



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE
REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**BT REHBERLİ KORDOTOMİNİN
ŞİDDETLİ KANSER AĞRISI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kürşad Fatih BAHÇIVAN

Antalya, 2025



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

BT REHBERLİ KORDOTOMİNİN
ŞİDDETLİ KANSER AĞRISI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kürşad Fatih BAHÇIVAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurten KAYACAN

“Kaynak Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, akademik desteğini ve kıymetli katkılarını esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nurten KAYACAN'a,

Tez sürecindeki katkı ve önerileriyle çalışmamın gelişimine önemli katkılar sağlayan Prof. Dr. Bilge KARSLI'ya ve hazırlık sürecindeki akademik ve manevi desteğiyle yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Gözde DAĞISTAN'a,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanı olarak çalışmalarına yön veren saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe Gülbin ARICI'ya,

Tezimin oluşumunda bilgi ve tecrübeleriyle katkı sunan, eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nın tüm kıymetli öğretim üyelerine, uzman hekimlerine,

Tez sürecinde en büyük manevi destekçim olan, sabrı, sevgisi ve anlayışıyla bana güç veren canım eşim Ezgi BAHÇIVAN'a,

Hayatım boyunca bana inanan ve destek olan sevgili annem Hasibe BAHÇIVAN, babam Mehmet BAHÇIVAN, abim Salim BAHÇIVAN ve ablam Emine SACAR'a,

Asistanlık sürecine birlikte başladığımız ve tüm bu süreç boyunca dostluklarıyla ve yardımlarıyla tüm bu süreci kolaylaştıran değerli eşkıdemlerim Dr.Aybüke LEYLEK, Dr.Ali DEMİRTAŞ, Dr.Şeyma Nur VAROL, Dr.Hakkı AKYÖN ve Dr.Ayşenur ŞİRAZİ'ye,

Birlikte çalışma şansı yakaladığım tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerine, ameliyathane ve yoğun bakım hemşirelerine ve personellerine,

Bize her zaman güler yüz ve sabırla yaklaşan Anabilim Dalı sekreterimiz Saime ÖZCAN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLOLAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ağrının Tanımı	2
2.2. Kanser Ağrısı.....	2
2.2.1. Kanser Ağrısına Yaklaşım	2
2.2.2. Kanser Ağrısının Nedenleri.....	4
2.2.3. Ağrı Tipleri	5
2.2.3.1. Kemik Ağrısı.....	7
2.2.3.2. Baş Ağrısı	8
2.2.3.3. Pleksopatiler.....	10
2.3. Ağrının Tedavisi.....	11
2.3.1. Kanser Ağrısı Tedavisinde Temel İlkeler.....	11
2.3.2. Primer Tedaviler	12
2.3.3. Analjezik Ajan Kullanımı	13
2.3.4. Kanser Ağrısı Tedavisinde Öneriler.....	16
2.3.5. Ağrı Mekanizma Teorileri	31
2.4. Spinal Kord Anatomisi.....	32
2.5. Kanser Ağrı Tedavisinde Kullanılan Girişimsel İşlemler	35
2.5.1. Epidural ve İntratekal İlaç Uygulamaları.....	35
2.5.2. Kanser Ağrısına Yönelik Uygulanan Sinir Blokları	37
2.5.2.1. Çölyak Plexus ve Splanknik Sinir Bloğu.....	37
2.5.2.2. Plexus Hipogastricus Bloğu.....	39
2.5.2.3. Saddle Bloğu (Eyer Bloğu)	40
2.5.2.4. Vertebroplasti.....	41
2.5.2.5. Kordotomi	42
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	44
3.1. Girişimsel Prosedür.....	45
3.2. VAS (Visual Analog Scale - Görsel Analog Skala) Ağrı Skoru	48
3.3. Karnofsky Performans Skalası (KPS).....	49
3.4. İstatiksel Yöntemler	50

4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ.....	65
7. ÖZET.....	66
8. ABSTRACT	67
9. KAYNAKLAR.....	68
10. EKLER.....	73
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	73



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ml	Mililitre
Mg	Miligram
Kg	Kilogram
COX	Siklo-oksijenaz
COX-1	Siklo-oksijenaz 1
COX-2	Siklo-oksijenaz 2
MAO	Monoamin Oksidaz
NMDA	N-metil-D-aspartat
GABA	Gama-aminobütirik Asit
PAG	Periaquaduktal gri cevher
VMpo	Talamusun Ventral Medial Çekirdeğinin Posterioru
STT	Spinotalamik Traktus
WDR	Geniş Dinamik Aralık
NE	Norepinefrin
5-HT	Serotonin
TENS	Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
RF	Radyofrekans
LSTT	Lateral Spinotalamik Traktus
Hz	Hertz
V	Volt
G	Gauge
VAS	Görsel Analog Skala
KPS	Karnofsky Performans Skalası
CA	Karsinoma

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
3. 1. C1–C2 seviyesinde iğnenin konumunu gösteren lateral BT görüntüsü	45
3. 2. Aksiyel BT görüntüsü (C2 gövde seviyesi): 1. C2 vertebra gövdesi, 2. C2 pedikülü, 3. C2 spinöz çıkıntısı, 4. subaraknoid alanda intratekal kontrast, 5. Spinal kord.	46
3. 3. İğnenin iohexol sonrası spinal kordun anterolateral kısmındaki konumu.	47
4. 1. Malignite – ağrı lokalizasyonu genel dağılımsal özeti.	52
4. 2. Genel örneklem grubunda kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozlarının karşılaştırılma özeti.	53
4. 3. Akciğer CA hastalarında kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozlarının karşılaştırılma özeti.	54
4. 4. Genel örneklem grubunun korelasyon ilişkilerinin görsel özeti.	58
4. 5. Akciğer CA hastaların korelasyon ilişkilerinin görsel özeti.	59

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
4. 1. Nicel parametrelerin genel örneklemdaki genel istatistiksel dağılım özeti.	51
4. 2. Cinsiyet, kanser tipi ve ağrı yayılım özeti.	51
4. 3. Genel örnekleimde kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozlarının genel kıyaslaması.	53
4. 4. Akciğer CA hastalarının kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozlarının genel kıyaslaması.	54
4. 5. Kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozlarının örneklem grupları arasında karşılaştırılması.	55
4. 6. Kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozlarının cinsiyete göre karşılaştırılması.	56
4. 7. Genel örneklem grubunda parametrelerin birbiri ile olan korelasyon ilişkileri.	57
4. 8. Akciğer CA hastaları özelinde parametrelerin birbirleriyle olan korelasyon ilişkileri.	59

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser ağrısı, malign hastalıklara sahip bireylerde en yaygın ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen semptomlardan biridir. Hastalığın evresi, tümörün lokalizasyonu ve metastatik yayılımı, ağrının karakterini ve şiddetini belirlemede önemli rol oynar. Kanser hastalarının önemli bir kısmında analjezik tedaviye rağmen yeterli ağrı kontrolü sağlanamaz. Dünya Sağlık Örgütü'nün ağrı tedavisinde önerdiği basamak tedavi modeli, hastaların çoğunda başarılı sonuçlar verse de, bazı ileri evre vakalarda bu yöntemler yetersiz kalmaktadır.

Bu tür dirençli vakalarda girişimsel yöntemler, özellikle de spinal kordun belirli bölgelerine yönelik nöroşirürjik yaklaşımlar, ağrının azaltılmasında ve opioid gereksiniminin düşürülmesinde etkin rol oynar. Bu yöntemlerden biri olan bilgisayarlı tomografi (BT) rehberliğinde kordotomi, özellikle konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen tek taraflı ve lokalize kanser ağrılarında etkili bir seçenektir.

Bu çalışmanın amacı, BT rehberliğinde yapılan perkütan kordotomi işleminin şiddetli kanser ağrısı üzerindeki etkinliğini değerlendirmektir. Çalışmada, işlem öncesi ve sonrası hastaların ağrı düzeyleri (VAS skoru), performans durumları (Karnofsky Performans Skalası) ve opioid gereksinimleri karşılaştırılarak, yöntemin klinik etkinliği ve güvenliği ortaya konulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), ağrıyı “Gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilgili hoş olmayan, duyusal ve duygusal bir deneyim” olarak tanımlar.(1) Bu nedenle, ağrı öznel ve hem fiziksel hem de fiziksel olmayan yönlerinin değerlendirilmesi gerekir.

Ağrı, nörofizyolojik, biyokimyasal, fizyolojik, kültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel birçok faktörü içeren çok boyutlu bir deneyimdir. Bu karmaşıklık, ağrının tanısının, sınıflamasının ve tedavisinin zorluğunu artırır (1).

Klinik pratikte ağrı şu şekilde sınıflandırılabilir: anatomik sınıflama, yoğunluk sınıflaması, süre sınıflaması ve patofizyolojik sınıflama. Anatomik sınıflama, ağrının vücudun hangi bölgesinde hissedildiğini belirler. Yoğunluk sınıflaması, ağrının şiddetini değerlendirir. Süre sınıflaması, ağrının süresine göre akut veya kronik olarak sınıflandırılır. Patofizyolojik sınıflama ise ağrının kaynağı ve nasıl oluştuğuna dair bilgiler sunar.

2.2. Kanser Ağrısı

2.2.1. Kanser Ağrısına Yaklaşım

Ağrı, kanser hastalarında en sık görülen semptomlardan biridir. Ağrının şiddeti ve varlığı, tümörün türüne, evresine, metastazların olup olmadığına, tümörün sinir yapılarıyla olan yakınlığına ve hastanın psikolojik durumuna bağlı olarak değişir.

Bazı hastalarda, analjezik ilaçların dozu artırılmasına rağmen ağrı kontrol altına alınamayabilmektedir. Kanser hastalarındaki araştırmalar, psikolojik faktörlerin ağrıyı daha da şiddetlendirdiğini göstermektedir. Bu nedenle tedavi planı hazırlanırken, psikolojik durumun etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, ağrının neden olduğu fiziksel kısıtlamalar ve ağrıya bağlı ya da bağımsız olarak gelişen diğer semptomların da dikkate alınması önemlidir.

Kanser hastalarında hem akut hem de kronik ağrı görülebilir, ancak kronik ağrı tedaviye daha zor yanıt verir. Bu hastalarda, kişiliklerinde ve yaşam tarzlarında belirgin değişiklikler meydana gelebilir. Hastanın hastalıkla ilgili beklentileri, ailesinin tutumu ve önceki psikolojik durumları, ağrıyı kontrol etmeyi zorlaştıran

faktörlerdir. Bu yüzden, hastanın ve ailesinin güvenini kazanmak, kanser ağrısının tedavisinde önemli bir adım olacaktır.

Ağrının başlangıç zamanı, süresi, sıklığı ve şiddeti dikkatlice sorgulanmalıdır. Ayrıca, hastanın daha önce kullanmış olduğu analjezikler de gözden geçirilmelidir. Eğer daha önce kullanılan ilaçlar artık etkili olmuyorsa, bu durum ağrının şiddetinin arttığını gösterebilir. Yanma veya bıçak saplanıyormuş gibi hissedilen ağrılar ya da anormal duysal değişiklikler, sinir hasarını düşündürülebilir. Derin, lokalize sızlama tarzındaki ağrılar ise kemik metastazlarını işaret edebilir. Kramp benzeri, periyodik ağrılar ise organ içi boşlukların tutulumu ile ilişkilidir. Göğüs bölgesinde sıkışma hissine yol açan sırt ağrısı ise epidural spinal kord basısı olasılığını akla getirmelidir.

Anamnez alındıktan sonra, hastanın kas-iskelet sistemi ve nörolojik sistemine yönelik muayene yapılmalıdır. Tüm bulgular bir arada değerlendirilmeli ve gerekirse ileri tetkikler veya onkoloji konsültasyonu gibi gerekli adımlar hızla atılmalıdır.

Her kanser hastasının ağrıdan arınma hakkı bulunmakta olup, bu hedefe ulaşabilmek için etkili bir ağrı tedavisinin sağlanması gerektiği kabul edilmelidir. Birçok hasta için ağrı, yalnızca fiziksel nedenlerden kaynaklanmayabilir. Ağrı tedavisi, fiziksel, psikolojik, sosyal ve duygusal bileşenleri içeren ve genellikle palyatif bakım adı verilen kapsamlı bir tedavi sürecinin parçasıdır. Küratif tedavi ve palyatif bakım, birbirini tamamlayan yaklaşımlardır. Genellikle hastaların çoğu, küratif tedaviden sınırlı bir fayda sağlarken, palyatif bakım sayesinde bu hastaların tümünün yaşam kalitesi önemli ölçüde iyileştirilebilmektedir.

Palyatif Bakım, yaşamı destekler ve ölümü doğal bir süreç olarak kabul eder. Ölümü hızlandırmaz veya geciktirmez. Amaç, ağrı ve diğer rahatsız edici semptomları ortadan kaldırmaktır. Ayrıca, hasta bakımının psikolojik ve ruhsal yönlerinin birleştirilmesini sağlar. Palyatif bakım, hastanın yaşamının son döneminde mümkün olduğunca aktif olabilmesi için bir destek sistemi kurar ve hastanın ailesine, hastalık sürecinde ve ölüm sonrasında da destek sunar (2).

2.2.2. Kanser Ağrısının Nedenleri

Kanser ağrısı, tümörün doğrudan sinirlere, kemiklere, yumuşak dokulara, ligamanlara veya fasiaya yayılması sonucu ortaya çıkabilir ya da distansiyon ve obstrüksiyon gibi mekanizmalar aracılığıyla visseral ağrıya neden olabilir. Kanser ağrısı değerlendirirken, mevcut ağrının yalnızca kanserle ilgili olmayabileceği ve başka bir nedeni de olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (2).

Kanser hastalarında ağrı, üç ana grup altında incelenebilir: Onkolojik süreçlere bağlı ağrılar %77, tedaviye bağlı ağrılar %19 ve kanser dışı nedenlere bağlı ağrılar %4 olarak görülmektedir. Onkolojik sürece bağlı ağrıların büyük kısmı kemik metastazlarına bağlıdır. Akciğer kanserinde %20-30, meme ve prostat kanserlerinde ise %50-70 oranında kemik metastazı nedeniyle ağrı gelişmektedir. Bununla birlikte, kemik metastazı olmasına rağmen bazı hastalarda ağrı şikâyeti olmayabilir; bu oran %25'tir. Kemik metastazlarının tespiti için radyolojik yöntemler ve kemik sintigrafisi kullanılabilir, ancak metastaz osteoklastik özellik taşıyorsa veya radyoterapi uygulanmışsa, kemik sintigrafisiyle bu metastazlar tespit edilemeyebilir. Erken dönem kemik metastazları da bazen radyolojik yöntemlerle belirlenemeyebilir. Klinik olarak kemik metastazlarının neden olduğu ağrılar, genellikle geceleri ve hareketle artan, derin, künt ve şiddetli ağrılardır. Bu ağrılara kas spazmları eşlik edebilir ve sinir basısı varsa batıcı ağrı da gözlemlenebilir (2).

Tedaviye bağlı ağrılar, cerrahi müdahale, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi süreçleri sırasında gelişebilir. Cerrahi operasyon sonrası akut ağrılar dışında, sinir hasarına bağlı nöropatik ağrılar, iltihaplanma, fantom ağrıları ve karmaşık bölgesel ağrı sendromları gibi durumlar da ortaya çıkabilir. Kemoterapi sonrası, akut ağrıların yanı sıra doku hasarına bağlı olarak kronik ağrı da gelişebilir. Özellikle nörotoksik etkisi olan kemoterapötik ilaçların dozajı, kullanım süresi ve kümülatif etkileri nedeniyle nöropatik ağrılar görülebilir. Alkaloidler, platin bazı bileşikler ve antimitotik ilaçlar, periferik nöropatilerin oluşumuna neden olabilir. Radyoterapi ise genellikle akut kas sertliği ve ağrıya yol açar, ancak sinir hasarı, kronik inflamasyon, osteoradyonekrozis ve miyofasyal ağrı gibi durumlar nedeniyle kronik ağrı riskini artırabilir. Radyasyon tedavisinin ardından, 6 ay ile 20 yıl arasında değişen bir süre zarfında myelopatik ve nöropatik ağrılar görülebilir.

Kanser dışı nedenlere bağlı ağrılar, kanama diyatezine bağlı hemorajik komplikasyonlar, tromboz veya enfeksiyon gibi durumlarla ilişkilidir. Ayrıca, kanser ağrısı dışında dejeneratif disk hernisi, diyabete bağlı nöropati, romatoid artrit kaynaklı ağrılar ve myofasiyal sendromlar gibi farklı ağrı sendromları da görülebilir.

2.2.3. Ağrı Tipleri

Kanser ağrısı, çok yönlü bir özellik taşır ve klinik açıdan farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Kanser ağrısı, akut, kronik, nosiseptif (somatik), visseral veya nöropatik olarak tanımlanabilir. Bazı klinisyenler ise bunu sadece nosiseptif, nöropatik ve psikojenik sınıflandırmalarıyla ele alır. Ancak, kanser ağrısının karmaşık doğası göz önünde bulundurulduğunda, tek bir sınıflandırmanın bu ağrının çok boyutlu yapısını tam olarak yansıtmaması mümkün değildir. Klinik olarak, hastalar farklı yoğunluk, sıklık, anatomik lokalizasyon, süre ve vücut bölgesi etkilenmesi ile çeşitli ağrı deneyimleri yaşar. Genellikle, hastalar yalnızca bir tür ağrıdan değil hem nosiseptif hem de nöropatik ağrının özelliklerini bir arada taşır.

Nosiseptif ağrı; cerrahi müdahale, travma, inflamasyon veya tümör gibi durumlar sonucunda meydana gelen doku hasarı ile ilişkilidir. Bu ağrı, kutanöz (cilt) ve derin kas-iskelet sistemi yapılarına yerleşmiş ağrı reseptörlerinin uyarılmasıyla ortaya çıkar. Genellikle, uyarılan nosiseptörlerin yoğunluğu ile ağrının şiddeti arasında bir ilişki bulunur. Somatik ve visseral ağrılar da nosiseptif ağrı türleri olarak sınıflandırılabilir.

