırma türüdür. Hastanın ağrısına ilişkin ölçümler güvenilir olmalı, şiddetini doğru bir şekilde yansıtmalıdır; tercih edilen yaklaşım, ağrı şiddetini kişinin kendi bildirimidir⁸. Ulusal Ağrı Kontrol Enstitüsü (National Institute of Pain Control; NIPC) Wong-Baker Yüz Ağrı Ölçeği, 0 ila 10 Sayısal Ağrı Derecelendirme Ölçeği, Sözel Ağrı Şiddeti Ölçeği, Nöropatik Ağrı Ölçeği, Tanımlayıcı Diferansiyel Ölçeği ve Görsel Analog Ölçeği'ni tanımaktadır⁴. Görsel analog ölçek (Visual Analog Scale-VAS) yaygın bir yöntemdir; ağrının olmadığı nokta ve en kötü ağrının olduğu noktanın arasında 100 mm mesafe olan bir ölçektir, uygulanması kolaydır, büyük çocuk ve erişkin hasta gruplarında uygulanabilir.

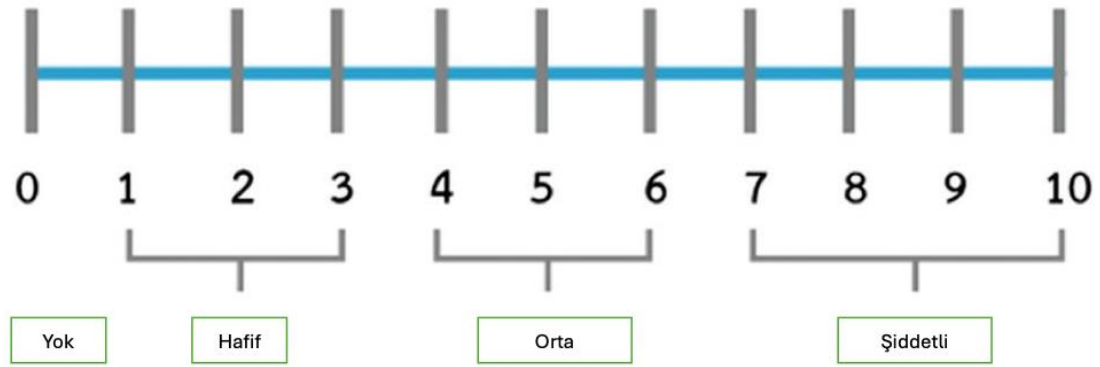
Yüz ifadesi çizimleri pediatrik popülasyonda ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde popüler bir yöntemdir. Yüz ölçekleri, ağrı yoğunluğunun bir spektrumunu göstermek için bir dizi yüz ifadesini kullanır. Çok sayıda yüze dayalı derecelendirme ölçeği mevcuttur. Wong-Baker FACES Ölçeği (WBS), ağrı değerlendirmesi için birçok pediatrik ortamda gösterilen çeşitli yüz ölçeklerinden biridir⁸.

FLACC Skor Sistemi (Face, Legs, Movement, Crying, Avocative Behavioral Scale); çocuk hastalarda makul bir ağrı değerlendirme ölçeği olarak görülmüştür; 0-2 arasında puan verilen 5 kategori içermektedir⁹.

Sayısal Derecelendirme Ölçeği (Numeric Rating Scale- NRS) 0 (ağrı yok) ila 10 (en şiddetli ağrı) arasında ağrıyı derecelendiren, kullanımı açısından kolaylık sağlayan sayısal bir ölçektir¹⁰.

Tablo 2.1. FLACC Skorlama Sistemi¹¹

Kategoriler	0	1	2
Yüz	Özel bir ifade yok ya da gülümsüyor	Ara sıra yüz buruşturma veya kaşlarını çatma, içine kapanma, ilgisizlik	Sık sık kaşlarını çatma, çene sıkma, titreyen çene
Bacaklar	Normal pozisyon ya da gevşemiş	Huzursuz, gergin	Tekme atma veya bacakları yukarı çekme
Aktivite	Sessizce yatıyor, normal pozisyon, kolaylıkla hareket ediyor	Kıvranan, ileri geri hareket eden, gergin	Kavisli, sert veya sarsıntılı
Ağlama	Ağlamıyor (Uyanık veya uyur halde)	İnlemeler veya sızlanmalar, ara sıra şikayet	Sürekli ağlama, çığlık atma veya hıçkırma; sık şikayet etme
Avutulabilirlik	Hoşnut, rahat	Ara sıra dokunarak, kucaklaşarak veya onunla konuşularak güvence altına alınır; dikkati dağılıbilir	Teselli etmek veya rahatlatmak zor



Şekil 2.1. NRS Skoring Sistemi¹²

2.2.4. Ağrı Süresine Göre Sınıflandırma

Hastanın ağrıyı deneyimlediği süreye göre yapılan sınıflandırmadır, temel olarak akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır⁴. Kronik ağrı tanım gereği en az 3 ay sürmesi gereken ağrıdır; akut ağrı ise daha çok travma gibi akut gelişen medikal durumlar ile ilgilidir¹³.

2.2.5. Patofizyolojik Sınıflandırma

Vücutta ağrıyla sonuçlanan hasarın patofizyolojik mekanizmasına dayanmaktadır. Nosiseptif ve nöropatik olmak üzere temel iki kategoriye ayrılabilir⁴.

Nosiseptif Ağrı

Nosiseptif ağrı, yüzeysel yapılarda veya iç organlarda bulunan nosiseptörlerdeki uyarılardan kaynaklanır. Somatik ve visseral ağrı olarak sınıflandırılabilir³.

Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı, sinir sistemi lezyonu veya hastalığının neden olduğu karmaşık bir durumdur. Sinir sistemi hasarını takip eden ağrı; sinir hasarına bağlı ağrı, nevralji, deafferentasyon ağrısı, nörojenik ağrı ve merkezi ağrı gibi farklı başlıklar altında bilinmektedir; ancak çoğu durumda, artık IASP tarafından da kabul edilen nöropatik ağrı terimi, varsayılan herhangi bir mekanizmadan veya lezyonun belirli bir anatomik konumundan kaçınmak için kullanılmaktadır. Nöropatik ağrının devam eden yanma veya batma ağrısı, paroksizmal ağrı veya soğuk veya dokunmayla uyarılan allodini

gibi farklı belirtileri vardır. Şikayet çoğunlukla devam eden veya aralıklı spontan ağrıdır. Patofizyoloji de benzer şekilde değişir ve hasar görmüş veya bitişiğindeki sinirlerde, DRG'de veya merkezi yollarda ektopik aktiviteyi, periferik ve merkezi duyarlılığı ve bir dizi moleküler mekanizmayı içerir. Herhangi bir ağrı tanımı geçerli olsa da sıklıkla yanma, batma, iğnelenme, sıkışma veya donma tarzında ağrı olarak tanımlanır¹⁴.

Nöropatik ağrı değerlendirmesinde kullanılan araçlardan biri Douleur Neuropathique en 4'tür (DN4). Klinik popülasyonda nöropatik ağrıyı taramak için geliştirilmiş birtakım sorular içerir¹⁵.

Sinir sistemindeki lezyonunun bir sonucu olarak dizestezi ve parestezi gibi ağrısız anormal duyular ortaya çıkabilir. Tedavisi zor olan nöropatik ağrı, henüz karşılanamayan büyük bir tıbbi ihtiyacı temsil etmektedir.



Bu anket hastanızın yakındığı ağrının nöropatik ağrı olup olmadığının anlaşılmasında size yardımcı olmak için tasarlanmıştır ve yaklaşık 1 dakikanızı alacaktır.

Lütfen bu anketi aşağıdaki 4 sorunun her maddesi için bir cevap işaretleyerek doldurunuz.

Hasta ile Görüşme

■ Ağrı, aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi?

Yanma Evet Hayır

Ağrılı soğuk hissi Evet Hayır

Elektrik çarpması Evet Hayır

■ Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili mi?

Karıncalanma Evet Hayır

İğnelenme Evet Hayır

Hissizlik Evet Hayır

Kaşınma Evet Hayır

Hastanın Muayenesi

■ Ağrı, fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden; bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?

Dokunma hipoestezisi Evet Hayır

İğne hipoestezisi Evet Hayır

■ Ağrılı bölgede, ağrıya neden olabiliyor ya da artırabiliyor mu?

Fırçalama Evet Hayır

Hastanın Puanı

Puanı : _____/10

■ Sonuç: "Evet" işaretlerinizin toplamı 4 ve üzerinde ise hastanızın yakındığı ağrının nöropatik ağrı olma olasılığı çok yüksektir.

Referanslar: 1.Unal-CevikI., Sarioglu-Ay S., Evcik D. AComparison of the DN4 and LANSS Questionnaires in the assesment of Neuropathic pain: Validity and Relability of the Turkish Version of DN4. The Journal of Pain, Vol 11, No 11; 2010:1129-1135

Şekil 2.2. Kliniğimizde kullanılmakta olan DN4 anketi formu

2.2.6. Klinik Olarak Sınıflandırma

2.3. Kronik Ağrı

Kronik ağrı tanımı, Dünya Sağlık Örgütü'nün ICD-11 için gerektirdiği "içerik modelleri" formatına dönüştürülmüş ve "ICD-11'in temel katmanı" olarak adlandırılan yere gidilmiştir. Temel katman, ICD-11'de temsil edilen, sürekli olarak güncellenen ve genişletilen ve her birine benzersiz bir tanımlayıcının atandığı tüm varlıklar kümesidir. Kronik ağrı, kronik ağrı durumlarının klinik açıdan en sık görülen gruplarını oluşturan diğer 7 kodun "ana kodudur"; (1) kronik birincil ağrı; (2) kronik kansere bağlı ağrı; (3) kronik cerrahi sonrası veya travma sonrası ağrı; (4) kronik nöropatik ağrı; (5) kronik ikincil baş ağrısı veya orofasiyal ağrı; (6) kronik ikincil iç organ ağrısı; ve (7) kronik sekonder kas-iskelet sistemi ağrısı¹⁶.

2.4. Malignite İlişkili Ağrı

"Kanser ağrısı" terimi sıklıkla yetersiz bir şekilde tanımlanır ve kanser hastasındaki ağrı veya kanserden kurtulan kişinin ağrısıyla eş anlamlı değildir. Kansere bağlı ağrının nedenleri arasında tümörün kendisi veya kemikleri, iç organları veya sinirleri iltihaplandıran veya aşındıran metastazları veya kanser tedavilerinin (ameliyat, kemoterapi ve radyasyon) neden olduğu doku veya sinir hasarına bağlı ağrı yer alır². Patofizyolojisi malign hücreler, merkezi ve periferik sinir sistemi ve immün sistem arasındaki kompleks etkileşimler nedeniyle oldukça karmaşıktır³.

Kronik kanser ağrısı, kanserin ve tedavisinin yaygın ve kalıcı bir sonucudur¹⁷. Kansere bağlı ağrının yaşam kalitesi üzerinde ciddi bir etkisi vardır ve fiziksel, psikolojik ve sosyal tepkilerle ilişkilidir. İlaçların, ameliyatların, radyoterapi uygulamalarının ve tekrarlanan küçük ağrılı müdahalelerin yan etkileri de ağrıya neden olur ve ağrının birçok faktöre bağlı olarak gelişmesi multimodal analjeziyi gerekli kılmaktadır¹⁸.

Kanser tanısı alan hastalar çoğunlukla yaşlıdır ve kanser dışı yandaş hastalıkları da bulunabilir².

Komorbid kronik hastalıklar kanser hastalarını, popülasyonun yaşı ilerledikçe, artan sıklıkta etkilemektedir. Yetersiz hizmet alan popülasyonları negatif yönde, orantısız şekilde etkiler. Birçok komorbidite gecikmiş kanser tanısıyla ilişkilidir.

Kanser teşhisi, tümör biyolojisi, metastaz ve tedavi seçimi gibi durumlar da komorbid durumların varlığından etkilenmektedir¹⁹.

Obeng-Kusi ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada; Amerika Birleşik Devletleri'nde kanser öyküsü olan erişkin hastaları incelemişler ve çeşitli komorbid durumların prevalansını araştırmışlardır. Hipertansiyon (%88,3), hiperkolesterolemi (%49.5) ve artrit (%48.0) en yaygın; amfizem (%4.1), anjina (%4) ve kronik bronşit (%3.1) ise en az yaygın olan durumlar olarak tespit edilmiştir. Kardiyometabolik komorbiditeler en sık meme (%18.5) ve prostat (%17.7) kanserli hastalarda görülürken en az akciğer kanseri (%3.5) olan hastalarda tespit edilmiştir. Aynı çalışmada kanser öyküsü olan hastalarda en az bir komorbid durum prevalansının yüksek olduğunu bildirmişlerdir²⁰.

Dünya çapında ikinci sırada ölüm nedeni olarak kabul edilen kanser hastalığının etiolojisinde, genetik ve yaşam tarzı faktörleri de önemli rol oynamaktadır²¹. Tüm bu durumlar ele alındıklarında, kanser hastası ayrıntılı bir anamnez ile bir bütün olarak değerlendirilmelidir.

2.4.1. Malignite İlişkili Ağrının Patofizyolojisi

Nosiseptif Ağrı

Somatik kanser ağrısı malign hücrelerin cilt, bağ doku, kemik ve eklemler gibi dokuları invaze etmesinden kaynaklanır. Tipik olarak iyi lokalize edilir ve tanımlanır³.

Somatik ağrı yüzeysel ve derin ağrı olarak sınıflandırılabilir. Cilt malignitelerindeki kutanöz ağrı yüzeysel ağrıya örnektir; malign hücrelerin kemik iliği infiltrasyonu ise derin ağrıya örnek verilebilir²². Patofizyolojisinde yer alan bazı mekanizmalar malign dokudan kaynaklanan sitokinler, tümör nekrotizan faktör (TNF) salınımına neden olan nosiseptör kaynaklı mediatörler, doku hasarı ile tetiklenen proteolitik aktivitenin sebep olduğu sensitizasyon ve hiperaljezidir. Somatik kanser ağrısına diğer örnekler; radyasyon veya kemoterapiden kaynaklanan mukozit, postoperatif insizyon ağrısı veya doku hasarının sonucu olarak gelişen kas spazmı ağrısı olarak verilebilir³.

Visseral Ağrı; iyi lokalize edilemeyen ve yaygın hissedilen, organın şişmesi, sıkışması ve inflamasyonu sonucu hissedilen ağrıdır³. Bu tür ağrının oluşumunda

birtakım mekanizmalar; tümör invazyonu veya vasküler yatakta kompresyon sonucu oluşan iskemi, lümenli visseral yapıların duvarlarında distansiyon ve kontraksiyon, solid visseral organ kapsüllerinde gerilme, mezenterde vasküler yapılarda ve ligamanlarda kompresyon ya da traksiyon, tümör infiltrasyonu nedeniyle salınan inflamatuvar mediatörler, serozal ve mukozal yüzeylerde gerilme, visseral yapıları innerve eden nöral dokuda kompresyondur²³.

Malignite ilişkili ağrıda, iç organ ağrısına bir örnek, akciğer kanserine sekonder plevral efüzyondan kaynaklanan plöretik göğüs ağrısı gibi kanser hücrelerinin veya metastazın dokuya sızmasından kaynaklanan ağrıdır. Visseral ağrı aynı zamanda vücudun diğer bölgelerine de 'yansıyan ağrı' haline dönüşebilir. Bu, nosiseptif ve nöropatik ağrının karışık bir şeklidir; burada nosiseptif ağrı lokasyonunun yorumlanması, nöral duyu ve dokunma bağlantılarının konverjansı nedeniyle karıştırılır³.

Nöropatik Ağrı

Nöropatik kanser ağrısına, kanserin kendisinin neden olduğu sinir hasarı veya kemoterapi, radyoterapi ve ameliyat da dahil tedaviler neden olur. Prevalansın %40 kadar yüksek oranda olduğu bildirilmektedir. Etiyoloji açısından incelendiğinde malign neoplazinin doğrudan siniri invazyonu veya sinire uyguladığı bası, nöral toksisite, kemoterapi ve radyoterapi gibi nedenler yer alır. Pleksopati, radikülopati ve periferik nöropatiler gibi bazı kategorilere ayrılabilir. Klinik olarak, hipersensitivite semptomları (yanma, karıncalanma, elektriklelenme) ve hiposensitivite semptomları (uyuşukluk, kas zayıflığı) ile prezente olabilmesi nedeniyle nosiseptif ağrıdan farklıdır.

Primer nedenin iyileşmesinden sonra ağrı açısından iyileşme birkaç aydan yıla kadar sürer²⁴.

