



T.C.

**TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI**

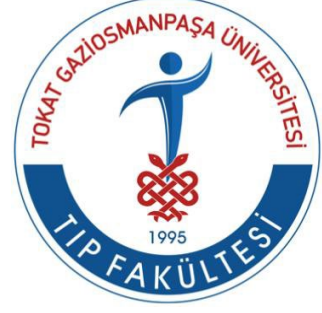
**AĞRISI OLAN İLERİ EVRE KANSER HASTALARINDA AĞRI VE
DİĞER SEMPTOMLARIN KORTİZOL, CRP, ESH İLE İLİŞKİSİ VE
AĞRI TAKİBİ SÜRESİNCE PARAMETRELERDEKİ DEĞİŞİMİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sümeyye DOYMUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2025



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**AĞRISI OLAN İLERİ EVRE KANSER HASTALARINDA AĞRI VE
DİĞER SEMPTOMLARIN KORTİZOL, CRP, ESH İLE İLİŞKİSİ VE
AĞRI TAKİBİ SÜRESİNCE PARAMETRELERDEKİ DEĞİŞİMİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Sümeyye DOYMUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ufuk ÜNLÜ

TOKAT

2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecinde bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, akademik desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli tez danışmanım **Dr. Öğr. Üyesi Ufuk ÜNLÜ**' ye en içten teşekkürlerimi sunarım. Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım **Doç. Dr. Nagihan YILDIZ ÇELTEK, Dr. Öğr. Üyesi Elif ERDOĞDU CEYLAN** ve **Dr. Öğr. Üyesi Gülseren OKTAY**' a şükranlarımı sunarım.

Hayatımın her döneminde sevgileri, sabırları ve fedakârlıklarıyla yanımda olan canım aileme en derin minnettarlığımı ifade etmek isterim.

Ayrıca eğitim hayatım ve tez sürecim boyunca katkı ve desteklerini hissettiğim tüm dostlarıma, isimlerini tek tek anamasam da emeklerini asla unutamayacağım asistan ve hemşire arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim.

Dr. Sümeyye DOYMUŞ

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın temel amacı, ağrısı olan ileri evre kanserli hastalarda analjezik tedavi öncesi ve sonrası; Kortizol ve inflamasyon parametrelerinin düzeylerini ölçmek, Edmonton Semptom Tanılama Ölçeği (ESAS) kullanarak ağrı ve diğer semptomları değerlendirmek; bu kan parametreleriyle semptomlar arasındaki ilişkiyi belirlemek ve tedavi sonrası değişimleri karşılaştırmaktır. Elde edilecek verilerle, hastaların ağrı yönetiminde kullanılan tedavi stratejilerinin biyolojik ve semptomatik yansımalarını ortaya koyarak, kişiye özgü ve daha etkili ağrı kontrol protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlamak hedeflenmektedir.

Yöntem: Çalışmamız, etik kurul onayı sonrasında 21.05.2025 ile 01.12.2025 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Palyatif Bakım Servisi'nde yatmış belirlenen dahil etme kriterlerini karşılayan 42 ağrısı olan ileri evre kanser hastası ve aile hekimliği polikliniğe başvuran belirlenen dahil etme kriterlerini karşılayan 43 kontrol grubu hastanın dahil edildiği kesitsel ve prospektif bir araştırma olarak tasarlanmıştır. Hasta grubunda başvuru anında ve analjezik tedavi sonrasında CRP, ESH ve kortizol seviyeleri ölçülmüştür. Tedavi öncesi ve sonrasında semptomlardaki değişim de ESAS kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Tedavi öncesi kortizol, ESH, CRP düzeyleri kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($p=0,000$). Tedavi öncesi ve sonrası CRP değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p=0,157$). tedavi öncesi ve sonrası ESH değerleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmamıştır ($p=0,175$). Kortizol düzeyleri açısından ise tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmıştır ($p=0,009$). ESAS ağrı skoru açısından tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada anlamlı bir azalma izlenmiştir ($p=0,001$).

Takipte değerlendirilebilen hasta alt grubunda tedavi sonrası 2. haftada kortizol düzeylerinin anlamlı biçimde azaldığını, buna eşlik eden şekilde ağrı başta olmak üzere yorgunluk, bulantı, üzüntü, anksiyete, uykusuzluk, iştahsızlık, kötülük hali ve total ESAS skorunda anlamlı iyileşme olduğunu; buna karşın CRP, ESH ve dispne skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadığını ortaya koymaktadır.

Total ESAS skoru açısından değerlendirildiğinde, ex grubunun tedavi öncesi toplam semptom yükünün sağ gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,014$).

Sonuç: Bu çalışma, ileri evre kanser hastalarında semptom yükü ile biyobelirteçler arasındaki ilişkiyi ve analjezik tedavinin bu parametreler üzerindeki etkisini ortaya koymuştur. Tedavi öncesinde kortizol, CRP ve ESH düzeylerinin hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olması, bu hastalarda belirgin stres yanıtı ve sistemik inflamasyon varlığını desteklemektedir. Tedavi sonrası dönemde CRP ve ESH düzeylerinde anlamlı değişim izlenmezken, kortizol düzeylerinde ve özellikle ağrı başta olmak üzere ESAS bileşenlerinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Ayrıca, tedavi öncesi total ESAS skorunun biyobelirteçlerden bağımsız olarak sağ kalım ile ilişkili tek değişken olması, başlangıçtaki toplam semptom yükünün prognostik açıdan kritik önem taşıdığını göstermektedir. Bu bulgular, ileri evre kanser hastalarında semptomların bütüncül ve sistematik değerlendirilmesinin palyatif bakım pratiğinde hem klinik izlem hem de prognoz öngörüsü açısından temel bir yaklaşım olması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: palyatif bakım, kanser, ağrı, CRP, ESH, kortizol, ESAS

ABSTRACT

Purpose: The primary aim of our study is to measure cortisol and inflammatory parameter levels in patients with advanced-stage cancer experiencing pain, both before and after analgesic treatment; to evaluate pain and other symptoms using the Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS); to determine the relationships between these blood parameters and symptoms; and to compare the changes observed after treatment. Based on the data obtained, the study aims to elucidate the biological and symptomatic reflections of pain management strategies used in these patients and to contribute to the development of personalized and more effective pain control protocols.

Methods: Following approval from the ethics committee, our study was designed as a cross-sectional and prospective investigation conducted between May 21, 2025, and December 1, 2025. The study included 42 patients with advanced-stage cancer experiencing pain who were hospitalized in the Palliative Care Unit of Tokat Gaziosmanpaşa University and met the predefined inclusion criteria, as well as 43 control group patients who applied to the Family Medicine Outpatient Clinic and also met the specified inclusion criteria. In the patient group, CRP, ESR, and cortisol levels were measured at the time of admission and after analgesic treatment. Changes in symptoms before and after treatment were also assessed using the Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS).

Finding: Pre-treatment cortisol, ESR, and CRP levels differed significantly between the patient and control groups ($p=0.000$). When pre- and post-treatment CRP values were compared, no statistically significant change was observed in the patient group ($p=0.157$). Similarly, no statistically significant difference was found between pre- and post-treatment ESR values ($p=0.175$). In contrast, a statistically significant change was detected between pre- and post-treatment measurements in terms of cortisol levels ($p=0.009$). With regard to the ESAS pain score, a significant reduction was observed in the comparison between pre- and post-treatment assessments ($p=0.001$). In the patient subgroup that could be evaluated during follow-up, cortisol levels were found to decrease significantly at the second week after treatment. Correspondingly, significant improvements were observed in pain—most notably—as well as in fatigue, nausea, sadness, anxiety, insomnia, appetite loss, poor well-being, and the total ESAS score. In contrast, no statistically significant changes were detected in CRP, ESR, or dyspnea scores.

When evaluated in terms of the total ESAS score, the ex group exhibited a significantly higher pre-treatment total symptom burden compared with the surviving group ($p=0.014$).

Results: This study demonstrated the relationship between symptom burden and biomarkers in patients with advanced-stage cancer, as well as the effects of analgesic treatment on these parameters. The significantly higher pre-treatment levels of cortisol, CRP, and ESR in the patient group support the presence of a pronounced stress response and systemic inflammation in these patients. While no significant changes were observed in CRP and ESR levels in the post-treatment period, significant improvements were detected in cortisol levels and in ESAS components—particularly pain. Moreover, the finding that the pre-treatment total ESAS score was the only variable associated with survival independently of biomarkers indicates that baseline overall symptom burden has critical prognostic significance. These results suggest that comprehensive and systematic assessment of symptoms in patients with advanced-stage cancer should be a fundamental approach in palliative care practice, both for clinical monitoring and for prognostic estimation.

Keywords: palliative care, cancer, pain, CRP, ESR, cortisol, ESAS

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Palyatif Bakım	3
2.1.1. Palyatif Bakımın Tanım ve Tarihçesi	3
2.1.2. Palyatif Bakımın Amacı	5
2.1.3. Palyatif Bakım Ekibi	6
2.1.4. Palyatif Bakımda Hedef Gruplar	8
2.1.5. Palyatif Bakım Hastalarında En Sık Karşılaşılan Semptomlar	8
2.1.5.1. Ağrı	10
2.1.5.2. Bulantı ve Kusma	12
2.1.5.3. Nefes Darlığı	13
2.1.5.4. Halsizlik ve Yorgunluk	13
2.1.5.5. Bası Yaraları	14
2.1.6. Palyatif Bakımda Taburculuk Kriterleri	14
2.1.7. Türkiye’de Palyatif Bakım	14
2.2. Kanser	16
2.2.1 Kanser Tanımı	16
2.2.2. Türkiye ve Dünya’da Kanser Epidemiyolojisi	16

2.2.3. kanser risk faktörleri	20
2.2.4 kanser taramalarının önemi ve kanserden korunma	22
2.2.5. Dünyada kanser Tarama Programları	23
2.2.6. Türkiye’de kanser Tarama programları	23
2.2.7 terminal dönem kanser hastalarında en sık görülen semptomlar	24
2.3. Edmonton Semptom Tanılama Ölçeği	37
2.4. Kanser ile CRP Arasındaki İlişki	38
2.5. Kanser ile ESH Arasındaki İlişki	39
2.6. Kanser ile Kortizol Arasındaki İlişki	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Araştırmanın Türü	42
3.2. Etik Kurul Onayı	42
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	42
3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	43
3.5. Veri Toplama Aracı	43
3.6. Araştırmanın Veri Analizi	44
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ	72
7. KAYNAKLAR	73

KISALTMALAR

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome

APS: Amerikan Ağrı Derneği

ASCO: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği

ASM: Aile Sağlığı Merkezi

BPI: Kısa Ağrı Envanteri

COX-2: Siklooksijenaz-2

CRP: C reaktif protein

ESAS: edmonton semptom tanılama ölçeği

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

IARC. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

IASP: International Association for the Study of Pain (Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği)

KETEM: Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MPQ: McGill Ağrı Anketi

NCCN: Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı

NPUAP: Ulusal Basınç Yaraları Danışma Paneli

NRS: Sayısal Derecelendirme Ölçeği

NSAID: Nonsteroid Antiinflatuar Drug

PEG: Perkütan Endoskopik Gastrostomi

USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force (Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü)

VAS: Visüel Analog Skala(Görsel Ağrı Skalası)

WHO(DSÖ): World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

WPCA: Worldwide Palliative Care Alliance (Dünya Palyatif Bakım Birliği)

TABLÖLAR

Tablo 1. Kanser hastalarında semptom sıklığı

Tablo 2. Cinsiyete Göre En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşa Standardize Edilmiş Hızları (T.C. Sağlık Bakanlığı Veri Tabanı, 2020) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Tablo 3. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı

Tablo 4. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı

Tablo 5. Ağrının kategorilendirilmesi ve uygun analjezi

Tablo 6. Hafif ağrı için seçilmiş opioid olmayan analjezikler (WHO adım I)

Tablo 7. Hafif ve orta şiddetteki ağrı için seçilmiş opioidlerin karşılaştırılması (WHO adım II)

Tablo 8. Orta ila şiddetli ağrı için seçilmiş opioidlerin karşılaştırılması (WHO adım III)

Tablo 9. Nöropatik ağrı için seçilmiş adjuvan ilaçlar

Tablo 10. Çalışma grubunun dağılımı

Tablo 11. Cinsiyet, prognoz ve tanı dağılımı

Tablo 12. Kontrol ve hasta gruplarının yaş dağılımı ile tedavi öncesi biyobelirteç düzeyleri karşılaştırılması

Tablo 13. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümlerin karşılaştırılması

Tablo 14. Tedavi sonrası dönemde CRP, ESH ve kortizol düzeyleri ile ESAS alt boyutları ve total ESAS skoru arasındaki korelasyon katsayıları

Tablo 15. Biyobelirteç değişim oranları (CRP, ESH ve kortizol) ile ESAS semptom değişim oranları ve total ESAS skor değişim oranı arasındaki ilişkilerin Spearman korelasyon analizi ile incelenmesi

Tablo 16. Ex olan hastalar ile sağ kalan hastaların tedavi öncesi biyobelirteç ve ESAS skorları Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1. İyileştirici tedavi ile palyatif bakımın bütünleşmesi

Şekil 2. Palyatif bakım ekibi

Şekil 3. Visüel Analog Skala (VAS)

Şekil 4. Dünya’da Kadınlarda Yaşa Standardize Kansere Hızının Dağılımı, GLOBOCAN 2020, IARC (100.000 kişide)

Şekil 5. Dünya’da Erkeklerde Yaşa Standardize Kansere Hızının Dağılımı, GLOBOCAN 2020, IARC (100.000 kişide)

Şekil 6. Tüm Kanselerin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının Cinsiyete Göre 2013-2017 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013-2017) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide)

Şekil 7. Visüel analog skala (VAS)

Şekil 8. Dünya Sağlık Örgütü Analjezik Merdiveni

Şekil 9. Edmonton Semptom Tanılama Ölçeği (ESAS)

1. GİRİŞ

Kanser, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmekte olup, hastaların önemli bir kısmı tanı anında ya da hastalık sürecinin ilerleyen dönemlerinde küratif tedavi seçeneklerinin sınırlı olduğu ileri evrede palyatif bakım gereksinimi duymaktadır. İleri evre kanser hastalarında hastalık yükü yalnızca tümör progresyonu ile sınırlı olmayıp; ağrı, yorgunluk, dispne, anksiyete, depresyon, uykusuzluk ve iştahsızlık gibi çok sayıda fiziksel ve psikososyal semptomun bir arada bulunduğu kompleks bir tabloyu içermektedir (1). Bu çok boyutlu semptom yükü, hastaların yaşam kalitesini belirgin biçimde azaltmakta ve klinik seyri olumsuz yönde etkilemektedir.

Palyatif bakımın temel amaçlarından biri, yaşamı tehdit eden hastalıklarla yaşayan bireylerde ağrı ve diğer rahatsız edici semptomların erken tanınması, doğru değerlendirilmesi ve etkin biçimde kontrol altına alınmasıdır (2). Bu yaklaşım, yalnızca semptomların hafifletilmesini değil, aynı zamanda hastanın fiziksel, psikolojik, sosyal ve manevi gereksinimlerinin bütüncül olarak ele alınmasını hedeflemektedir (3). Bu nedenle palyatif bakım pratiğinde semptomların güvenilir, geçerli ve tekrarlanabilir ölçüm araçlarıyla değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Edmonton Semptom Değerlendirme Sistemi (ESAS), kanser hastalarında sık görülen semptomların şiddetini hızlı ve pratik biçimde değerlendirmeye olanak tanıyan, yaygın olarak kullanılan bir ölçektir (4). ESAS; ağrı, yorgunluk, bulantı, üzüntü, anksiyete, uykusuzluk, iştahsızlık, genel iyilik hali ve dispne gibi temel semptomları kapsamakta ve toplam semptom yükünün nicel olarak ifade edilmesine imkân sağlamaktadır. Total ESAS skoru, hastanın genel semptom yükünü yansıtan önemli bir parametre olarak klinik izlemde ve araştırmalarda giderek daha fazla önem kazanmaktadır (5).

İleri evre kanser hastalarında artan semptom yükü, sistemik inflamasyon ve stres yanıtı ile yakından ilişkilidir. Kanserle ilişkili inflamasyon; tümör progresyonu, kaşeksi, ağrı ve genel klinik kötüleşme süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır (6). Bu bağlamda C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi inflamatuvar biyobelirteçler, hastalık aktivitesi ve prognoz ile ilişkilendirilen parametreler arasında yer almaktadır. Öte yandan kortizol, hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen aracılığıyla stres yanıtının temel göstergelerinden biri olup, kronik stres, ağrı ve ileri evre hastalık durumlarında düzeylerinde anlamlı değişiklikler gözlenebilmektedir (7).

Literatürde inflamatuvar biyobelirteçler ve kortizol düzeyleri ile tekil semptomlar veya yaşam kalitesi arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar bulunmakla birlikte, bu biyobelirteçlerin çok boyutlu semptom yükü ile birlikte ve tedavi öncesi–sonrası değişimleriyle ele alındığı çalışmalar sınırlıdır (8). Ayrıca total semptom yükünün mortalite üzerindeki etkisini biyobelirteçlerden bağımsız olarak değerlendiren veriler de yeterli değildir. Bu durum, ileri evre kanser hastalarında semptom yükü, biyolojik yanıt ve prognoz arasındaki ilişkinin daha kapsamlı biçimde araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Bu tez çalışmasında, ileri evre kanser hastalarında tedavi öncesi ve sonrası dönemde CRP, ESH ve kortizol düzeyleri ile ESAS semptom skorları arasındaki ilişki incelenmiş; semptom kontrolüne yönelik tedavinin biyobelirteçler ve semptom yükü üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca tedavi öncesi biyobelirteçler ve total ESAS skorunun kısa dönem sağ kalım ile ilişkisi analiz edilerek, semptom yükünün prognostik değeri araştırılmıştır. Bu yönüyle çalışmanın, palyatif bakım alanında semptom değerlendirmesinin klinik ve prognostik önemine katkı sağlaması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Palyatif Bakım

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Türk Dil Kurumu, ‘palyatif’ kavramını tedavi edici etkisi bulunmayan; ancak özellikle ağrı, sızı ve benzeri semptomları geçici olarak hafifletmeye ve gidermeye yönelik yaklaşımlar şeklinde tanımlamaktadır (9).

Latince kökenli *palliate* sözcüğü ‘koruyucu’ veya ‘örtücü’ anlamına gelirken, İngilizce karşılığı olan *palliative* terimi tıbbi terminolojide ‘hafifletici’, ‘yatıştırıcı’ ve ‘geçici rahatlama sağlayıcı’ olarak kullanılmaktadır (10).

Yaşam kalitesi, bireyin fiziksel, ruhsal, sosyal ve duygusal boyutlarda algıladığı iyi olma haliyle tanımlanır. İleri evre kanser, ileri evre demans veya uzun süreli immobilité gibi geri dönüşün mümkün olmadığı ve küratif tedavi seçeneğinin bulunmadığı durumlarda, hastanın yaşam kalitesini korumak ya da artırmak palyatif bakımın temel amacını oluşturmaktadır.

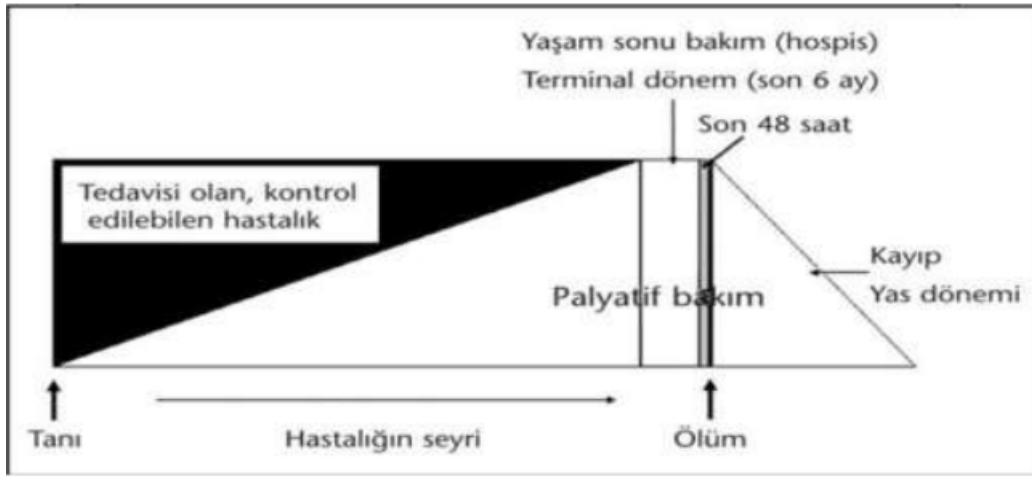
Palyatif bakım, geçmişte yalnızca tedavi edici seçeneklerin tükendiği ve hastalığın son evresine ulaşmış bireylerde gündeme gelen bir yaklaşım olarak değerlendirilirken; günümüzde yaşamı tehdit eden hastalıkların tanı anından itibaren, küratif tedavilerle eş zamanlı ve bütüncül bir şekilde uygulanması gerektiği görüşü kabul görmektedir(11).

Bu zihniyet değişimi, Dünya Sağlık Örgütü’nün (DSÖ) palyatif bakım tanımında yaptığı tekrar düzenlemelere de açıkça yansımaktadır. Nitekim DSÖ, 1986 yılında palyatif bakımı, tedavi edici girişimlerin tükendiği terminal dönem hastalara yönelik bir uygulama şeklinde tanımlamışken(12); 2002 yılında bu tanımları genişleterek, yaşamı tehdit eden hastalıklara bağlı sorunlarla karşılaşan bireyler ve ailelerinin, özellikle ağrı başta olmak üzere tüm fiziksel, psikolojik, sosyal ve spiritüel gereksinimlerinin erken dönemde belirlenmesi, etkin biçimde değerlendirilmesi ve uygun yaklaşımlarla giderilmesi yoluyla yaşam kalitesinin artırılmasını amaçlayan bütüncül bir yaklaşım olarak yeniden tanımlamıştır (13).

Geleneksel tıp anlayışında, küratif tedavilere yanıt vermeyen hastalara yalnızca terminal dönemde rahatlatıcı bakım uygulanmaktaydı. Bu yaklaşımın bir parçası olan ‘hospis’ hizmetleri, palyatif bakım kapsamında değerlendirilmekte olup, yaşam süresinin altı aydan az olduğu öngörülen hastalara, ev ortamını andıran birimlerde sunulmaktadır. Hospis bakımının temel amacı, hastanın konforunu sağlamakla birlikte hasta ve ailesine duygusal destek sunmak, ayrılık sürecinde yaşanan acı ve üzüntüyü hafifletmektir. Buna karşılık, modern palyatif bakım

yaklaşımı yalnızca yaşamın son dönemine odaklanmayıp, tedavisi mümkün olmayan hastalıkların tanı anından itibaren tüm hastalık sürecini kapsayan, sürekli ve bütüncül destek sağlamayı hedeflemektedir (11).

Palyatif bakım, hastalık tanısının konulmasıyla birlikte başlayan ve hastanın ölümünden sonra yas sürecinde aileye sunulan destekle devam eden kapsamlı bir bakım modelidir. Hospis bakımı ise palyatif bakımın bir unsuru olarak görülmekte, özellikle yaşamın son evresine yaklaşan bireylere yönelik hizmetleri içermektedir. Günümüzde bu iki kavram giderek birbirinden ayrıştırılmakta ve farklı bağlamlarda ele alınmaktadır. Şekil 1’de, küratif tedavi yaklaşımlarıyla eş zamanlı yürütülen palyatif bakım süreci ile yaşamın son döneminde verilen bakımın süreç içerisindeki yeri görsel olarak gösterilmektedir (10).



Şekil 1. İyileştirici tedavi ile palyatif bakımın bütünleşmesi

Dünyada palyatif bakımın ilk örneği 1842 yılında Fransa’da hizmete açılmıştır. Modern anlamda hospis bakımının başlangıcı ise, hemşirelik ve sosyal hizmet alanındaki çalışmalarıyla tanınan Cicely Saunders tarafından 1967 yılında Londra’da St. Christopher’s Hospis’in kurulmasıyla gerçekleşmiştir. Palyatif bakımın sağlık sistemi içerisindeki ilk kurumsal uygulaması ise 1975 yılında Kanada’nın Montreal kentinde, Royal Victoria Hastanesi bünyesinde açılan servis ile hayata geçirilmiştir. Bu yaklaşım, kısa sürede uluslararası düzeyde benimsenmiş ve dünyanın pek çok ülkesinde hızla yeni palyatif bakım merkezlerinin kurulmasına zemin hazırlamıştır (14).

Dünya Palyatif Bakım Birliği (Worldwide Palliative Care Alliance-WPCA), 2003 yılında kurulmuş olup, farklı ülkelerdeki ve bölgelerdeki hospis ile palyatif bakım alanında faaliyet gösteren kuruluşları bir çatı altında toplamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün palyatif bakıma

ilişkin tanımı, WPCA'nın katkılarıyla daha kapsamlı ve anlaşılır bir çerçeveye kavuşturulmuş ve günümüzdeki en gelişmiş biçimini almıştır (15):

1. Palyatif bakım yaşamı tehdit eden/sınırlayan hastalıklar kadar kronik hastalıklar için de bir ihtiyaçtır.

2. Palyatif bakımın sunumunda, tanı veya prognoz odaklı bir anlayış yerine, hastanın mevcut gereksinimlerine dayalı bir yaklaşımın benimsenmesi önerilmektedir. Bu nedenle palyatif bakım yalnızca hastalıkların terminal döneminde değil, erken evrelerinde de önemli bir ihtiyaç olarak değerlendirilmektedir.

3. Palyatif bakım, sağlık hizmetlerinin tüm basamaklarında gereksinim duyulan temel bir bakım bileşenidir ve üç düzeyde sunulabilir. Palyatif bakım yaklaşımı, gerekli eğitimleri almış tüm sağlık profesyonellerinin hastalarının ihtiyaç duyduğu temel palyatif ilkeleri uygulayabilmesini ifade eder. Genel palyatif bakım, yaşamı tehdit eden bir hastalığa sahip bireylerle çalışan birinci basamak sağlık profesyonellerinin, iyi düzeyde palyatif bakım bilgi ve becerileriyle sunduğu hizmetleri kapsar. Uzman palyatif bakım ise, çok boyutlu ve karmaşık sorunları bulunan hastalara, bu alanda yetkinleşmiş multidisipliner ekipler tarafından sunulan ileri düzey destek ve tedavileri içerir.

4. Palyatif bakım herhangi bir tek bakım modeliyle sınırlandırılmamalıdır; hizmetler hastanın gereksinimlerine göre esnek biçimde yapılandırılabilir. Bu kapsamda palyatif bakım, hastanın kendi evinde, bakım merkezlerinde, hastanelerde, hospislerde veya ayaktan başvuru ünitelerinde sunulabilir. Bu çok yönlü yaklaşım, hastaların bulundukları ortamdan bağımsız olarak bütüncül ve nitelikli palyatif bakım hizmetlerine erişimini sağlamayı amaçlar.

2.1.2. Palyatif Bakımın Amacı

İnsan yaşamı doğumla başlar, büyüme ve gelişim evrelerinden geçerek doğal sürecin bir parçası olan ölümle son bulur. Ölüm, yaşamın kaçınılmaz gerçeklerinden biridir. Yaşam kalitesi ise bireyin fiziksel, ruhsal, sosyal ve duygusal boyutlarda algıladığı iyi olma durumunu ifade eder. Kanser, ileri evre demans veya immobilité gibi tam iyileşmenin ve küratif tedavilerin mümkün olmadığı hastalık tablolarında, yaşam kalitesinin korunması ve artırılması palyatif bakımın temel amacını oluşturur. Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre palyatif bakım; kapsamlı bir değerlendirme ve uygun tedavi yaklaşımlarıyla hastaların yaşadığı fiziksel, psikososyal ve

manevi kaynaklı semptomların hafifletilmesini, aynı zamanda aile, yakın çevre ve bakım verenlere destek sunulmasını hedefleyen bütüncül bir bakım yaklaşımıdır (10).

