

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

**ACİL SERVİSE GASTROİNTESTİNAL
VEYA GENİTOÜRİNER SİSTEM
MALİGNİTELERİNİN NEDEN OLDUĞU
AĞRI İLE BAŞVURAN HASTALARDA
PARASETAMOL VE TRAMADOLÜN TEK
TEK VE BİRLİKTE UYGULAMALARININ
ANALJEZİK ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. Orhan Enes TUNÇEZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mevlana GÜL

ERZURUM-2025



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Orhan Enes TUNÇEZ	Sınav tarihi: 09 / 05 / 2025
Anabilim Dalı : Acil Tıp Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Dr. Öğr. Üyesi Mevlana GÜL. – 11.09.2024	
Tezin Konusu ve Başlığı : "Acil Servise Gastrointestinal veya Genitoüriner Sistem Malignitelerinin Neden Olduğu Ağrı ile Başvuran Hastalarda Parasetamol ve Tramadolün Tek Tek ve Birlikte Uygulamalarının Analjezik Etkinliklerinin Karşılaştırılması"	
Belirlenme Tarihi : 11.09.2024	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif () Retrospektif () Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları () Invitro (Cansız) Çalışmaları () Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak; ☒ Kabulüne
1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)
2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR
Başarılı

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR	Acil Tıp	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Mevlana GÜL	Acil Tıp	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Ayça ÇALBAY	Acil Tıp	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı	

ONAY

“Acil Servise Gastrointestinal veya Genitoüriner Sistem Malignitelerinin Neden Olduğu Ağrı ile Başvuran Hastalarda Parasetamol ve Tramadolün Tek Tek ve Birlikte Uygulamalarının Analjezik Etkinliklerinin Karşılaştırılması” isimli çalışmamızın Acil Tıp Anabilim Dalı’nın 11.09.2024 tarihli 8 numaralı oturum kararı ile yapılması uygun görülmüş ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 13.09.2024 tarih 10 numaralı oturum ve 2400296613 numaralı kararı ile Dr. Öğr. Üyesi Mevlana GÜL denetiminde Arş. Gör. Dr. Orhan Enes TUNÇEZ tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür. Çalışmamız Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 24.10.2024 tarihli, 15 toplantı numaralı, 2024-15/04 sayılı kararı ile etik kurallara uygun olduğu kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
İÇİNDEKİLER	ii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Ağrının Tanımı ve Tarihçesi	5
2.2. Kanser Ağrıları Sınıflandırma Sistemleri.....	5
2.2.1. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD)-11.....	6
2.2.2. Kanser Ağrısı İçin Edmonton Sınıflandırma Sistemi (ECS-CP).....	6
2.3. Kanser ve Kanser Ağrısının Epidemiyolojisi.....	7
2.4. Kanser Hastalarında Ağrının Etiyolojisi ve Çeşitleri.....	8
2.4.1. Kanser Kendisine Bağlı Gelişen Ağrılar	8
2.4.2. Tedaviye Bağlı Gelişen Ağrılar	10
2.4.3. Kanser Dışı Nedenlere Bağlı Ağrılar	10
2.5. Kanserde Ağrı Şiddetinin Belirlenmesi.....	11
2.6. Kanser Ağrısının Yönetimi	12
2.7. Kanser Ağrısı Tedavi Yöntemleri	12
2.7.1. Dünya Sağlık Örgütü Analjezik Merdiven Tedavisi	12
2.8. Gastrointestinal Sistem Maligniteleri.....	15
2.8.1. Özofagus Kanseri	16
2.8.2. Mide Kanseri	18
2.8.3. Pankreas Kanseri	19
2.8.4. Karaciğer ve Kolanjiyosellüler Malignite	20
2.8.5. Kolon ve Rektal Kanserler	21
2.9. Genitoüriner Sistem Maligniteleri.....	22
2.9.1. Prostat Kanseri	23

2.9.2. Mesane Kanseri	24
2.9.3. Böbrek Kanseri.....	24
2.9.4. Testis Kanseri	25
2.9.5. Over ve Serviks Kanseri.....	26
2.9.6. Endometrium Kanseri.....	27
2.10. Ağrı Palyasyonunda Kullanılan İlaçlar	28
2.10.1. Parasetamol	30
2.10.2. Tramadol	30
2.10.3. Morfin.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
3.1. Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar	32
3.2. Örneklem Büyüklüğü	33
3.3. Etik Kurul Onayı	35
3.4. Veri Toplama.....	35
3.5. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Tanımlayıcı Bulgular.....	37
4.2. Cinsiyete Göre Uygulanan Tedavi Dağılımı	37
4.3. Primer Malignite Lokalizasyonu	38
4.4. Malignite Tipi ve Aktif Kemoterapi Alma Durumu	39
4.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Vital Bulgularının Değerlendirilmesi.....	40
4.6. VAS Skorlarının Karşılaştırılması	43
4.7. Gruplar Arası Karşılaştırmalar	48
4.7.1. Cinsiyete Göre Analjezik Etkinliği	48
4.7.2. Primer Malignite Türüne Göre Ağrı Kontrolü	49
4.7.3. Aktif Kemoterapi Alıp Almama Durumunun Analjezik Tedaviye Yanıt Üzerindeki Etkisi	50
4.7.4. Uygulanan Analjezik Tedavi Türü İle Kurtarıcı Analjezik Kullanım Gereksinimi Arasındaki İlişki.....	50
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ.....	64
KAYNAKLAR	65

TEŞEKKÜR

Acilimizin ana bilim dalı başkanı, her türlü konuda bizlerden yardımını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR'a;

Tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Mevlana GÜL'e;

Asistanlık eğitimimizde desteklerini bizlerden esirgemeyen, bizlere hem hoca hem de abi/abla olan değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Sultan Tuna AKGÖL GÜR, Doç. Dr. İbrahim ÖZLÜ, Doç. Dr. Erdal TEKİN, Doç. Dr. Ali GÜR, Dr. Öğr. Üyesi Fatma TORTUM ve Dr. Öğr. Üyesi Ayça ÇALBAY'a;

Asistanlık ve tez yazım sürecinde aklıma takılan her durumda bana yardımcı olan Uzm. Dr. Nabi BAYRAMOĞLU'na,

Asistanlık süresince bugüne kadar beraber çalıştığımız tüm hekim arkadaşlarıma ve tüm sağlık personeline,

Asistanlık sürecimizin ilk gününden son gününe kadar bize yardımcı olan klinik sekreterimiz Serhat AKGÜL'e;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, varlıkları ile güven veren aileme , bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, ömrümün sonuna kadar yanımda olmasını istediğim sevgili eşim Aybike'ye;

En içten şekilde teşekkür ederim.

ÖZET

Acil Servise Gastrointestinal veya Genitoüriner Sistem Malignitelerinin Neden Olduğu Ağrı ile Başvuran Hastalarda Parasetamol ve Tramadolün Tek Tek ve Birlikte Uygulamalarının Analjezik Etkinliklerinin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı, acil servise gastrointestinal veya genitoüriner sistem malignitelerine bağlı ağrı şikâyetiyle başvuran hastalarda intravenöz yolla uygulanan parasetamol, tramadol ve bu iki ilacın kombinasyonunun analjezik etkinliklerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif ve tek kör randomize kontrollü çalışmaya, 01.11.2024–01.04.2025 tarihleri arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi Acil Servisi'ne başvuran, maligniteye bağlı akut ağrı şikâyeti bulunan ve sistemik analjezik tedavi uygulanan 108 hasta dahil edilmiştir. Hastalar üç gruba ayrılmıştır: yalnızca parasetamol (1000 mg/100 ml), yalnızca tramadol (100 mg/100 ml) ve parasetamol + tramadol kombinasyonu. Ağrı düzeyleri Visual Analog Skala (VAS) ile tedavi öncesinde ve 30., 60. ve 120. dakikalarda ölçülmüştür. İstatistiksel analizlerde Repeated Measures ANOVA, bağımsız örneklem t-testi, One-Way ANOVA ve Ki-kare testleri kullanılmıştır .

Bulgular: Çalışma sonucunda, tüm gruplarda VAS skorlarında zamanla anlamlı düşüşler gözlenmiştir ($p < 0.001$). En düşük VAS skorları kombinasyon grubunda saptanmıştır (VAS 120.dk: 1.527). Kurtarıcı analjezik gereksinimi en düşük kombinasyon grubunda (%2,7), en yüksek ise parasetamol grubunda (%25) gözlenmiştir ($p = 0.027$). Tramadol ve kombinasyon gruplarında tedavi sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı ile nabızda anlamlı azalma saptanmıştır. Oksijen satürasyonu üzerinde belirgin bir değişiklik gözlenmemiştir. Cinsiyet, primer malignite lokalizasyonu ve aktif kemoterapi durumu, analjezik tedavi yanıtında anlamlı bir farklılık yaratmamıştır.

Sonuç: Parasetamol ve tramadolün birlikte kullanımı, tek başına uygulanan her iki ajana göre daha etkili bir analjezik etkinlik sağlamıştır. Kombinasyon tedavisi, kısa sürede ağrı kontrolü sağlamakta daha başarılı olmuş ve kurtarıcı analjezik ihtiyacını azaltmıştır. Bu bulgular, özellikle acil servislerde maligniteye bağlı akut ağrı yönetiminde tramadol + parasetamol kombinasyonunun güçlü bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Parasetamol, Tramadol, Kanser Ağrısı, Analjezik Etkinlik, VAS

ABSTRACT

Comparison of the Analgesic Efficacy of Paracetamol, Tramadol, and Their Combination in Patients Presenting to the Emergency Department with Pain Due to Gastrointestinal or Genitourinary System Malignancies

Objective: The aim of this study was to compare the analgesic efficacy of intravenously administered paracetamol, tramadol, and the combination of both drugs in patients presenting to the emergency department with pain due to gastrointestinal or genitourinary system malignancies.

Materials and Methods: This prospective and single-blind randomized controlled study included 108 patients who presented to the Emergency Department of Erzurum Atatürk University between 01.11.2024 and 01.04.2025 with acute cancer-related pain and received systemic analgesic treatment. Patients were divided into three groups: paracetamol alone (1000 mg/100 ml), tramadol alone (100 mg/100 ml), and a combination of paracetamol and tramadol. Pain levels were assessed using the Visual Analog Scale (VAS) at baseline and at the 30th, 60th, and 120th minutes after treatment. Statistical analyses included Repeated Measures ANOVA, independent samples t-test, One-Way ANOVA, and Chi-square tests.

Results: The study found a significant decrease in VAS scores over time in all groups ($p < 0.001$). The lowest VAS scores were observed in the combination group (VAS at 120th minute: 1.527). The requirement for rescue analgesics was lowest in the combination group (2.7%) and highest in the paracetamol group (25%) ($p = 0.027$). In the tramadol and combination groups, a significant reduction was observed in systolic and diastolic blood pressure and heart rate after treatment. No significant changes were detected in oxygen saturation levels. Gender, primary malignancy localization, and active chemotherapy status did not significantly affect the analgesic response.

Conclusion: The combined use of paracetamol and tramadol provided a more effective analgesic effect compared to the administration of either drug alone. The combination therapy achieved faster and more successful pain control and reduced the need for rescue analgesics. These findings suggest that the combination of tramadol and paracetamol could be a strong treatment option for the management of acute pain due to malignancies in the emergency department setting.

Keywords: Paracetamol, Tramadol, Cancer Pain, Analgesic Efficacy, VAS

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	: Adenozin Trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat Hücre Yüzey Antijeni 19-9
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DM	: Diyabet Mellitus
ECS-CP	: Edmonton Kanser Ağrı Sınıflandırma Sistemi
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GKS	: Glaskow Koma Skoru
HBV	: Hepatit B
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
HCV	: Hepatit C
HPV	: İnsan Papilloma Virüsü
IASP	: Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği
İEN	: İntraepitelyal Neoplazi
MAO	: Monoamin Oksidaz
NCCN	: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NSAID	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar
QOPI	: Kaliteli Onkoloji Uygulama Girişimi
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
TrkA	: Tropomiyosin Reseptör Kinaz A
TRP	: Geçici Reseptör Potansiyel
VAS	: Visual Analog Skala

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kanser ağrılarında Edmonton Sınıflandırma Sistemi	7
Şekil 2.2. Kanser kökenli kemik ağrısında kemik mikro çevresindeki hücresel etkileşimler	9
Şekil 2.3. DSÖ Analjezik Merdiven Tedavisi	13
Şekil 2.4. Özofageal kanserin primer tümör (T) evreleri	17
Şekil 2.5. Gastrik lenfatiklerin konumu	19
Şekil 2.6. Pankreas anatomisi	20
Şekil 2.7. Kolorektal kanserlerde tümör evreleri.	22
Şekil 2.8. Prostat kanserinin gelişim evreleri	24
Şekil 2.9. Böbrek kanser evreleri	25
Şekil 4.1. Cinsiyet dağılımı	37
Şekil 4.2. Zamana göre VAS skorlarında değişim	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. DSÖ Temel İlaçlar Model Listesi ve Lancet Komisyonu Temel Paketi'nde Yer Alan İlaçlar	29
Tablo 4.1. Cinsiyete Göre Uygulanan Tedavi Dağılımı.....	38
Tablo 4.2. Çalışma Kapsamındaki Hastaların Primer Malignite Tiplerine Göre Dağılımı.....	38
Tablo 4.3. Gastrointestinal ve Genitoüriner Kaynaklı Malignite Tiplerinin Dağılımı.....	39
Tablo 4.4. Malignite Lokalizasyonuna Göre Hastaların Aktif Kemoterapi Alma Durumları	40
Tablo 4.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Vital Bulguların Karşılaştırılması	41
Tablo 4.6. Uygulanan Analjezik Tedavilere Göre Vital Bulgularda Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişimlerin Karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.7. Yapılan tedaviye göre VAS skorlarındaki değişim.....	44
Tablo 4.8. VAS skorunun zaman ve tedavi ile değişiminin karşılaştırılması	45
Tablo 4.9. Tedavi Türlerine Göre VAS Skor Farklarının Karşılaştırılması	46
Tablo 4.10. Zamanlar Arası Genel VAS Değişimi.	47
Tablo 4.11. Tedavi Türünün VAS Skorundaki Azalma Üzerindeki Etkisinin Regresyon Analizi ile İncelenmesi.....	48
Tablo 4.12. Cinsiyete göre analjezi etkinliğinin değerlendirilmesi.....	48
Tablo 4.13. Primer malignite türüne göre ağrı yönetimi	49
Tablo 4.14. Kemoterapi alıp almama durumunun analjezik tedaviye yanıtta etkisi	50
Tablo 4.15. Uygulanan Analjezik Tedavi Türüne Göre Kurtarıcı Analjezik Kullanım Durumunun Dağılımı	51
Tablo 4.16. Kurtarıcı Analjezik Kullanımı Açısından Tedavi Gruplarının Karşılaştırılması	51
Tablo 4.17. Kurtarıcı Analjezik Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda VAS Skoru Değişiminin Karşılaştırılması	52
Tablo 4.18. Parasetamol, Tramadol ve Kombinasyon Tedavilerinin VAS Düşüşüne Etkilerinin Karşılaştırmalı Analizi	52

1. GİRİŞ

Ağrı, bireyin yaşam kalitesini doğrudan etkileyen ve tedavi edilmediğinde ciddi fiziksel, psikolojik ve sosyal sorunlara yol açabilen önemli bir klinik bulgudur. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği (IASP) ağrıyı, "gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili olan veya böyle bir hasar açısından tanımlanan hoş olmayan duysal ve duygusal deneyim" olarak tanımlamıştır. Bu tanım, ağrının yalnızca fiziksel bir duyum olmadığı, aynı zamanda bireyin psikolojik durumu ve yaşam tecrübeleriyle şekillenen subjektif bir deneyim olduğunu da ortaya koymaktadır. Sağlık hizmetleri alanında ağrının doğru bir şekilde tanımlanması, sınıflandırılması ve yönetilmesi, hastaların tedaviye uyumunun artırılması ve yaşam kalitelerinin korunması açısından büyük önem taşımaktadır.

Kanser hastalarında ağrı, hem hastalığın doğası hem de uygulanan tedavi yöntemleri nedeniyle sık karşılaşılan bir durumdur. Kanser ağrısı, tümörün çevresel yapılara invazyonu, sinir basısı, kemik metastazları veya tedaviye bağlı komplikasyonlar sonucunda oluşabilmektedir. Kanserle ilişkili ağrı mekanizmaları, inflamasyon, sinir hasarı ve doku infiltrasyonu gibi farklı patofizyolojik süreçlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkmaktadır. Bu karmaşık yapı nedeniyle kanser ağrısının yönetimi, diğer ağrı türlerine göre daha fazla özen ve çok yönlü bir yaklaşım gerektirmektedir.

Gastrointestinal ve genitoüriner sistem maligniteleri, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Bu maligniteler, sıklıkla ağrıya neden olan tümörler arasında yer almaktadır. Gastrointestinal sistem maligniteleri; özofagus, mide, kolon, rektum ve pankreas gibi sindirim sistemine ait organlarda gelişen kanserleri kapsarken, genitoüriner sistem maligniteleri ise böbrek, mesane, prostat, testis, over ve serviks gibi ürogenital sistem organlarından kaynaklanmaktadır. Bu kanser türleri, yerleşim yerleri itibarıyla hem lokal hem de sistemik semptomlara yol açmakta olup, özellikle ileri evrelerde ciddi ağrı şikayetleri ile seyretmektedir.

Kanser ağrısının kontrolünde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen Analjezik Merdiven Tedavisi önemli bir yaklaşım olarak kullanılmaktadır.

Bu tedavi modeli, hafif, orta ve şiddetli ağrılar için sırasıyla non-opioid analjezikler, zayıf opioidler ve güçlü opioidlerin kullanımını önermektedir. Non-opioid analjezikler arasında yer alan parasetamol, hafif ve orta şiddetteki ağrılarının yönetiminde sıklıkla tercih edilen bir ajan olup, güvenlik profili ve kolay erişilebilirliği nedeniyle geniş bir kullanım alanına sahiptir. Tramadol ise zayıf opioid grubu içerisinde yer almakta olup, hem opioid hem de monoaminerjik mekanizmalar üzerinden etkili olması nedeniyle özellikle kanser ağrısında önemli bir seçenek oluşturmaktadır.

Acil servisler, kanser hastalarının ağrı şikayetleri ile sık başvurduğu sağlık birimleri arasında yer almaktadır. Akut ağrının hızlı ve etkili bir şekilde kontrol altına alınması, hastaların konforunu sağlamak ve sağlık hizmetlerinin etkinliğini artırmak açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, acil serviste analjezik tedavi uygulamalarının bilimsel veriler ışığında değerlendirilmesi ve en uygun tedavi stratejisinin belirlenmesi, klinik pratik açısından büyük bir gereklilik arz etmektedir.

Gastrointestinal veya genitoüriner sistem malignitelerine bağlı ağrı ile başvuran hastalarda, ağrı şiddetinin hızlı bir şekilde azaltılması için etkili analjezik protokollerin uygulanması gerekmektedir. Bu bağlamda, parasetamol ve tramadolün tek başına veya kombinasyon halinde kullanılması, farklı hasta gruplarında farklı etkinlik düzeyleri gösterebilmektedir. Parasetamol, özellikle hafif ve orta şiddette ağrılarda etkili olurken, tramadol orta şiddetteki ağrılar için daha güçlü bir seçenek oluşturmaktadır. İki ajanın birlikte kullanılması ise, analjezik etkinliği artırma ve opioid dozunu azaltma potansiyeline sahiptir.

Ağrı yönetiminde kullanılan ilaçların etkinliği kadar, güvenlik profilleri de büyük önem taşımaktadır. Parasetamol, terapötik dozlarda güvenli kabul edilmekle birlikte, yüksek dozlarda hepatotoksisite riski taşımaktadır. Tramadol ise sedasyon, bulantı, baş dönmesi gibi yan etkilerin yanı sıra, epileptik nöbet riskini artırabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. Bu nedenle, uygun hasta seçimi ve doz titrasyonu, tedavi başarısını doğrudan etkileyen faktörler arasında yer almaktadır.

Gastrointestinal sistem maligniteleri arasında mide, kolon, pankreas ve özofagus kanserleri sıklıkla ağrıya neden olan patolojilerdir. Özellikle ileri evre

gastrointestinal sistem kanserlerinde ağrının yaygın olduğu, kemik metastazı, sinir basısı veya tümör büyümesine bağlı olarak farklı mekanizmalarla ağrı gelişebildiği bilinmektedir. Benzer şekilde genitoüriner sistem maligniteleri de ağrıya sebep olabilmektedir. Prostat kanseri, kemik metastazları nedeniyle şiddetli iskelet sistemi ağrılarına yol açarken, mesane ve böbrek tümörleri üriner sistemde obstrüksiyona ve buna bağlı ağrıya sebebiyet verebilmektedir. Over ve serviks kanserlerinde ise pelvik ağrı ve visseral ağrı şikayetleri ön plana çıkmaktadır.

Parasetamol ve tramadolün farmakolojik özellikleri, bu ilaçların kanser ağrısının palyatif tedavisinde neden tercih edilebileceğini açıklamaktadır. Parasetamolün analjezik ve antipiretik etkileri, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerine bağlıdır ve siklooksijenaz (COX) enzimlerinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Tramadol ise hem opioid reseptör agonist etkisi hem de noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörü özellikleri sayesinde ağrı sinyallerinin iletimini azaltmaktadır. İki ajanın kombinasyonu, teorik olarak hem daha güçlü bir analjezik yanıt elde etmeyi hem de her bir ilacın yan etkilerini azaltmayı mümkün kılacak bir sinerjistik etki oluşturabilmektedir.

Acil serviste ağrı yönetiminde kullanılan tedavi protokollerinde zaman faktörü önemli bir rol oynamaktadır. Başvuru sonrası kısa sürede ağrı kontrolünün sağlanması, hastaların genel durumunun stabilizasyonuna ve sonraki tedavi süreçlerinin planlanmasına katkı sağlamaktadır. Bu doğrultuda, intravenöz yolla uygulanan analjeziklerin hızlı etki başlangıcı göstermeleri ve kolay doz ayarlamalarına olanak tanımaları önemli avantajlar sunmaktadır. Parasetamol ve tramadol, intravenöz formülasyonlarının bulunması nedeniyle acil servis şartlarında kullanılmaya uygun analjezikler arasında yer almaktadır.

Kanser hastalarının ağrısının etkin bir şekilde giderilmesi, yalnızca bireysel semptomların hafifletilmesi açısından değil, aynı zamanda hastane kaynaklarının etkin kullanımı ve sağlık sisteminin genel verimliliği açısından da önem arz etmektedir. Ağrı kontrolü sağlanamayan hastalarda başvuru sıklığı artabilir, yatış süreleri uzayabilir ve palyatif bakım ihtiyaçları daha karmaşık bir hale gelebilir. Bu bağlamda, acil

servislerde etkin analjezik tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi, hem bireysel hem de toplumsal düzeyde sağlık çıktıları üzerinde belirleyici bir rol oynayabilmektedir.