2.5. Malignite İlişkili Ağrıda Tedavi Modaliteleri

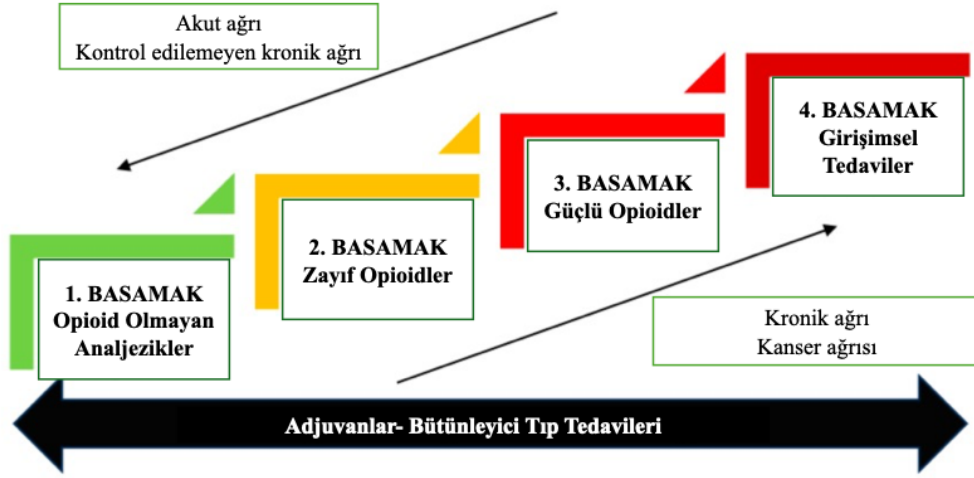
2.5.1. Farmakolojik Tedaviler

Basamak Tedavi Modeli

Kanser ağrısı tedavisinde yaygın olarak kabul edilen ilke DSÖ'nün 'Analjezik Merdiven Tedavisi' dir. İlk basamakta parasetamol gibi opioid olmayan ya da non-steroidal antiinflatuvar (NSAİİ) ilaçların tek başlarına ya da başka bir ilaç ile kombine edilerek kullanılmaları yer almaktadır. Ağrı kontrol edilemez ise ikinci basamağa geçilir ve ilk basamağa ek olarak zayıf-orta etkili bir opioid tedaviye eklenir. Ağrı sebat ederse üçüncü basamağa geçilerek zayıf opioid, güçlü bir opioide değiştirilir ve ağrı durumuna göre doz titrasyonu sağlanır. Bilinmesi gereken nokta ise merdivenin herhangi bir basamağından tedaviye başlanabileceğidir²⁵.



Şekil 2.3. Dünya Sağlık Örgütü'nün kanser ağrısı tedavisi için önerdiği analjezik basamak tedavi modeli²⁶



Şekil 2.4. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği analjezik basamak modelinin revize edilmiş versiyonu. Farklı olarak girişimsel tedavileri içermekte ve tedavi yanıtına göre iki yönlü seyretmekte²⁶

Parasetamol

DSÖ'nün basamak modelinde ilk ajan olan parasetamol, kanser ağrısında küçümsenmiş bir ilaçtır ancak hafif düzeyde kanser ağrısında etkilidir; orta şiddetteki ağrı durumunda da zayıf veya güçlü opioidler ile kombine edilebilmektedir. Oral uygulamadan sonra hızla emilir, parenteral formu da mevcuttur²⁷. Adjuvan ilaçların opioidlerden farklı etki mekanizmalarına sahip olmaları, opioidler ile birlikte kullanıldığında olası additif veya sinerjistik etki, adjuvan tedavinin dayanağıdır; bu nedenle hem malignite ilişkili ağrı tedavisi ilerlemekte hem de günlük total opioid dozu azaltılmaktadır²⁸. Halihazırda güçlü bir opioid ile tedavi edilen, orta-şiddetli kanser ağrısı olan hastaların herhangi bir ek fayda elde etmesi pek olası değildir²⁹. Cochrane sistematik incelemesi ise, parasetamolün tek başına veya opioidlerle kombinasyon halinde kullanılmasının kanser ağrısının tedavisinde herhangi bir fayda sağladığına dair kanıt bulunmadığını belirtmiştir³⁰.

Non-steroidal Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

NSAİİ grubu ilaçlar akut ve kronik ağrı ve inflamasyon durumlarında antiinflamatuar, antipiretik ve analjezik etki sağlamak amacıyla kullanılmaktadır.

NSAİİ grubu ilaçlar DSÖ analjezik merdiveninde parasetamol ile birlikte ilk adım olarak kullanılmaktadır. Daha şiddetli ağrı varlığında opioidlerle kombine edilebilmektedir. Geleneksel olarak kemik ağrıları için kullanılırlar. Yan etkiler açısından değerlendirildiklerinde gastroenterolojik (reflü, gastrit ve ülser), böbrek yetmezliği, astım alevlenmesi, kardiyovasküler sorunlar ve kanama yatkınlığına neden olabilmektedir.

Farklı NSAİİ grubu ilaçlar farklı yan etkilere sahiptir, bu nedenle ilaç değiştirmek bazen yararlı olabilir. NSAİİ kullanımına ilişkin NICE yönergeleri, kanser ağrısı olan çoğu hastanın rutin gastroenterolojik korumanın gerektirdiğini belirtmektedir. Genel olarak siklooksijenaz II (COX-II) inhibitörlerinin bazı yan etkilerinin görülme sıklığı daha düşük olmasına rağmen, kardiyovasküler riskler nedeniyle rofekoksib kullanımdan kaldırılmıştır ve aynı sınıftaki diğer ilaçlar kullanımda iken dikkat gerektirmektedir²⁷. Cochrane’de yayımlanan bir sistematik derleme ise, üç basamaklı DSÖ’nün kanser ağrısı tedavi şemasının üç basamağı için NSAİİ grubu ilaçların tek başına veya opioidlerle kombinasyon halinde kullanımını destekleyen veya çürüten yüksek kaliteli kanıt olmadığını; orta-şiddetli kanser ağrısı olan bazı kişilerin bir veya iki hafta içinde önemli düzeyde fayda elde edebildiğine dair çok düşük kalitede kanıt olduğunu bildirmiştir³¹.

Opioidler

Opioidler orta ila şiddetli kanser ağrısı tedavisinin temel dayanağı durumundadır. Doğru kullanımları, potansiyel zararları dikkate alındığında, ağrının yeterli tedavisi açısından çok önemlidir. Opiod tedavisinde temel dayanak noktası, DSÖ’nün 1986 yılında bildirmiş olduğu üç basamaklı tedavi modelidir²⁶. Malignitelerde ağrı, sıklıkla opioidlerin tek başına veya adjuvan tedavilerle birlikte kullanımını gerektiren çeşitli ağrı sendromları grubunu kapsar.

Opioid tedavisinin beklenen süresi değişkendir. Tüm opioidler için, kötüye kullanım riski mevcuttur; bu açıdan yüksek risk öngörülen hastaların, ağrı veya palyatif bakım uzmanlarına sevk edilmesi de dahil olmak üzere, daha iyi izlenmeleri gerekmektedir.³²

Hafif-orta şiddette ağrısı olan, ağrısı peroral parasetamol veya NSAİİ ile yeterince kontrol edilemeyen hastalar için peroral ikinci basamak opioidin (örneğin,

kodein veya tramadol) eklenmesi, rahatsız edici yan etkiler olmaksızın iyi bir analjezi sağlayabilir. Alternatif olarak kodein veya tramadol yerine üçüncü basamak opioidlerin düşük dozları (örneğin, morfin veya oksikodon) kullanılabilir³³.

Daha önce opioid kullanmamış hastalarda, ağrının hafif ila orta şiddette olduğu bildirildiğinde, ağrının giderilmesini başlatmak için zayıf opioidler (kodein, hidrokodon, tramadol) önerilir; ancak ilaçların etkinliği açısından hiçbir fark yoktur²⁶.

Zayıf opioidler (kodein, tramadol) düzenli olarak verildiklerinde en etkilidir ve sıklıkla parasetamol ile kombine olarak kullanılır. Güçlü opioidler hızlı veya yavaş salınımlı preparat formlarında bulunabilir ve oral, parenteral, bukkal, transdermal, oral transmukozal yollar ile uygulanabilir²⁷. Örnekleri fentanil, morfin, oksikodon olarak verilebilir. Güçlü opioidlerin sık görülen yan etkileri kabızlık, bulantı, kusma olup takip edilmeli, gerekli hallerde laksatifler ve antiemetikler ile tedavi edilmelidir. Klinik anlamda önemli solunum depresyonu nadirdir. Başlangıç tedavinin gözden geçirilmesi bazen birkaç saat içinde gerekli olabilir; normalde bir veya iki gün içinde, her zaman ilk hafta yapılmalıdır. Ağrı takibi vizitte veya bir hemşire tarafından yapılan telefon görüşmesi ile gerçekleştirilebilir³⁴.

Adjuvan Tedaviler

DSÖ Analjezik Merdiven Sistemi'nin her aşamasında tedaviye eklenebilen yardımcı, destekleyici, ve analjezik tedavide doz eskalasyonu amacıyla kullanılan ilaç grubudur. Nöropatik şikayetlerin varlığında tedaviye eklenebilmektedir; bu amaçla ilk kullanılan ilaç grubu gabapentin ve pregabalinin de içinde bulunduğu antikonvülzan ilaçlardır. Adjuvan ilaç seçiminde ağrının karakteri göz önünde bulundurulmalıdır²⁵. Adjuvan ilaçlar esas olarak antiepileptik, antidepresanlar ve kortikosteroidleri içerir. Ağrı kontrolünün iyileştirilmesine rağmen depresif kalan hastalar için bir antidepresan endikedir. Anksiyöz hastalarda anksiyolitik ajan düşünülebilir. Ketamin ve lidokain gibi ajanlar da adjuvan tedavi seçenekleri arasındadır³⁴. Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörleri (SSRI) ve Serotonin-Norepinefrin Reuptake İnhibitörleri (SNRI) ve Trisiklik Antidepresan (TSA) ajanlar da adjuvan tedaviler grubunda incelenir.

Deksmedetomidin

Selektif alfa-2 agonisti ajan olup, opioidlere refrakter ağrıda ve çeşitli kompleks ağrı durumlarında cazip bir seçenektir³⁵. Burns ve arkadaşları çalışmalarında pediatrik palyatif hasta grubunda, ağrı tedavisinde adjuvan olarak deksmedetomidinin yatan hasta ünitelerinde uygulanabilir olduğunu belirtmişler; yaşam sonu dönemde kabul edilen hastalar açısından analjezik ve sedatif etkilerinin ümit vadeci olduğunu belirtmişlerdir³⁶.

Kapsaisin

Kapsaisin (8-metil-N-vanilil-6-nonenamid), *Capsicum* cinsindeki en önemli doğal içeriklerden birisidir. Son yıllarda çeşitli malignitelere karşı etkili olduğunu göstermiştir. Kapsaisinin klinik etkilerinin, özellikle de analjezik aktivitesinin değerlendirilmesine yönelik artan bir ilgi olmasına rağmen, antikanser etkinliğine dair bilgi kapsaisinin kanserojen etkisi, yüksek hidrofobikliği, düşük bağlanma afinitesi ve kısa yarı ömrü gibi nedenler ile henüz sınırlıdır³⁷.

Ketamin

Bir fensiklidin türevi olan ketamin, anestezi dozlarının altında analjezik özelliklere sahip dissosiyatif özellikte bir anestezi ajandır. Kanallar açık aktive durumdayken fensiklidin bölgesine bağlanan, klinik kullanım için mevcut en güçlü N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör kanal blokeridir³⁸. NMDA reseptörlerinin sürekli aktivasyonu, spinal kord düzeyinde nöronların uyarılara daha duyarlı hale gelmesine neden olarak, kronik ağrının merkezi sensitizasyonunda rol oynar. Periferik sensitizasyon, duyu nöronlarının uyarılabilirliğinin artmasından veya nosiseptör aktivasyon eşiğinin düşmesinden kaynaklanır. NMDA reseptörlerinin periferik sensitizasyondaki rolü ve bu reseptörlerin afferent somatik ve visseral nöron aksonları üzerindeki konumu, ağrı tedavisine potansiyel bir hedef konumundadır³⁹.

Ketamin çeşitli sistemlerle (opioid, nikotinik, muskarinik) etkileşime girer, ana etki mekanizması ise merkezi sinir sistemindeki NMDA-reseptör antagonizmasıdır. Ketaminin subanestezi dozlarında (<0.5 mg/kg) uygulanması, psikodisleptik veya disforik etkiler gibi sınırlı yan etkilerle birlikte önemli analjezik etkinlik sağlar²⁶.

Lidokain

Sodyum kanal blokörü, lokal anestezi ve antiaritmik özellikleri ile tanınmakta olan bu ilaç, kanser ağrısında adjuvan tedavi seçeneklerinden birisidir. İntravenöz lidokain infüzyonu, şiddetli kanser ağrısında kabul görmüş bir tedavidir. Santral sensitizasyonu engeller ve nöropatik ağrıda kullanımı mevcuttur.⁴⁰. Parenteral kullanılabilen az sayıda adjuvan ajandan biridir ve diğer analjeziklerden farklı etki mekanizmaları olduğu düşünülmektedir, bu da lidokaini bazı klinik durumlarda istenilen ajan kılar⁴¹.

Magnezyum

Magnezyum ağrı yönetimi alanında birkaç yorumu hak etmektedir. Magnezyum iyonları merkezi sinir sistemindeki NMDA reseptör kanallarının iletimini düzenler²⁶. İlerlemiş kanser hastalığında çeşitli nedenlerle hipomagnezemi ortaya çıkabilir ve dirençli ağrı ataklarıyla ilişkili olabilir⁴².

2.5.2. Nonfarmakolojik Tedaviler

DSÖ basamaklı analjezik tedavi şeması, 1986'daki sunumundan bu yana dünya çapında kullanılmaktadır, ancak bu yaklaşım yaklaşık %30 oranında yeterli analjezi sağlayamamaktadır⁴³. Bu nedenle güncellenmiş versiyonlar önerilmiştir. DSÖ merdiveninde girişimsel tedavileri içeren dördüncü bir adım önerilmektedir²⁶. Bahsedilen dördüncü basamağın uygulanması, dirençli ağrı ortaya çıkmadan önce, hatta kişiselleştirilmiş terapötik stratejilerden yararlanabilecek bazı hastalarda üçüncü basamağın uygulanmasından önce düşünülmelidir⁴⁴.

Girişimsel/İnvaziv Tedaviler

Nöromodülasyon; sinir arayüzleri üzerinde etki oluşturan bir teknoloji türü olup, elektriksel, kimyasal ve mekanik müdahalelerin merkezi ve periferik sinir sisteminin işleyişini nasıl modüle edebileceğini veya değiştirebileceğini inceleyen bir bilimdir⁴⁵. Elektriksel stimülasyon veya kimyasal ajanlar gibi bir uyarının, vücuttaki belirli nörolojik bölgelere hedefli olarak iletilmesi yoluyla sinir aktivitesinin değiştirilmesi olarak da tanımlanabilir²⁶. Bu, omurilik stimülasyonu, nöroaksiyel ilaç

dağıtım sistemi, periferik sinir stimülasyonu veya periferik sinir alanı stimülasyonu ile başarılıdır⁴⁴.

Ağrı kontrolünde çok çeşitli rejyonel teknikler bulunmaktadır, bunlara bazı örnekler; epidural, intratekal veya subkutanöz kateter yerleştirilmesi, mikst lokal anesteziğin sürekli infüzyonu ile sinir blokları örnek verilebilir. Lokal anesteziğin opioidlerin aksine doğal-killer hücre aktivitesini stimüle etmekte; opioid ajanlar ise hücrel ve humoral immüniteyi baskılamaktadır. Rejyonel teknikler lokal anesteziğin solüsyonların kullanımı nedeniyle bu anlamda fayda sağlamaktadır³⁴. Girişimsel analjezik tekniklere diğer örnekler; sempatik/somatik/merkezi sinir blokları, radyofrekans termokoagülasyon, epidural/intratekal ve intraventriküler opioid uygulamaları, spinal kord stimülasyonu olarak verilebilir²⁵.

Diğer Prosedürler

Nutrisyon eğitimi, egzersiz ve diğer fizik tedavi uygulamaları, akupunktur, tetik nokta infiltrasyonları, masaj, psikoterapi ve hipnoz gibi uygulamaların da kanser ağrısında rahatlama sağladığı bildirilmiştir³⁴.