Palyatif bakımın temel amacı; hastaların başta ağrı olmak üzere tüm fiziksel semptomlarının kontrol altına alınması, beslenme desteğinin sağlanması, psikososyal gereksinimlerin karşılanması, hasta konforunun artırılması ve bakımının sürdürülmesidir. Bunun yanı sıra, hasta ve bakım verenlere hastalık süreci ile bakım konusunda gerekli eğitim ve destek sunulması, ayrıca hastanın fonksiyonel kapasitesinin mümkün olan en iyi düzeyde korunması hedeflenir. Bu kapsamda, disiplinler arası bir ekibin koordinasyonu ile yürütülen palyatif bakım uygulamalarında esas amaç hem hastaların hem de aile bireylerinin yaşam kalitesini yükseltmektir (16).

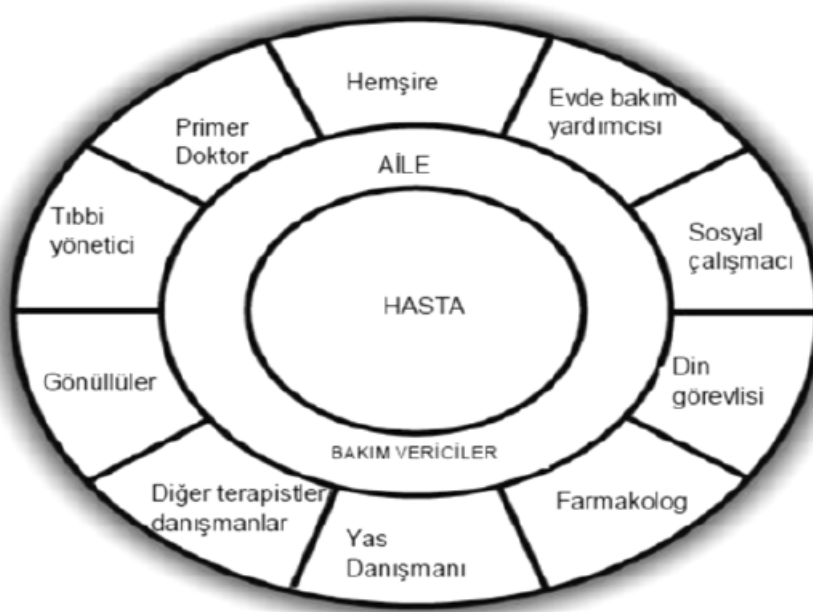
Dünya Sağlık Örgütü'nün destekleyici palyatif bakım tanımında, bu bakım yaklaşımının temel bileşenleri şu şekilde ifade edilmektedir: Öncelikli olarak, ağrı ve çeşitli nedenlerle ortaya çıkan rahatsızlık verici semptomların giderilmesi hedeflenir. Palyatif bakım, yaşamın kabulünü ve ölümün doğal bir süreç olduğunun benimsenmesini esas alır; bu çerçevede ölümün doğal seyrinde gerçekleşmesine izin verir. Bakım süreci, yalnızca fiziksel değil, aynı zamanda psikolojik ve manevi boyutları da kapsar. Hastaların günlük yaşam aktivitelerini ölüm anına kadar sürdürebilmelerine destek sağlamak, bakımın temel amaçlarından biridir. Ayrıca, aile bireylerinin hem hastalık sürecinde hem de kayıp sonrası dönemde uyum sağlayabilmelerine yardımcı olmak için ekip temelli bir yaklaşımla hastanın ve yakınlarının gereksinimlerinin karşılanması önemsenmektedir. Bununla birlikte, hastalığın gidişatını iyileştirmeyi ve yaşam kalitesini artırmayı hedefleyen bu bakım yaklaşımı, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemlerinin erken dönemde uygulanmasını da içermektedir. Son olarak, ortaya çıkabilecek olumsuz klinik yan etkilerin daha iyi anlaşılması ve yönetilebilmesi amacıyla araştırma ve değerlendirmelere de önem verilmektedir (13).

2.1.3. Palyatif Bakım Ekibi

Palyatif bakım, hastaların ve ailelerinin ihtiyaçlarını karşılamaya yönelik olarak farklı meslek gruplarının iş birliğiyle sunulan kapsamlı bir hizmetler bütünüdür. Bu süreçte hekimler, hemşireler, eczacılar, fizyoterapistler, sağlık personeli, destek çalışanları ve gönüllüler, bakımın yürütülmesinde eşit derecede önemli sorumluluklar üstlenmekte ve disiplinler arası ekip anlayışı içinde hastaya ve yakınlarına destek sağlamaktadır (17).

Palyatif bakım, sağlık profesyonellerinin özel eğitim olarak uzmanlaştığı bir tıp alanıdır. Palyatif bakım ekibi; hekimler, hemşireler ve ilgili sağlık profesyonellerinin yanı sıra, gereksinimlere göre manevi danışmanlar, pastoral bakım uzmanları ve gönüllülerden oluşabilmektedir. Bu ekip, hastalık sürecinde hasta, ailesi ve bakım verenlere çok yönlü destek sağlamayı amaçlamaktadır. Palyatif bakımın koordinasyonu, bireysel ihtiyaçlara bağlı olarak aile hekimi, hemşire veya toplum hemşiresi tarafından yürütülebileceği gibi, gerekli durumlarda uzman palyatif bakım hizmetlerine yönlendirme de söz konusu olabilmektedir. Özellikle karmaşık sağlık sorunları olan hastalarda, bu hizmetler; doktorlar, hemşireler, fizyoterapistler, mesleki terapistler ve sosyal hizmet uzmanları gibi yardımcı sağlık profesyonellerinden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından sunulmaktadır. Kanser tedavi ekipleri de, hastalığın tüm evrelerinde palyatif bakım ekibi veya aile hekimiyle iş birliği içinde çalışmaya devam etmekte, düzenli randevu ve ziyaretlerle hastanın klinik durumu takip edilmekte ve bakım planı ihtiyaçlara göre güncellenmektedir.

Bu bölümde palyatif bakım ekiplerinde en sık yer alan profesyonel gruplar belirtilmektedir. Ancak, her hastada tüm bu ekip üyelerinin aynı anda görev alması beklenmemekte; bazı rollerin örtüşebildiği ve uzmanların mevcudiyetinin bölgesel farklılıklar gösterebildiği bilinmektedir. Aile hekimi, hemşire, uzman hemşire veya palyatif bakım hekimi, hastanın ihtiyaç duyduğu hizmetlerin planlanmasında rehberlik edebilir. Yaşamın son dönemine giren bireylerde ise ölüm, yas süreci ve buna bağlı kültürel ya da dini inanç ve uygulamalar ile aile geleneklerinin bakım sürecine entegre edilmesi önemlidir. Bu nedenle, hastaların ve ailelerinin söz konusu değerleri palyatif bakım ekibiyle paylaşmaları, bakımın bu hassasiyetlere saygı gösterilerek yürütülmesine katkı sağlamaktadır (18).



Şekil 2. Palyatif bakım ekibi

2.1.4. Palyatif Bakımda Hedef Gruplar

Dünya Sağlık Örgütü ve Dünya Palyatif Bakım Birliği (WHO-WPCA), palyatif bakım gerektiren tıbbi durumları erişkinler ve çocuklar için ayrı başlıklar altında sınıflandırmıştır. Erişkinlerde palyatif bakım ihtiyacı en sık; kanserler, Alzheimer hastalığı ve diğer demans türleri, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olay (SVO), siroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), diyabetes mellitus, edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS), böbrek yetmezliği, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, romatoid artrit ve tedaviye dirençli tüberküloz olgularında ortaya çıkmaktadır. Çocukluk çağına ise palyatif bakım gerektiren başlıca durumlar; kanserler, yenidoğan dönemi hastalıkları, konjenital anomaliler, kardiyovasküler hastalıklar, hematolojik ve immünolojik bozukluklar, menenjit, siroz, AIDS, böbrek hastalıkları ve çeşitli nörolojik bozukluklar olarak tanımlanmaktadır (19).

2.1.5. Palyatif Bakım Hastalarında En Sık Semptomlar

Kanser, ileri evre demans ve uzun süreli immobilite gibi geri dönüşün mümkün olmadığı, küratif tedavi seçeneklerinin bulunmadığı klinik tablolarda palyatif bakımın temel Amacı, hastanın yaşam kalitesinin korunması ve olabildiğince artırılmasıdır. Her ne kadar tam bir iyilik haline ulaşmak bazı hastalarda mümkün olmasa da, yaşamın son dönemlerinde bireylerin mümkün olan en yüksek düzeyde konfor içinde olmaları büyük önem taşımaktadır. Özellikle uzak organ metastazı gelişmiş maligniteler başta olmak üzere, farklı hastalık süreçlerine bağlı

olarak ortaya çıkan kronik ağrı, fonksiyonel kayıplar ve beslenme bozuklukları, palyatif bakımın öncelikli olarak ele aldığı sorunların başında gelmektedir (10).

Palyatif bakım ihtiyacı açısından öncelikli gruplardan birini oluşturan kanser hastalarının büyük bir bölümünde, tanı anından itibaren hastalığa bağlı semptomlar nedeniyle fiziksel destekleyici bakım gereksinimleri ortaya çıkmaktadır (20).

Yeni tanı almış kanser hastalarında en sık bildirilen fiziksel semptomun yorgunluk olduğu görülmektedir. Yapılan araştırmalarda, meme, kolorektal, baş-boyun, akciğer, prostat ve deri kanserleri tanısı alan hastaların yaklaşık %96'sında yorgunluk, ağrı veya uyku bozukluğu gibi en az bir semptomun bulunduğu belirlenmiştir (21).

Walsh ve arkadaşları tarafından ileri evre kanser hastalarında yapılan bir çalışmada belirlenen semptom sıklıkları tablo 1' de gösterilmiştir (22).



Semptom	Sıklık %
Ağrı	82
Yorgunluk	67
Anoreksi	64
Güçsüzlük	64
Kilo kaybı	60
Enerji azlığı	59
Ağızda kuruma	55
Dispne	51
Konstipasyon	51
Çabuk doyma hissi	50
Uyku problemleri	47
Depresyon	40
Öksürük	37
Bulantı	36
Ödem	28
Ses kısıklığı	24
Anksiyete	23
Kusma	23
Konfüzyon	20
Disfaji	18

Tablo 1. Kanser hastalarında semptom sıklığı

2.1.5.1. Ağrı

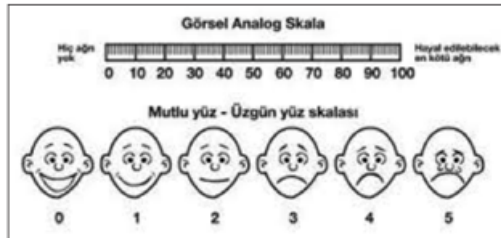
Farklı biçimlerde tanımlanabilen ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP) tarafından “mevcut ya da olası doku hasarı ile ilişkili, hoş olmayan duysal ve duygusal bir deneyim” olarak ifade edilmektedir (23).

Ağrı, kimi zaman doku hasarının bilinçsiz olarak algılanması şeklinde de tanımlanmaktadır. Palyatif bakım bağlamında ise altın standart olarak kabul edilen yaklaşım, McCaffery’nin ifadesiyle “ağrı, hasta ne söylüyorsa odur” anlayışına dayanmaktadır. Bu bakış açısı, ağrının öznel bir deneyim olduğunu ve her birey için farklılık gösterebileceğini vurgulamaktadır.

Dolayısıyla ağrının kişiye özgü değerlendirilmesi ve tedavi sürecinin bireyselleştirilmesi esastır. Ayrıca ağrının düzenli aralıklarla değerlendirilmesi ve elde edilen bulgular doğrultusunda tedavi planının yeniden gözden geçirilmesi, palyatif bakım uygulamalarının temel unsurlarından birini oluşturmaktadır (24).

Yaşamın son döneminde ağrı, en sık karşılaşılan ve aynı zamanda en korkutucu semptomlardan biri olarak öne çıkmaktadır. Ağrı yönetimi, palyatif bakım uygulamalarında sağlık profesyonellerinin hâkim olması gereken temel ilkelerden biridir ve bu süreçte ağrının farklı boyutlarıyla kapsamlı şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Literatürde, ağrı tedavisinde yetersiz yaklaşımların hem hasta hem de yakınları açısından ciddi sorunlara yol açtığı ve yaşam kalitesini olumsuz etkilediğine dair kanıtların giderek arttığı bildirilmektedir (25).

Ağrının türü ve şiddetinin belirlenebilmesi için çeşitli ağrı değerlendirme formları kullanılmakta olup, bu değerlendirmeler doğrultusunda uygun tedavi planı oluşturulmaktadır. Değerlendirme sürecinde özellikle ağrının tipi, şiddeti, yayılımı ve tetikleyici faktörlerinin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. Klinik uygulamalarda en basit ve kolay uygulanabilir yöntemlerden biri görsel ağrı skalasıdır (Visual Analog Scale; VAS). Bu ölçek, ağrının kısa sürede değerlendirilmesine olanak tanınması açısından yaygın olarak tercih edilmektedir (26). Bu test çok uzun süreden beri uygulanan, kendini kanıtlamış ve tüm dünya literatüründe kabul görmüştür (16, 17). Testi Şekil 3’de görebilirsiniz (27).



Şekil 3. Visüel Analog Skala

Görsel Ağrı Skalası (VAS) puanlamasına göre, 3’ün altındaki değerler hafif düzeyde ağrıyı, 3 ile 6 arasındaki değerler orta şiddette ağrıyı, 7 ve üzerindeki değerler ise şiddetli ağrıyı göstermektedir (24).

2.1.5.2. Bulantı ve Kusma

Palyatif bakım sürecindeki birçok hastada, mide bulantısı ve kusma gibi rahatsızlık verici semptomlar yaşam kalitesini belirgin biçimde olumsuz etkilemektedir. Ancak, kanser ağrısının yönetimine yönelik DSÖ kılavuzlarına benzer şekilde standartlaştırılmış ve kolay uygulanabilir bir tedavi rehberi henüz bulunmamaktadır. Antiemetik tedavi, semptomların olası nedenleri ve hedeflenen etki mekanizmaları dikkate alınarak planlanmalıdır. Kullanılan ilacın farmakolojik etki süresine göre dozlama zaman çizelgesi oluşturulmalı ve gerektiğinde ek olarak “ihtiyaç halinde” kullanılacak bir ilaç da reçete edilmelidir. Semptom kontrolünde yetersizlik söz konusu olduğunda, farklı etki bölgelerine yönelik mekanizmaları hedefleyen iki (nadiren üç) antiemetik ajan kombinasyonu tedaviye eklenebilmektedir (28).

Opioid kaynaklı bulantı ve kusmanın profilaksisi ve tedavisinde, düşük doz haloperidol (8 saatte bir 0,3-0,5 mg po/sc) gibi nöroleptik ilaçlar ilk tercihtir. Alternatif olarak, metoklopramid etkili olabilir. Bulantı ve kusma hem hastalığın kendisinden hem de uygulanan tedavi yöntemlerinden kaynaklanabilmektedir. Bu nedenle farmakolojik tedavi, altta yatan etiyolojiye uygun şekilde planlanmalı ve antiemetik ajanlar etki mekanizmaları göz önünde bulundurularak seçilmelidir. Tedavi seçenekleri arasında antihistaminikler, prokinetik ajanlar, kortikosteroidler ile dopamin-serotonin antagonistleri yer almaktadır. Bu ilaçlar gerektiğinde kombine edilebileceği gibi, kombinasyon yerine farklı reseptörleri hedef alan ikinci basamak geniş spektrumlu bir antiemetik olan levomepromazin de tercih edilebilmektedir (28).

Yüksek emetojenik potansiyele sahip bazı kemoterapi ajanları, hastalarda ciddi düzeyde bulantı ve kusmaya yol açabilmektedir. Bu durumlarda profilaktik amaçla kortikosteroidlerin 5-HT₃ reseptör antagonistleri ile kullanılması etkin bir yaklaşımdır. Ayrıca, belirli olgularda substatin P antagonisti olan aprepitantın eklenmesi de semptom kontrolünde yarar sağlayabilmektedir (29).

Çoğu durumda hastaya zorla beslenme girişiminde bulunmak, mide bulantısı ve kusma semptomlarını artırabilmektedir. Bu nedenle, uygun koşullarda ve hastanın tercihleri dikkate alınarak az miktarda sevdiği yiyeceklerin sunulması önerilmektedir. Ayrıca bulantı ve kusmayı tetikleyebilecek koku ve görsellerden mümkün olduğunca kaçınılması, semptomların kontrolünde önemli bir yaklaşımdır (28).

2.1.5.3. Nefes Darlığı

Dispne, hastalarda en sık ölüm korkusunu tetikleyen ve anksiyeteye neden olan semptomlardan biridir. Bu durum, akciğer enfeksiyonu, plevral efüzyon ve pulmoner emboli gibi nedenlerin yanı sıra; derin anemi, metabolik bozukluklar, solunum kaslarının paralizi ile kalp, akciğer ve böbrek yetmezliği gibi ikincil durumlara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Çoğu zaman dispneye eşlik eden anksiyete, bu semptomun etkilerini daha da ağırlaştırmakta ve yaşam kalitesinde belirgin düşüşe yol açmaktadır (26,28).

Dispne semptomunun kontrolünde en etkili yöntemlerden biri opioid kullanımına dayanmaktadır; bu ilaçlar yüksek karbondioksit düzeylerine karşı santral duyarlılığı azaltarak semptomatik rahatlama sağlar. Bu amaçla, hızlı etkili morfin; oral yoldan 5–10 mg, subkutan yoldan 2,5–5 mg veya intravenöz yoldan 1–2 mg dozlarında uygulanabilmektedir. Ayrıca, dispneye eşlik eden panik atak ve anksiyetenin kontrolü için kısa etkili benzodiazepinler ve nöroleptikler de kullanılabilir. Kortikosteroidler ise bronkodilatör, antiödem ve antiinflamatuvar etkileri sayesinde semptom yönetiminde yararlı olabilir. Bunun yanı sıra postural drenaj, oda havasının nemlendirilmesi, pozisyon değişiklikleri, bronkodilatör, mukolitik ve antiinflamatuvar ajanlar ile oksijen tedavisi de uygulanabilecek destekleyici yöntemler arasında yer almaktadır (30).

2.1.5.4. Halsizlik ve Yorgunluk

Çoğu zaman nedeni tam olarak belirlenemeyen bu semptom, özellikle ilerleyici nitelikteki hastalıklarda sıkça gözlemlenmektedir. Kısa vadeli düzelme sağlamak amacıyla düşük doz steroid tedavisi uygulanabilir (26).

2.1.5.5. Bası Yaraları

2007 yılında Ulusal Basınç Ülserleri Danışma Kurulu (NPUAP), basınç ülserini “genellikle kemik çıkıntıları üzerinde meydana gelen ve basınç ya da basınçla birlikte kesme ve/veya sürtünme etkisi sonucu deri ve/veya alt dokuda lokalize oluşan yaralanma” olarak tanımlamıştır. Basınç ülserlerinin gelişimine katkıda bulunabilecek başlıca faktörler arasında ileri yaş, yetersiz beslenme, duyu algı bozuklukları, yürüme yeteneğinde azalma ve uzun süreli hareketsizlik sayılmaktadır (31).

Bası ülserlerinin önlenmesi, bakım süreçlerinde temel hedef olarak kabul edilmekte ve oluşumlarını engellemek amacıyla çeşitli önleyici stratejiler uygulanmaktadır. Cilt

bütünlüğünün korunması ve basınç yaralarının önlenmesi için hava dolaşımly yatak sistemleri, pamuklu örtü ve giysiler tercih edilmeli ve hastanın pozisyonu sık aralıklarla değıştirilmelidir. Perianal bölge bakımı düzenli olarak yapılmalı, cilt temiz ve kuru tutulmalı; cilt tipine uygun nemlendiriciler ile nemlendirme sağlanmalı ve enfeksiyon riski yüksek bölgelerde bariyer kremler kullanılmalıdır. Bası yarası mevcut olduğunda, ağrıyı azaltan, enfeksiyonu önleyen ve hücresele onarım süreçlerini destekleyen antibiyotikli merhem ve yara bakım ürünleri tercih edilebilir. Terminal dönemdeki hastalarda ise öncelik, yara bölgesindeki ağrının minimal düzeye indirilmesi olup; bu amaçla düzenli pozisyon değışiklikleri uygulanır, basıncı azaltıcı destekleyici materyaller (örneğin dekübit simidi veya minder) kullanılır ve gerektiğinde analjezik tedavi planlanır (31).

2.1.6. Palyatif Bakımda Taburculuk Kriterleri

Hastanın evde bakım için taburcu edilmesi, belirli kriterlerin karşılanmasına bağıldır. Bunlar arasında, evde bakım sorumluluğunu üstlenecek bireylerin bilgi, beceri ve özgüvenlerinin artırılmış olması; hastanın yaşam alanının güvenli ve bakım için uygun hale getirilmiş olması; gerekli medikal müdahalelerin (örneğin trakeostomi veya PEG uygulamaları) sorunsuz bir şekilde tamamlanmış olması yer almaktadır. Ayrıca, akut tıbbi durumların (örneğin geriatrik hastalarda deliryumun sonlanması, malignite hastalarında hiperkalseminin düzeltilmesi) ve semptomatik problemlerin (örneğin hemoptizi, dispne, malnütrisyon) etkin biçimde kontrol altına alınmış olması gerekmektedir. Hastanın ve yakınlarının taburculuk talebi bulunması durumunda, hasta, bakım planı ve epikriz bilgileri ile birlikte aile hekimi ve/veya evde bakım birimine yönlendirilir.

2.1.7. Türkiye’de Palyatif Bakım

Türkiye’de palyatif bakımın organizasyonel yapısını geliştirmek amacıyla, 2010 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından çeşitli çalışmalar başlatılmıştır. 2010 yılı itibarıyla, büyük bir kısmı üniversite hastaneleri bünyesinde olmak üzere, ülke genelinde 10 palyatif bakım merkezi faaliyet göstermekteydi. Takip eden yıllarda düzenlemeler geliştirilmiş ve 2015 yılında “Yeni Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge” yürürlüğe girmiştir (32).

Yönerge, palyatif bakım merkezlerinin tanımı, kurulma süreçleri, fiziki gereklilikleri, personelin görev, yetki ve sorumlulukları, hizmet kapsamı, eğitim ve denetim süreçleri ile diğer kurum ve kuruluşlarla iş birliğini kapsamaktadır. Türkiye’de palyatif bakım, kavramsal olarak

genellikle “destek bakım” ve “son dönem bakım” şeklinde değerlendirilmekte ve sıklıkla ağrı yönetimi ile eşdeğer tutulmaktadır. Ülkede hastalara uzun süreli palyatif bakım sunabilecek ilk hospis girişimi, Türk Onkoloji Vakfı tarafından İstanbul’da 1993–1997 yılları arasında hizmet veren “Kanser Bakımevi” olmuştur. İkinci palyatif bakım odaklı hospis girişimi ise Hacettepe Onkoloji Enstitüsü Vakfı tarafından 2006 yılında hayata geçirilmiş, tarihi bir Ankara evi 12 odalı bir hospise dönüştürülmüştür. Ancak, yasal düzenlemelerin eksikliği nedeniyle bu tesis “Hacettepe Umut Evi” adıyla yalnızca kanserli hastalara hizmet verecek şekilde planlanmıştır (33).

Pallia-Türk Projesi kapsamında, Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı tarafından yayımlanan “2009–2015 Ulusal Kanser Kontrol Programı”nda palyatif bakım programına da yer verilmiş ve merkezlerin kurulması 2012–2013 yılları arasında hızla artmıştır. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu’nun 2016 yılı verilerine göre, 68 ilde toplam 168 palyatif bakım ünitesinde 1.898 yatak hizmet vermektedir. Günümüzde palyatif bakım merkezlerinin sayısal artışı, hem hastalar hem de hasta yakınları açısından büyük önem taşımakta olup, Sağlık Bakanlığı bu merkezleri kurumsallaşma süreçleri ve sağlık personelinin eğitimi açısından desteklemektedir. Bu doğrultuda, hem Sağlık Bakanlığı hem de Palyatif Bakım Derneği, alandaki kapasitenin artırılması ve hizmet kalitesinin iyileştirilmesi amacıyla düzenli olarak çalıştaylar ve eğitim programları yürütmektedir (34).

Türkiye’de palyatif bakım alanında atılan bu adımın öncelikli hedefi, merkezlerin altyapısının güçlendirilmesi ve nitelikli sağlık personelinin yetiştirilmesi gibi temel ihtiyaçlara odaklanmaktır (35,37,38).

Yönergeler aracılığıyla palyatif bakımın tanımlanması ve kurumsallaşması, Türkiye’nin koşulları ve öncelikleri doğrultusunda Sağlık Bakanlığı tarafından planlanmış bir süreçtir. Bu kapsamda, palyatif bakım hizmetlerinin 2023 yılına kadar aşamalı olarak yaygınlaştırılması, alanında eğitilmiş ve deneyimli profesyonel ekiplerin oluşturulması ve bu hizmetlere ihtiyaç duyan hastaların gerekli bakımı alabilmesi hedeflenmektedir. Türkiye’de palyatif bakım hizmetlerinin tarihsel olarak yeterince geliştirilmemesinin başlıca nedenleri arasında aile yapısı ve kültürel faktörler, sağlık insan gücünde yaşanan eksiklikler, eğitim programlarında palyatif bakımın yer almaması, palyatif bakım uzmanlığının bulunmaması ve hem sağlık çalışanları hem de hastalar arasında yeterli farkındalığın olmaması sayılabilir (39).

2.2. KANSER

2.2.1 Kanser Tanımı

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması, normal sınırlarını aşarak çevre dokulara invaze olması ve/veya uzak organlara yayılmasıyla karakterize edilen karmaşık bir hastalık grubudur. Bu yayılım sürecine metastaz adı verilir; metastaz, birincil tümörden ayrılan kanser hücrelerinin kan dolaşımı veya lenfatik sistem yoluyla vücutta başka bölgelere ulaşarak yeni tümör odakları oluşturması olarak tanımlanır (40).

Metastatik yayılım, kanserle ilişkili ölümlerin başlıca nedenlerinden biridir: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre yaygın metastaz, kanser ölümlerinin önemli kısmını açıklar (40).

Kanser terimi sıklıkla neoplazm veya malign tümör ile eş anlamlı kullanılır; neoplazm, kontrolsüz hücresel proliferasyon sonucu oluşan yeni doku büyümesini ifade ederken, malign tümör kavramı invazyon ve metastaz yeteneği taşıyan kanserli hücre grubunu belirtir (41).