Bu çalışma, gastrointestinal veya genitoüriner sistem malignitelerine bağlı ağrı nedeniyle acil servise başvuran hastalarda parasetamol ve tramadolün tek başına veya birlikte kullanımının analjezik etkinliğini karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır. Literatürde kanser ağrısının yönetiminde opioid ve non-opioid analjeziklerin farklı kombinasyonlarının etkinliğini araştıran çeşitli çalışmalar bulunmakla birlikte, özellikle acil servis başvurularında bu iki ajanın karşılaştırmalı etkinliğini doğrudan değerlendiren çalışmalar sınırlıdır. Bu araştırma, parasetamol ve tramadolün ayrı ayrı ve birlikte uygulanmasının kısa süreli ağrı kontrolü üzerindeki etkilerini analiz ederek, kanser ağrısının palyatif yönetimine katkı sağlayabilecek pratik bilgiler sunmayı hedeflemektedir. Elde edilecek verilerin, acil servis protokollerinin düzenlenmesine ve kanser hastalarında analjezik seçiminde klinik karar verme süreçlerinin desteklenmesine katkı sağlaması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı ve Tarihçesi

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği (IASP) dünya çapında “ağrı bilimi” ve yönetimi alanında çalışan en büyük ve en etkili organizasyonlardan biridir. 1973 yılında kurulan bu dernek ağrının tanımını “Gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya böyle bir hasar açısından tanımlanan hoş olmayan duyuşsal ve duygusal deneyim” olarak tanımlamıştır. 1979 yılında yayımlanan bu tanım sağlık hizmet profesyonelleri, bu konuda çalışan bilim insanları ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul görmüştür. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği, Taksonomi Alt Komitesi ile 2018’de ağrının mevcut tanımını korumak veya değiştirip değiştirilmemesi gerektiğini tartışmak adına tüm dünyada bulunan klinik ve temel bilim uzmanlığı bulunan 14 bilim insanını davet ederek bir toplantı yapmıştır. Bu toplantı sonucunda ağrının tanımı “Gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili veya ilişkili olana benzeyen hoş olmayan duyuşsal ve duygusal deneyim” olarak revize edilmiş ve literatürde de güncellenmesini önermiştir [1].

Her zaman biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerden farklı derecelerde etkilenen insanlar için ağrı kişisel bir deneyimdir. Kişiler yaşamları boyunca elde ettikleri tecrübeler aracılığıyla ağrı kavramını öğrenmektedir. Ağrı uyarlanabilir bir durum olsa da sosyal ve psikolojik olarak insanları etkileyebilir. Ağrıyı ifade etmek için kullanılan sözlü tanımlama, iletişim kurulamayan durumlarda veya insan olmayan bir canlının ağrı deneyimini sözlü olarak anlatamaması durumunda yok olarak kabul edilmemelidir [2].

2.2. Kanser Ağrıları Sınıflandırma Sistemleri

Kanser ağrıları karmaşıklığı nedeniyle sınıflandırmaya ihtiyaç duymaktadır. Ağrının yönetimi ve kontrolünü sağlamak adına günümüze kadar birçok sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Ancak literatürde kanser hastalarında ağrı prognozunu doğru bir şekilde tahmin edebilen evrensel bir ağrı sınıflandırması henüz bulunmamaktadır [3, 4].

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği 1983'te taksonomi ekibi ile bir ağrı sınıflandırma sistemi yayınlamıştır. Bu sınıflandırma sadece kanser hastaları için değil kronik ağrının sınıflandırılmasına dayanmaktaydı. Buna göre; anatomik bölge veya ağrı yeri, algılanan ağrıdan sorumlu sistem, ağrının zamansal özellikleri ve ortaya çıkış şekli, ağrı yoğunluğu, başlangıcından bu yana geçen süre ve etiyoloji ağrı sınıflandırmasında kritik olan beş basamaktır. IASP ağrıyı tanımlamak için bir kod dili kullanmayı önerse de bu yaklaşım klinikte uygulama alanı bulamamıştır [5].

2.2.1. Uluslararası Hastalık Sınıflandırması (ICD)-11

Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen ve dünya çapında kullanılan bir hastalık sınıflandırma sistemi olan ICD, en güncel versiyonu (ICD-11) ile Ocak 2022'de yürürlüğe girmiştir. Buna göre ICD-11, hastalıkların tanımlanması, sağlık istatistiklerinin oluşturulması ve genel bir terminoloji olması adına oluşturulmuş bir sınıflandırma sistemidir. Bu son kodlama sisteminde “kronik ağrı” visceral, kas-iskelet sistemi ve somatosensoriyel (nöropatik) ağrı olarak sınıflandırılmış ve sürekli devam eden veya aralıklı ağrı olarak yeni sisteme eklemeler yapılmıştır [6]. Güncel sınıflandırmada kanserle ilişkili kronik ağrı kodlarının, altta yatan onkolojik durumların tanıları olarak verilmesi amaçlanmıştır.

2.2.2. Kanser Ağrısı İçin Edmonton Sınıflandırma Sistemi (ECS-CP)

Bruera ve arkadaşları tarafından 1989 yılında geliştirilen ağrı sınıflandırılması kanser yönetimi için uluslararası bir sınıflandırma olarak kullanılmıştır. Edmonton Evrelemesi denen bu sisteme göre kişiler yedi alanı içeren sorular neticesinde iyi, orta ve kötü prognoza sahip olarak sınıflandırılmıştır [7]. Küçük revizyonlar ile tesadüfi ağrı, psikolojik sıkıntı, bağımlılık davranışı ve bilişsel işlev gibi alanların tanımları değiştirilerek Edmonton Kanser Ağrı Sınıflandırma Sistemi (ECS-CP) oluşturulmuştur [8] (Şekil 2.1).

Edmonton Classification System for Cancer Pain

Patient Name: _____

Patient ID No: _____

For each of the following features, circle the response that is most appropriate, based on your clinical assessment of the patient.

1. Mechanism of Pain

- No No pain syndrome
- Nc Any nociceptive combination of visceral and/or bone or soft tissue pain
- Ne Neuropathic pain syndrome with or without any combination of nociceptive pain
- Nx Insufficient information to classify

2. Incident Pain

- Io No incident pain
- Ii Incident pain present
- Ix Insufficient information to classify

3. Psychological Distress

- Po No psychological distress
- Pp Psychological distress present
- Px Insufficient information to classify

4. Addictive Behavior

- Ao No addictive behavior
- Aa Addictive behavior present
- Ax Insufficient information to classify

5. Cognitive Function

- Co No impairment. Patient able to provide accurate present and past pain history unimpaired
- Ci Partial impairment. Sufficient impairment to affect patient's ability to provide accurate present and/or past pain history
- Cu Total impairment. Patient unresponsive, delirious or demented to the stage of being unable to provide any present and past pain history
- Cx Insufficient information to classify.

ECS-CP profile: N__ I__ P__ A__ C__ (combination of the five responses, one for each category)

Assessed by: _____

Date: _____

Şekil 2.1. Kanser ağrılarında Edmonton Sınıflandırma Sistemi [7]

2.3. Kanser ve Kanser Ağrısının Epidemiyolojisi

Dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedeni olan kanser genellikle düşük ve orta gelirli ülkeleri etkilemektedir. En yüksek insidansı akciğer, meme, kolorektal ve prostat kanseri göstermektedir. Kanser nedeniyle gerçekleşen ölümler tütün kullanımı başta olmak üzere hareketsiz yaşam, yüksek vücut kitle indeksi ve alkol kullanımına bağlanmaktadır [9]. Kanser teşhisi konan hastalarda ağrının yaygınlığı ile ilgili yapılan meta-analiz çalışmalarında genel olarak teşhis konduğunda ağrının bulunduğu fakat bunun kanserin evresine ve tedavi şekline göre değişkenlik gösterdiği saptanmıştır [9]. Yapılan bir çalışmada kanserin şiddetlenmesi ile birlikte ağrının da yaygınlığını arttırdığı, özellikle son evrelerde ağrının çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Yaş

ilerlemesi ile ağrı yaygınlığının arttığını gösteren çalışmalara ek olarak huzurevinde yaşayan hastalarda daha fazla ağrı şikayeti olduğu belirtilmiştir [10]. Kişinin kullandığı ilaçlara bağlı olarak kişisel duruma geçen ağrı yakınması, anksiyete, depresyon veya trimodal tedavi faktörleri ile de değişkenlik göstermektedir [11, 12].

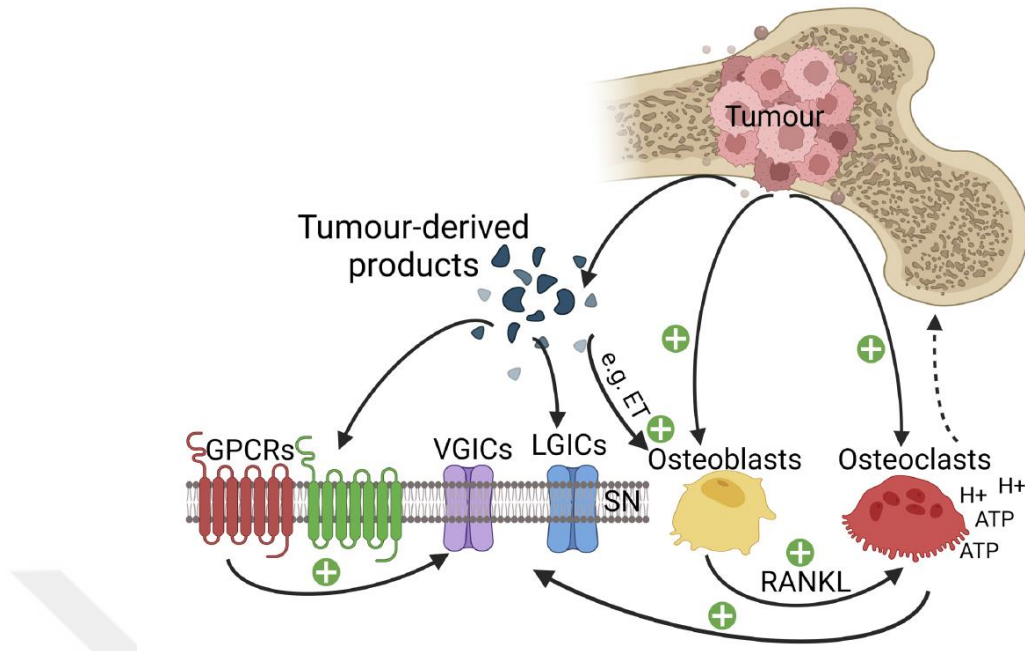
2.4. Kanser Hastalarında Ağrının Etiyolojisi ve Çeşitleri

Kanserli hastalardan ağrı ile ilgili gelen şikayetlerin tümü kanser ile ilişkili olmayabilir. Kanser ağrısı tanımı içerisine bu nedenle antineoplastik tedaviden kaynaklı ağrı veya kanserle ilişkili olmayan ağrılar girebilir. Bu nedenle onkolojik hastalarda ağrının hastalıktan mı yoksa komorbiditelerden mi kaynaklı olduğunu saptamak önemlidir [13]. Onkolojik hastalarda ağrı, etiyojilerine göre üç ana gruba ayrılabilir.

2.4.1. Kanserin Kendisine Bağlı Gelişen Ağrılar

Kanserin kendisinin doğrudan neden olduğu ağrılar, tümörün çevresindeki dokulara ve yapılara zarar vermesi veya onları etkilemesi sonucunda oluşur. Bu ağrılar genellikle tümörün bulunduğu yere, büyüklüğüne ve çevresindeki hassas yapıların etkilenme derecesine bağlı olarak değişir. Ana mekanizmalar, tümörün invazyonu (yayılması) ve/veya kompresyonu (baskı yapması) ile ilişkilidir. Sinirler, kemikler, yumuşak dokular, organlar, kan ve lenf damarları ağrıya hassas yapılardır. Sinir liflerine direkt invazyon veya baskı sonucunda şiddetli ağrılar oluşabilir. Basının çeşidine bağlı olarak yanıcı, batıcı, elektrik çarpmasına benzer ağrılar görülebilir.

Özellikle metastatik kanserlerde kemik invazyonu sık görülmektedir. Periosteumun etkilenmesi nedeniyle ağrı şiddetli hissedilebilir. Yine osteolitik lezyonlar da ağrıyı arttıran etmenlerden biridir. Meme, prostat, tiroid, akciğer ve mesane kanserinden kaynaklanan tümör hücreleri kemiklere metastaz yapma eğilimindedir. Kemik metastazlarının %70'inin meme ve prostat kanseri kaynaklı olduğu bildirilmiştir [14]. Kemiğe metastaz sonucu osteoblastik kemik oluşumu ve osteoklast aracılı kemik yıkımı arasındaki ince denge kaybolmaktadır [15]. Kemik iliği sinüzoidlerinden geçebilen metastatik hücreler Nükleer faktör κ -B ligandının reseptör aktivatörü olan RANKL'ye bağlanmaktadır. Ayrıca kemik mikroçevresi de tümör hücrelerinin bağlanmasını teşvik edecek kemokin reseptörlerine sahiptir [16] (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Kanser kökenli kemik ağrısında kemik mikro çevresindeki hücresel etkileşimler [17]

Kanser hücreleri oksijen bulunduğu anda bile anaerobik solunum yapma eğiliminde oldukları için hipoksik bir ortam olan kemik içinde tümör hücreleri anaerobik solunum ürünü olan laktik asit, laktat ve proton birikimine neden olarak ortam asiditesini arttırmaktadır. Asit salgılayan iyon kanalları ve geçici reseptör potansiyel (TRP) kanallarının uyarılması ile periferik duyarlılık oluşmaktadır. Diğer taraftan metastatik hücreler osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını tetiklemektedir [18]. Kemik iliğinde sayıca fazla olan nosiseptörler de ağrı hissinin oluşumunu sağlamaktadır [19, 20]. Tüm bu kemik yıkımı süreçlerine ek olarak sinir büyüme faktörü (NGF) ve interleokin 1- β (IL-1 β) ortamdaki fagositik hücreler olan makrofajların prostaglandin ve yeni TRP kanalı üretimini uyarmaktadır. Prostaglandinler, kemiği inerve eden nöronlara bağlanarak primer afferent nöronları duyarlı hale getirirken NGF, TRP kanalları aracılığıyla uyarılabilirliği arttırmaktadır [21]. Yapılan bir çalışmada NGF'nin bağlandığı reseptörlerden biri olan Tropomiyosin reseptör kinaz A (TrkA) ile etkileşimin engellenmesi ağrıyı azaltarak güçlü analjezik etkiler göstermiştir [22]. Kansere bağlı kemik ağrısına kemik içindeki reaktif oksijen türleri (ROS) de katkı sağlamaktadır. Metastatik hücrelerin sitotoksik etkisi ile ölen hücrelerden ortaya çıkan adenosin trifosfat (ATP) duysal nöronlardaki reseptörlerine bağlanarak ağrıya karşı duyarlılaşmaya neden olmaktadır [23]. Kaslar, bağ dokuları ve cilt

gibi yumuşak dokuların tümör tarafından invazyonu veya yer değiştirmesi ağrıya neden olabilir.

Karaciğer, pankreas, mide veya diğer iç organların tümörle invazyonu veya baskılanması sonucu viseral ağrılar (iç organ ağrıları) oluşabilir. Bu ağrılar genelde derin, yaygın ve genellikle kramp tarzındadır.

Tümörlerin damarları tıkanması veya kompresyonu, dokularda kan dolaşımının azalmasına (iskemi) veya ödeme neden olarak ağrıya yol açabilir.

2.4.2. Tedaviye Bağlı Gelişen Ağrılar

Kanser tedavisi için uygulanan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi yöntemlere bağlı gelişen ağrılardır.

- a. Cerrahi Tedaviye Bağlı Ağrılar: Akut postoperatif ağrı (postmastektomi, posttorakotomi veya radikal boyun diseksiyonundan sonra görülen ağrılar vb.), fantom ağrısı ve lenf ödeme bağlı ağrılar vb.
- b. Kemoterapiye Bağlı Ağrılar: Gastrointestinal sistem (GİS) hasarı, stomatit, miyalji, eklem ağrıları, kardiyomiyopati, pankreatit, ekstremitasyon, periferik nöropati, steroid psödomatizması, aseptik kemik nekrozu vb.
- c. Radyoterapiye Bağlı Ağrılar: Cilt yanıkları, GİS krampları, rektum inflamasyonu, mukozit, kaşıntı, osteonekroz, radyasyon fibrozu, keratit, demiyelinizasyon, pnömoni, barsak ülserasyonu ve tıkanıklığı, myelopati vb.

2.4.3. Kanser Dışı Nedenlere Bağlı Ağrılar

Kanser dışı nedenler (osteoartrit, diyabetik nöropati, dekübit yaraları, migren, postherpetik nevraljiler gibi) olarak karşımıza çıkmaktadır. Kanserli hastaların 3/4'ünde ağrı birden fazla etyolojik faktöre bağlı olması nedeniyle hemen ağrının kansere bağlanmaması ve nedeninin tam olarak araştırılması gerekmektedir [24].

2.5. Kanserde Ağrı Şiddetinin Belirlenmesi

Ağrı tedavisinin temelinde, ağrının özelliklerinin tam olarak anlaşılması, tedavinin planlanmasında en önemli unsurdur. Ağrı subjektif bir bulgu olmakla birlikte ağrı şiddetinin belirlenmesinde esas kaynak hastanın kendisidir.

Onkoloji alanında çalışan bilim insanları kanserli hastalarda ağrı yönetimi ile ilgili çeşitli stratejiler geliştirmeyi gerekli bulmuştur. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağrı (NCCN), yetişkin ve bilinçli hastalarda ağrı yönetimi ile ilgili rehber niteliğinde kılavuzlar oluşturmuştur [24]. Bu kılavuzlar ağrının etiyolojisini, yoğunluğunu, hastanın hedef ağrı puanını ve neticeyi değerlendirmektedir. Kaliteli Onkoloji Uygulama Girişimi (QOPI) ise ağrı değerlendirmesini belgeleyerek ağrı yönetiminde kayıtlı belge birikimini hedeflemiştir [24, 25]. Ayrıca hekimlerin ağrı şiddeti ölçümünde kullandığı puan kalıplarının (düşük, orta, az ağrı) sadece o anlık değil geçmiş ağrılarla birlikte kıyaslanarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir [26]. Onkolojik olmayan bir ağrının değerlendirilmesini de sağlayan bu yöntemin kanserli hastada ağrı yönetiminde oldukça kritik olduğu iddia edilmiştir [24].

Ağrı yoğunluğunun değerlendirilmesinde bilişsel olarak sağlam hastada ağrıyı yok (sıfır, 0) veya hayal edilebilecek en kötü ağrı (on, 10) olarak değerlendirmeye ek olarak bir ölçekle ağrı yok, hafif ağrı, orta ağrı ve şiddetli ağrı olarak değerlendirmek mümkündür. Ağrı yoğunluğundaki değişimlerin takibinin izlenmesi bu ölçeklerle yapılabilirken bilişsel işlevleri yeterli olmayan hastalarda sözlü ağrı öyküsü alınması bazen mümkün olmamaktadır. Hekimler bu hastalarda ajitasyon, huzursuzluk gibi sözlü olmayan bedensel uyarıları değerlendirmelidir. Bellek fonksiyonları yerinde olmayan kişilerin geçmiş ağrılarını değerlendirmesi çok doğru sonuçlar vermeyeceğinden hasta ile karşılaşma anındaki beyanlar değerlendirmeye alınmalıdır. Sözlü beyan alınamayan hastalarda analjeziklerin başlatılmasından sonra yararlı etkiler gözlemlendiği rapor edildiğinden, klinisyenin bu hastalarda değerlendirmeyi kendi subjektif yorumları ile yapması gerekmektedir [27].

Ağrının yönetiminde ağrı etiyolojisi iyi bir şekilde ortaya konmalıdır. Hafifletici faktörlere ek olarak, ilişkili semptomlar, ağrının yayılma durumu, ağrının

yeri klinik seyir ile eşleştirilmelidir. Ağrının somatik (bıçak saplanır tarzı ağrı), viseral (kramp tarzı ağrı) veya nöropatik (karıncalanan, yanıcı ağrı) olup olmadığı da hekim tarafından anlaşılmalıdır [24]. Ek olarak hastanın mevcut analjezik rejimine yanıtı ağrı kesici miktarına (po re nata-PRN) ve analjezik etkinin süresine bağlıdır [24].

2.6. Kanser Ağrısının Yönetimi

İleri ve metastatik kanserli hastaların %64'ü ağrı bildirirken hastaların üçte birinin küratif tedavi tamamlandığında bile ağrı hissettikleri bildirilmiştir [9]. Opioid erişiminde çeşitli kısıtlamalar olmasına rağmen opioid ile ağrı yönetimi yapılan kanserli hastalarda ağrının yaygın olarak devam ettiği gözlenmektedir [28]. Ağrının varlığı klinik süreci olumsuz etkilemekle birlikte hasta memnuniyetini de azaltmaktadır. Psikolojik rahatsızlıklara ek olarak azalmış sosyal aktiviteye neden olan ağrı, yönetimi gerektiren ve güzel yönetilirse hayat kalitesini arttıran bir durumdur [29]. Kanser hastalarında ağrının yaygınlığı maligniteye ve hastalık evresine göre değişkenlik göstermesine rağmen kanserle yaşayan hastaların üçte birinin hala ağrıdan yakındığı gözlenmektedir [30]. Bu nedenle kanserli hastaların ağrı yaygınlığı ve etkileri göz önüne alınarak klinisyenler tarafından etkili bir ağrı yönetim stratejisi geliştirmesi gerekmektedir.

2.7. Kanser Ağrısı Tedavi Yöntemleri

Kanser hastalarında ağrı tedavisindeki amaç; semptomatik olan ağrının en kısa sürede hafifletilmesi ve tekrarının önüne geçmek olmalıdır. Bu amaçla yapılan tedavi yöntemlerini non-invaziv olarak farmakolojik ve non-farmakolojik (psikolojik ve fiziksel) ve invaziv olarak sınıflandırmak mümkündür [24].

2.7.1. Dünya Sağlık Örgütü Analjezik Merdiven Tedavisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), kanser ağrısının kontrolünü amaçlayan merdiven analjezik tedavisini 1986 yılında tüm dünyadaki hekimlerin kullanımına sunmuştur [31]. Bu önerinin hastaların sadece %30'una faydalı olduğu gözlemlendikten sonra merdiven tedavisi revizyona uğrayarak kullanımı önerilmiştir [32, 33]. Analjezik

merdiven, kanser ağrısı yönetimi stratejilerini iyileştirmeyi amaçlayan DSÖ'nün Kanser Ağrısı ve Palyatif Bakım Programı tarafından oluşturulmuştur ve kanser ağrısı dışında dejeneratif bozukluklar, nöropatik ağrı ve kas-iskelet sistemi ağrılarının yönetiminde de kullanılmaktadır. Merdiven uygulamasının etkinliği büyük ölçüde çalışılmamış olsa da hastaların %70-80'inde ağrıyla ilişkili morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir [34].

Analjezik merdiven tedavisi üç basamaktan oluşmaktadır (Şekil 2.3) [35].