2.5.3. Cerrahi Tedaviler

Radyoterapi, hormonoterapi, kemoterapi ve cerrahi, bazı kanser hastalarında ağrıyı etkili bir şekilde hafifletebilir⁴⁴. Lümenli organların obstrükte olduğu durumlarda, nöral kompresyon ve anstabil kemik yapıları varlığında cerrahi tedavi önem arz eder. Kanser kaynaklı özofagus, kolon, biliyer trakt, üreter obstrüksiyonu durumlarında stent yerleştirilmesi de ağrının rahatlmasını sağlayabilir⁴⁶.

3. MATERYAL-METOD

3.1. Çalışma Planı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (Tarih: 21.11.2023 Karar No: 2023/07-15 SBA 23/351).

Çalışma retrospektif olarak gerçekleştirildi. Veri tarama sürecinde hastaların bilgileri Nucleus Bilgi İşletim Sistemi üzerinden elde edildi. Kliniğimizde verilen tedavilerin etkinlik ve yan etkilerini değerlendirmede, randevusuz başvuru, telefon viziti gibi yöntemler de dahil olmak üzere, hastaların sosyal ve lojistik koşulları da göz önüne alınarak, tedavi başlangıcı içerisindeki 1 aylık süre içerisinde hedeflenmektedir. Başvuru anında şikayetlerin artması veya tariflenen yan etkilerin gözlenmesi durumunda 3 gün içerisinde başvuru önerilmektedir. Kontrol süresi bu parametreler doğrultusunda baz alınmıştır.

Dahil Edilme Kriterleri

Araştırma retrospektif olarak gerçekleştirildi; 01.01.2022-01.01.2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ağrı Kliniği tarafından değerlendirilmiş olan, Nucleus Bilgi İşletim Sistemi üzerinde kayıtlı verileri bulunan ve malignite ilişkili ağrı tarifleyen hastalar dahil edildi.

Hariç Tutulma Kriterleri

Tek başvuru nedeniyle kontrol gerçekleştirilemeyen hastalar, kontrol verileri değerlendirilemeyeceği için çalışmadan dışlandı. Veri kaydında eksiklik ve/veya hata olan hastalar çalışmadan dışlandı. Tarafımızca önerilmiş olan tedaviyi uygulamadan kontrol amaçlı başvurmuş ve dolayısıyla kontrolün sağlıklı sonuç vermeyeceği hastalar çalışmadan dışlandı.

3.2. Verilerin Toplanması

01.01.2022-01.01.2023 tarihleri arasında ağrı kliniğimizce değerlendirilmiş malignite ilişkili ağrı şikayeti tarifleyen hastaların bilgilerine Nucleus Bilgi İşletim Sistemi üzerinden ulaşıldı. Hastalara ait parametreler veri toplama formuna işlendi. Bu

parametreler; hastanın dosya/protokol numarası, cinsiyeti, yaşı, malignite tipi/alt tipi, metastaz varlığı, kemik metastazı varlığı, kemik dışı organ metastazı varlığı, ağrı tipi, başvuru ve kontrol anlarındaki ağrı skorları (7 yaş ve altındaki hastalar için FLACC skoru, >7 yaş hastalar için NRS skoru), kemoterapi öyküsü varlığı, radyoterapi öyküsü varlığı, malignite ilişkili operasyon öyküsü varlığı, başvuruda verilmiş olan farmakolojik tedaviler, kontrol görüşmede verilmiş olan farmakolojik tedaviler, invaziv işlem varlığı, invaziv işlem yapılmış olan hastalarda kontrol ağrı skoru, tedaviyi aksatan yan etki varlığı olarak belirlendi. Hastaların malignite tanılarına göre, ağrı tipine göre ve verilen tedavinin türüne göre gruplandırılmaları yapıldı. Ağrı skorlarının kaydında 7 yaş ve altı hastalar için FLACC skorları, 7 yaşın üzerindeki hastalar için NRS skorları veri olarak işlendi. Akciğer ve memeye ait malignite tanıları, malignite gruplandırmasında ayrı gruplar olarak ele alındı. Farmakolojik tedavilerin gruplandırılmasında kombine preparatlar, içerdikleri etken maddelerin dahil olduğu gruplarda işaretlendi.

Tablo 3.1. Hastaların malignite tanılarına göre gruplandırılması

Malignite Gruplandırması	Hastaların Malignite Tanıları
Akciğer	
Meme	
Santral Sinir Sistemi	<ul style="list-style-type: none"> a. Gliom b. Medulloblastom c. Embriyonel Rabdomyosarkom d. Atipik Teratoid Rabdoid Tümör e. Glioblastoma Multiforme f. Ependimom
Baş- Boyun	<ul style="list-style-type: none"> a. Ağız içi SHK b. Dil SHK c. Damak SHK d. Parotis Bezi Tümörü e. Orofarinks SHK f. Nazofarinks Karsinom g. Larinks Karsinom h. Göz Karsinom, Siliyer Malign Melanom i. Paranasal Sinüs Tümörü j. Tiroid Malign Neoplazileri
Gastrointestinal Sistem	<ul style="list-style-type: none"> a. Özofagus Karsinom b. Mide Malign Neoplazileri c. Kolon Malign Neoplazileri d. Rektum Malign Neoplazileri
Hepatopankreatobiliyer Sistem	<ul style="list-style-type: none"> a. Hepatoselüler Karsinom b. Pankreas Malign Neoplazileri c. Kolanjioselüler Karsinom d. Periapuller Bölge Tümörleri
Üriner Sistem	<ul style="list-style-type: none"> a. Ürotelyal Karsinom b. Renal Hücreli Karsinom c. Mesane Malign Neoplazileri
Erkek Genital Sistem	<ul style="list-style-type: none"> a. Prostat Malign Neoplazileri b. Testis Malign Neoplazileri
Kadın Genital Sistem	<ul style="list-style-type: none"> a. Over Malign Neoplazileri b. Endometrium Malign Neoplazileri c. Serviks Malign Neoplazileri d. Vajen SHK e. Vulva SHK

Tablo 3.1. (Devam) Hastaların malignite tanılarına göre gruplandırılması

Malignite Gruplandırması	Hastaların Malignite Tanıları
Hematolojik Sistem	<ul style="list-style-type: none"> a. Lenfoma b. Multiple Myelom c. Plazmositom
Kemik ve Yumuşak Doku	<ul style="list-style-type: none"> a. Kemik Tümörleri b. Yumuşak Doku Tümörleri c. Sarkomlar d. Ewing Sarkom e. Osteosarkom f. Rabdomyosarkom g. Leiomyosarkom h. Sinoviyal Sarkom i. Alveolar Sarkom j. Agresif Fibromatozis k. Langerhans Hücreli Histiositoz
Cilt	<ul style="list-style-type: none"> a. Malign Melanom b. Bazal Hücreli Karsinom
Diğer	<ul style="list-style-type: none"> a. Adrenokortikal Karsinom b. Nöroblastom c. Wilms Tümörü d. PEComa e. Sürenal İnsidentaloma f. Periton Malign Neoplazileri g. Timus Tümörü h. Malign Mezotelyoma i. Malign Periferik Sinir Kılıf Tümörü j. Klippel Trenaunay Weber Sendromu Vasküler Malformasyonu k. Sakrokoksigeal Yolk Sac Tümörü l. Primeri Bilinmeyen Malign Neoplaziler

Tablo 3.2. Hastaların ağrı tiplerine göre gruplandırılması

Ağrı Tipi Gruplandırması	Açıklamalar
Nosiseptif	Somatik ve/veya visseral ağrı varlığı
Nöropatik	Nöropatik şikayetlerin varlığında, DN4 skorunun 4 ve üzerinde tespit edilmesi
Mikst	Nöropatik ağrıya eşlik eden somatik ve/veya visseral ağrı varlığı

Tablo 3.3. Hastaların ağrı şikayetlerine yönelik önerilmiş olan farmakolojik tedavilerin gruplandırılması

Farmakolojik Ajan Gruplandırması	Açıklamalar
Medikal Tedavi Grup 1 (M1)	Asetaminofen (1. Basamak Tedaviler)
Medikal Tedavi Grup 2 (M2)	NSAİİ (1. Basamak Tedaviler)
Medikal Tedavi Grup 3 (M3)	Zayıf Opioidler (2. Basamak Tedaviler); Kodein, Tramadol
Medikal Tedavi Grup 4 (M4)	Güçlü Opioidler (3. Basamak Tedaviler); Fentanil, Morfin, Oksikodon
Medikal Tedavi Grup 5 (M5)	Adjuvan Tedaviler; Antikonvülzan Grubu Gabapentin, Pregabalin
Medikal Tedavi Grup 6 (M6)	Adjuvan Tedaviler; Antidepresan Grubu SNRİ, SSRİ, TSA
Medikal Tedavi Grup 7 (M7)	Adjuvan Tedaviler; Kapsaisinli topikal ilaçlar
Medikal Tedavi Grup 8 (M8)	Sürekli İntravenöz İnfüzyon Tedavileri; Deksmedetomidin, Ketamin, Lidokain

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırmada verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows version 25 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) yazılım programı kullanılmıştır. Çalışmada verilerin tanımlayıcı istatistikleri (sayı, yüzde, ortalama,

standart sapma, minimum, maksimum ve medyan) verilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplara göre diğer kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare testi ile test edilmiştir. Ki kare testinin varsayımına göre hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'ten küçük olması durumunda Fisher Exact Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile ve varyans homojenliği Levene testi ile kontrol edilmiştir. Normallik varsayımının karşılandığı durumlarda bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem T testi, bağımlı olduğu durumda Bağımlı Örneklem T testi; varsayımın karşılanmadığı durumlarda ise Mann Whitney U ve Wilcoxon İşaret Sıra testi uygulanmıştır. Tüm analizler için I. Tip Hata olasılığı $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

3.3.1. Örneklem Genişliği

Bu araştırmada “G. Power-3.1.9.2” programı kullanılarak, %95 güven düzeyinde örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Araştırmanın hipotezine göre katılımcıların ilk başvuru ve kontrol değerlendirme ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bağımlı örneklem t testi (paired t test) ile test edilecektir. Analiz sonucunda $\alpha=0.05$ düzeyinde, 0.95 teorik güç ile standardize etki büyüklüğü daha önce yapılan benzer çalışma bulunmamasından dolayı Cohen'in etki büyüklüğü 0.5 alınarak hesaplanmıştır⁴⁷. Analiz sonucunda minimum örneklem hacmi minimum 54 olarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

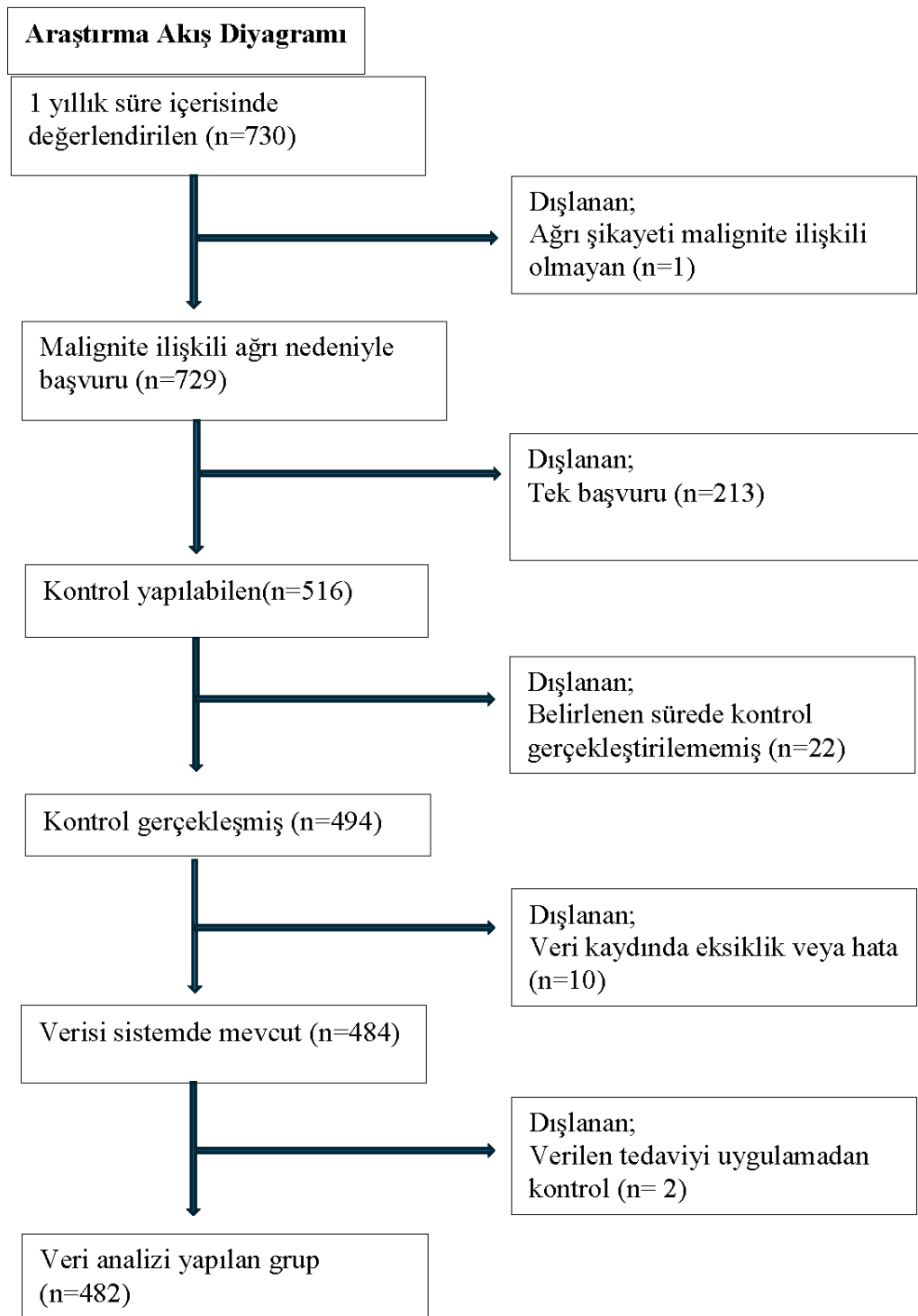
01.01.2022 ve 01.01.2023 tarihleri arasında kaydedilmiş, malignite ilişkili ağrı şikayeti nedeniyle değerlendirilmiş 2084 poliklinik girişi tarandı. Tekrarlayan girişler dışlandığında toplam 730 hasta olduğu tespit edildi. Veri kaydında eksiklik nedeniyle 7 hasta, veri kaydında hata nedeniyle 3 hasta, tek başvuru nedeniyle 213 hasta, kontrol süresi (ilk tedaviyi takip eden 4 hafta) içerisinde değerlendirilememiş olması nedeniyle 22 hasta, önerilen tedaviyi uygulamadan kontrol nedeniyle 2 hasta, ağrı şikayeti malignite ilişkili olmayan 1 hasta çalışmadan dışlandı. Çalışmada değerlendirilen vakaların dahil edilme özelliklerine göre akış şeması şekil 4.1’de gösterilmiştir. Sonuç olarak 482 hasta verisi istatistiksel olarak analiz edildi. Toplam erkek hasta sayısı 213, toplam kadın hasta sayısı 269 olarak görüldü. Yaş grupları açısından değerlendirildiğinde vakaların %5,2’si (n=25) 0-18 yaş aralığında, %62,4’ü (n= 301) 19-65 yaş aralığında ve %32,4’ü (n=156) 65 yaşın üzerindedir. Yaş dağılımları ve cinsiyet grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Yaş ve cinsiyete göre özellikler tablo 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Cinsiyetler ve yaş dağılımları

	Cinsiyet						Toplam			X ² (p)
	Erkek (n)			Kadın (n)			n	%Satır	%Sütun	
	n	%Satır	%Sütun	n	%Satır	%Sütun				
Yaş										
0-18	13	52.0	6.1	12	48.0	4.5	25	100.0	5.2	1.947 (0.378)
19-65	126	41.9	59.2	175	58.1	65.1	301	100.0	62.4	
>65	74	47.4	34.7	82	52.6	30.5	156	100.0	32.4	

X²: Ki-kare test istatistiği

Ağrı skoru hesaplamasında 0-7 yaş için FLACC skoru, 7 yaşın üzerindeki hastalar için NRS skoru kullanılmıştır; bu nedenle ağrı skorları açısından 0-7 yaş ve >7 yaş olarak, iki ayrı grup halinde analiz gerçekleştirilmiştir. Diğer analizlerde tüm yaş grupları birlikte değerlendirilmiştir.