Somatik ağrı; kemiklere, dokulara ve tendonlara doğrudan hasar sonucu meydana gelir. Bazı kaynaklar somatik ve nosiseptif ağrıları eşanlamlı olarak kullanmaktadır. Somatik ağrı genellikle acıma şeklinde, künt ve bazen de oyucu tarzda olabilir. Bu tür ağrılar genellikle lokalizedir ve belirli bir bölgeyi etkiler. Somatik ağrı kategorisi, genellikle metastatik kemik ağrıları, cerrahi müdahale sonrası insizyonel ağrılar ve kas-iskelet sistemi inflamasyonu ile ilişkilidir.

Visseral ağrı; organ hasarı, tümör infiltrasyonu veya pelvis, abdomen ya da torakal bölgelerdeki organların distorsiyonu ya da kompresyonu sonucu meydana gelir. Tipik olarak, basınç hissi, internal kompresyon veya kramp şeklinde algılanır ve genellikle geniş bir alana yayılır. Organların distansiyonu ve gerilimi bu ağrıyı

tetikleyebilir. Bulantı, kusma ve terleme gibi otonomik belirtiler sıklıkla eşlik eder. Ayrıca, visseral ağrı, genellikle etkilenen organdan uzaktaki yüzeysel bir bölgeye yansiyarak algılanabilir.

Nöropatik ağrı; malign hastalığın doğrudan etkisiyle, periferik sinirler, pleksuslar, sinir kökleri veya spinal kordun invazyonundan kaynaklanabilir. Ayrıca, hastalığın tedavisi sırasında uygulanan cerrahi müdahaleler, kemoterapi, ilaçların neden olduğu nöropati veya nörit ve radyasyonun periferik sinirler ya da spinal korda verdiği hasar da bu tür ağrının gelişmesine yol açabilir. Nöropatik ağrı genellikle duyuşal değişikliklerle birlikte görülür ve opioid tedavisine direnç gösterebilir. Hastalar bu ağrıyı genellikle yanma, vurma, iğnelenme, elektrik çarpması veya hissizlik olarak tanımlar ve dermatomal bir dağılım gösterir.

Kapsüllü organlardaki tümör invazyonu, özellikle karaciğerin primer veya sekonder tümörleri, bu duruma sık rastlanan örnekler arasındadır. Tümörün lokal kapsül infiltrasyonu ve intrakapsüler basınç artışı, genellikle künt veya bıçak saplanır tarzda ağrıya yol açar. Benzer şekilde, beyin de kapsüllü bir organ olarak değerlendirilebilir. Beyindeki ağrı, yer kaplayan tümörlerin varlığı, fokal ya da yaygın beyin ödemi nedeniyle oluşan intrakraniyal basınç artışı sonucu meydana gelir.

Yumuşak dokuların tümör infiltrasyonu, retroperitoneal alanın geniş çaplı invazyonu gibi durumlarla örneklendirilebilir. Ayrıca, iskelet kası gibi hareketli yapıların tümör tarafından infiltrasyonu veya destrüksiyonu, fonksiyon bozukluğu ve ağrıya neden olabilir. Bu süreçte tümör, interstisyuma yayılarak kan damarlarını, lenfatik yapıları ve sinirleri tahrip eder, bu da hem yapısal hasara hem de ağrı hissine yol açar.

Abdominal içi boş organların tümör infiltrasyonu, ağrıya genellikle ülserasyonlar, motilite bozuklukları, dilatasyonlar ve kan akımındaki düzensizlikler yol açar. Örneğin, malign lenfomalarda geniş ülserasyonlar ve kanama sıkça görülür. Ayrıca, perinöral tümör infiltrasyonu, arterit ya da perinöral inflamatuvar reaksiyonlar, bu tür tümörlerde yaygın olarak karşılaşılan patofizyolojik mekanizmalar arasında yer alır.

Seröz mukozanın tümör infiltrasyonu ve inflamasyonu, özellikle peritoneal karsinomatozis vakalarında sıkça ağrıya neden olur ve bazı hastalarda bu durum ilk

belirti olarak ortaya çıkabilir. Ağrı, genellikle visseral motilite bozuklukları ile ilişkilidir ve metastazların doğrudan periferik sinirlerle temas etmesi veya inflamatuvar reaksiyonların varlığı sonucu gelişir.

Solid Organlarda Tümöre Bağlı Nekroz; Özellikle pankreasta gelişen nekrozlar, belirgin ve tipik ağrı semptomlarına yol açabilir.

Sinirler, Pleksuslar veya Spinal Kordun Tümör Tutulumu; Sinirlerde hasar, kompresyon veya infiltrasyon, malign süreçlerde sıkça görülür. Meme ve akciğer kanserlerinde brakiyal pleksus tutulumu yaygınken, kolon kanserinde lumbosakral pleksusun kompresyonu veya infiltrasyonu radiküler ağrıya neden olabilir.

Leptomeningeal Karsinomatozis; Akciğer ve meme adenokarsinomları, lenfomalar ve melanomlar bu durumun en sık nedenleri arasındadır. Leptomeningeal tutulum, yaygın nörolojik semptomlarla birlikte seyreder.

Epidural Spinal Kord Kompresyonu; İlgili vertebral segmentlerde ve sinir köklerinde radiküler ağrıya neden olur ve spinal kordun mekanik olarak sıkışması ile ilişkilidir.

Kemiklerin Tümör İnfiltrasyonu; Metastatik süreçlerde kemik destrüksiyonu sıkça görülür ve bu durum ağrının temel nedenlerinden biridir. Özellikle vertebral metastazlar, sinir köklerinin ve spinal kordun kompresyonuna yol açabilir. Ayrıca, kemikte oluşan nekroz ve hemorajiler de ağrıya katkıda bulunur. Kemik metastazları en yaygın olarak meme, prostat, akciğer, böbrek ve tiroid kanserlerinde görülür.

Kan Damarlarında Tümöre Bağlı Oklüzyon; Malign neoplazilerde, lenfatikler ve kan damarlarının tümör tarafından invazyonu yaygın olarak görülür ve bu süreç metastazın önemli bir adımıdır. Çoğunlukla küçük ve periferik damarlar etkilenir ve ciddi dolaşım sorunlarına yol açmaz. Ancak, bazı durumlarda daha büyük venlerin infiltrasyonu sonucu oklüzyon meydana gelebilir ve bu durum klinik açıdan daha belirgin sorunlara neden olabilir.

2.2.3.1. Kemik Ağrısı

Kansere bağlı ağrılar arasında kemik ağrısı en yaygın olanıdır. Akciğer kanserli hastaların %20-30'unda, meme ve prostat kanserli hastaların ise %50-

70'inde kemik metastazına bağlı ağrı görülmektedir. Ancak, kemik metastazlı olguların tamamında ağrı gelişmez; hastaların %25'i asemptomatiktir. Kemik metastazına bağlı ağrı mevcut olduğunda, bu metastazlar her zaman radyografik inceleme ya da kemik sintigrafisi ile tespit edilemeyebilir. Metastaz sonrası ilk 6 ayda radyolojik görüntülemelerde görünür olmayabilir. Lezyonlar osteoblastik yerine osteoklastik özellikler taşıyorsa ve daha önce ilgili bölgeye radyoterapi uygulanmışsa, kemik sintigrafisi de tanı koymada yetersiz kalabilir.

Kemik ağrısı genellikle sabit, geceleri artan, hareketle şiddetlenen, künt veya derin ve yoğun hissedilen bir ağrıdır. Kas spazmıyla birlikte yansıyan ağrı karakteri gösterebilir. Sinir basısının eşlik ettiği durumlarda ağrı batıcı bir nitelik kazanır. Ağrı genellikle patolojik lezyonun bulunduğu bölgede hissedilir, ancak yansıyan ağrı da görülebilir; örneğin kalça eklemine bağlı ağrı dizde hissedilebilir.

Kemik metastazlarının büyük bir kısmı vertebral lezyonlar olarak ortaya çıkar. Olguların %65'inden fazlasında torasik, %20'sinde lumbosakral ve %10'unda servikal tutulum saptanır. Ağrı genellikle lokalize, şiddetli ve sürekli sızı şeklindedir.

Epidural Spinal Kord Basısı; Vertebral metastazların en ciddi komplikasyonlarından biridir ve kanser hastalarının %5-10'unda görülür. Tümör, vertebra içine yayılarak veya intervertebral foraminalardan geçerek epidural aralığa invaze olabilir. Lenfoma, paraganglioma ve nöroblastomalar bu invazyonu sıklıkla gerçekleştiren tümörlerdir. Bu durum hem ilgili vertebral segmentte hem de radiküler ağrı şeklinde belirgin klinik semptomlara yol açabilir.

2.2.3.2. Baş Ağrısı

Kanser hastalarının yaklaşık %50'sinde intrakraniyal metastaz veya tümörler görülür ve bu hastaların %50'sinde baş ağrısı şikâyeti olabilir. Baş ağrısı, intrakraniyal kitlelerin kompresyon veya traksiyonu sonucunda ağrıya duyarlı yapıların uyarılmasıyla ortaya çıkar. Bu baş ağrısı genellikle gerilim tipi baş ağrısını andırır.

Serebral metastazlarda görülen semptomlar oldukça değişkendir. Hastaların %30'unda görme bozukluğu, %66'sında hemiparezi, %41'inde mental bozukluk ve

%77'sinde algılama bozukluğu tespit edilmektedir. Bu bulgular, baş ağrısına eşlik ederek klinik tabloyu daha karmaşık hale getirebilir.

Posterior Fossa Lezyonları ve Beyin Tümörlerine Bağlı Baş Ağrısı;

Posterior fossa lezyonlarında, özellikle sabah saatlerinde, kusma ile birlikte şiddetli baş ağrısı görülebilir. Beyin tümörlerine bağlı baş ağrısı genellikle yavaş başlangıçlıdır ve başlangıçta kolay lokalize edilemez. Baş ağrısının günün erken saatlerinde daha şiddetli olması, gece uyku sırasında arteriyel karbondioksit seviyesinin artması ve buna bağlı olarak beyinde meydana gelen vazodilatasyonla ilişkilidir. Gün ilerledikçe bu ağrının şiddeti azalabilir.

Kafa Tabanı Metastazları; Kafa tabanına yayılan metastazlar genellikle meme ve akciğer kanserlerinde sık görülür ve bu bölgeye yayıldığında baş ağrısı ve kraniyal sinirlerin tutulumu sonucu ortaya çıkan nörolojik semptomlarla kendini gösterir. Tutulum bölgesine bağlı olarak farklı kraniyal sinirlerin disfonksiyon belirtileri ortaya çıkabilir.

Sinir Tutulumuna Bağlı Ağrılar; Kraniyal sinirlerin tutulumu nedeniyle ağrı genellikle devamlı, yanıcı bir karakterdedir ve sıklıkla dizestezi ile birlikte görülür. Bunun yanı sıra, aralıklı batıcı ağrılar da yaşanabilir. Klinik tabloda yaygın hiperestezi, lokalize parestezi veya nörolojik defisit görülebilir. Motor tutulumlarda ise kas zayıflığı ve atrofi yaygın belirtiler arasındadır (3).

Kafa Tabanı Sendromları;

Orta Fossa Sendromu; V. ve VII. kraniyal sinirler ile kavernöz sinüs tutulumu görülür. Trigeminal ağrı ortaya çıkar.

Juguler Foramen Sendromu; IX ve X. kraniyal sinirlerin tutulumu disfajiye, XI. kraniyal sinirin tutulumu trapez ve sternokleidomastoid kaslarda güçsüzlüğe neden olur. XII. kraniyal sinirin tutulumu dil deviasyonu ile sonuçlanır. Ses kısıklığı, Horner sendromu ve senkop görülebilir. Ağrı mastoid, boyun, omuz, kulak veya farenkse yayılabilir.

Orbital Tutulum; II. kraniyal sinir tutulumu görme kaybına; III., IV. ve VI. sinirlerin tutulumu diplopiye; V. sinirin tutulumu frontal duyu kaybına neden olur. Kemozis, proptozis ve ipsilateral papil ödemi görülebilir. Ağrı retro ve supraorbital bölgeye yayılabilir.

Oksipital Kondil Sendromu; XII. kraniyal sinir tutulumu dil deviasyonuna neden olur. Tek taraflı ense ağrısı, gözlerin arkasına doğru yayılabilir. Oksipitoservikal eklemden hassasiyet görülebilir.

Kavernöz Sinüs Sendromu; III., IV. ve VI. kraniyal sinirlerin tutulumu diplopiye, V. sinirin tutulumu his kaybına neden olur. Papil ödemi görülebilir.

2.2.3.3. Pleksopatiler

Brakial pleksopati; akciğerin üst lob kanseri (Pancoast tümörü), meme kanseri veya lenfoma gibi durumlarda ortaya çıkabilir. Ağrı genellikle erken semptomdur ve omuz, önkol, el bileği veya elin medialinde sızı şeklinde hissedilebilir. Horner sendromu, dizestezi, ses kısıklığı ve ilerleyici kas atrofisi eşlik edebilir. Ayırıcı tanıda radyasyon fibrozisi dikkate alınmalıdır.

Meme ve akciğer kanserlerinde alt brakial pleksus (C7-T1) sıklıkla etkilenir. Bu durumda ağrı omuz, dirsek ve önkolun medialinde hissedilirken 4. ve 5. parmaklarda hissizlik ortaya çıkar. Akciğer tümörleri nöropatik sendromlara yol açabilir. Ayrıca, tümörün aksilla ve üst toraks duvarına invazyonu, interkostobrakial sinirin (C8-T1-T2) dağılım bölgesinde ağrıya neden olabilir (4).

Lumbosakral Pleksopati; ağrı genellikle ilk bulgu olarak ortaya çıkar. Ağrıya, zamanla hissizlik, parestezi ve halsizlik eşlik eder. İlerleyen evrelerde bacaklarda ödem gelişebilir. Bu durum, genellikle lokal yumuşak doku invazyonu veya pleksusa bası sonucu oluşur. Ağrı; bel, karın, kalça veya alt ekstremitelere yayılabilir. Lumbosakral pleksopati, özellikle kolorektal, servikal ve diğer pelvik kanserlerde sıklıkla gözlenir.

Çölyak pleksopati; genellikle amansız ve delici bir midepigastrik sızı şeklinde ağrıya yol açar. Eğer kan damarları tümör tarafından infiltre edilirse, vazospazm ve perivasküler lenfanjit gelişebilir. Bu durum, nosiseptör afferentlerin uyarılmasına ve dolayısıyla oldukça şiddetli ağrılara neden olur.

İçi boş veya sert organların duktuslarının tümörle tıkanması durumunda (örneğin mide, bağırsak, safra yolları veya üreterin tıkanması), düz kaslarda şiddetli izometrik kasılmalar meydana gelir. Bu süreç, toraks, batin veya pelvik bölgelerde gelişen tümörler ya da metastazlarla ilişkilendirilebilir ve visseral ağrı sendromlarını tetikleyebilir.

2.3. Ağrının Tedavisi

2.3.1. Kanser Ağrısı Tedavisinde Temel İlkeler

Kanser ağrısı tedavisinin amacı, hastaya yeterli ağrı kontrolü sağlayarak yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavi sürecinde hasta, hekim ve yakınları iş birliği içinde hareket etmelidir. Hastaya destek olunmalı, yalnız bırakılmamalı ve gerekirse psikolojik yardım alınmalıdır. Kanser tedavisi uygulanırken ağrı kontrolü de ihmal edilmemelidir.

Ağrının doğru değerlendirilmesi etkili tedavi için önemlidir. Sadece fiziksel sorunlar değil, hastanın psikolojik, sosyal ve duygusal durumu da göz önünde bulundurulmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği "merdiven sistemi", basit ilaçlarla başlayıp gerekirse daha güçlü yöntemlere geçiş yapılan bir stratejidir ve genelde başarılı sonuçlar verir. Bu stratejinin hedefleri:

1. Ağrısız uyku sağlamak,
2. İstirahat halindeyken ağrıyı önlemek,
3. Hareket sırasında ağrıyı engellemektir.

Tedaviye kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi gibi yöntemlerle başlanabilir. Ancak, ağrı kontrolü ve semptomatik tedaviye de hemen başlanmalıdır. Bu, diğer tedavilerin etkinliğini artırabilir.

Kanser ağrısı tedavisiyle hastaların %80'inde başarılı ağrı kontrolü sağlanabilmektedir. Ancak, kanser tedavisindeki iyileşme oranları daha düşüktür (%25). Bu nedenle, palyatif bakım devreye girmekte ve hastanın ağrılarını hafifletmenin yanı sıra bulantı, kusma, iştahsızlık ve depresyon gibi semptomlarını azaltarak yaşam kalitesini artırmayı hedeflemektedir.

Kanser ağrısı tedavisinde diğer ağrı tedavilerinde olduğu gibi basamak tedavisi yaklaşımı kabul görmektedir (5). Basamak tedavi yaklaşımı ilk olarak Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1986 yılında önerilmiş olup üç basamaklı bir

yaklaşım içermekteydi (5). Kanserli hastalarda ağrı yönetiminin amacı hastayı yaşanabilir bir yaşam kalitesine kavuşturmaktır. Ağrı tedavisinde ilk basamak olarak tercih edilen farmakolojik ajanlar NSAİİ ler ve parasetamol daha çok hafif ağrıda ilk seçenek olarak tercih edilmektedirler. Ağrı şiddeti arttıkça ve bu tedaviyle bile ağrı palyasyonu sağlanamıyorsa bu ajanlar zayıf etkili opioid ajanlarla(kodein) desteklenmelidir (6). Üçüncü basamak olarak ise güçlü opioid analjeziklerle NSAİİ ajanların kombinasyonu kullanılmalıdır (5).