Birinci basamak (Hafif Ağrı): Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID) veya adjuvanlı veya adjuvansız asetaminofen gibi non-opioid analjezikler ile yönetilen,

İkinci basamak (Orta şiddette ağrı): Zayıf opioidler (hidrokodon, kodein, tramadol) veya adjuvanlı veya adjuvansız opioid olmayan analjeziklerle yönetilebilenler,

Üçüncü basamak (Şiddetli ve kalıcı ağrı): Güçlü opioidler (morfin, metadon, fentanil, oksikodon, buprenorfin, tapentadol, hidromorfon, oksimorfon) veya adjuvanlı veya adjuvansız opioid analjeziklerle yönetilebilenler.



Şekil 2.3. DSÖ Analjezik Merdiven Tedavisi [36]

Adjuvanlar farklı sınıflara ait geniş bir ilaç grubunu ifade etmektedir. Ağrı tedavisi dışında endikasyonlar için uygulamaları olsa da çeşitli ağrı durumlarında da yardımcı olabilmektedirler. Trisiklik antidepresanlar, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, çeşitli antikonvülzanlar, lidokain gibi topikal anestezikler, kortikosteroidler ve kanabinoidler adjuvanlar grubunda sayılabilirler [37]. Adjuvanlar analjeziklerle birlikte kullanılmasına rağmen belli ağrı durumlarında birinci basamakta kullanılmaktadır.

Analjezik merdiven tedavisi, ağrı hakkında yeterli bilgi edindikten sonra uygun ilaçların reçete edilmesini sağlamanın ilk aşamasıdır. DSÖ tarafından ortaya konan ilk merdiven tedavisinde COX inhibitörleri ve NSAID'ler ilk basamakta kullanıma başlanarak güçlü opioidlerle kombinlenmekteydi. Zayıf opioidlerin ağrı kontrolüne katkısı az olduğu için ikinci basamağın kaldırılması öngörülse de orta şiddette ağrılarda azaltılmış dozlarda üçüncü basamak opioidlerini reçete etmek faydalı olacaktır. Bazı bilim insanları ise akut ağrı tedavi yollarının uzun süreli kanser ağrısının yönetiminde kullanılan yollardan ayrılması gerektiğini önermiştir [35]. Farmakolojik olmayan tedavilerin merdivene girmesi ile sürece dördüncü bir basamak eklenmiştir. Bu basamakta epidural anestezi, lokal anesteziklerin intratekal uygulaması, nörocerrahi prosedürleri (kordotomi gibi), nöromodülasyon ve sinir blokları gibi yöntemler bulunmaktadır (Şekil 2.3) [38, 39].

Analjezik merdiven tedavisi kolayca uygulanabilecek şekilde uyarlanmış olsa da çeşitli sınırlamalar bulundurmaktadır. Bunlardan ilki ilaçlar hakkında yeterli bilgiye sahip olunmadan tedaviye alınması ve hastaların yer yer bağımlılık geliştirmesidir. Ayrıca NSAI ilaçların birinci basamağa yerleştirilmesi günlük kullanımda hastaların bunları hali hazırda kullanmasından dolayı orta şiddetli ağrılarda NSAID'lerin etkinliğini azaltmaktadır [40]. Bu ağrı yönetim sistemi nöropatik ağrılarda yetersiz kaldığı veya merkezi duyarlılaşmaya neden olduğu için diğer stratejilerin kullanımına yönelmek gerekmektedir [41].

Algoloji uzmanları ağrı yönetiminde DSÖ tarafından önerilen bu sistemin ağrının sadece fiziksel yönlerine odaklanması nedeniyle yetersiz olduğunu iddia

etmiştir. Bu nedenle ağrının türüne ve ilacın etki mekanizmasına dayanarak geliştirdikleri bu yaklaşımın terapötik temele dayandığı belirtilmiştir [42].

Tüm kısıtlamalarına rağmen basit ve etkili analjezi uygulama kılavuzu olan Analjezik Merdiven Tedavisinin ana bileşenleri şunlardır:

İlaçlar mümkün olduğunca oral olarak alınmalıdır. Reçeteler ilaçların farmakokinetik özelliklerine uygun seçilmeli ve tedavi aralık verilmeden uygulanmalıdır. Hastanın ağrı şiddetine verdiği yanıt klinik muayene ile de desteklenmelidir. Her ne kadar kişiye göre uygulama oldukça zor olsa da doz hastaya göre uyarlanmalıdır. Kişisel tolerans gelişimine izin verilmeden uygulanan ilaçların takibi mümkün olduğu kadar aynı hekim tarafından yapılmalıdır [33].

2.8. Gastrointestinal Sistem Maligniteleri

Ağız, yemek borusu, mide, karaciğer, pankreas ve kolorektal sistem kanserleri, gastrointestinal sistem malignitelerini oluşturmaktadır. Kanserle ilişkili ölümlerin üçte birini oluşturan bu tip kanserlerde sigara içme, diyet, yaşam tarzı ve alkol tüketimi gibi çeşitli risk faktörleri etkilidir [43]. Risk faktörlerinin yaygınlığı ve toplumlarda değişiklik göstermesi nedeniyle insidansında değişiklikler olsa da bilim insanları tarafından önümüzdeki 20 yıl içinde ölüm oranlarının %73 artacağı öngörülmektedir [44]. Pandemi öncesi veriler yaklaşık 5 milyon kişinin gastrointestinal sistem kanserinden muzdarip olduğunu, 3 milyondan fazla ölüm olduğunu ortaya koymuştur [45]. Gastrointestinal sistem malignitelerinin kayıtlı olduğu GLOBOCAN veritabanından alınan verilere göre 2020’de mide kanserinde 1.1 milyon, kolorektal kanserden de yeni 1.9 milyon vaka tespit edilmiştir [46]. Erken teşhis edilen veya yaşam tarzı değişikliği gösteren toplumlarda ölüm oranının azaltıldığı rapor edildiği için teşhis, tedavi seçenekleri ve kanserin yönetimi konusunda ekstra çalışmalara gereksinim olduğu görülmektedir [47]. Meme, prostat ve akciğer kanseri oldukça yaygın olmasına rağmen gastrointestinal sistem kanserlerinde insidans ve mortalite oldukça fazladır [48].

Gastrointestinal kanser, yemek borusu, mide, safra sistemi, pankreas, ince bağırsak, kalın bağırsak, rektum, anüs gibi sindirim sisteminin ve yardımcı organlarının (dil, tükürük bezi, karaciğer, pankreas, safra kesesi) malignitelerini tanımlamaktadır. Semptomlar etkilenen organla ilgilidir ve tıkanıklık (yutma veya dışkılama zorluğuna yol açar), anormal kanama gibi semptomları içerebilir. Tanı genellikle endoskopi ve ardından şüpheli dokudan biyopsi alınmasıyla konulur. Tedavi, tümörün konumuna, kanser hücresi türüne ve diğer dokulara metastazı olup olmamasına bağlıdır. Bu faktörler ayrıca prognozu da belirler. Genel olarak, gastrointestinal sistem ve sindirimin yardımcı organları maligniteleri en sık rastlanan ve en sık mortaliteden sorumlu malignite türüdür [49].

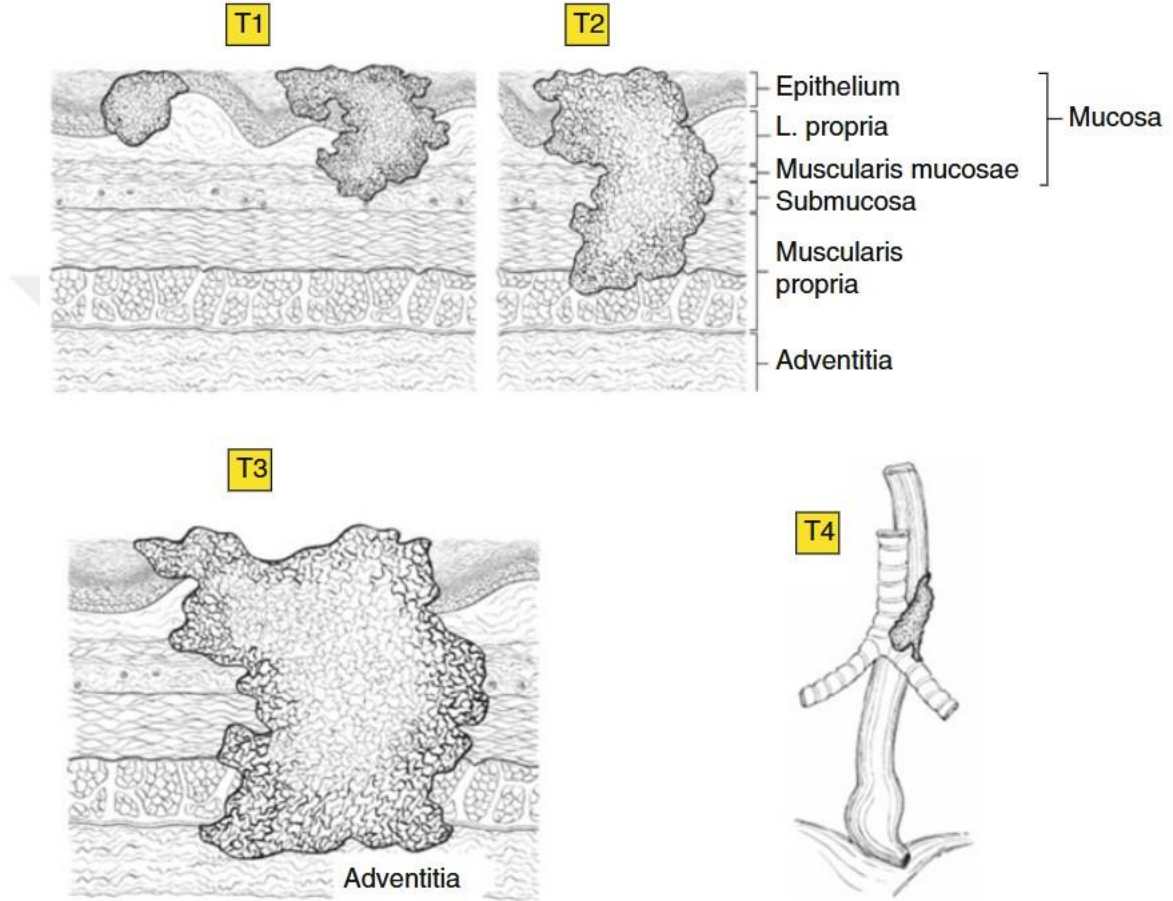
2.8.1. Özofagus Kanseri

Hipofarenksin altından C6-T11 seviyesine uzanan tüp şeklindeki yapı olan özofagus, serozal tabakaya sahip değildir. Yaş ve cinsiyete göre uzunluğu farklılık göstermektedir. Anatomik olarak servikal, torasik ve abdominal olmak üzere üç bölgeye ayrılmaktadır.

Özofagus malignitelerinin en yaygın olanı skuamöz hücreli karsinomdur [50]. Semptomlar (disfaji) genellikle kanserin ilerleyen safhalarında görüldüğü için geç teşhis konulmaktadır. Akciğer, karaciğer, plevra ve kemiğe metastaz yapan bu tümör hücreleri histolojik olarak zayıf tanıya sahiptir. Adenokarsinomlar ise çoğunlukla mideden özofagusa geçmektedir. Submukozal bezlerden kaynaklanan bu tümör hücrelerinde prognoz skuamöz hücreli karsinoma göre iyidir. Bunlara ek olarak özofagusta melanom, lenfoma, karsinosarkom, küçük hücreli kanser gibi tümörler de gelişmektedir. Bu kanser tipleri nispeten daha zayıf prognoza sahiptir ve ileri yaşlarda daha sık görülür [50].

Hastalığın ilk evrelerinde asemptomatik olarak görülen disfaji en önemli bulgudur. İlk evrelerde özofagusun güçlü sinirsel inervasyonu nedeniyle tümör hücreleri segmental paraliziye neden olmakta ve yutma güçlüğüne neden olarak kişinin dolgunluk hissetmesine neden olmaktadır. İleri evrelerde tıkanıklık oluşması nedeniyle hastalar daha çok sıvı gıdalar ile beslenmek zorunda kalabilirler. Kilo kaybı,

iştahsızlık ve kusma diğer belirtilerindendir. Özofagus kanseri genellikle alt bölgelerde bulunduğu için gastrik ülser bulguları ile karıştırılabilir. Solunum sistemine metastaz yapan skuamöz karsinom hücreleri aspirasyon pnömonisine de neden olabilir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Özofageal kanserin primer tümör (T) evreleri

T1: Lamina propria ve submukozaya giren tümör hücreleri, T2: Muskularis mukozaya geçen tümör hücreleri, T3: Adventisyayı geçen tümör hücreleri, T4: Bitişik yapılara yerleşen tümör [51]

Erkeklerde kadınlara nazaran üç kat fazla görülen bu kanser türünde kanserli hastalar ileri dönemde hastaneye başvurmaktadır. Bu nedenle 5 yıllık sağ kalım oranı %18'dir. ABD ve Kuzey Avrupa'da sık görülen adenokarsinomda risk faktörleri sigara kullanımı ve obezitedir. Skuamöz hücreli karsinomda ise alkol ve tütün kullanımı birincil risk faktörüdür ve Asya, Afrika ve Güney Avrupa'da daha sık görülmektedir [52]. Etnik köken ve yaşam farklılıklarının tüm bu değişikliklere neden olabileceği

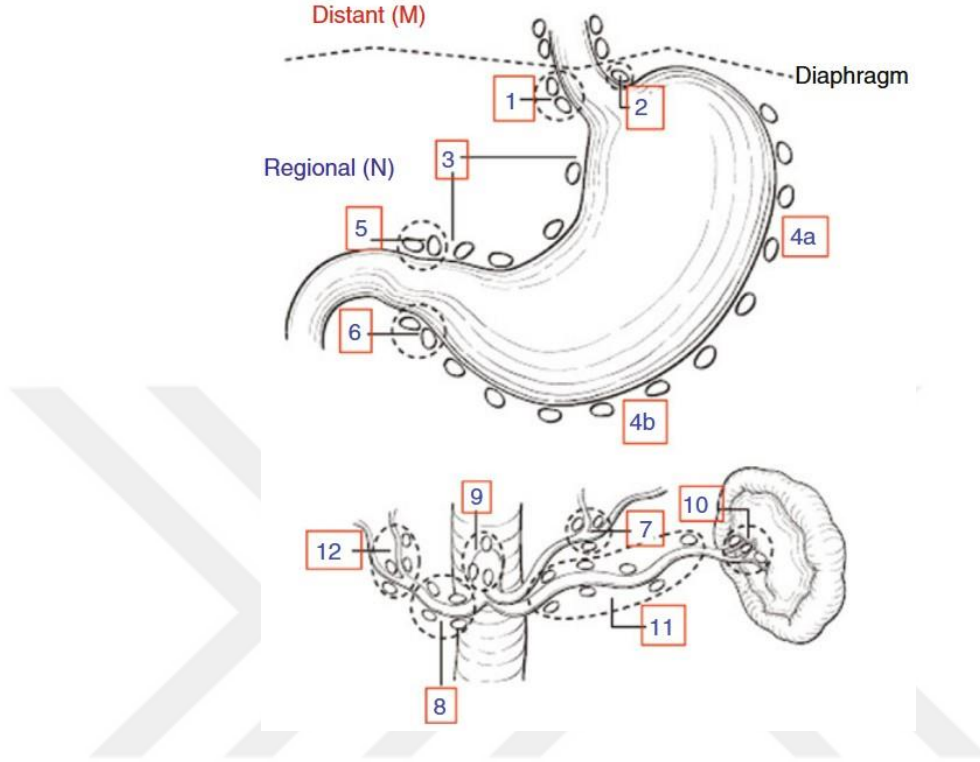
düşünüldüğünde genetik varyasyonların hastalık patogeneğinde önemli olduğu düşünülmektedir [53].

2.8.2. Mide Kanseri

Dünyada en sık görülen üçüncü kanser türüdür. İleri evrelerde teşhis edilen mide kanserinde *Helicobakter pylori* enfeksiyonuna ek olarak yaş, diyet türü, sigara kullanımı ve cinsiyet önemli risk faktörleri arasında bulunmaktadır [54]. İnsidansı popülasyonlar arasında değişiklik göstermekle birlikte son on yılda ABD’de mide kanseri insidansı azalmış fakat genç nesilde artış gözlenmiştir [54]. T11’den başlayıp duodenumda sonlanan mide, beş anatomik bölgeye ayrılmaktadır. Birkaç santimetre uzunluğunda bulunan kardiya, gastroözofageal birleşim bölgesidir. Midenin proksimal kısmı fundus, korpus ile yanyana bulunmaktadır. Midenin alt tarafında açılı şekilde bulunan antrum pilor ile sonlanmaktadır. İçten dışa doğru mukoza, submukoza, muskularis propria, subseroza ve seroza olmak üzere beş katmandan oluşmaktadır.

Seröz özellikler gösteren tümör hücreleri daha agresif ve kötü prognoza sahiptir. Metastaz oranı yüksek olan bu tipte yumurtalıklara metastaz yapan Krukenberg tümörü ve aksiller lenf noduna implante olan Irish nodülünde hastanın

hayat konforu oldukça düşmektedir. Perinöral ve lenfovasküler invazyon en kötü prognoza sahip olanlardır (Şekil 2.5).

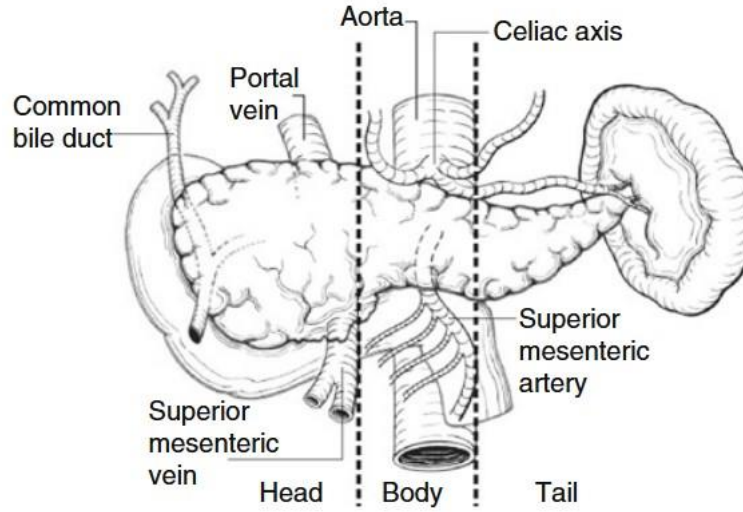


Şekil 2.5. Gastrik lenfatiklerin konumu

1, 2 Perigastrik 3, 4 Küçük ve büyük eğrilik 5 Suprapiloric (sağ gastrik) 6 İnfrapiloric 7 Sol gastrik 8 Ortak hepatik 9 Çölyak 10 Dalak hilusu 11 Dalak 12 Hepatikoduodenal [51]

2.8.3. Pankreas Kanseri

Arka karın duvarında yerleşim gösteren pankreas, duodenumdan dalak hilusuna kadar uzanmaktadır. Ana pankreas kanalına (Wirsung kanalı) ek olarak duodenumun alt yarısından koledok kanalı ile duodenal kanala girmektedir. Baş, unsinat çıkıntısı, boyun, gövde ve kuyruk olmak üzere beş ana bölgeye ayrılmaktadır (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Pankreas anatomisi [51]

Duktal kanserler glandüler morfolojisine, mukus sekresyonuna ve epitel anaplazisine göre sınıflandırılmaktadır. Kanama görülmeyen bu malignitede tümör solid bir kitle halinde bulunmaktadır. En çok görülen çeşidi duktal adenokarsinomlarıdır [55]. En yaygın belirtileri kilo kaybı, iştahsızlık ve üst batın ağrısıdır. Çoğunlukla lenflere olan metastaz daha az karaciğer, akciğer ve peritona olmaktadır [56].

2.8.4. Karaciğer ve Kolanjiyosellüler Malignite

Primer karaciğer kanseri, dünya genelinde en yaygın altıncı kanser türüdür ve insidansı bölgesel olarak büyük farklılıklar göstermektedir. Vakaların %82'si gelişmekte olan ülkelerde görülmekte olup, en yüksek oranlar Çin, Sahra Altı Afrika ve Güneydoğu Asya'dadır. Erkeklerde kadınlara kıyasla 2 ila 8 kat daha sık görülmektedir [57]. Hepatoselüler Karsinom (HCC) ise primer karaciğer kanserlerinin en sık görülen formudur ve en önemli risk faktörleri kronik hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) enfeksiyonlarıdır [58]. HBV, özellikle Asya ve Afrika'da; HCV ise Japonya ve batı ülkelerinde HCC'nin başlıca nedenidir. HBV, siroz olmaksızın da HCC gelişimine yol açabilirken, HCV genellikle siroz zemininde kanser oluşturur [59]. Diğer önemli risk faktörleri arasında alkol kullanımı, aflatoksin maruziyeti, diyabet, sigara ve hemokromatozis yer almaktadır [60]. Diyabetes mellitus (DM), hepatik insülin direnci ve steatohepatit gibi yollarla HCC riskini artırabilir. Özellikle diyabet

ve HCV birlikte olduğunda HCC gelişme riski çarpıcı şekilde yükselir [61]. Artan obezite prevalansı da HCC insidansını artıran önemli bir faktördür [62].

Kolanjiyokarsinom safra yollarının herhangi bir yerinde ortaya çıkan agresif ve %95'inden fazlası adenokarsinom olan malignitelerdir. Anatomik kökenlerine göre intrahepatik ve ekstrahepatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar [63]. Ekstrahepatik tipte olan kolanjiyosellüler malignitelerde teşhis oldukça zordur ve mevcut biyopsi teknikleri tanısal duyarlılıktan yoksundur. Bu tipte malignitelerin prognozu kötüdür ve cerrahi tek tedavi yöntemidir. Karbonhidrat hücre yüzey antijeni 19-9 (CA 19-9) bu malignitelerin teşhisinde ve izlenmesinde kullanılan bir tümör belirteçidir [64].

Kolanjiyosellüler malignitelerin genetik yatkınlığı bulunmamaktadır. Ancak parazitik enfeksiyonlar, primer sklerozan kolanjit, safra taşları, kistik safra lezyonları ve koledok kistleri risk faktörleri arasındadır. Tip 2 diyabet, obezite, alkol tüketimi ve sigara içimi kolanjiyokarsinom geliştirme riskini artırmaktadır [65].