Şekil 4.1. Akış Diyagramı

4.1. 0-7 Yaş İçin Bulgular

0-7 yaş grubunda toplam 13 kişi bulunmakta olup %53.8 oranında erkek, %46.2 oranında kadın tespit edilmiştir. Hastaların cinsiyetlerine ve zamana göre ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t testi, bağımlı olduğu durumda Bağımlı Örneklem t testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonucuna göre ilk başvuru anında ve kontrol değerlendirmede cinsiyete göre ağrı skorları (FLACC sistemiyle kaydedilmiş) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Erkeklerin ve kadınların zamana göre ağrı skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). Bulgular tablo 4.2’de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. 0-7 yaş aralığındaki hastaların cinsiyete göre ağrı skorlarının karşılaştırılması

Cinsiyet	Başvuru		Kontrol		Test istatistiği (p)
	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama±SS	
Erkek (n=7)	5 (2-8)	5.29±2.29	3 (0-7)	4±2.52	t=1.185 (0.281)
Kadın (n=6)	7 (0-8)	5.5±3.27	4 (0-8)	4.17±3.06	t=1.348 (0.235)
Test istatistiği (p)	t=-0.139 (0.892)		t=-0.108 (0.916)		

t: Bağımlı Örneklem t test istatistiği

0-7 yaş aralığındaki hastaların ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı Bağımlı Örneklem t testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonucuna göre ilk başvuru anında ve kontrol değerlendirmede ağrı skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$).

Tablo 4.3. 0-7 yaş aralığındaki hastaların başvuru ve kontrol ağrı skorları

Ağrı (n=13)	Başvuru		Kontrol		Test istatistiği (p)
	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama±SS	
	6 (0-8)	5.38±2.66	3 (0-8)	4.08±2.66	t=1.840 (0.091)

t: Bağımlı Örneklem t test istatistiği

Malignite tipleri açısından cinsiyet dağılımı incelendiğinde cinsiyet ile malignite tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı Ki-kare testi ile test edilmiştir. Ki kare testinin varsayımına göre hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'ten küçük olması durumunda Fisher Exact Ki-kare testi kullanılmıştır. Çeşitli malignite türleri ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.4. 0-7 yaş aralığındaki hastaların malignite tipine göre cinsiyet dağılımı

Malignite Tipi	Cinsiyet						Toplam			X ² (p)
	Erkek			Kadın			n	%Satır	%Sütun	
	n	%Satır	%Sütun	n	%Satır	%Sütun				
Ewing Sarkom	0	0.0	0.0	1	100.0	16.7	1	100.0	7.7	
Rabdomyosarkom	1	50.0	14.3	1	50.0	16.7	2	100.0	15.4	
Nöroblastom	3	60.0	42.9	2	40.0	33.3	5	100.0	38.5	2.414 ^f
Santral Sinir Sistemi	2	50.0	28.6	2	50.0	33.3	4	100.0	30.8	(1.000)
Wilms Tümörü	1	100.0	14.3	0	0.0	0.0	1	100.0	7.7	

X²: Ki-kare test istatistiği, ^f: Fisher Exact Ki-kare test istatistiği

4.2. 7 Yaş Üzeri İçin Bulgular

7 yaş üzerindeki hastaların ağrı skorları NRS ölçeği ile değerlendirilmiştir. 8 yaş ve üzerindeki hastaların ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı Wilcoxon İşaret Sıra testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonucuna göre başvuruda ve kontroldeki ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Analiz sonucunda, başvuru anındaki ağrı skorlarının (4.77 ± 2.48) kontrolde (4.23 ± 2.58) anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. 7 yaş üstü hastalar için başvurudaki ve kontroldeki ağrı skorlarındaki değişim tablo 4.5'de belirtilmiştir.

Tablo 4.5. Ağrı skorlarının zamana göre değişimi (>7 yaş)

	Başvuru		Kontrol		Test istatistiği (p)
	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama \pm SS	
Ağrı	5 (0-10)	4.77 \pm 2.48	5 (0-10)	4.23 \pm 2.58	Z ^W =-4.917 (0.000*)

* $p < 0.05$, Z^W=Wilcoxon İşaret Sıra test istatistiği

7 yaş üzerindeki hastaların cinsiyetlerine ve zamana göre ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, bağımlı olduğu durumda Wilcoxon İşaret Sıra testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonucuna göre erkeklerde, başvuru ve kontroldeki ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulunmuştur ($Z = -2.513$, $p = 0.012$). Kadınlarda, başvuru ve kontroldeki ağrı skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($Z = -4.367$, $p < 0.001$). Cinsiyetler arasındaki karşılaştırmada, hem başvuru hem de kontrolde erkekler ve kadınlar arasında ağrı skorları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Başvuru: $Z = -0.213$, $p = 0.831$; kontrol: $Z = -0.843$, $p = 0.399$). Bu bulgular, her iki cinsiyette de ağrı değerlerinde zamanla azalma olduğunu, ancak cinsiyetler arasında ağrı düzeylerinin benzer olduğunu göstermektedir. Bulgular tablo 4.6’da belirtilmiştir.

Tablo 4.6. Ağrı skorlarının cinsiyete ve zamana göre değişimi (>7 yaş)

Cinsiyet	Başvuru		Kontrol		Test istatistiği (p)
	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama±SS	
Erkek	5 (0-10)	4.75±2.45	5 (0-10)	4.33±2.5	$Z^W=-2.513$ (0.012*)
Kadın	5 (0-10)	4.78±2.51	4 (0-10)	4.15±2.64	$Z^W=-4.367$ (0.000*)
Test istatistiği (p)	$Z^U=-0.213$ (0.831)		$Z^U=-0.843$ (0.399)		

* $p<0.05$, Z^W =Wilcoxon İşaret Sıra test istatistiği, Z^U : Mann Whitney U test istatistiği

Araştırmamızda malignite tipi ile başvuru anındaki ve kontroldeki ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı normal dağılıma sahip ölçümleri için Bağımlı Örneklem t testi, normal dağılıma sahip olmayan ölçümler için ise Wilcoxon İşaret Sıra test ile analiz edilmiştir. Analiz sonucuna göre kadın genital sistem, hematolojik sistem ve kemik ve yumuşak doku malignite tiplerinin zamana göre ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ağrı skoru kontrolde başvuru anına göre daha azdır.

Başvuru anında ve kontrolde hastaların malignite tipine göre ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı normal dağılıma sahip olmayan ölçümler için Kruskal Wallis Testi ile test edilmiştir. Analiz sonucuna göre

hastaların malignite tipine göre ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$), (tablo 4.7’de gösterilmiştir).

Tablo 4.7. Malignite tipi ve ağrı skorları arasındaki ilişki (>7 yaş)

Malignite Tipi	Başvuru		Kontrol		Test istatistiği (p)
	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama \pm SS	
Akciğer (n=75)	5(0-10)	4.99 \pm 2.5 4	5(0-10)	4.61 \pm 2.43	Z ^W =-1.173 (0.241)
Meme (n=58)	5(0-10)	4.43 \pm 2.6 4	4(0-9)	3.97 \pm 2.69	Z ^W =-1.398 (0.162)
Santral Sinir Sistemi (n=4)	2.5(0-7)	3 \pm 2.94	2.5(0-7)	3 \pm 2.94	t=1.300 (0.118)
Baş-boyun (n=23)	5(2-9)	5.39 \pm 1.9 9	5(0-10)	4.96 \pm 2.75	Z ^W =-0.669 (0.504)
Gastrointestinal Sistem (n=88)	5(0-10)	4.58 \pm 2.3 7	4(0-8)	4.03 \pm 2.54	Z ^W =-1.961 (0.050)
Hepatopankreatobilier Sistem (n=37)	5(0-8)	4.43 \pm 2.3 3	4(0-8)	4 \pm 2.57	Z ^W =-1.141 (0.254)
Üriner Sistem (n=30)	5(0-9)	4.6 \pm 2.28	5(0-8)	4.77 \pm 2.19	t=-0.438 (0.665)
Erkek Genital Sistem (n=29)	5(0-9)	4.9 \pm 2.85	5(0-9)	4.48 \pm 2.98	Z ^W =-1.055 (0.292)
Kadın Genital Sistem (n=46)	5(0-10)	4.83 \pm 2.4 9	4(0-10)	3.91 \pm 2.8	Z ^W =-2.713 (0.007*)
Hematolojik Sistem (n=22)	5.5(0-10)	5.41 \pm 2.5 8	4(0-8)	4 \pm 2.51	t=3.868 (0.001*)
Kemik ve Yumuşak Doku (n=31)	5(0-10)	4.9 \pm 2.69	3(0-10)	3.68 \pm 2.64	t=2.647 (0.013*)
Cilt (n=6)	4.5(0-7)	4 \pm 2.61	4.5(0-7)	4 \pm 2.61	t=0.000 (1.000)
Diğer (n=20)	5.5(0-10)	5.3 \pm 2.34	5(0-8)	5.05 \pm 1.96	t=0.960 (0.349)
Test istatistiği (p)	X ² =7.199 (0.783)		X ² =10.040 (0.527)		

* $p<0.05$, X²: Kruskal Wallis test istatistiği, Z^W: Wilcoxon İşaret Sıra test istatistiği, t: Bağımlı Örneklem t test istatistiği

Araştırmamızda metastaz varlığı ve farklı metastaz bölgelerine göre, başvuru anında ve kontrolde ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı normal dağılıma sahip olmayan ölçümler için Wilcoxon İşaretli Sıralar testi ile analiz edilmiştir. Metastazı olmayan hastalarda başvuru anında ve kontrolde ağrı skorları arasında anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) tespit edilmiştir.

Metastazı olan hastalarda ise anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Metastazı olan bireylerde başvuru anından kontrol değerlendirmeye ağrı skorlarında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.

Kemik metastazı ve diğer organ metastazı olan ve olmayan bireylerde başvuru anında ve kontrolde ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Ağrı skorlarının zamana göre azaldığı tespit edilmiştir. Periton metastazı olmayan bireylerde başvuru anından kontrol

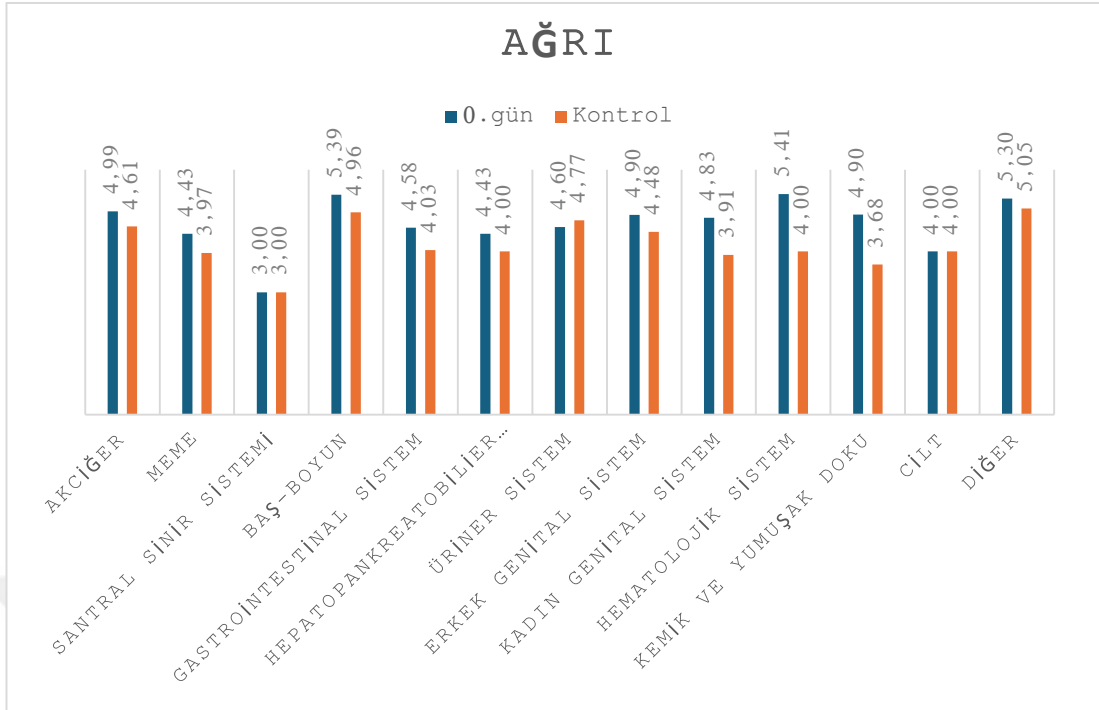
değerlendirmeye anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir ($p<0.05$); ancak periton metastazı olan bireylerde anlamlı bir değişim bulunmamıştır ($p>0.05$).

Başvuru anında ve kontrolde ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı normal dağılıma sahip olmayan ölçümler için Mann Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonucuna göre sadece kontrolde kemik metastazı olan ile olmayanların ağrı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Buna göre kontrolde kemik metastazı olanların olmayanlara göre ağrılarının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Metastaz özellikleri ile ağrı skorları arasındaki ilişki tablo 4.8’de belirtilmiştir. Malignite tipine göre ağrı skoru değişim özellikleri şekil 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Metastaz durumu, yeri ve ağrı skorları arasındaki ilişki (>7 yaş)

		Başvuru		Kontrol		Test istatistiği (p)
		Ortanca. (Min.-Maks.)	Ortalama \pm SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ortalama \pm SS	
Metastaz	Yok	5(0-10)	4.24 \pm 2.85	3(0-9)	3.89 \pm 2.75	$Z^W=-1.608$ (0.108)
	Var	5(0-10)	4.86 \pm 2.4	5(0-10)	4.29 \pm 2.54	$Z^W=-4.664$ (0.000*)
	Test istatistiği (p)	$Z^U=-1.571$ (0.116)		$Z^U=-1.130$ (0.258)		
Metastaz Kemik	Yok	5(0-10)	4.58 \pm 2.52	4(0-10)	4 \pm 2.56	$Z^W=-4.332$ (0.000*)
	Var	5(0-10)	5.01 \pm 2.42	5(0-10)	4.52 \pm 2.58	$Z^W=-2.639$ (0.008*)
	Test istatistiği (p)	$Z^U=-1.716$ (0.086)		$Z^U=-2.073$ (0.038*)		
Metastaz Periton	Yok	5(0-10)	4.8 \pm 2.48	4.5(0-10)	4.22 \pm 2.58	$Z^W=-5.186$ (0.000*)
	Var	5(0-9)	4.41 \pm 2.44	5(0-9)	4.41 \pm 2.6	$Z^W=-0.088$ (0.930)
	Test istatistiği (p)	$Z^U=-0.881$ (0.378)		$Z^U=-0.469$ (0.639)		
Metastaz Diğer	Yok	5(0-10)	4.37 \pm 2.71	4(0-10)	3.96 \pm 2.67	$Z^W=-1.985$ (0.047*)
	Var	5(0-10)	4.9 \pm 2.39	5(0-10)	4.32 \pm 2.54	$Z^W=-4.527$ (0.000*)
	Test istatistiği (p)	$Z^U=-1.745$ (0.081)		$Z^U=-1.269$ (0.205)		

* $p<0.05$, Z^U : Mann Whitney U test istatistiği, Z^W : Wilcoxon İşaret Sıra test istatistiği



Şekil 4.2. Malignite tipi ve ağrı skorları arasındaki ilişki (>7 yaş)