Analjezik tedavi başlama aşamasında ise hastaların ağrı şiddetlerinin dikkatli şekilde değerlendirilmesi önemlidir. Hafif ve orta şiddetli ağrılarda başlangıç olarak NSAİİ veya NSAİİ zayıf opioid kombinasyonu tercih edilmesi önerilirken; orta ve şiddetli ağrısı mevcut olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak güçlü opioid analjezik ajanlar kombinasyon tedavisinde tercih edilmelidir (6).

Bu basamaklara ek olarak son kılavuzda dördüncü basamak olarak diğer basamaklarla kombine şekilde uygulanması önerilen invaziv ve minimal invaziv yöntemler kendine yer bulmuştur.

2.3.2. Primer Tedaviler

Primer tedaviler, kanser ağrısının doğrudan kaynağına yönelerek hastanın yaşam kalitesini artırmayı ve fonksiyonlarını iyileştirmeyi hedefler. Bu tedaviler genellikle analjezik ajanlarla birlikte uygulanır.

Endikasyona göre girişimsel işlemler uygulanabilir. Bu işlemler vertebroplasti, plexus blokajları, intratekal epidural pompalar ve kordotomidir.

Radyofrekans ile Tümör Ablasyonu: Karaciğer, pelvis, pankreas, vertebra, böbrek ve adrenal tümörler gibi çeşitli kanser türlerinde ciddi ağrıyı azaltmak için kullanılır.

Cerrahi: İç organ tıkanıklıkları, sinir sıkışmaları ve stabil olmayan kemik yapılar gibi durumlarda ağrının giderilmesinde değerlidir. Özofagus, kolon, safra yolları veya üreter tıkanıklıklarına bağlı ağrılarda stent takılması rahatlama sağlar.

Radyoterapi: Kemik metastazları, epidural tümörler ve beyin metastazlarının neden olduğu ağrıların tedavisinde etkilidir.

Kemoterapi: Analjezik bir etkisi doğrudan kanıtlanmamış olsa da tümörün küçülmesiyle ağrının azalması arasında ters bir ilişki olduğu bilinmektedir. Çoğu

klinisyen, kemoterapiye verilen yanıtı bağı olarak ağrının hafiflediğini gözlemlemiştir.

Antibiyotikler: Enfeksiyon kaynaklı ağrılar için gereklidir. Pelvik apse, kronik sinüs enfeksiyonu ve selülit gibi durumlarda antibiyotik tedavisi ağrıyı hafifletir. Gizli enfeksiyonların ampirik tedavisinde bile ağrının yavaş yavaş azaldığı gözlenir.

2.3.3. Analjezik Ajan Kullanımı

Analjezikler, ağrı tedavisinde kullanılan temel ilaçlardır. İdeal bir analjezik, oral yolla etkili olmalı, yeterli ağrı kesici etkiye sahip olmalı, tolerans ve psikik bağımlılık oluşturmamalı, merkezi sinir sistemi üzerinde spesifik etki göstermeli ve bir antidotu bulunmalıdır. Ancak günümüzdeki analjeziklerin bu özelliklerin tümünü bir arada barındırması mümkün değildir.

Bu nedenle analjezik seçiminde şu faktörler dikkate alınmalıdır:

- İlacın farmakolojik özellikleri,
- Ağrının şiddeti,
- Hastanın psikososyal durumu.

Analjeziklerin etkin kullanımında ise şu ilkeler önemlidir;

- I. Doz Ayarlaması: Her hastaya özel doz belirlenmelidir. Gerektiğinden az doz yetersiz etkili olurken, fazla doz toksisiteye neden olabilir.
- II. Düzenli Kullanım: Analjezikler, ağrı ortaya çıkmadan düzenli aralıklarla verilmelidir.
- III. Oral Yol Tercihi: Mümkünse öncelikle oral yolla uygulanmalıdır. Diğer uygulama yolları ancak oral yöntem etkisiz olduğunda düşünülmelidir.
- IV. Merdiven Sistemi: Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği merdiven sistemi takip edilerek, basit analjeziklerden karmaşık tedavilere doğru ilerlenmelidir.

2.3.3.1. Analjeziklerin Doz ve Etki Süreleri

Analjeziklerin etki süreleri, kan düzeylerine bağlıdır ve düzenli aralıklarla verilmesi gerekir. Yemek saatlerine göre dağıtım yapılması, ilacın etkisinin yetersiz olmasına yol açabilir. Örneğin, sabah kahvaltısı ile öğle yemeği arası 4-5 saat, öğle yemeği ile akşam arası 8 saat, gece ise 12 saatlik bir aralık oluşturur. Bu farklılıklar nedeniyle, analjezikler belirli yarılanma süreleri dikkate alınarak zamanlanmalıdır.

Bir analjezik ilacın etki süresi 9 saat ise, bu ilaç 8 saatlik aralıklarla verilmelidir. Oral uygulamalarda, ilacın etkin hale gelmesi bir saat kadar sürebilir. Bu nedenle bir sonraki dozun zamanlaması bu gecikme hesaba katılarak planlanmalıdır.

2.3.3.2. Kansere Ağrısı Tedavisinde Analjezik Kullanımı

Kanser ağrılarının tedavisinde DSÖ merdiven sistemi, tedavi stratejilerini şu basamaklarla belirlemiştir:

- Birinci Basamak: Aspirin, parasetamol ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ).
- İkinci Basamak: Zayıf opioidler (kodein, tramadol) NSAİİ'lerle kombine edilir.
- Üçüncü Basamak: Şiddetli ağrılarda morfin gibi güçlü opioidler kullanılır.

NSAİİ'lerin, kemik metastazları gibi durumlarda etkili olduğu bilinmektedir. Bunun yanında trisiklik antidepresanlar, kortikosteroidler, antikonvülzanlar ve lokal anesteziyelere gibi adjuvan ilaçlardan da faydalanılabilir. Özellikle opioidlerin bağımlılık yapma riski nedeniyle dikkatli kullanılması önemlidir. Tedavinin amacı, hastanın hem ağrısını kontrol altına almak hem de günlük aktivitesini koruyacak bir dengeyi sağlamaktır.

Spinal Opioid Uygulamaları; Spinal opioid tedavisinde hasta seçim kriterlerine uygunluk en önemli faktördür. Daha önceki tıbbi tedavilere veya daha az invazif yöntemlere yanıt vermeyen, oral opioid tedavisi yetersiz kalan veya yüksek doz ilaçların yan etkilerini tolere edemeyen hastalar bu tedavi için adaydır. Ancak uygulama öncesinde hastaların psikiyatrik değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu yöntem, küçük hacimlerde ilaçla (0.1-2 ml) geniş bir analjezi alanı sağlar ve en büyük avantajı doz tasarrufudur.

Hastaların bu tedaviye uygunluğu açısından, alkol veya ilaç bağımlılığı olmamalı; aktif psikoz, ciddi depresyon veya somatizasyon gibi majör psikiyatrik rahatsızlıkları bulunmamalıdır. Uygulama öncesinde, geçici bir kateter ile yöntemin etkili olup olmadığı test edilmelidir. Etkili bir yanıt alınırsa, kalıcı bir sistem yerleştirilir.

Kalıcı sistemler epidural ya da intratekal yolla uygulanabilir. Rezervuarlı port sistemleri genellikle epidural olarak tercih edilir ve 5-10 ml gibi daha yüksek hacimlerde ilaç uygulanmasına olanak tanır. Ayrıca lokal anestezi-opioid karışımları epidural yolla güvenli şekilde kullanılabilir. Ancak epidural uygulamalarda dermatomal analjezi veya fibrozis gibi komplikasyonlar görülebilir. Elektronik veya manuel pompa sistemleri intratekal kullanım için daha uygundur. Örneğin, 300 mg oral morfin, 100 mg parenteral morfin, 10 mg epidural morfin ve 1 mg intratekal morfinle eşdeğer analjezi sağlar. Ancak bu yöntemlerin en ciddi yan etkilerinden biri erken ya da geç gelişebilen solunum depresyonudur.

Sinir Blokları; Sinir blokları, somatik ve sempatik bloklar olarak uygulanabilir. Kalıcı bir blok yapılmadan önce genellikle 2-3 geçici blok uygulanır ve etkisi değerlendirilerek kalıcı bloğa karar verilir.

Somatik bloklar; epidural, subdural, intratekal nörolitik yöntemlerle merkezi sinir sistemi üzerinde ya da periferik sinirler üzerine uygulanabilir. Her blok türünün kendine özgü endikasyonları ve yan etkileri vardır.

Kanser ağrısında sempatik sinir blokları; stellat ganglion, torakal sempatik ganglion, splanknik plexus, çölyak ganglion, lumbal sempatik zincir, süperior hipogastrik plexus ve impar ganglion bloğunu içerir. Bu bloklar özellikle kansere bağlı ağrı sendromlarında (örneğin Pancoast tümörü, pankreas tümörü, pelvik bölge tümörleri) etkili ve güvenlidir.

Nöroşirürjik Yöntemler Kordotomi, myelotomi, hipofizektomi ve intraserebroventriküler kateterizasyon gibi girişimler, kanser ağrısının kontrolünde kullanılan diğer yöntemlerdir.

2.3.4. Kanser Ağrısı Tedavisinde Öneriler

- Bildiğiniz ve güvendiğiniz bir ilaçla başlayın.
- Uygulama yolunu hastanın gereksinimlerine göre belirleyin.
- İlk doz titrasyonundan sonra düzenli uygulama planlayın.
- Kombine ilaçlarla analjezik etkinliği artırın, ancak sedasyonu artıran kombinasyonlardan kaçının.
- Yan etkileri göz önünde bulundurarak koruyucu tedavi önerin.
- Tolerans gelişimini izleyin ve gerektiğinde alternatif tedavilere geçin.
- Doz aşımından kaçının.

Günümüzde, özellikle gelişmekte olan ülkelerde kanser ağrısı tedavisinde eksiklikler bulunmaktadır. Ancak farmakolojik ajanlar (nonopioidler, opioidler ve adjuvan ilaçlar) ve diğer yöntemlerin doğru kullanımı ile etkili sonuçlar alınabilir.

2.3.4.1. Nonopioidler

Nonopioidler, nonsteroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve asetaminofeni içeren opioid dışı analjeziklerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) ağrı yönetiminde önerdiği üç basamaklı tedavi modelinde her aşamada kullanılabilirler. Ancak bu ilaçların belli bir dozun üzerine çıktığında etkisi artmaz ve toksisite riski artar, bu durum "tavan etkisi" olarak adlandırılır.

NSAİİ'ler, prostaglandin üretimini azaltarak ağrı ve inflamasyonu engeller. Bu ilaçlar siklo-oksijenaz (COX) enzimini inhibe eder ve prostaglandinlerin ağrı reseptörlerini daha hassas hale getirmesini önler. COX-2 selektif NSAİİ'ler, COX-1 etkilerini baskılamadan aynı analjezik etkiyi gösterir ve bu sayede daha az mide ve bağırsak hasarı oluştururlar. NSAİİ'ler özellikle kansere bağlı kemik metastazı ağrıları ve yumuşak doku infiltrasyonlarında etkili olur.

Aspirin, bu grubun en bilinen ilacıdır ancak mide ve bağırsak toksisitesi, ürik asit atılımını azaltıcı etkileri ve kan sulandırıcı özellikleri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Oral alındıktan sonra etkisi yaklaşık 30 dakikada başlar ve 3-7 saat sürer. Standart dozu 500-600 mg'dır. Günde 4 gramın üzerinde kullanım toksik etkilere yol açabilir.

Asetaminofen (parasetamol), ağrıyı azaltıcı etkisini hem merkezi hem de periferik mekanizmalarla gösterir ancak antiinflamatuvar etkisi yoktur. Opioidlerle

birlikte kullanıldığında daha az opioid ihtiyacı doğurur ve opioid yan etkilerini azaltır. Uzun süreli kullanımda günlük 4 gramın üzerindeki dozlar karaciğer hasarına neden olabilir. Gastrik mukoza üzerinde olumsuz etkiler oluşturmadığından aspirine bir alternatif olarak tercih edilebilir.

Fenilbutazon, güçlü antiinflamatuvar etkisiyle diğer ilaçların etkisiz kaldığı durumlarda kısa süreli kullanılır ancak agranülositoz gibi ciddi yan etkilere yol açabileceği için uzun süreli kullanımı önerilmez.

Naproksen, plazma proteinlerine yüksek bağlanma oranı ve 14 saatlik yarı ömrü ile kansere bağlı ağrılar için etkili bir seçenek sunar. Kronik kanser ağrılarında genellikle 250 mg'lık dozlarda kullanılır.

İndometazin, baş ağrısı, vertigo ve halüsinasyon gibi merkezi sinir sistemi üzerindeki yan etkileri nedeniyle nadiren tercih edilir.

Piroksikam, uzun plazma yarı ömrü (45 saat) sayesinde günde tek doz olarak kullanılabilir ve bu özelliğiyle pratik bir seçenektir.

NSAİİ'lerin yan etkileri arasında en sık görüleni gastrointestinal sistemle ilgilidir. Bu etkiler bulantı, kusma, mide yanması, gastrik irritasyon ve peptik ülser gibi sorunları içerir. Ayrıca sıvı tutulumuna neden olarak hipertansiyon ve kalp yetmezliği riskini artırabilirler. Merkezi sinir sistemi üzerinde baş ağrısı, sersemlik ve halüsinasyon gibi etkiler görülebilirken; karaciğer üzerinde hepatotoksisite ve fulminan hepatik yetmezlik yapabilirler. Hematolojik etkiler arasında trombositopeni, hemolitik anemi ve aplastik anemi bulunur.

Sonuç olarak, nonopioidler, hafif ve orta şiddette ağrılarda etkili bir seçenektir. Ancak bu ilaçların yan etkileri ve doz sınırları göz önünde bulundurularak dikkatli bir şekilde kullanılması gerekir.

2.3.4.2. Opioidler

Fentanil; kanser ağrısının yönetiminde Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) üçüncü basamak tedavi önerilerinde kullanılan güçlü bir opioid analjeziktir. Morfinden 75-100 kat daha güçlü olan bu ilaç, yüksek lipid çözünürlüğü sayesinde kan-beyin bariyerini hızlı bir şekilde geçer. Bu özellik, fentanilin etkisinin morfinden daha çabuk başlamasını ve daha kısa sürmesini sağlar.

Fentanil, uzun süreli kullanımlarda yağ dokularında birikerek sedasyon ve solunum depresyonu riskini artırabilir. Ancak, histamin salınımına neden olmadığı için zayıf sol ventrikül fonksiyonu olan hastalarda bile hipotansiyona nadiren yol açar. Miyokard kontraktilitesine de genellikle olumsuz etkisi olmaz (7).

Fentanil, karaciğerde ve az miktarda da duodenumda metabolize edilir. Metabolizması sonucu fenilasetik asit, norfentanil ve az miktarda aktif bir bileşik olan p-hidroksil fentanil oluşur. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir, ancak kümülatif etkileri açısından dikkatle izlenmelidir (8).

Fentanil, özellikle transdermal (ciltten emilim) formuyla öne çıkar. Yağda çözünürlüğünün yüksek olması ve düşük molekül ağırlığı nedeniyle transdermal yolla etkili bir şekilde kullanılabilir. Bu yöntem, ağızdan uzun etkili opioid kullanamayan veya oral yolla tedaviye yanıt alınamayan hastalarda invaziv yöntemlere geçmeden önce denenebilir. Transdermal fentanil uygulamasıyla serum seviyelerinin stabilize olması 12-24 saat sürer ve bantlar 72 saat boyunca kontrollü salınım sağlar. 12, 25, 50, 75 ve 100 µg'lık doz seçenekleri mevcuttur.

Fentanil, transdermal formunun yanı sıra oral, intravenöz, epidural ve intratekal yollardan da uygulanabilir. Lokal anesteziklerle kombinasyon halinde intratekal veya epidural yolla uygulanması, özellikle batın tümörlerine bağlı ağrıların tedavisinde etkili olabilir.

Son dönemlerde geliştirilen iontoforetik formu, akut ağrılar ve kanser ağrısının ani ve inatçı alevlenmelerinde gelecek vaat eden bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir.

Meperidin; mü reseptörlerine bağlanarak analjezik etkisini gösteren bir opioid ilaçtır. Genellikle intraoperatif analjezik olarak kullanılır, ancak kronik kanser ağrısının tedavisinde önerilmez. Antikolinerjik etkileri nedeniyle taşikardiye yol açabilir ve zayıf bir lokal anestezik etkisi vardır.

İlacın yarı ömrü kısadır, ancak toksik bir metaboliti olan normeperidin, karaciğer ve böbrek yoluyla atılır. Bu metabolit, tekrar eden dozlarda birikerek santral sinir sistemi üzerinde toksisiteye yol açabilir. Özellikle yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ve karaciğer problemleri bulunan bireylerde normeperidin birikimi riski daha yüksektir. Ancak, böbrek fonksiyonları normal olan genç hastalarda bile toksisite gelişebileceği bildirilmiştir (9).

Meperidin kullanımının, akut ağrı tedavisinde dahi 48 saati geçmemesi ve günlük maksimum dozun 600 mg'ı aşmaması önerilmektedir. Bunun üzerinde kullanım ciddi yan etkilere yol açabilir. Özellikle monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında hiperpreksi, solunum depresyonu ve konvülsiyon gibi ciddi reaksiyonlara neden olabilir.

Kısacası, meperidin yalnızca kısa süreli ve dikkatli kullanım gerektiren durumlar için tercih edilmeli, uzun süreli ağrı yönetiminde kullanılmamalıdır.