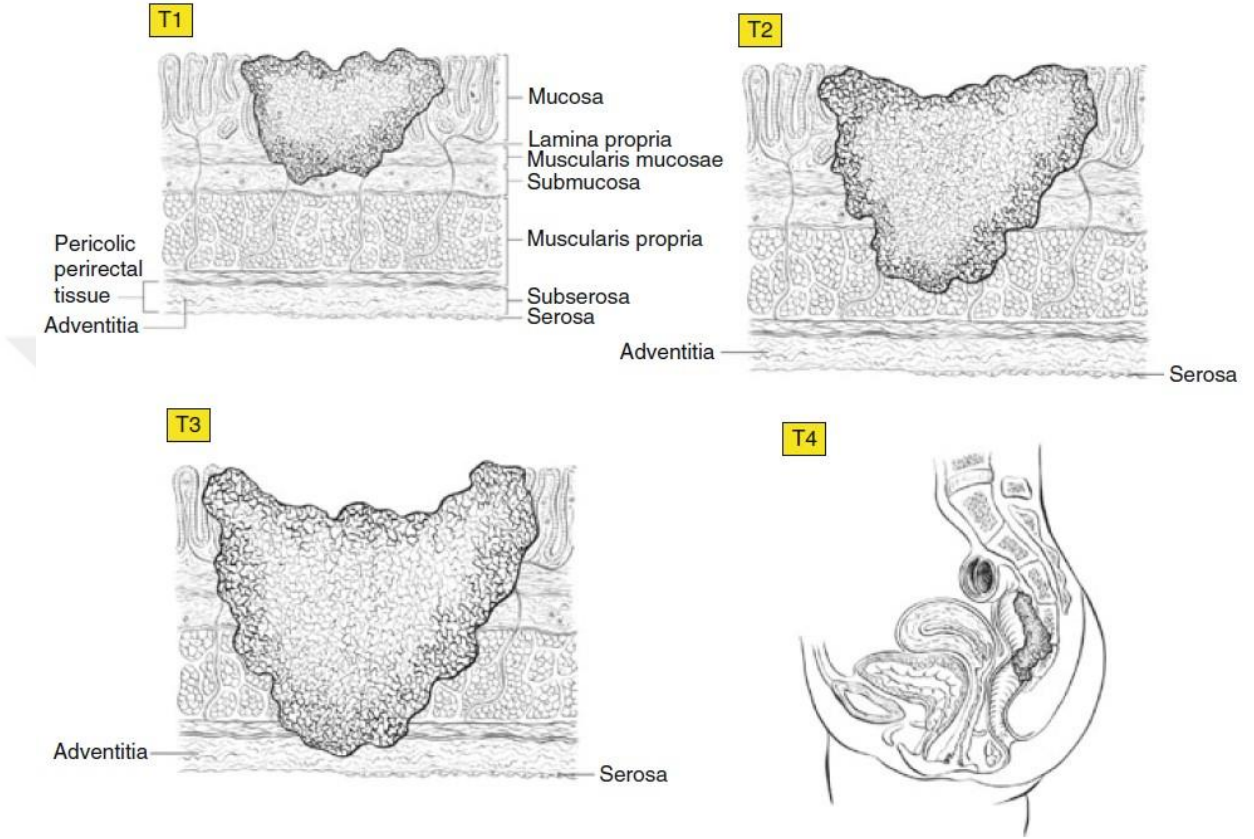
Gastrointestinal malignitelerin %3'ünü oluşturan kolanjiyokarsinomlar, ikinci en yaygın primer karaciğer tümörleridir. İntrahepatik kolanjiyokarsinom insidansı ekstrahepatik lezyonların insidansına göre artmaktadır. Yaşla birlikte artan insidans erkeklerde daha yaygındır [66].

2.8.5. Kolon ve Rektal Kanserler

Kolon ve rektum kanserleri en yaygın görülen gastrointestinal malignitelerdendir. En yaygın dördüncü kanser olmakla birlikte ölümlerde de ikinci sırada bulunmaktadır [67]. Rektum anüsten aşağıya doğru çıkan büyük bağırsağın bir parçasıdır. Doluluk oranına göre uzunluğu ve çapı değişkenlik göstermektedir. Üçe ayrılan rektumun her bölümünün yaklaşık 5 cm olduğu varsayılmaktadır. Alt kısmında periton bulunmamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre kolorektal kanserler adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, signet-ring hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve farklılaşmamış karsinom olarak altı ana sınıfa ayrılmaktadır.

Rektal kanserlerin çok büyük bir kısmı adenokarsinomdur [68]. Bu kanser türlerinde sık dışkılama, dışkı hacminde azalma, dışkıda kan ve mukus görülmektedir. İleri evrelerde diğer organlara metastaz yaptığı için sakral ağrı da görülebilir.



Şekil 2.7. Kolorektal kanserlerde tümör evreleri.

T1: Submukozayı invaze eden tümör, T2: Muskularis mukoza tabakasına geçen tümör hücreleri, T3: Tümör muskularis proprianın perikolorektal dokularını invaze etmesi, T4: Viseral peritona invaze ya da çevre organlara metastaz yapan tümör hücreleri [51]

2.9. Genitoüriner Sistem Maligniteleri

Prostat, mesane, böbrek, serviks, over ve testislerin malignitelerini içeren genitoüriner sistem kanserleri tüm malignitelerin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Malignite tespit edilen hastalardan %15'i ölmektedir. Erken teşhis ve tedavi prosedürlerindeki düzenlemeler nedeniyle ölüm oranı düşüş göstermiştir [69].

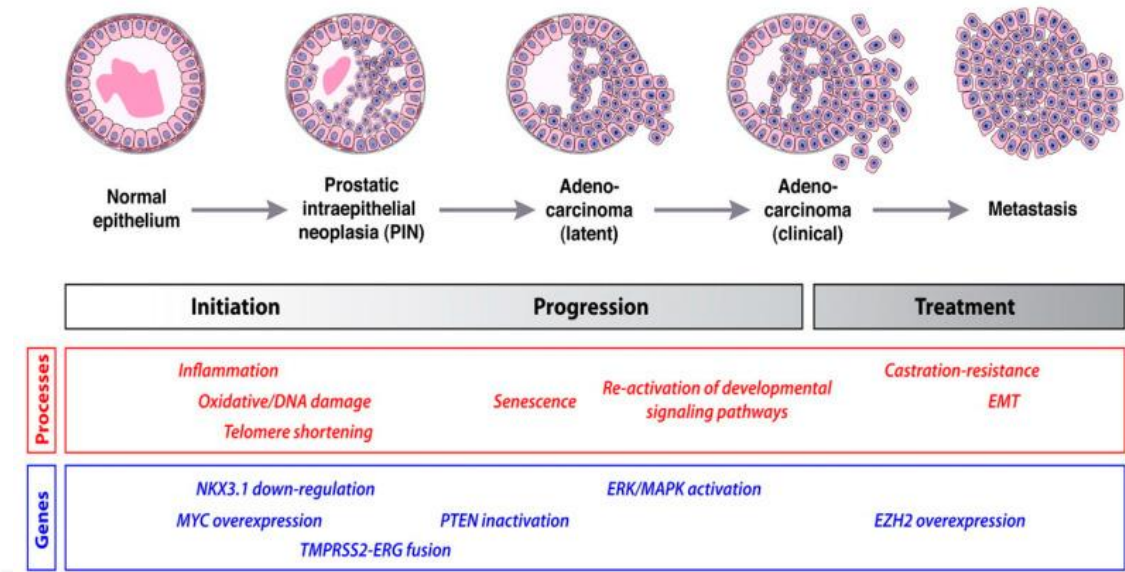
2.9.1. Prostat Kanseri

Erkeklerde en sık görülen kanser türüdür. Tedavi edilebilir bir malignite olsa da metastazı tahmin edilemeyebilir. Prostat kanserinin biyolojisi oldukça farklıdır. Yavaş ilerleyebildiği gibi hızlıca metastaz yapabilen (kemiğe metastaz en yaygın halidir) bu kanser tanı konur konmaz hızlıca tedavi gerektirmektedir [70].

Kemik metastazları prostat kanserinden ölümün asıl nedenlerinden biridir. Yapılan çalışmalarda ileri prostat kanserinden ölmüş hastaların %90'ında kemiğe metastaz tespit edilmiştir [71]. Omurilik sıkışması, kırıklar ve şiddetli ağrılarla seyreden ileri prostat maligniteleri kemikteki osteoblast ve osteoklast hücrelerinin arasındaki fizyolojik dengeyi bozarak bu belirtilere neden olmaktadır [72].

Orta yaştaki erkekleri etkileyen prostat kanseri ile ilişkili risk faktörleri arasında genetik, etnik köken, yaş, obezite bulunmaktadır [73]. Kalıtsal faktörlerin oldukça önemli olduğu prostat malignitelerinde kanser yatkınlığına neden olan genler androjen sinyal yolağında ve testosteron mekanizmasında bulunmaktadır [74]. Rektal muayene, prostat spesifik antijen (PSA), manyetik rezonans görüntüleme ile teşhis konmasının ardından tedavi süreci androjene duyarlı ve duyarsız olarak ikiye ayrılarak devam etmektedir [75]. Prostat kanserinin belirli bölgeden cerrahi olarak uzaklaştırılmasının yanı sıra metastaz yapmış prostat kanserlerinde androjen yoksunluğu ve radyasyon terapileri uygulanmaktadır [76].

Prostat bezinin inflamasyonu ile başlayan malignite, çeşitli sinyal yolları ve hücre içi moleküler süreçlerin değişimi ile ilerlemektedir. MYC, PTEN, NKX3.1. ve TMPRSS2-ERG gibi genlerin kalıtsal prostat kanseri belirteçleri olduğu bilinmektedir [77]. Hücre bölünmesinin kontrolsüz şekilde gerçekleştiği ve hücre proliferasyonun arttığı bu sürecin nihayetinde metastaz görülmektedir (Şekil 2.8) [78].



Şekil 2.8. Prostat kanserinin gelişim evreleri [79]

2.9.2. Mesane Kanseri

İdrarı depolayan içi boş bir organ olan mesanede görülen en yaygın malignite ürotelyal karsinomdur. Sigara ve kronik mesane enfeksiyonu risk faktörleri arasında bulunmaktadır [80]. Mesane kanserine yakalanmış kişilerin aktif sigara içicisi veya geçmişte kullandıkları yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir [81]. Kalıtsal faktörler mesane kanserinin %7'sini oluşturmaktadır [82]. Genelde tarım ilaçları, petrol ürünleri ve boya gibi malzemelere maruziyet mesane kanserinin çevresel etmenlerini oluşturmaktadır.

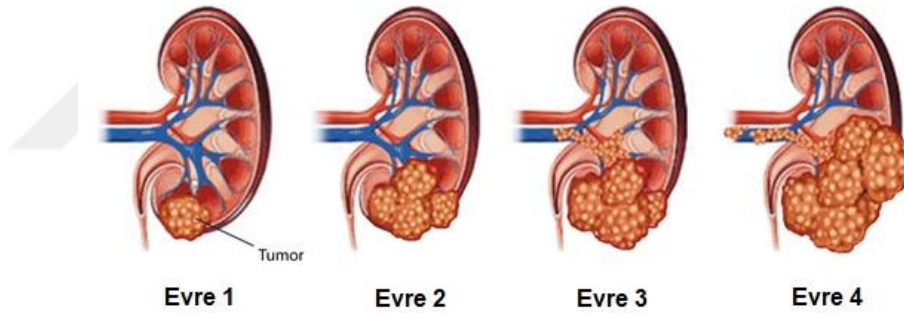
İnvaziv olmayan mesane kanserleri mukoza ve submukoza tabakalarına yerleşmiş karsinomlardır. En sık görülen mesane malignitesi olmakla birlikte prognozu nispeten iyidir [83]. İnvaziv mesane kanseri ise lamina propria tabakasından geçerek çevre dokulara ve organlara metastaz yapan türüdür. Mesane adenokarsinomu skuamöz hücreli kansere göre daha fazla metastaz yapmaktadır [84].

2.9.3. Böbrek Kanseri

Renal hücreli karsinom böbrek tübül hücrelerinden türetilen bir kanser türüdür. Papiller, kromofob, medüller ve onkositoma gibi alt tiplere ayrılan bu kanser türü

kanserden ölümlerin %2'sini oluşturmaktadır [85]. Erkeklerde daha sık rastlanan renal kanserlerin genç yaşta teşhis edilen tipleri genellikle kalıtsaldır [86]. Son 20 yılda gelişen görüntüleme yöntemleri sayesinde insidans azalmıştır ve metastaz yapma oranı düşmüştür [87]. Yan ağrısı, hematüri, hiperkalsemi ve eritrositoz semptomları arasında bulunmaktadır [88].

Böbrek kanseri evrelemesi için yapılan kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) kanserin boyutu, yerleşimi, metastaz yapıp yapmadığını değerlendirmek için gereklidir. Dört evreye ayrılan renal hücreli karsinomada Evre 1 ve 2 böbreğin içindedir (Şekil 2.9). 4 cm'den büyük tümör kitleleri için nefrektomi yapılmaktadır [89]. Evre 3, böbrek ve adrenal bezleri saran Gerota fasyasındaki tüm damarlara ve lenf nodlarına tutulumun olduğu evredir. Evre 4 ise en ağır dönemdir ve uzak veya yakın metastazları içermektedir [90].



Şekil 2.9. Böbrek kanser evreleri [91]

2.9.4. Testis Kanseri

Genç ve yetişkin erkeklerde en sık görülen malignite olan testis kanseri, son yıllarda görülme sıklığı en çok artan kanser türlerinden biridir [92]. Teşhis sonrası iyi bir yönetim ile %90 üstü iyileşme oranı gösteren bu kanser tipinde kalıtsal faktörler, yaş ve bazı çevresel faktörler etkili olmaktadır [93].

Dünya Sağlık Örgütü'nün histopatolojik sınıflandırmasına göre germ hücre tümörleri, germ hücre neoplazisi, germ hücre neoplazisi ile ilişkili olmayan germ hücre

tümörleri, stromal hücre tümörleri ve non-spesifik stromal hücre tümörleri beş farklı tümör tipi bulunmaktadır [94]. Genellikle ele gelen ağrısız şişlik olarak ortaya çıkan testis kanserinde akut ağrı on hastadan birinde gözlenmektedir. Metastatik süreçteki testis kanserinde ise halsizlik, kilo kabı, lenfadenopati ve nefes darlığı görülmektedir [95].

2.9.5. Over ve Serviks Kanseri

Dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen dördüncü kanser türü olan serviks kanserinde mücadele tarama ve teşhise yöneliktir. ABD’de insan papilloma virüsü (HPV) testinin önleyici hizmetler kapsamında 21 ila 65 yaş arasındaki kadınlara yapılması önerilmektedir [96]. Literatüre göre aktif cinsel hayatı bulunan kadınların bir çoğu yaşamının bir noktasında HPV ile tanışıklığı bulunmaktadır. HPV16 ve HPV18 tipleri invaziv serviks kanserinde tanımlanmış türlerdir. 25 yaşından küçük kadınlarda yüksek riskli HPV’nin tanımlandığı ve 40-50 yaş kadınlarda pik yaptığı görülmüştür. Gelişmiş ülkelerde tarama programları HPV testi ve Pap smear testleri ile yapılmaktadır. Buna rağmen, düşük sosyoekonomik gruplarda, bazı etnik azınlıklarda ve gelişmemiş ülkelerde tarama oranları düşüktür ve bu da mortalitenin artmasına yol açmaktadır [97].

HPV enfeksiyonlarının çoğu kendi kendine iyileşse de, özellikle çoklu HPV tipiyle enfekte olan bireylerde kalıcı enfeksiyon riski artmaktadır. Viral onkoproteinler (E6, E7) hücrel tümör baskılayıcı mekanizmaları baskılayarak kanserleşme sürecini başlatmaktadır. Serviks kanseri en sık skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom olarak görülmektedir. Risk faktörleri arasında erken yaşta cinsel ilişki, çok sayıda partner, sigara, HIV, HSV, yüksek doğurganlık ve uzun süreli oral kontraseptif kullanımı bulunmaktadır. Prekanseroz lezyonlar genellikle servikal intraepitelyal neoplazi (İEN) olarak adlandırılır ve progresyon riski taşıyabilir [98].

ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü’ne göre tarama 21 yaşında başlar ve 30 yaşından sonra HPV testi ile birlikte devam etmektedir. Anormal sitoloji veya yüksek riskli HPV varlığında kolposkopi uygulanmaktadır. İnvaziv hastalık tanısı konan hastalar, evreleme için Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)

sistemine göre değerlendirilmektedir. Pelvik muayene, görüntüleme yöntemleri (MRI, PET), biyopsi ve endoskopik işlemler bu sürecin parçasıdır. Evreleme hastalığın yayılımını belirlemede ve tedavi planlamasında kritik rol oynamaktadır [99].

2.9.6. Endometrium Kanseri

Endometrial kanser, kadınlar arasında jinekolojik maligniteler içinde en sık görülenidir ve meme, akciğer ile kolorektal kanserlerin ardından dördüncü sırada yer alır. American Cancer Society'nin 2015 yılına ilişkin verilerine göre bu hastalık için yaklaşık 54.870 yeni tanı ve 10.170 ölüm öngörülmüştür [100]. Son yirmi yılda endometrial kanser nedeniyle ölüm oranı iki katından fazla artmış; sadece 2008'den bu yana %8'lik bir yükseliş kaydedilmiştir. Tanı konulduğunda hastaların ortalama yaşı 63 olup, vakaların %90'ı menopoz sonrası dönemdeki kadınlardır. Menopoz öncesi teşhis edilen vakalar ise %20 civarındadır [101]. Endometrial kanserler histolojik özelliklerine göre iki gruba ayrılır. Tip I tümörler, vakaların büyük çoğunluğunu (%70'in üzeri) oluşturur; genellikle düşük dereceli olup östrojen maruziyeti ile ilişkilidir ve endometrioid adenokarsinom olarak adlandırılır [101]. Tip II tümörler ise daha az görülmekle birlikte genellikle yüksek derecelidir ve seröz papiller veya berrak hücreli alt tiplerle karakterizedir. Bu grup, tüm endometrial kanserlerin yalnızca %10'unu oluştursa da, mortalitenin yaklaşık %40'ından sorumludur. Kalıtsal formlar ise sıklıkla Lynch sendromu gibi genetik hastalıklarla ilişkilidir ve tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %10'unu temsil eder. Ayrıca, endometrial hiperplazi bu malignitenin öncülü olarak kabul edilmekte olup, kansere dönüşme riski %1–3 düzeyindedir. Özellikle atipik hiperplazi durumunda, hastaların %30–40'ında eş zamanlı olarak adenokarsinom varlığı bildirilmektedir [102].

Tip I tümörlerin gelişiminde östrojenin baskılanmamış etkisi önemli bir rol oynamaktadır. Östrojen monoterapisi, erken yaşta menarş, geç menopoz, tamoksifen kullanımı, doğum yapmamış olmak, ovülasyon bozuklukları, infertilite ve polikistik over sendromu gibi faktörler bu risk grubuna girer. Bunun dışında, ailesel yatkınlık, 50 yaş üzeri olmak, hipertansiyon, diyabet, obezite, tiroid hastalıkları ve Lynch sendromu da risk oluşturmaktadır [103]. Tip II endometrial kanserler daha nadir görülmekle birlikte, özellikle 50 yaş üzeri siyahi kadınlarda daha sık rapor

edilmektedir. Hastalığın erken evresinde tanı alan kadınların yaklaşık %70'inin obez olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, vücut kitle indeksindeki artışla birlikte mortalite riski de yükselmektedir [104]. Tamoksifen tedavisi gören bireylerde endometrial kanser gelişme riski anlamlı derecede artmıştır [105]. Buna karşın, bir yıldan uzun süre kombine oral kontraseptif kullanımı ile çok sayıda doğum yapmış olmak, bu kanser türüne karşı koruyucu etki göstermektedir [101].

2.10. Ağrı Palyasyonunda Kullanılan İlaçlar

Dünya Sağlık Örgütü, 1977 yılında temel ilaçlar kavramını, tedavi etkinliklerini, maliyet ve güvenliklerini detaylı bir şekilde düzenleyen bir program oluşturmuştur. Bu programda ortaya konan Temel İlaçlar Model Listesi'nde ağrı ve palyatif ilaç kategorisinde 24 ilaç sınıflandırılmıştır. 2018 yılında oluşturulan Lancet Temel Paketi ile de kısıtlı imkanlara sahip ülkelerdeki sağlık sorunları gündeme alınmış ve bu sorunları hafifletebilecek ilaçlar, ekipmanlar ve çeşitli yönetim planları geliştirilmiştir [106].

Temel ilaçlara erişim açısından sorun yaşayan veya ekonomik sebeplerle ilaç temin edemeyen birçok ülkede hastalar acılarını yönetememektedir. Bu sebeple Uluslararası Palyatif Bakım Derneği Temel İlaçlar Kılavuzunu güncelleyerek bir rehber niteliğinde bu kitapçığı yayınlamıştır. Bu dernek, DSÖ'nün önerdiği ve iki yılda bir güncellediği kılavuz ile Lancet'in Temel Paketi'nde yer alan ilaçların kullanımını düzenleyerek dünyanın her yerinde ağrı yönetiminde hekimlerin fikir birliğine varmasını sağlamıştır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. DSÖ Temel İlaçlar Model Listesi ve Lancet Komisyonu Temel Paketi'nde Yer Alan İlaçlar

İlaç	DSÖ Temel İlaçlar Model Listesi (2021)	Lancet Temel Paketi
Asetilsalisilik asit	x	
Amitriptilin	x	x
Bisakodil		x
Kodein	x	
Siklizin	x	
Dekzametazon	x	x
Diazepam	x	x
Difenhidramin		x
Dokusat sodyum	x	
Fentanil	x	
Flukonazol		x
Fluoksetin	x	x
Furosemid		x
Haloperidol	x	x
Hidromorfon	x	
Hiyosin bütülbromid	x	x
Hiyosin hidrobromid	x	
Ibuprofen	x	x
Laktuloz	x	x
Loperamid	x	x
Methadon	x	
Metaklopramid	x	x
Metronidazol		x
Midazolam	x	
Morfin	x	x
Nalokson		x
Omeprazol		x
Ondansetron	x	x
Oksikodon	x	
Parasetamol	x	x
Petroleum jelly (vazelin)		x
Senna	x	Bisakodile bir alternatif

(x ile işaretli olanlar ilacın listede yer aldığını göstermektedir) [106]

Yayınlanan kılavuza göre işlerinde profesyonel hekimlerin kullanım için uzlaşmaya vardığı ilaçlar, ilk başlangıç dozları, uygulama sıklığı ve maksimum günlük dozlar açısından değerlendirilmiştir. Ancak dokuz ilaç için (anoreksiyada deksametazon, difenhidramin, dokusat sodyum, fluoksetin, furosemid; bulantı ve kusma için haloperidol, midazolam, nalokson ve omeprazol) doz konusunda herhangi bir fikir birliğine varılmamıştır [107].

Palyatif bakım alan kanser hastalarında ağrı yönetiminde kullanılan ilaçların etkinliği farklı kanser türlerinde değişkenlik göstermektedir. Çeşitli kombinasyonlar ile denenen ilaçlar, malignite türüne, kanserin evresine, hastanın yaşına ve çeşitli demografik özelliklere bağlı olarak ağrı analjezik merdiven basamaklarında kullanılmaktadır [106].

2.10.1. Parasetamol

Parasetamol, ateş ve hafif ile orta şiddette ağrı tedavisinde kullanılan opioid olmayan analjezik ve antipiretik bir ajandır. Parasetamol flakonda her 1 ml çözelti 10 mg parasetamol içerir. İntravenöz uygulamaya uygundur. İlacın tavsiye edilen dozu ortalama erişkin olarak 50 kg'dan yüksek olan hastalarda her 4-6 saatte bir 1 gr olacak şekilde günlük maksimum doz olan 4 gr'ı aşmayacak şekilde uygulanabilir. Bununla birlikte ciddi karaciğer yetmezliği ve aktif karaciğer hastalığı olanlarda; parasetamole, proparasetamol hidroklorüre (parasetamolün ön ilacı) veya diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı alerji öyküsü olanlarda kullanılamaz.