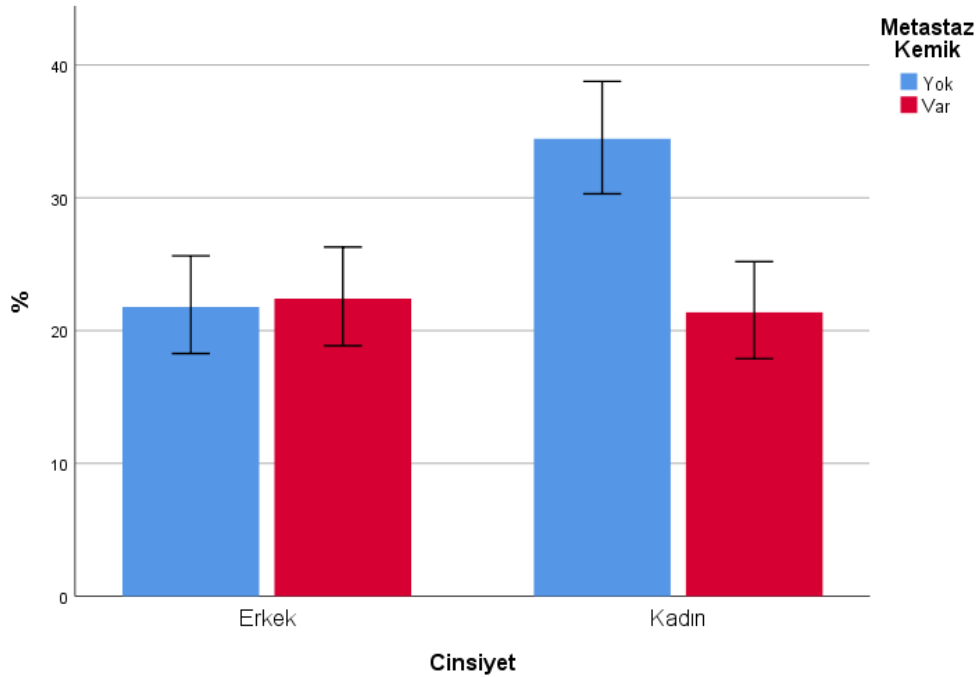
4.3. Tüm Yaş Grupları İçin Bulgular

Araştırmada yaş, malignite tipi, metastaz, kemik metastazı varlığı, periton metastazı varlığı ve diğer değişkenler ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Ki-kare testi ile test edilmiştir. Ki kare testinin varsayımına göre hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'ten küçük olması durumunda Fisher Exact Ki-kare testi kullanılmıştır. Analiz sonucuna göre malignite tipi ve metastaz varlığı, kemik metastazı varlığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Buna göre akciğer maligniteleri erkeklerde %74.7, kadınlarda %25.3 oranında görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Meme kanseri sadece kadınlarda (%100) görülmüştür. Çalışmamızda tüm metastazlarda; kemik metastazı %43.8 oranında, periton metastazı % 7.7 oranında, diğer organ metastazları %75.7 oranında tespit edilmiştir. Diğer organ metastazlarında karşılaşılan veriler; beyin, optik sinir, spinal kord, ependimal doku, akciğer, karaciğer, pankreas, mide, özofagus, kolon, böbrek, sünrenal bez, cilt, cilt altı doku, iskelet kası, lenf nodları, over, uterus, mesane, prostat ve bu organların kendi aralarında çeşitli kombinasyonları olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.9. Malignite tipi ve metastaz yerleri ile ilişkili cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet						Toplam			X ² (p)
	Erkek (n)			Kadın (n)			n	%Satır	%Sütun	
	n	%Satır	%Sütun	n	%Satır	%Sütun				
Malignite Tipi										
Akciğer	56 ^a	74.7	26.3	19 ^b	25.3	7.1	75	100.0	15.6	
Meme	0 ^a	0.0	0.0	58 ^b	100.0	21.6	58	100.0	12.0	
Santral Sinir Sistemi	3 ^a	37.5	1.4	5 ^a	62.5	1.9	8	100.0	1.7	
Baş-boyun	12 ^a	52.2	5.6	11 ^a	47.8	4.1	23	100.0	4.8	
Gastrointestinal Sistem	38 ^a	43.2	17.8	50 ^a	56.8	18.6	88	100.0	18.3	
Hepatopankreatobilier Sistem	21 ^a	56.8	9.9	16 ^a	43.2	5.9	37	100.0	7.7	
Üriner Sistem	22 ^a	73.3	10.3	8 ^b	26.7	3.0	30	100.0	6.2	163.894 (0.000*)
Erkek Genital Sistem	29 ^a	100.0	13.6	0 ^b	0.0	0.0	29	100.0	6.0	
Kadın Genital Sistem	0 ^a	0.0	0.0	46 ^b	100.0	17.1	46	100.0	9.5	
Hematolojik Sistem	10 ^a	45.5	4.7	12 ^a	54.5	4.5	22	100.0	4.6	
Kemik ve Yumuşak Doku	11 ^a	32.4	5.2	23 ^a	67.6	8.6	34	100.0	7.1	
Cilt	2 ^a	33.3	0.9	4 ^a	66.7	1.5	6	100.0	1.2	
Diğer	9 ^a	34.6	4.2	17 ^a	65.4	6.3	26	100.0	5.4	
Metastaz										
Yok	24 ^a	32.4	11.3	50 ^b	67.6	18.6	74	100.0	15.4	4.901 (0.027*)
Var	189 ^a	46.3	88.7	219 ^b	53.7	81.4	408	100.0	84.6	
Metastaz-Kemik	108 ^a	51.2	50.7	103 ^b	48.8	38.3	211	100.0	43.8	7.443 (0.006*)
Metastaz-Periton	13	35.1	6.1	24	64.9	8.9	37	100.0	7.7	1.333 (0.248)
Metastaz-Diğer	167	45.8	78.4	198	54.2	73.6	365	100.0	75.7	1.489 (0.222)

X²: Ki-kare test istatistiği, ^{a,b}: Sütunlar arasındaki oranların farklılığını göstermektedir.

**Şekil 4.3.** Kemik metastazı ve cinsiyet ilişkisi

Tablo 4.10. Akciğer maligniteleri alt tipleri dağılımı

Malignite Tipi	Alt Tip	n	%
Akciğer	KHDAK	59	83.1
	NET	2	2.8
	KHAK	9	12.7
	Embriyonel	1	1.4
	Rabdomyosarkom		

Santral Sinir Sistemi'nde en yaygın tipler gliom (%25.0) ve medulloblastom (%25.0) olup, embriyonel rabdomyosarkom, atipik teratoid rabdoid tümör, glioblastoma multiforme, ve ependimom her biri %12.5 oranında görülmüştür.

Tablo 4.11. Santral Sinir Sistemi malignite tipleri dağılımı

Malignite Tipi	Alt Tip	n	%
Santral Sinir Sistemi	Gliom	2	25.0
	Embriyonel	1	12.5
	Rabdomyosarkom		
	Medulloblastom	2	25.0
	Atipik Teratoid Rabdoid	1	12.5
	Tümör		
	Glioblastoma Multiforme	1	12.5
	Ependimom	1	12.5

Nöropatik, nosiseptif, mikst ağrı tipleri ve daha detaylı olarak mikst ağrı varlığında nöropatik, somatik, visseral ağrı bileşenlerine göre cinsiyet dağılımı incelendiğinde; cinsiyet ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı Ki-kare testi ile test edilmiştir. Ki kare testinin varsayımına göre hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'ten küçük olması durumunda Fisher Exact Ki-kare testi kullanılmıştır. Ağrı tipleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı ($p>0.05$) görülmüştür.

Tablo 4.12. Ağrı tipleri ile ilişkili cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet						Toplam			X ² (p)
	Erkek			Kadın			n	%Satır	%Sütun	
	n	%Satır	%Sütun	n	%Satır	%Sütun				
Ağrı Tipi										
Nöropatik	9	50.0	4.2	9	50.0	3.3	18	100.0	3.7	0.849 (0.654)
Nosiseptif	160	44.9	75.1	196	55.1	72.9	356	100.0	73.9	
Mikst	44	40.7	20.7	64	59.3	23.8	108	100.0	22.4	
Nöropatik										
Yok	158	45.1	74.2	192	54.9	71.4	350	100.0	72.6	0.470
Var	55	41.7	25.8	77	58.3	28.6	132	100.0	27.4	(0.493)
Somatik										
Yok	30	42.3	14.1	41	57.7	15.2	71	100.0	14.7	0.127
Var	183	44.5	85.9	228	55.5	84.8	411	100.0	85.3	(0.722)
Visseral										
Yok	137	45.8	64.3	162	54.2	60.2	299	100.0	62.0	0.847
Var	76	41.5	35.7	107	58.5	39.8	183	100.0	38.0	(0.357)

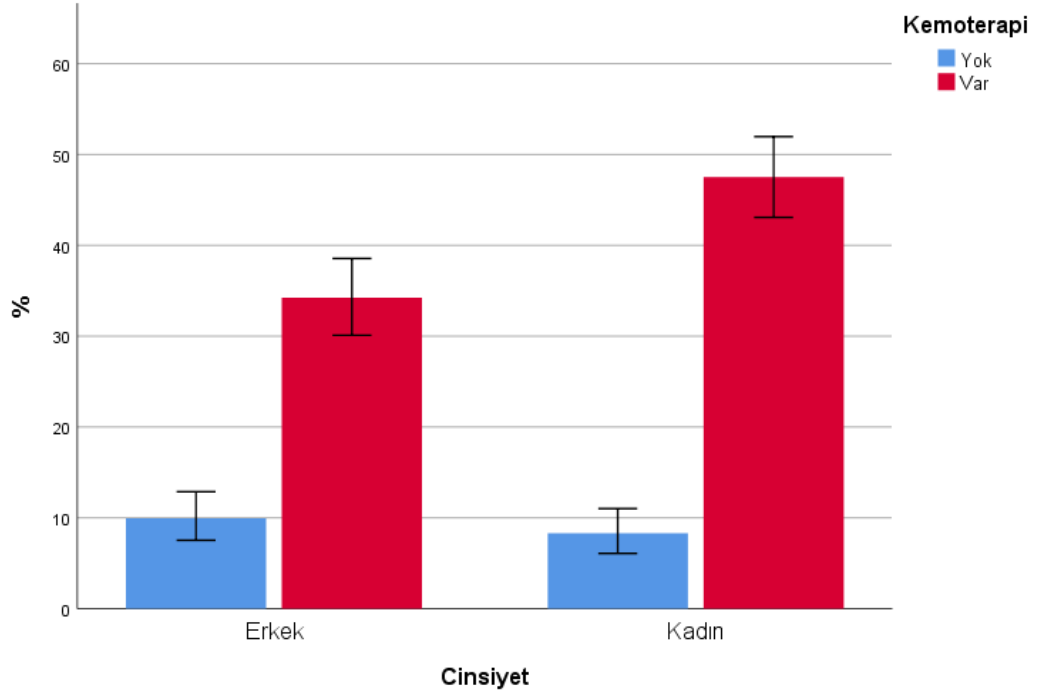
X²: Ki-kare test istatistiği

Kemoterapi, radyoterapi ve operasyon öykülerinin cinsiyet ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı Ki-kare testi ile test edilmiştir. Radyoterapi öyküsü ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı ($p>0.05$), kemoterapi ve operasyon öyküleri ile cinsiyet arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). Kemoterapi öyküsü kadın hastalarda %58.5, erkek hastalarda ise %41.9 oranıyla, kadınlarda erkeklere göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür ($p:0.031$). Tüm yaş gruplarında kemoterapi öyküsü olanlar %81.7, radyoterapi öyküsü olanlar %44, operasyon öyküsü olanlar %54.1 oranında tespit edilmiştir.

Tablo 4.13. Malignite ilişkili kemoterapi, radyoterapi, operasyon tedavi öyküleri ilişkili cinsiyet dağılımı

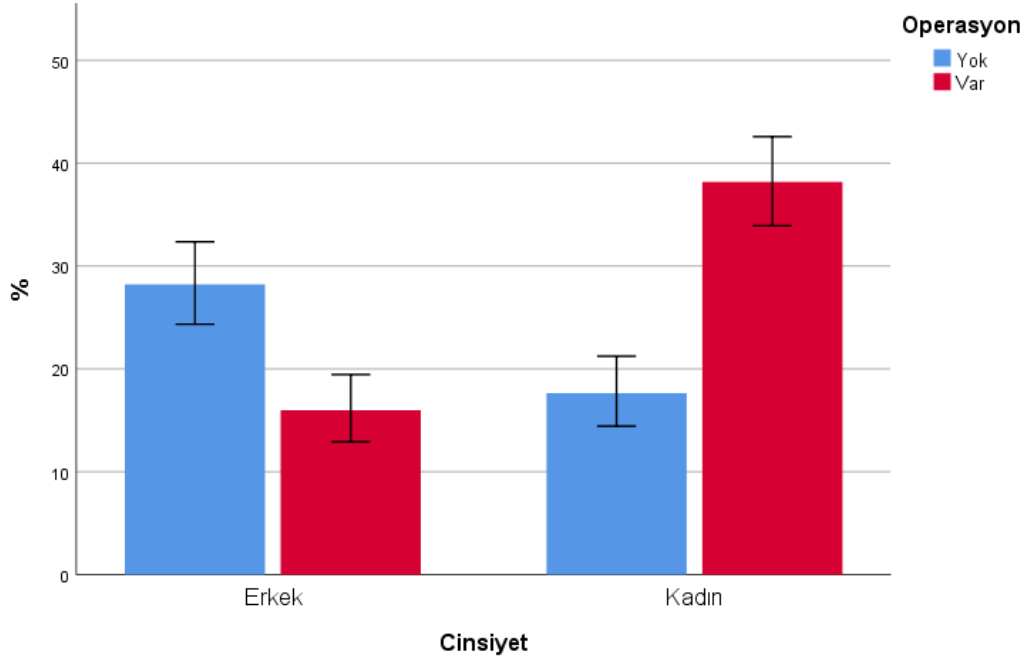
	Cinsiyet						Toplam			X ² (p)
	Erkek			Kadın			n	%Satır	%Sütun	
	n	%Satır	%Sütun	n	%Satır	%Sütun				
Kemoterapi										
Yok	48 ^a	54.5	22.5	40 ^b	45.5	14.9	88	100.0	18.3	4.680 (0.031*)
Var	165 ^a	41.9	77.5	229 ^b	58.1	85.1	394	100.0	81.7	
Radyoterapi										
Yok	114	42.2	53.5	156	57.8	58.0	270	100.0	56.0	0.965
Var	99	46.7	46.5	113	53.3	42.0	212	100.0	44.0	(0.326)
Operasyon										
Yok	136 ^a	61.5	63.8	85 ^b	38.5	31.6	221	100.0	45.9	49.801 (0.000*)
Var	77 ^a	29.5	36.2	184 ^b	70.5	68.4	261	100.0	54.1	

X²: Ki-kare test istatistiği, ^{a,b}: Sütunlar arasındaki oranların farklılığını göstermektedir.



Şekil 4.4. Kemoterapi öyküsü ve cinsiyet ilişkisi

Operasyon öyküsü kadınlarda %70.5, erkekler %29.5 oranıyla kadınlarda daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0.000). Bu sonuçlar, bazı klinik özelliklerin cinsiyete göre anlamlı şekilde farklılaştığını göstermektedir; özellikle operasyon ve kemoterapi öykülerinin kadınların daha fazla olduğu dikkat çekmektedir.



Şekil 4.5. Operasyon öyküsü ve cinsiyet ilişkisi

İlk başvuru ve kontrolde asetaminofen, NSAİİ, zayıf opioidler, güçlü opioidler, adjuvan gabapentin/pregabalin gibi antikonvülzan grubu tedaviler, adjuvan SNRİ/SSRİ/TSA gibi antidepresan grubu tedaviler, kapsaisin içeren topikal ajanlar ve deksmedetomidinin/ketamin/lidokain sürekli intravenöz infüzyon tedavileri olarak gruplanmış olan farmakolojik tedavilere, invaziv girişim ve yan etkiye göre cinsiyet dağılımı bir sonraki tabloda bulunmaktadır. Cinsiyet ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı Ki-kare testi ile test edilmiştir. Ki kare testinin varsayımına göre hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değer 5'ten küçük olması durumunda Fisher Exact Ki-kare testi kullanılmıştır. Başvuru anı ve kontrolde asetaminofen, NSAİİ, zayıf opioidler, güçlü opioidler, adjuvan gabapentin/pregabalin tedavileri, adjuvan SNRİ/ SSRİ/ TSA tedavileri, kapsaisin içeren topikal ajanlar ve deksmedetomidinin/ketamin/lidokain sürekli intravenöz infüzyon tedavileri, invaziv girişim ve yan etki ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı ($p>0.05$) görülmüştür.