Morfin; güçlü bir mü-opioid reseptör agonisti olup, etkinliği ve güvenliği nedeniyle kanser ağrısı tedavisinde en çok tercih edilen opioiddir. Farklı farmasötik formları, kullanım kolaylığı sunarken, aktif metaboliti morfin-6-glukuronid analjezik etkinliğe katkı sağlar. Ancak, idrar yoluyla atıldığından böbrek rahatsızlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Oral morfin, yavaş salınımlı formlarıyla düzenli emilim sağlar ve parenteral yola kıyasla yan etkileri en aza indirir. 10-100 mg doz seçenekleriyle 8-12 saat aralıklarla uygulanır. Oral uygulama yeterli olmadığında, rektal, parenteral (intravenöz, subkutan) veya spinal yollar tercih edilebilir.

Spinal morfin, diğer yollar yetersiz olduğunda etkili bir seçenektir. İntratekal uygulama, epidural yola göre daha iyi analjezi sağlar, ancak yan etkileri arasında epidural bölgede yanma ve fibrozis bulunabilir.

Alternatif yollar arasında rektal ve subkutan uygulamalar öne çıkar. Subkutan infüzyon, hasta tarafından kolay uygulanabilir ve bir haftaya kadar kullanılabilir. İntravenöz yol, hızlı doz ayarı sağlarken, solunum depresyonu ve hipotansiyon riski taşır. İntramusküler uygulama ağırlı olduğu için önerilmez.

Lipozomal morfin, uzun etkili postoperatif analjezi sağlayarak gelecekte kanser ağrısı tedavisinde umut verici bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (10).

Kanser ağrısında III. basamak tedavi olarak ilk tercih, oral opioid uygulamasıdır. Bu yöntem, hastanın bağımsız ilaç almasına olanak tanır, enjeksiyon kaynaklı rahatsızlıkları önler, güvenli ve ekonomiktir. Ayrıca, yan etki ve solunum depresyonu riski daha düşüktür. Ancak yutma güçlüğü, gastrointestinal sorunlar veya hızlı analjezi ihtiyacı olan hastalarda alternatif yöntemlere geçilmesi gerekebilir.

Noninvaziv alternatifler: Rektal, transdermal ve sublingual uygulamalar arasında yer alır. Rektal yol, oral doza eşdeğer şekilde kullanılabilir. Transdermal uygulama sadece fentanil için uygundur, morfin bu yolla kullanılamaz. Sublingual yol ise düşük emilim ve formülasyon eksiklikleri nedeniyle sınırlıdır.

İnvaziv alternatifler: Subkutan, intramusküler ve intravenöz uygulamalar tercih edilir. Subkutan yol, hastalar tarafından kolayca uygulanabilir ve uzun süreli infüzyon imkânı sunar. İntramusküler yol ağrılı olduğu için önerilmez. İntravenöz yol, şiddetli ağrının hızlı kontrolü için kullanılabilir ancak solunum depresyonu ve hipotansiyon riski nedeniyle dikkatli uygulanmalıdır.

Hangi yöntem seçilirse seçilsin, tedavi bireysel ihtiyaçlara göre planlanmalıdır.

Metadon; DSÖ'nün 3. basamağında yer alan bir analjezik ajandır. Morfine benzer şekilde mü ve delta opioid reseptörlerini uyarır ve aynı zamanda monoaminlerin geri alımını engeller. Nöropatik ağrı tedavisinde, özellikle NMDA reseptör antagonisti özellikleri nedeniyle etkili olabilir. Kanser kaynaklı ağrıların tedavisinde de kullanılmaktadır. Ancak, farmakokinetik özelliklerinin karmaşıklığı nedeniyle başlangıç ve doz ayarlarında dikkatli olunması gerekmektedir. Metadonun yarı ömrü 24 saattir, ancak analjezik etkisi yaklaşık 6 saat sürer (11). Vücutta sıkıca ekstravasküler alanlara bağlanarak plazmaya yavaşça geri döner, bu nedenle uzun yarı ömre sahiptir. Klinik olarak, gecikmiş toksisite riski göz önünde bulundurularak, doz aralıklarının sık olmaması önerilir (12). Metadon oral, rektal ve parenteral yollarla uygulanabilir. Monoamin oksidaz inhibitörü kullanan hastalar için uygun değildir. 300 mg'dan fazla metadon kullanımı veya metadonla birlikte antidepresan kullanımı, ciddi elektrolit dengesizlikleri (hipokalemi, hipomagnezemi) ve kalp sorunlarına yol açabileceği için dikkatle izlenmelidir. Metadon karaciğerde metabolize olup, inaktif metabolitleriyle safra ve idrar yoluyla atılır. Tüm bu özelliklerine rağmen, ciddi hastalarda etkili bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Metadon, yüksek biyoyararlanıma sahip olup hızlı bir etki gösterir ve toleransı yavaş gelişir. Aynı zamanda ucuz bir tedavi seçeneği sunar.

Kodein; genellikle nonsteroid antienflamatuar analjeziklerle birlikte kullanılır. Kodeinin vücutta %90'ı karaciğerde metabolize olup idrarla atılır, geri kalan %10'u ise karaciğerde demetilasyona uğrayarak morfine dönüşür ve analjezik

etkisini gösterir. Ancak, beyaz ırkın %10'unda bu dönüşümü sağlayan enzim eksik olduğundan, bu kişilerde kodein etkili olmayabilir. Kodein, öksürüğü baskılamak için kullanılan bir ajandır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda aktif metabolitlerin birikme riski nedeniyle kullanımı önerilmez (7). Orta ve hafif şiddetteki kanser ağrısının tedavisinde, 30 mg kodein ve 500 mg asetaminofen kombinasyonu 4 saatte bir düzenli aralıklarla kullanılabilir.

Hidromorfon; morfinin sentetik bir türevidir ve morfinden yaklaşık 6 kat daha güçlüdür. Mü ve delta reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Hidromorfon, hızla salınan, kontrollü salınan, parenteral ve intraspinal formülasyonlarda mevcuttur. Kanser ağrısında etkinliği kanıtlanmış bir ajandır (13). Çalışmalar, hidromorfonun morfinle benzer analjezik özelliklere sahip olduğunu, ancak yan etkilerinin de benzer olduğunu göstermektedir. Yüksek dozlarda, hidromorfon aktif nonanaljezik formlara dönüşerek nörolojik yan etkiler (myoklonus, allodini, konfüzyon, konvülziyon) gösterebilir. Bu durumda, dozun azaltılması veya opioid değişikliği yapılması önerilir.

Tramadol; DSÖ'nün merdiven sisteminin 2. basamağında yer alan bir analjezik ajandır. Opioid reseptörlerine düşük oranda bağlanarak etki gösteren bir aminosikloheksanol türevidir. Aynı zamanda noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe eder, serotonin salınımını artırır, bu da nöropatik ağrı tedavisinde faydalı olmasını sağlar (14). Tramadol, opioid ve nonopioid mekanizmaların sinerjik etkisini ortaya koyarak analjezi sağlar. Santral sinir sistemi üzerindeki etkileri minimaldir, solunum depresyonu yapmaz ve bağımlılık potansiyeli düşüktür, bu da onu kanser ağrısı tedavisinde uygun bir alternatif yapar (15). En sık karşılaşılan yan etkileri bulantı ve kusmadır. Tramadol, opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterir; ancak, mü reseptörlerine olan afinitesi morfin ve kodeinden daha düşüktür. Aktif metabolitinin bu reseptörlere afinitesi ise 5-6 kat daha fazladır. Terapötik dozlarda tipik opioid yan etkileri gözlemlenmez. Serotonin sendromu riski nedeniyle tramadol, trisiklik antidepresanlar, serotonin reseptör antagonistleri ve monoamin oksidaz inhibitörleri ile dikkatlice kullanılmalıdır. Oral biyoyararlanımı yüksektir ve intravenöz, rektal formlarda da etkilidir. Yarı ömrü yaklaşık 6 saat olup, günde 3-4 kez uygulanabilir ve maksimum 400 mg dozda kullanımı önerilir.

Oksikodon; DSÖ'nün 2. veya 3. basamağında yer alan bir opioiddir. Mü ve kappa reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir (16). Genellikle asetaminofen, aspirin veya ibuprofenle kombine edilir. Orta ile ciddi kanser ağrısının tedavisinde etkilidir ve morfine göre daha az yan etki gösterir. Oksikodonun hızlı salınan ve kontrollü salınan formları mevcuttur. Kontrol edici formülasyonları, 12 saat boyunca stabil analjezi sağlar ve daha hızlı etki gösterir. Mental durum değişiklikleri ve sedasyon yapmadığı için yaşlı hastalar için iyi bir alternatif olabilir. Karaciğerde oksimorfona dönüşür ve bu metabolit, böbrek yetmezliği olan bireylerde birikebilir, bu da santral sinir sistemi toksisitesine yol açabilir. Bu nedenle, bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Oksimorfon; oksikodonun bir metabolitidir ve DSÖ'nün 3. basamağında kullanılabilecek yeni bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Mü ve delta reseptörlerini uyararak analjezi sağlar. Parenteral ve rektal formları mevcuttur ve son zamanlarda hızlı ve yavaş salınan formlar eklenmiştir. Oksimorfon, kanser ağrısının tedavisinde morfinle benzer etki gösterir (17). Hızlı salınan formunun yarı ömrü (7-9 saat), kısa etkili morfin, hidromorfon ve oksikodondan daha uzundur, bu da inatçı ağrı tiplerinde tercih edilmesini sağlar. Oksimorfon, karaciğerde oksimorfon 3-glukronid ve 6-hidroksimorfon gibi metabolitlere dönüşür. Renal yolla atılır ve böbrek yetmezliğinde birikebilir, bu nedenle bu hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır.

DSÖ'nün tipik olarak 3. basamağında yer alan bir analjezik ajandır. Parsiyel bir mü reseptör agonisti olup, delta ve kappa reseptör antagonistidir. Tam bir mü reseptörü agonisti gibi çalışmaz, dolayısıyla analjezik etkisi morfin gibi tam agonistlerden daha düşüktür. Buprenorfin, naloksan ile kombin edilerek bağımlılık tedavisinde kullanılmaktadır (18). Diğer opioidlere göre daha düşük solunum depresyonu yapar. Solunum depresyonu üzerinde tavan etkisi bulunur ve bu etki analjezik etkiden bağımsızdır. Morfinden 25-50 kat daha potenttir ve parenteral, sublingual ve transdermal formlarda mevcuttur. Kanser ağrısının tedavisinde etkinliği kanıtlanmıştır ve nöropatik ağrı tedavisinde de başarılı sonuçlar göstermektedir. Buprenorfinin transdermal formu, konstipasyon, pruritus ve eritem gibi yan etkiler açısından transdermal fentanile göre üstünlük gösterir. Karaciğerde norbuprenorfine metabolize olur, ancak aktif metaboliti zayıf etkili olup, safra ile

atılır ve böbrek yetmezliğinde birikim yapmaz. Bu nedenle, böbrek yetmezliği olan hastalar için eşsiz bir alternatif sunar.

Opioid Kullanımında Tolerans ve Bağımlılık; morfin ve diğer opioidlere karşı sürekli kullanımda tolerans gelişimi gözlemlenir. Tolerans, aynı etkiyi elde edebilmek için dozun arttırılması gerektiği durumu ifade eder. Opioidlerin kronik kullanımında, hangi uygulama yolu kullanılırsa kullanılsın, belirli bir toleransın gelişmesi beklenir. Kanser gibi progresyon gösteren hastalıkların tedavisinde, analjezik ihtiyaç artışının hastalık ilerlemesi mi yoksa gerçek tolerans gelişimi mi olduğunun ayrılması önemlidir. Tolerans, opioidlere bağlı olarak sedasyon, solunum depresyonu, bulantı, kusma gibi yan etkilere daha kolay gelişir; konstipasyon ve miyozis gibi yan etkilerde ise gelişimi daha zordur. Tolerans gelişiminin, basamaklı tedavi yöntemi uygulandığında daha yavaş ilerlediği kabul edilmektedir.

Psişik Bağımlılık; genellikle toleransla birlikte gelişir ancak bunlar ayrı olaylardır. Psişik bağımlılık, ilacı bulup kullanmak için güçlü bir istek duymayı içerir ve davranışsal bir durumdur. Ancak, kronik ağrısı olan hastalarda psişik bağımlılığın nadiren geliştiği gözlemlenmiştir ve geniş klinik gözlemler de bunun ender bir durum olduğunu göstermektedir.

Fiziksel Bağımlılık; tedavinin aniden kesilmesiyle ortaya çıkan yoksunluk belirtileridir ve toleransla paralel olarak gelişir. Yoksunluk belirtilerinin şiddeti, uygulama yolu, günlük doz, dozlar arası süre ve tedavi süresi gibi faktörlere bağlıdır. Ayrıca, hastanın kişilik özellikleri ve ilacın sık enjeksiyonu sonucu oluşan koşullanma, bağımlılığın pekişmesine yol açabilir. Genellikle 3-4 haftalık opioid kullanımı sonrası fiziksel bağımlılık gelişebilir. Terminal dönemdeki hastalarda bu sorun pek önemli değildir, ancak ağrı ortadan kalkmışsa, opioidlerin dozunun yavaşça azaltılmasıyla bağımlılık çözülür.

Tolerans ve fiziksel bağımlılık, bu hastalarda geriye dönüştürülebilir durumlar olup, ilaç uygulama aralıkları değiştirilmeden dozlar yavaşça azaltıldığında, zamanla reseptörlerin aşırı duyarlılığı düzeltilir ve bağımlılık ortadan kalkar. Ağrı kaynağı tedavi edilip yok edildiğinde (örneğin, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile) bu yaklaşımın faydalı olması beklenir.

2.3.4.3. Adjuvanlar

Adjuvanlar, geleneksel olarak doğrudan ağrı kesici olmayan ancak bazı durumlarda analjezik etki gösteren ilaçlardır. Analjezik etkileri bulunmayan ancak analjeziklerin etkilerini artıran ilaçlara "adjuvan", "sekonder analjezikler" veya "ko-analjezikler" denir. Bu ilaçlar, kanser ağrısı tedavisinde analjeziklerle birlikte kombineli olarak kullanılabilir.

Kortikosteroidler; en yaygın adjuvan analjeziklerdir ve prostoglandin salınımını engelleyerek nöral doku ödemi azaltır. Bu ilaçlar, ağrıyı hafifletir, iştahı artırır, bulantı ve huzursuzluğu giderir, yaşam kalitesini iyileştirir. Analjezik etkileri, anti-ödem, anti-inflamatuar ve sinir elektriki üzerine etki ile sağlanır.

Kortikosteroidler, artmış kafa içi basıncı, spinal kord kompresyonu, metastatik kemik ağrısı, nöropatik ağrı ve lenfödem gibi durumların tedavisinde etkilidir. Dekametazon, düşük mineralokortikoid etkisi ve Cushing sendromu riski nedeniyle tercih edilir. Dozu genellikle 16-24 mg arasında olup, günde tek doz uygulanır çünkü uzun yarı ömrü vardır.

Topikal Lokal Anestezikler; mukoza ve ciltteki ağrılı lezyonlar, lidokain preparatlarına iyi yanıt verir. Örneğin, visküz lidokain, orofaringeal ülserasyonların yol açtığı rahatsızlığı hafifletir. Ancak, havayolu refleksini inhibe edebileceği için aspirasyon ve disfaji riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Nöroleptikler; kanser ağrısında kullanımları sınırlıdır. Ancak anksiyete, huzursuzluk ve bulantı gibi şikayetlerde sedatif, anksiyolitik ve antiemetik etkileri nedeniyle tercih edilebilirler.

Antihistaminikler; anksiyete, bulantı ve kaşıntı gibi şikayetlerde kullanılabilir. Ancak ağız kuruluğu ve sedasyon en önemli yan etkileridir.

Benzodiazepinler; kansere bağlı anksiyete ve kas spazmlarını gidermede kullanılır. Nöropatik ağrı tedavisinde en sık kullanılan benzodiazepin klonazepamdır.

Nöropatik Ağrı İçin Kullanılan Adjuvan Medikasyonlar; nöropatik ağrılar, nosiseptif ağrılara kıyasla opioid tedavisine daha az yanıt verir. Adjuvan tedavi, analjezik yanıtı artırabilir.

Antidepresanlar; nöropatik ağrıda sık kullanılır. Trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, imipiramin, doksepin) opioidler ve nonopioidlerle birlikte etkili

adjuvanlardır. Sedasyonu artırır ve ruh halini iyileştirirler. Özellikle pleksopati ve fantom ekstremitte ağrısında etkilidirler. Daha düşük yan etkiler için desipramin ve klomipramin gibi sekonder aminler tercih edilebilir. SSRI'lar, nöropatik ağrıda etkili olmayan trisiklik antidepresanlara alternatif olabilir.

Oral Lokal Anestezikler; İntravenöz lidokain infüzyonundan yarar gören hastalarda meksiletin kullanılabilir. Meksiletin, oral lokal anestezikler içinde en güvenli olanıdır.

Alfa-2 Adrenerjik Agonistler; klonidinin analjezik etkisi gösterilmiştir. Refrakter nöropatik ağrıda transdermal ve oral olarak kullanılabilir.

Antikonvülzanlar; karbamazepin ve fenitoin, tümöre bağlı sinir kompresyonu veya sinir hasarı olan hastalarda etkilidir. Gabapentin, nöropatik ağrı tedavisinde ilk tercih edilen ajandır, çünkü etkili, güvenli ve iyi tolere edilir. Pregabalin de benzer şekilde tercih edilebilir. Topiramat, oksikarbazepin ve lamotrigin ise umut verici ajanlardır.

Fenotiazinler; anksiyeteyi azaltır ve antidepresan etkisi gösterir. Analjeziklerle birlikte kullanıldığında analjezik etkiyi artırır.