2.2.2. Türkiye ve Dünya’da Kanser Epidemiyolojisi

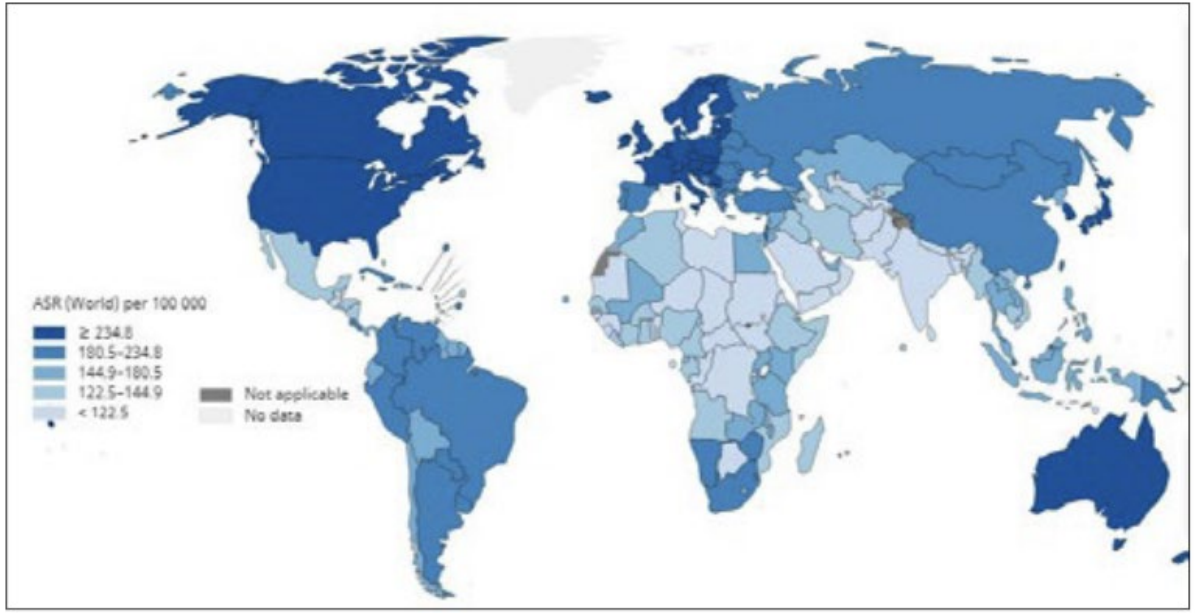
Epidemiyoloji, toplumlarda sağlıkla ilişkili durum ve olayların dağılımını, bu durumlara etki eden faktörleri inceleyen ve elde edilen bilgileri sağlık sorunlarının kontrolüne uygulayan bilim dalı olarak tanımlanmaktadır (Last, 1995). Bu bağlamda, kanser epidemiyolojisi, epidemiyolojinin alt bir alanı olup, kanserin görülme sıklığını, dağılımını, risk faktörlerini ve bu hastalıkla ilişkili toplumsal sonuçları araştırmaktadır (42).

Kanser hem dünya genelinde hem de ülkemizde önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almakta olup, kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada bulunmaktadır. Küresel ölçekte ölümlerin yaklaşık altıda biri kanserden kaynaklanırken, Türkiye’de bu oran her beş ölümden biri düzeyindedir (43,44).

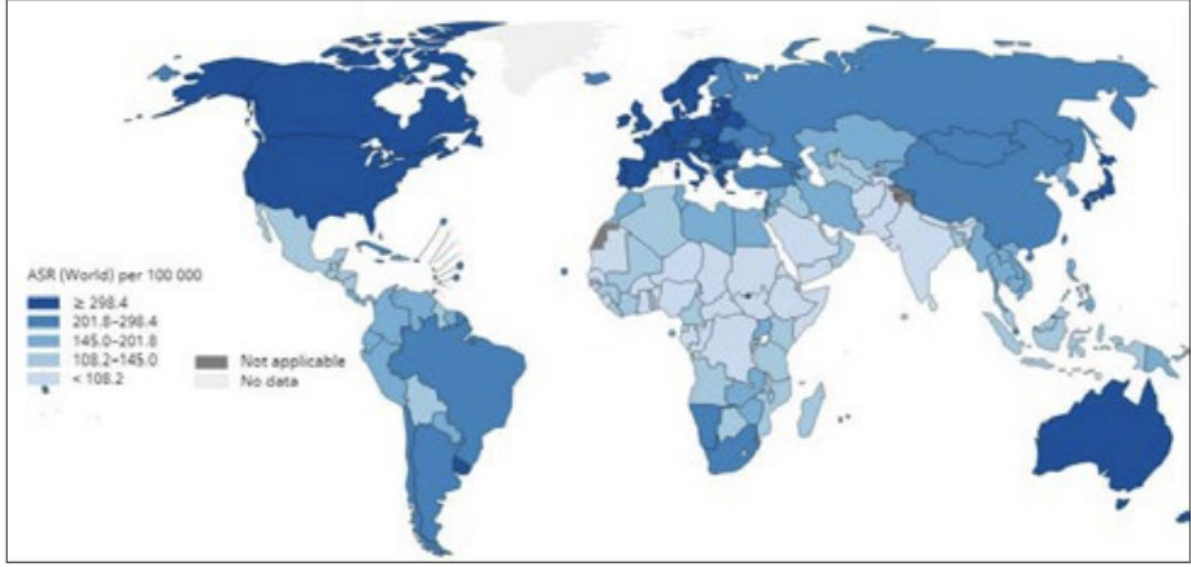
Günümüzde kanserin tanı ve tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, bu hastalık halk sağlığı açısından kronik hastalıklar kapsamında ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir. Sosyal hekimlik yaklaşımına göre, bir toplumda en sık görülen, en fazla sakatlığa yol açan ve en yüksek mortaliteye neden olan hastalıklar, toplumun öncelikli sağlık sorunları

arasında değerlendirilir. Bu bağlamda, kanserin hem dünyada hem de ülkemizde halk sağlığı yönünden önemini ortaya koyabilmek için hastalığın görülme sıklığının, etiyolojik faktörlerinin ve mortalite oranlarının epidemiyolojik açıdan incelenmesi gerekmektedir (45).

Dünyada kadın ve erkeklerde kanser insidanslarına baktığımızda Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da erkeklerde daha yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 4,5) (46).

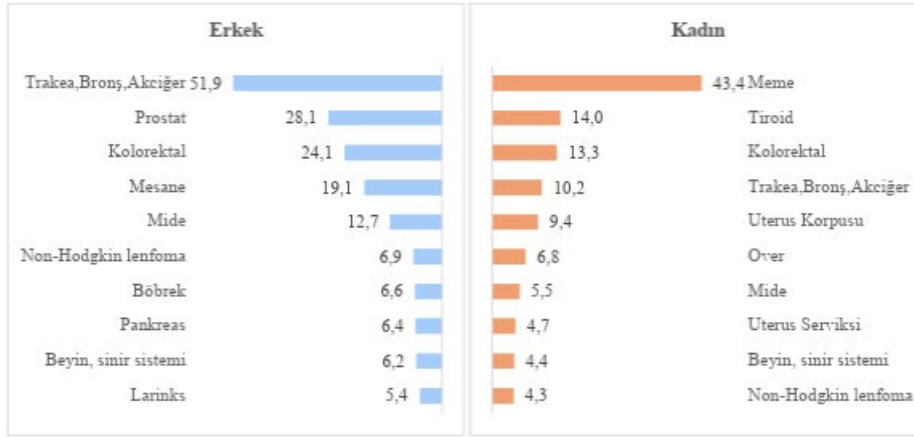


Şekil 4. Dünya’da Kadınlarda Yaşa Standardize Kanser Hızının Dağılımı, GLOBOCAN 2020, IARC (100.000 kişide)



Şekil 5. Dünya’da Erkeklerde Yaşa Standardize Kanser Hızının Dağılımı, GLOBOCAN 2020, IARC (100.000 kişide)

Ülkemizde kanser insidansı erkeklerde dünya insidansından yüksek olmakla birlikte kadınlarda benzerdir . (Tablo 2)



Tablo 2. Cinsiyete Göre En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşa Standardize Edilmiş Hızları (T.C. Sağlık Bakanlığı Veri Tabanı, 2020) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Türkiye’de 2013–2017 yılları arasındaki kanser insidans verileri incelendiğinde, erkeklerdeki insidansın kadınlara kıyasla sürekli olarak daha yüksek olduğu ve genel eğilimin yıllar içerisinde artış yönünde seyrettiği görülmektedir. Şekil 6 (47)



Şekil 6. Tüm Kanserlerin Yaşa Standardize İnsidans Hızlarının Cinsiyete Göre 2013-2017 Yılları Arasındaki Dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2013-2017) (Dünya Standart Nüfusu,100.000 Kişide

Ülkemizde ve dünyada erkeklerde en sık görülen kanserlere baktığımızda sırasıyla akciğer, prostat ve kolorektal kanserin ilk üçte yer aldığı, genel olarak en sık görülen kanserlerin benzer olduğu görülmektedir (Tablo 3) (47)

Türkiye	Dünya	Batı Asya	Orta ve Doğu Avrupa	ABD
Akciğer	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Prostat
Prostat	Prostat	Prostat	Prostat	Akciğer
Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
Mesane	Mide	Mesane	Mide	Mesane
Mide	Karaciğer	Mide	Mesane	Deri Melanomu

Tablo 3. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN 2020 Verilerine Göre Erkeklerde En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı

Ülkemizde ve dünyada kadınlarda en sık görülen kanserlere baktığımızda tartışmasız olarak meme kanserinin ilk sırada olduğu görülmektedir. Dünyada serviks kanseri dördüncü sırada yer alırken ülkemizde ilk beşte yer almamaktadır. Ülkemizde kolorektal kanser kadınlarda da üçüncü sırada yer almaktadır (Tablo 4) (47)

Türkiye	Dünya	Batı Asya	Orta ve Doğu Avrupa	ABD
Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
Tiroit	Kolorektal	Tiroit	Kolorektal	Akciğer
Kolorektal	Akciğer	Kolorektal	Uterus korpusu	Kolorektal
Akciğer	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Uterus korpusu
Uterus korpusu	Tiroit	Uterus korpusu	Uterus serviksi	Deri Melanomu

Tablo 4. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) Tarafından Yayınlanan GLOBOCAN Uluslararası Kanser Göre Kadınlarda En Sık Görülen İlk Beş Kanser Türünün Dağılımı

2.2.3. Kanser Risk Faktörleri

Kanser gelişimi, hücrelerin birbirini takip eden biyolojik değişiklikler sonucunda kademeli olarak malign hale gelmesiyle karakterize edilen çok aşamalı bir süreçtir (48).

Bir kanser türüne yakalanma riskini artıran her faktör “risk faktörü” olarak adlandırılır (49). Bazı risk faktörleri (örneğin sigara kullanımı, alkol tüketimi) modifiye edilebilir nitelikteyken; yaş, genetik yatkınlık gibi faktörler birey tarafından kontrol edilemez. (50)_Bununla birlikte, risk faktörlerinin çoğunun hastalığın doğrudan nedeni olup olmadığı kesin olarak belirlenememiştir (51). Risk faktörlerini belirlemek, hekimlere kanser görülme olasılığı yüksek bireyleri tanımlama ve tarama stratejilerini planlama açısından katkı sağlar (52).

Ailede kanser öyküsünün bulunduğu genç bireyler, genellikle daha yüksek risk altındadır(53). Örneğin, birinci derece akrabasında (anne ya da kız kardeş) meme kanseri öyküsü olan bir kadının, bu öyküye sahip olmayan kadınlara kıyasla meme kanserine yakalanma riski yaklaşık iki kat daha fazladır (54). Bu nedenle, ailesinde kanser öyküsü bulunan bireylerin daha erken yaşlarda ve daha sık aralıklarla tarama testlerine dahil edilmesi önerilmektedir (55). Buna ek olarak, genetik test değerlendirmeleri bu gruplarda klinik olarak düşünülebilecek bir stratejidir (56). Kanser gelişiminde rol oynayan risk faktörleri genel olarak dört ana başlık altında incelenmektedir: davranışsal, biyolojik, çevresel ve genetik faktörler.

2.2.3.1.Davranışsal

Risk

Faktörleri

Sigara kullanımı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, yetersiz fiziksel aktivite ve alkol tüketimi kansere yakalanma riskini artıran başlıca davranışsal faktörlerdir. Örneğin, sigaranın bırakılması veya düzenli egzersiz yapılması, bireylerin kansere yakalanma olasılığını önemli ölçüde azaltabilmektedir (49).

2.2.3.2. Biyolojik Risk Faktörleri

Yaş, cinsiyet ve ırk gibi bireyin doğuştan sahip olduğu özellikler de kanser gelişimi açısından risk oluşturmaktadır.

- **Cinsiyet:** Bazı kanser türleri cinsiyete özgüdür. Örneğin prostat kanseri yalnızca erkeklerde görülürken, meme kanseri her iki cinsten de izlenebilmekte, ancak kadınlarda daha yüksek bir sıklık göstermektedir (57).
- **Yaş:** Kanser sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir; özellikle 50 yaşın üzerindeki bireylerde risk belirgin derecede yükselmektedir.
- **İrk:** Bazı kanser tipleri belirli etnik gruplarda daha sık gözlenmektedir. Örneğin, Afrika kökenli Amerikalı erkeklerde prostat kanseri insidansı daha yüksektir (58).
- **Cilt tipi:** Açık tenli bireylerde ultraviyole (UV) ışınlarına duyarlılık nedeniyle cilt kanseri daha sık görülmektedir.

2.2.3.3 Çevresel Risk Faktörleri

Bireyin yaşadığı veya çalıştığı çevrede maruz kaldığı faktörler kanser gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Asbest, radon, hava kirliliği, pasif sigara dumanı ve ultraviyole radyasyon maruziyeti çevresel risk faktörleri arasında yer almaktadır. Ayrıca diyet de önemli bir çevresel etkidir; bazı gıdaların tüketimi kanser riskini artırabilirken, bazı besinler koruyucu etki gösterebilmektedir (52).

2.2.3.4. Genetik Risk Faktörleri

Kalıtımsal genetik mutasyonlar kanser riskini artıran önemli etkenlerden biridir. Aile bireylerinden birinde genç yaşta kanser tanısı konulmuş olması, üç veya daha fazla kuşakta aynı tip kanser öyküsünün bulunması, ebeveynlerden birinde veya birden fazla kişide birden fazla kanser türü gelişmiş olması genetik yatkınlığı düşündürmektedir. Bu tür durumlarda kalıtsal kanser sendromlarından şüphelenilmekte ve genetik tarama testleri önerilmektedir (56).

2.2.4 Kanser Taramalarının Önemi ve Kanserden Korunma

Kanser, günümüzün önemli halk sağlığı sorunlarından biri olup, önemini korumaya devam etmektedir. Ölüme yol açan hastalıklar arasında, kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sırada yer alan kanser; yüksek mortalitesinin yanı sıra bıraktığı sakatlıklar ve tedavi

maliyetlerinin büyüklüğü nedeniyle iş gücü kaybına ve ülke ekonomisinde ciddi olumsuz etkilere yol açmaktadır (59).

Erken tanı ile tedavi edilebilen birçok kanser türü, geç teşhis edildiğinde her yıl binlerce kişinin yaşamını kaybetmesine yol açmaktadır. Bu nedenle kanser, ertelemeye değil, erken teşhis ile kontrol altına alınabilir. Günümüz yaşam koşullarında kanserin hem önlenabilir hem de önlenemez nedenleri bulunmaktadır. Önlenabilir veya kontrol edilebilir risk faktörleri arasında sigara ve alkol kullanımı, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, obezite, fiziksel hareketsizlik ve çevresel etmenler yer alırken; genetik yatkınlık ve ailede kanser öyküsü gibi faktörler önlenemez nedenler arasında değerlendirilmektedir. Bu bağlamda, kanser taramaları hayati bir öneme sahiptir. (60).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Kanser Kontrol Programı kapsamında, kanserden korunma ve erken teşhis amacıyla iki düzeyde koruma stratejisi tanımlanmaktadır: birincil koruma ve ikincil koruma. Birincil koruma, kanser gelişimine katkıda bulunan değiştirilebilir risk faktörlerinin ortadan kaldırılması veya bu faktörlerin etkilerinin azaltılması yoluyla hastalığın önlenmesini hedefler. Bu dönemde kanserle ilişkili hücresel değişiklikler veya klinik bulgular henüz ortaya çıkmamıştır; uygun önlemler ile kanser oluşumu engellenebilir. Birincil koruma yöntemleri arasında yaşam tarzı değişiklikleri, aşılama programları, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan korunma ve fiziksel aktivite gibi uygulamalar yer almaktadır.

İkincil koruma ise kanser hücresel düzeyde oluşmuş olmasına rağmen klinik bulguların henüz belirginleşmediği erken evrelerde tanı koymayı amaçlamaktadır. Bu bağlamda, ikincil koruma kapsamında uygulanan tarama testleri, hastalığın henüz ortaya çıkmadığı, ancak risk grubunda bulunan sağlıklı bireylere uygulanır. Tarama testleri, tanı koymak yerine, olası şüpheli vakaların tespit edilmesini ve bu bireylerin ileri tetkik ve tanı için üst basamak sağlık kuruluşlarına yönlendirilmesini sağlar. Bu testlerin, uygulanabilirliği kolay, maliyeti düşük ve toplum tarafından kabul edilebilir özellikte olması önemlidir (61).

2.2.5. Dünya’da Kanser Tarama Programları

Kanser tarama programlarının kapsamı ve uygulama biçimleri ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Ortalama risk grubundaki bireyler için, Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) belirli durumlarda

kanser taramalarını önermektedir; bunlar arasında meme kanseri, rahim ağzı kanseri ve kolon kanseri yer almaktadır. Yapılan çalışmalar, bu kanser türlerinin taranmasının sağladığı faydaların, olası risk ve yan etkilerden çok daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır (62).

Endometrial kanser ve akciğer kanseri için de yüksek riskli gruplara tarama önerilmektedir. Prostat kanseri için tarama ise gerekli bilgilendirmeler yapıldıktan sonra kişinin isteğine bağlanmıştır (63).

Avrupa’da meme, serviks ve kolorektal kanser taramaları risk gruplarına standart olarak uygulanmakta olup, Akciğer, prostat ve mide kanserleri için yüksek riskli gruplara tarama için çalışmalar devam etmektedir (64).

2.2.6. Türkiye’de Kanser Tarama Programları

Ülkemizde de Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen üç kanser türü için tarama programları uygulanmaktadır. Ulusal toplum tabanlı kanser taramaları, Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezleri (KETEM) ve Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) aracılığıyla yürütülmektedir. Sağlık Bakanlığı Ulusal Kanser Kontrol Programı kapsamında, kadınlarda meme ve rahim ağzı kanseri; hem kadınlarda hem erkeklerde ise kalın bağırsak kanseri taramaları gerçekleştirilmektedir. Meme, serviks ve kolorektal kanserler için Ulusal Kanser Tarama Standartları 2007 yılında, Ulusal Kanser Kontrol Programı ise 2009 yılında yayımlanmıştır. Programa göre; meme kanserinin erken tanısı için 40–69 yaş arası kadınlara iki yılda bir mamografi uygulanması, rahim ağzı kanserinin erken tanısı için 30–65 yaş aralığındaki kadınlara beş yılda bir smear testi ve HPV-DNA testi yapılması gerekmektedir. Kalın bağırsak kanseri taraması ise 50–70 yaş aralığındaki kadın ve erkeklerde iki yılda bir gaitada gizli kan testi ve 10 yılda bir kolonoskopi ile yürütülmektedir (65).

2.2.7 Terminal Dönem Kanser Hastalarında En Sık Görülen Semptomlar

Nüfusun artışı ve yaşlanma ile birlikte, kanserle ilişkili veya ilişkili olmayan çoklu semptomları olan hasta sayısının artması öngörülmektedir. Bu durum, semptom yönetiminin daha rutin ve bütüncül bir yaklaşım çerçevesinde ele alınması gerekliliğini güçlendirmektedir(66).

Kanser hastalarının çoğu, kanser türüne, evresine, tedavilere ve eşlik eden hastalıklara göre değişen yaygınlık ve şiddette semptomlar yaşar. (67)

Hastalar sıklıkla aynı anda birden fazla semptom ile karşı karşıya kalmaktadır. Grond ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kanser ağrısı kliniğine sevk edilen hastaların %94'ünün ek semptomlar yaşadığı ve %15'inin en az beş farklı semptom bildirdiği tespit edilmiştir (68).

Semptomlar kanserin kendisinden, kanserin doğrudan veya dolaylı sonuçlarından, tedavinin erken veya geç yan etkilerinden ve/veya eşlik eden hastalıklardan kaynaklanabilir (69). Son iki neden, tedaviler ilerledikçe ve nüfus yaşlandıkça giderek daha yaygın hale gelmektedir(70).

İleri evre kanserli hastalar, hastalık süreci boyunca ve özellikle yaşam sonuna yaklaştığında belirgin biçimde artan çeşitli semptomlar deneyimlemektedir. Bu semptomların yetersiz yönetilmesi; hastaların günlük işlevselliğini, yaşam kalitesini, kanser tedavilerine uyumunu ve sağlık hizmeti kullanımını olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle kanser bakımında görev alan tüm klinisyenlerin semptom değerlendirme ve kontrolünde yeterli bilgi ve beceriye sahip olması büyük önem taşımaktadır. Birden fazla, karmaşık ya da tedaviye dirençli semptomları olan hastalar ise, uzman palyatif bakım ekipleri gibi ek destek hizmetlerinden önemli ölçüde yarar sağlayabilmektedir (71,72).

Mevcut ASCO kılavuzları da ileri evre kanser hastalarının hastalığın erken döneminden itibaren, aktif tedavi süreçleriyle paralel şekilde uzman palyatif bakım hizmeti almalarını önermektedir

2.2.7.1. Ağrı

Güncel literatürde en kabul gören ağrı tanımı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (International Association for the Study of Pain, IASP) tarafından formüle edilmiştir. IASP'ye göre ağrı, "gerçekleşmiş ya da potansiyel doku hasarı ile ilişkili olan veya bu hasar bağlamında nitelendirilebilen, istenmeyen duysal ve duygusal (emosyonel) bir deneyimdir." Bu tanım, ağrının sadece fizyolojik bir tepki değil, aynı zamanda öznel ve psikolojik bileşenleri olan karmaşık bir fenomen olduğunu vurgulamaktadır (73).

Literatürdeki çalışmalar, kanser hastalarında ağrı prevalansının hastalığın evresine ve tedavi sürecine göre önemli ölçüde değiştiğini ortaya koymaktadır. Mevcut verilere göre, hastaların yaklaşık %25'inde tanı anında ağrı deneyimi rapor edilirken, aktif anti-kanser tedavi sürecinde bu oran %33'e yükselmektedir. Özellikle hastalığın ileri evrelerinde olan kanser hastalarının %75'ten fazlasının ciddi ağrı yaşadığı belirtilmektedir. Bu bulgular, ağrı yönetiminin kanser tedavisinin her aşamasında kritik bir bileşen olduğunu göstermektedir (74).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), kanser ağrısının etkili bir şekilde giderilmesi gerektiğine dair net rehberler ve öneriler sunmasına rağmen, bu alandaki küresel uygulama sorunları devam etmektedir. Veriler, gelişmiş ülkelerde dahi kanser ağrısının kontrol altına alınma oranının yalnızca %50 düzeyinde kaldığını göstermektedir. Bu oran, gelişmekte olan ülkelerde ise ciddi bir düşüşle %10 seviyelerine gerilemektedir. Bu durum, DSÖ kılavuzlarının yaygınlığına rağmen, kanser hastalarının yeterli düzeyde ağrı yönetimine erişiminde coğrafi ve ekonomik eşitsizliklerin varlığını güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır (75).

Hastalığın geç teşhisi ve opioid erişimindeki büyük engeller nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde ağrı yaygınlığı yüksektir (76). DSÖ, dünya nüfusunun %80'inden fazlasının orta ila şiddetli ağrı nedeniyle yetersiz tedavi gördüğünü tahmin etmektedir (77).

2.2.7.1.1. Ağrının Sınıflandırılması

Kanser ağrı sendromları, ağrının süresine (akut ya da kronik), altta yatan fizyopatolojik mekanizmaya (nosiseptif veya nöropatik), ve tümör ile ilişkisine göre kategorize edilmektedir. Malignite dışı kronik ağrı hastalarının aksine, kanser hastalarında ağrı etiyolojisinin birincil olarak organik (fiziksel) nedenlere dayandığı kabul edilmektedir. Bununla birlikte, psikolojik faktörlerin de kanser ağrısının algılanması ve şiddeti üzerinde belirgin bir katkısı olduğu unutulmamalıdır. (75)

Grond ve arkadaşlarının 2266 kanser hastası üzerinde yürüttüğü prospektif kohort çalışması, kronik kanser ağrısının etiyolojisini dört ana kategoride toplamıştır (78):

1. **Tümöre Bağlı Nedenler (%85):** Tümörün kendisinin ağrıya duyarlı anatomik yapıları doğrudan infiltrate etmesi veya kompresyona (bası altına) alması.
2. **Tümör Tedavisine Bağlı Nedenler (%17):** Kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi gibi uygulanan anti-kanser tedavilerinin komplikasyonları sonucu gelişen ağrılar.

3. **Tümör Hastalığı ile İlişkili Nedenler (%9):** Postherpetik nevralji, konstipasyon veya dekübit ülserleri gibi kanser hastalığının dolaylı sonuçları olarak ortaya çıkan durumlar.
4. **Tümör Dışı Nedenler (%9):** Migren veya diyabetik nöropati gibi kanser hastalığından bağımsız komorbid durumlara ait ağrılar.

Bu araştırmanın sonuçları, en yaygın ağrı nedeninin tümörün doğrudan etkisine (infiltrasyon/kompresyon) bağlı olduğunu açıkça göstermektedir. Bununla birlikte, kanser ağrısının etiyojisi çoğunlukla tek bir faktöre dayanmamaktadır. Çalışma bulgularına göre, hastaların yalnızca %30'unda tek bir etiyojistik faktör saptanırken, %39'unda iki, %31'inde ise üç veya daha fazla etiyojistik faktörün eş zamanlı olarak bulunduğu belirlenmiştir. Bu veriler, kanser ağrısı yönetiminin multietiyolojik yapıyı dikkate alan kapsamlı bir yaklaşım gerektirdiğini vurgulamaktadır.

2.2.7.1.2. Kanser Ağrısının Değerlendirilmesi

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) ve Amerikan Ağrı Derneği (APS) gibi yetkili kuruluşlar tarafından yayımlanan klinik uygulama kılavuzları, kanser ağrısının yönetiminde kapsamlı değerlendirmenin temel bir uygulama olduğunu vurgulamaktadır.

Ağrı Değerlendirme Bileşenleri; Ağrının başlangıç ve devam eden değerlendirmesi, öncelikle ağrı yoğunluğunun belirlenmesini gerektirir. Bu amaçla genellikle 0 (ağrı yok) ile 10 (hayal edilebilecek en kötü ağrı) arasında değişen bir Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS) kullanılmaktadır.

Yoğunluğun yanı sıra, değerlendirme sürecinde dikkate alınması gereken diğer kritik faktörler şunlardır:

- Ağrının nitelikleri (örn. yanma, batma, sızlama).
- Ağrının başlangıç şekli ve süresi.
- Ağrıyı artıran veya hafifleten eylemler (tetikleyiciler ve rahatlatıcılar).

Psikososyal Faktörlerin Değerlendirilmesi;

Dikkatli hasta görüşmeleri, hastanın ağrıya bağlı sıkıntı derecesinin yanı sıra, psikolojik veya sosyal faktörlerin ağrı deneyimine olan katkısını da araştırmalıdır. Sıkıntı düzeyi de benzer şekilde 0 ile 10 arasında bir ölçek kullanılarak ölçülebilir ve bu yöntemin geçerli bir klinik ölçüt olduğu kanıtlanmıştır. Kapsamlı bir değerlendirme, tedavi planının özelleştirilmesi için kritik öneme sahiptir (79).

Ağrı deneyimi, bireylerin acı çekme (suffering) kavramı ile güçlü bir korelasyon göstermektedir. Bu bağlamda, dini inançlar ve kültürel etkileşimler gibi benzersiz hasta özelliklerinin ağrının ifade edilme biçimi ve tedaviye yaklaşımı üzerindeki etkilerini anlamak büyük önem taşımaktadır. Hastanın öznel deneyimini derinlemesine kavramak, etkili ve hastanın değerlerine saygılı bir ağrı yönetimi stratejisinin geliştirilmesi için kritik bir gerekliliktir (80).

Klinik pratikte, ağrı yoğunluğunu değerlendirmeye yönelik basit ölçeklerden, daha kapsamlı ölçüm araçlarına kadar geniş bir yelpaze mevcuttur. Ek olarak, nöropatik ağrıya özgü değerlendirme araçları geliştirilmiştir. Ayrıca, sözel iletişim kuramayan veya bilişsel bozukluğu bulunan bireylerin ağrı deneyimini değerlendirebilmek amacıyla hasta davranışlarını gözlemlemeye odaklanan spesifik araçlar da kullanıma sunulmuştur. Bu çeşitlilik, farklı hasta popülasyonlarında ve farklı ağrı türlerinde uygun ve güvenilir bir değerlendirme yapılmasını sağlamaktadır (81).