Tablo 4.14. İlk başvuru ve kontrolde farmakolojik tedavilere, invaziv tedavilere ve yan etkiye göre cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet						Toplam			X ² (p)
	Erkek			Kadın			n	%Satır	%Sütun	
	n	%Satır	%Sütun	n	%Satır	%Sütun				
T0										
M1										
Yok	108	44.1	50.7	137	55.9	50.9	245	100.0	50.8	0.002
Var	105	44.3	49.3	132	55.7	49.1	237	100.0	49.2	(0.961)
T0										
M2										
Yok	134	43.6	62.9	173	56.4	64.3	307	100.0	63.7	0.101
Var	79	45.1	37.1	96	54.9	35.7	175	100.0	36.3	(0.751)
T0										
M3										
Yok	52	40.9	24.4	75	59.1	27.9	127	100.0	26.3	0.737
Var	161	45.4	75.6	194	54.6	72.1	355	100.0	73.7	(0.391)
T0										
M4										
Yok	155	43.1	72.8	205	56.9	76.2	360	100.0	74.7	0.743
Var	58	47.5	27.2	64	52.5	23.8	122	100.0	25.3	(0.389)
T0										
M5										
Yok	177	44.9	83.1	217	55.1	80.7	394	100.0	81.7	0.470
Var	36	40.9	16.9	52	59.1	19.3	88	100.0	18.3	(0.493)
T0										
M6										
Yok	188	43.2	88.3	247	56.8	91.8	435	100.0	90.2	1.711
Var	25	53.2	11.7	22	46.8	8.2	47	100.0	9.8	(0.191)
T0										
M7										
Yok	212	44.4	99.5	265	55.6	98.5	477	100.0	99.0	1.199
Var	1	20.0	0.5	4	80.0	1.5	5	100.0	1.0	(0.389)
T0										
M8										
Yok	213	44.6	100.0	265	55.4	98.5	478	100.0	99.2	3.194
Var	0	0.0	0.0	4	100.0	1.5	4	100.0	0.8	(0.134)
T1										
M1										
Yok	127	43.1	59.6	168	56.9	62.5	295	100.0	61.2	0.401
Var	86	46.0	40.4	101	54.0	37.5	187	100.0	38.8	(0.572)
T1										
M2										
Yok	131	43.5	61.5	170	56.5	63.2	301	100.0	62.4	0.146
Var	82	45.3	38.5	99	54.7	36.8	181	100.0	37.6	(0.703)

Tablo 4.14.(Devam) İlk başvuru ve kontrolde farmakolojik tedavilere, invaziv tedavilere ve yan etkiye göre cinsiyet dağılımı

	Cinsiyet						Toplam			X ² (p)
	Erkek		Kadın							
	n	%Satır	%Sütun	n	%Satır	%Sütun	n	%Satır	%Sütun	
T1										
M3										
Yok	74	42.0	34.7	102	58.0	37.9	176	100.0	36.5	0.517
Var	139	45.4	65.3	167	54.6	62.1	306	100.0	63.5	(0.472)
T1										
M4										
Yok	121	42.2	56.8	166	57.8	61.7	287	100.0	59.5	1.186
Var	92	47.2	43.2	103	52.8	38.3	195	100.0	40.5	(0.276)
T1										
M5										
Yok	176	45.6	82.6	210	54.4	78.1	386	100.0	80.1	1.551
Var	37	38.5	17.4	59	61.5	21.9	96	100.0	19.9	(0.213)
T1										
M6										
Yok	185	42.9	86.9	246	57.1	91.4	431	100.0	89.4	2.653
Var	28	54.9	13.1	23	45.1	8.6	51	100.0	10.6	(0.103)
T1										
M7										
Yok	212	44.5	99.5	264	55.5	98.1	476	100.0	98.8	1.862
Var	1	16.7	0.5	5	83.3	1.9	6	100.0	1.2	(0.235)
T1										
M8										
Yok	212	44.5	99.5	264	55.5	98.1	476	100.0	98.8	1.862
Var	1	16.7	0.5	5	83.3	1.9	6	100.0	1.2	(0.235)
İnvaziv										
Tedavi										
Yok	205	44.8	96.2	253	55.2	94.1	458	100.0	95.0	1.207
Var	8	33.3	3.8	16	66.7	5.9	24	100.0	5.0	(0.272)
Yan										
Etki										
Yok	200	43.8	93.9	257	56.2	95.5	457	100.0	94.8	0.652
Var	13	52.0	6.1	12	48.0	4.5	25	100.0	5.2	(0.419)

X²: Ki-kare test istatistiği, T0: Başvuru anı, T1: Kontrol, M1: Asetaminofen, M2: NSAİİ, M3: Zayıf opioidler, M4: Güçlü opioidler, M5: Adjuvan tedaviler; gabapentin/pregabalin, M6: Adjuvan tedaviler; SNRİ/ SSRİ/ TSA, M7: Kapsaisin içeren topikal ajanlar, M8: Deksmetomidin/ketamin/lidokain sürekli infüzyonu

Deksmetomidin, ketamin ve lidokainin dahil edildiği sürekli intravenöz infüzyon tedavisi grubu, ilk başvuruda 4 hastaya başlanmıştır. Aynı grup ile kontrolde 6 hastaya tedavi verilmiştir; 3 hasta hem başvuruda hem kontrolde bu tedaviyi almıştır.

Ağrıya yönelik tedaviler incelendiğinde 1 hastaya medikal tedavi verilmeden girişimsel tedavi uygulanmış, diğer 481 hastaya farmakolojik tedavi verilmiştir.

Seçilmiş 24 hastaya girişimsel ağrı tedavisi uygulanmıştır. 9 hastaya girişimsel ağrı tedavisi planlanmış ancak çeşitli nedenler ile gerçekleştirilememiştir.

Girişimsel tedaviler incelendiğinde en sık cilt kanserlerinde (%33.3) uygulanmış, bunu üriner sistem (%13.3), santral sinir sistemi (%12.5) ve hepatopankreatobilier sistem (%10.8) maligniteleri izlemiştir. Kadın genital sistem kanserlerinde ise invaziv girişim uygulanmamış olup diğer kanser türlerinde oranlar daha düşüktür. Kliniğimizde malignite ilişkili ağrılar için yapılmış olan girişimsel işlemler; tetik nokta enjeksiyonları, tanısal splanknik blok, splanknik sempatik blok, splanknik nörolitik blok, erekto spina plan bloğu (ESP), paravertebral blok, çölyak gangliyon blokajı, tanısal hipogastrik blok, superior hipogastrik nörolitik blok, superior hipogastrik sempatik blok, superior hipogastrik radyofrekans ablasyon, impar gangliyon blokajı, pudental blok, servikal epidural steroid enjeksiyonu, epidural kateter yerleştirilmesi, supraskapular blok, tanısal stellat gangliyon blokajı, stellar radyofrekans ablasyon, Greater Occipital Nerve (GON) blokajı olarak not edilmiştir.

Tablo 4.15. Farklı malignitelerde uygulanan invaziv tedavilerin dağılımı

	İnvaziv Tedavi	n	%
	Akciğer	Yok	73
Var		2	2.7
Meme	Yok	57	98.3
	Var	1	1.7
Santral Sinir Sistemi	Yok	7	87.5
	Var	1	12.5
Baş-boyun	Yok	22	95.7
	Var	1	4.3
Gastrointestinal Sistem	Yok	84	95.5
	Var	4	4.5
Hepatopankreatobiliyer Sistem	Yok	33	89.2
	Var	4	10.8
Üriner Sistem	Yok	26	86.7
	Var	4	13.3
Erkek Genital Sistem	Yok	27	93.1
	Var	2	6.9
Kadın Genital Sistem	Yok	46	100.0
	Var	0	0.0
Hematolojik Sistem	Yok	21	95.5
	Var	1	4.5
Kemik ve Yumuşak Doku	Yok	33	97.1
	Var	1	2.9
Cilt	Yok	4	66.7
	Var	2	33.3
Diğer	Yok	25	96.2
	Var	1	3.8

Farmakolojik tedaviler alt gruplar halinde detaylı analiz edilmiştir. McNemar testi, başvuru anında asetaminofen ve kontrol anında asetaminofen kategorileri arasındaki değişiklikleri değerlendirmek için uygulanmıştır. Test sonuçlarına göre, iki zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir ($p=0.000$). Başvuruda asetaminofen önerilmemiş olan hastaların %11.4'üne kontrol döneminde asetaminofen reçete edildiği ($n=28$); başvuruda reçete edilen hastaların ise %32.9'una kontrolde reçete edilmediği ($n=78$) görülmektedir. Bu değişim, özellikle "reçete edilen" kategorisinde belirgin bir artışı işaret etmektedir; zira kontrol döneminde bireylerin %67.1'i bu kategoride kalmıştır.

Tablo 4.16. Asetaminofenin başvuru ve kontrolde tedavide önerilme durumu

Başvuru		Kontrol		Toplam	McNemar Test
		Yok	Var		
Yok	n	217 _a	28 _b	245	p=0.000*
	% satır	88.6%	11.4%	100.0%	
	% sütun	73.6%	15.0%	50.8%	
Var	n	78 _a	159 _b	237	
	% satır	32.9%	67.1%	100.0%	
	% sütun	26.4%	85.0%	49.2%	
Toplam	n	295	187	482	
	% satır	61.2%	38.8%	100.0%	
	% sütun	100.0%	100.0%	100.0%	

McNemar testi, başvuruda ve kontrolde NSAİİ arasındaki değişiklikleri değerlendirmek için uygulanmış ve sonuçlar iki zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir (p=0.567). Zayıf opioid grubu ilaçların başvuruda ve kontroldeki değişikliklerini değerlendirmek için uygulanmış ve sonuçlar iki zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir (p=0.000). Başvuruda önerilmemiş olan bireylerin %22.0'sine kontrolde önerilmiş (n=28); ancak başvuruda önerilenlerin %21.7'sine kontrolde önerilmemiştir (n=77). Kontrolde önerilen kategorisinde kalan bireylerin oranı ise oldukça yüksek olup %78.3 olarak gözlemlenmiştir (n=278).

Tablo 4.17. Zayıf opioid grubu ilaçların başvuru ve kontrolde, tedavide önerilme durumları

Başvuru		Kontrol		Toplam	McNemar Test
		Yok	Var		
Yok	n	99 _a	28 _b	127	p=0.000*
	% satır	78.0%	22.0%	100.0%	
	% sütun	56.3%	9.2%	26.3%	
Var	n	77 _a	278 _b	355	
	% satır	21.7%	78.3%	100.0%	
	% sütun	43.8%	90.8%	73.7%	
Toplam	n	176	306	482	
	% satır	36.5%	63.5%	100.0%	
	% sütun	100.0%	100.0%	100.0%	

McNemar testi, başvuruda ve kontrolde güçlü opioid grubu ilaçların tedavide önerilme durumları arasındaki değişiklikleri değerlendirmek için uygulanmış ve iki zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir

($p=0.000$). Başvuruda önerilmemiş olan hastaların %24.2'sine kontrolde önerilmiştir ($n=87$). Buna karşın, başvuruda önerilmiş olan hastaların yalnızca %11.5'ine kontrolde önerilmemiştir ($n=14$). Kontrolde önerilen kategorisinde kalan bireylerin oranı ise %88.5 ile oldukça yüksek bulunmuştur ($n=108$).

Tablo 4.18. Güçlü opioid grubu ilaçların başvuru ve kontrolde, tedavide önerilme durumları

Başvuru		Kontrol		Toplam	McNemar Test
		Yok	Var		
Yok	n	273 _a	87 _b	360	p=0.000*
	% satır	75.8%	24.2%	100.0%	
	% sütun	95.1%	44.6%	74.7%	
Var	n	14 _a	108 _b	122	
	% satır	11.5%	88.5%	100.0%	
	% sütun	4.9%	55.4%	25.3%	
Toplam	n	287	195	482	
	% satır	59.5%	40.5%	100.0%	
	% sütun	100.0%	100.0%	100.0%	

McNemar testi, başvuruda ve kontrolde, hem antikonvülzan hem antidepresan grubundaki adjuvan ilaçların önerilme durumundaki değişiklikleri değerlendirmek için uygulanmış ve iki zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (antikonvülzan grubu $p=0.185$, antidepresan grubu $p=0.481$). Yine McNemar testi, başvuruda ve kontrolde, kapsaisinli topikal ilaç önerilme durumundaki değişiklikleri değerlendirmek için uygulanmış ve iki zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=1.000$). Başvuruda ve kontrolde deksmedetomidin, lidokain ve ketamini de içeren iv infüzyon grubu tedavisi verilme durumundaki değişiklikleri değerlendirmek için uygulanmış ve iki zaman noktası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.625$).

Maligniteye yönelik bir tedavi türü olan kemoterapi ile nöropatik ağrı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Ki-kare testi uygulanmıştır ve sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($X^2=11.996$, $p=0.000$). Analiz sonuçlarına göre, kemoterapi almamış olan hastaların %87.5'inde nöropatik durum "Yok" kategorisinde yer alırken, %12.5'inde nöropatik durum "Var" kategorisinde bulunmuştur. Buna karşılık, kemoterapi almış olan hastaların %69.3'ü

nöropatik durum "Yok" kategorisinde, %30.7'si ise nöropatik durum "Var" kategorisinde yer almıştır.

Tablo 4.19. Kemoterapi ve nöropatik ağrı ilişkisi

Kemoterapi		Nöropatik Ağrı		Toplam	X ² , p
		Yok	Var		
Yok	n	77 _a	11 _b	88	X ² =11.996, p=0.000*
	% satır	87.5%	12.5%	100.0%	
	% sütun	22.0%	8.3%	18.3%	
Var	n	273 _a	121 _b	394	
	% satır	69.3%	30.7%	100.0%	
	% sütun	78.0%	91.7%	81.7%	
Toplam	n	350	132	482	
	% satır	72.6%	27.4%	100.0%	
	% sütun	100.0%	100.0%	100.0%	

X²: Ki-kare test istatistiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda malignite ilişkili ağrı nedeniyle takip edilen hastalar 1 yıllık süre ile klinik ve demografik olarak değerlendirilmiş; hastaların ağrı skorları ve uygulanan ağrı tedavileri retrospektif olarak incelenmiştir. Malignite ilişkili ağrı nedeniyle takip edilen 482 hastanın ağrı tiplerine bakıldığında; nosiseptif (%73.9), mikst ağrı (%22.4) ve saf nöropatik (%3.7) ağrı varlığı izlenmiştir. Tedavide ise ilk başvuruda zayıf opioidlerin %73.7, güçlü opioidlerin %25.3 oranında; kontrol başvurusunda ise zayıf opioidlerin %63.5, güçlü opioidlerin %40.5 oranında hastaya reçete edildiği görülmüştür. Yan etkilere bakıldığında hastaların %5.2'sinde tedaviyi kısıtlayan yan etki izlenmiş olup; bulantı-kusma, kabızlık gibi gastrointestinal sistem şikayetlerinin daha sık olduğu gözlenlenmiştir.

Bennett ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kanser hastalarındaki ağrıların yaklaşık %20'sinin nöropatik kökenli olduğunu, ancak tanımın saf nöropatik ağrının yanı sıra mikst ağrıyı da içerecek şekilde genişletilmesi durumunda kanser hastalarının yaklaşık %40'ının nöropatik ağrıdan etkilendiğini bulduklarını belirtmişlerdir⁴⁸. Yoon ve arkadaşları çalışmalarında Güney Kore'de nöropatik kanser ağrısı prevalansını yaklaşık %40 olarak belirtmişlerdir²⁴. Belçika'da Leysen ve arkadaşları meme kanseri geçirmiş 91 hastanın %25,3'ünde nöropatik ağrı, %18,7'sinde nosiseptif ağrı, %15,4'ünde santral sensitizasyon ağrısı ve %40,6'sında mikst ağrı varlığı saptadıklarını bildirmişlerdir⁴⁹. Çalışmamızda 482 hastada somatik ağrı %85.3, visseral ağrı %38 ve nöropatik ağrı (nosiseptif bir komponentin eşlik ettiği veya etmediği) %27.4 oranlarında olup, literatürle benzer durumda olduğu görülmüştür.

Malignite ilişkili ağrı tedavileri açısından bakıldığında, yerleşik farmakolojik kanser ağrısı tedavileri; opioidler, NSAİİ grubu ilaçlar, asetaminofen, antidepresanlar, antikonvülzanlar, NMDA antagonistleri ve alfa-2 agonistleri ilaç gruplarından oluşmaktadır⁵⁰. Çalışmamızda ilk başvuruda %49.2 oranında asetaminofen, %36.3 oranında NSAİİ grubu ilaçlar ve antikonvülzanlar (gabapentin veya pregabalin) %18.3; antidepresanlar %9.8, topikal kapsaisin %1 oranlarında önerilmiştir; kontrol değerlendirmede ise asetaminofen %38.8, NSAİİ %37.6, antikonvülzanlar %19.9, antidepresanlar %10.6 oranlarında tespit edilmiştir.

Farmakolojik tedaviler açısından hasta grubumuz detaylı incelendiğinde, başvuru anında %73.7 oranında zayıf opioidlerin ve %25.3 oranında güçlü opioidlerin önerildiği tespit edilmiştir. Kontrolde zayıf opioidlerin %63.5, güçlü opioidlerin %40.5 oranında hastaya önerildiği saptanmıştır. Kontrolde zayıf opioid kullanımı devam eden hastaların oranı oldukça yüksek olup %78.3 olarak gözlemlenmiştir (n=278). Güçlü opioid grubu ilaçlar için ise kontrolde önerilen kategorisinde kalan bireylerin oranı %88.5 ile oldukça yüksek bulunmuştur (n=108). Bu veriler opioid grubu ilaçların malignite ilişkili ağrıda önemini koruduğunu düşündürmektedir. NSAİİ, antikonvülzan adjuvan ilaçlar ve antidepresan adjuvan ilaçlar için ise başvuruda ve kontrolde tedavide önerilme durumları açısından istatistiksel anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0.05$). Farmakolojik tedaviyi kısıtlayan yan etkiler %5.2 oranında görülmüştür. En sık karşılaşılan yan etkiler bulantı-kusma ve kabızlığın da dahil olduğu gastrointestinal sistem şikayetleri olarak değerlendirilmiştir.