2.3.4.4. Nörofizyoloji

Nosisepsiyon, aktif doku hasarıyla başlayan ve ağrının algılanmasıyla sona eren karmaşık bir fizyolojik süreçtir. Bu süreç dört aşamadan oluşur: transdüksiyon, transmisyon, modülasyon ve persepsiyon. İlk aşama olan transdüksiyon, noksiyoz bir uyarının sensoryal sinir uçlarında elektrik sinyaline dönüştürülmesini içerir. Bu işlemi algılayan reseptörler, nosiseptörler olarak adlandırılır. Nosiseptörler, doku hasarını tehdit eden veya buna neden olan uyarılara yanıt veren serbest sinir uçlarıdır ve küçük çaplı myelinli (A δ) ya da myelinsiz (C) liflerle innerve edilir.

A δ lifler hızlı iletim yapar ve iyi lokalize edilmiş, keskin ve delici bir ağrı hissine neden olur. Bu tip ağrı, “ilk ağrı” olarak adlandırılır. C lifler ise miyelinsizdir, daha yavaş iletim yapar ve künt, yanıcı, lokalizasyonu zor bir ağrıya neden olur. Bu da “ikinci ağrı” olarak bilinir. Ağrının iletilmesinde A δ ve C liflerinin aktivasyonunu sağlayan maddeler arasında bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, P maddesi, asetilkolin, histamin ve iyonlar (hidrojen ve potasyum) yer alır.

Transmisyon, nosiseptörlerden gelen sinyallerin spinal kord ve beyin yoluyla merkezi sinir sistemine iletilmesini sağlar. Modülasyon, bu sinyallerin merkezi sinir sisteminde değişikliğe uğraması veya baskılanması sürecidir. Son aşama olan persepsiyon ise beyinde ağrının bilinçli olarak algılanmasıdır.

Nosiseptörler, sensitizasyon adı verilen bir süreçle duyarlılıklarını artırabilir. Sensitizasyon, ağrı uyaranlarına verilen yanıtın eşik değerinin düşmesiyle ortaya çıkar. Özellikle C-polimodal lifler, reseptif alanlarını genişleterek uzamış deşarj yeteneği sergileyebilir. Bu süreçler, ağrının karmaşık yapısını ve sinir sistemi içindeki düzenlemeleri anlamada önemli bir rol oynar.

Transmisyon, ağrı impulsunun periferden santrale taşınmasını içeren bir süreçtir. Ağrı, anatomik olarak üç nöronlu sinir yolları ile periferden serebral kortekse iletilir. Birinci nöron olan primer afferent nöronlar, spinal sinirlerin dorsal kök ganglionunda yer alır ve her bir nöronun bir ucu periferik dokuda, diğer ucu ise spinal kordun dorsal boynuzunda sonlanır.

Dorsal boynuzda, primer afferent nöronlar ikinci sıradaki nöronlarla sinaps yapar. İkinci sıradaki nöronların aksonları orta hattı geçerek kontrlateral spinotalamik traktustan yukarı çıkar ve talamusa ulaşır. Talamustaki nükleuslarda, bu ikinci nöronlar üçüncü sıradaki nöronlarla sinaps yapar. Üçüncü sıradaki nöronların projeksiyonları ise internal kapsül ve korona radiata boyunca ilerleyerek serebral korteksin postsentral girusuna ulaşır. Bu yollar, ağrının merkezi algılanmasını sağlar.

Modülasyon, nosiseptif bilginin endojen mekanizmalarla değiştirilmesi sürecidir ve bu değişiklik sinyalin zayıflatılması veya güçlendirilmesi şeklinde olabilir. Modülasyonun en önemli gerçekleştiği yer, spinal kordun dorsal boynuzudur. Bu süreç internöronlar veya talamus ve beyin sapından kaynaklanan desendan inhibitör yollar aracılığıyla yürütülür.

Desendan inhibitör yollardaki nöronlar, norepinefrin, serotonin, gama-aminobütirik asit (GABA), glisin ve enkefalin gibi inhibitör nörotransmitterler salgılar. Bu nörotransmitterler, P maddesi, glutamat ve diğer eksitatör maddelerin salınımını engelleyerek nosiseptif sinyalin modülasyonunu sağlar. Böylece ağrı algısı üzerinde düzenleyici bir etki oluşturulur.

Persepsiyon, nosiseptif bilginin bireyin psikolojik durumuna etkisini ve ağrının duygusal ve fiziksel olarak nasıl deneyimlendiğini ifade eder. Başka bir deyişle, bu süreç, ağrının birey tarafından algılanışını ve yorumlanışını kapsar. Ağrının bu şekilde algılanması, kişinin psikolojisini etkileyerek, gelecekteki ağrı deneyimlerini de şekillendirebilir.

Dorsal boynuz anatomisi, gri cevherin Rexed tarafından tanımlanmış 10 laminadan oluştuğu bir yapıyı ifade eder. Bu laminalar, farklı türdeki sinir liflerinin sonlanma bölgeleridir. A-delta lifleri Lamina I, Lamina II'nin ventral kısmı ve Lamina V'te sonlanırken, kalın myelinli A-beta lifleri Lamina IV ve derin dorsal boynuzda (Lamina V ve VI) sonlanır. İnce, myelinsiz C lifleri ise Lamina I, Lamina II ve santral kanal çevresindeki Lamina X'te sonlanır.

Marjinal Zon olarak adlandırılan Lamina I, başlıca A-delta ve C liflerinden bilgi alır ve yoğun kutanöz ve kas stimülasyonuna yanıt verir. Bu bölgedeki nöronlar, kontralateral ventrolateral yolaklarla talamus ve parabrakeal bölgeye projekte olur. Ayrıca, intra ve intersegmental projeksiyonlar yaparak beyaz cevherin farklı bölgeleriyle bağlantı kurar.

Substantia Gelatinosa olarak bilinen Lamina II, inhibitör ve eksitator internöronlar içerir ve lokal eksitabilitenin düzenlenmesinde görev alır. Bu bölgedeki nöronlar, C liflerinden doğrudan, A-delta liflerinden ise Lamina I ve derin dorsal boynuzdan dolaylı olarak bilgi alır.

Nukleus Proprius olarak adlandırılan Lamina III, IV ve V, dendritlerini üst laminaya gönderen nöronlardan oluşur. Bu nöronlar A-beta liflerinden doğrudan bilgi alırken, ince A-delta ve C liflerinden dolaylı olarak eksitatuvar internöronlar aracılığıyla input alır.

Santral kanal çevresindeki Lamina X, ince primer afferent liflerin dallarının bulunduğu bir alandır ve peptid bakımından zengin bir yapı sergiler. Bu bölge, küçük reseptif alanlardan gelen yüksek eşikli ısı ve ağrılı sıkıştırma duyularını algılar.

Dorsal boynuzun bu karmaşık anatomik organizasyonu, nosiseptif ve duygusal bilgilerin entegrasyonu ve işlenmesinde kritik bir rol oynar.

Assendan Spinal Yolaklar; ağrı ve diğer duygusal bilgilerin spinal korddan beyne taşınmasını sağlayan yolaklardır.

Ventral Funiküler Projeksiyon Sistemleri; spinoretiküler, spinomezensefalik, spinotalamik ve spinoparabrakeal yolları içerir. Bu yollar nosiseptif bilginin taşınmasında önemli rol oynar.

Dorsal Funiküler Projeksiyon Sistemleri; sensoriyal bilgiyi taşıyan en önemli yolak medial lemniskal yoldur. Bu yolak, dokunma duyumu (taktil duyum) ve proprioepsiyonu taşır. Spinal korddan ipsilateral olarak çıkar, medullada sinaps yapar ve aksonlarını medial lemniskusa gönderir.

Intersegmental Sistemler; nosiseptif bilginin spinal kord boyunca rostral yayılımını sağlar. Lissauer'ın lateral yolağı, dorsolateral propriospinal sistem ve dorsal intrakornual yolak bu sisteme dahildir.

2.3.4.5. Supraspinal Projeksiyonlar

Spinoretikülotalamik Projeksiyonlar; ağırlı uyaranlara kardiyovasküler cevapların oluşumunda ve global kortikal aktivasyonun sağlanmasında rol oynar.

Spinomezensefalik Projeksiyonlar; periaquaduktal gri cevher (PAG) ve mezensefalik retiküler formasyonda sonlanır. Ağrının otonomik yanıtlarıyla ilişkilidir.

Spinoparabrakial Projeksiyonlar; kontralateral laminalardaki nöronlardan kaynaklanan bu yolak, parabrakial alandaki nöronlara ulaşır. Buradan ise amigdalanın santral çekirdeğine ve talamusun ventral medial çekirdeğinin posterior kısmına (VMpo) projekte olur. VMpo, insulaya projekte edilen bilgilerde önemli bir rol oynar.

Spinotalamik Traktus (STT); nosiseptif bilginin taşınmasında en önemli yoldur. Spinal kordun anterolateralinde bulunur. STT nöronlarının hücre gövdeleri dorsal boynuzda yer alır. Aksonlarının çoğu spinal kordun beyaz komisüründe orta hattı geçer ve karşı tarafta anterolateral yoldan yukarıya doğru ilerler. Distal bölgelerden (örneğin sakral bölge) gelen nöronlar STT'nin daha lateralinde, proksimal bölgelerden (örneğin servikal bölge) gelenler ise daha medialinde yer alır.

Lateral talamusa projekte olan nöronlar Lamina I, II ve V'ten kaynaklanır ve somatosensoriyal kortekse bilgi taşır. Medial talamusa projekte olan nöronlar ise derin laminalardan (VI ve IX) gelir ve beyinsapı, retiküler formasyon,

periaquaduktal gri cevher, hipotalamus, bazal önbeyin ve diğer kortikal alanlara kollateraller gönderir. Bu projeksiyonlar ağrının otonomik refleks cevapları, duygusal yönleri ve uyanıklık haliyle ilişkilidir.

Spinohipotalamik Traktus; dorsal boynuzdaki nöronlardan nosiseptif ve nonnosiseptif bilgileri hipotalamusa taşır. Uyku, iştah, ısı regülasyonu ve stres yanıtı gibi fonksiyonların kontrolünde görev alır. Ağrı ile bu fizyolojik durumlar arasındaki ilişki bu yolak üzerinden sağlanır.

Supraspinal Sistemler; ağrının algılanması, işlenmesi ve yanıtlanmasında önemli rol oynar. Bu sistemde:

Diskriminatif bileşen, ağrının yerini ve özelliklerini belirler, somatik ağrıyı işler. Bu süreç primer ve sekonder somatosensorial kortekste gerçekleşir.

Affektif bileşen, ağrının duygusal ve motivasyonel yönlerini düzenler. Singulat korteks, amigdala ve anterior insula bu süreçte etkilidir.

Talamus; nosiseptif bilginin dağıtımında merkezi bir role sahiptir. Ventrobazal kompleks somatosensorial kortekse; medial talamus limbik yapılara projeksiyonlar yapar.

Hipotalamus; ağrılı ve ağrısız uyaranları alır, stres karşısında otonomik ve nöroendokrin yanıtları düzenler.

Limbik sistem; ağrının emosyonel ve motivasyonel yönlerini işler. Singulat korteks ve diğer limbik yapılar ağrı davranışını düzenler.

Serebral korteks; somatosensorial korteks, ağrının ayrıcı özelliklerini ve lokalizasyonunu düzenlerken; singulat korteks, ağrının davranışsal ve duygusal yanıtlarını kontrol eder.

Bu yapıların koordinasyonu, ağrının kompleks bir şekilde algılanmasını ve yönetilmesini sağlar.

2.3.4.6. Ağrının Modülasyonu Periferik Sensitizasyon

Nosiseptörler, A δ mekanotermal ve C polimodal sinir liflerinin serbest uçlarıdır ve ağrılı uyaranları algılar. Normal şartlarda bu nosiseptörler, aktivasyon için yüksek bir eşik değerine sahiptir. Ancak, doku travması sonrası gelişen inflamasyon, bu nosiseptörlerin duyarlılığını artırır ve aktive olmaları için gerekli

eşik değerini dūřur. Doku hasarı sonucunda salgılanan aljezik maddeler, inflamasyon çorbasını oluşturur ve bu maddeler nosiseptörlerin yüksek eřik değerlerini dūřk eřik değerine dönüştürerek periferal sensitizasyon oluşturur. Bu durum, hasarlı dokuda hafif mekanik uyarıların bile ağrı olarak algılanmasına yol açar ve bu sürece primer hiperaljezi adı verilir.

Afferent sinir aksonları, nosiseptif bilginin elektriksel iletimini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda ağrı oluşumunda da rol oynar. Sinir hasarı, büyüme faktörü gibi peptidlerin üretimini artırarak diğer sinirlerin ağrıya verdiği cevabı etkiler. Ayrıca, hasarlı sinir uçları spontan olarak ateşlenebilir ve bu süreç de sensitizasyonda etkili olur.

Periferik sensitizasyon; doku hasarı ve inflamasyon sonucu nosiseptörlerin daha hassas hale gelmesiyle ağrının daha yoğun hissedilmesine neden olur.

Santral Sensitizasyon; spinal kordun dorsal boynuzunda, ağrı iletim sistemleri dinamik bir yapıya sahiptir ve yukarıya (assendan) veya aşağıya (desendan) düzenlenebilir. Yukarıya doğru düzenlenme (fasilitasyon), hasar sonrası ağrı durumunun temel mekanizmasıdır. Santral sensitizasyon, dorsal boynuzda primer afferent terminallerin ve internöronların modülasyonu ile başlar.

Bu süreçte özellikle Lamina V'de yoğunlaşan geniş dinamik aralık (WDR) nöronları önemli bir rol oynar. Afferent sinir uçlarından glutamat ve P maddesi salınımı, hızlı bir depolarizasyona yol açar. Daha sonra NMDA reseptörleri aktive olarak artan ilettime ve sürekli deşarj durumuna neden olur. Bu süreç "wind-up" olarak adlandırılır ve santral sensitizasyonun erken bir aşamasıdır.

Uzun süreli uyarılar metabotropik glutamat reseptörlerini aktive ederek hücre içi süreçleri başlatır. Bu, NMDA reseptörlerinin fosforilasyonu ile hipereksitabilite ve ağrı duyarlılığının artmasına yol açar. Sonuç olarak, reseptif alanlar genişler, eşik değer düşer ve uyarana verilen yanıt artar.

Santral sensitizasyon, opioidler, NMDA antagonistleri, alfa-2 agonistler, norepinefrin, gabaminerjik ve serotonerjik ajanlarla modüle edilebilir. Ayrıca siklooksijenaz ve nitrik oksit sentaz inhibitörleri, allodini ve hiperaljezinin oluşumunu engeller. Deneysel olarak, N-tipi kalsiyum kanallarının bloke edilmesiyle ağrı oluşumunun önlenebildiği gösterilmiştir.

Desandan Modülasyon; beyindeki birçok merkez, ağrının intrinsek modülasyonunda rol oynar. Somatosensorial korteks, hipotalamus, PAG (periaquaduktal gri madde), lateral tegmental alan ve ponsun rafe magnus bölgesinin elektriksel uyarılması analjezi oluşturur. Bu merkezlerden inen lifler, dorsolateral funikulus aracılığıyla spinal kordun lamina I ve V bölgelerine projeksiyonlar göndererek ağrılı uyarıyı baskılar.

Rafe magnusta yer alan "açık" ve "kapalı" hücreler, ağrının iletimini düzenler. Kapalı hücreler morfin veya elektriksel uyarılarla aktive edilerek ağrı iletimini engeller.

Desandan modülasyon, supraspinal yapıların (özellikle PAG ve rafe magnus) spinal korddaki dorsal boynu hedef alarak ağrı iletimini inhibe etmesiyle gerçekleşir. Bu süreçte opioid ve non-opioid analjezikler ile endojen analjezi sistemi devreye girer. Enkefalin, serotonin (5-HT), norepinefrin (NE), GABA ve glisin gibi nörotransmitterler spinal düzeyde etkili olur.

Serotonin ve norepinefrin, presinaptik ve postsinaptik mekanizmalarla ağrı eşik seviyesini yükseltir. Bu mekanizmalar, potasyum kanallarını açarak hiperpolarizasyona neden olur. Monoamin oksidaz inhibitörleri ve reuptake inhibitörleri, 5-HT ve NE'nin etkisini güçlendirerek analjeziyi artırır.

2.3.5. Ağrı Mekanizma Teorileri

2.3.5.1. Kapı Kontrol Teorisi

1965'te Melzack ve Wall tarafından önerilen Kapı Kontrol Teorisi, spinal kordun dorsal boynuzunda ağrının kontrolüne yönelik bir mekanizma olduğunu savunur. Bu teoriye göre, dorsal boynuzdaki mekanizma bir "kapı" gibi çalışır; periferden gelen afferent bilgiyi bloke edebilir veya geçişine izin verebilir.

A δ lifleri kapıyı açarak ağrının iletimini kolaylaştırırken, A- β gibi kalın lifler kapıyı kapatarak ağrıyı baskılar. Bu durum, spinal kord gri cevherindeki büyük duyuşal transmisyon nöronlarının aktivitesini düzenler ve uyarının ağrılı ya da ağrısız algılanmasını sağlar. Örneğin, TENS veya spinal kord stimülasyonu gibi yöntemlerle kalın liflerin uyarılması, kapıyı kapatarak ağrıyı ortadan kaldıracaktır.

Kapı kontrolünde kesin sinaptik düzenlemeler tam olarak bilinmemekle birlikte, substantia gelatinosa tabakasındaki küçük nöronların internöron olarak kapıyı ayarladığı yaygın bir görüştür.

2.3.5.2. Nöromatriks Teorisi

Melzack, bazı ağrı türlerini açıklamada Kapı Kontrol Teorisinin yetersiz kaldığını fark ederek Nöromatriks Teorisini geliştirmiştir. Bu teori, korteks, limbik sistem ve talamus-korteks arasında geniş bir nöron ağı olduğunu öne sürer. "Nöromatriks" adı verilen bu ağ, genetik olarak programlanmış bir temel üzerine kuruludur ve sensorial girdilerle şekillenir.