Kanser ağrısının değerlendirilmesi, her ne kadar hastanın ağrı yoğunluğunu derecelendirmesiyle (örneğin Sayısal Derecelendirme Ölçeği kullanılarak) başlasa da, yalnızca bu fizyolojik boyuttan ibaret değildir. Bu süreç, sıklıkla hastanın deneyimlediği karmaşık duygusal durumları, korkuları, ailevi sıkıntıları, ağrı tedavisine ilişkin yanlış inanışları ve acının öznel ifadesini içeren çok boyutlu bir yapıyı kapsar. Dolayısıyla, etkili bir yönetim için sadece duygusal bilgilerin değil, aynı zamanda psikososyal ve varoluşsal bileşenlerin de detaylıca ele alınması gereklidir (82).

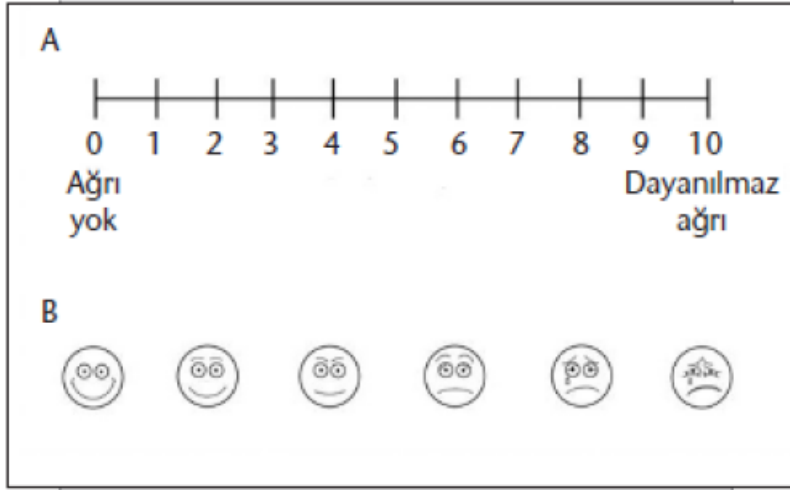
Kanser ağrısı yönetiminin temelini, ağrının özelliklerinin eksiksiz bir şekilde tanımlanması oluşturur. Bu amaçla, ayrıntılı bir anamnez alınarak primer hastalık ve ağrının tüm detayları sistematik olarak öğrenilmelidir. Değerlendirme, kanserin primer odağı, evresi, metastaz varlığı, uygulanmış ya da planlanmış antikanser tedavileri ve ağrı dışındaki diğer semptomların sorgulanmasını kapsamalıdır. Kanser hastalarında akut ve kronik ağrı türlerinin birlikte bulunabileceği dikkate alınarak, ağrının başlangıç zamanı, anatomik lokalizasyonu, tipi

(karakteri), süresi, sıklığı, gün içerisindeki paterni ve şiddeti detaylıca değerlendirilmelidir. Ayrıca, ağrıyı etkileyen faktörlerin belirlenmesi ve hastanın daha önce kullandığı analjezik ajanların saptanması da kritik öneme sahiptir. Tanı sürecini tamamlamak için, hastanın tüm sistem muayenesi eksiksiz yapılmalı ve organik etiyolojiyi desteklemek amacıyla gerektiğinde laboratuvar ve radyolojik tetkikler (görüntüleme yöntemleri) istenmelidir. Bu kapsamlı yaklaşım, uygun tedavi stratejisinin oluşturulması için zaruridir (83).

Ağrı, doğası gereği karmaşık ve sübjektif bir deneyim olup, emosyonel faktörlerden önemli ölçüde etkilenebilir. Bu nedenle, ağrı şiddetini objektif bir şekilde belirleyebilmek amacıyla çeşitli standardize ölçüm araçları kullanılmaktadır. Bu araçlar arasında Görsel Analog Skala (VAS), Sayısal Derecelendirme Ölçeği (NRS), Kısa Ağrı Envanteri (BPI) veya McGill Ağrı Anketi (MPQ) gibi ölçekler yer almaktadır. Bu ölçeklerin kullanımı, sübjektif olan ağrı algısını nicel veriye dönüştürerek, uygun ve etkili ağrı kontrol yöntemlerinin seçilmesini ve uygulanmasını sağlamaktadır (84). Ağrı en kısa sürede hızlı müdahale ile hafifletilmelidir (85).

Ağrı yönetiminde temel hedef, hasta için en uygun tedavi modalitesini seçmektir. Tedaviye parenteral yolla başlanmış olsa dahi, hastanın konforunu ve uyumunu artırmak amacıyla, mümkün olan en kısa sürede oral veya transdermal gibi daha az invaziv uygulama yöntemlerine geçiş yapılmalıdır (84).

Tedavi planı oluşturulduktan sonra, hastanın durumu düzenli aralıklarla sorgulanmalı ve titizlikle izlenmelidir. Bu izlem sürecinde dinamik ayarlamalar esastır: analjezi yetersiz kaldığında doz artırılmalı, ilaç gereksinimi azaldığında doz azaltılmalı, yan etki geliştiğinde ise ilaç değişikliği yapılmalı veya yan etki yönetimi sağlanmalıdır. Bu sürekli değerlendirme ve ayarlama süreci, hasta için optimal ağrı kontrolünün sağlanması açısından kritik öneme sahiptir (84).



Şekil 7. Visüel Analog Skala (VAS)

2.2.7.1.3. Kanser Ağrısında Tedavi İlkeleri

Farmakolojik tedaviler, kanser ağrısı yönetim stratejisinin temelini oluşturmaktadır. Bu tedaviler; non-opioid analjezikler, opioidler ve adjuvan analjezikler gibi ilaç gruplarının yanı sıra, spesifik anti-kanser tedavilerini (radyoterapi, kemoterapi vb.) de kapsamaktadır.

Tedavide belirlenen temel hedefler şunlardır:

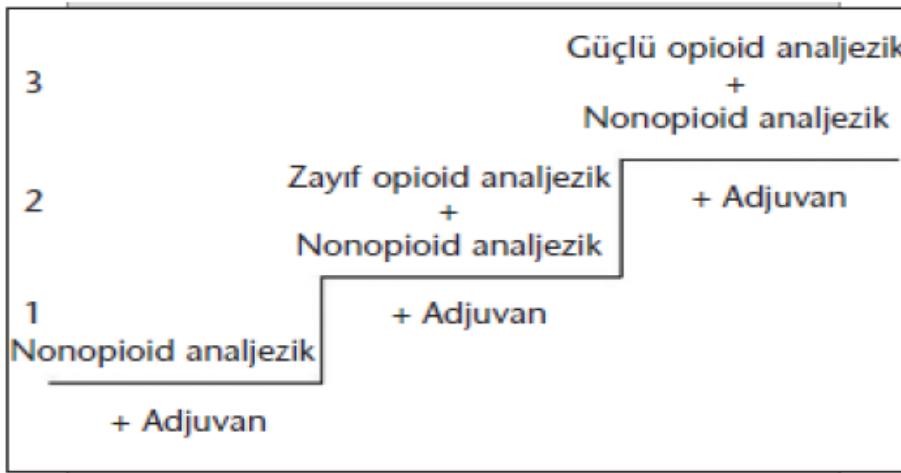
1. İstirahatte ve aktivite sırasında ağrısızlığın sağlanması.
2. Ağrı nedeniyle uyku bölünmesinin önlenmesi.
3. Hastanın yaşam kalitesinin maksimize edilmesi.
4. Tüm bu hedeflere en düşük yan etki profili ile ulaşılması.

Etkili farmakolojik yaklaşım, bu hedeflere ulaşarak hastanın fonksiyonel durumunu ve genel iyilik halini önemli ölçüde iyileştirmeyi amaçlar. (77,86)

Kanser ağrısı yönetiminde optimal kontrolün sağlanması için hasta eğitimi ve aktif katılımı teşvik edilmelidir. Farmakolojik tedavilerin planlanmasında temel yaklaşım, ağrının başlangıcını önlemek amacıyla ilaçların yarı ömürleri, biyoyararlanımları ve etki süreleri dikkate alınarak 'saat başı' (düzenli aralıklarla) uygulanmasıdır; bu nedenle kronik ağrı tedavisinde analjezikler düzenli olarak reçetelenmeli ve 'gerektiğinde' kullanımından kaçınılmalıdır. Tedavi yönteminin hasta ve ailesi tarafından yönetilebilirliğinin kolay olması

(özellikle evde bakım koşullarında) önemlidir; bu gereksinimi karşılaması ve genellikle iyi tolere edilmesi nedeniyle oral uygulama yolu, ilk ve tercih edilen yol olarak savunulmalıdır. Ayrıca, opioid analjezikler için standardize bir doz bulunmamaktadır; doğru doz, hastanın sıkıntısını etkili bir şekilde giderebilen, bireyselleştirilmiş doz olarak kabul edilir (86)

Kanser ağrısı yönetiminde yaygın olarak kabul gören temel farmakolojik yaklaşım, ağrının şiddetine göre üç basamaktan oluşan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Analjezik Merdiveni'dir. Bu basamaklar aşağıdaki şekilde ilerler(86):



Şekil 8. Dünya Sağlık Örgütü Analjezik Merdiveni

1. **Birinci Basamak:** Hafif ağrı için, temel tedavi **non-opioid analjezikler** (örneğin parasetamol, aspirin) ile başlatılır ve gerektiğinde **adjuvan analjezikler** eklenir.
2. **İkinci Basamak:** Non-opioidlerle ve adjuvan ilaçlarla kontrol altına alınamayan **orta şiddetteki ağrı** durumunda, mevcut tedavi rejimine **zayıf opioidler** (örneğin kodein, tramadol) dahil edilir.
3. **Üçüncü Basamak:** Zayıf opioidler ile dahi kontrol altına alınamayan **şiddetli ağrının** tedavisinde, tedavi güçlü **opioidlere** (örneğin morfin, fentanil) yükseltilir.

Bu modelde, adjuvan ilaçlar sistemin her basamağında yardımcı tedavi olarak ve analjezik ihtiyacını azaltmak amacıyla kullanılabilir. Tedavi stratejisinde önemli bir ilke, bir ajanın ağrıyı azaltmada başarısız olması durumunda, aynı analjezik potansiyele sahip başka bir ilaca geçmek yerine, doğrudan bir sonraki basamağın daha güçlü analjeziğine geçiş yapılması gerekliliğidir.

DSÖ analjezik merdiven basamağı	NRS'deki puan ^A	Tercih edilen ağrı kesiciler
1 (hafif ağrı)	<3/10	Parasetamol veya NSAID'ler
2 (hafif ila orta şiddette ağrı)	10 üzerinden 3-6	Zayıf opioidler ± parasetamol veya NSAID'ler
3 (orta ila şiddetli ağrı)	>10 üzerinden 6	Güçlü opioidler ± parasetamol NSAID'ler

Tablo 5. Ağrının kategorilendirilmesi ve uygun analjezi

Ağrının yoğunluğu sıklıkla hafif, orta ve şiddetli olarak bildirilmekte ve NRS'de sırasıyla ≤ 4 , 5 ila 6 ve ≥ 7 olarak puanlanmaktadır (87). Opioid analjezikler, parasetamol gibi opioid olmayan ilaçlarla veya steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlarla (NSAID'ler) ve yardımcı ilaçlarla birleştirilebilir. Ağrı kesici tedavisi, ağrının şiddetine uygun olarak DSÖ ağrı kesici basamaklarında belirtilen ilaçlarla başlamalıdır.

Madde	Yaygın olarak bulunan formlar ve güçler	Başlangıç süresi (dk)	Dikkat	Maksimum günlük doz
Asetaminofen (parasetamol)	Tabletler, fitiller 500–1000 mg	15–30	Hepatotoksitesi	4 x 1000 mg
Asetilsalisilik asit	Tabletler 500–1000 mg	15–30	GI toksisitesi, alerji, trombosit inhibisyonu	3 x 1000 mg
İbuprofen	Tabletler 200–400–600 mg; tabletler 800 mg modifiye salımlı; topikal jeller	15–30; 120+	GI ve böbrek toksisitesi	4 x 600 mg; 3x 800 mg modifiye salım
Ketoprofen	Tabletler 25–75 mg; tabletler 100–150–200 mg modifiye salım	30+	GI ve böbrek toksisitesi	4 x 75 mg; 2 x 200 mg

Diklofenak	Tabletler 25–50–75 mg; tabletler 100 mg modifiye salım	30–120	GI ve böbrek toksisitesi	4 x 50 mg; 2 x 100 mg
Mefenamik asit	Kapsüller 250–500 mg	30+	GI ve böbrek toksisitesi	4 x 500 mg
Naproksen	Tabletler 250–375–500 mg	30+	GI ve böbrek toksisitesi	2 x 500 mg

Tablo 6. Hafif ağrı için seçilmiş opioid olmayan analjezikler (WHO adım I)

Tek doz çalışmalardan elde edilen kanıtlar, Non-Steroid Anti-Enflamatuar İlaçların (NSAID) kanser ağrısını gidermede plaseboya göre istatistiksel olarak daha üstün olduğunu göstermektedir. Ancak, mevcut literatürde, bir NSAID ajanın diğerine göre daha yüksek güvenlik veya etkinlik profiline sahip olduğuna dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Dolayısıyla, seçim genellikle hasta toleransı ve spesifik klinik durumlara göre yapılmaktadır(88).

Parasetamol ve Non-Steroid Anti-Enflamatuar İlaçlar (NSAID), Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) analjezik merdiveninin herhangi bir basamağında kanser ağrısı tedavisinin bir bileşeni olarak evrensel kabul görmektedir. Bununla birlikte, NSAID'lerin veya siklooksijenaz-2 (COX-2) seçici inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı, potansiyel ciddi toksisite riskleri nedeniyle dikkatli bir izlem gerektirir. Bu riskler arasında gastrointestinal kanama, trombosit disfonksiyonu ve böbrek yetmezliği gibi ciddi yan etkiler bulunmaktadır. Bu nedenle, hastaların periyodik olarak değerlendirilmesi ve yan etki profillerinin yakından takip edilmesi gereklidir (89).

Madde	Yaygın olarak bulunan formlar ve güçler	Oral morfinle karşılaştırıldığında göreceli etkinlik	Etkililik süresi (saat)	Maksimum günlük doz	Ön tedavi olmaksızın başlangıç dozu
Dihidrokodein	Değiştirilmiş salımlı tabletler 60–90–120 mg	0,17	12	240 mg	60–120 mg
Kodein	Tablet 15–30–60 mg		4–6	360 mg	15–60 mg
Tramadol	100 düşer mg/ml; kapsül 50 mg	0,1–0,2	2–4	400 mg	50–100 mg
	Değiştirilmiş salımlı tabletler 100–150–200 mg	0,1–0,2	12	400 mg	50–100 mg

Tablo 7. Hafif ve orta şiddetteki ağrı için seçilmiş opioidlerin karşılaştırılması (WHO adım II)

Madde	Rota	Oral morfinle karşılaştırıldığında göreceli etkinlik ^A	Maksimum günlük doz	Ön tedavi olmaksızın başlangıç dozu
Morfin sülfat	Ağızdan	1	Üst sınır yok ^B	20–40 mg
Morfin	iv	3	Üst sınır yok ^B	5–10 mg
Oksikodon	Ağızdan	1,5–2	Üst sınır yok ^B	20 mg
Hidromorfon	Ağızdan	7,5	Üst sınır yok ^B	8 mg
Fentanil transdermal	TTS	+ 4 ^C	Üst sınır yok ^B	12 µg/saat ^D

Tablo 8. Orta ila şiddetli ağrı için seçilmiş opioidlerin karşılaştırılması (WHO adım III) (90)

Oral yolla uygulanan morfinin etkinliği ile parenteral (damar içi veya deri altı) yolla uygulanan morfinin etkinliği karşılaştırıldığında, parenteral doz kabaca eşdeğer analjezik etki için oral dozun üçte biri kadardır. Bu nedenle, bir hastanın tedavisinde oral morfenden parenteral morfine geçiş yapılırken, yaklaşık olarak eşdeğer analjezik etkiyi sağlamak amacıyla oral doz üç kat azaltılarak yeni parenteral doza başlanmalıdır. Ancak bu başlangıç Orta ve şiddetli kanser ağrısının tedavisinde ilk tercih edilen opioid ajan genellikle oral morfindir. Bununla birlikte,

oral uygulama yolu uzun vadede tercih edilmesine rağmen, özellikle şiddetli ağrısı olan ve acil semptomatik rahatlamaya gereksinim duyan hastalar, başlangıçta parenteral opioidler (subkutan veya intravenöz yolla) ile tedavi edilmeli ve hızla titre edilmelidir. Bu yaklaşım, ağrının hızlı ve etkili bir şekilde kontrol altına alınmasını dozu, hastanın bireysel yanıtına göre titre edilerek (yukarı veya aşağı yönde) ayarlanma gereksinimi taşıyabilir (91).

Oral morfine etkin alternatifler olarak hem hızlı salımlı hem de modifiye salımlı formülasyonlarda hidromorfon veya oksikodon kullanılabilir. Transdermal fentanil ve transdermal buprenorfin gibi formülasyonlar ise genellikle opioid gereksinimleri stabil olan hastalar için saklanmalıdır. Bu transdermal seçenekler, sıklıkla yutma güçlüğü (disfaji) çeken, morfine karşı düşük toleransı olan veya tedaviye düşük uyum gösteren hastalar için tercih edilen uygulama yollarıdır. Metadon güçlü ve geçerli bir alternatif teşkil etmekle birlikte, plazma yarı ömrü ve etki süresindeki bireyler arası belirgin farklılıklar nedeniyle, kullanımı sadece bu konuda deneyim ve uzmanlığa sahip hekimler tarafından başlatılması gereken bir ajan olarak kabul edilmektedir. Güçlü opioidler, tedavi etkinliğini artırmak amacıyla, opioid olmayan bir analjeziğin sürekli kullanımıyla kombine edilebilir (90).

Nöropatik ağrısının tedavisi

Tümör invazyonu, paraneoplastik sendromlar veya tedaviye bağlı polinöropatiler gibi nedenlerden kaynaklanan nöropatik ağrı, tek başına opioid analjeziklerle yeterli düzeyde kontrol edilemeyebilir. Bu nedenle, nöropatik ağrısı olan kanser hastalarında, opioid ve opioid olmayan analjezikler ile birlikte adjuvan ajanlar kullanılmalıdır. Bu adjuvan ajanlar arasında trisiklik antidepressanlar ve antikonvülzan ilaçlar öncelikli yer tutar.

Tedavinin etkinliği ve hastanın ilacı tolere edebilirliği (yan etki profili) zaman içinde dikkatle izlenmelidir. Eğer ağrıya sinir kompresyonu (sıkışması) neden oluyorsa, steroidlerin tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Ayrıca, yetişkin hastalarda, intravenöz lidokain ve oral formu olan

meksiletinin, nöropatik ağrıyı azaltmada plaseboda daha etkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır ve bu ajanlar seçilmiş hasta gruplarında ağrı giderimi sağlayabilir (92).

Fluoksetin	Tabletler 20	Antidepresif	+	20–80
Duloksetin	Tabletler 30–60	Antidepresif	+	60–120
Karbamazepin	Tabletler 200–400	Antiepileptik	+	400–1600
Gabapentin	Tabletler 200–300–400–800	Antiepileptik	++	900–3600
Pregabalin	Tabletler 25–50–75–100–150–200–300 mg	Antiepileptik	+	150–600
Haloperidol	Damlalar, tabletler, flakonlar	Nöroleptik	+	3–20
Klorpromazin	Damlalar, tabletler, fitiller, flakonlar	Nöroleptik	+	25–200

Tablo 9. Nöropatik ağrı için seçilmiş adjuvan ilaçlar

2.2.7.2. Nefes Darlığı

Nefes darlığı, hastalık ilerledikçe giderek daha yaygın hale gelen sık görülen bir semptomdur. Yaşam beklentisinin kısılmasıyla ilişkilidir ve sıklıkla acil hastane hizmetlerinin kullanımına yol açar (93, 94).

İleri evre kanser hastalarında dispne, ağrıdan sonra en sık bildirilen ikinci semptom olup prevalansın kanser tipine göre %20–80 arasında değiştiği gösterilmiştir (95). Akciğer kanseri, mezotelyoma, meme kanseri, pankreas ve üst gastrointestinal sistem kanserlerinde daha yüksek oranlar bildirilmiştir. Dispnenin ortaya çıkmasında birçok mekanizma rol oynar: Tümörün akciğer parankimini veya hava yollarını tutması, Plevral efüzyon, Anemi, Kaşeksi ve kas güçsüzlüğü, Tedaviye bağlı pulmoner toksisiteler, Anksiyete, Metastatik yayılıma bağlı genel hipoksinin birlikte rol aldığı multifaktöriyel bir patofizyoloji tanımlanmaktadır (96).

Çeşitli çalışmalarda ileri evre kanserde dispnenin kötü prognozla bağımsız olarak ilişkili olduğu ve yaşam süresini öngörmede önemli bir belirteç olabileceği belirtilmektedir (97).

Tedavide opioidler, non-farmakolojik yöntemler (nefes egzersizleri, fan terapisi, pozisyonlama), anksiyete yönetimi ve gerekirse oksijen uygulaması önerilmektedir. Palyatif bakım kılavuzları dispnenin yoğun ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımla yönetilmesi gerektiğini vurgulamaktadır (97)

2.2.7.3. Bulantı ve Kusma

Mide bulantısı, kusma veya öğürme isteği ve/veya kusma olarak tanımlanan hoş olmayan öznel bir duygu olup, kanser hastalarının %68'ine kadarında hastalıklarının bir döneminde görülmektedir; yaşamın son 6 haftasında ise mide bulantısı ve kusmanın görülme sıklığı %40 veya daha fazladır (98).

Antineoplastik ajanlara veya radyoterapiye bağlı bulantı ve kusma, ASCO antiemetik veya eşdeğer klinik uygulama kılavuzlarına göre öngörülmeli ve yönetilmelidir (99). İleri evre kanserli ve antineoplastik ajanlar veya radyoterapi ile ilişkili olmayan bulantı ve kusma şikayeti olan hastalarda antiemetiklerin kullanımına ilişkin çok daha az klinik çalışma kanıtı mevcuttur (100). Bunun yerine, antiemetik seçiminde etiyolojik veya mekanizma temelli bir yaklaşım yaygın olarak önerilmektedir (101).

İleri evre kanser popülasyonunda, bulantı ve kusmanın en yaygın altta yatan nedenleri elektrolit bozuklukları, ilaçlar (örneğin, opioidler, antidepresanlar, antibiyotikler); enfeksiyon ve bozulmuş mide pasajı, ayrıca gecikmiş gastrointestinal geçişin visceral ve serozal nedenleridir (bağırsak tıkanıklığı, mide kanaması, enterit, kabızlık) (102, 103). Hastanın bulantı ve kusmasının en olası altta yatan nedeni belirlendikten sonra, ilgili patofizyoloji ve reseptörlere göre uygun bir antiemetik seçilebilir.

2.2.7.4. Yorgunluk

Yorgunluk, “yorgunluktan bitkinliğe kadar tüm vücudu etkileyen, bireylerin normal kapasitelerinde işlev görme yeteneklerini engelleyen, sürekli devam eden bir genel durum yaratan öznel, hoş olmayan bir semptomdur.” (104).

Yorgunluğun şiddetli ve sürekli doğası, hastaları ve yakınlarını olumsuz etkiler (105). Son derece yaygındır ve ileri evre kanser hastalarının dörtte üçünü etkiler; bu durum, patogenezinde rol oynayan proinflatuar durumla ilişkili olabilir (106).

3.Edmonton Semptom Tanılama Ölçeği (ESAS)

Edmonton Semptom Değerlendirme Sistemi (ESAS), ilk olarak Eduardo Bruera ve çalışma arkadaşları tarafından 1991 yılında ileri evre kanser hastalarındaki semptom yükünü değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Ölçek; ağrı, yorgunluk, bulantı, üzüntü, anksiyete, uykusuzluk, iştahsızlık, genel iyilik hâli, nefes darlığı ve “diğer sorunlar” başlıkları olmak üzere toplam 10 semptomu kapsar. Hastalardan her bir semptomu 0–10 aralığında değerlendirmeleri istenir; bu aralıkta 0 semptomun bulunmadığını, 10 ise semptomun en yüksek şiddette algılandığını ifade eder. Form üzerinde ayrıca değerlendirme tarihi, saati ve ölçeği dolduran kişinin kimliğini belirten alanlar yer almaktadır. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 2006 yılında Eduardo Bruera’dan gerekli izinler alınarak Seda Kurt ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş; bu süreçte ayrıca cilt ve tırnak değişiklikleri, ağızda yara oluşumu ve el uyuşması gibi ek semptomlar ölçeğe dahil edilmiştir. (107).

Edmonton Belirti Değerlendirme Sistemi (ESAS), palyatif bakımda kullanılan ilk belirti değerlendirme sistemlerinden biridir ve o zamandan beri birçok grup tarafından doğrulanmış, 20'den fazla dile çevrilmiş ve dünya çapındaki birçok merkezde belirti değerlendirmesini desteklemek amacıyla hem klinik uygulamada hem de araştırmalarda benimsenmiştir (107).

400 kanser hastasını içeren prospektif bir çalışmada, Selby ve ark. 7'nin şiddetli ağrı, depresyon, anksiyete, uyuşukluk, iştah ve iyilik hali için optimal kesme noktası olduğunu, 8'in şiddetli yorgunluk için optimal kesme noktası olduğunu ve 6'nın dispne için optimal kesme noktası olduğunu bildirmiştir (108).

Özetle, ESAS puanları 0, 1-3, 4-6 ve 7-10, klinik uygulamada genellikle hiç yok, hafif, orta ve şiddetli olarak kabul edilir (109), ancak bireysel hastanın puanları nasıl yorumladığı konusunda önemli farklılıklar olabilir (110).

Edmonton Semptom Tanılama Ölçeği (ESTÖ)

Doldurulma Tarihi: _____ **Zaman:** _____

Durumunuzu en iyi ifade eden rakamı daire içine alınız:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Ağrı yok	Ağrı çok fazla
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Yorgun değilim	Aşırı yorgunum
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Bulantım yok	Bulantım çok fazla
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Üzüntülü değilim	Üzüntüm çok fazla
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Endişeli değilim	Endişem çok fazla
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Uykusuz değilim	Uykusuzluğum çok fazla
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	İştahsız değilim	İştahsızlığım çok fazla
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Kendimi çok iyi hissediyorum	Kendimi çok kötü hissediyorum
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Nefes darlığım yok	Nefes darlığım çok fazla

Şekil 9. Edmonton Semptom Tanılama Ölçeği (ESAS)

2.4.Kanser ve C-Reaktif Protein (CRP) İlişkisi

Kanser, tümör mikroçevresi ve sistemik dolaşımda kronik inflamasyon ile karakterize bir hastalık olup, bu süreç proinflamatuvar sitokinlerin sürekli aktivasyonu ile ilişkilidir. Özellikle interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 β (IL-1 β) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi sitokinler karaciğerde akut faz yanıtını uyararak C-reaktif protein (CRP) sentezinin artmasına neden olmaktadır (111,112).

Yükselmiş CRP düzeyleri kanserde yalnızca enfeksiyon veya doku hasarının bir göstergesi olmayıp, aynı zamanda tümör yükü, hastalık aktivitesi ve biyolojik agresiflik ile ilişkili sistemik inflamasyonun dolaylı bir biyobelirtici olarak kabul edilmektedir (113, 114).

Literatürde yüksek CRP düzeylerinin kısa sağkalım, artmış mortalite ve kötü prognoz ile anlamlı biçimde ilişkili olduğu ve bu ilişkinin özellikle pankreas, mide, akciğer ve kolorektal kanserlerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir (115, 116).

Bu bulgular doğrultusunda CRP, ileri evre kanser hastalarında sistemik inflamasyonun objektif bir göstergesi olmasının yanı sıra hastalık seyrinin ve prognozun değerlendirilmesinde klinik olarak anlamlı ve kolay erişilebilir bir parametre olarak kullanılmaktadır (111, 113).