Byrne ve arkadaşları palyatif hasta grubunda deksmedetomidin kullanımı ile ilgili yayımladıkları olgu sunumunda, deksmedetomidinin yaşam sonundaki kompleks ağrı için ortak analjezik tedavi olarak başarıyla uygulandığını belirtmişlerdir³⁵. Çalışmamızda deksmedetomidin, ketamin ve lidokainin dahil edildiği sürekli intravenöz infüzyon tedavisi grubu, ilk başvuruda 4 hastaya başlanmıştır. Aynı grup ile kontrolde 6 hastaya tedavi verilmiştir; 3 hasta hem başvuruda hem kontrolde bu tedaviyi almıştır. Iocolano ve arkadaşları, kanserli hayvanlar ile yapmış oldukları çalışmada, intravenöz ketamin-lidokain infüzyonu ile iyi tolerasyon; standart antikanser ve analjezik tedaviler ile birleştirildiğinde yüksek oranda klinik fayda saptadıklarını bildirmişlerdir⁵¹. Çin'de Li ve arkadaşları yaptıkları retrospektif çalışmada, terminal evre kanser hastalarında dirençli ağrının yönetimi için palyatif sedasyonun uygulama modeli ve özelliklerine ilişkin değerli bilgiler edinmişler; deksmedetomidinin terminal dönem kanser hastalarında palyatif sedasyon için umut verici bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir. Hasta kontrollü analjezi cihazı (Patient Controlled Analgesia; PCA) ile kombinasyon halinde kullanımının, solunum/dolaşım depresyonu gibi olumsuz etkilere neden olmadan dirençli ağrının kontrolünde etkili, güvenli ve stabil olduğunu belirtmişlerdir⁵². Tüm bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, araştırmamızda, medikal tedavi yönetiminde DSÖ'nün önerdiği revize 'Basamaklı Tedavi Modeli'nin uygulandığı ve ilaçların bu doğrultuda kombine

edildiği görülmüştür. Yine güncel bir tedavi olarak deksmedetomidin sürekli intravenöz infüzyonu tedavisi, belirli bir hasta grubunda, kliniğimizde ağrı yönetiminde tercih edilmektedir.

Araştırmamızda malignite ilişkili ağrı için önerilen tedaviler incelendiğinde, 1 hastaya medikal tedavi verilmeden girişimsel işlem uygulanmış, diğer 481 hastaya farmakolojik tedavi verilmiştir. Seçilmiş 24 hastaya farmakolojik tedaviye ek olarak invaziv ağrı tedavisi uygulanmıştır. Bu hastalara uygulanan girişimsel işlemler ise erektor spina plan bloğu (ESP), paravertebral blok, sempatik bloklar (stellat, çölyak gangliyon, splanknik, superior hipogastrik, impar gangliyon), epidural kateter yerleştirilmesidir. Ülkemizde Arıcı ve arkadaşları 358 kanser ağrısı olan hastanın %16.75'ine invaziv tedavi uyguladıklarını belirtmişlerdir⁵³. Hindistan'da Bhatnagar ve arkadaşları, tersiyer bir merkezde yapmış oldukları çalışmada, kanser ağrısı oral analjezikler ve adjuvanlara yetersiz yanıt gösteren %7.47 oranındaki hastaya sinir bloklarını uygulamışlardır⁵⁴. Çalışmamızda ise hastaların %4.9'una invaziv girişimsel işlem uygulanmıştır. Literatür ile kıyaslandığında daha düşük oranlarda girişimsel işlem uygulanmış olmasının aslında, tecrübeli bir ağrı kliniğinde, malignite ilişkili ağrı yönetiminde farmakolojik tedavinin etkin ve güvenli ağrı palyasyonu sağlayabileceğini ve bu şekilde invaziv işlem oranının azaltılabileceğini gösterdiği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda ağrı skorlarındaki değişim incelendiğinde; 0-7 yaş grubu analiz sonuçlarına göre hastaların zamana göre ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). İlk başvuru anında ve kontrolde cinsiyete göre ağrı skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p>0.05$). 0-7 yaş grubunun diğer pediatrik hasta grubundan ayrı olarak analiz edilme nedeni FLACC ağrı skorlama sisteminin kullanılmış olmasıdır. Yedi yaşın üzerindeki pediatrik hastalarda NRS ağrı skorlama sistemi kullanılmıştır. Ülkemizde Bakır ve arkadaşları, pediatrik kanser hastaları ile yaptıkları çalışmada ağrı şiddetini Revize Yüzler Ağrı Skalası, VAS ve NRS de dahil çeşitli ağrı skorlama sistemleri ile evaluate etmişlerdir¹⁸.

Ağrı skorları NRS ile değerlendirilen hastalarda her iki cinsiyette de ağrı değerlerinde zamanla azalma olduğu ($p<0.05$), ancak cinsiyetler arasında ağrı düzeylerinin benzer olduğu saptanmıştır. NRS ile değerlendirilen hastalarda kadın

genital sistem, hematolojik sistem ve kemik ve yumuşak doku malignite tiplerinin zamana göre ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu, ağrı skorlarının kontrolde başvuru anına göre daha az olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Metastazı olan bireylerde başvuru anından (4.86 ± 2.4) kontrole (4.29 ± 2.54) ağrı skorlarında anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p < 0.05$). Kemik metastazı varlığında yine başvuru anına (5.01 ± 2.42) göre kontrol değerlendirmede ağrı skorları (4.52 ± 2.58) anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0.05$). Fakat peritoneal metastazı olan hastalarda kontrolde ağrı skorlarında anlamlı azalma olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$). Amerika Birleşik Devletleri'nde Lambert ve arkadaşları yayımlamış oldukları çalışmada, hastaların %80 ila %90'ı için DSÖ'nün analjezik merdiveni yaklaşımının etkili olması gerektiğini ancak ağrısı daha dirençli olan hastalar veya kronik opioid kullanımı veya diğer tıbbi eşlik eden hastalıklar nedeniyle palyasyonu daha zor olan hastalar için, ağrı servisi veya palyatif bakım konsültasyonunun uygun olduğunu belirtmişlerdir⁵⁵. Dolayısıyla peritoneal metastaz varlığında ağrı palyasyonu daha zorlayıcı ve uzun süreli olabilmektedir; bu nedenle ağrı bilim dalına refere edilmesi hastaların yararına olacaktır.

Kansere bağlı kemik ağrısı ise çok faktörlüdür; dolayısıyla ağrının optimal düzeyde hafifletilmesi, farklı hastalık aşamaları ve ağrı türleri için farklı stratejiler gerektirebilir. Metastatik kemik ağrısı, yeterince tedavi edilememiş kanser ağrısının önemli bir kısmını oluşturmaktadır, bu nedenle kemik ağrısı değerlendirmesinin standardizasyonu hedeflenmektedir⁵⁶.

Ağrı skorları NRS ile değerlendirilen hastalarda başvuru anına göre (4.77 ± 2.48) kontrolde (4.23 ± 2.58) ağrı skorlarında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p < 0.05$); ancak cinsiyetler arasında ağrı düzeylerinin benzer olduğu saptanmıştır ($p > 0.05$). Ağrıdaki cinsiyet farklılıkları son yıllarda artan ilgi konusu olmuştur. Epidemiyolojik ve klinik bulgular, kadınlarda kronik ağrı riskinin arttığını açıkça göstermektedir ve kadınların daha şiddetli klinik ağrı deneyimleyebileceğini belirtmektedir⁵⁷. Kronik kanser dışı ağrı için kadın cinsiyet daha riskli olarak biliniyor olsa da kanser ilişkili ağrı için bu durum tam olarak netleşmemiştir; bunun bir nedeni depresyon ve tükenmişlik gibi durumların değerlendirmeyi komplike hale getiriyor olmasıdır; yine de kanser ağrısında kadın hastaların yetersiz tedavi edildiği düşünülmektedir ve reçete yazan sağlık personelinin yanlılığı buna neden

olabilmektedir⁵⁸. Chou ve arkadaşları kanser hastalarında cinsiyet farklarını araştırmışlar; ağrı şiddeti ve analjezik kullanma konusundaki tereddüt skorlarını kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede yüksek bulduklarını belirtmişlerdir. Ağrı Yönetimi Endeksi sonuçları incelendiğinde erkeklerin daha büyük bir yüzdesinin, yeterli ağrı yönetimine sahip olduğunu saptadıklarını belirtmişlerdir⁵⁹. Alodhayani ve arkadaşları Suudi Arabistan’da kanser hastası erişkin hastalarda yapmış oldukları ağrı yönetimi çalışmasında, kadınların erkeklere kıyasla orta ila şiddetli düzeyde ağrıya sahip olduğunu saptadıklarını bildirmişlerdir⁶⁰. Çalışmamızda analjezik tedaviye yanıt açısından erkek ve kadın hastalar arasında farklılık gözlenmemiştir.

Ağrı bilim dalı kliniklerince değerlendirilen malignite ilişkili ağrı hastalarının ülkemizdeki durumu incelendiğinde, pediatrik hasta grubu yüzde oranı, Arıcı ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya kıyasla, çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur⁵³. Demografik özellikler açısından araştırmamız incelendiğinde en sık karşılaşılan maligniteler gastrointestinal sistem kaynaklı tümörler olup ikinci sırada akciğer, üçüncü sırada meme kanseri tespit edilmiştir. Ülkemizde Arıcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, malignite ilişkili ağrı ile ağrı kliniğine başvuran hastalar incelendiklerinde, en sık karşılaşılan nedenler gastrointestinal sistem, akciğer ve meme kanserleri olarak gözlenmiştir; çalışmamız bu açıdan benzerlik göstermektedir⁵³. Akdeniz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada da malign ağrı nedeniyle ağrı kliniği başvurusu olan hastalarda en sık gastrointestinal sistem kaynaklı kanser, akciğer kanseri ve meme kanseri görülmüş olup, çalışmamız ile benzerlik göstermektedir⁶¹. Yine ülkemizde Kayhan ve arkadaşları ağrı polikliniğine başvuran onkoloji hastaları ile ilgili yaptıkları çalışmada en sık akciğer, farklı olarak ise ikinci sıklıkta prostat kanseri tespit etmişlerdir⁶². Malignite ilişkili ağrı ile ilgili çalışmalar incelendiğinde Suudi Arabistan’da ALMouaalamy ve arkadaşları, çalışmamıza benzer şekilde, tersiyer bir onkoloji merkezinde araştırma yapmışlar; çalışmamızdan farklı olarak inceledikleri hasta grubunda meme kanserinin %24.6 oranıyla en sık malignite olduğunu belirtmişlerdir⁶³. Umman’da Al Lawati ve arkadaşları yine tersiyer bir merkezde yaptıkları çalışmada %36.5 oranıyla en sık malignite tipinin meme kanseri olduğunu, ikinci sırada %13 oranıyla kolorektal kanserin yer aldığını, akciğer ve bronş malignitelerinin bunlara oranla daha az olduğunu belirtmişlerdir ve bu açıdan çalışmamız farklılık göstermektedir⁶⁴.

Araştırmamızda malignitelerin neden olduğu metastaz açısından inceleme yapıldığında %84.6 oranında metastaz varlığı tespit edilmiştir. Ülkemizde Arıcı ve arkadaşları malignite ilişkili ağrı ile ağrı kliniğine başvuran hastaları incelediklerinde metastaz oranını %76 olarak tespit ettiklerini belirtmişlerdir⁵³. Çalışmamızda tüm metastazlarda; kemik metastazı %43.8 oranında, periton metastazı % 7.7 oranında, diğer organ metastazları %75.7 oranında tespit edilmiştir. Portekiz’de Vieira ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, %33.3 oranında hastada tanı sırasında, miyelom vakaları da dahil olmak üzere, kemik tutulumu görmüşlerdir⁶⁵.

Araştırmamızda maligniteye yönelik tedaviler açısından veriler incelendiğinde tüm yaş gruplarında kemoterapi öyküsü olanlar %81.7, radyoterapi öyküsü olanlar %44, operasyon öyküsü olanlar %54.1 oranında tespit edilmiştir. Kayhan ve arkadaşlarının ağrı polikliniğine başvuran onkolojik hastalar ile ilgili yapmış oldukları çalışmada, başvuru esnasında veya öncesinde kemoterapi ve radyoterapi tedavi oranları sırasıyla %42.7 ve %26.6 olarak belirtilmiştir⁶². Bu anlamda çalışmamız ile farklılıkları mevcuttur. Kemoterapinin neden olduğu periferik nöropati potansiyel olarak nörotoksik kemoterapinin kullanıldığı, kanser tedavisini ve hayatta kalmayı iyileştiren onkolojik tedavilerin bir sonucudur ve etkisi artan önemli bir sorundur. Akut formu kemoterapi sırasında ortaya çıkar, bazen dozun azaltılmasını veya kesilmesini gerektirir ve hayatta kalmayı etkiler. Hastaların yaklaşık %30'u kemoterapiyi bitirdikten sonra bir yıl veya daha fazla süre boyunca hala etkilenmiş olabilir⁶⁶. Çalışmamızda da kemoterapi öyküsü ile nöropatik ağrı arasında istatistiksel anlamlı ilişki varlığı saptanmıştır ($p<0.05$).

Araştırmamızda birtakım kısıtlılıklar söz konusudur. Farmakolojik tedavi etkinliği ağrı skorlarındaki azalma açısından değerlendirilmiş olup, ilaç gruplarının tek başına etkinlikleri ile ilgili verilere ulaşılamamıştır. Yine demografik veriler incelendiğinde göz önünde bulundurulması gereken gerçek, verilerin genel popülasyondan ziyade, kliniğimizce 1 yıllık süre içerisinde değerlendirilmiş, malignite ilişkili ağrı hastalarını yansıttığıdır. Retrospektif bir çalışma olması, verilere bilgi işletim sistemi üzerinden ulaşılabilir olunması ve 1 yıllık süre içerisinde değerlendirilen hastaların incelenebilmiş olması yine çalışmamızın limitasyonlarından biridir.

Ağrı bilim dalının incelediği hasta gruplarından birisi, gelişen tedavi imkanları ile yaşam süreleri uzayan ancak malignite ilişkili ağrı nedeniyle hayat kalitesi olumsuz yönde etkilenen hastalardır. Kronik kanser ağrısı, kanserin ve tedavisinin yaygın ve kalıcı bir sonucudur¹⁷. Kansere bağlı ağrının yaşam kalitesi üzerinde ciddi bir etkisi vardır; fiziksel, psikolojik ve sosyal tepkilerle ilişkilidir. Yetersiz ağrı yönetimi, geliştirilen birçok güvenli ve etkin yöntemle rağmen kanser hastalarını rahatsız etmeye devam etmektedir⁶⁷. Tüm bu nedenler ile malignite ilişkili ağrının etkin bir şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Halihazırda yönetimi zor bir durum olan malignite ilişkili ağrı için klinisyenlerin, kansere bağlı ağrı ve opioid kullanımına ilişkin mitleri ve yanlış anlamaları ortadan kaldıracak bilgiyle donanmış olması elzemdir⁶⁷. Etkin takip ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesine, literatüre kazandırılacak daha çok tanımlama çalışmasının ve bu çalışmaların kendi aralarındaki gelişmeler yönüyle kıyaslanmasının, olumlu yönde katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Araştırmamız tersiyer bir onkoloji merkezinde gerçekleştirilmiştir. 2022 yılında kaydedilen 730 hastadan 10'u veri kaydında hata veya eksiklik nedeniyle çalışmadan dışlanmıştır. Bu durum tersiyer merkezlerde veri kaydında hassasiyeti kanıtlar niteliktedir. Bir diğer avantaj, başvuran hastalarda saptanan malignite tiplerinin, metastaz yerlerinin ve ağrının değerlendirilmesi sırasında karşılaşılan özelliklerin çok çeşitlilik arz etmesidir.

Ağrı takibi esnasında malignite tedavisi farklı aşamalarda olabilmektedir. Analjezik tedavi etkinliğinin uzun vadeli takibi bu anlamda önem arz etmektedir. Kronik malignite ilişkili ağrı hastaları için düzenli takibin önemini klinik olarak hastalarımıza vurguluyor olsak da tüm sağlık personeli ve hasta yakınlarının bu konudaki hassasiyetlerini artırmaya yönelik planlamalar önemli olacaktır.