2.10.2. Tramadol

Tramadol, orta ila orta şiddetli ağrıyı tedavi etmek için kullanılan bir opioid ağrı kesici ilaçtır. Tramadol her bir ampulde 100 mg tramadol hidroklorür içerir. İntravenöz uygulama yavaş enjeksiyon veya seyreltilmiş olarak infüzyon yolu ile yapılır. Ampuller intramuskuler veya subkutan uygulamaya da uygundur. İlacın tavsiye edilen dozu ortalama erişkin olarak 50 kg'dan yüksek olan hastalarda bir defada uygulanan dozun 2 mg/kg'ı geçmeyecek şekilde ağrının şiddetine bağlı olarak etki 4-6 saatte bir günlük maksimum doz olan 400 mg'ı aşmayacak şekilde

uygulanabilir. Bununla birlikte tramadole veya içindeki diğer bileşenlerden herhangi birine alerji öyküsü olanlarda; alkol, uyku hapları, ağrı gidericiler veya diğer psikotrop (mizacı ve duyguları etkileyen ilaçlar) ilaçlarla akut zehirlenme durumunda; monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri kullanıyorsa veya tramadol tedavisinden önceki 14 gün içinde aldıysa; epilepsi hastalığı var ve nöbetleri tedavi ile yeterince kontrol edilemiyorsa kullanılamaz.

2.10.3. Morfin

Morfin hidroklorür, etkin madde olarak narkotik ağrı kesiciler grubunda yer alan çok güçlü bir ağrı kesici olan morfin içeren bir ilaçtır. Her 1 mililitrelik ampul 0,01 g morfin hidroklorür içerir. Subkütan veya intramüsküler enjeksiyon için olağan morfin dozu 70 kg'lık bir kişi için 10 mg'dır. Bu doz gereğine göre azaltılıp artırılarak (doz sınırları 5-20 mg) 4 saatte bir tekrarlanabilir. İntravenöz uygulanan olağan doz ise 2,5-5 mg'dır. Bu doz 4-5 dakikada yavaş olarak verilebileceği gibi çoğu zaman bölünmüş dozlarda ve istenilen ağrı kesici (analjezi) etkiye ulaşılan kadar yaklaşık her 10 dakikada bir 1-3 mg arası uygulanır. İntravenöz doz 1-2 saat aralarla tekrarlanabilir. Morfine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda , akut solunum yetmezliği olan, etiyolojisi bilinmeyen akut karın sendromu olan, şiddetli karaciğer yetmezliği olan, safra yollarıyla ilgili cerrahi girişimlerden sonra, özellikle siyanoz veya aşırı bronşiyal sekresyonun eşlik ettiği solunum depresyonu durumunda, kafa travması ve intrakraniyal hipertansiyon durumunda, konvülsiyon ve koma durumunda, akut alkolizm veya alkol, barbitürat ve fenotiazin zehirlenmesinde, paralitik ileus, ağır merkezi sinir sistemi depresyonu, ilerlemiş respiratuvar asidoz, şok, eklampsi, miksödem, kor pulmonale, bronşiyal astım, epilepsi ve status epilepticus durumunda, beyin ödemi, kardiyak aritmi, MAO inhibitörleri kullanıyor olan veya son 14 gün içinde kullanmış olan hastalarda, hipovolemi ve hemoraji durumunda kullanılamaz.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Tasarımı ve Katılımcılar

Bu çalışma, prospektif ve tek kör randomize kontrollü bir araştırma olarak planlanmıştır. Çalışmaya, 01.11.2024 ile 01.04.2025 tarihleri arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi, Yakutiye Araştırma Hastanesi'nin acil servisine gastrointestinal veya genitoüriner sistem malignitesine bağlı ağrı nedeniyle başvuran ve sistemik analjezik tedavi uygulanan toplam 108 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmada randomizer.org kullanılarak 1'den 108'e kadar numaralı hastalar, her grupta 36 adet hasta olmak üzere 3 farklı gruba rastgele dağıtılarak randomizasyon sağlanmıştır.

Gruplar:

1. Grup: Bu grup yalnızca parasetamol uygulanacak olan gruptur. Bu gruptaki bütün hastalara 1000 mg/100 ml parasetamol medifleks içinde intravenöz yolla uygulanmıştır. Tedavi sonrası 120. Dk VAS skoru ≥ 4 cm olması halinde kurtarıcı tedavi olarak 5 mg morfin 100 ml salin içerisinde 20 dk içerisinde intravenöz yolla verilmiştir.

2. Grup: Bu grup yalnızca tramadol uygulanacak olan gruptur. Bu gruptaki bütün hastalara 100 mg tramadol 100 ml salin içerisinde intravenöz yolla uygulanmıştır. Tedavi sonrası 120. dk VAS skoru ≥ 4 cm olması halinde kurtarıcı tedavi olarak 5 mg morfin 100 ml salin içerisinde 20 dk içerisinde içerisinde intravenöz yolla verilmiştir.

3. Grup : Bu grup tramadol ve parasetamolün birlikte uygulanacağı gruptur. Bu gruptaki bütün hastalara 1000 mg/100 ml parasetamol ve 100 mg tramadol 100 ml salin içerisinde intravenöz yolla uygulanmıştır. Tedavi sonrası 120. dk VAS skoru ≥ 4 cm olması halinde kurtarıcı tedavi olarak 5 mg morfin 100 ml salin içerisinde 20 dk içerisinde içerisinde intravenöz yolla verilmiştir.

Tedavi sonrası 120. dk VAS skoru ≥ 4 cm olması halinde kurtarıcı tedavi olarak her üç gruba da 5 mg morfin 100 ml salin içerisinde 20 dk içerisinde 100 ml salin içerisinde intravenöz yoldan verilmiştir ve bu durum not edilmiştir. Böylece hem grup içi hem de gruplar arası ek analjezi ihtiyacı hesaplanarak karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı, cinsiyeti, ek hastalıkları, primer malignitesi, başvuru yaptığı dönemde kemoterapi, radyoterapi alıp almadığı; alıyorsa en son ne zaman kemoterapi, radyoterapi aldığı, kullandığı analjezik ilaçlar; analjezik ilaç kullanıyorsa en son ne zaman analjezik ilaç kullandığı ve hastanın başvuru esnasında ve tedavi sonrası vital parametreleri (Tansiyon, nabız, ateş, solunum sayısı, parmak ucu oksijen saturasyonu) not edilmiştir.

Visual Analog Skala (VAS) bir ağrı derecelendirme ölçeğidir. VAS, solda 0 cm'den başlayıp 10 cm'ye kadar değerlerin yer aldığı 10 cm uzunluğunda, ağrının görselleştirildiği bir ölçektir. Ölçekte hastaya 0'ın hiç ağrı olmadığı, 10'un ise dayanılmaz derecede şiddetli ağrıyı ifade ettiği anlatılmıştır. Hastanın geliş esnasındaki VAS skoru, uygulamanın 30. dk, 60. dk, 120. dk VAS skorları kaydedilmiştir. VAS ölçeği, her değerlendirme zamanında hastaya verilerek uygun olan seviyeyi işaretlemesi istenilmiştir. Böylece her iki grup karşılaştırılarak ağrı yönetimindeki etkinlikleri ölçülmüştür.

3.2. Örneklem Büyüklüğü

Örneklem büyüklüğünü hesaplamak için 'Efficacy and Safety of Intravenous Tramadol versus Intravenous Paracetamol for Relief of Acute Pain of Primary Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial' isimli makale referans alınarak örneklem büyüklüğü hesabı tramadol ve parasetamol kullanan gruplardaki 30.dk'daki VAS'ların arasındaki (tramadol; $58,1 \pm 8,5$, parasetamol $63,6 \pm 7,8$) 5 birimlik farkın anlamlı olabilmesi için %80 güçte %95 güven düzeyinde her bir grupta 36, toplamda 108 hastanın çalışmaya dahil edilmesi gerektiği G*Power 3,1 programı ile hesaplanmıştır.

Dahil etme kriterleri:

1. Acil Servisi ağrı şikayeti ile başvuran ve hastaların bu ağrılarının primer GİS ve GÜS malignitelerinin kendisine veya tedaviye bağlı olduğu durumlar,
2. 18 yaş ve üstü hastalar,
3. Glaskow Koma Skoru (GKS) 15 olanlar,
4. Visuel Analog Skalası (VAS) skoru ≥ 4 cm olan hastalar,
5. Çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve yazılı onam veren hastalar,
6. Çalışmadan dışlama kriterlerinden herhangi birini karşılamayan hastalar.

Dışlama kriterleri:

1. 18 yaşından küçük hastalar,
2. Glaskow Koma Skoru (GKS) < 15 olanlar,
3. Visuel Analog Skalası (VAS) skoru < 4 cm olan hastalar,
4. Gebelik durumu olan kadın hastalar,
5. Parasetamole ve tramadole karşı bilinen ilaç alerjisi olan hastalar,
6. Başvuru öncesi son 6 saat içinde opioid analjezik ilaç kullanımı veya sürekli salınımlı opioid bandı kullanımı olan hastalar,
7. Ağrısının vasfını ve şiddetini tanımlayabilecek bilinç ve zeka düzeyinde olmayan hastalar,
8. Bilinen karaciğer yetmezliği ve/veya aktif karaciğer hastalığı olan hastalar
9. Çalışma için yazılı onam vermeyen hastalar,
10. Tramadol verilemeyecek düzeyde hipotansif olan (Sistolik kan basıncı 90 mmHg , diastolik kan basıncı 60 mmHg) hastalar,
11. Okuma yazma bilmeyen hastalar,
12. İleri derecede görme problemi olan hastalar,
13. Alkol, uyku hapları, ağrı gidericiler veya diğer psikotrop (mizacı ve duyguları etkileyen ilaçlar) ilaçlarla akut zehirlenme durumunda,
14. Epilepsi tanısı olan ve nöbetleri ilaç tedavisiyle kontrol altına alınamayan hastalar,

15. Monoaminoksidaz (MAO) inhibitörleri kullanıyorsa veya tramadol tedavisinden önceki 14 gün içinde aldıysa.
16. Primer olarak GİS veya GÜS dışı malignitelerin GİS veya GÜS metastazına bağlı ağrısı olan hastalar
17. Kanser dışı nedenlere bağlı ağrısı olan hastalar

Hastaların demografik verileri, primer malignite lokalizasyonu, aktif kemoterapi alıp almadığı, eşlik eden hastalıkları, gelişte ölçülen vital bulguları (nabız, sistolik-diastolik kan basıncı, SpO₂, ateş), analjezik tedavi şekli (parasetamol, tramadol veya kombinasyonu), son 24 saat içinde alınan ilaç bilgisi ve uygulanan analjezik tedavi sonrası farklı zamanlardaki VAS skorları (VAS0, VAS30, VAS60, VAS120) kayıt altına alınmıştır.

3.3. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.10.2024 tarihi ve 2024-15/04 karar numarası ile onay alınmıştır. Ayrıca Helsinki Bildirgesi'ne uygun etik standartlara uyulmuştur.

3.4. Veri Toplama

Veriler, hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) ve hemşire izlem kayıtlarından prospektif olarak elde edilmiştir. VAS (Visual Analog Scale) skorları gelişte (0. dakika) ve tedavi sonrası 30., 60. ve 120. dakikalarda standardize formlar üzerinden kaydedilmiştir. Hastalara uygulanan analjezik tedaviye göre üç grup oluşturulmuştur:

- Parasetamol
- Tramadol
- Parasetamol + Tramadol (kombinasyon)

Ayrıca primer tümör lokalizasyonuna göre hastalar iki grupta değerlendirilmiştir:

- Gastrointestinal sistem (kolon, mide, özofagus, pankreas, rektum)
- Genitoüriner sistem (testis, endometrium, over, renal, prostat, mesane, serviks, uterus sarkom)

3.5. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler SPSS 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) programı ile analiz edilmiştir. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiş ve normal dağılıma uygunluk saptanmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunulmuştur.

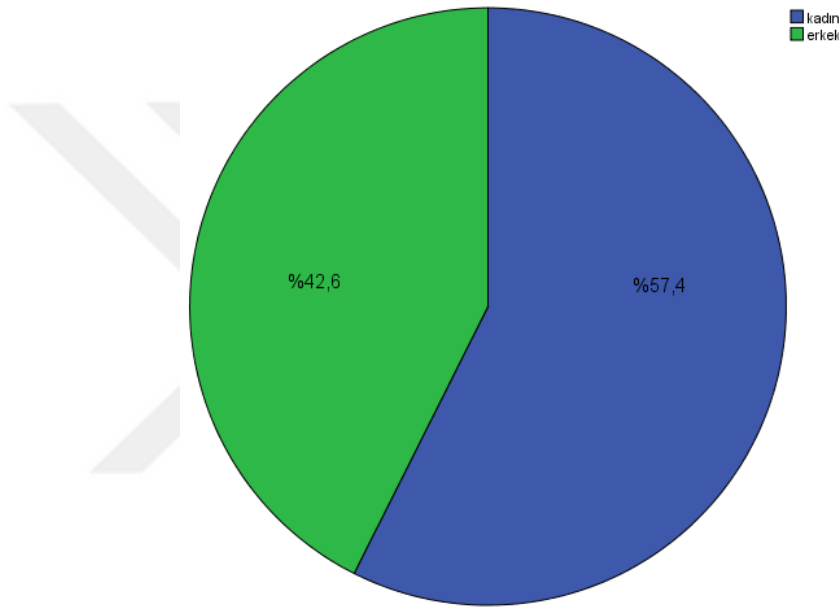
- VAS skorlarının zaman içindeki değişimi: Repeated Measures ANOVA
- Tedavi gruplarının analjezik etkinlik farkı: One-Way ANOVA ve Bonferroni post-hoc testi
- İkili grup karşılaştırmaları (cinsiyet, malignite grubu, aktif kemoterapi vb.): Independent-Samples T-Test
- Kategorik veriler (kurtarıcı analjezik ihtiyacı): Ki-kare testi
- VAS düşüşünü etkileyen faktörler: Çoklu doğrusal regresyon analizi

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular

Çalışmaya toplamda 108 hasta dahil edilmiş olup, bunların 62'si kadın (%57,4), 46'sı erkek (%42,6) olarak belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde kadın hastaların erkek hastalara göre bir miktar daha fazla olduğu görülmektedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Cinsiyet dağılımı

4.2. Cinsiyete Göre Uygulanan Tedavi Dağılımı

Tablo 4.1, acil servise başvuran hastalara uygulanan farklı analjezik tedavilerin cinsiyete göre dağılımını göstermektedir. Tramadol, parasetamol ve bu iki ilacın kombinasyonu şeklinde üç farklı tedavi grubu oluşturulmuş olup, her grupta toplam 36 hasta yer almaktadır. Kadın ve erkek hastaların dağılımı genel olarak dengeli görünse de bazı farklılıklar göze çarpmaktadır. Tramadol ve parasetamol gruplarında kadın hasta sayısı eşit olup her biri 22 kişi (%20,4) iken, kombinasyon tedavisinde bu sayı 18'e (%16,7) düşmüştür. Erkek hastalar açısından bakıldığında ise tramadol ve parasetamol gruplarında 14'er kişi (%12,9) bulunurken, kombinasyon tedavisinde bu sayı 18 (%16,7) olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.1. Cinsiyete Göre Uygulanan Tedavi Dağılımı

		Cinsiyet		Toplam
		Kadın	Erkek	
Yapılan Tedavi	Tramadol	22 (%20.4)	14 (%12.9)	36
	Parasetamol	22 (%20.4)	14 (%12.9)	36
	Tramadol+Parasetamol	18 (%16.7)	18 (%16.7)	36

4.3. Primer Malignite Lokalizasyonu

Çalışmaya dahil edilen 108 hastanın primer malignite tiplerine göre dağılımı incelendiğinde, en sık görülen tümörlerin sırasıyla mide kanseri (%22,2), kolon kanseri (%15,7), özofagus ve pankreas kanseri (%12,0) olduğu gözlenmiştir. Bu dört kanser türü toplam hasta grubunun yaklaşık %62'sini oluşturmuştur. Rektum kanseri (%9,3) ve prostat kanseri (%7,4) de dikkate değer oranlardadır. Diğer kanser türleri daha düşük oranlarda temsil edilmiştir. En düşük frekansa sahip maligniteler ise uterus sarkomu (%0,9), endometrium (%1,9) ve mesane kanseri (%1,9) olarak belirlenmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Çalışma Kapsamındaki Hastaların Primer Malignite Tiplerine Göre Dağılımı

Malignite tipi	Frekans	Yüzde (%)
Kolon CA	17	15.7
Mide CA	24	22.2
Testis CA	3	2.8
Endometrium CA	2	1.9
Özofagus CA	13	12.0
Over CA	6	5.6
Pankreas CA	13	12.0
Rektum CA	10	9.3
Renal CA	5	4.6
Prostat CA	8	7.4
Mesane CA	2	1.9
Serviks CA	4	3.7
Uterus Sarkom	1	0.9
Toplam	108	100

Çalışma kapsamındaki 108 hastanın primer malignite lokalizasyonuna göre sınıflandırılmasına bakıldığında, %71,3'ü (n=77) gastrointestinal sistem kaynaklı, %28,7'si (n=31) ise genitoüriner sistem kaynaklı malignitelere sahiptir. En sık gözlenen gastrointestinal maligniteler sırasıyla mide (%22,2), kolon (%15,7), özofagus ve pankreas kanserleri (%12,0) olmuştur. Genitoüriner grupta ise en sık karşılaşılan maligniteler prostat (%7,4), over (%5,6) ve renal (%4,6) kanserleridir. Bu bulgular, çalışmanın yürütüldüğü merkezde acil servise başvuran kanser hastalarının ağırlıklı olarak gastrointestinal sistem tümörlerine sahip olduğunu göstermektedir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Gastrointestinal ve Genitoüriner Kaynaklı Malignite Tiplerinin Dağılımı

Gastrointestinal Sistem Maligniteleri			Genitoüriner Sistem Maligniteleri		
Malignite Tipi	Frekans (n)	Yüzde (%)	Malignite Tipi	Frekans (n)	Yüzde (%)
Mide CA	24	22.2	Prostat CA	8	7.4
Kolon CA	17	15.7	Over CA	6	5.6
Özofagus CA	13	12	Renal CA	5	4.6
Pankreas CA	13	12	Serviks CA	4	3.7
Rektum CA	10	9.3	Testis CA	3	2.8
			Endometrium CA	2	1.9
			Mesane CA	2	1.9
			Uterus Sarkom	1	0.9
Toplam	77	71.3	Toplam	31	28.7

4.4. Malignite Tipi ve Aktif Kemoterapi Alma Durumu

Primer malignite lokalizasyonu ile aktif kemoterapi alma durumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan ki-kare analizinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Pearson Chi-Square = 0,023, p = 0,881). Gastrointestinal sistem malignitesine sahip hastaların %53,2'si aktif kemoterapi alırken, genitoüriner malignitesi olan hastaların %54,8'i aktif tedavi altındadır.

Gruplar arasında benzer dağılım gözlenmiş olup, malignite tipi ile aktif kemoterapi alma durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Malignite Lokalizasyonuna Göre Hastaların Aktif Kemoterapi Alma Durumları

Malignite Tipi	Aktif Kemoterapi alıyor	Aktif Kemoterapi almıyor	Toplam
Gastrointestinal	41 (%53.2)	36 (%46.8)	77
Genitoüriner	17 (%54.8)	14 (%45.2)	31
Toplam	58 (%53.7)	50 (%46.3)	108

4.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Vital Bulgularının Değerlendirilmesi

Hastalara uygulanan analjezik tedavinin, hemodinamik ve fizyolojik parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan eşleştirilmiş t-testi sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

Çalışmaya dahil edilen 108 hastanın tedavi öncesi ve sonrası vital bulguları karşılaştırıldığında, sistolik kan basıncında anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (tedavi öncesi: $125,7 \pm 22,1$ mmHg; tedavi sonrası: $121,2 \pm 18,6$ mmHg; $p = 0,002$). Benzer şekilde diyastolik kan basıncı değerleri de tedavi sonrası anlamlı düzeyde düşmüştür (tedavi öncesi: $76,7 \pm 12,9$ mmHg; tedavi sonrası: $71,5 \pm 12,4$ mmHg; $p < 0,001$). Nabız değerleri, tedavi öncesi ortalama $90,6 \pm 16,0$ iken tedavi sonrası $85,9 \pm 12,5$ 'e gerilemiş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Vücut ısısı ise tedavi öncesi ortalama $36,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ iken, tedavi sonrası $36,3 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ 'ye düşmüş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,001$). Öte yandan, oksijen saturasyonunda (SpO_2) gözlenen hafif artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tedavi öncesi: $93,3 \pm 3,3\%$; tedavi sonrası: $93,6 \pm 2,7\%$; $p = 0,337$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Vital Bulguların Karşılaştırılması

		Frekans (n)	Ortalama	Standart Sapma	p değeri
Sistolik basınç	Tedavi öncesi	108	125.7	22.1	0.002*
	Tedavi sonrası	108	121.2	18.6	
Diyastolik basınç	Tedavi öncesi	108	76.7	12.9	0.000*
	Tedavi sonrası	108	71.5	12.4	
SPO ₂	Tedavi öncesi	108	93.3	3.3	0.337
	Tedavi sonrası	108	93.6	2.7	
Nabız	Tedavi öncesi	108	90.6	16.0	0.000*
	Tedavi sonrası	108	85.9	125	
Ateş	Tedavi öncesi	108	36.5	0.5	0.001*
	Tedavi sonrası	108	36.3	0.3	

Aşağıda, tabloda yer alan beş klinik parametrenin (Sistol, Diyastol, SpO₂, Nabız, Ateş) tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin, uygulanan tedavi (Parasetamol, Tramadol, Kombine) gruplarına göre değişimi yer almaktadır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Uygulanan Analjezik Tedavilere Göre Vital Bulgularda Tedavi Öncesi ve Sonrası Değişimlerin Karşılaştırılması

		Parasetamol	Tramadol	Kombine
Sistolik basınç	Tedavi öncesi	123.77±21.6	125.86±23.4	127.58±21.8
	Tedavi sonrası	122.19±16.1	120.94±19.4	120.55±20.46
	p değeri	0.573	0.041*	0.006*
Diyastolik basınç	Tedavi öncesi	76.30±10.8	75.27±13.2	78.61±14.7
	Tedavi sonrası	73.38±8.7	67.79±13.5	73.33±13.9
	p değeri	0.166	0.007*	0.015*
SPO ₂	Tedavi öncesi	93.77±2.9	92.97±3.3	93.44±3.6
	Tedavi sonrası	94.05±2.5	93.16±3.1	93.86±2.4
	p değeri	0.555	0.710	0.503
Nabız	Tedavi öncesi	92.22±17.7	94.50±14.8	85.08±14.3
	Tedavi sonrası	84.75±11.5	89.02±13.4	84.13±12.4
	p değeri	0.002*	0.000*	0.619

Tablo 4.6. (Devamı)

Ateş	Tedavi öncesi	36.59±0,7	36.43±0.4	36.57±0.4
	Tedavi sonrası	36.37±0.2	36.36±0.3	36.35±0.3
	p değeri	0.034*	0.351	0.005*

➤ **Sistolik ve diyastolik kan basıncı**

Sistolik kan basıncında, parasetamol grubunda tedavi öncesi ortalama değer 123.77 ± 21.6 mmHg, tedavi sonrası ise 122.19 ± 16.1 mmHg olarak ölçülmüş; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,573$). Tramadol grubunda ise tedavi öncesi 125.86 ± 23.4 mmHg olan ortalama sistolik basınç, tedavi sonrası 120.94 ± 19.4 mmHg'ye düşmüş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.041$). Kombine tedavi uygulanan hastalarda da benzer şekilde anlamlı bir azalma izlenmiş; tedavi öncesi ortalama 127.58 ± 21.8 mmHg olan sistolik değer, tedavi sonrası 120.55 ± 20.46 mmHg'ye düşmüştür ($p = 0,006$).