Nöromatriks, farklı bölgelerinde paralel işlemler yapar ve bu işlemlerin sentezinden oluşan "nöroimza" adı verilen karakteristik bir çıktı üretir. Nöroimza, nöromatriksteki sinaptik bağlantılarla belirlenir ve farkındalık, hareket ve spinal kas reaksiyonlarını organize eder. Nöroimza, bir input tarafından tetiklenebilir ancak tamamen bu input tarafından oluşturulmaz.

Nöromatriksin çalışmasına etki eden faktörler şunlardır:

- Sensorial Girdiler: Kutanöz, visseral ve diğer somatik reseptörlerden gelen bilgiler.
- Kognitif ve Emosyonel Girdiler: Görsel veya diğer duyuşsal inputlar.
- Beyin Alanlarından Girdiler: Fazik ve tonik bilişsel-emosyonel etkiler.
- İntrensek İnhibitör Modülasyon: Beyindeki inhibe edici sistemler.
- Stres Düzenleyici Sistemler: Endokrin, otonomik, immün ve opioid sistemler gibi vücut sistemlerinin aktivasyonu.

Bu teori, kronik ağrı gibi durumların, nöroimza oluşumuna yol açan stresörlerle tetiklenebileceğini ve homeostazın bozulması durumunda nöromatriksin kronik ağrı gelişimini destekleyebileceğini belirtir.

2.4. Spinal Kord Anatomisi

Spinal kord, beyin ile periferik sinir sistemi arasında iletişimi sağlayan yapıdır. Yetişkinlerde, foramen magnum'dan L1 vertebraya kadar uzanan vertebral

kanal içinde yer alır ve burada konus medullaris adı verilen yapıyla sonlanır. Konus medullaris, pia mater'in farklılaşmasıyla filum terminale'ye dönüşür ve bu yapı, koksiksin üst ucuna kadar devam eder. Spinal kordun ortalama ağırlığı 30 gram, uzunluğu ise 42-45 cm civarındadır ve silindirik bir şekle sahiptir. Servikal 4. ve torakal 1. vertebra seviyeleri arasında yer alan kökler, intumescentia cervicalis'i oluşturur. Torakal 9. ile lomber 1. vertebra seviyeleri arasındaki kökler ise intumescentia lumbosacralis'i meydana getirir (19).

Medulla spinalis üzerinde bazı uzunlamasına oluklar bulunur. Ön yüzeyde anterior median fissür, arka yüzeyde ise sulkus medianus yer alır. Ön dış yüzeyde sağ ve sol tarafta sulkus anterolateralis, arka dış yüzeyde ise sağlı sollu olarak sulkus posterolateralisler bulunur. Duyusal bilgiyi taşıyan sinir lifleri, radix posterior (sensoria) adıyla medulla spinalise sulkus posterolateralisten girer. Motor sinir lifleri ise radix anterior (motoria) olarak sulkus anterolateralis üzerinden çıkar. Her iki kök, vertebral foramen içinde birleşerek spinal siniri oluşturur. Medulla spinalisi terk eden 31 çift spinal sinir, çıktıkları seviyeye göre adlandırılır. Servikal bölgede 8, torakal bölgede 12, lomber bölgede 5, sakral bölgede 5 ve koksigeal bölgede 1 segment bulunur (20).

Spinal kordun arteriyel dolaşımı, her iki vertebral arterin dallarının birleşmesiyle oluşan bir anterior spinal arter tarafından sağlanır. Bu arter, kordun ön kısmını beslemek üzere anterior median fissür boyunca devam eder. Her iki posterior spinal arter ise genellikle vertebral arterden, nadiren ise posterior inferior serebellar arterden köken alarak, kordun arka kısmını beslemek için posterolateral sulkus boyunca ilerler (21). İnterkostal arterler, intervertebral foramenlerden vertebral kanala girer ve burada segmental medüller ve radiküler arterlere ayrılarak spinal kordun beslenmesini sağlar. Radiküler arterlerin ana işlevi, sinir köklerini beslemektir (22). Adamkiewicz arteri (arteria radicularis magna), aort dallarından çıkan ve genellikle sol tarafta seyreden bir arter olup, spinal kordun torakal 9 ile konus medullaris arasındaki bölümünü besler (23).

Spinal kordun venöz drenajı, spinal arterlerle birlikte hareket eden anterior ve posterior spinal venler tarafından sağlanır. Bu venler, radiküler ve segmental medüller venlere açılarak epidural venöz plexusları oluşturur (24). Kordun üst

kısımındaki venler dural sinüslere drene olurken, diğer seviyelerdeki venler vertebral venöz pleksuslara yönelir ve sonunda vena kava inferiora dökülür (22).

Spinal kordun transversal kesitinde, gri cevher (substantia grisea) H harfi şeklinde bir yapı olarak gözlemlenir. Bu yapı, ön tarafta kolumna anterior, arka tarafta ise kolumna posterior olarak adlandırılır (22). Beyaz cevher (substantia alba), gri cevherin çevresini sarar. Kordun merkezinde, üst kısımlarda 4. ventrikül ile bağlantılı ve alt kısımlarda filum terminale içinde sonlanan bir bölgede, beyin omurilik sıvısının dolaştığı santal kanal bulunur (19). Gri cevher, nöron gövdeleri ve dendritlerden oluşurken, beyaz cevher ise uzunlamasına giden akson yolları, damarlar ve nöroglial hücrelerden meydana gelir (25).

Posterior kolumnada, ağrı, ısı ve dokunma duyularını taşıyan afferentler, substansiya jelatinoza'ya ulaşırken; pozisyon, hareket, iki nokta ayrımı ve vibrasyon gibi duyuşal bilgileri taşıyan afferentler nukleus proprius'a gider. Proprioseptif duyuşal afferentler ise visseral afferent çekirdek olan nukleus dorsalis'e ulaşır. Torakal 1. vertebra ile lomber 3. vertebra arasındaki bölgede yer alan Clark sütunu, organlardan gelen duyuşal verilerin toplandığı bölgedir (22).

Gri cevher, Rexed tarafından romen rakamlarıyla I'den IX'a kadar numaralandırılmış ve santral kanal çevresindeki lamina ise lamina X olarak adlandırılmıştır (26).

Spinal yollardan çıkanlar arasında anterior ve posterior spinoserebellar, spinooliver, spinotektal, spinoretiküler traktlar ile fasikulus grasilis ve kuneatus bulunur. Fasikulus grasilis ve kuneatus, ince diskriminatif duyuları taşır (22).

İnen yollar arasında ise kortikospinal, rubrospinal, anterior ve lateral retikülospinal, tektospinal, lateral ve medial vestibülospinal, interstiospinal traktlar yer alır. Kortikospinal ve rubrospinal traktlar, distal ekstremitte kaslarının hareketlerini kontrol eder (27).

Spinal kord, dıştan içeri doğru dura mater, araknoid mater ve pia mater adı verilen üç zarla çevrilidir. Epidural aralıkta yağ dokusu ve venöz pleksus bulunurken, subaraknoid aralıkta beyin omurilik sıvısı dolaşır. Pia mater, ince bir vasküler bağ dokusu olup omuriliği ve sinir köklerini sıkıca sarar. Pia mater ile dura mater arasındaki bağlantıyı sağlayan her iki tarafta 22 adet ligamentum dentikulatum yer alır (22).

2.5. Kanser Ağrı Tedavisinde Kullanılan Girişimsel İşlemler

Kanser hastalarının farmakolojik tedaviye dirençli hasta grupları olabilmekte. Farmakolojik tedaviye dirençli grupta girişimsel işlemler ağrının azalmasına, kullanılan analjezik dozlarının azalmasına ve hastaların yaşam kalitesinin artmasına katkıda bulunur. Bu sebeple girişimsel işlemler basamak tedavisinin dördüncü basamağı olarak kabul edilmekle beraber uygun hasta gruplarında basamak tedavisi gözetilmeksizin erken dönemde de uygulanabilmektedir.

Girişimsel ağrı yönetimi için kullanılan teknikler iki ana başlık altında incelenebilir. Birinci ana başlık epidural ve intratekal ilaç uygulamaları; ikinci başlık ise servikal kordotomi, çölyak plexus bloğu, splaknik sinir bloğu, hipogastrik plexus bloğu ve alt uç (eyer) bloğu olmak üzere hedeflenmiş sinir bloklarıdır.

2.5.1. Epidural ve İntratekal İlaç Uygulamaları

Tanım ve Kullanım Alanları;

Epidural ve intratekal yöntemler, analjeziklerin doğrudan omurilikteki reseptörlere veya ağrı iletim yollarına uygulanmasını sağlar. Bu yöntemler, oral veya transdermal analjeziklerin etkisiz kaldığı ya da kabul edilemez yan etkilere neden olduğu durumlarda önerilir.

Endikasyonlar;

- Oral, transdermal veya sistemik opioidlerin çok yüksek dozlarına rağmen ağrının kontrol altına alınamaması.
- Sistemik opioidlere yanıt veren ancak intolerans nedeniyle (örneğin, bulantı, kusma, kabızlık) kullanılamayan durumlar.
- Diğer yöntemlerle tedavi edilemeyen (örneğin, nörolitik bloklar, kordotomi) ağrılar.
- Onkolojik kaynaklı, lokalize ve belirgin alanlarda görülen dirençli ağrılar.

Kontrendikasyonlar;

- Artmış kafa içi basıncı.
- Spinal bölgede enfeksiyon.
- Kateter yerleştirme alanında tümör varlığı.
- Kanama diyatezi.
- Kullanılan ilaçlara alerji.
- Kateterin yanlışlıkla çekilme riski (örneğin, ajitasyon).
- Kateter bakımında beklenen zorluklar.

Etkililik ve Kombinasyonlar;

- Epidural ve intratekal opioid uygulamaları, genellikle ağrı kontrolünde %85-89 oranında başarı sağlar.
- Bupivakain gibi lokal anesteziklerle kombinasyon, analjezik etkinliği artırabilir.
- Klonidin, özellikle nöropatik ağrıda etkili bulunmuştur.

Tedavi Seçenekleri ve Uygulamalar;

- İntratekal ilaçlar, genellikle morfin, hidromorfon, fentanil, bupivakain ve klonidin gibi ilaçlardan oluşur.
- Epidural yöntem kısa süreli ve lokalize tedavilerde tercih edilirken, intratekal yöntem geniş ağrı alanlarında veya uzun süreli tedavilerde tercih edilir.

Yan Etkiler ve Komplikasyonlar;

- Başlangıç evresinde bulantı, idrar retansiyonu, pruritus ve baş ağrısı. Kateterle ilgili enfeksiyon oranı epidural için %1-2, intratekal için %2-3'tür.
- Kateter komplikasyonları: Mekanik tıkanıklık, fibrozis ve enfeksiyon.
- Uzun süreli morfin kullanımı: Hormonal değişiklikler (hipogonadotropik hipogonadizm) ve opioid kaynaklı hiperaljezi.

Spinal ilaç uygulaması, diğer tedavi yöntemleri başarısız olduğunda son çare olarak değerlendirilir. Alternatif olarak subkutan, intravenöz uygulamalar veya palyatif sedasyon düşünülebilir.

Öneriler;

- İntratekal ilaç uygulaması, özellikle nöropatik bileşenli dirençli ağrılar için önerilir.
- Yaşam beklentisi 3 aydan uzun olan hastalarda implant edilebilir pompalar tercih edilmelidir.
- Epidural yöntem kısa süreli tedaviler için uygundur; diğer durumlarda intratekal yöntem tercih edilir (28).

2.5.2. Kanser Ağrısına Yönelik Uygulanan Sinir Blokları

2.5.2.1. Çölyak Plexus ve Splanknik Sinir Bloğu

Pankreatik kanser gibi ileri evre kanserler, genellikle tanı konulduğunda cerrahi müdahale mümkün olmayacak kadar ilerlemiş olur. Bu hastalar sıklıkla üst karın ağrısı ile başvururlar. Diğer belirtiler arasında anoreksi, iştah kaybı, uykusuzluk ve kilo kaybı yer alır. Kanser metastazları da benzer şikayetlere yol açabilir. Çölyak plexus, aorta önünde yer alan ve abdominal organları besleyen bir ağdır, bu nedenle kanser kaynaklı ağrılar burada yer alan sinirlerdeki hasarla ilişkilidir.

Çölyak plexus bloğu; üst karın bölgesinde kanser kaynaklı ağrıların tedavisinde kullanılan bir tekniktir. İlk kez 1914 yılında, abdominal cerrahi sonrası ağrıların tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir.

Etkisi;

Çölyak plexus bloğu, kanserli hastalarda ağrıyı önemli ölçüde azaltabilir. Bir meta-analiz, hastaların %89'unun ağrılarının 2 hafta sonunda azaldığını, %58'inin ise tam rahatlama sağladığını göstermiştir. Uzun vadede, ağrı azalırken opioid kullanımı da azalmaktadır.

Uygulama Yöntemleri;

- Posterior transaortal yaklaşım
- Paravertebral (retrokrural) yaklaşım
- Transdiskal yaklaşım

Komplikasyonlar;

Genellikle güvenli bir tekniktir, ancak nadiren parezi, parestezi, hematuri, pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir. Ayrıca gastrit ve duodenit gibi durumlar da ortaya çıkabilir.

Splaknik sinir bloğu; çölyak plexus bloğuna alternatif bir yaklaşımdır. Bu işlem, thoracik truncus sympathicus'un dalları olan nervus splanchnicus'u bloke eder ve çölyak plexus'a ulaşır.

Uygulama;

Hasta yüzüstü pozisyonda, abdominal bölgede destek alarak yatırılır. Th11 vertebra seviyesindeki sinirler hedef alınır. Paravertebral olarak, vertebra vücudunun konveks orta kısmına doğru iğne yerleştirilir ve floroskopik görüntüleme ile doğru konum elde edilir.

Komplikasyonlar;

Hipotansiyon, ishal ve iğne giriş yerinde ağrı gibi yan etkiler görülebilir. Hastaların sıvı alımı ve hipotansiyon için izlenmesi gerekmektedir.

Tedavi ve Sonuçlar;**Tedavi Seçenekleri;**

Çölyak plexus veya nervus splanchnicus blokları, kanserle ilişkili üst karın ağrısının yönetiminde önerilir. Bu tedavi, opioid kullanımı başladığında uygulanabilir ve gerekirse tekrarlanabilir.

Etkililik;

Çölyak plexus bloğu, ağrı yönetimi ve opioid tüketiminin azaltılmasında oldukça etkili olabilir. Ancak, bu tedavi ağrıyı tamamen ortadan kaldırmaz; genellikle ağrı seviyesi düşer ve opioid gereksinimi azalır (28).

2.5.2.2. Plexus Hypogastricus Bloğu

Plexus hypogastricus bloğu, küçük pelvistaki tümörlere bağlı viseral ağrının kontrolünde kullanılan bir girişimsel yöntemdir. Bu blokaj, afferent sinir yollarının sempatik sinirler boyunca ilerlemesi nedeniyle etkili bir ağrı kontrolü sağlar.

Endikasyonlar;

- Alt karın bölgesindeki viseral ağrı,
- Oral veya parenteral analjeziklerle yetersiz ağrı kontrolü veya tolere edilemeyen yan etkiler,
- Pelvisteki ileri evre kanserler.

Kontrendikasyonlar;

- Kanama diyatezi,
- Girişim yerinde enfeksiyon,
- Geniş tümör invazyonu nedeniyle iğne yerleştirme zorluğu.

Uygulama Tekniği;

- Hasta pron pozisyonda yatırılır, pelvis altına destek konularak lomber lordoz azaltılır.
- İşlem öncesi lokal anestezi ile tanısal blokaj yapılır; ağrıda %50 azalma sağlanırsa terapötik blok uygulanır.
- Radyolojik rehberlik altında, 20-22G iğne L5-S1 seviyesine yerleştirilir.
- Su bazlı kontrast maddeyle doğru yerleşim doğrulanır.
- Terapötik blok için her iki tarafa 6-8 mL %10 fenol çözeltisi enjekte edilir.

Komplikasyonlar;

- Erkeklerde cinsel disfonksiyon.
- Lomber pleksopati ve psoas kasında zayıflık
- Damar içi enjeksiyon riski.

Etkinlik ve Güvenlik;

Plexus hypogastricus blokajı gözlemsel çalışmalarda ağrı kontrolünde etkili bulunmuştur. Hastaların %60'tan fazlasında ağrı kontrolü sağlanmıştır. Güvenlik açısından, X-ray veya BT rehberliği altında uygulanması önerilir.

Bu teknik, pelvisteki kanser ağrısının yönetiminde etkili ve önemli bir seçenektir (28).

2.5.2.3. Saddle Bloğu (Eyer Bloğu)

Saddle bloğu, cauda equina'nın alt sakral köklerinin intratekal fenolizasyonu ile perineal ağrının yönetiminde kullanılan bir yöntemdir. Bu teknik, mesane ve rektum kontrol sinirlerinde kalıcı hasar riski taşıdığından yalnızca son çare olarak uygulanır. Ağrı kontrolünde diğer yöntemler (oral veya parenteral) etkisiz kaldığında ya da ciddi yan etkiler nedeniyle tolere edilemediğinde tercih edilir.

Endikasyonlar;

- Pelvis tümörlerine bağlı şiddetli perineal ağrı.
- Ağrının ağırlıklı olarak somatik kökenli olması

Kontrendikasyonlar;

- Yaşam beklentisi > 6 ay.
- Kanama bozuklukları, geniş tümör invazyonu veya iğne giriş bölgesinde yaygın enfeksiyon.

Teknik;

- Hasta Pozisyonu: Alt lumbar omurga segmentlerinin maksimum kifoza ulaşması sağlanır ve hasta sırtını yatayla 45° açıyla eğimli pozisyonunda tutar.