2.5.Kanser ve Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) Arasındaki İlişki

Kanser, sistemik inflamasyon ile yakın ilişkili bir hastalık olup bu inflamatuvar süreç hematolojik ve biyokimyasal parametrelerde belirgin değişikliklere yol açmaktadır (111,117).

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), plazma proteinlerindeki değişikliklere duyarlı, non-spesifik bir inflamasyon belirteci olarak uzun yıllardır klinik pratikte kullanılmaktadır (118). Kanser hastalarında artmış sitokin salınımı, özellikle fibrinojen ve immünoglobulin düzeylerini yükselterek eritrosit agregasyonunu artırmakta ve ESH'nin yükselmesine neden olmaktadır (112).

ESH yüksekliği, malign hastalıklarda yalnızca inflamasyonun varlığını değil, aynı zamanda tümör yükü ve hastalık aktivitesini yansıtan dolaylı bir biyolojik gösterge olarak değerlendirilmektedir(116).

Çeşitli çalışmalarda yüksek ESH düzeylerinin solid tümörlerde ileri evre hastalık, metastaz varlığı ve kötü prognoz ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bildirilmiştir (119).

Özellikle lenfoma, multipl miyelom, renal hücreli karsinom, akciğer ve gastrointestinal sistem kanserlerinde ESH yüksekliğinin daha sık ve belirgin olduğu gösterilmiştir (120). Lenfoproliferatif malignitelerde ESH, hastalık aktivitesinin izlenmesinde ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde yardımcı bir parametre olarak kullanılmaktadır (121).

Solid tümörlerde ise ESH artışı, tümör kaynaklı inflamatuvar yanıtın ve doku yıkımının bir yansıması olarak değerlendirilmektedir (113).

Yüksek ESH düzeylerinin kısa sağkalım ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu, özellikle palyatif bakım hastalarında bu ilişkinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (119).

ESH'nin prognostik değeri, sistemik inflamasyonun kanser biyolojisindeki rolünü desteklemekte ve bu parametreyi kolay erişilebilir bir klinik gösterge haline getirmektedir(122). Bununla birlikte ESH'nin non-spesifik bir belirteç olması nedeniyle enfeksiyon, anemi ve diğer

inflamatuvar durumlarla birlikte değerlendirilmesi gerekliliği vurgulanmaktadır (123). Kanser hastalarında ESH'nin, CRP gibi diğer inflamatuvar belirteçlerle birlikte ele alınması, sistemik inflamasyonun daha bütüncül bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (113).

Bu bağlamda ESH, ileri evre kanser ve palyatif bakım hastalarında hastalık yükü, prognoz ve semptom şiddetinin biyolojik yansımalarını değerlendirmede klinik açıdan anlamlı bir parametre olarak kabul edilmektedir (122).

2.6.Kanser ve Kortizol Arasındaki İlişki

Kortizol, HHA aksının son ürünü olan başlıca glukokortikoid hormon olup inflamasyon, bağışıklık sistemi ve metabolik süreçler üzerinde güçlü düzenleyici etkilere sahiptir. Kanser hastalarında kortizol sekresyonunun niceliksel ve zamansal düzeninde değişiklikler ortaya çıkabilmektedir (124).

Kanser hastalarında kronik ağrı, psikolojik stres, fonksiyonel kayıplar ve hastalık yükü, HHA aksının sürekli uyarılmasına neden olmaktadır. Bu sürekli uyarılma sonucunda kortizol düzeylerinde artış veya fizyolojik diurnal ritimde bozulma meydana gelebilmektedir. Normal koşullarda kortizol sabah saatlerinde yüksek, gece saatlerinde düşük düzeylerde seyrederken, kanser hastalarında bu sirkadiyen düzenin düzleştiği bildirilmiştir (125).

Özellikle gece kortizol düzeylerinin artması, stres yanıtının kronikleştiğini düşündüren önemli bir biyolojik bulgu olarak değerlendirilmektedir. Bu durum, kanserin yalnızca lokal değil, sistemik bir stres durumu yarattığını ortaya koymaktadır. Kortizolün uzun süreli yüksek düzeylerde seyretmesi, hücresel bağışıklık yanıtının baskılanmasına yol açabilmektedir. Bu baskılanma, doğal öldürücü hücre aktivitesinde azalma ve sitotoksik T lenfosit fonksiyonlarında bozulma ile ilişkilidir (126). İmmün sistemdeki bu değişiklikler, tümör hücrelerinin immün gözetimden kaçmasını kolaylaştırarak hastalık progresyonuna katkıda bulunabilmektedir. Bu bağlamda kortizol, kanserde yalnızca stresin bir göstergesi değil, aynı zamanda tümör-konak etkileşimini etkileyen biyolojik bir aracı olarak değerlendirilmektedir.

Glukokortikoid sinyalizasyonunun tümör mikroçevresinde hücre proliferasyonu, apoptoz ve anjiyogenez gibi temel biyolojik süreçler üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bazı solid

tümörlerde yüksek kortizol düzeylerinin, tümör hücrelerinde apoptoza karşı direnç gelişmesine yol açarak tedavi yanıtını olumsuz etkileyebildiği gösterilmiştir (127).

Kanser hastalarında kortizol diurnal ritminin bozulması, kısa sağkalım ve artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (117). Özellikle ileri evre hastalarda yüksek gece kortizol düzeyleri, kötü prognostik bir gösterge olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle kortizol, prognozun öngörülmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak ele alınmaktadır.

Kortizol düzeylerindeki artışın ağrı, yorgunluk, anksiyete ve depresyon gibi semptomların şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (128). Özellikle kronik yorgunluk ve duygudurum bozukluklarının, bozulmuş kortizol ritmi ile paralel seyrettiği gözlenmektedir. Bu durum, hasta tarafından bildirilen semptomların biyolojik bir altyapısının bulunduğunu düşündürmektedir.

3. GEREK VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü

Çalışmamız, etik kurul onayı sonrasında 21.05.2025 ile 01.12.2025 tarihleri arasında Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Palyatif Bakım Servisi'nde yatmış belirlenen dahil etme kriterlerini karşılayan 42 ağrısı olan ileri evre kanser hastası ve aile hekimliği polikliniğe başvuran belirlenen dahil etme kriterlerini karşılayan 43 kontrol grubu hastanın dahil edildiği kesitsel ve prospektif bir araştırma olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.05.2025 tarihinde 25-MOBAEK-192 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Evren ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Palyatif Servisi'nde yatan ağrısı olan ileri evre kanserli hastalar ve aile hekimliği polikliniğe başvuran kanser ve ağrısı olmayan bireyler oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklem seçiminde olasılıksız örneklem yöntemi kullanılmış olup, örneklemin belirlenmesinde G*Power 3.1.9.7 programından yararlanılmıştır (1). Cohen (1988)'nin (2) orta etki büyüklüğü önerisi ve Warth ve ark.,'nın (2022) palyatif hastalar üzerinde yapmış olduğu çalışmanın verileri ($1-\beta=0,85$) dikkate alındığında etki büyüklüğü $d=0,6$; güven aralığı %85 (3) ve hata payı %5 olarak hesaplanmıştır. Hesaplama sonucunda her bir grupta (deney ve kontrol) en az 41 hasta olması gerektiği belirlenmiş olup toplam 42 hasta ve 43 kontrol grubu olmak üzere 85 katılımcı ile çalışmamız tamamlanmıştır.

3.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

Deney grubuna: Çalışma grubunda ileri evre kanser tanısı almış ve palyatif bakım kliniğine ağrı şikâyeti ile başvuran yetişkin, son iki haftada kemoterapi radyoterapi almayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubuna: Kontrol grubundaki katılımcılar çalışma grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip kanser tanısı ve ağrı şikâyeti olmayan kişiler rastgele örneklem ile dahil edilmiştir.

Hem deney hem de kontrol gruplarına dahil edilen hastaların araştırmaya davet döneminde ve önceki 4 haftalık dönemde kortikosteroid tedavisi almamış olması, enfeksiyon hastalığı geçirmemiş olması(enfeksiyon ayrıntılı fizik muayene, vital bulgular ve şikayetler birlikte değerlendirilerek ekarte edilmiştir) , antibiyoterapi almamış olması, son iki haftada kemoterapi radyoterapi immün tedavi almamış olması, 18 yaşından büyük olması, çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyenler dahil edilmiştir.

Araştırmaya Dâhil Edilmeme Kriterleri:

Deney ve kontrol grubundakilerin çalışmaya katılmayı kabul etmemesi, 18 yaşından küçük olması, araştırmaya davet döneminde ve önceki 4 haftalık dönemde kortikosteroid tedavi almış olması, enfeksiyon hastalığı geçirmiş olması, antibiyoterapi almış olması son iki haftada radyoterapi kemoterapi almış olması, immün tedavi almış olması durumunda araştırmaya dahil edilmemiştir.

Kontrol grubuna şimdi veya daha öncesine ait kanser tanısının mevcut olması durumunda araştırmaya dahil edilmemiştir.

3.5. Veri Toplama Aracı

Araştırmada kullanılan veriler, çalışma kapsamında belirlenen sosyodemografik özellikler ve kortizol, ESH, CRP değerleri laboratuvar parametrelerinden ve ESAS'tan oluşmaktadır. Veriler hastane bilgi yönetim sisteminin incelenmesiyle elde edilmiştir. Bu kapsamda, hastaların yaş, cinsiyet, yatış tanıları ve prognozları ile kortizol, ESH, CRP değerleri ve ESAS kullanılarak semptomları tedavi öncesi ve sonrası olarak ayrı ayrı kaydedilmiştir.

3.6. Veri Toplama Yöntemi

Çalışmamızda ileri evre kanser hastalarında ağrı ve eşlik eden semptomların biyobelirteçlerle (CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve kortizol) ilişkisi ve ağrı takibi sürecinde bu parametrelerdeki değişim değerlendirilmiştir. Çalışma, 42 ileri evre kanser hastası ve 43 sağlıklı kontrolden oluşan kesitsel karşılaştırma bileşeni ile hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 2. hafta ölçümlerini içeren prospektif izlem bileşeninden oluşmuştur. 2 haftalık süre literatür taranarak uygun zaman aralığı olarak belirlenmiştir (167). Hasta grubunda 2. hafta kontrol örneği 29 hastadan alınabilmiş, 13 hasta iki haftalık izlem sürecinde ex olmuştur. Hastalara uygulanan analjezik tedaviler NCCN (national comprehensive cancer network) rehberlerine göre düzenlenmiş tedavilerdir. (Referans: erişim adresi: <https://www.nccn.org/> erişim tarihi: 13.01.2026)

Semptom değerlendirmesi Edmonton Semptom Değerlendirme Ölçeği (ESAS) ile yapılmıştır. ESAS kapsamında ağrı, yorgunluk, bulantı, üzüntü, anksiyete, uykusuzluk, iştahsızlık, kötülük hali ve dispne alt boyutları ayrı ayrı değerlendirilmiş; ayrıca toplam semptom yükünü temsil eden total ESAS skoru hesaplanmıştır. Biyobelirteçler olarak C-reaktif protein (CRP), ESH ve kortizol düzeyleri tedavi öncesi dönemde tüm katılımcılarda ölçülmüş; hasta grubunda tedavi sonrası 2. haftada ölçümler yinelenmiş ve kayıt altına alınmıştır. Kortizol ve ESH için hastane için hizmet alımı yapılmış olup, masrafları tarafımızca karşılanmıştır.

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 24.0 kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için minimum–maksimum değerler, ortalama ve standart sapma ile medyan değerler şeklinde sunulmuştur. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile özetlenmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri çarpıklık ve basıklık katsayıları üzerinden değerlendirilmiş; -3 ile +3 aralığı normal dağılım ile uyumlu kabul edilmiştir. Dağılım özellikleri ve klinik değişkenlerin yapısı dikkate alınarak grup karşılaştırmalarında ve ilişki analizlerinde parametrik olmayan yöntemler tercih edilmiştir.

Kesitsel bileşende kontrol ve hasta grubunun tedavi öncesi ölçümleri karşılaştırılırken iki bağımsız grup için Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Prospektif izlem bileşeninde hasta

grubunda tedavi öncesi hastanın ilk başvuru anında ve kişiselleştirilmiş analjezik tedavi sonrası 2. hafta ölçümleri eşleştirilmiş veriler olduğundan Wilcoxon işaretli sıralar testi ile analiz edilmiştir. Bu analizlerde biyobelirteçlerin (CRP, ESH, kortizol) yanı sıra ESAS alt boyutları ve total ESAS skorundaki değişim de değerlendirilmiştir.

Tedavi sonrası 2. haftada biyobelirteç düzeyleri ile semptom şiddeti arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı kullanılarak incelenmiştir. Aynı dönemde CRP, ESH ve kortizol ile ESAS alt boyutları ve total ESAS skoru arasındaki korelasyonlar ayrı ayrı raporlanmıştır. Ayrıca izlem sürecindeki görelî değişimi değerlendirmek amacıyla her bir parametre için “değişim oranı (%)” hesaplanmıştır. Değişim oranı, tedavi sonrası değerin tedavi öncesi değere göre yüzde kaç arttığını veya azaldığını gösterecek şekilde, (tedavi sonrası / tedavi öncesi) üzerinden yüzdelik olarak ifade edilmiştir. Biyobelirteç değişim oranları ile ESAS semptom değişim oranları ve total ESAS değişim oranı arasındaki ilişkiler yine Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmaya toplam 85 katılımcı dahil edilmiş olup katılımcıların 43'ü kontrol grubunda yer almakta ve bu grup toplam örneklemin %50,6'sını oluşturmaktadır. Hasta grubu 42 kişiden oluşmakta ve toplam örneklemin %49,4'ünü temsil etmektedir.

		n	%
Grup	Kontrol	43	50,6
	Hasta	42	49,4
	Toplam	85	100,0

n: sayı, %: yüzde

Tablo 10. Çalışma grubunun dağılımı

		Kontrol		Hasta		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Erkek	10	23,3	28	66,7	38	44,7
	Kadın	33	76,7	14	33,3	47	55,3
TANI	AKCİĞER CA			6	14,3	6	7,1
	ENDOMETRİUM CA			1	2,4	1	1,2
	GLİAL TM			1	2,4	1	1,2
	GLİOBLASTOM			2	4,8	2	2,4
	HEPATOSELÜLER CA			1	2,4	1	1,2
	KC MET			1	2,4	1	1,2
	KOLANJİOSARKOM			1	2,4	1	1,2
	KOLON CA			3	7,1	3	3,5
	LARİNK CA			1	2,4	1	1,2
	MEME CA			2	4,8	2	2,4
	MESANE CA			2	4,8	2	2,4
	MİDE CA			8	19,0	8	9,4
	OVER CA			1	2,4	1	1,2
	PANKREAS CA			6	14,3	6	7,1
	PROSTAT CA			4	9,5	4	4,7
	REKTUM CA			1	2,4	1	1,2
	TİROİD CA			1	2,4	1	1,2

n: sayı, %: yüzde

Tablo 11. Cinsiyet, prognoz ve tanı dağılımı

Tablo 11'e göre cinsiyet dağılımı gruplar arasında belirgin farklılık göstermektedir. Kontrol grubunda erkeklerin sayısı 10 olup bu değer grubun %23,3'üne karşılık gelirken, kadınlar 33 kişi ile kontrol grubunun %76,7'sini oluşturmaktadır. Buna karşılık hasta grubunda erkekler 28 kişi ile %66,7 oranında, kadınlar ise 14 kişi ile %33,3 oranında yer almaktadır. Toplam örnekleme erkek sayısı 38 (%44,7) ve kadın sayısı 47 (%55,3) olarak saptanmıştır.

Hasta grubunda prognoz değerlendirildiğinde, 42 hastanın 26'sının ex olduğu ve bu oranın %61,9'a karşılık geldiği görülmektedir; sağ olan hasta sayısı ise 16 olup oran %38,1'dir.

Hasta grubunun tanı dağılımı incelendiğinde en sık tanının mide kanseri olduğu görülmektedir; mide kanseri tanılı hasta sayısı 8 olup hasta grubunun %19,0'ını ve toplam örneklemin %9,4'ünü oluşturmaktadır. Akciğer kanseri ve pankreas kanseri her biri 6 hasta ile hasta grubunda %14,3 oranında yer almakta ve toplam örnekleme her biri %7,1'e karşılık gelmektedir. Prostat kanseri 4 hasta ile %9,5 oranında izlenirken (toplamda %4,7), kolon kanseri 3 hasta ile %7,1 oranındadır (toplamda %3,5). Glioblastom, meme kanseri ve mesane kanseri tanılarının her biri 2 hasta ile %4,8 oranında yer aldığı (toplamda her biri %2,4) görülmektedir. Endometrium kanseri, glial tümör, hepatoselüler kanser, karaciğer metastazı, kolanjiosarkom, larinks kanseri, over kanseri, rektum kanseri ve tiroid kanseri tanılarının her biri 1 hasta ile %2,4 oranında raporlanmıştır (toplam örnekleme her biri %1,2).

	Kontrol					Hasta					p değeri
	Min	Maks	X	ss	M	Min	Maks	X	ss	M	
Yaş	20,00	88,00	43,30	16,58	42,00	25,00	87,00	68,52	12,48	69,50	<0,05
Tedavi Öncesi CRP	0,31	15,95	3,78	3,81	2,62	1,39	268,29	81,19	73,10	52,82	<0,05
Tedavi Öncesi ESH	3,00	85,00	21,74	18,60	17,00	2,00	89,00	49,76	26,94	52,00	<0,05
Tedavi Öncesi Kortizol	0,70	28,33	11,40	5,64	10,06	0,86	37,83	20,08	8,60	20,47	<0,05

X⁻ : Ortalama (Mean), SS: Standart Sapma, M: Medyan

Tablo 12. Kontrol ve hasta gruplarının yaş dağılımı ile tedavi öncesi biyobelirteç düzeyleri karşılaştırılması

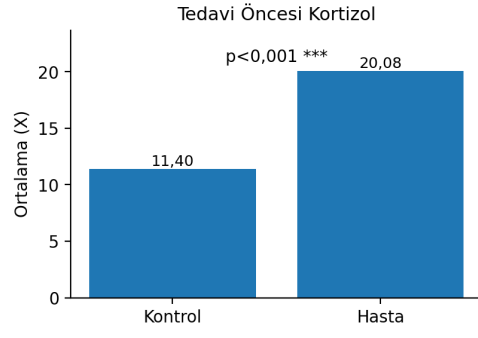
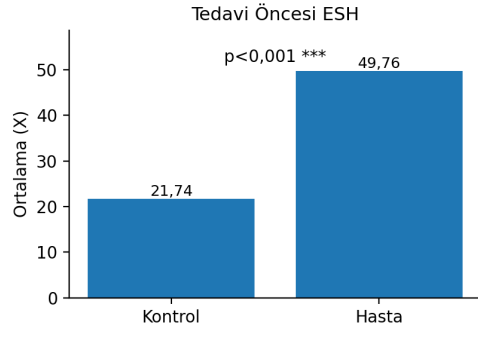
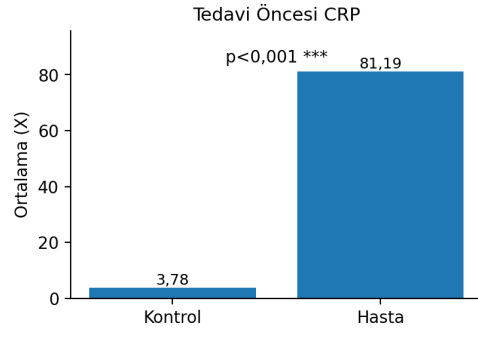
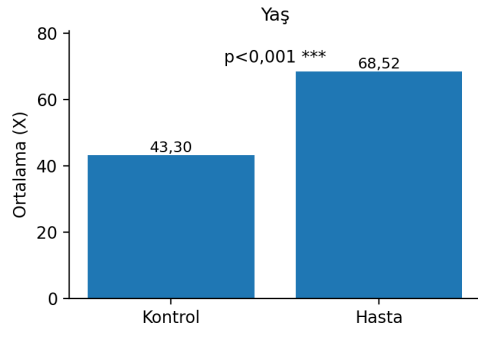
Tablo 12’de kontrol ve hasta gruplarının yaş dağılımı ile tedavi öncesi biyobelirteç düzeyleri karşılaştırılarak, gruplar arasındaki temel klinik farklılıkların biyobelirteçler üzerinden görünür olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Tablo 12’e göre yaş değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$). Kontrol grubunda yaş 20,00 ile 88,00 arasında değişmekte olup ortalama $43,30\pm16,58$ ve medyan 42,00’dir. Hasta grubunda yaş aralığı 25,00–87,00 olup ortalama $68,52\pm12,48$ ve medyan 69,50 olarak saptanmıştır.

Tedavi öncesi CRP düzeyleri kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($p=0,000$). Kontrol grubunda CRP 0,31–15,95 aralığında olup ortalama $3,78\pm3,81$ ve medyan 2,62’dir. Hasta grubunda CRP 1,39–268,29 arasında değişmekte; ortalama $81,19\pm73,10$ ve medyan 52,82 olarak izlenmektedir.

Tedavi öncesi ESH değerleri de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,000$). Kontrol grubunda ESH 3,00–85,00 arasında olup ortalama $21,74\pm18,60$ ve medyan 17,00’dir. Hasta grubunda ESH 2,00–89,00 aralığında bulunmakta; ortalama $49,76\pm26,94$ ve medyan 52,00 olarak raporlanmıştır.

Tedavi öncesi kortizol düzeyleri açısından da kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$). Kontrol grubunda kortizol 0,70–28,33 aralığında olup ortalama $11,40\pm5,64$ ve medyan 10,06’dır. Hasta grubunda kortizol 0,86–37,83 arasında değişmekte; ortalama $20,08\pm8,60$ ve medyan 20,47 olarak saptanmıştır.



	Hasta Grubu					p değeri
	Min	Maks	X	ss	M	
Tedavi Öncesi CRP	1,39	268,29	81,19	73,10	52,82	0,157
Tedavi Sonrası CRP	4,90	315,48	74,10	68,96	57,03	
Tedavi Öncesi ESH	2,00	89,00	49,76	26,94	52,00	0,175
Tedavi Sonrası ESH	3,00	147,00	40,14	34,65	31,00	
Tedavi Öncesi Kortizol	0,86	37,83	20,08	8,60	20,47	0,009
Tedavi Sonrası Kortizol	1,10	47,13	13,35	9,73	12,26	
Tedavi Öncesi Ağrı	3,00	10,00	7,33	2,30	7,00	0,001
Tedavi Sonrası Ağrı	0,00	10,00	4,52	2,64	4,00	
Tedavi Öncesi Yorgunluk	5,00	10,00	8,14	1,95	8,00	0,000
Tedavi Sonrası Yorgunluk	3,00	10,00	6,86	2,03	6,00	
Tedavi Öncesi Bulantı	0,00	10,00	3,62	3,52	4,00	0,003
Tedavi Sonrası Bulantı	0,00	7,00	2,03	2,21	2,00	
Tedavi Öncesi Üzüntü	3,00	10,00	5,76	1,83	5,00	0,018
Tedavi Sonrası Üzüntü	0,00	10,00	5,00	2,19	5,00	
Tedavi Öncesi Anksiyete	0,00	10,00	5,67	1,80	5,00	0,024
Tedavi Sonrası Anksiyete	0,00	10,00	4,93	2,55	5,00	
Tedavi Öncesi Uykusuzluk	0,00	10,00	5,93	2,39	5,00	0,027
Tedavi Sonrası Uykusuzluk	0,00	10,00	4,76	3,11	5,00	
Tedavi Öncesi İştahsızlık	4,00	10,00	8,74	2,00	10,00	0,001
Tedavi Sonrası İştahsızlık	0,00	10,00	6,48	2,65	7,00	
Tedavi Öncesi Kötülük Hali	3,00	10,00	7,86	2,01	8,00	0,001
Tedavi Sonrası Kötülük Hali	0,00	10,00	5,86	2,82	6,00	
Tedavi Öncesi Dispne	0,00	10,00	0,90	2,24	0,00	0,785
Tedavi Sonrası Dispne	0,00	8,00	0,86	2,18	0,00	
Tedavi Öncesi Total Esas Skoru	27,00	80,00	54,00	12,21	54,00	<0,05
Tedavi Sonrası Total Esas Skoru	10,00	71,00	40,04	15,90	41,00	

Tablo 13. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümlerin karşılaştırılması

Tablo 13'te, hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümlerin karşılaştırılması amacıyla Wilcoxon işaretli sıralar testi sonuçları sunulmaktadır.

Tedavi öncesi ve sonrası CRP değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p=0,157$). Tedavi öncesi CRP 1,39–268,29 aralığında olup ortalama $81,19 \pm 73,10$ ve medyan 52,82 iken, tedavi sonrası CRP 4,90–315,48 aralığında bulunmuş; ortalama $74,10 \pm 68,96$ ve medyan 57,03 olarak izlenmiştir. Medyan düzeyde tedavi

sonrası CRP'nin daha yüksek görünmesine karşın, Wilcoxon testi bulgusu bu değişimin örneklem içi dağılım dikkate alındığında anlamlı düzeye ulaşmadığını göstermektedir.

Benzer biçimde tedavi öncesi ve sonrası ESH değerleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmamıştır ($p=0,175$). Tedavi öncesi ESH 2,00–89,00 aralığında olup ortalama $49,76\pm26,94$ ve medyan 52,00 iken, tedavi sonrası ESH 3,00–147,00 aralığında saptanmış; ortalama $40,14\pm34,65$ ve medyan 31,00 olarak raporlanmıştır. Ortalama ve medyan düzeyde tedavi sonrasında ESH'de azalma eğilimi görülmekle birlikte, bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı anlaşılmaktadır.

Kortizol düzeyleri açısından ise tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmıştır ($p=0,009$). Tedavi öncesi kortizol 0,86–37,83 aralığında olup ortalama $20,08\pm8,60$ ve medyan 20,47 iken, tedavi sonrası kortizol 1,10–47,13 aralığında bulunmuş; ortalama $13,35\pm9,73$ ve medyan 12,26'ya gerilemiştir.

ESAS ağrı skoru açısından tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada anlamlı bir azalma izlenmiştir ($p=0,001$). Tedavi öncesi ağrı 3,00–10,00 aralığında olup ortalama $7,33\pm2,30$ ve medyan 7,00 iken, tedavi sonrası ağrı 0,00–10,00 aralığında saptanmış; ortalama $4,52\pm2,64$ ve medyan 4,00 olarak raporlanmıştır.

Yorgunluk skorunda da tedavi sonrası dönemde anlamlı bir azalma görülmüştür ($p=0,000$). Tedavi öncesinde yorgunluk 5,00–10,00 aralığında ve ortalama $8,14\pm1,95$, medyan 8,00 iken; tedavi sonrasında 3,00–10,00 aralığında ortalama $6,86\pm2,03$ ve medyan 6,00 olarak saptanmıştır.

Bulantı skorları karşılaştırıldığında tedavi sonrası dönemde anlamlı bir düşüş izlenmiştir ($p=0,003$). Tedavi öncesi bulantı 0,00–10,00 aralığında olup ortalama $3,62\pm3,52$ ve medyan 4,00 iken, tedavi sonrası bulantı 0,00–7,00 aralığında bulunmuş; ortalama $2,03\pm2,21$ ve medyan 2,00 olarak raporlanmıştır.