Diyastolik basınç değerleri parasetamol grubunda tedavi öncesi 76.30 ± 10.8 mmHg, tedavi sonrası 73.38 ± 8.7 mmHg olarak saptanmış olup, fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p=0.166$). Tramadol grubunda ise anlamlı bir azalma gözlenmiştir; ortalama diyastolik değer tedavi öncesi 75.27 ± 13.2 mmHg iken, tedavi sonrası 67.79 ± 13.5 mmHg'ye düşmüştür ($p=0.007$). Kombine tedavi grubunda da diyastolik basınçta anlamlı bir azalma izlenmiş, ortalama değer 78.61 ± 14.7 mmHg'den 73.3 ± 13.9 mmHg'ye gerilemiştir ($p=0.015$).

➤ **SPO₂ değeri**

Oksijen saturasyonu (SpO₂) açısından tüm tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Parasetamol grubunda ortalama SpO₂ değeri tedavi öncesi 93.77 ± 2.9 iken tedavi sonrası 94.05 ± 2.5 olarak ölçülmüş ($p=0.555$); tramadol grubunda 92.97 ± 3.3 'ten 93.16 ± 3.1 'e ($p=0.710$), kombinasyon grubunda ise 93.44 ± 3.6 'dan 93.86 ± 2.4 'e yükselmiş ($p=0.503$), ancak bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

➤ Nabız

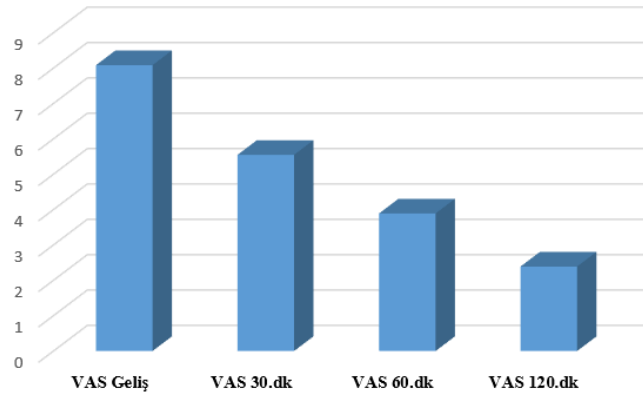
Nabız değerlerinde parasetamol uygulanan hastalarda anlamlı bir azalma saptanmıştır (tedavi öncesi: 92.22 ± 17.7 bpm; tedavi sonrası: 84.75 ± 11.5 bpm; $p=0.002$). Tramadol grubunda da benzer şekilde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (tedavi öncesi: 94.50 ± 14.8 bpm; tedavi sonrası: 89.02 ± 13.4 bpm; $p < 0.001$). Buna karşılık, kombinasyon grubunda nabız değerleri tedavi öncesi 85.08 ± 14.3 bpm iken tedavi sonrası 84.13 ± 12.4 bpm olarak belirlenmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.619$).

➤ Ateş

Vücut ısısı değerlerinde parasetamol tedavisi uygulanan hastalarda anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (tedavi öncesi: $36.59 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$; tedavi sonrası: $36.37 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$; $p=0.034$). Kombinasyon grubunda da benzer bir etki saptanmış ve ortalama vücut ısısı $36.57 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ 'den $36.35 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$ 'ye düşmüştür ($p=0.005$). Tramadol grubunda ise fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tedavi öncesi: $36.43 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$; tedavi sonrası: $36.36 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$; $p=0.351$).

4.6. VAS Skorlarının Karşılaştırılması

Zamana göre ortalama VAS skorlarına bakıldığında zaman ilerledikçe ortalama ağrı skorunun düştüğü görülmektedir (Şekil 4.2). Örneğin, hastaların tedavi öncesi (VAS Geliş) ortalama VAS skoru 8.083 iken, 30. dakikada 5.546, 60. dakikada 3.889 ve 120. dakikada 2.389 olarak belirlenmiştir. Ayrıca, her zaman noktasındaki %95 güven aralıkları (VAS Geliş: 7.763–8.403; VAS 30.dk: 5.121–5.971; VAS 60.dk: 3.491–4.286; VAS 120.dk: 2.053–2.725) bu düşüşü desteklemektedir.



Şekil 4.2. Zamana göre VAS skorlarında değişim

Tedavi türüne göre (parasetamol, tramadol, kombine) VAS skorlarının karşılaştırılması, yani tedavi etkinliğinin belirlenmesinde veriler normallik dağılımına uymaktadır. Tablo 4.7 üç tedavi grubuna göre farklı zaman noktalarında (Geliş, 30.dk, 60.dk, 120.dk) hastaların VAS skorunu göstermektedir. Buna göre gelişte, tramadol ve kombinasyon grubundaki hastaların başlangıç ağrı skoru parasetamol grubuna göre daha yüksektir. 30 dakikada, tüm gruplarda ağrı düzeyinde azalma gözlenmiş, ancak parasetamol grubunun ortalama değeri en düşük olarak bulunmuştur. 60 dakikada ağrı düzeyleri daha da düşmüştür. Kombinasyon ve parasetamol grubu benzer, tramadol ise bunlara göre biraz daha yüksek ortalama göstermiştir. 120 dakikada, tüm gruplarda ağrı daha da azalmış; özellikle kombinasyon tedavisinde en düşük ağrı skoru saptanmıştır.

Tablo 4.7. Yapılan tedaviye göre VAS skorlarındaki değişim

	Yapılan tedavi	Ortalama	Standart sapma	n
VAS geliş	Tramadol	8.638	1.49	36
	Parasetamol	7.055	1.78	36
	Kombine	8.555	1.73	36
VAS 30.dk	Tramadol	6.416	2.23	36
	Parasetamol	4.805	2.12	36
	Kombine	5.416	2.32	36
VAS 60.dk	Tramadol	4.750	2.10	36
	Parasetamol	3.555	2.28	36
	Kombine	3.361	1.83	36

Tablo 4.6. (Devamı)

VAS 120.dk	Tramadol	3.138	1.98	36
	Parasetamol	2.500	1.91	36
	Kombine	1.527	1.29	36

Repeated Measures ANOVA sonuçlarına göre, zaman faktörü ($F(3,105)=416.88, p=0.0000$) ve zaman ile yapılan tedavi arasındaki etkileşim ($F(6,210)=12.34, p=0.0000$) anlamlı bulunmuştur. Bu durum, VAS skorlarında genel bir azalma olduğunu ve tedavi gruplarının zaman içindeki ağrı azalmasında farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. VAS skorunun zaman ve tedavi ile değişiminin karşılaştırılması

Etki	F değeri	df (kaynak, hata)	p değeri	Yorum
Zaman	416.88	(3, 105)	0.000*	Zaman içinde VAS skorlarında anlamlı azalma vardır.
Zaman x Tedavi	12.34	(6, 210)	0.000*	Zaman ve tedavi tipi arasındaki etkileşim anlamlıdır; bu da farklı tedavi gruplarında zaman içinde ağrı değişiminin farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Yapılan ANOVA ve Post Hoc testleri sonucunda, farklı analjezik tedavi gruplarının ağrı skorları üzerindeki etkilerinin anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Özellikle geliş anındaki ağrı skorlarında gruplar arasında belirgin farklılık bulunmuş, Tramadol'un Parasetamol'e kıyasla daha etkili bir ağrı kesici olduğu belirlenmiştir. 30. dakikada Tramadol ve Parasetamol arasında anlamlı bir fark gözlenirken, Tramadol ile Tramadol + Parasetamol kombinasyonu arasında fark bulunmamıştır. 60. ve 120. dakikalarda ise Tramadol + Parasetamol kombinasyonunun tek başına Tramadol ve Parasetamol'e kıyasla daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular, akut ağrı yönetiminde Tramadol'un etkili bir seçenek olduğunu, ancak uzun süreli analjezi sağlamak adına Tramadol + Parasetamol kombinasyonunun daha güçlü bir etki sunduğunu göstermektedir (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tedavi Türlerine Göre VAS Skor Farklarının Karşılaştırılması

	Yapılan Tedavi (I)	Yapılan Tedavi (J)	Ortalama Fark (I-J)	Anlamlılık (p)
Geliş VAS	Tramadol	Parasetamol	1.583	0.000*
	Tramadol	Kombine	0.083	0.976
	Parasetamol	Kombine	-1.500	0.001*
VAS 30.dk	Tramadol	Parasetamol	1.611	0.008*
	Tramadol	Kombine	1.000	0.142
	Parasetamol	Kombine	-0.611	0,008*
VAS 60.dk	Tramadol	Parasetamol	1.195	0.044*
	Tramadol	Kombine	1.389	0.015*
	Parasetamol	Kombine	0.194	0.044*
VAS 120.dk	Tramadol	Parasetamol	0.638	0.278
	Tramadol	Kombine	1.611	0.001*
	Parasetamol	Kombine	0.973	0.001*

Tablo 4.10, her bir zaman noktasındaki VAS skorlarının birbirine göre farklarını vermektedir. Tüm hastalar bazında değerlendirildiğinde, VAS skorlarında zamanla anlamlı düzeyde azalma olduğu görülmüştür. Geliş anı ile sonraki ölçüm zamanları karşılaştırıldığında, 30. dakikada ortalama 2.537 puanlık azalma ($p < 0.001$), 60. dakikada 4.194 puanlık azalma ($p < 0.001$) ve 120. dakikada ise toplam 5,694 puanlık azalma ($p < 0.001$) saptanmıştır. Ayrıca zamanlar arasında yapılan tüm karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş; örneğin 30. ile 60. dakika arasında 1.657 puan, 60. ile 120. dakika arasında ise 1.500 puanlık ek azalma kaydedilmiştir ($p < 0.001$).

Tablo 4.10. Zamanlar Arası Genel VAS Değişimi.

Zaman (I)	Zaman (J)	Ortalama fark (I-J)	p değeri	%95 Güven Aralığı
1	2	2,537	0.000*	(2,057-3,017)
1	3	4,194	0.000*	(3,628-4,761)
1	4	5,694	0.000*	(5,087-6,300)
2	3	1,657	0.000*	(1,096-2,218)
2	4	3,157	0.000*	(2,551-3,763)
3	4	1,500	0.000*	(0,941-2,059)

(I) zaman ve (J) zaman: Karşılaştırılan zaman noktaları. Ortalama fark (I-J): (I) zamanının ortalama VAS skoru eksi (J) zamanının ortalama VAS skoru. 1: VAS Geliş, 2: VAS 30dk, 3: VAS 60dk, 4: VAS 120 dk. 1: VAS Geliş, 2: VAS 30 dk, 3: VAS 60 dk, 4: VAS 120 dk

Özetle, her üç tedavi grubunda da zamanla VAS skorlarında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Ancak, tedavi seçenekleri arasında karşılaştırma yapıldığında, kombine tedavi (Tramadol+Parasetamol) grubunun 120. dakikada elde ettiği en düşük ortalama VAS skoru (1.527) dikkat çekicidir. Bu grup, başlangıçta yüksek ağrı skorlarına (VAS Geliş: 8.555) rağmen, 120. dakikada en belirgin düşüşü göstermiştir (ortalama azalma yaklaşık 7.028 puan). Buna karşılık, Parasetamol ve Tramadol gruplarında sırasıyla 4.555 ve 5.5 puanlık azalmalar gözlenmiştir.

VAS skorlarındaki azalmayı etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yapılan çok değişkenli doğrusal regresyon analizinde, tedavi grubu anlamlı bir belirleyici olarak saptanmıştır. Parasetamol grubu referans alınarak yapılan analizde, kombinasyon tedavisinin parasetamole kıyasla ortalama 1.53 puan daha fazla VAS düşüşü sağladığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($B = 1.528$, $p = 0.001$). Tramadol tedavisi ise parasetamole göre ortalama 0.94 puan daha az VAS düşüşü ile ilişkili bulunmuştur ($B = -0.944$, $p = 0.034$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tedavi Türünün VAS Skorundaki Azalma Üzerindeki Etkisinin Regresyon Analizi ile İncelenmesi

Tedavi grubu	Ortalama VAS düşüşü	Fark (parasetamol'e göre)	p değeri
Parasetamol	5.50	-	-
Tramadol	4.56	-0.94	0.034*
Kombinasyon	7.03	1.53	0.001*

4.7. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

4.7.1. Cinsiyete Göre Analjezik Etkinliği

Çalışmamızda, hastaların cinsiyetlerine göre analjezik tedaviye yanıtları değerlendirilmiştir. VAS skorları üzerinden yapılan karşılaştırmalarda, erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Levene testi sonuçlarına göre varyanslar eşit kabul edilmiştir ($p > 0.05$). Buna göre kullanılan bağımsız örneklem t-testinde, hem başlangıç (VAS Geliş) hem de tedavi sonrası 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçülen VAS skorları açısından cinsiyet grupları arasında fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Cinsiyete göre analjezi etkinliğinin değerlendirilmesi

Zaman	Erkekler (Ort $\pm$ SS)	p değeri	Kadınlar (Ort $\pm$ SS)	p değeri
VAS geliş	8.30 $\pm$ 1.7	0.25	7.91 $\pm$ 1.8	0.23
VAS 30.dk	5.84 $\pm$ 2.3	0.34	5.32 $\pm$ 2.2	0.28
VAS 60.dk	4.23 $\pm$ 2.1	0.31	3.62 $\pm$ 2.1	0.27
VAS 120.dk	2.65 $\pm$ 2.2	0.32	2.19 $\pm$ 1.5	0.19

Bu bulgular, gastrointestinal veya genitoüriner sistem malignitesi kaynaklı ağrı ile başvuran hastalarda uygulanan analjezik tedavinin etkinliğinin, cinsiyet açısından benzer olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla parasetamol, tramadol veya kombine

tedavilerin kısa süreli ağrı kontrolündeki etkinliği kadın ve erkek hastalarda benzer şekilde seyretmiştir.

4.7.2. Primer Malignite Türüne Göre Ağrı Kontrolü

Çalışmaya dahil edilen hastalar, primer malignite lokalizasyonlarına göre iki ana grupta sınıflandırılmıştır. Kolon, mide, özofagus, pankreas ve rektum kaynaklı maligniteler GİS grubu olarak; testis, endometrium, over, renal, prostat, mesane, serviks ve uterus sarkomu kaynaklı maligniteler ise genitoüriner sistem (GU) grubu olarak tanımlanmıştır.

Tablo 4.13. Primer malignite türüne göre ağrı yönetimi

Zaman	Primer malignite tipi	n sayısı	Ort ± SS	p değeri
VAS Geliş	GİS malignite	77	8.14±1.8	0.593
	GU malignite	31	7.93±1.7	0.583
VAS 30.dk	GİS malignite	77	5.57±2.4	0.859
	GU malignite	31	5.48±1.9	0.846
VAS 60.dk	GİS malignite	77	3.86±2.1	0.957
	GU malignite	31	3.87±2.0	0.956
VAS 120.dk	GİS malignite	77	2.29±1.6	0.432
	GU malignite	31	2.61±2.2	0.492

Çalışmada, primer malignite lokalizasyonuna göre (gastrointestinal vs. genitoüriner) analjezik tedaviye verilen yanıtlar karşılaştırılmıştır (Tablo 4.13). VAS Geliş, VAS30, VAS60 ve VAS120 zaman noktalarında ölçülen VAS skorları, iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Levene testi sonuçlarına göre varyansların homojen olduğu kabul edilmiştir ($p > 0.05$) ve bu doğrultuda bağımsız örneklem t-testi kullanılmıştır.

Elde edilen bulgular, uygulanan analjezik tedavinin etkinliğinin primer tümör lokalizasyonundan bağımsız olarak benzer olduğunu göstermektedir. Gerek

gastrointestinal sistem kaynaklı gerekse genitoüriner sistem kaynaklı malignitelerde, kısa süreli ağrı kontrolü açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.7.3. Aktif Kemoterapi Alıp Almama Durumunun Analjezik Tedaviye Yanıt Üzerindeki Etkisi

Çalışmamızda, aktif kemoterapi alıp almama durumunun analjezik tedaviye yanıt üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve 120. dakika sonrası VAS skorları arasındaki fark hesaplanarak elde edilen “VAS düşüşü” değerleri, iki grup arasında karşılaştırılmıştır. Bağımsız örneklem t-testi sonucunda, aktif kemoterapi alan hastalar ile almayan hastalar arasında VAS düşüşü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bu bulgu, kısa süreli analjezik tedavi etkinliğinin, hastaların aktif kemoterapi alıp almama durumundan bağımsız olduğunu göstermektedir (Tablo 4.14). (VAS düşüşü: VAS Geliş-VAS 120.dk)

Tablo 4.14. Kemoterapi alıp almama durumunun analjezik tedaviye yanıtta etkisi

Kemoterapi durumu	n sayısı	VAS (Ort±SS) düşüşü	p değeri
Almıyor	50	5.68±2.1	0.948
Alıyor	58	5.70±2.0	

4.7.4. Uygulanan Analjezik Tedavi Türü İle Kurtarıcı Analjezik Kullanım Gereksinimi Arasındaki İlişki

Çalışmada, uygulanan analjezik tedavi türü ile kurtarıcı analjezik kullanım gereksinimi arasındaki ilişki incelenmiştir. Pearson Ki-kare testi sonucunda, tedavi grupları arasında kurtarıcı analjezik kullanım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($\chi^2 = 7,261$, $p = 0.027$). Bu bulgu, uygulanan tedavi biçiminin ağrı kontrolünde etkinliğini doğrudan etkileyebileceğini göstermektedir (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Uygulanan Analjezik Tedavi Türüne Göre Kurtarıcı Analjezik Kullanım Durumunun Dağılımı

Tedavi grubu	Kurtarıcı alan (n)	Kurtarıcı almayan (n)	Toplam (n)
Parasetamol	9	27	36
Tramadol	7	29	36
Kombine	1	35	36
Toplam	17	91	108

Tedavi grupları arasında kurtarıcı analjezik ihtiyacı açısından yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, tramadol ve kombinasyon tedavisi, ayrıca parasetamol ve kombinasyon tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Buna karşılık, tramadol ile parasetamol grupları arasında kurtarıcı analjezik kullanım oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu bulgular, kombinasyon tedavisinin hem tramadol hem de parasetamole kıyasla daha etkili bir ağrı kontrolü sağladığını; ancak tramadol ve parasetamolün etkinliklerinin birbiriyle benzer olduğunu göstermektedir (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Kurtarıcı Analjezik Kullanımı Açısından Tedavi Gruplarının Karşılaştırılması

Karşılaştırma	Pearson X2	p değeri
Parasetamol ve Tramadol	0.321	0.571
Parasetamol ve Kombine	7.432	0.006*
Tramadol ve Kombine	5.063	0.024*

Kurtarıcı analjezik kullanım gereksinimi ile analjezik tedaviye yanıt arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve 120. dakika sonrası VAS skorları arasındaki fark (“VAS düşüşü”) üzerinden yapılan bağımsız örneklem t-testi sonucunda, kurtarıcı analjezik kullanan hastalarda ağrı düzeyinde anlamlı derecede daha az azalma olduğu bulunmuştur ($p = 0.035$). Bu bulgu, analjezik tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastalarda kurtarıcı analjezik ihtiyacının arttığını göstermektedir (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Kurtarıcı Analjezik Kullanan ve Kullanmayan Hastalarda VAS Skoru Değişiminin Karşılaştırılması

Kurtarıcı analjezik ihtiyacı	n sayısı	VAS (Ort±SS) Düşüşü	p değeri
Kullanmayan	91	5.87±1.9	0.035*
Kullanan	17	4.70±2.5	

Tedavi gruplarına göre hastaların VAS skorlarındaki değişim (VAS0–VAS120 farkı) One-Way ANOVA ile analiz edilmiştir. Yapılan analiz sonucunda, tedavi türü ile VAS düşüşü arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Post-hoc Bonferroni testi sonuçlarına göre, kombinasyon tedavisi grubundaki hastaların VAS düşüşü, hem parasetamol ($p = 0.000$) hem de tramadol ($p = 0.002$) gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Buna karşılık, parasetamol ile tramadol grubu arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p = 0.103$) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. Parasetamol, Tramadol ve Kombinasyon Tedavilerinin VAS Düşüşüne Etkilerinin Karşılaştırmalı Analizi

Karşılaştırma	p değeri
Parasetamol ve Tramadol	0.103
Parasetamol ve Kombine	0.000*
Tramadol ve Kombine	0.002*

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, acil servise maligniteye bağlı ağrı nedeniyle başvuran ve üç farklı analjezik tedavi grubuna ayrılan toplam 108 hastanın demografik özellikleri değerlendirilmiştir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, 62 hastanın kadın (%57,4) ve 46 hastanın erkek (%42,6) olduğu görülmektedir. Bu dağılım, kadın hastaların erkeklere kıyasla çalışmada biraz daha fazla temsil edildiğini göstermektedir. Hastalar; yalnızca tramadol, yalnızca parasetamol ve tramadol + parasetamol kombinasyonu olmak üzere üç eşit gruba (her biri 36 hasta) randomize edilmiştir. Her gruptaki kadın ve erkek hasta sayıları incelendiğinde; tramadol grubunda 22 kadın (%20,4) ve 14 erkek (%12,9), parasetamol grubunda yine 22 kadın (%20,4) ve 14 erkek (%12,9), kombinasyon grubunda ise 18 kadın (%16,7) ve 18 erkek (%16,7) yer almıştır. Bu veriler, genel olarak cinsiyet dağılımının gruplar arasında dengeli olduğunu ortaya koymakla birlikte, kombinasyon tedavisinde kadın hasta oranında hafif bir azalma gözlenmiştir. Bu bulgular, cinsiyetin analjezik tedavi tercihlerine veya uygulanabilirliğine olan potansiyel etkilerini değerlendirmek açısından önem arz etmektedir.