- İğne Girişi: L5-S1 intervertebral aralığına, orta hatta yerleştirilen 22G spinal iğne, BOS akışı elde edilene kadar ilerletilir.
- Fenol Enjeksiyonu: 6% fenol çözeltisi intratekal alana 0.2 mL'lik dozlarla, toplam 1 mL'ye kadar yavaşça uygulanır. Gerekirse toplam hacim 1.5 mL'ye çıkarılabilir.
- İzleme ve Sonrası: İşlem sonrası hasta 6 saat boyunca 45° eğimli pozisyonda oturur. Kan basıncı düzenli izlenir ve gerektiğinde sıvı desteği sağlanır.

Komplikasyonlar;

- Alt ekstremit ve gluteal bölgede duyu fonksiyon kaybı veya disestezi.
- İdrar ve anal sfinkter fonksiyon kaybı,
- Kas güçsüzlüğü.

Öneriler;

- Saddle bloğu, yalnızca diğer tüm ağrı kontrol yöntemlerinin yetersiz kaldığı kanser hastaları için düşünülmelidir.
- Etkinliği ve etki süresi üzerine sınırlı kanıtlar olduğundan, tedavi deneysel çalışma veya şefkat kullanımı kapsamında uygulanmalı ve hasta tam bilgilendirilmelidir.

Bu prosedür, ağır perineal ağrıyı hafifletmek için bir seçenek sunar ancak ciddi komplikasyon riskleri taşır ve dikkatli bir değerlendirme gerektirir (28).

2.5.2.4. Vertebroplasti

Floroskopi altında, ağrıya neden olan vertebra gövdesine metil metakrilat enjeksiyonu yapılır. Bu işlem, lezyonu dondurur, kemik metastazlarını stabilize eder ve 1-3 gün içinde spinal stabilizasyon sağlayarak ağrıyı azaltır. Vertebra gövdesinde posterior duvarın sağlam olduğu, kollapsın bulunmadığı ve ciddi ağrı çeken hastalarda uygulanır. İşlem, eğitilmiş ağrı uzmanları, beyin cerrahları veya ortopedistler tarafından gerçekleştirilir.

2.5.2.5. Kordotomi

Kordotomi, C1-C2 seviyesinde spinal kordun anterolateral bölgesindeki tractus spinothalamicus lateralis'e müdahale ederek ağrıyı hafifletmek için yapılan bir nörocerrahi işlemdir. Özellikle C5 dermatomu altında yer alan tek taraflı, dirençli onkolojik ağrıların tedavisinde tercih edilir. İşlem, hastanın yaşam kalitesini artırmayı hedefler ve genellikle yaşam beklentisi bir yıl veya daha az olan kanser hastalarında uygulanır.

Endikasyonlar;

- Dirençli onkolojik ağrı: Özellikle nöropatik ve hareketle tetiklenen (olay-tetikli) ağrılar.
- Tek taraflı ağrılar: C5 dermatom seviyesinin altında olan ağrılarda en iyi sonuç alınır.
- Konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan durumlar: Opioid analjezikler ve diğer ağrı kesicilerle kontrol altına alınamayan ağrılarda önerilir.

Uygulama Teknikleri;

Uygulama teknikleri floroskopi ve BT eşliğinde olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Floroskopide spinal kord görülmemektedir. Lipoidol verilerek linea dentata görünür hale getirilip rehber alınarak uygulanmaktadır. Ek olarak lipoidolün araknoidite neden olduğunu gösteren birçok vaka sunumu mevcuttur.(29)

BT eşliğinde uygulanan işlemde ise spinal kord görüntülenmesi net yapılabilmekte ve komplikasyon ve komorbidite ihtimalleri azalmaktadır.

Tedavi Sonuçları ve Etkileri;

- Yapılan çalışmalarda, kordotomi uygulanan hastaların %82 ila %98'inde ağrının tamamen geçtiği veya büyük ölçüde azaldığı bildirilmiştir.
- Hastaların opioid tüketiminde yaklaşık %50 azalma gözlenmiştir.
- İşlem sonrası bazı hastalarda ağrının tekrar ortaya çıkması mümkündür, ancak bu genellikle opioid tedavisiyle kontrol edilebilir.

Komplikasyonlar;

- Nörolojik Yan Etkiler: Paresis (%10), mesane disfonksiyonu (%15), solunum depresyonu (%10).
- Yeni Ağrı veya Ayna Ağrısı: İşlemden sonra kontralateral tarafta yeni ağrılar veya maskelenmiş ağrıların ortaya çıkma olasılığı %9 ila %63 arasında değişir.
- Kalıcı Yan Etkiler: Nadiren de olsa bazı hastalarda kalıcı nörolojik defisitler gelişebilir.
- Bilateral Kordotomi: Her iki tarafı kapsayan kordotomi işlemlerinde komplikasyon riski daha yüksektir, bu nedenle nadiren uygulanır.

Öneriler;

Kordotomi, özellikle C5 seviyesi altındaki tek taraflı, dirençli onkolojik ağrının tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Ancak bu işlem, yalnızca deneyimli ekiplerce ve donanımlı merkezlerde yapılmalıdır. Komplikasyon risklerini en aza indirmek ve en iyi sonuçları almak için hasta seçimi dikkatle yapılmalı ve prosedür sonrası hasta takibi düzenli olarak gerçekleştirilmelidir (28).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2019 ve 2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Algoloji kliniğinde kanser ağrısı nedeniyle kordotomi yapılan 21 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar, diğer noninvaziv veya daha az invaziv yöntemlerle (sinir blokları, radyofrekans (RF) ablasyon, dorsal kök ganglionu puls RF, epidural enjeksiyonlar, sempatik bloklar) etkili bir şekilde yönetilemeyen kanserle ilişkili ağrılara sahipti. Kordotomi, Yücel Kanpolat tarafından tanımlanan yöntem kullanılarak gerçekleştirildi.

Hasta grubu, 7 kadın ve 14 erkekten oluşmakta olup yaş aralığı 37 ile 71 arasında değişmekteydi. Çalışma grubundaki hastalardan 11'i akciğer kanseri, 3 hasta yumuşak doku kanseri, biri meme kanseri, biri prostat kanseri, biri serviks kanseri, biri mesane kanseri, biri rektal adenokarsinom ve ikisi renal karsinom tanısı almıştı.

Tüm hastalarda kemik veya çevre organlara metastaz mevcut olup, analjezik tedaviye yüksek dozlarda ihtiyaç duyulmaktaydı. Hastaların beşinde ağrı, alt ekstremiteler ve sakral/lomber bölgeye lokalize iken, on altı hastada ise üst ekstremiteler ve torasik bölgede hissedilmekteydi. Ağrının ekstremitelere ve toraks duvarına yayılmasının primer nedeni, kanserin ilgili anatomik bölgelere metastaz yapması olarak değerlendirilmiştir.

Radyofrekans termokoagülasyon işlemi sırasında, 2 mm aktif uç uzunluğuna sahip bir RF elektrodu, bir iğne içerisinden ilerletilerek uygulanmıştır. İğne, beyin omurilik sıvısı (BOS) gözlenene kadar ilerletilmiş ve bu anatomik gösterge, rehber olarak kullanılmıştır. BT rehberliğinde gerçekleştirilen tüm kordotomi prosedürlerinde 2 mm aktif uçlu elektrot tercih edilmiştir. Bu seçim, lateral spinotalamik traktusun (LSTT) çevresinde bulunan kritik nöroanatomik yapılara zarar verme riskinin en aza indirilmesi amacıyla yapılmıştır.

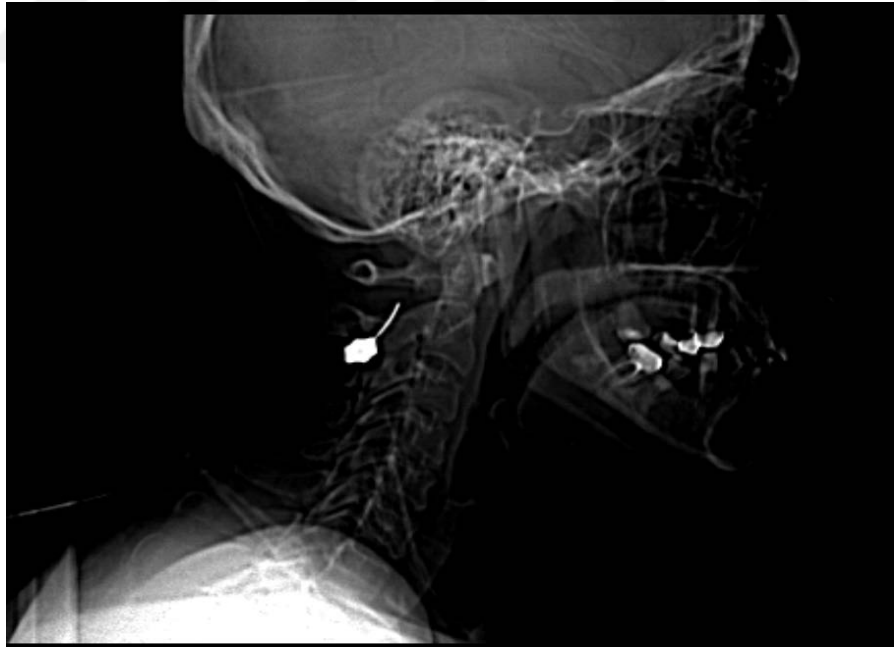
LSTT'nin posteriorunda yer alan kortikospinal traktusun lezyonlanması, ipsilateral motor disfonksiyon ile sonuçlanabilir. LSTT'nin lateralinde yer alan spinosebellar traktusun etkilenmesi, ipsilateral ataksiye neden olabilir. LSTT'nin anteromedialinde bulunan retikülospinal traktus, medüller solunum merkezinden köken almakta olup, otonom solunum fonksiyonlarının sürdürülmesinde rol oynamaktadır. Normal pulmoner fonksiyona sahip bireylerde unilateral hasar klinik

olarak belirgin bir sorun teşkil etmeyebilir; ancak, bilateral hasar ciddi solunum yetersizliği veya ölümcül uyku apnesi ile sonuçlanabilir. Ayrıca, otonom sinir liflerinin etkilenmesi, bağırsak ve mesane disfonksiyonuna yol açabilir. Bu nedenle, LSTT'ye uygulanan lezyonun çevre anatomik yapılara zarar vermeyecek şekilde minimal düzeyde olması esastır.

İşlem sırasında, su bazlı bir kontrast ajan olan iohekzol (Omnipaque 350 mg/mL) kullanılarak spinal kordun görüntülenmesi sağlanmıştır.

3.1. Girişimsel Prosedür

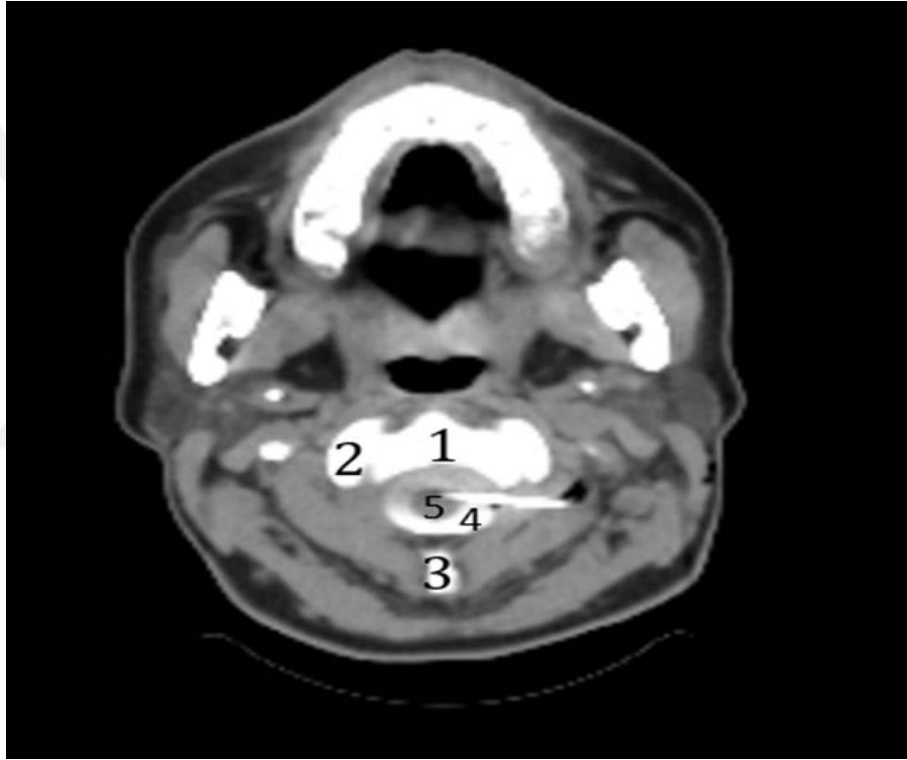
Hastalar, boyunları 10°-20° fleksiyonda olacak şekilde sırtüstü pozisyonda yatırıldı ve başları sabitlendi. Ağrının bulunduğu tarafın karşı tarafındaki mastoid çıkıntı palpe edildi. Lokal anestezi, genellikle C1-2 seviyesine karşılık gelen mastoid çıkıntının hemen altına uygulandı. İğne, deriye dik olacak şekilde yerleştirildi ve ardından iğnenin C1-2 seviyesinde olup olmadığını doğrulamak amacıyla lateral planda BT görüntülemesi gerçekleştirildi (Şekil 3.1.). İğnenin konumu, yönelimi ve omuriliğe olan mesafesi sagittal planda değerlendirildi.



Şekil 3. 1. C1–C2 seviyesinde iğnenin konumunu gösteren lateral BT görüntüsü

İğnenin hedefi, spinal kordun anterolateralinde yer alan lateral spinotalamik traktus (LSTT) olarak belirlendi. İğne, hedefe doğru ilerletildi ve her ilerleme

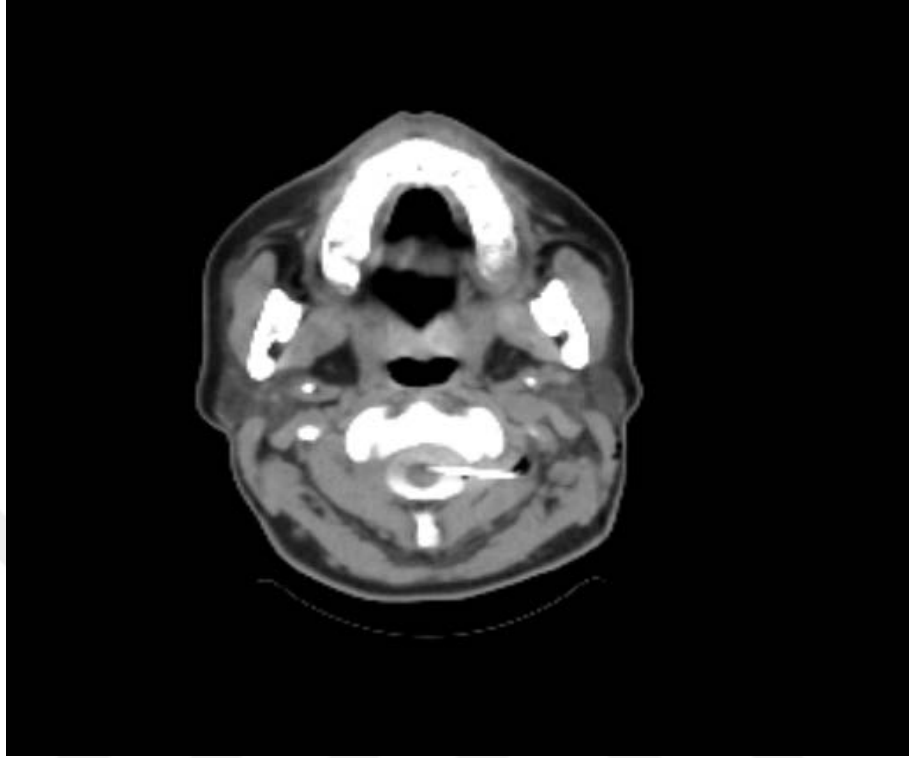
aşamasında iğnenin pozisyonunu görüntülemek amacıyla sagittal planda yeni BT taramaları alındı. İğne dura mater'e yaklaştığında, stile çıkarıldı ve dural ponksiyonun ardından beyin omurilik sıvısı (BOS) gözlemlendi. Daha sonra, omuriliğin daha iyi görselleştirilmesini sağlamak amacıyla 7 mL Omnipaque (350 mg/mL) + 3 mL salin solüsyonu içeren su bazlı kontrast madde yavaşça enjekte edildi. BT ile elde edilen aksiyel kesit görüntüsünde, posterior bölgede C2 spinöz çıkıntısı, anterior bölgede C2 vertebra gövdesi, vertebra gövdesinin hemen lateralinde pedikül ve spinal kanalda omurilik merkezi pozisyonunda izlenirken, çevresinde kontrast madde ile dolmuş subaraknoid alan gözlemlendi (Şekil 3.2.).



Şekil 3. 2. Aksiyel BT görüntüsü (C2 gövde seviyesi): 1. C2 vertebra gövdesi, 2. C2 pedikülü, 3. C2 spinöz çıkıntısı, 4. subaraknoid alanda intratekal kontrast, 5. Spinal kord.

Kontrast madde enjeksiyonunun ardından elektrot, iğne içerisinden ilerletildi. Elektrot, ilerletildiği süreç boyunca impedans değişimlerini monitörize etti. Elektrot ucu BOS içinde bulunduğunda impedans 100-300 Ohm, omuriliğe temas ettiğinde 300-600 Ohm, omurilik içinde olduğunda ise 600-800 Ohm olarak ölçüldü. Elektrotun konumu, her ilerleme aşamasında sagittal planda alınan BT görüntüleri ile doğrulandı. İğnenin pozisyonu, hem impedans ölçümleri hem de BT

görüntüleri ile kesinleştirildi. Elektrotun, omuriliğin anterolateralinde yer alan LSTT içinde olması hedeflendi (Şekil 3.3.).