Tekrarlayan vizitlerin de dahil edildiği çalışmaların, bu anlamda literatüre kazandırılması gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Malignite ilişkili ağrının yaşam kalitesi üzerinde, fiziksel, psikolojik ve sosyal tepkilerle ilişkili, ciddi anlamda olumsuz etkisi söz konusudur. Ülkemizde ve dünyada malignite ilişkili ağrıya yönelik iyileştirilen değerlendirmeler ve tedaviler ile hastaların hayat kalitesinin iyileşeceği öngörülmektedir. Bu iyileştirmenin sağlanabilmesi için, özellikle klinik özellikleri çok çeşitli olan malignitelerin yönlendirilerek araştırıldığı ve tedavi edildiği tersiyer merkezler ve buradaki ağrı bilim dalı kliniklerinin verilerinin analiz etmek ve doğru yorumlamak önemlidir. Literatüre yapılan bu yönde katkılar, gelecek değerlendirmeler ve tedavilere yön verecek; hem tıbbi hem sosyal bir problem olan malignite ilişkili ağrının çözüm yollarını açacaktır. Araştırmamız sonucunda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ağrı Bilim Dalı olarak, 1 yıllık süreçte malignite ilişkili ağrı şikayeti ile değerlendirilen hastalarda; en sık karşılaşılan malignitelerin gastrointestinal sistem tümörleri, akciğer ve meme kanserleri olduğu görülmüştür. Ağrı skorları NRS ile değerlendirilen hastalarda zamana göre ağrı skorları arasında anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Farmakolojik ağrı tedavisinde, uygun hastada, iyi yönlendirilmiş basamaklı tedavi modeli ile girişimsel tedavi oranlarının düşürülebildiği tespit edilmiştir. Tedavi yönetiminde revize ‘Basamaklı Analjezik Modeli’ni uyguladığımız kliniğimizde, malignite ilişkili ağrı yönetiminde opioidlerin önemini koruduğu tespit edilmiştir. Farmakolojik tedaviyi kısıtlayan yan etkiler %5.2 oranında görülmüştür. Girişimsel ağrı tedavileri açısından yapılan incelemede, malignite ilişkili ağrı nedeniyle değerlendirilen hastaların %4.9’una invaziv işlem uygulandığı tespit edilmiştir. En sık cilt kanserlerinde (%33.3) uygulandığı, bunu üriner sistem (%13.3), santral sinir sistemi (%12.5) ve hepatopankreatobilier sistem (%10.8) malignitelerinin izlediği tespit edilmiştir.

Ağrı skorlarının cinsiyete göre değerlendirilmesinde; kadın ve erkek hastalarda başvuru ve kontrol ağrı skorları arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Zamana bağlı ağrı skorlarının kemik metastazı varlığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ancak peritoneal metastaz varlığında anlamlı azalma görülemediği saptanmıştır. Kemik metastazı varlığında ise ağrı palyasyonu sağlanabilse de, kemik metastazı olmayan hastalara oranla ağrı skorlarının yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Ağrı bilim dalı kliniklerinin artan sayıları ve ağrıya multidisipliner yaklaşım ile verilmekte olan tedaviler, malignite hastalarının yaşam kalitesini artırmaktadır. Saptadığımız bulgular, tersiyer bir merkez olarak, verdiğimiz tedaviden 7 yař üzeri hastaların fayda gormuş olduğunu dűřündürmektedir. Pediatrik hasta gruplarında daha geniş kapsamlı çalışmaların, bu hasta grubundaki ağrı progresyonunu daha iyi yansıtacağı kanaatindeyiz.

Araştırmamızın literatürdeki benzer çalışmalar ile birlikte, malignite ilişkili ağrının özelliklerini anlamak açısından katkısı olacağı kanaatindeyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Van Den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on Prevalence of Pain in Patients With Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(6):1070-1090.e9. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340
2. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain.* 2019;160(1):38-44. doi:10.1097/j.pain.0000000000001363
3. Russo MM, Sundaramurthi T. An Overview of Cancer Pain: Epidemiology and Pathophysiology. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(3):223-228. doi:10.1016/j.soncn.2019.04.002
4. Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017;29(4):407-418. doi:10.1016/j.cnc.2017.08.002
5. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161(9):1976-1982. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
6. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain.* 2001;89(2):175-180. doi:10.1016/S0304-3959(00)00361-4
7. World Health Organization. Persisting pain in children package: WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. *Conjunto Doc Sobre El Dolor Persistente En Niños Directrices OMS Sobre El Trat Farm Dolor Persistente En Niños Con Enfermedades Médicas.* Published online 2012. Accessed September 20, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/44540>
8. Garra G, Singer AJ, Taira BR, et al. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in Pediatric Emergency Department Patients. *Acad Emerg Med.* 2010;17(1):50-54. doi:10.1111/j.1553-2712.2009.00620.x
9. Malviya S, Voepel-Lewis T, Burke C, Merkel S, Tait AR. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Pediatr Anesth.* 2006;16(3):258-265. doi:10.1111/j.1460-9592.2005.01773.x
10. Walker BJ, Polaner DM, Berde CB. Acute Pain. In: *A Practice of Anesthesia for Infants and Children.* Elsevier; 2019:1023-1062.e15. doi:10.1016/B978-0-323-42974-0.00044-6
11. Takkar D, Rao A, Shenoy R, Rao A, Suprabha B. Evaluation of nitrous oxide inhalation sedation during inferior alveolar block administration in children aged 7-10 years: A randomized control trial. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2015;33(3):239. doi:10.4103/0970-4388.160399
12. Sirintawat N, Sawang K, Chaiyasamut T, Wongsirichat N. Pain measurement in oral and maxillofacial surgery. *J Dent Anesth Pain Med.* 2017;17(4):253.

doi:10.17245/jdapm.2017.17.4.253

13. Michaelides A, Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med.* 2019;131(7):438-444. doi:10.1080/00325481.2019.1663705
14. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev.* 2021;101(1):259-301. doi:10.1152/physrev.00045.2019
15. VanDenKerkhof EG, Stitt L, Clark AJ, et al. Sensitivity of the DN4 in Screening for Neuropathic Pain Syndromes. *Clin J Pain.* 2018;34(1):30-36. doi:10.1097/AJP.0000000000000512
16. Treede RD, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain.* 2019;160(1):19-27. doi:10.1097/j.pain.0000000000001384
17. Bulls HW, Hamm M, Wasilewski J, Olejniczak D, Bell SG, Liebschutz JM. "To prescribe or not to prescribe, that is the question": Perspectives on opioid prescribing for chronic, cancer-related pain from clinicians who treat pain in survivorship. *Cancer.* 2024;130(17):3034-3042. doi:10.1002/cncr.35299
18. Bakır M, Rumeli Ş, Pire A. Multimodal Analgesia in Pediatric Cancer Pain Management: A Retrospective Single-Center Study. *Cureus.* Published online September 14, 2023. doi:10.7759/cureus.45223
19. Panigrahi G, Ambs S. How Comorbidities Shape Cancer Biology and Survival. *Trends Cancer.* 2021;7(6):488-495. doi:10.1016/j.trecan.2020.12.010
20. Obeng-Kusi M, Vardy JL, Bell ML, Choi BM, Axon DR. Comorbidities and perceived health status in persons with history of cancer in the USA. *Support Care Cancer.* 2023;31(1):16. doi:10.1007/s00520-022-07479-4
21. Byrne S, Boyle T, Ahmed M, Lee SH, Benyamin B, Hyppönen E. Lifestyle, genetic risk and incidence of cancer: a prospective cohort study of 13 cancer types. *Int J Epidemiol.* 2023;52(3):817-826. doi:10.1093/ije/dyac238
22. Leppert W, Zajaczkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Woron J, Krzakowski M. PATHOPHYSIOLOGY AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF PAIN IN MOST COMMON LOCATIONS IN CANCER PATIENTS.
23. Hanna M, Zylicz Z, eds. *Cancer Pain.* Springer London; 2013. doi:10.1007/978-0-85729-230-8
24. Yoon SY, Oh J. Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med.* 2018;33(6):1058-1069. doi:10.3904/kjim.2018.162
25. Sarihan DE. KANSER AĞRISI, TEDAVİ PRENSİPLERİ VE DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ AĞRI BASAMAK TEDAVİSİ. *NOBEL Med.*
26. Mestdagh F, Steyaert A, Lavand'homme P. Cancer Pain Management: A Narrative Review of Current Concepts, Strategies, and Techniques. *Curr Oncol.*

- 2023;30(7):6838-6858. doi:10.3390/currenncol30070500
27. G Oxberry S, Simpson KH. Pharmacotherapy for cancer pain. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2005;5(6):203-206. doi:10.1093/bjaceaccp/mki053
 28. Leiva-Vásquez O, Letelier LM, Rojas L, et al. Is Acetaminophen Beneficial in Patients With Cancer Pain Who are on Strong Opioids? A Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2023;66(3):183-192.e1. doi:10.1016/j.jpainsymman.2023.05.002
 29. Chapman EJ, Edwards Z, Boland JW, et al. Practice review: Evidence-based and effective management of pain in patients with advanced cancer. *Palliat Med*. 2020;34(4):444-453. doi:10.1177/0269216319896955
 30. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2020(2). doi:10.1002/14651858.CD012637.pub2
 31. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2020(2). doi:10.1002/14651858.CD012638.pub2
 32. Dalal S, Bruera E. Pain Management for Patients With Advanced Cancer in the Opioid Epidemic Era. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2019;(39):24-35. doi:10.1200/EDBK_100020
 33. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):e58-e68. doi:10.1016/S1470-2045(12)70040-2
 34. Brozović G. Cancer Pain and Therapy. *Acta Clin Croat*. Published online 2022. doi:10.20471/acc.2022.61.s2.13
 35. Byrne JM, Mesarwi P, Edmonds KP, Atayee RS. Dexmedetomidine Continuous Infusion for Refractory Cancer Pain at End of Life: A Case Report. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2022;36(3):200-206. doi:10.1080/15360288.2022.2102705
 36. Burns J, Jackson K, Sheehy KA, Finkel JC, Quezado ZM. The Use of Dexmedetomidine in Pediatric Palliative Care: A Preliminary Study. *J Palliat Med*. 2017;20(7):779-783. doi:10.1089/jpm.2016.0419
 37. Adetunji TL, Olawale F, Olisah C, Adetunji AE, Aremu AO. Capsaicin: A Two-Decade Systematic Review of Global Research Output and Recent Advances Against Human Cancer. *Front Oncol*. 2022;12:908487. doi:10.3389/fonc.2022.908487
 38. Quibell R, Fallon M, Mihalyo M, Twycross R, Wilcock A. Ketamine*. *J Pain Symptom Manage*. 2015;50(2):268-278. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.06.002
 39. Meymandi MS, Keyhanfar F, Sepehri GR, Heravi G, Yazdanpanah O. The Contribution of NMDA Receptors in Antinociceptive Effect of Pregabalin: Comparison of Two Models of Pain Assessment. *Anesthesiol Pain Med*.

- 2017;7(3). doi:10.5812/aapm.14602
40. Hawley P, Fyles G, Jefferys SG. Subcutaneous Lidocaine for Cancer-Related Pain. *J Palliat Med.* 2020;23(10):1357-1364. doi:10.1089/jpm.2019.0621
 41. Lee JT, Sanderson CR, Xuan W, Agar M. Lidocaine for Cancer Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Palliat Med.* 2019;22(3):326-334. doi:10.1089/jpm.2018.0257
 42. López-Saca JM, López-Picazo JM, Larumbe A, Urdíroz J, Centeno C. Hypomagnesemia as a possible explanation behind episodes of severe pain in cancer patients receiving palliative care. *Support Care Cancer.* 2013;21(2):649-652. doi:10.1007/s00520-012-1669-3
 43. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid?
 44. Allano G, George B, Minello C, Burnod A, Maindet C, Lemaire A. Strategies for interventional therapies in cancer-related pain—a crossroad in cancer pain management. *Support Care Cancer.* 2019;27(8):3133-3145. doi:10.1007/s00520-019-04827-9
 45. Krames ES, Hunter Peckham P, Rezai A, Aboelsaad F. What Is Neuromodulation? In: *Neuromodulation.* Elsevier; 2009:3-8. doi:10.1016/B978-0-12-374248-3.00002-1
 46. Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer Pain and Analgesia. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1138(1):278-298. doi:10.1196/annals.1414.033
 47. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 2nd ed. L. Erlbaum Associates; 1988.
 48. Bennett MI, Rayment C, Hjermsstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review. *Pain.* 2012;153(2):359-365. doi:10.1016/j.pain.2011.10.028
 49. Leysen L, Adriaenssens N, Nijs J, et al. Chronic Pain in Breast Cancer Survivors: Nociceptive, Neuropathic, or Central Sensitization Pain? *Pain Pract.* 2019;19(2):183-195. doi:10.1111/papr.12732
 50. Virgen CG, Kelkar N, Tran A, et al. Pharmacological management of cancer pain: Novel therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2022;156:113871. doi:10.1016/j.biopha.2022.113871
 51. Iocolano KE, Looney A, Balkman CE, Hume KR, Boesch JM, Sylvester SR. Retrospective evaluation of outpatient intravenous ketamine-lidocaine infusions for the palliation of cancer pain in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* Published online December 26, 2024:1-8. doi:10.2460/javma.24.09.0595
 52. Li N, Wang Y, Cui M. Dexmedetomidine Combined With Patient-Controlled Analgesia for Palliative Sedation in Terminal-Stage Cancer Patients With Refractory Pain: A Retrospective Analysis of Nine Cases. Valeriani M, ed. *Pain Res Manag.* 2024;2024(1):4707707. doi:10.1155/2024/4707707
 53. Arici T, Kiliç E. Ağrı Kliniğine Başvuran Kronik Ağrılı Hastaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi: İki Yıllık Deneyimlerimiz. *Bozok Tıp Derg.* Published online March 1, 2019. doi:10.16919/bozoktip.440791

54. Bhatnagar S, Mishra S, Roshni S, Gogia V, Khanna S. Neuropathic Pain in Cancer Patients—Prevalence and Management in a Tertiary Care Anesthesia-Run Referral Clinic Based in Urban India. *J Palliat Med.* 2010;13(7):819-824. doi:10.1089/jpm.2009.0405
55. Lambert LA, Wiseman J. Palliative Management of Peritoneal Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(8):2165-2171. doi:10.1245/s10434-018-6335-7
56. Von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, Niepel D, Santini D. Improving quality of life in patients with advanced cancer: Targeting metastatic bone pain. *Eur J Cancer.* 2017;71:80-94. doi:10.1016/j.ejca.2016.10.021
57. Bartley EJ, Fillingim RB. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings. *Br J Anaesth.* 2013;111(1):52-58. doi:10.1093/bja/aet127
58. Reis-Pina P, Lawlor PG, Barbosa A. Adequacy of cancer-related pain management and predictors of undertreatment at referral to a pain clinic. *J Pain Res.* 2017;Volume 10:2097-2107. doi:10.2147/JPR.S139715
59. Chou PL, Fang SY, Sun JL, Rau KM, Lee BO. Gender Difference in Cancer Patients' Adherence to Analgesics and Related Outcomes of Pain Management. *Cancer Nurs.* 2018;41(6):E11-E18. doi:10.1097/NCC.0000000000000532
60. Alodhayani A, Almutairi KM, Vinluan JM, et al. Gender Difference in Pain Management Among Adult Cancer Patients in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Assessment. *Front Psychol.* 2021;12:628223. doi:10.3389/fpsyg.2021.628223
61. Akdeniz S, Kelsaka E, Guldogus F. Retrospective Evaluation of The Patients With Chronic Pain Admitted to The Algology Polyclinic Between 2000-2010. *Ağrı - J Turk Soc Algol.* 2013;25(3):115-122. doi:10.5505/agri.2013.89814
62. Kayhan GE, Gülhaç N, Aslan A, Durmuç M. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi www.totmdergisi.org.
63. ALMouaalamy N, Alharbi ZM, Aldosari FM, et al. The Practice of Pain Assessment and Management in a Tertiary Oncology Center. *Cureus.* Published online October 17, 2021. doi:10.7759/cureus.18837
64. Al Lawati A, Al Wahaibi N, Al Suleimani Y. Prescription Patterns of Analgesic Drugs in the Management of Pain Among Palliative Care Patients at a Tertiary Hospital in Oman: A Retrospective Observational Study. *Cureus.* Published online July 7, 2023. doi:10.7759/cureus.41501
65. Vieira C, Fragoso M, Pereira D, Medeiros R. Pain prevalence and treatment in patients with metastatic bone disease. *Oncol Lett.* Published online February 4, 2019. doi:10.3892/ol.2019.10013
66. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain.* 2019;160(1):S1-S10. doi:10.1097/j.pain.0000000000001540
67. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(3):182-196. doi:10.3322/caac.21453