Parasetamol ve tramadolün sistolik ve diyastolik kan basıncı üzerindeki etkileri, literatürde farklı sonuçlar göstermektedir. 1963-2012 yılları arasında yapılan çalışmaları inceleyen bir sistematik derlemede, 45.211 hipertansif hastada, parasetamol kullanımının hedef kan basıncına ulaşma üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı ve doz-yanıt ilişkisinin gözlenmediği rapor edilmiştir [108]. Çalışmamızda da parasetamolün tek başına kullanıldığı grupta kan basıncında tedavi öncesi ve sonrasına göre anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Fakat literatürde hipertansiyonu olan 110 hasta üzerinde yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, günde 4 gram parasetamol kullanımının iki hafta sonunda sistolik kan basıncında ortalama 4.7 mmHg'lik bir artışa neden olduğu bulunmuştur. Bu artış, kardiyovasküler hastalık riskinde yaklaşık %20'lik bir artışa karşılık gelmektedir [109]. Ancak bu çalışmada kronik bir parasetamol kullanımı söz konusudur. Tramadolün kan basıncı üzerine etkisinin çalışıldığı bir hayvan modeli çalışmasında spontan hipertansif sıçanlarda intravenöz tramadol uygulaması sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı

düşüşlere neden olmuştur [110]. Çalışmamızda da tramadol uygulanan hasta grubunda kan basıncı anlamlı şekilde azalmıştır (Sırasıyla p: 0.041 ve 0.007). Klinikte, Tramadolün genellikle kan basıncı üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı, ancak bazı hastalarda hipotansiyon veya hipertansiyon gibi yan etkilerin nadiren görülebileceği belirtilmektedir [111]. Çalışmamızda parasetamol ve tramadolün birlikte kullanıldığı kombine tedavi alan hastalarda hem sistolik hem de diyastolik basınçlarda azalma gözlenmiştir. Sonuçlar diyastolik basınçta anlamlı düşüşlerin özellikle tramadol içeren tedavilerle ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte tramadol ve parasetamolün sabit doz kombinasyonunun (örneğin, 37.5 mg tramadol ve 325 mg parasetamol) akut, subakut ve kronik ağrıların tedavisinde etkili ve genellikle iyi tolere edilen bir multimodal analjezik olduğu belirtilmektedir. Araştırmacılar, bu kombinasyonun parasetamolün hızlı analjezik başlangıcını tramadolün daha uzun süreli etkisiyle birleştirerek sinerjik bir etki sağladığını ve bu kombinasyonun, her iki ilacın tek başına kullanımına kıyasla advers olayların görülme sıklığını azalttığını ifade etmektedir [112].

Çalışmamızda, parasetamol, tramadol ve kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası oksijen satürasyonu (SpO₂) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuçlar, uygulanan analjezik tedavilerin oksijen satürasyonu üzerinde belirgin bir fizyolojik etkisinin bulunmadığını göstermektedir. Benzer şekilde, Shahid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, elektif laparotomi operasyonu geçiren 60 hastada intravenöz parasetamol ve intravenöz tramadol uygulamaları sonrasında SpO₂ değerlerinde tedavi öncesine kıyasla anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır [113]. Her iki çalışmanın sonuçları birlikte değerlendirildiğinde, hem parasetamolün hem de tramadolün ve bunların kombinasyonunun solunumsal parametreler üzerinde belirgin bir depresif etki oluşturmadığı söylenebilir. Bu bulgular, özellikle opioid içeren analjezik protokollerinde solunum fonksiyonları açısından güvenlik profili değerlendirilirken önemli bir avantaj sunmaktadır. Ayrıca, tramadolün klasik güçlü opioid agonistlere kıyasla solunum depresyonu riskinin oldukça düşük olduğu daha önceki çalışmalarda vurgulanmıştır [114, 115].

Parasetamol, merkezi sinir sisteminde prostaglandin sentezini inhibe ederek ateş düşürücü (antipiretik) etki gösterir. Bu etkisi, özellikle ateşli durumlarda belirgindir. Ancak normotermik (normal vücut ısısına sahip) bireylerde bu etki minimaldir. Örneğin, akut iskemik inme geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada, yüksek doz parasetamol (6 g/gün) uygulamasının, 24 saat içinde vücut ısısını plaseboya göre ortalama 0.4°C düşürdüğü bulunmuştur [116]. Çalışmamızda, parasetamol tedavisi uygulanan hastalarda vücut ısısında anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (tedavi öncesi: $36.59 \pm 0.7^{\circ}\text{C}$; tedavi sonrası: $36.37 \pm 0.2^{\circ}\text{C}$; $p=0.034$). Benzer şekilde, parasetamol ve tramadol kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda da vücut ısısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır (tedavi öncesi: $36.57 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$; tedavi sonrası: $36.35 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$; $p=0.005$). Buna karşılık, sadece tramadol uygulanan hastalarda vücut ısısında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (tedavi öncesi: $36.43 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$; tedavi sonrası: $36.36 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$; $p=0.351$). Bu bulgular, parasetamol içeren tedavi protokollerinin vücut ısısını düşürme etkisinin daha belirgin olduğunu ortaya koymaktadır. Tramadol, zayıf bir μ -opioid reseptör agonisti olmasının yanı sıra, serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe etmesi yoluyla analjezik etki göstermekte; ancak doğrudan bir antipiretik mekanizmaya sahip değildir. [117]. Parasetamol ve tramadol kombinasyonunun vücut ısısı üzerindeki etkilerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin, UVB ile indüklenen inflamatuvar hiperaljezi modelinde yapılan bir çalışmada, tramadol ve parasetamol kombinasyonunun termal hiperaljeziyi azalttığı, ancak bu etkinin vücut ısısı üzerinde belirgin bir değişikliğe yol açmadığı belirtilmiştir [118]. Ayrıca, tramadol ve parasetamol kombinasyonunun analjezik etkinliği üzerine odaklanan bir çalışmada, bu kombinasyonun ağrı kontrolünde etkili olduğu, ancak vücut ısısı üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı ayrıca rapor edilmiştir [119]. Parasetamol ve tramadol kombinasyonu, analjezik etkinliği artırmak amacıyla sıklıkla tercih edilmektedir. Bu kombinasyonun vücut ısısı üzerindeki etkisi ise, büyük ölçüde parasetamolün merkezi sinir sistemi düzeyinde prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterdiği antipiretik mekanizmaya dayanmaktadır. Tramadolün doğrudan bir antipiretik etkisinin bulunmaması ve termoregülasyon üzerinde yalnızca minimal düzeyde etkili olması, kombinasyon tedavisi sonrası gözlenen vücut ısısı değişikliklerinin esasen parasetamol kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.

Parasetamol ve tramadol kombinasyonunun nabız (kalp atım hızı) üzerindeki etkileri konusunda literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak mevcut veriler, bu kombinasyonun nabız üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir. Örneğin, Salisu ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı bir hayvan çalışmasında, tramadol, parasetamol ve bu iki ilacın kombinasyonunun nabız üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmada, tramadol ve parasetamol kombinasyonu uygulanan grupta, tedavinin ilk saatinde nabızda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmediği bildirilmiştir [120]. Çalışmamızda, parasetamol ve tramadolün ayrı ayrı uygulandığı gruplarda nabız değerlerinde anlamlı bir düşüş gözlemlenirken (parasetamol grubunda $p=0.002$; tramadol grubunda $p<0.001$), parasetamol + tramadol kombinasyonu uygulanan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası nabız değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.619$). Bu sonuçlar, tek başına uygulanan analjeziklerin sempatik aktivitenin baskılanması yoluyla kalp atım hızını azaltabileceğini; ancak kombinasyon tedavisinin bu etkiyi nötralize edebileceğini düşündürmektedir. Kombinasyon tedavisinde her iki ilacın farklı farmakodinamik etkilerinin birbirini dengeleyerek, parasetamolün sempatik tonusu azaltıcı etkisinin ve tramadolün serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü etkisinin birlikte kullanıldığında tek başına oldukları kadar baskın bir etki oluşturamayabileceği düşünülebilir. Bu durum, multimodal analjezide ilaç kombinasyonlarının sadece analjezik etkinliği değil, aynı zamanda hemodinamik stabiliteyi de etkileyebileceğini göstermektedir. Ancak, bu bulguların daha net anlaşılabilmesi için kombinasyon tedavilerinin vital parametreler üzerindeki etkilerini doğrudan karşılaştıran daha geniş ölçekli, prospektif çalışmalar gereklidir.

Parasetamolün gastrointestinal ve genitoüriner maligniteli hastalarda ağrı yönetimindeki etkinliği üzerine yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, mevcut literatür genel kanser popülasyonlarında parasetamolün ağrı kontrolünde etkili olduğunu göstermektedir. Mercadante ve Giarratano'nun 2013 yılında yayımladığı bir derlemede, nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar ve parasetamolün kanser ağrısı yönetimindeki rolü değerlendirilmiştir. Bu derlemede, parasetamolün opioid tedavisine eklenmesinin analjezik etkinliği artırabileceğine dair sınırlı kanıtlar olduğu belirtilmiştir [121]. Ayrıca, Stockler ve arkadaşlarının 2004 yılında gerçekleştirdiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz geçişli bir çalışmada, ileri evre kanser

hastalarında güçlü opioid tedavisine ek olarak parasetamolün ağrı kontrolünde etkili olduğu ve genel iyilik halini iyileştirdiği bildirilmiştir [122]. Çalışmamızda, parasetamol, tramadol ve bu iki ilacın kombinasyonunun ağrı skorları üzerindeki etkileri zamana bağlı olarak değerlendirilmiş ve tüm gruplarda VAS skorlarında anlamlı azalma gözlenmiştir. Özellikle 120. dakikada elde edilen VAS skorları, tüm gruplarda analjezik etkinin zamanla arttığını ortaya koyarken, en düşük ağrı skoru kombine tedavi grubunda saptanmıştır (VAS 120.dk: kombine (1.527). Tramadol (3.138) ve parasetamol (2.500) grupları ile kıyaslandığında, kombinasyon tedavisinin daha belirgin bir analjezik etki sağladığı ve başlangıçtaki daha yüksek ağrı skoruna rağmen (VAS Geliş: 8.555) 120. dakikada en yüksek ağrı azalmasını sağladığı görülmüştür. Repeated Measures ANOVA ve post-hoc analiz sonuçları da bu farklılığı istatistiksel olarak desteklemekte ve zaman x tedavi etkileşiminin anlamlı olduğunu ortaya koymaktadır ($p < 0.001$). Bu bulgular, kombinasyon tedavisinin hem erken dönemde hem de uzun sürede etkili bir ağrı yönetimi sunduğunu göstermektedir. Literatür incelendiğinde, Ho ve arkadaşlarının opioid tedavisi gören hastalarda yaptığı çalışmada, parasetamol-tramadol kombinasyonunun 60. dakikada %95'e yakın oranda ağrı azaltımı sağladığı, yani yüksek etkinlik gösterdiği bildirilmiştir [123]. Aynı şekilde, Besic ve arkadaşları da meme kanseri cerrahisi sonrası dönemde parasetamol + tramadol kombinasyonunun VAS skorlarını anlamlı ölçüde azalttığını ve monoterapilere göre üstün olduğunu bildirmiştir [124]. Öte yandan, bazı Cochrane derlemeleri bu konuda yeterli kanıt olmadığını belirtse de çalışmaların çoğu düşük örneklemli veya heterojen hasta popülasyonuna sahiptir [122]. Bizim çalışmamızda ise analjeziklerin etkinliği sadece zamana göre değil, aynı zamanda tedavi tipine göre çok değişkenli regresyonla da doğrulanmıştır. Regresyon analizine göre kombinasyon tedavisi, parasetamole kıyasla ortalama 1.53 puan daha fazla VAS düşüşü sağlarken ($p = 0.001$), tramadolün etkisi parasetamolden daha düşük kalmıştır (-0.94 puan; $p = 0.034$). Bu durum, tramadol monoterapisinin parasetamol monoterapisine üstünlüğü olmadığını, kombinasyon tedavisinin sinerjik bir analjezik etki yarattığını ve akut ağrı yönetiminde tek başına kullanılan parasetamol veya tramadole göre daha güçlü ve daha sürdürülebilir bir etkinlik sunduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda, gastrointestinal veya genitoüriner sistem malignitesi kaynaklı ağrı nedeniyle başvuran hastalarda uygulanan analjezik tedavilerin (parasetamol, tramadol ve kombinasyon) etkinliğinin cinsiyete göre farklılık göstermediği bulunmuştur. Bu bulgu, literatürdeki bazı çalışmalarla uyumludur. Örneğin, Shahid ve arkadaşlarının prospektif, randomize, çift kör yaptıkları çalışmada, laparotomi geçiren 60 hasta iki gruba ayrılarak intravenöz parasetamol ve tramadol uygulanmıştır. Çalışmanın amacı, her iki ilacın postoperatif analjezi etkinliğini karşılaştırmaktır. Sonuçlar, her iki grupta da cinsiyetler arasında ağrı skorları açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir [113]. Benzer şekilde, Toğrul ve arkadaşlarının septorinoplasti sonrası yaptığı bir çalışmada cinsiyetin analjezik etkinlik üzerinde belirleyici bir faktör olmadığı rapor edilmiştir [125]. Ancak, bazı literatürlerde cinsiyete bağlı ağrı algısı ve analjezik yanıt farklılıkları bildirilmiştir. Fillingim ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptığı bir derlemede, kadınların erkeklere göre daha yüksek ağrı hassasiyetine sahip olabileceği ve bazı analjeziklere farklı yanıtlar verebileceği belirtilmiştir [126]. Bu farklılıkların hormonal, genetik ve psikososyal faktörlerden kaynaklanabileceği öne sürülmektedir. Ancak, çalışmamızda cinsiyetler arasında VAS skorları açısından anlamlı bir fark bulunmaması, bu tür farklılıkların her zaman klinik olarak belirgin olmadığını ve analjezik tedavi planlamasında cinsiyetin tek başına belirleyici bir faktör olmayabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, mevcut literatür ve çalışmamızın bulguları, parasetamol, tramadol ve kombinasyon tedavilerinin kısa süreli ağrı kontrolünde hem erkek hem de kadın hastalarda benzer etkinlik gösterdiğini desteklemektedir. Bu durum, analjezik tedavi seçiminde cinsiyetin tek başına belirleyici bir faktör olmadığını ve tedavi planlamasında bireysel hasta özelliklerinin daha ön planda tutulması gerektiğini düşündürmektedir.

Literatürde, parasetamol ve tramadolün birlikte kullanımının kanser ağrısı üzerindeki etkileri üzerine çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, bu çalışmalar genellikle tümör lokalizasyonuna göre spesifik alt grup analizleri sunmamaktadır. Örneğin, Bosna-Hersek'te yapılan bir çalışmada, ileri evre kanser hastalarında sabit dozda tramadol (37.5 mg) ve parasetamol (325 mg) kombinasyonunun ağrı kontrolünde etkili olduğu ve tedavi süresince VAS skorlarında anlamlı azalma sağladığı bildirilmiştir. Ancak, bu çalışmada hastalar tümör lokalizasyonlarına göre

sınıflandırılmamıştır [127]. Çalışmamızda, primer malignite lokalizasyonuna göre (gastrointestinal vs. genitoüriner) ağrı kontrolü karşılaştırıldığında, parasetamol, tramadol ve kombinasyon tedavilerinin etkinliğinin tümör kaynağından bağımsız olduğu bulunmuştur. GİS ve GU maligniteli hastalar arasında, hem başlangıçta (VAS Geliş) hem de tedavi sonrası 30, 60 ve 120. dakikalarda ölçülen VAS skorları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bu bulgu, ağrı kontrolünün primer tümör lokalizasyonundan bağımsız etkili olabileceğini ve malignitenin kökeninin kısa süreli analjezik yanıt üzerinde belirleyici bir rol oynamadığını düşündürmektedir. Benzer şekilde, Tayvan'da gerçekleştirilen bir çalışmada, opioid tedavisi gören kanser hastalarında tramadol/parasetamol kombinasyonunun atak ağrılarında etkili ve güvenli bir ağrı kontrolü sağladığı gösterilmiştir. Changhua Christian Hospital'da yürütülen bu tek merkezli, açık etiketli çalışmaya, en az orta şiddette atak ağrısı yaşayan 59 kanser hastası dahil edilmiştir. Hastaların, tramadol 37.5 mg ve parasetamol 325 mg içeren kombinasyon tabletini aldıktan sonraki 10, 30 ve 60. dakikalarda ağrı düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada tramadol/parasetamol kombinasyonunun atak ağrılarında hızlı ve etkili bir analjezik etki sağladığı rapor edilmiş; ancak tümör lokalizasyonuna göre spesifik analiz yapılmadığı için primer malignite tipine bağlı bir farklılık bildirilmemiştir [123]. Dolayısıyla, mevcut veriler hem çalışmamızda hem de literatürde, parasetamol, tramadol ve kombinasyon tedavilerinin kanser ağrısının kısa süreli yönetiminde tümör lokalizasyonundan bağımsız etkili olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, literatürde primer tümör kaynaklı ağrı mekanizmalarının (örn. visceral, somatik, nöropatik ağrı tiplerinin farklılaşması) analjezik yanıtı etkileyebileceğini bildiren çalışmalar da bulunmakta olup daha uzun süreli takip ve ağrı tipi ayrımlı analizler ile bu ilişkinin daha ayrıntılı araştırılması gerektiği düşünülmektedir [128]. Ayrıca literatürdeki bu bilgi eksikliği, gelecekte yapılacak çalışmalarda tümör lokalizasyonuna göre alt grup analizlerinin önemini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda elde edilen bulgular, aktif kemoterapi alıp almama durumunun, parasetamol, tramadol ve bu iki ilacın kombinasyonu ile sağlanan kısa süreli analjezik yanıt üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadığını göstermiştir. Bu durum, kısa dönem ağrı yönetiminde kemoterapi tedavisi geçmişinin belirleyici bir etken

olmadığını düşündürmektedir. Literatürde tramadol ve/veya parasetamolün kanser ağrısındaki etkinliğini destekleyen çeşitli çalışmalar bulunmasına rağmen, bu çalışmaların çoğu kemoterapi alma durumu gibi klinik değişkenleri yeterince dikkate almamıştır. Örneğin, bir Cochrane derlemesinde tramadolün, gerek tek başına gerekse parasetamol ile kombinasyon halinde, kanser ağrısında etkili olabileceği bildirilmiş; ancak kanıt kalitesinin düşük olduğu ve sonuçların sınırlı genellenebilirliğe sahip olduğu vurgulanmıştır [122]. Benzer şekilde, ileri evre kanser hastalarında yürütülen bir başka çalışmada tramadol ve parasetamol kombinasyonunun etkili olduğu ve yan etkilerin hafif seyrettiği rapor edilmiş, fakat kemoterapi durumu gibi önemli bir değişken analiz edilmemiştir [127]. Bu bulgular ışığında, çalışmamızın güçlü yönü, aktif kemoterapi alma durumunun analjezik yanıt üzerindeki etkisini doğrudan ve spesifik olarak inceleyen nadir araştırmalardan biri olmasıdır. Buna karşın, çalışmanın kısa izlem süresi ve sadece akut ağrı yanıtını değerlendirmesi, analjezik etkinliğin uzun dönem etkilerini ve potansiyel gecikmiş farklılıkları ortaya koymada yetersiz kalabilir. Ayrıca, kemoterapiye bağlı gelişen nöropatik ağrı bileşenlerinin değerlendirilmeyişi, analjezik yanıtı etkileyebilecek diğer faktörlerin gözden kaçmasına neden olabilir. Mevcut bulgular, klinik uygulamada, kemoterapi geçmişine bakılmaksızın parasetamol, tramadol veya kombinasyonlarının güvenle kullanılabileceğini desteklemekte; ancak, farklı ağrı tipleri (somatik, viseral, nöropatik) ve tedavi sürecine özgü değişkenler dikkate alınarak daha uzun süreli ve kapsamlı prospektif çalışmalar yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda, parasetamol, tramadol ve bu iki ilacın kombinasyonunun kullanıldığı analjezik tedavilerde kurtarıcı analjezik ihtiyacının değerlendirildiği bulgular, kombinasyon tedavisinin ağrı kontrolünde daha etkili olduğunu göstermektedir. Özellikle, kombinasyon grubunda sadece 1 hastanın kurtarıcı analjezik gereksinimi duyduğu, bu oranın parasetamol grubunda 9 ve tramadol grubunda 7 olduğu belirlenmiştir. İkili karşılaştırmalarda, kombinasyon tedavisinin her iki monoterapiye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük kurtarıcı analjezik kullanım oranlarına sahip olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Ayrıca, kurtarıcı analjezik kullanan hastalarda VAS skorlarındaki azalma, kullanmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha az bulunmuştur ($p = 0.035$), bu da tedaviye yetersiz yanıtın

kurtarıcı analjezik ihtiyacını artırdığını göstermektedir. Orta ila orta şiddette akut bel ağrısının tedavisinde parasetamol ve tramadolün birlikte kullanımı ortalama ağrı yoğunluğunu %81'den %45'e düşürmüştür. Ayrıca bu kombine tedavinin hastalardaki bulantı, kusma gibi yan etkileri de azalttığı rapor edilmiştir [129]. Bir diğer araştırmada, subakut bel ağrısı olan hastalarda tramadolün tek başına ve parasetamol ile birlikte kullanımının etkili bir analjezi sağladığı ve kombine tedavinin daha iyi tolere edilebildiği rapor edilmiştir [130].

Sonuç olarak, bu çalışma gastrointestinal ve genitoüriner sistem malignitesi olan hastalarda, akut ağrı yönetiminde parasetamol ve tramadol kombinasyonunun tek başına uygulanan analjeziklere kıyasla daha etkili olduğunu göstermektedir. Elde edilen bulgular, özellikle acil servislerde kısa sürede etkin ağrı kontrolü sağlanması gereken durumlarda kombinasyon tedavi protokollerinin tercih edilebileceğini desteklemektedir. İlerleyen çalışmalarda, farklı doz kombinasyonlarının ve uzun dönem analjezik etkinlik ve güvenlik sonuçlarının da araştırılması önerilmektedir.

Bu çalışmanın en önemli güçlü yönlerinden biri, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının (n=108) klinik araştırmalar açısından yeterli düzeyde olmasıdır. Bu örneklem büyüklüğü, istatistiksel analizlerin güvenilirliğini artırmış ve alt gruplar arasında yapılan karşılaştırmaların anlamlı şekilde değerlendirilmesine olanak tanımıştır. Ayrıca, demografik ve klinik değişkenler arasında yer alan cinsiyet, primer malignite lokalizasyonu ve hastaların aktif kemoterapi alıp almama durumlarının analiz sürecine dahil edilmesi, potansiyel karıştırıcı etkenlerin kontrol altına alınması açısından çalışmaya metodolojik bir güç kazandırmıştır.

Vital bulguların (kan basıncı, nabız, oksijen saturasyonu ve vücut ısısı) hem tedavi öncesi hem de tedavi sonrası dönemde objektif olarak ölçülmüş olması, tedaviye verilen fizyolojik yanıtların nicel olarak izlenmesini sağlamıştır. Bununla birlikte, ağrı değerlendirmesinde kullanılan Vizüel Analog Skala (VAS) skorlarının, 30, 60 ve 120 dakikalarda tekrarlayan zaman noktalarında sistematik biçimde kaydedilmesi, analjezik etkinliğin zaman içindeki seyrini ortaya koyabilme açısından önemli bir avantaj sağlamıştır. Ayrıca, elde edilen verilerin Repeated Measures ANOVA ve çok

değişkenli regresyon gibi ileri düzey istatistiksel yöntemlerle analiz edilmesi, sonuçların bilimsel geçerliliğini güçlendiren bir diğer unsurdur.