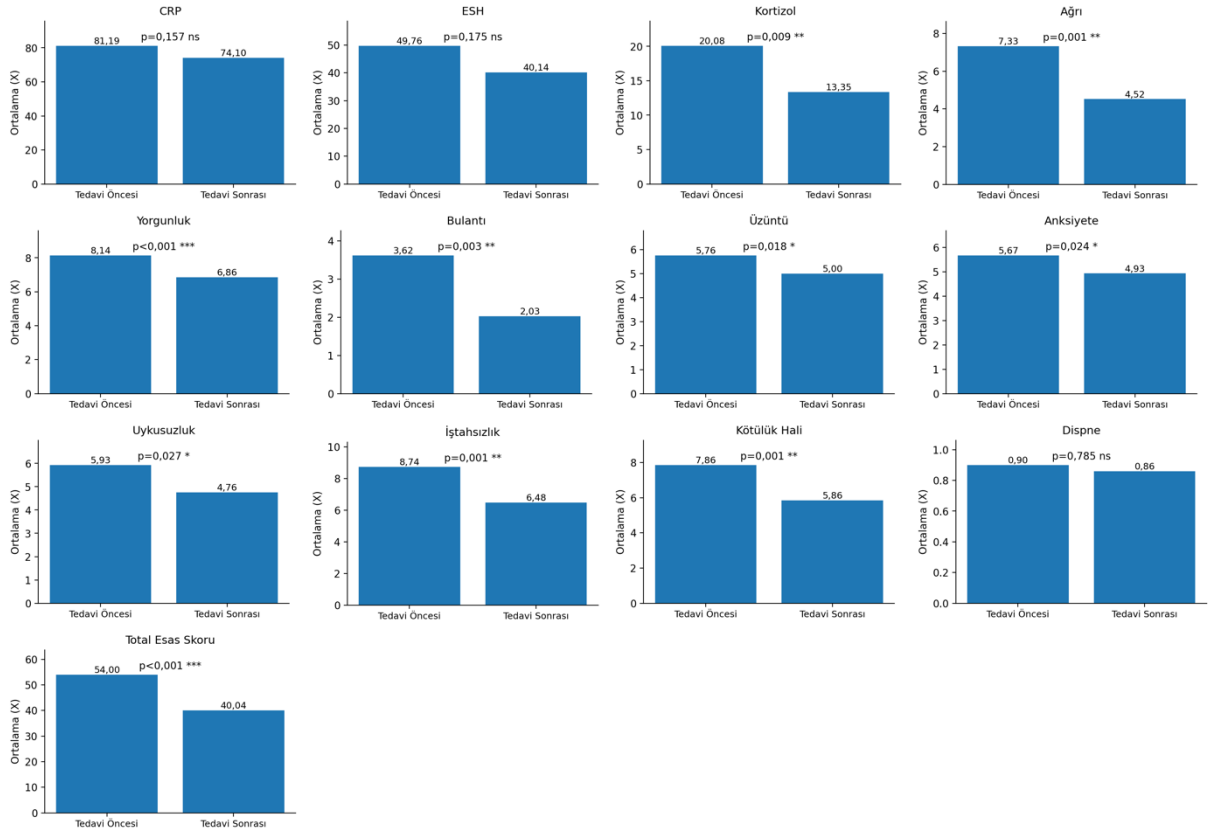
Duygudurumla ilişkili ESAS alt boyutları incelendiğinde, üzüntü skorunda tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmıştır ($p=0,018$). Tedavi öncesi üzüntü 3,00–10,00 aralığında olup ortalama $5,76\pm1,83$ ve medyan 5,00 iken, tedavi sonrası üzüntü 0,00–10,00 aralığında ortalama $5,00\pm2,19$ ve medyan 5,00 olarak izlenmiştir. Medyan değer aynı kalmakla birlikte ortalama düzeyde azalma görülmesi ve dağılımdaki bireysel değişimlerin yönü, Wilcoxon testinde anlamlılık elde edilmesine yol açmıştır. Anksiyete skorunda da tedavi sonrası dönemde anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,024$); tedavi öncesi anksiyete 0,00–10,00 aralığında ortalama $5,67\pm1,80$ ve medyan 5,00 iken, tedavi sonrası anksiyete 0,00–10,00 aralığında ortalama $4,93\pm2,55$ ve medyan 5,00 olarak raporlanmıştır.

Uykusuzluk skorunda da tedavi sonrası dönemde anlamlı bir iyileşme izlenmiştir ($p=0,027$). Tedavi öncesi uykusuzluk 0,00–10,00 aralığında ortalama $5,93\pm2,39$ ve medyan 5,00 iken, tedavi sonrası uykusuzluk 0,00–10,00 aralığında ortalama $4,76\pm3,11$ ve medyan 5,00 olarak bulunmuştur.

İştahsızlık skorları açısından tedavi sonrası dönemde belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,001$). Tedavi öncesi iştahsızlık 4,00–10,00 aralığında ortalama $8,74\pm2,00$ ve medyan 10,00 iken, tedavi sonrası iştahsızlık 0,00–10,00 aralığında ortalama $6,48\pm2,65$ ve medyan 7,00 olarak izlenmiştir. Benzer şekilde “kötülük hali” (genel iyi oluşta bozulma) skorunda da tedavi sonrası dönemde anlamlı bir düşüş görülmüştür ($p=0,001$); tedavi öncesi 3,00–10,00 aralığında ortalama $7,86\pm2,01$ ve medyan 8,00 iken, tedavi sonrası 0,00–10,00 aralığında ortalama $5,86\pm2,82$ ve medyan 6,00 olarak raporlanmıştır.

Dispne skorunda ise tedavi öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p=0,785$). Tedavi öncesi dispne 0,00–10,00 aralığında ortalama $0,90\pm2,24$ ve medyan 0,00 iken, tedavi sonrası dispne 0,00–8,00 aralığında ortalama $0,86\pm2,18$ ve medyan 0,00 olarak bulunmuştur.

Son olarak total ESAS skoru açısından tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,000$). Tedavi öncesi total ESAS skoru 27,00–80,00 aralığında olup ortalama $54,00\pm12,21$ ve medyan 54,00 iken, tedavi sonrası total ESAS skoru 10,00–71,00 aralığında bulunmuş; ortalama $40,04\pm15,90$ ve medyan 41,00 olarak raporlanmıştır.



	CRP Değişim Oranı (%)	p	ESH Değişim Oranı (%)	p	Kortizol Değişim Oranı (%)	p	Total Değişim Oranı (%)	Esas Oranı p
Ağrı Değişim Oranı (%)	0,342	>0,05	,402*	<0,05	,615*	<0,05	,644**	<0,01
Yorgunluk Değişim Oranı (%)	0,208	>0,05	0,142	>0,05	,459*	<0,05	,501**	<0,01
Bulantı Değişim Oranı (%)	0,196	>0,05	0,164	>0,05	0,333	>0,05	0,340	>0,05
Üzüntü Değişim Oranı (%)	0,150	>0,05	0,328	>0,05	,462*	<0,05	,532**	<0,01
Anksiyete Değişim Oranı (%)	0,292	>0,05	,501**	<0,01	,391*	<0,05	,506**	<0,01
Uykusuzluk Değişim Oranı (%)	0,223	>0,05	0,321	>0,05	,505**	<0,01	,522**	<0,01
İştahsızlık Değişim Oranı (%)	,401*	<0,05	,657**	<0,01	,502**	<0,01	,649**	<0,01
Kötülük Hali Değişim Oranı (%)	,415*	<0,05	,466 *	<0,05	,783**	<0,01	,612**	<0,01
Dispne Değişim Oranı (%)	0,039	>0,05	-0,120	>0,05	0,099	>0,05	-0,018	>0,05
Total Esas Skoru Değişim Oranı (%)	0,302	>0,05	,382*	<0,05	,579**	<0,01	1,000	

Tablo 15. Biyobelirteç değişim oranları (CRP, ESH ve kortizol) ile ESAS semptom değişim oranları ve total ESAS skor değişim oranı arasındaki ilişkilerin Spearman korelasyon analizi ile incelenmesi * p<0,05 ** p<0,01

Çalışma kapsamında, tedavi öncesi–tedavi sonrası 2. hafta değişimi yalnızca mutlak değerler üzerinden değil, her bir değişken için tedavi sonrası değerin tedavi öncesine göre yüzde kaç oranında arttığı/azaldığını gösteren “değişim oranı (%)” üzerinden de değerlendirilmiştir. Bu yaklaşım, başlangıç düzeyi kişiden kişiye farklı olabilen biyobelirteçler ve ESAS semptom skorlarında, birey içi göreceli değişimin daha adil biçimde karşılaştırılmasını amaçlamaktadır.

Tablo 15’de, biyobelirteç değişim oranları (CRP, ESH ve kortizol) ile ESAS semptom değişim oranları ve total ESAS skor değişim oranı arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir.

Ağrı değişim oranı ile biyobelirteç değişim oranları arasındaki ilişkilerde, ağrı değişim oranının CRP değişim oranı ile ilişkisinin anlamlı olmadığı ($r=0,342$, $p>0,05$) görülmektedir. Buna karşılık ağrı değişim oranı ile ESH değişim oranı arasında orta düzeyde pozitif ve istatistiksel

olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,402$, $p<0,05$) ve ağrı değişim oranı ile kortizol değişim oranı arasında da pozitif yönlü ve orta-yüksek bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,615$, $p<0,05$). Ağrı değişim oranı ile total ESAS skor değişim oranı arasındaki ilişki de anlamlı ve orta-yüksek düzeydedir ($r=0,644$, $p<0,01$). Bu bulgular, takip sürecinde ağrının göreceli değişiminin hem inflamatuvar aktivitedeki göreceli değişimle (özellikle ESH) hem de kortizoldeki göreceli değişimle birlikte seyrettiğini düşündürmektedir.

Yorgunluk değişim oranı ile biyobelirteç değişim oranları arasındaki ilişkiler incelendiğinde, yorgunluk değişim oranı ile CRP değişim oranı ($r=0,208$, $p>0,05$) ve ESH değişim oranı ($r=0,142$, $p>0,05$) arasındaki ilişkilerin anlamlı olmadığı görülmektedir. Buna karşılık yorgunluk değişim oranı ile kortizol değişim oranı arasında pozitif yönlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,459$, $p<0,05$). Yorgunluk değişim oranı ile total ESAS skor değişim oranı arasında da orta-yüksek düzeyde pozitif ve anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,501$, $p<0,01$). Bu bulgu, takip sürecinde yorgunluğun göreceli değişiminin özellikle kortizoldeki göreceli değişimle paralel seyrettiğini ve toplam semptom yükündeki göreceli değişime güçlü biçimde yansıdığını göstermektedir.

Bulantı değişim oranı açısından, CRP değişim oranı ($r=0,196$, $p>0,05$), ESH değişim oranı ($r=0,164$), kortizol değişim oranı ($r=0,333$, $p>0,05$) ve total ESAS skor değişim oranı ($r=0,340$, $p>0,05$) ile ilişkilerin hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı izlenmektedir. Bu sonuç, bulantı semptomundaki göreceli değişimin, bu örnekleme biyobelirteçlerdeki göreceli değişimlerle tutarlı bir biçimde eşleşmediğini düşündürmektedir.

Üzüntü değişim oranı ile CRP değişim oranı arasındaki ilişki anlamlı değildir ($r=0,150$, $p>0,05$) ve üzüntü değişim oranı ile ESH değişim oranı arasındaki ilişki de anlamlı bulunmamıştır ($r=0,328$, $p>0,05$). Buna karşın üzüntü değişim oranı ile kortizol değişim oranı arasında pozitif yönlü ve anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,462$, $p<0,05$). Üzüntü değişim oranı ile total ESAS skor değişim oranı arasındaki ilişki de orta-yüksek düzeyde pozitif ve anlamlıdır ($r=0,532$, $p<0,01$). Bu desen, duygudurumla ilişkili semptomlardan üzüntüdeki göreceli değişimin özellikle stres yanıtını yansıtan kortizoldeki göreceli değişimle paralel olduğunu göstermektedir.

Anksiyete değişim oranı ile biyobelirteç değişim oranları arasındaki ilişkilerde, anksiyete değişim oranının CRP değişim oranı ile ilişkisinin anlamlı olmadığı ($r=0,292$, $p>0,05$) görülmektedir. Buna karşılık anksiyete değişim oranı ile ESH değişim oranı arasında orta düzeyde pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,501$, $p<0,01$) ve anksiyete değişim oranı ile kortizol değişim oranı arasında da pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,391$, $p<0,05$). Anksiyete değişim oranı ile total ESAS skor değişim oranı arasındaki ilişki de anlamlı ve orta-yüksek düzeydedir ($r=0,506$, $p<0,01$). Bu bulgular, takip sürecinde anksiyetenin görelî değişiminin hem inflamatuvar aktivitedeki görelî değişimle (özellikle ESH) hem de kortizoldeki görelî değişimle birlikte seyrettiğini düşündürmektedir.

Uykusuzluk değişim oranı ile CRP değişim oranı ($r=0,223$, $p>0,05$) ve ESH değişim oranı ($r=0,321$, $p>0,05$) arasındaki ilişkiler anlamlı değildir. Buna karşın uykusuzluk değişim oranı ile kortizol değişim oranı arasında pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,505$, $p<0,01$). Uykusuzluk değişim oranı ile total ESAS skor değişim oranı arasında da pozitif ve anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,522$, $p<0,01$). Bu sonuç, tedavi sürecinde uyku bozukluğundaki görelî değişimin kortizoldeki görelî değişimle belirgin biçimde paralel olduğunu ve toplam semptom yükündeki değişime güçlü katkı verdiğini göstermektedir.

İştahsızlık değişim oranı, biyobelirteç değişim oranları ile en tutarlı ilişkilerden birini göstermektedir. İştahsızlık değişim oranı ile CRP değişim oranı arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,401$, $p<0,05$). İştahsızlık değişim oranı ile ESH değişim oranı arasında daha yüksek düzeyde pozitif ve anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,657$, $p<0,01$) ve iştahsızlık değişim oranı ile kortizol değişim oranı arasında da pozitif ve anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,502$, $p<0,01$). İştahsızlık değişim oranı ile total ESAS skor değişim oranı arasındaki ilişki de yüksek düzeyde pozitif ve anlamlıdır ($r=0,649$, $p<0,01$). Bu bulgular, takip sürecinde iştahsızlıktaki görelî değişimin hem inflamasyon göstergelerindeki (özellikle ESH) görelî değişimle hem de kortizoldeki görelî değişimle birlikte arttığını göstermektedir.

Kötülük hali değişim oranı da biyobelirteç değişim oranları ile güçlü ilişkiler ortaya koymaktadır. Kötülük hali değişim oranı ile CRP değişim oranı arasında pozitif ve anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,415$, $p<0,05$); ESH değişim oranı ile de pozitif ve anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,466$, $p<0,05$). Kötülük hali değişim oranı ile kortizol değişim oranı arasındaki ilişki ise çok yüksek düzeyde pozitif ve anlamlıdır ($r=0,783$, $p<0,01$). Kötülük hali değişim oranı ile total

ESAS skor değişim oranı arasındaki ilişki de yüksek düzeyde pozitif ve anlamlı bulunmuştur ($r=0,612$, $p<0,01$). Bu desen, genel iyilik halindeki bozulmanın görelî değişiminin özellikle kortizoldeki görelî değişimle çok güçlü biçimde paralel olduğunu ve aynı zamanda inflamatuvar göstergelerdeki değişimlerle de ilişkili seyrettiğini göstermektedir.

Dispne değişim oranı ile biyobelirteç değişim oranları ve total ESAS skor değişim oranı arasındaki ilişkilerin anlamlı olmadığı görölmektedir; dispne değişim oranı ile CRP değişim oranı ($r=0,039$, $p>0,05$), ESH değişim oranı ($r=-0,120$, $p>0,05$), kortizol değişim oranı ($r=0,099$, $p>0,05$) ve total ESAS skor değişim oranı ($r=-0,018$, $p>0,05$) arasındaki korelasyonlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuç, dispnenin bu örnekleme hem düzey hem de değişim açısından daha düşük ve değişkenliği sınırlı bir semptom olabileceğini ve bu nedenle görelî değişimlerin biyobelirteçlerle paralellik göstermediğini düşündürmektedir.

Son olarak total ESAS skor değişim oranı ile biyobelirteç değişim oranları arasındaki ilişkiler incelendiğinde, total ESAS skor değişim oranının CRP değişim oranı ile ilişkisinin anlamlı olmadığı ($r=0,302$, $p>0,05$) görölmektedir. Buna karşılık total ESAS skor değişim oranı ile ESH değişim oranı arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,382$, $p<0,05$) ve total ESAS skor değişim oranı ile kortizol değişim oranı arasında daha güçlü düzeyde pozitif ve anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,579$, $p<0,01$). Bu bulgu, toplam semptom yükündeki görelî değişimin özellikle kortizoldeki görelî değişimle ve daha sınırlı düzeyde ESH'deki görelî değişimle paralel seyrettiğini göstermektedir.

Özetle Tablo 15, tedavi sürecinde semptom yükündeki görelî değişimin biyobelirteç değişimleriyle ilişkisini en belirgin biçimde kortizol üzerinden ortaya koymaktadır. Yorgunluk, üzüntü, uykusuzluk, iştahsızlık ve kötülük hali değişim oranlarının kortizol değişim oranı ile anlamlı ve pozitif yönde ilişkili olması; buna ek olarak iştahsızlık ve kötülük hali değişim oranlarının CRP ve ESH değişim oranlarıyla da anlamlı ilişkiler göstermesi, araştırmanın ikinci sorusu kapsamında semptom değişiminin biyolojik yanıtla özellikle stres eksenî (kortizol) ve kısmen inflamasyon (özellikle ESH) üzerinden eşzamanlı hareket edebileceğini düşündürmektedir.

	Ex				Sağ				p değeri
	Min	Maks	X	ss	Min	Maks	X	ss	
Yaş	25,00	85,00	68,85	12,37	45,00	87,00	68,00	13,03	0,622
Tedavi Öncesi CRP	1,39	268,29	98,04	79,17	3,20	221,16	53,83	53,57	0,114
Tedavi Öncesi ESH	2,00	89,00	50,12	27,98	13,00	86,00	49,19	26,04	0,836
Tedavi Öncesi Kortizol	7,80	35,31	22,06	7,34	0,86	37,83	16,85	9,72	0,070
Tedavi Öncesi Ağrı	3,00	10,00	8,00	2,24	3,00	10,00	6,25	2,02	0,012
Tedavi Öncesi Yorgunluk	5,00	10,00	8,08	1,92	5,00	10,00	8,25	2,05	0,743
Tedavi Öncesi Bulantı	0,00	10,00	4,15	3,53	0,00	10,00	2,75	3,44	0,163
Tedavi Öncesi Üzüntü	4,00	10,00	5,92	1,70	3,00	10,00	5,50	2,07	0,177
Tedavi Öncesi Anksiyete	5,00	10,00	6,04	1,46	0,00	10,00	5,06	2,17	0,025
Tedavi Öncesi Uykusuzluk	3,00	10,00	6,65	1,72	0,00	10,00	4,75	2,89	0,009
Tedavi Öncesi İştahsızlık	5,00	10,00	9,42	1,33	4,00	10,00	7,63	2,42	0,007
Tedavi Öncesi Kötülük Hali	5,00	10,00	8,35	1,52	3,00	10,00	7,06	2,46	0,052
Tedavi Öncesi Dispne	0,00	6,00	1,08	2,10	0,00	10,00	0,63	2,50	0,202
Tedavi Öncesi Total Esas Skoru	42,00	80,00	57,73	9,99	27,00	72,00	47,94	13,34	0,014

X⁻ : Ortalama(Mean), SS: Standart Sapma, M: Medyan

Tablo 16. Ex olan hastalar ile sağ kalan hastaların tedavi öncesi biyobelirteç ve ESAS skorları Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılması

Bu çalışmada biyobelirteçler (CRP, ESH ve kortizol) ve ESAS ile değerlendirilen semptom yükünün mortalite ile ilişkisi, hasta grubunda mortalite durumuna göre (ex ve sağ) başlangıç (tedavi öncesi) ölçümlerinin karşılaştırılması üzerinden değerlendirilmiştir. Tablo 16’da, ex olan hastalar ile sağ kalan hastaların tedavi öncesi biyobelirteç ve ESAS skorları Mann–Whitney U testi ile karşılaştırılmış; böylece araştırmanın üçüncü sorusu kapsamında mortalite ile ilişkili olabilecek klinik ve biyolojik göstergeler ortaya konulmuştur.

Yaş değişkeni açısından ex grubu ile sağ grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,622). Ex grubunda yaş 25,00–85,00 aralığında olup ortalama 68,85±12,37 ve medyan 70,50 iken; sağ grupta yaş 45,00–87,00 aralığında ortalama 68,00±13,03 izlenmiştir.

Tedavi öncesi CRP değerleri ex grupta 1,39–268,29 aralığında olup ortalama $98,04 \pm 79,17$ ve medyan 78,51 iken; sağ grupta 3,20–221,16 aralığında ortalama $53,83 \pm 53,57$ olarak saptanmıştır. CRP değerleri ex grupta daha yüksek olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,114$). Benzer şekilde tedavi öncesi ESH değerleri ex grupta 2,00–89,00 aralığında ortalama $50,12 \pm 27,98$; sağ grupta 13,00–86,00 aralığında ortalama $49,19 \pm 26,04$ olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,836$).

Tedavi öncesi kortizol düzeyleri ex grupta 7,80–35,31 aralığında ortalama $22,06 \pm 7,34$ iken; sağ grupta 0,86–37,83 aralığında ortalama $16,85 \pm 9,72$ olarak raporlanmıştır. Kortizol düzeyi ex grupta daha yüksek bulunmasına karşın bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır ($p=0,07$).

ESAS semptom skorları mortalite gruplarına göre incelendiğinde, tedavi öncesi ağrı skorunun ex grubunda daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0,012$). Ex grubunda ağrı 3,00–10,00 aralığında ortalama $8,00 \pm 2,24$ iken; sağ grupta 3,00–10,00 aralığında ortalama $6,25 \pm 2,02$ olarak saptanmıştır.

Tedavi öncesi yorgunluk skorlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,743$). Ex grubunda yorgunluk 5,00–10,00 aralığında ortalama $8,08 \pm 1,92$; sağ grupta 5,00–10,00 aralığında ortalama $8,25 \pm 2,05$ olarak izlenmiştir. Tedavi öncesi bulantı skorları da ex grubunda 0,00–10,00 aralığında ortalama $4,15 \pm 3,53$; sağ grupta 0,00–10,00 aralığında ortalama $2,75 \pm 3,44$ olup gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0,163$). Benzer biçimde tedavi öncesi üzüntü skorları ex grubunda 4,00–10,00 aralığında ortalama $5,92 \pm 1,70$; sağ grupta 3,00–10,00 aralığında ortalama $5,50 \pm 2,07$ olup fark anlamlı değildir ($p=0,177$).

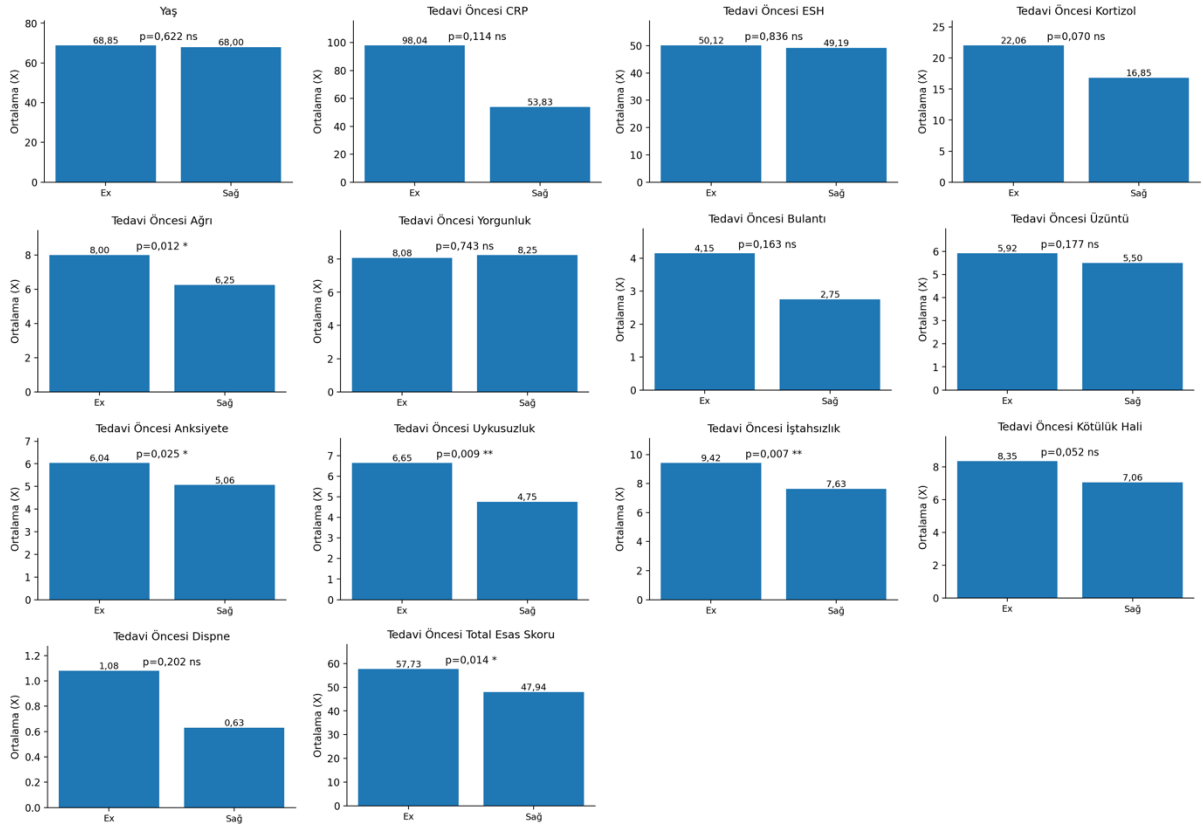
Buna karşılık tedavi öncesi anksiyete skorunun ex grubunda daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,025$). Ex grubunda anksiyete 5,00–10,00 aralığında ortalama $6,04 \pm 1,46$; sağ grupta 0,00–10,00 aralığında ortalama $5,06 \pm 2,17$ olarak raporlanmıştır. Tedavi öncesi uykusuzluk skorunda da ex grubunun daha yüksek değerlere sahip

olduğu ve gruplar arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0,009$). Ex grubunda uykusuzluk 3,00–10,00 aralığında ortalama $6,65\pm1,72$; sağ grupta 0,00–10,00 aralığında ortalama $4,75\pm2,89$. Ayrıca tedavi öncesi iştahsızlık skorunun ex grubunda belirgin şekilde daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,007$); ex grubunda iştahsızlık 5,00–10,00 aralığında ortalama $9,42\pm1,33$ iken, sağ grupta 4,00–10,00 aralığında ortalama $7,63\pm2,42$ olarak izlenmiştir.

Tedavi öncesi kötülük hali skorunda ex grubunda daha yüksek değerler gözlenmiş olmakla birlikte bu fark istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır ($p=0,052$). Ex grubunda kötülük hali 5,00–10,00 aralığında ortalama $8,35\pm1,52$; sağ grupta 3,00–10,00 aralığında ortalama $7,06\pm2,46$ olarak bulunmuştur. Dispne skorları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,202$); ex grubunda dispne 0,00–6,00 aralığında ortalama $1,08\pm2,10$, sağ grupta 0,00–10,00 aralığında ortalama $0,63\pm2,50$ dır.

Total ESAS skoru açısından değerlendirildiğinde, ex grubunun tedavi öncesi toplam semptom yükünün sağ gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,014$). Ex grubunda total ESAS skoru 42,00–80,00 aralığında ortalama $57,73\pm9,99$; sağ grupta 27,00–72,00 aralığında ortalama $47,94\pm13,34$ olarak saptanmıştır.

Özetle Tablo 16, mortalite açısından başlangıç dönemi semptom yükünün belirgin bir ayırt edici olduğunu göstermektedir. Ex grupta tedavi öncesi ağrı, anksiyete, uykusuzluk, iştahsızlık ve total ESAS skorunun anlamlı olarak daha yüksek bulunması, araştırmanın üçüncü sorusu kapsamında ESAS ile ölçülen semptom şiddetinin mortaliteyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Buna karşın başlangıç CRP ve ESH düzeyleri mortaliteye göre anlamlı farklılık göstermemiş, kortizol ve kötülük hali için ise anlamlılığa yakın bir eğilim izlenmiştir.