Bununla birlikte, çalışmanın bazı sınırlayıcı yönleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın yürütüldüğü acil servis ortamı gereği, değerlendirme yalnızca kısa dönemli analjezik etkiyle sınırlı kalmıştır; bu nedenle uygulanan tedavi protokollerinin uzun vadeli etkinliği ve güvenliği hakkında herhangi bir bilgi sağlanamamıştır. Acil serviste malignitenin evresine yönelik detaylandırma yapılmamıştır. Bu sebeple malignitenin evresinden bağımsız bir analjezik etkinlik ölçülmüştür. Ayrıca, ağrı şiddeti değerlendirmesinde yalnızca subjektif bir ölçüm aracı olan VAS skoru kullanılmış; analjezik etkinliği destekleyecek objektif biyobelirteçler veya hasta bildirimi dışındaki parametreler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu durum, özellikle non-verbal hastalarda veya bilişsel kapasitesi kısıtlı bireylerde ölçüm güvenilirliğini azaltabilir.

Tedavi protokollerinde sabit doz kullanılması da önemli bir sınırlamadır. Farklı doz yanıtlarının incelenememiş olması, özellikle bireysel farklılıklar göz önüne alındığında doz-cevap ilişkisini belirlemeyi engellemiştir. Ek olarak, çalışmanın tek merkezde ve yalnızca acil servis koşullarında yürütülmüş olması, bulguların daha geniş hasta popülasyonlarına doğrudan genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Bu bağlamda, farklı kurumlarda ve hasta gruplarında yapılacak benzer çalışmalar, sonuçların dış geçerliliğini artıracaktır.

Gelecekte yapılacak çalışmaların, özellikle parasetamol ve tramadol kombinasyonunun uzun dönem etkinliğini ve güvenlik profilini ortaya koyacak şekilde, prospektif ve çok merkezli tasarımlarla yürütülmesi önemlidir. Böylece, bu kombinasyonun farklı hasta gruplarında nasıl bir etki profili gösterdiği daha net bir şekilde anlaşılabilir. Ayrıca, sabit doz yerine farklı kombinasyon dozlarının (örneğin düşük doz tramadol + parasetamol) değerlendirilmesi, en düşük yan etkiyle en yüksek analjezik etkinliğe ulaşma potansiyelini araştırmak açısından kıymetlidir.

Ağrı kontrolünde yalnızca VAS skorlarına bağlı kalınmaması; bunun yerine analjezik tüketimi, yaşam kalitesi skorları ve günlük yaşam aktiviteleri gibi daha

objektif ve çok boyutlu parametrelerin de değeriendirilmesi, klinik geçerliliği yüksek sonuçlar elde etmeye katkı sağlayacaktır. Özellikle ileri yağ grubundaki ve hemodinamik olarak instabil hastalarda tramadolün kardiyovasküler etkileri detaylı biçimde araştırılmalı, olası risk profilleri belirlenmelidir. Son olarak, kurtarıcı analjezik kullanımını gerektiren klinik durumların (rneęin opioid toleransı gelişmiş hastalar veya yüksek tümör yüküne sahip bireyler gibi) ayrıntılı şekilde incelenmesi, kişiselleştirilmiş ağrı tedavisi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır.



6. SONUÇ

Bu çalışmada, gastrointestinal ve genitoüriner sistem malignitesi olan hastalarda akut ağrı yönetimi için parasetamol, tramadol ve kombinasyon tedavileri karşılaştırılmıştır. Bulgular, her üç tedavi protokolünün zamanla ağrı skorlarını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. Ancak, tramadol ve özellikle tramadol+parasetamol kombinasyonu, tek başına parasetamole kıyasla daha güçlü analjezik etkinlik sağlamıştır. Kombinasyon tedavisi, en düşük kurtarıcı analjezik kullanım oranına sahip olmuş ve kısa sürede en belirgin ağrı azalmasını sağlamıştır. Sonuçlar, malignite kaynaklı akut ağrı yönetiminde, özellikle hızlı ve etkili analjezi sağlamak amacıyla tramadol+parasetamol kombinasyonunun tercih edilebileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Raja, S.N., et al., The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, 2020. 161(9): p. 1976-1982.
2. New perspectives on the definition of pain. *Pain*, 1996. 67(1): p. 3-6.
3. Fainsinger, R.L., et al., An international multicentre validation study of a pain classification system for cancer patients. *Eur J Cancer*, 2010. 46(16): p. 2896-904.
4. Knudsen, A.K., et al., Which variables are associated with pain intensity and treatment response in advanced cancer patients?--Implications for a future classification system for cancer pain. *Eur J Pain*, 2011. 15(3): p. 320-7.
5. Caraceni, A. and M. Shkodia, *Cancer Pain Assessment and Classification*. Cancers (Basel), 2019. 11(4).
6. Bennett, M.I., et al., The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain*, 2019. 160(1): p. 38-44.
7. Bruera, E., et al., A prospective multicenter assessment of the Edmonton staging system for cancer pain. *J Pain Symptom Manage*, 1995. 10(5): p. 348-55.
8. Fainsinger, R.L. and C.L. Nekolaichuk, A "TNM" classification system for cancer pain: the Edmonton Classification System for Cancer Pain (ECS-CP). *Support Care Cancer*, 2008. 16(6): p. 547-55.
9. van den Beuken-van Everdingen, M.H., et al., Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*, 2007. 18(9): p. 1437-49.
10. Bernabei, R., et al., Management of pain in elderly patients with cancer. SAGE Study Group. Systematic Assessment of Geriatric Drug Use via Epidemiology. *JAMA*, 1998. 279(23): p. 1877-82.
11. Honerlaw, K.R., et al., Biopsychosocial predictors of pain among women recovering from surgery for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2016. 140(2): p. 301-6.
12. Cramer, J.D., J.T. Johnson, and M.L. Nilsen, Pain in Head and Neck Cancer Survivors: Prevalence, Predictors, and Quality-of-Life Impact. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018. 159(5): p. 853-858.
13. Grond, S., et al., Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain*, 1996. 64(1): p. 107-114.
14. Coleman, R.E., Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(20 Pt 2): p. 6243s-6249s.
15. Lipton, A., Pathophysiology of bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol*, 2004. 2(3): p. 205-13; discussion 213-4, 216-7, 219-20.
16. Jones, D.H., et al., Regulation of cancer cell migration and bone metastasis by RANKL. *Nature*, 2006. 440(7084): p. 692-6.
17. Haroun, R., J.N. Wood, and S. Sikandar, Mechanisms of cancer pain. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2022. 3: p. 1030899.
18. Zhang, L. and C. Wen, Osteocyte Dysfunction in Joint Homeostasis and Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*, 2021. 22(12).

19. Nagae, M., T. Hiraga, and T. Yoneda, Acidic microenvironment created by osteoclasts causes bone pain associated with tumor colonization. *J Bone Miner Metab*, 2007. 25(2): p. 99-104.
20. Pan, H.L., Y.Q. Zhang, and Z.Q. Zhao, Involvement of lysophosphatidic acid in bone cancer pain by potentiation of TRPV1 via PKCepsilon pathway in dorsal root ganglion neurons. *Mol Pain*, 2010. 6: p. 85.
21. Barrios-Rodiles, M. and K. Chadee, Novel regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production by IFN-gamma in human macrophages. *J Immunol*, 1998. 161(5): p. 2441-8.
22. Sevcik, M.A., et al., Anti-NGF therapy profoundly reduces bone cancer pain and the accompanying increase in markers of peripheral and central sensitization. *Pain*, 2005. 115(1-2): p. 128-41.
23. Aielli, F., M. Ponzetti, and N. Rucci, Bone Metastasis Pain, from the Bench to the Bedside. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(2).
24. Scarborough, B.M. and C.B. Smith, Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(3): p. 182-196.
25. Champion, F.X., et al., Advancing performance measurement in oncology: quality oncology practice initiative participation and quality outcomes. *J Oncol Pract*, 2011. 7(3 Suppl): p. 31s-5s.
26. Jensen, M.P., et al., The Number of Ratings Needed for Valid Pain Assessment in Clinical Trials: Replication and Extension. *Pain Med*, 2015. 16(9): p. 1764-72.
27. Husebo, B.S., et al., Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *BMJ*, 2011. 343: p. d4065.
28. Krakauer, E.L., et al., Opioid inaccessibility and its human consequences: reports from the field. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, 2010. 24(3): p. 239-43.
29. Zaza, C. and N. Baine, Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage*, 2002. 24(5): p. 526-42.
30. Greco, M.T., et al., Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol*, 2014. 32(36): p. 4149-54.
31. Vargas-Schaffer, G., Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician*, 2010. 56(6): p. 514-7, e202-5.
32. Hagedorn, J.M., et al., Current Perspectives on Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Cancer Pain. *J Pain Res*, 2020. 13: p. 3295-3305.
33. Anekar, A.A., J.M. Hendrix, and M. Cascella, WHO Analgesic Ladder, in *StatPearls*. 2025: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Joseph Maxwell Hendrix declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Marco Cascella declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
34. Orhan, M.E., et al., [Pain treatment practice according to the WHO analgesic ladder in cancer patients: eight years experience of a single center]. *Agri*, 2008. 20(4): p. 37-43.
35. Araujo, A.M., et al., [Treatment of pain in the oncology patient]. *An Sist Sanit Navar*, 2004. 27 Suppl 3: p. 63-75.
36. Kettle, G., Multidisciplinary Approach to Cancer Pain Management. *Ulster Med J*, 2023. 92(1): p. 55-58.

37. Dworkin, R.H., et al., Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, 2007. 132(3): p. 237-251.
38. Di Napoli, R., G. Esposito, and M. Cascella, Intrathecal Catheter (Archived), in StatPearls. 2025: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Gennaro Esposito declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Marco Cascella declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
39. Cahana, A., et al., Do minimally invasive procedures have a place in the treatment of chronic low back pain? *Expert Rev Neurother*, 2004. 4(3): p. 479-90.
40. Szeto, C.C., et al., Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) therapy in patients with hypertension, cardiovascular, renal or gastrointestinal comorbidities: joint APAGE/APLAR/APSDE/APSH/APSN/PoA recommendations. *Gut*, 2020. 69(4): p. 617-629.
41. Cascella, M., et al., Neuropathic painful complications due to endopelvic nerve lesions after robot-assisted laparoscopic prostatectomy: Three case reports. *Medicine (Baltimore)*, 2019. 98(46): p. e18011.
42. Lippe, P.M., et al., The First National Pain Medicine Summit--final summary report. *Pain Med*, 2010. 11(10): p. 1447-68.
43. Wild, C.P., E. Weiderpass, and B.W. Stewart, World cancer report. 2020.
44. Sung, H., et al., Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71(3): p. 209-249.
45. Bray, F., et al., Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018. 68(6): p. 394-424.
46. Morgan, E., et al., The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: A population-based modelling study. *EClinicalMedicine*, 2022. 47: p. 101404.
47. Arnold, M., et al., Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology*, 2020. 159(1): p. 335-349 e15.
48. Siegel, R.L., et al., Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71(1): p. 7-33.
49. Sayegh, M.E., et al., TNM and Japanese staging systems for gastric cancer: how do they coexist? *Gastric Cancer*, 2004. 7(3): p. 140-8.
50. Gross, S.A., M. Raimondo, and M. Conio, Upper gastrointestinal tumors. *Endoscopy*, 2007. 39(2): p. 110-2.
51. Ozyigit, G. and U. Selek, Radiation Oncology. A Case-Based Review. Vol. 1. 2019: Springer Cham. XIV, 500.
52. Abnet, C.C., M. Arnold, and W.Q. Wei, Epidemiology of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Gastroenterology*, 2018. 154(2): p. 360-373.
53. Cui, R., et al., Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. *Gastroenterology*, 2009. 137(5): p. 1768-75.
54. Lyons, K., et al., Gastric cancer: epidemiology, biology, and prevention: a mini review. *Eur J Cancer Prev*, 2019. 28(5): p. 397-412.
55. Ducreux, M., et al., Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2015. 26 Suppl 5: p. v56-68.

56. Kalser, M.H. and S.S. Ellenberg, Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg*, 1985. 120(8): p. 899-903.
57. El-Serag, H.B., Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol*, 2002. 35(5 Suppl 2): p. S72-8.
58. Ananthakrishnan, A., V. Gogineni, and K. Saeian, Epidemiology of primary and secondary liver cancers. *Semin Intervent Radiol*, 2006. 23(1): p. 47-63.
59. Takano, S., et al., Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology*, 1995. 21(3): p. 650-5.
60. Tsutsumi, M., M. Ishizaki, and A. Takada, Relative risk for the development of hepatocellular carcinoma in alcoholic patients with cirrhosis: a multiple logistic-regression coefficient analysis. *Alcohol Clin Exp Res*, 1996. 20(4): p. 758-62.
61. Davila, J.A., et al., Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*, 2005. 54(4): p. 533-9.
62. Marrero, J.A., et al., NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology*, 2002. 36(6): p. 1349-54.
63. Menon, G., S.C. Garikipati, and P. Roy, Cholangiocarcinoma, in *StatPearls*. 2025: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Subhash Garikipati declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Praveen Roy declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
64. Sarcognato, S., et al., Cholangiocarcinoma. *Pathologica*, 2021. 113(3): p. 158-169.
65. Tyson, G.L. and H.B. El-Serag, Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 2011. 54(1): p. 173-84.
66. Massarweh, N.N. and H.B. El-Serag, Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*, 2017. 24(3): p. 1073274817729245.
67. Rhoads, J.E., J.A. Mackie, and C.W. Schwegman, Cancer of the rectum. *N Y State J Med*, 1965. 65(24): p. 3056-9.
68. Milano, A.F., Cancer of the Rectum and Rectosigmoid Junction: 20-Year Comparative Survival and Mortality Analysis by Age, Sex, Race, Stage, Grade, Cohort Entry Time-Period and Disease Duration: A Systematic Review of 266,898 Cases for Diagnosis Years 1973-2014: (SEER*Stat 8.3.4). *J Insur Med*, 2022. 49(3): p. 126-146.
69. Kratzer, T.B., et al., Progress Against Cancer Mortality 50 Years After Passage of the National Cancer Act. *JAMA Oncol*, 2022. 8(1): p. 156-159.
70. Shariat, S.F., et al., Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(14): p. 4400-7.
71. Bubendorf, L., et al., Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*, 2000. 31(5): p. 578-83.
72. Eschwege, P., et al., Prognostic value of prostate circulating cells detection in prostate cancer patients: a prospective study. *Br J Cancer*, 2009. 100(4): p. 608-10.
73. Hjelmborg, J.B., et al., The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23(11): p. 2303-10.

74. Bluemn, E.G. and P.S. Nelson, The androgen/androgen receptor axis in prostate cancer. *Curr Opin Oncol*, 2012. 24(3): p. 251-7.
75. Ziaran, S., et al., Biomarkers for determination prostate cancer: implication for diagnosis and prognosis. *Neoplasma*, 2015. 62(5): p. 683-91.
76. Chen, J., et al., Translational bioinformatics for diagnostic and prognostic prediction of prostate cancer in the next-generation sequencing era. *Biomed Res Int*, 2013. 2013: p. 901578.
77. Duan, R., W. Du, and W. Guo, EZH2: a novel target for cancer treatment. *J Hematol Oncol*, 2020. 13(1): p. 104.
78. Sekhoacha, M., et al., Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*, 2022. 27(17).
79. Leslie, S.W., T.L. Soon-Sutton, and W.P. Skelton, Prostate Cancer, in *StatPearls*. 2025: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Taylor Soon-Sutton declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: William Skelton declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
80. Freedman, N.D., et al., Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306(7): p. 737-45.
81. van Osch, F.H., et al., Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. *Int J Epidemiol*, 2016. 45(3): p. 857-70.
82. Martin, C., et al., Familial Cancer Clustering in Urothelial Cancer: A Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst*, 2018. 110(5): p. 527-533.
83. Holzbeierlein, J.M., et al., Diagnosis and Treatment of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: AUA/SUO Guideline: 2024 Amendment. *J Urol*, 2024. 211(4): p. 533-538.
84. Johnson, D.E., et al., Urachal carcinoma. *Urology*, 1985. 26(3): p. 218-21.
85. Hsieh, J.J., et al., Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*, 2017. 3: p. 17009.
86. Haas, N.B. and K.L. Nathanson, Hereditary kidney cancer syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014. 21(1): p. 81-90.
87. Sun, M., et al., Age-adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage-specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis. *Eur Urol*, 2011. 59(1): p. 135-41.
88. Palapattu, G.S., B. Kristo, and J. Rajfer, Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol*, 2002. 4(4): p. 163-70.
89. Motzer, R.J., et al., Kidney cancer, version 3.2015. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015. 13(2): p. 151-9.
90. Ljungberg, B., et al., EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*, 2015. 67(5): p. 913-24.
91. Jiang, A., et al., Renal cancer: signaling pathways and advances in targeted therapies. *MedComm (2020)*, 2024. 5(8): p. e676.
92. Boccellino, M., et al., Testicular cancer from diagnosis to epigenetic factors. *Oncotarget*, 2017. 8(61): p. 104654-104663.
93. Smith, Z.L., R.P. Wertz, and S.E. Eggener, Testicular Cancer: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Med Clin North Am*, 2018. 102(2): p. 251-264.
94. Williamson, S.R., et al., The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society

- of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology*, 2017. 70(3): p. 335-346.
95. Bosl, G.J., et al., Impact of delay in diagnosis on clinical stage of testicular cancer. *Lancet*, 1981. 2(8253): p. 970-3.
 96. Cervical Cancer Screening Every 5 Years OK. *Cancer Discov*, 2018. 8(10): p. 1204.
 97. Farghaly, H., et al., Routine vaginal Pap test is not useful in women status-post hysterectomy for benign disease. *Diagn Cytopathol*, 2006. 34(9): p. 640-3.
 98. Lax, S., Histopathology of cervical precursor lesions and cancer. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*, 2011. 20(3): p. 125-33.
 99. Mirpour, S., et al., The role of PET/CT in the management of cervical cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 2013. 201(2): p. W192-205.
 100. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2015. 65: p. 5-29.
 101. Sorosky, J.I., Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2012. 120(2 Pt 1): p. 383-97.
 102. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2015. 125(4): p. 1006-1026.
 103. Saso, S., et al., Endometrial cancer. *BMJ*, 2011. 343: p. d3954.
 104. Calle, E.E., et al., Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, 2003. 348(17): p. 1625-38.
 105. Fisher, B., et al., Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*, 1998. 90(18): p. 1371-88.
 106. Knaul, F.M., et al., Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet*, 2018. 391(10128): p. 1391-1454.
 107. Pastrana, T., et al., Use of Essential Medicines for Pain Relief and Palliative Care: A Global Consensus Process. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2025. 69(1): p. 53-64.
 108. Turtle, E.J., J.W. Dear, and D.J. Webb, A systematic review of the effect of paracetamol on blood pressure in hypertensive and non-hypertensive subjects. *Br J Clin Pharmacol*, 2013. 75(6): p. 1396-405.
 109. MacIntyre, I.M., et al., Regular Acetaminophen Use and Blood Pressure in People With Hypertension: The PATH-BP Trial. *Circulation*, 2022. 145(6): p. 416-423.
 110. Raimundo, J.M., et al., Comparative effects of tramadol on vascular reactivity in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008. 35(10): p. 1197-203.
 111. Dhesi, M., et al., Tramadol, in StatPearls. 2025: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Kenia Maldonado declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Preeti Patel declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Christopher Maani declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
 112. Dhillon, S., Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: a review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig*, 2010. 30(10): p. 711-38.

113. Shahid, M., B.P. Manjula, and B.V. Sunil, A comparative study of intravenous paracetamol and intravenous tramadol for postoperative analgesia in laparotomies. *Anesth Essays Res*, 2015. 9(3): p. 314-9.
114. Sugawara, H., et al., Analyses of Respiratory Depression Associated with Opioids in Cancer Patients Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *Biol Pharm Bull*, 2019. 42(7): p. 1185-1191.
115. Gupta, K., et al., Risk factors for opioid-induced respiratory depression in surgical patients: a systematic review and meta-analyses. *BMJ Open*, 2018. 8(12): p. e024086.
116. Dippel, D.W., et al., Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke: a double-blind, randomized phase II clinical trial. *Stroke*, 2001. 32(7): p. 1607-12.
117. De Witte, J.L., et al., Tramadol reduces the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds. *Anesth Analg*, 1998. 87(1): p. 173-9.
118. Ortner, C.M., et al., Dose response of tramadol and its combination with paracetamol in UVB induced hyperalgesia. *Eur J Pain*, 2012. 16(4): p. 562-73.
119. Spagnoli, A.M., et al., A single blind controlled comparison of tramadol/paracetamol combination and paracetamol in hand and foot surgery. A prospective study. *In Vivo*, 2011. 25(2): p. 291-5.
120. Salisu, B., et al., Analgesic effects of tramadol, paracetamol and tramadol/paracetamol combination for management of post-surgical pain in goats undergoing femoral fracture reduction fixation. *Direct Research Journal of Veterinary Medicine and Animal Science*, 2020. 5(2): p. 14-20.
121. Nabal, M., et al., The role of paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in addition to WHO Step III opioids in the control of pain in advanced cancer. A systematic review of the literature. *Palliat Med*, 2012. 26(4): p. 305-12.
122. Wiffen, P.J., et al., Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 7(7): p. CD012637.
123. Ho, M.L., et al., Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen in the treatment of breakthrough pain in cancer patients. *Saudi Med J*, 2010. 31(12): p. 1315-9.
124. Besic, N., J. Smrekar, and B. Strazisar, Acute pain and side effects after tramadol in breast cancer patients: results of a prospective double-blind randomized study. *Sci Rep*, 2020. 10(1): p. 18766.
125. Toğrul, T., et al., Comparison of intravenous paracetamol and tramadol for postoperative analgesia in patients with septo-rhinoplasty. *Anestezi Dergisi*, 2011. 19(4): p. 213-216.
126. Packiasabapathy, S. and S. Sadhasivam, Gender, genetics, and analgesia: understanding the differences in response to pain relief. *J Pain Res*, 2018. 11: p. 2729-2739.
127. Husic, S., et al., Efficacy and safety of a fixed combination of tramadol and paracetamol (acetaminophen) as pain therapy within palliative medicine. *Mater Sociomed*, 2015. 27(1): p. 42-7.
128. Yoon, S.Y. and J. Oh, Neuropathic cancer pain: prevalence, pathophysiology, and management. *Korean J Intern Med*, 2018. 33(6): p. 1058-1069.
129. Madhusudhan, S.K., Novel analgesic combination of tramadol, paracetamol, caffeine and taurine in the management of moderate to moderately severe acute low back pain. *J Orthop*, 2013. 10(3): p. 144-8.

130. Perrot, S., et al., Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37.5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-day treatment study. Clin Ther, 2006. 28(10): p. 1592-606.