5.TARTIŞMA

Palyatif bakım merkezleri, özellikle ileri evre kanser hastaları başta olmak üzere yaşamın son dönemindeki hastaların semptom kontrolü ve yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik hizmet veren merkezlerdir. Ağrı ileri evre kanserli hastalarda en sık karşılaşılan ve yaşam kalitesini en çok etkileyen semptomlardan biridir ve bulantı, iştahsızlık, halsizlik gibi kanser ile ilişkili diğer semptomların oluşumunu da kolaylaştırıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Ağrı ve diğer semptomların varlığı hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu semptomların ayrıntılı değerlendirilmesi, uygun yaklaşım ve tedavi seçenekleri, hastanın yaşam kalitesinin artırılması açısından kritik önem taşımaktadır. Günümüzde genel semptomları değerlendirmede çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. ESAS bu ölçeklerden en yaygın kullanılanıdır. ESAS de Ağrı, yorgunluk, bulantı, üzüntü, endişe, uykusuzluk, iştahsızlık, iyilik hali, nefes darlığı ve diğer sorunlar olarak 10 semptom sorgulanır. Fakat nicel olarak objektif bir veri sağlama ve tedavi etkinliğini görebilmek açısından eksik kalır. Çalışmamızın temel amacı, ağrısı olan ileri evre kanserli hastalarda analjezik tedavi öncesi ve sonrası; Kortizol ve inflamasyon parametrelerinin düzeylerini ölçmek, ESAS kullanarak ağrı ve diğer semptomları değerlendirmek; bu kan parametreleriyle semptomlar arasındaki ilişkiyi belirlemek ve tedavi sonrası değişimleri karşılaştırmaktır. Elde edilecek verilerle, hastaların ağrı yönetiminde kullanılan tedavi stratejilerinin biyolojik ve semptomatik yansımalarını ortaya koyarak, kişiye özgü ve daha etkili ağrı kontrol protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlamak hedeflenmektedir.

Ağrı ve diğer kanser ilişkili semptomların kortizol ve inflamasyon parametreleri ile ilişkilendirilmesi, ağrı ve diğer semptomların objektif ölçümlerle desteklenmesini sağlar. Bu sayede, analjezik tedavi protokolleri daha etkili ve kişiye özgü hale getirilebilir.

Çalışmamız Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Palyatif Bakım Servisi ve Aile Hekimliği Polikliniği'nde yürütülmüştür. Palyatif bakım servisinde yatan hastaların demografik ve hastalık sürecine ilişkin özellikleri değerlendirildiğinde, hastaların %40,5'inin (n=17) 70 yaş üstü olduğu görülmüştür. Literatürdeki çalışmalar da bu durumu destekleyen sonuçlara sahiptir. Dinçer ve ark. (2017) palyatif bakım merkezinde kalış süresini etkileyen faktörleri inceledikleri çalışmada yaş ortalaması 70,6±17,2 yıl olarak bulunmuştur (107). Yürüyen ve ark. (2018) ise 319 hastayı içeren araştırmalarında yaş ortalamasını 71±15,8 yıl olarak rapor etmiştir.

Çalışmamızda Hastaların %66,7'si (n:28) erkek, %33,3'ü (n:14) kadın olarak saptanmıştır. Dinçer ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada da %58,6'sı erkek ve %41,4'ü kadın hasta

olmak üzere toplam 435 hasta değerlendirilmiştir (107). Yürüyen ve ark. (2018) çalışmasında ise hastaların %55'inin erkek, %45'inin kadın hasta olduğu belirtilmiştir (129).

Elde edilen bulgular, palyatif bakım ünitelerinde erkek hastaların kadınlara kıyasla daha yüksek oranda yer aldığını göstermektedir. Bu durum, erkeklerde ileri evre malignitelerin daha sık ortaya çıkmasıyla ilişkili olabilir.

Hastaların tanı dağılımı incelendiğinde, en yüksek oranın %19 (n=8) ile mide kanserine ait olduğu saptanmıştır. Bunu %14,3(n=6) ile akciğer ve pankreas kanseri takip etmektedir. Siegel ve ark (2014) yaptıkları çalışmada pankreas kanseri vakalarının %53'ü tanı anında evre IV'tür (130). Uysal ve arkadaşlarının çalışmasında malignite çeşidi olarak ilk sırada GİS (%22) yer alırken bunu hepatobiliyer-pankreas (%19), akciğer (%16) ve meme (%16) izlemektedir (131). Şenel ve arkadaşlarının ülkemizde gerçekleştirdikleri çalışmada, palyatif bakım gören 418 kanser hastasında en sık görülen kanser türleri gastrointestinal sistem (%21), akciğer (%19) ve genitoüriner sistem (%15) olarak gösterilmiştir (132).

Palyatif bakım servisinizde mide, pankreas ve akciğer kanserlerinin baskın olması; dünya geneli ve Türkiye genelindeki “en sık görülen kanser türleri” sıralamalarından belirgin şekilde farklıdır. Türkiye’de kadınlarda meme kanseri, erkeklerde ise akciğer kanseri ilk sırayı almıştır (133). Ancak palyatif bakım popülasyonu, toplumda en sık görülen kanserleri değil, ileri evrede ve yoğun semptom yükü olan hastalıkları yansıtır. Bu kanser türleri çoğunlukla ileri evrede tanı alır, hızlı ilerler ve belirti yönetimi gereksinimi daha erken dönemde ortaya çıkar. Bu da palyatif bakım hizmetlerine bu hastaların daha sık yönlendirilmesiyle sonuçlanabilir. Bu oranların farkı da bu şekilde açıklanabilir.

Çalışmamızda hastaların %61,9'unun (n=26) vefat ettiği, %38,1'inin (n:16) ise başka bir servis/yoğun bakım ünitesine devredildiği veya eve taburcu edildiği görülmüştür. Bu oran, Türkiye’deki literatürle karşılaştırıldığında belirgin biçimde yüksektir. Örneğin Mersin Şehir Hastanesi’nde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, palyatif bakım birimine yatırılan hastaların yalnızca %11,8'inin hastanede exitus olduğu bildirilmiştir (Turgut et al., 2019) (134). Benzer şekilde Konuralp Tıp Dergisi’nde yayımlanan bir başka çalışmada ölüm oranı %33,6, taburculuk oranı ise %52 olarak raporlanmıştır (Yürüyen et al., 2018) (129).

Uluslararası literatürde ise ileri evre kanser hastalarının yatırıldığı akut palyatif bakım ünitelerinde mortalite oranları genellikle %30–55 aralığındadır. MD Anderson Kanser Merkezi’nde yapılan 2.568 hastalık çalışmada, ileri evre kanser hastalarının %33'ünün hastanede yaşamını yitirdiği bildirilmiştir (Hui et al., 2010) (135) Kore’deki bir diğer ileri evre kanser çalışmasında mortalite oranı yine %33 olarak bulunmuş (Ahn et al., 2020)(136),

Avusturya'daki Salzburg PCU çalışmasında ise bu oran %55 olarak belirtilmiştir (Gärtner et al., 2012)(137)

Bu literatür ışığında çalışmamızdaki %61,9'luk mortalite oranı, hem ulusal çalışmalarla kıyaslandığında oldukça yüksek, hem de uluslararası ileri evre kanser popülasyonunun incelendiği çalışmalara göre üst sınıra yakın bir seviyededir. Bu durumun olası nedenleri arasında servise çok ileri evrede, kötü performans skoruna sahip hastaların kabul edilmesi; hospis/evde bakım seçeneklerinin sınırlı olması; terminal dönem hastaların aile tercihiyle hastanede tutulması ve yalnızca ileri evre malign hastalardan oluşan küçük bir örneklem kullanılması sayılabilir.

Sonuç olarak elde edilen taburculuk ve mortalite oranları, hasta popülasyonunun ileri evre ve ağır klinik durumda olduğunu göstermekte olup, uluslararası ileri evre kanser palyatif bakım verileriyle uyumludur.

Yaş değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$). Kontrol grubunda yaş 20,00 ile 88,00 arasında değişmekte olup ortalama $43,30 \pm 16,58$ ve medyan 42,00'dir. Hasta grubunda yaş aralığı 25,00–87,00 olup ortalama $68,52 \pm 12,48$ ve medyan 69,50 olarak saptanmıştır.

Palyatif bakım servisinde yatan ileri evre kanser hastalarından vefat eden ve sağ kalan hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.603$). Bu sonuç, çalışmamızda yaşın mortalite üzerinde belirleyici bir etkisi olmadığını göstermektedir. Kore'de palyatif bakım servisinde izlenen 3.867 kanser hastasıyla yapılan bir çalışmada, yaş grupları arasında medyan sağkalım sürelerinin benzer olduğu ve yaş artışının sağkalımı anlamlı düzeyde etkilemediği bildirilmiştir (138). Ex grubunda ortalama yaşın daha yüksek olması (68.8 yıla karşı 66.7 yıl) yaşın olumsuz prognozla ilişkili olabileceğini düşündürse de bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve palyatif bakım ünitesine kabul edilen hastaların yaş dağılımının zaten ileri yaş aralığında yoğunlaşmasıyla açıklanabilir.

Tedavi öncesi CRP düzeyleri kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı düzeyde farklılık göstermektedir ($p=0,000$). Hasta grubunda hem ortalama hem medyan CRP değerlerinin kontrol grubuna göre çok daha yüksek olması, ileri evre kanser hastalarında tedavi öncesi dönemde sistemik inflamasyon yükünün belirgin olduğunu ve bu inflamatuvar yanıtın semptom yükü ile ilişkisini araştıran analizler için güçlü bir biyolojik zemin bulunduğunu düşündürmektedir. Bu sonuç literatürde yapılan çalışmalarla da uyumludur. Heikkilä, K. ve ark

(2007) yaptığı bir çalışmada Genel olarak, kanser hastalarının sağlıklı kontrollerden ve bazı iyi huylu hastalıkları olan katılımcılardan daha yüksek CRP konsantrasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir (139).

Tedavi öncesi ESH değerleri de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,000$). Bu sonuç, hasta grubunda eritrosit sedimentasyon hızının kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde yüksek olduğunu ve CRP ile paralel biçimde inflamatuvar aktivitenin arttığını göstermektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı, özellikle kronik inflamasyonun sürekliliğini yansıtan non-spesifik bir belirteç olup malign hastalıklarda tümör yükü ve inflamatuvar sitokin aktivitesiyle yakından ilişkilidir. Pepys ve ark, (2003), çalışmasında kanser hastalarında ESH yüksekliğinin CRP artışı ile paralel seyrettiği ve bu iki biyobelirtecin birlikte değerlendirildiğinde inflamatuvar aktivitenin derecesini daha iyi yansıttığı bildirmektedir (140)

Tedavi öncesi kortizol düzeyleri açısından da kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ($p=0,000$). Hasta grubunda kortizol düzeylerinin daha yüksek bulunması, ileri evre kanser ve ağrı gibi yoğun stresörlerin hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen üzerinden stres yanıtını artırabileceğini düşündürmekte; bu biyobelirtecin ESAS ile ölçülen ağrı ve diğer semptomlarla olan ilişkisini irdeleyen analizlerin klinik anlamını güçlendirmektedir. Bu sonucu destekleyen literatür çalışmaları da bulunmaktadır. Kanter ve ark. (2024) kanserli kişilerin, kansersiz kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek bazal kortizol seviyelerine ve HPA eksenini uyaran bir uyarıcıya karşı daha yüksek kortizol yanıtına sahip olduğunu bildirmiştir (141).

Tedavi öncesi ve sonrası CRP değerleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p=0,157$). McMillan, (2013) çalışmasında ileri evre kanser hastalarında kısa süreli semptom odaklı tedavilerin sistemik inflamasyon göstergeleri üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini belirtmiştir (122).

Benzer biçimde tedavi öncesi ve sonrası ESH değerleri karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmamıştır ($p=0,175$). Tedavi sonrasında ESH’de azalma eğilimi görülmekle birlikte, bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı anlaşılmaktadır. Bu sonuç Gabay ve ark, (1999) çalışmasında bahsettikleri ESH’ın kronik inflamatuvar süreçleri yansıtan daha yavaş yanıt veren bir belirteç olması verisiyle de uyumludur (142). Tedavi sonrasında ESH’de gözlenen azalma eğiliminin istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması, takip

süresinin görece kısa olması, hasta sayısının sınırlılığı ve kanserle ilişkili inflamasyonun multifaktöriyel yapısı ile ilişkili olabilir (143). Bu bulgular, palyatif bakım bağlamında uygulanan analjezik ve destekleyici tedavilerin semptom kontrolünde belirgin iyileşme sağlarken, inflamatuvar biyobelirteçlerdeki değişimin daha uzun izlem süreleri veya hastalığın biyolojik yükündeki değişimlerle ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir (122).

Kortizol düzeyleri açısından ise tedavi öncesi ve sonrası ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmıştır ($p=0,009$). Bu bulgu, takip sürecinde kortizol düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu ve semptom kontrolüyle birlikte stres yanıtının biyokimyasal düzeyde de düşebileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç literatürdeki bazı tedavi girişimleri ile kortizol seviyesindeki değişimlerin gösterildiği çalışmalarla da uyumludur. Nakayama ve ark(2009) yaptıkları çalışmada ileri evre kanser hastalarında yapılan 40 dakikalık canlı müzik dinletisinin etkisiyle terapi seansından sonra tükürük kortizol düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğunu göstermiştir (144).

ESAS ağrı skoru açısından tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmada anlamlı bir azalma izlenmiştir ($p=0,001$). Yorgunluk skorunda da tedavi sonrası dönemde anlamlı bir azalma görülmüştür ($p=0,000$). Bulantı skorları karşılaştırıldığında tedavi sonrası dönemde anlamlı bir düşüş izlenmiştir ($p=0,003$). Duygudurumla ilişkili ESAS alt boyutları incelendiğinde, üzüntü skorunda tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmıştır ($p=0,018$). Anksiyete skorunda da tedavi sonrası dönemde anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,024$). Uykusuzluk skorunda da tedavi sonrası dönemde anlamlı bir iyileşme izlenmiştir ($p=0,027$). İştahsızlık skorları açısından tedavi sonrası dönemde belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,001$). Dispne skorunda ise tedavi öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı bir değişim saptanmamıştır ($p=0,785$). Son olarak total ESAS skoru açısından tedavi sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p=0,000$). Bu bulgu, ağrı takibi sürecinde yalnızca ağrıda değil, toplam semptom yükünde de anlamlı bir iyileşme olduğunu göstermektedir.

Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalarda ESAS ağrı skorunda saptanan istatistiksel olarak anlamlı azalma, uygulanan analjezik ve destekleyici palyatif yaklaşımların ağrı kontrolünde etkili olduğunu göstermektedir. Ağrı skorundaki bu iyileşmeye eşlik eden yorgunluk, bulantı, üzüntü, anksiyete, uykusuzluk ve iştahsızlık gibi diğer ESAS alt boyutlarında da anlamlı düzelmelerin izlenmesi, ağrının ileri evre kanser hastalarında izole bir semptomdan ziyade çok boyutlu bir semptom kümesinin parçası olduğunu düşündürmektedir(4)(5). Bu bulgular literatürle de uyumludur. Teunissen ve ark., (2007), yaptıkları çalışmada etkin ağrı kontrolünün

özellikle yorgunluk, uyku bozuklukları ve emosyonel distres üzerinde ikincil iyileştirici etkiler oluşturduğu ve toplam semptom yükünü azalttığı bildirilmiştir (145).

Duygudurumla ilişkili ESAS alt boyutlarında (üzüntü ve anksiyete) tedavi sonrası dönemde gözlenen anlamlı iyileşme, yeterli fiziksel semptom kontrolünün psikolojik iyilik hali üzerinde de olumlu etkiler oluşturabileceğini desteklemektedir. Mitchell ve ark., (2011), yaptıkları çalışmada kontrolsüz ağrı ve fiziksel semptom yükünün depresyon ve anksiyete düzeylerini artırdığını, buna karşılık etkin palyatif müdahalelerin psikososyal yükü azalttığını göstermektedir (146).

Benzer şekilde uykusuzluk ve iştahsızlık skorlarındaki belirgin düzelmeye, ağrı ve emosyonel stresin azaltılmasının temel fizyolojik fonksiyonlar üzerinde dolaylı bir iyileşme sağlayabileceğini düşündürmektedir (147).

Dispne skorunda tedavi öncesi ve sonrası dönemler arasında anlamlı bir değişim saptanmamış olması, dispnenin ağrıdan bağımsız patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulguyu destekleyici olarak Simon ve ark., (2010), çalışmalarında dispnenin kanser hastalarında sıklıkla pulmoner tutulum, plevral efüzyon, enfeksiyon veya anemi gibi özgül nedenlerle ilişkili olabileceğini vurgulamıştır (148).

Son olarak total ESAS skorunda tedavi sonrası dönemde saptanan anlamlı azalma, ağrı merkezli bir palyatif yaklaşımın yalnızca tek bir semptomu değil, hastanın genel semptom yükünü bütüncül biçimde azaltabildiğini göstermektedir. Bu sonuç, ESAS'ın palyatif bakımda tedavi yanıtını ve toplam semptom yükünü değerlendirmede güvenilir ve duyarlı bir araç olduğunu desteklemekte olup, Bruera ve ark., (1991) literatürdeki çalışmalarıyla da uyumludur. Bu bilgiler ağrı takibinin bütüncül semptom yönetimi açısından temel bir hedef olduğunu ortaya koymaktadır (4, 149).

Sonuç olarak elde edilen bu bulgular, takipte değerlendirilebilen hasta alt grubunda analjezik tedavi sonrası 2. haftada kortizol düzeylerinin anlamlı biçimde azaldığını, buna eşlik eden şekilde ağrı başta olmak üzere yorgunluk, bulantı, üzüntü, anksiyete, uykusuzluk, iştahsızlık, kötülük hali ve total ESAS skorunda anlamlı iyileşme olduğunu; buna karşın CRP, ESH ve dispne skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadığını ortaya koymaktadır. Bu bulgu, semptomların kısa vadede belirgin şekilde iyileşebildiğini; ancak inflamatuvar biyobelirteçlerde (CRP ve ESH) aynı zaman penceresinde anlamlı bir düzelmelerin her hastada eş zamanlı ortaya çıkmayabileceğini düşündürmektedir.

Ağrı değişim oranı ile biyobelirteç değişim oranları arasındaki ilişkilerde, ağrı değişim oranının CRP değişim oranı ile ilişkisinin anlamlı olmadığı ($r=0,342$) görülmektedir. CRP'nin özellikle

akut faz yanıtını ve sistemik inflamasyonu yansıtan bir belirteç olması, ancak ağrının daha çok lokal doku hasarı, nöroinflamasyon ve bireysel stres yanıtı gibi çok boyutlu mekanizmalarla ilişkili olması, bu bulgunun olası bir açıklaması olarak değerlendirilebilir (140,151). Literatürde benzer şekilde McMillan, (2009) yaptığı çalışmada İleri evre kanser hastalarında CRP düzeylerinin prognozla ilişkili olduğunu belirtmekle birlikte, kısa dönem semptom değişimlerini yansıtmaya kapasitesinin sınırlı olabileceği vurgulanmıştır (153).

Buna karşılık ağrı değişim oranı ile ESH değişim oranı arasında orta düzeyde pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0,402$, $p<0,05$) ve ağrı değişim oranı ile kortizol değişim oranı arasında da pozitif yönlü ve orta-yüksek bir ilişki bulunmaktadır ($r=0,615$, $p<0,05$). Ağrı değişim oranı ile ESH değişim oranı arasında saptanan orta düzeyde pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki, inflamatuvar aktivitedeki görece azalmanın ağrıdaki klinik iyileşme ile paralel seyredebileceğini düşündürmektedir. Brinkman ve ark. (2006), yaptıkları çalışmada ESH'nin daha kronik ve kümülatif inflamatuvar süreçleri yansıttığının, özellikle tümör yükü ve doku destrüksiyonuna bağlı ağrı mekanizmalarıyla olan ilişkisini açıklayabileceğini belirtmiştir. (154). Bu bulgu, ağrının inflamatuvar bileşeninin palyatif tedavi sürecinde klinik olarak anlamlı bir hedef olabileceğini desteklemektedir.

Ağrı değişim oranı ile kortizol değişim oranı arasında saptanan pozitif yönlü ve orta-yüksek düzeydeki ilişki, ağrının yalnızca periferik inflamasyonla değil, aynı zamanda stres yanıtı ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks aktivasyonu ile de yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Chapman ve ark., (2008) ve Tak ve ark (2011) yaptıkları iki ayrı çalışmada da bu ilişkiyle paralel olarak kortizolün kronik stres ve ağrı durumlarında yükseldiğini, etkin semptom kontrolü sağlandığında ise düzeylerinin azalabildiğini bildirmiştir. (155,156). Bu bağlamda elde edilen bulgular, ağrı kontrolünün yalnızca semptomatik rahatlama değil, aynı zamanda nöroendokrin denge üzerinde de olumlu etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir.

Ağrı değişim oranı ile total ESAS skor değişim oranı arasındaki ilişki de anlamlı ve orta-yüksek düzeydedir ($r=0,644$, $p<0,01$). Hui & Bruera, (2017) yaptıkları çalışmada ağrının yorgunluk, uykusuzluk, anksiyete ve iştahsızlık gibi diğer semptomlarla güçlü bir etkileşim içinde olduğunu ve total semptom yükünü belirgin biçimde artırdığını göstermiştir (4,5). Bu sonuçlar, ağrıdaki görece iyileşmenin genel semptom yükünde klinik olarak anlamlı bir azalma ile birlikte seyrettiğini desteklemektedir.

Genel olarak bu bulgular, takip sürecinde ağrının görece değişiminin yalnızca subjektif bir semptom iyileşmesini değil, aynı zamanda inflamatuvar aktivite (özellikle ESH) ve stres yanıtını yansıtan kortizol düzeylerindeki değişimlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini

göstermektedir. Bu çok boyutlu yaklaşım, palyatif bakımda semptom kontrolünün biyolojik temellerini daha iyi anlamaya ve bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Total ESAS skor değişim oranı ile biyobelirteç değişim oranları arasındaki ilişkiler incelendiğinde, total ESAS skor değişim oranının CRP değişim oranı ile ilişkisinin anlamlı olmadığı ($r=0,302$) görülmektedir. Buna karşılık total ESAS skor değişim oranı ile ESH değişim oranı arasında pozitif ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($r=0,382$, $p<0,05$) ve total ESAS skor değişim oranı ile kortizol değişim oranı arasında daha güçlü düzeyde pozitif ve anlamlı ilişki bulunmaktadır ($r=0,579$, $p<0,01$). Bu bulgu, toplam semptom yükündeki göreceli değişimin özellikle kortizoldeki göreceli değişimle ve daha sınırlı düzeyde ESH'deki göreceli değişimle paralel seyrettiğini göstermektedir.

Total ESAS skor değişim oranı ile biyobelirteç değişim oranları arasındaki ilişkiler birlikte değerlendirildiğinde, çalışmamızda total ESAS'taki göreceli değişimin CRP değişimiyle anlamlı düzeyde paralel seyretilmemesi ($r=0,302$, $p>0,05$) literatürde CRP'nin ileri evre kanserde genel inflamatuvar yük ve prognoz ile ilişkili olabilmesine rağmen, kısa izlem aralıklarında semptom değişimini yakalamada daha sınırlı kalabildiğini bildiren bulgularla uyumludur; nitekim ileri evre kanserde CRP düzeyleri ile semptomlar/performans çıktıları arasındaki ilişkiyi irdeleyen Amano ve ark (2017), CRP'nin özellikle fonksiyonellik ve belirli semptom alanlarıyla ilişkili olabileceği, ancak ilişkinin klinik bağlama ve eşlik eden durumlara duyarlı olduğu vurgulanmaktadır (157).

Tedavi sürecinde semptom yükündeki göreceli değişimin biyobelirteç değişimleriyle ilişkisini en belirgin biçimde kortizol üzerinden ortaya koymaktadır. Yorgunluk, üzüntü, uykusuzluk, iştahsızlık ve kötülük hali değişim oranlarının kortizol değişim oranı ile anlamlı ve pozitif yönde ilişkili olması; buna ek olarak iştahsızlık ve kötülük hali değişim oranlarının CRP ve ESH değişim oranlarıyla da anlamlı ilişkiler göstermesi, araştırmanın ikinci sorusu kapsamında semptom değişiminin biyolojik yanıtla özellikle stres eksen (kortizol) ve kısmen inflamasyon (özellikle ESH) üzerinden eşzamanlı hareket edebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda biyobelirteçler (CRP, ESH ve kortizol) ve ESAS ile değerlendirilen semptom yükünün mortalite ile ilişkisi, hasta grubunda mortalite durumuna göre (ex ve sağ) başlangıç (tedavi öncesi) ölçümlerinin karşılaştırılması üzerinden değerlendirilmiştir.

Yaş değişkeni açısından ex grubu ile sağ grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,622$). Her iki grupta da yaş ortalamalarının ve medyan değerlerinin birbirine oldukça yakın olması, ileri yaştan tek başına mortalite için belirleyici bir faktör olmadığını göstermektedir. Bu bulgu literatürle de uyumludur. Hui ve ark (2014), özellikle palyatif bakım popülasyonlarında mortalitenin yaşa kıyasla hastalık evresi, semptom yükü, fonksiyonel durum ve biyolojik yanıtlar gibi faktörlerle daha güçlü ilişkili olduğunu bildirmiştir (5). Yine kanser hastalarında yaştan mortalite üzerindeki etkisine ilişkin Stone ve ark. (2012) de yaptığı çalışmada, kronolojik yaştan ziyade biyolojik yaş, performans durumu ve komorbidite yükünün prognozu daha iyi yansıttığını belirtmiştir (158). Benzer şekilde McMillan D.C. (2009) çalışmasında ileri evre ve palyatif bakım gereksinimi olan hastalarda, genç ve yaşlı hastalar arasında sağkalım farkının azalabildiği, buna karşın semptom şiddeti ve sistemik inflamasyonun mortaliteyle daha yakından ilişkili olduğunu bildirmiştir (153).

Total ESAS skoru açısından değerlendirildiğinde, ex grubunun tedavi öncesi toplam semptom yükünün sağ gruba göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmektedir ($p=0,014$).

Bu bulgu, ileri evre kanser hastalarında başlangıçtaki semptom yükünün yalnızca yaşam kalitesini değil, aynı zamanda kısa dönem mortaliteyi de öngörebilecek önemli bir klinik gösterge olabileceğini düşündürmektedir (145).

ESAS, ilk olarak Eduardo Bruera ve arkadaşları tarafından palyatif bakım hastalarında semptom yükünü bütüncül biçimde değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş olup, özellikle toplam skorun artışının kötü klinik sonuçlarla ilişkili olabileceği de Bruera ve ark, (1991) yaptıkları çalışmada belirtilmiştir (4).

Ex grubunda total ESAS skorunun daha yüksek bulunması, bu hastalarda ağrı, anksiyete, uykusuzluk ve iştahsızlık gibi birden fazla semptomun eşzamanlı ve daha şiddetli seyretmesiyle açıklanabilir (145). Hui ve ark, (2015) çalışmalarında, yüksek semptom yükünün hipotalamo-hipofizer-adrenal aks aktivasyonu, inflamatuvar sitokin artışı ve fonksiyonel rezervin azalması ile ilişkili olduğunu; bu fizyopatolojik süreçlerin ise hastalığın seyrini olumsuz yönde etkileyerek mortalite riskini artırabileceğini belirtmişlerdir. (163). Özellikle Bruera & Hui, (2010) çalışmalarında ağrı ve psikolojik semptomların birlikte bulunmasının stres yanıtını güçlendirdiği, bunun da kortizol düzeylerinde artış ve sistemik inflamasyonla sonuçlanabileceğini bildirmektedir (164).

Zimmermann ve ark., (2014) çalışmasında, ileri evre kanser ve palyatif bakım popülasyonlarında yüksek total ESAS skorlarının hastanede kalış süresi, bakım ihtiyacı ve mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (165). Bu bağlamda, çalışmamızda ex grubunda

saptanan anlamlı derecede yüksek total ESAS skorları, ESAS'ın yalnızca semptom izleminde değil, aynı zamanda risk sınıflaması ve prognoz öngörüsünde de klinik olarak değerli bir araç olabileceğini desteklemektedir (145). Bulgularımız, özellikle başlangıç değerlendirmesinde yüksek semptom yükü saptanan hastalarda daha yakın izlem ve erken multidisipliner palyatif müdahalelerin önemini vurgulamaktadır (164).

Çalışmamızın kısıtlılıkları: Bu çalışmanın başlıca limitasyonları; tek merkezli ve sınırlı örneklem büyüklüğüne sahip olması, hasta popülasyonunun heterojen yapısı ve takip sırasında exitus nedeniyle hasta kayıpları olması çalışmamızın limitasyonlarını oluşturmaktadır.

Çalışmamızın güçlü yönleri: çalışmamızın başlıca güçlü yönleri; ileri evre kanser hastalarında semptom yükü ile biyobelirteçlerin birlikte ve dinamik olarak değerlendirilmesi, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalı analizlerin yapılması, geçerliliği kanıtlanmış bir semptom ölçeğinin kullanılması ve klinik pratiğe doğrudan uygulanabilir gerçek yaşam verilerine dayanmasıdır. Literatürde birebir benzer çalışma olmaması da çalışmamızın güçlü yönlerini desteklemektedir.

6.SONUÇ

Çalışmamız ileri evre kanser hastalarında semptom yükü ile biyobelirteçler arasındaki ilişkiyi ve analjezik tedavinin bu parametreler üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Bulgular, tedavi öncesi kortizol, CRP ve ESH düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstererek, ileri evre kanserde sistemik inflamasyon ve stres yanıtının belirgin biçimde aktive olduğunu ortaya koymuştur.

Tedavi öncesi ve sonrası biyobelirteç değişimleri incelendiğinde, CRP ve ESH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim izlenmezken, kortizol düzeylerinde anlamlı bir azalma saptanmıştır. Bu durum, uygulanan kişiselleştirilmiş analjezik tedavinin özellikle stres yanıtı ve nöroendokrin aktivite üzerinde daha hızlı ve belirgin bir etki oluşturduğunu; buna karşılık inflamatuvar belirteçlerin daha geç veya sınırlı yanıt verebileceğini düşündürmektedir. Nitekim tedavi sonrası dönemde ağrı başta olmak üzere yorgunluk, bulantı, üzüntü, anksiyete, uykusuzluk, iştahsızlık, kötülük hali ve total ESAS skorunda anlamlı iyileşme izlenmiş; dispne, CRP ve ESH’de ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Özellikle ağrı ile total ESAS skoru arasındaki çok yüksek düzeydeki ilişki, ağrının ileri evre kanser hastalarında semptom yükünün temel belirleyicilerinden biri olduğunu ortaya koymaktadır.

Mortalite açısından değerlendirildiğinde, ex grubunda tedavi öncesi total ESAS skorunun sağ kalan gruba kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olması, başlangıçtaki toplam semptom yükünün kısa dönem sağ kalım üzerinde önemli bir belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, ileri evre kanser hastalarında özellikle ağrı ve total ESAS skorunun kortizolle güçlü biçimde ilişkili olduğunu göstermektedir. Bulgular, palyatif bakımda semptomların sistematik ve çok boyutlu olarak değerlendirilmesinin yalnızca yaşam kalitesini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda prognostik stratifikasyon açısından da klinik olarak değerli bilgiler sunabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda ESAS’ın rutin klinik pratikte kullanımı, biyolojik parametrelerle birlikte ele alındığında, hasta yönetimine bütüncül ve hasta merkezli bir katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Teunissen, S. C. C. M., Wesker, W., Kruitwagen, C., de Haes, H. C. J. M., Voest, E. E., & de Graeff, A. (2007). Symptom prevalence in patients with incurable cancer: A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 34(1), 94–104.
2. World Health Organization. (2002). *National cancer control programmes: Policies and managerial guidelines* (2nd ed.). WHO Press.
3. Sepúlveda, C., Marlin, A., Yoshida, T., & Ullrich, A. (2002). Palliative care: The World Health Organization's global perspective. *Journal of Pain and Symptom Management*, 24(2), 91–96. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00440-2](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00440-2)
4. Bruera, E., Kuehn, N., Miller, M. J., Selmsler, P., & Macmillan, K. (1991). The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): A simple method for the assessment of palliative care patients. *Journal of Palliative Care*, 7(2), 6–9.
5. Hui, D., dos Santos, R., Chisholm, G., & Bruera, E. (2014). Symptom expression in advanced cancer patients: Age-related differences. *Journal of Pain and Symptom Management*, 48(3), 443–452. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.10.019>
6. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-444
7. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, et al. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in cancer patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:92-100
8. Laird, B. J., McMillan, D. C., Fayers, P., et al. (2011). The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *Oncology*, 81(5–6), 334–340. <https://doi.org/10.1159/000334523>
9. Türk Dil Kurumu. Palyatif [Internet]. [erişim 07 eylül 2025 erişim adresi: <http://tr.wiktionary.org/wiki/palyatif>
10. Çifci A. Palyatif ve yaşam sonu bakım. *J Med Palliat Care* 2021; 2(1): 21-24
11. Borasio GD. Translating the World Health Organization Definition of Palliative Care Into Scientific Practice. *Palliat Support Care* 2011;9:1-2
12. Ahmedzai SH, Costa A, Blengini C, Bosch A, Sanz-Ortiz J, Ventafridda V, Verhagen SC. A New International Framework for Palliative Care. *Eur J Cancer*. 2004 Oct;40(15):2192-200
13. WHO Definition of Palliative Care 2002. Erişim adresi: <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> Erişim tarihi:07.09.2025
14. Twycross RG. Hospice care-redressing the balance in medicine. *J R Soc Med*. 1980;73(7):475-81.
15. WHO-WPCA(2014). (The World Health Organization-Worldwide Palliative Care Alliance). *Global Atlas of Palliative Care at the End of Life*. World Health Organization, 2014

16. Beresford ve Kerr 2012 Beresford L, Kerr K (2012). Next Generation of Palliative Care: Community Models Offer Services Outside the Hospital. <https://www.chcf.org/wpcontent/uploads/2017/12/PDFNextGenerationPalliativeCare.pdf>. Erişim tarihi: 07.09.2025.
17. erişim adresi: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/palliative-care>, erişim tarihi: 16.09.2025
18. erişim adresi: <https://www.cancercouncil.com.au/cancer-information/advanced-cancer/palliative-care/key-questions/team/> erişim tarihi: 16.09.25)
19. Erişim adresi: Global Atlas of Palliative Care 2nd Edition)(<https://thewhpc.org/> erişim tarihi: 16.09.2025)
20. Kocaman Yıldırım N, Kaçmaz N, Özkan M. Yetişkin Kanser Hastalarının Destekleyici Bakım Gereksinimleri ve Verilen Hizmet Arasındaki Boşluk. Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Elektronik Dergisi 2013;6(4): 231-240
21. Whelan TJ, Mohide EA, Willan AR, Arnold A, Tew M, Sellick S, et al. The Supportive Care Needs Of Newly Diagnosed Cancer Patients Attending A Regional Cancer Center. Cancer. 1997;80(8):1518–1524.
22. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The Symptoms Of Advanced Cancer: Relationship To Age, Gender, And Performance Status İn 1,000 Patients. Support Care Cancer 2000; 8:175-179
23. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği internet sitesi. <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>
24. Köknel Talu G. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi. Erdine S (editör). Ağrı. 3. Baskı.İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007:61-9.
25. SUCAKLI M. KOŞAR Y. ,Palyatif Bakım ve Yaşam Kalitesi. Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi Cilt: 8 Sayı: 3 Mayıs - Haziran 2016
26. ALTUNTAS M., Palyatif Bakımda Semptom Yönetimi. Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi Cilt: 8 Sayı: 3 Mayıs - Haziran 2016
27. Türk Nöroşirürji Derneği-Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Grubu, Vizüel Analog Skala Değerlendirmesi, İnternet Erişimi: <http://www.spinetr.com/Uploads/files/skor/VizuelAnalogSkala.pdf>
28. Klein C, Lang U, Bükki J, Sittl R, Ostgathe C. Pain management and symptom-oriented drug therapy in palliative care .Breast Care (Basel) 2011; 6: 27-34.
29. Curran MP, Robinson DM. Aprepitant: a review of its use in the prevention of nausea and vomiting. Drugs. 2009;69:1853–1878. doi: 10.2165/11203680-000000000-00000.
30. Kabalak A, Öztürk H, Çağıl H, Yaşam Sonu Bakım Organizasyonu; Palyatif Bakım, Yoğun Bakım Dergisi 2013; 11(2):56-70
31. Hendrichova I, Castelli M, Mastroianni C, Piredda M, Mirabella F, Surdo L, et al Pressure ulcers in cancer palliative care patients. Palliat Med. 2010;24(7):669–73.

32. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Palyatif bakım hizmetlerinin uygulama usul ve esasları hakkında yönerge.
33. Sur H. Tıbben bitmiş sayılan ömürlere hospis çözüm mü? Erişim adresi: www.sdplatform.com. erişim tarihi: 24.09.25
34. 2015;27(2): 104-110. 13. Palyatif Bakım Derneği. <http://www.palyatifbakim.org>. 20.04.2016. Demir M. Palyatif bakım etiği. Yoğun Bakım Dergisi. 2016; 7:62-66.
35. Kabalak A.A. Türkiye’de palyatif bakım; güncel gelişmeler, gereksinimler. Anestezi Dergisi. 2014; 22(3):121-123.
36. Gültekin M, Özgül N, Olcayto E, Tuncer M. Türkiye’de palyatif bakım hizmetlerinin mevcut durumu. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi. 2010;1:1-6.
37. Hacıkamiloglu E, Simsek U, Cukurova Z, Keskinçilic B, Topcu I, Gultekin M, Silbermann Community palliative care in Turkey: A Collaborative promoter to a new concept in the Middle East. J.Public Health Management Practice. 2016; 22(1): 81-88.
38. Akçiçek F, Akbulut F, Fadiloğlu ÇZ. Palyatif bakım; evde ve hastanede çalıştay raporu. Ege Geriatri Derneği Yayınları. 2013.
39. Madenoğlu kıvanç m. Palliative Care Services in Turkey. DOI: 10.17681/hsp-dergisi. 316894
40. World Health Organization. Guide To Cancer Early Diagnosis [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [erişim 01 eylül 2025]. 48 S. Erişim Adresi: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1
41. Patel A., Benign vs Malignant Tumors, JAMA Oncology, July 30, 2020. 2020;6;(9):1488. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2592
42. Dos Santos Silva I. Cancer Epidemiology: Principles and Methods. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999
43. Cancer Key facts. 3 February 2022.WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (erişim:01.09.2025)
44. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019. Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara, 2022.
45. Bayik A. Kanser Epidemiyolojisi
46. GLOBOCAN 2020, IARC. <https://gco.iarc.fr/today/home>
47. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı. Ankara, 2021. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf (Erişim 01.09.2025)
48. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144(5):646-674.
49. World Health Organization (WHO). Cancer: risk factors. 2023. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
50. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. Lancet. 2005;366(9499):1784-1793.

51. Colditz GA, Wei EK. Preventability of cancer: the relative contributions of biologic and social and physical environmental determinants of cancer mortality. *Annu Rev Public Health*. 2012;33:137-156.
52. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*. 2008;25(9):2097-2116.
53. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. *N Engl J Med*. 2000;343(2):78-85.
54. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer*. 1997;75(9):1454-1463.
55. Nelson HD, Fu R, Zakher B, et al. Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;156(9):635-648.
56. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3660-3667.
57. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 73(1), 17–48.
58. DeSantis, C. E., Miller, K. D., Goding Sauer, A., Jemal, A., & Siegel, R. L. (2019). Cancer statistics for African Americans, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(3), 211–233.
59. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ, Kanser Dairesi Başkanlığı. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-taramalari> erişim: 02.09.2025
60. türk kanser derneği, erken tanı ve tarama, erişim adresi: <https://turkkanserdernegi.org/hizmetler/erken-tani-ve-tarama>. Erişim tarihi: 02 ekim 2025)
61. Birliği TT. Türk Tabipleri Birliği. Sağlık hizmetlerinin yürütülmesi hakkında sağlık bakanlığı yönergesi. Erişim adresi: https://www.ttb.org.tr/mevzuat_goster.php?Guid=5f5d8700-a285-11e7-9205-300896da83fe . erişim tarihi:02 ekim 2025)
62. Cancer Screening <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/24118-cancer-screening> erişim tarihi: 02.09.2025
63. <https://www.cancer.org/cancer/screening/american-cancer-society-guidelines-for-the-early-detection-of-cancer.html> erişim tarihi: 02.09.2025
64. European Health Union: Commission welcomes adoption of new EU cancer screening recommendations Brussels, 9 December 2022
65. Türk tabipler birliği, Kanser Taramaları Hakkında TTB'nin Güncel Görüşü ,<https://www.ttb.org.tr/105yjqq> erişim tarihi: 02.09.2025
66. Henson L. At all, Palliative Care and the Management of Common Distressing Symptoms in Advanced Cancer: Pain, Breathlessness, Nausea and Vomiting, and Fatigue. *J Clin Oncol* 2020 Feb 5;38(9):905–914. doi: 10.1200/JCO.19.00470

67. J Pain Symptom Manage. 1996;12:3–10. doi: 10.1016/0885-3924(96)00042-5.
Vainio A, Auvinen A: Prevalence of symptoms among patients with advanced cancer: An international collaborative study. Symptom Prevalence Group.
68. Grond S, Zech D, Diefenbach C, et al. Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: A prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. J Pain Symptom Manage. 1994;9:372–382. doi: 10.1016/0885-3924(94)90174-0.
69. Twycross R, Harcourt J, Bergl S. A survey of pain in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage. 1996;12:273–282. doi: 10.1016/s0885-3924(96)00149-2.
70. Higginson IJ, Costantini M. Dying with cancer, living well with advanced cancer. Eur J Cancer. 2008;44:1414–1424. doi: 10.1016/j.ejca.2008.02.024.
71. Higginson IJ, Evans CJ. What is the evidence that palliative care teams improve outcomes for cancer patients and their families? Cancer J. 2010;16:423–435. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181f684e5.
72. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2017;35:96–112. doi: 10.1200/JCO.2016.70.1474.
73. Ağrı Tanımı Erişim adresi: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy> Erişim tarihi: 02.09.2025
74. Paice JA, Ferrell B. The Management of Cancer Pain. CA Cancer J Clin 2011;61:157–182
75. Aydın I. Kanser Ağrısı. Klinik Gelişim 2004; 17: 3-15
76. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. Ann Oncol. 2009; 20: 1420-1433.
77. World Health Organization. Access to Controlled Medications Programme: Framework. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007. Available at: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/Framework_ACMP_with_cover.pdf
78. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbuch L, Lehmann KA. Assessment Of Cancer Pain: A Prospective Evaluation İn 2266 Cancer Patients Referred To A Pain Service. Pain 1996;64: 107-114
79. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Distress Management.V. 1.2010. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2010. Available at: www.nccn.org.

80. Puchalski C, Ferrell B, Virani R, et al. Improving the quality of spiritual care as a dimension of palliative care: the report of the Consensus Conference. *J Palliat Med.* 2009; 12: 885-904.
81. Pasero C, McCaffery M. *Pain Assessment and Pharmacological Management.* New York, NY: Mosby Elsevier; 2011.
82. Fink R, Gates R. Pain assessment. In: BR Ferrell, N Coyle, eds. *Oxford Textbook of Palliative Nursing.* 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2010: 137-160.
83. Paice JA, Ferrell B. The Management of Cancer Pain. *CA Cancer J Clin* 2011;61:157–182
84. Sarihan E, Kadioğlu E, Artıran İğde F. Kanser Ağrısı, Tedavi Prensipleri ve DSÖ Ağrı Basamak Tedavisi. *Nobel Med* 2012; 8(1): 5-15
85. Pain Control İn Palliative Care Erişim adresi: <http://www.patient.co.uk/doctor/pain-control-in-palliative-care> Erişim tarihi:02.09.2025
86. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 (6): 69-77
87. Serlin, R.C. · Mendoza, T.R. · Nakamura, Y. At all, When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function *Pain.* 1995; 61:277-284
88. McNicol Ewan D. Att all, NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005180> erişim tarihi: 07.09.2025
89. British National Formulary British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 2007
90. CI Ripamonti at all, Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines
91. E Kalso, A Vainio, Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics,* 1990
92. Challapalli, V. · Tremont-Lukats, I.W. · McNicol ED , Lau j., Carr DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain *Cochrane Syst Rev.* 2005; 3
93. Bausewein C, Booth S, Gysels M, et al. Individual breathlessness trajectories do not match summary trajectories in advanced cancer and chronic obstructive

- pulmonary disease: Results from a longitudinal study. *Palliat Med.* 2010;24:777–786. doi: 10.1177/0269216310378785. [DOI]
94. Barbera L, Atzema C, Sutradhar R, et al. Do patient-reported symptoms predict emergency department visits in cancer patients? A population-based analysis. *Ann Emerg Med.* 2013;61:427–437.e5. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.10.010. [DOI]
 95. Hui, D. (2019), Management of Dyspnea in Advanced Cancer: ASCO Guideline, <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03465>
 96. Navigante, A. H., Cerchiatti, L. C., Castro, M. A., Lutteral, M. A., & Cabalar, M. E. (2010). Opioids for the treatment of dyspnea in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 18(4), 481–490.
 97. Booth, S., Bausewein, C., Higginson, I., & Harding, R. (2011). The management of refractory breathlessness in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 12(10), 1006–1015.
 98. Hasler WL, Chey WD. Nausea and vomiting. *Gastroenterology.* 2003;125:1860–1867. doi: 10.1053/j.gastro.2003.09.040.
 99. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics. *J Clin Oncol.* 2017;35:3240–3261. doi: 10.1200/JCO.2017.74.4789.
 100. Cox L, Darvill E, Dorman S. Levomepromazine for nausea and vomiting in palliative care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(11):CD009420. doi: 10.1002/14651858.CD009420.pub3.
 101. Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2006;14:348–353. doi: 10.1007/s00520-005-0897-1.
 102. Gordon P, LeGrand SB, Walsh D. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Eur J Pharmacol.* 2014;722:187–191. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.010.
 103. Wood GJ, Shega JW, Lynch B, et al. Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life: “I was feeling nauseous all of the time . . . nothing was working. *JAMA.* 2007;298:1196–1207. doi: 10.1001/jama.298.10.1196.
 104. Ream E, Richardson A. Fatigue: A concept analysis. *Int J Nurs Stud.* 1996;33:519–529. doi: 10.1016/0020-7489(96)00004-1.
 105. Peters MEWJ, Goedendorp MM, Verhagen SAHHVM, et al. A prospective analysis on fatigue and experienced burden in informal caregivers of cancer

- patients during cancer treatment in the palliative phase. *Acta Oncol.* 2015;54:500–506. doi: 10.3109/0284186X.2014.953254.
106. Baracos VE, Martin L, Korc M, et al. Cancer-associated cachexia. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:17105. doi: 10.1038/nrdp.2017.105.
 107. Çeltek N.Y., Palyatif Bakımda Hasta Değerlendirmesi ve Skalalar,
 108. Selby D, Cascella A, Gardiner K, et al. A single set of numerical cutpoints to define moderate and severe symptoms for the Edmonton Symptom Assessment System. *J Pain Symptom Manage.* 2010;39:241–249. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.010.
 109. Seow H, Sussman J, Martelli-Reid L, Pond G, Bainbridge D. Do high symptom scores trigger clinical actions? An audit after implementing electronic symptom screening. *Journal of oncology practice/American Society of Clinical Oncology.* 2012;8:e142–148. doi: 10.1200/JOP.2011.000525.
 110. Hui D, Park M, Shamieh O, et al. Personalized symptom goals and response in patients with advanced cancer. *Cancer.* 2016;22:1774–1781. doi: 10.1002/cncr.29970.
 111. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436–444
 112. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448–454.
 113. Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with cancer. *Future Oncol.* 2010;6(1):149–163.
 114. Heikkilä K, Ebrahim S, Lawlor DA. Circulating C-reactive protein and cancer risk: systematic review. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(9):824–833.
 115. Gupta D, Lis CG. Role of C-reactive protein in cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):e56–e57.
 116. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(3):223–226.
 117. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883–899.
 118. Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician.* 1999;60(5):1443–1450
 119. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2011;104(7):1133–1140.

120. Means RT. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):271–276.
121. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2009;351(18):1860–1873.
122. McMillan DC. The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(5):534–540
123. Brigden ML. Clinical utility of the erythrocyte sedimentation rate. *Am Fam Physician*. 1999;60(5):1443–1450.
124. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? *Endocr Rev*. 2000;21:55-89.
125. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of cancer survival. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:994-1000.
126. Reiche EMV, Nunes SOV, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol*. 2004;5:617-625.
127. Oakley RH, Cidlowski JA. The biology of the glucocorticoid receptor. *J Clin Invest*. 2013;123:3073-3078.
128. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, et al. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in cancer patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:92-100
129. Yürüyen, M., et al. (2018). Palyatif bakım hastalarında klinik özellikler ve prognostik faktörler. *Konuralp Tıp Dergisi*.
130. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. (2014) Cancer Statistics, 2014. *CA* 64: 9–29.
131. Uysal N, Şenel G, Karaca Ş, Kadioğulları N, Koçak N, Oğuz G. Symptoms seen in inpatient palliative care and impact of palliative care unit on symptom control. *Pain* 2015;27(2):104-10.
132. Şenel G, Oğuz G, Koçak N, Karaca Ş, Kaya M, Kadioğulları N. Opioid use and the management of cancer patient pain in palliative care clinic. *Pain* 2016;28(4):171– 6
133. Saatçi E. Dünyada ve Türkiye’de kanser epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Fam Med* 2014;5(2):1-8.
134. Turgut, Ö., et al. (2019). Bir palyatif bakım merkezine yatırılan hastaların değerlendirilmesi. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*.
135. Hui, D., et al. (2010). Discharge outcomes and survival of patients with advanced cancer admitted to an acute palliative care unit. *Journal of Palliative Medicine*, 13(9), 1121–1127.

136. Ahn, G. S., et al. (2020). Symptom burden and characteristics of patients who die in the acute palliative care unit of a tertiary cancer center. *Annals of Palliative Medicine*.
137. Gärtner, J., et al. (2012). Coming and going: Predicting the discharge of cancer patients admitted to a palliative care unit. *Supportive Care in Cancer*.
138. Baek, Y. J., Shin, D. W., Choi, J. Y., Kang, J., Mo, H. N., Kim, Y. H., Kim, S., Jung, K. W., Joo, J., & Park, E. C. (2011). Late referral to palliative care services in Korea. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(4), 692–699. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.06.019>
139. Heikkilä, K., Ebrahim, S., & Lawlor, D. A. (2007). A systematic review of the association between circulating concentrations of C-reactive protein and cancer. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 61(9), 824–833. doi: 10.1136/jech.2006.051292
140. Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: A critical update. *The Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805–1812.
141. Natalie G Kanter , Sarah Cohen-Woods , David A Balfour , Morton G Burt , Alison L Waterman , Bogda Koczwara. Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Dysfunction in People With Cancer: A Systematic Review, *Cancer Med*. 2024 Nov 21;13(22):e70366. doi: 10.1002/cam4.70366
142. Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England Journal of Medicine*, 340(6), 448–454.
143. Roxburgh, C. S. D., & McMillan, D. C. (2014). Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncology*, 10(1), 149–163.
144. Hisako Nakayama, Fumio Kikuta, Hidekatsu Takeda. A pilot study on effectiveness of music therapy in hospice in Japan. *J Music Ther*. 2009 Summer;46(2):160-72. doi: 10.1093/jmt/46.2.160.
145. Teunissen, S. C. C. M., Wesker, W., Kruitwagen, C., de Haes, H. C. J. M., Voest, E. E., & de Graeff, A. (2007). Symptom prevalence in patients with incurable cancer: A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*, 34(1), 94–104.
146. Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., & Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in

- oncological, hematological, and palliative-care settings: A meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 12(2), 160–174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70002-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70002-X)
147. Delgado-Guay, M. O., Yennurajalingam, S., Parsons, H. A., Palmer, J. L., Bruera, E. (2011). Association between symptom burden and sleep disturbances in advanced cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(4), 743–753. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.06.015>
 148. Simon, S. T., Higginson, I. J., Booth, S., Harding, R., Weingärtner, V., & Bausewein, C. (2010). Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases: A systematic review and meta-analysis. *Thorax*, 65(9), 831–836. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.137463>
 149. Chang, V. T., Hwang, S. S., & Feuerman, M. (2000). Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer*, 88(9), 2164–2171. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(20000501\)88:9<2164::AID-CNCR26>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(20000501)88:9<2164::AID-CNCR26>3.0.CO;2-5)
 150. Cleeland, C. S., Bennett, G. J., Dantzer, R., Dougherty, P. M., Dunn, A. J., Meyers, C. A., ... Lee, B. N. (2003). Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer*, 97(11), 2919–2925. <https://doi.org/10.1002/cncr.11382>
 151. Mantyh, P. W. (2006). Cancer pain and its impact on diagnosis, survival and quality of life. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(10), 797–809. <https://doi.org/10.1038/nrn1914> PubMed
 152. Dantzer, R., O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W., & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 46–56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
 153. McMillan, D. C. (2009). Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 12(3), 223–226.
 154. Brinkman, R. R., et al. (2006). **Erythrocyte sedimentation rate and chronic inflammation in cancer**. *Clinical Cancer Research*, 12(2), 366–372.
 155. Chapman, C. R., Tuckett, R. P., & Song, C. W. (2008). Pain and stress in a systems perspective: Reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *Journal of Pain*, 9(2), 122–145.

156. Tak, L. M., et al. (2011). Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biological Psychology*, 87(2), 183–194.
157. Amano, K., et al. (2017). C-reactive protein, symptoms and activity of daily living in patients with advanced cancer.
158. Stone, P., Hardy, J., Broadley, K., Tookman, A., Kurowska, A., & A'Hern, R. (2012). Fatigue in advanced cancer: A prospective controlled cross-sectional study. *British Journal of Cancer*, 107(3), 455–459.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2012.285>
159. Shrotriya, S., Walsh, D., Bennani-Baiti, N., Thomas, S., & Lorton, C. (2015). C-reactive protein is an important biomarker for prognosis in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 10(10), e0143080.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143080>
160. Rasmuson, T., Ljungberg, B., Grankvist, K., Jacobsen, J., & Olsson, T. (2001). Increased serum cortisol levels are associated with high tumour grade in patients with renal cell carcinoma. *Acta Oncologica*, 40(1), 83–87.
<https://doi.org/10.1080/028418601750071028>
161. Schrepf, A., Thaker, P. H., Goodheart, M. J., et al. (2015). Diurnal cortisol and survival in epithelial ovarian cancer. *Psycho-Oncology*, 24(10), 1232–1238.
<https://doi.org/10.1002/pon.3811>
162. Weinrib, A. Z., et al. (2010). Diurnal cortisol dysregulation, functional disability, and depression in women with ovarian cancer. *Cancer*, 116(18), 4410–4419.
<https://doi.org/10.1002/cncr.25299>
163. Hui, D., dos Santos, R., Chisholm, G., et al. (2015). Symptom expression in the last seven days of life among cancer patients admitted to acute palliative care units. *Journal of Pain and Symptom Management*, 50(4), 488–494.
164. Bruera, E., & Hui, D. (2010). Conceptual models for integrating palliative care at cancer centers. *Journal of Palliative Medicine*, 13(9), 1075–1080.
165. Zimmermann, C., Burman, D., Bandukwala, S., et al. (2014). Nurse and physician inter-rater agreement of the Edmonton Symptom Assessment System. *Supportive Care in Cancer*, 22(4), 1043–1049.
166. Seow, H., Barbera, L., Sutradhar, R., Howell, D., Dudgeon, D., Atzema, C., ... Earle, C. (2016). Trajectory of performance status and symptom scores for patients

with cancer during the last six months of life. *Journal of Clinical Oncology*, 29(9), 1151–1158.

167. Staffan Lundström and Carl Johan, Symptoms in advanced cancer: relationship to endogenous cortisol levels. **First** Department of Palliative Medicine, Stockholms Sjukhem, KarolinskaInstitutet, Stockholm, Sweden