Şekil 3. 3. İğnenin iohexol sonrası spinal kordun anterolateral kısmındaki konumu.

Ancak, elektrotun LSTT içindeki kesin konumu, ağrının vücutta bulunduğu bölgeye bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Üst ekstremité veya toraks bölgesinde ağrı mevcut ise, elektrot LSTT'nin anteromedialinde, alt ekstremitéde ağrı mevcut ise posterolateralinde konumlandırıldı. Elektrot yerleşimi sırasında yönlendirme sağlayan anatomik yapılardan biri de dentat ligaman olarak belirlendi. Üst ekstremité veya toraks ağrısı olan hastalarda elektrot, dentat ligamandan 2-3 mm anteriora, alt ekstremité ağrısı olan hastalarda ise 1 mm anteriora yerleştirildi. Elektrotun konumu hem impedans ölçümleri hem de stimülasyon testi ile doğrulandı.

Elektrot yerleşiminin doğrulanması için 100 Hz frekansta stimülasyon uygulandı. Eğer 0.1-0.2 V'da hastanın karşı taraftaki ağrılı bölgesinde karıncalanma veya termal duyum hissedilirse, elektrotun LSTT içinde olduğu kabul edildi. Bu his daha yüksek voltajlarda algılandığında, iğne küçük hareketlerle yeniden konumlandırıldı. Sonrasında, 2-5 Hz frekansında motor yanıt test edildi.

Eğer üst veya alt ekstremitede ipsilateral kas kasılması gözlenirse, elektrot kortikospinal traktusa yakın kabul edilerek daha anteriora kaydırıldı. Eğer ipsilateral trapezius veya boyun kaslarında kasılma oluyorsa, elektrotun ön boynuz hücrelerine yakın olduğu değerlendirildi ve elektrot hafifçe geri çekildi. Eğer 0.5-2 V arasında herhangi bir motor yanıt elde edilmezse, elektrotun konumunun doğru olduğu düşünüldü.

Elektrotun nihai pozisyonu, impedans ölçümü ve stimülasyon yanıtı ile doğrulandıktan sonra, sedasyon (0.05 mg/kg propofol) altında 80°C ısı uygulanarak termal lezyon oluşturuldu. Lezyon süresi, sırasıyla 10 saniye, ardından 20 saniye ve son olarak 30 saniye olarak planlandı. Her lezyon sonrasında, iğne batma testi kullanılarak hastanın ağrı seviyesi değerlendirildi ve lezyon tarafındaki ekstremitelerin kas gücü kontrol edildi. Herhangi bir komplikasyon gelişmediği takdirde, hastalar prosedürden 5-6 saat sonra taburcu edildi.

Hastaların değerlendirilmesinde işlem öncesi ve sonrası Karnofsky Performans Skalası, VAS ağrı skorlama yöntemleri kullanıldı. İşlem öncesi ve sonrası kullanılan opioid dozları morfin eşdeğer doz şeklinde hesaplanarak kaydedildi.

3.2. VAS (Visual Analog Scale - Görsel Analog Skala) Ağrı Skoru

VAS, hastaların ağrı seviyelerini subjektif olarak değerlendirmelerine yardımcı olan bir ölçektir. Bu ölçek genellikle 0 ile 10 arasında bir cetvel şeklinde gösterilir;

- 0 → Hiç ağrı yok
- 1-3 → Hafif ağrı
- 4-6 → Orta şiddette ağrı
- 7-9 → Şiddetli ağrı
- 10 → Dayanılmaz, en şiddetli ağrı

VAS Ölçeğinin Kullanımı;

- Hastaya, 10 cm uzunluğundaki bir çizgi verilir ve "Ağrınızın şiddetini bu çizgi üzerinde işaretleyin" denir.

- Çizginin sol ucu (0) ağrısız durumu, sağ ucu (10) ise dayanılmaz ağrıyı temsil eder.
- Hastanın işaretlediği nokta cetvelle ölçülerek skoru belirlenir.

VAS, postoperatif ağrı, kronik hastalıklar, kas-iskelet sistemi rahatsızlıkları gibi birçok klinik durumda kullanılır ve hastanın ağrı yönetiminde rehberlik eder.

3.3. Karnofsky Performans Skalası (KPS)

Karnofsky Performans Skalası (KPS), hastaların genel sağlık durumlarını ve fonksiyonel kapasitelerini değerlendirmek için kullanılan bir ölçektir. Bu ölçek, özellikle kanser hastalarında ve kronik hastalıklarda kullanılır. Hastaların bağımsızlık düzeyini, bakım gereksinimlerini ve genel prognozlarını belirlemek için 0 ile 100 arasında derecelendirme yapılır.

Skor (%)	Tanım
100 ➡	Normal; hiçbir şikâyeti yok, hastalık belirtisi yok.
90 ➡	Normal aktivitelerini sürdürebilir; küçük belirtiler veya şikâyetler var.
80 ➡	Normal aktivitelerini sürdürebilir; bazı belirtileri var, ama çaba gerektiriyor.
70 ➡	Kendine bakabiliyor; ancak normal aktivitelerini sürdüremiyor.
60 ➡	Ara sıra yardıma ihtiyacı var; ancak çoğu kişisel bakımını yapabiliyor.
50 ➡	Önemli ölçüde yardıma ihtiyacı var; kişisel bakımını kısmen yapabiliyor.
40 ➡	Özel bakım gerekiyor; normal aktiviteleri sürdüremiyor.
30 ➡	Ciddi şekilde engellenmiş; hastaneye yatış gerekebilir.
20 ➡	Çok hasta; hastaneye yatış gereklidir, aktif tedaviye ihtiyacı var.
10 ➡	Ölmek üzere; hızla kötüleşiyor.
0 ➡	Ölüm.

Bu ölçek, hastanın genel durumunu izlemek, tedaviye yanıtını değerlendirmek ve uygun bakım planını belirlemek için kullanılır. 60'ın altındaki skorlar, hastanın önemli ölçüde bakıma ihtiyacı olduğunu gösterirken, 70 ve üzerindeki skorlar daha bağımsız bir yaşam sürdürebildiğini ifade eder.

3.4. İstatiksel Yöntemler

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 27.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi için Kolmogorov-Smirnov testi, histogram analizleri, basıklık/çarpıklık verileri ve Q-Q plots grafikleri dikkate alındı. Çalışmada elde edilen sayısal ve kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri analiz edildi ve parametreler IQR (medyan [minimum – maksimum]) veya ortalama±standart sapma (SS) olarak ifade edildi. İki grup arasındaki ilişkiler Mann-Whitney U testi veya bağımsız t testi ile incelendi. İki bağımlı grup arasındaki ilişkiler bağımlı t-testi veya wilcoxon analizleri ile karşılaştırıldı. Kalitatif (nitel) parametreler arasındaki ilişkiler Fisher'ın kesinlik (exact) testleri ile araştırıldı. Nicel veriler arasındaki ilişkilerde Pearson veya Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Çalışmanın tümünde tip-I hata oranı %5 ($\alpha = 0,05$) olarak baz alınmış ve $p < 0,05$ düzeyi anlamlı sınır olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Genel örnekleme yaş, KPS (Karnofsky Performans Skalası), VAS ve opioid dozlarının genel istatistiksel dağılımları Tablo 4. 1.'de özetlenmiştir.

Tablo 4. 1. Nicel parametrelerin genel örnekleme genel istatistiksel dağılım özeti.

Parametre	Minimum	Maksimum	Dağılım [†]
Yaş	37	71	57,8±10,8
KPS	20	60	38,1±11,2
KPS	50	90	69,5±11,6
VAS	9	10	10 (9 – 10)
VAS	0	2	1 (0 – 2)
Opiod	618,0	1200,0	870,3±137,7
Opiod	120,0	360,0	205,6±60,5

[†] Parametreler normal dağılım özelliklerine göre ortalama ± SS veya çeyrekler dilimi (medyan, minimum ve maksimum) şeklinde ifade edilmiştir.

Kısaltmalar: KPS = Karnofsky performans skalası; VAS = Vizüel ağrı skoru.

Genel örnekleme erkek hastalar daha ağırlıkta görülmüştür (%66,7). Tanı olarak ise Akciğer kanserinin baskın olduğu görülmüştür (%52,38). Kategorik (nominal) parametrelerin genel dağılımsal özellikleri Tablo 4. 2.'de özetlenmiştir.

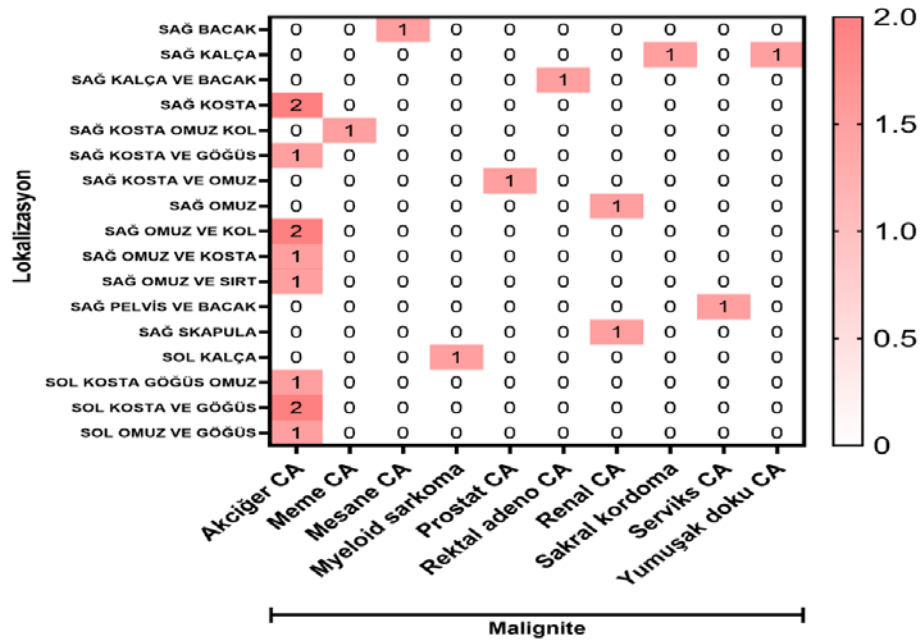
Tablo 4. 2. Cinsiyet, kanser tipi ve ağrı yayılım özeti.

		Frekans (N)	Yüzde (%)
Cinsiyet	Erkek	14	%66,7
	Kadın	7	%33,3
Kanser tipi	Akciğer CA	11	%52,38
	Meme CA	1	%4,76
	Mesane CA	1	%4,76
	Myeloidsarkoma	1	%4,76
	Prostat CA	1	%4,76
	Rektal adeno CA	1	%4,76
	Renal CA	2	%9,52
	Sakral kordoma	1	%4,76
	Serviks CA	1	%4,76
	Yumuşak dokuCA	1	%4,76

Tablo 4. 2. (Devamı) Cinsiyet, kanser tipi ve ağrı yayılım özeti.

	Frekans (N)	Yüzde (%)
Sağ bacak	1	%4,76
Sağ kalça	2	%9,52
Sağ kalça ve bacak	1	%4,76
Sağ kosta	2	%9,52
Sağ kosta omuz kol	1	%4,76
Sağ kosta ve göğüs	1	%4,76
Sağ kosta ve omuz	1	%4,76
Sağ omuz	1	%4,76
Sağ omuz ve kol	2	%9,52
Sağ omuz ve kosta	1	%4,76
Sağ omuz ve sırt	1	%4,76
Sağ pelvis ve bacak	1	%4,76
Sağ skapula	1	%4,76
Sol kalça	1	%4,76
Sol kosta göğüs omuz	1	%4,76
Sol kosta ve göğüs	2	%9,52
Sol omuz ve göğüs	1	%4,76

Ağrı yayılımı



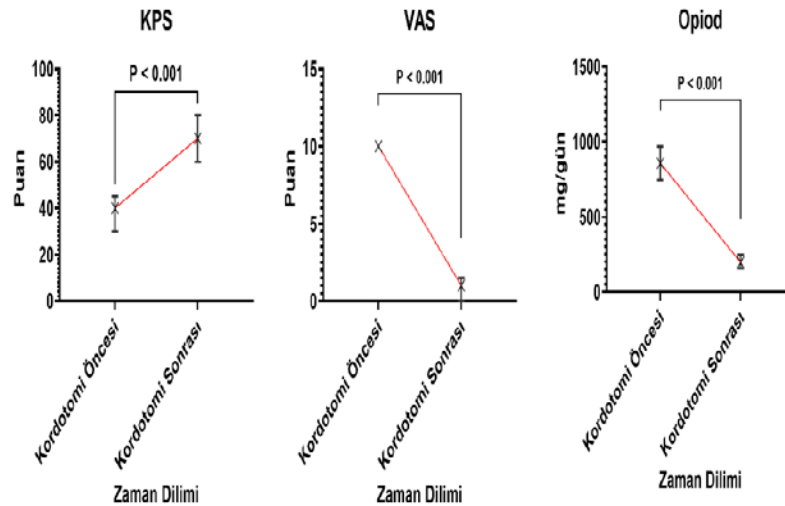
Şekil 4. 1. Malignite – ağrı lokalizasyonu genel dağılımsal özeti.

Genel örneklem grubunun kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozları karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemede kordotomi sonrası KPS skorları belirgin olarak daha yüksek görülmüştür ($p<0,001$). Diğer taraftan kordotomi sonrası VAS ($p<0,001$) ve opioid dozlarında ($p<0,001$) ise belirgin bir düşüklük görülmüştür (Tablo 4.2., Şekil 4.1.).

Tablo 4. 3. Genel örneklemde kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozlarının genel kıyaslaması.

Parametre	Zaman Dilimi		P
	Kordotomi Öncesi	Kordotomi Sonrası	
	Dağılım [†]		
KPS	38,1±11,2	69,5±11,6	<0,001 ^a
VAS	10 (9 – 10)	1 (0 – 2)	<0,001 ^b
Opiod doz (MED)	870,3±137,7	205,6±60,5	<0,001 ^a

[†] Parametreler normal dağılım özelliklerine göre ortalama ± standart sapma veya çeyrekler dilimi (medyan, minimum – maksimum) şeklinde ifade edilmiştir. ^a Bağımlı t-testi, ^b Wilcoxon testi.



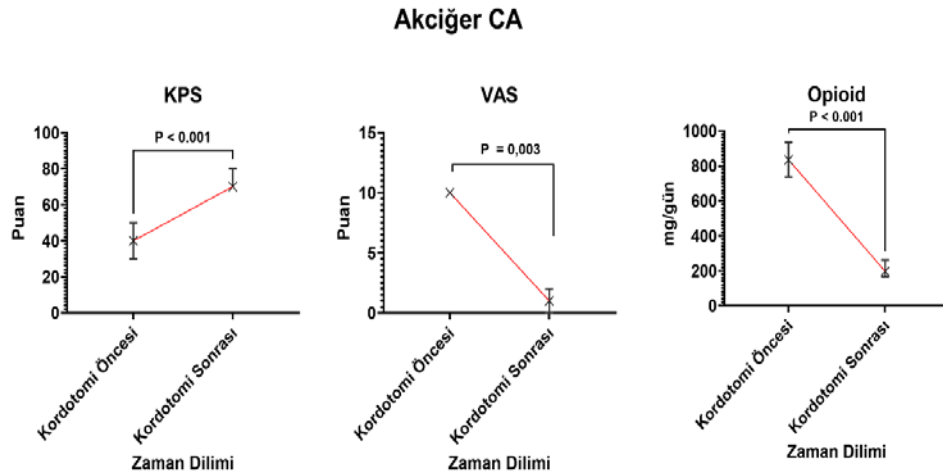
Şekil 4. 2. Genel örneklem grubunda kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozlarının karşılaştırılma özeti.

Akciğer kanseri tanılı hastalarda kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozları karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemede kordotomi sonrası KPS skorları belirgin olarak daha yüksek görülmüştür ($p<0,001$). Diğer taraftan kordotomi sonrası VAS ($p = 0,003$) ve opioid dozlarında ($p<0,001$) ise belirgin bir düşüklük görülmüştür (Tablo 4.3, Şekil 4.2).

Tablo 4. 4. Akciğer CA hastalarının kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozlarının genel kıyaslaması.

Parametre	Zaman Dilimi		P
	Kordotomi Öncesi	Kordotomi Sonrası	
	Dağılım [†]		
KPS	41,82±9,82	72,73±10,09	<0,001 ^a
VAS	10 (10 – 10)	1 (0 – 2)	<0,003 ^b
Opiod doz (MED)	839,64±154,29	222,55±67,11	<0,001 ^a

[†] Parametreler normal dağılım özelliklerine göre ortalama ± standart sapma veya çeyrekler dilimi (medyan, minimum – maksimum) şeklinde ifade edilmiştir. ^a Bağımlı t-testi, ^b Wilcoxon testi.



Şekil 4. 3. Akciğer CA hastalarında kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozlarının karşılaştırılma özeti.

Örneklem grubu akciğer kanseri ve diğer hastalıklar olmak üzere iki gruba indirgenmiş; iki grup arasında yaş, KPS, VAS ve opioid dozları açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan incelemede yaş, KPS, VAS ve opioid dozlarında gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık not edilmemiştir (p değerleri >0,05) (Tablo 4.5.).

Tablo 4. 5. Kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozlarının örneklem grupları arasında karşılaştırılması.

Parametre	Örneklem Grubu		P
	Akciğer Kanseri	Diğer [†]	
	(n=11, %52,4)	(n=10, %47,6)	
	Dağılım [†]		
Yaş	60,2±9,3	55,2±12,3	0,305 ^a
KPS (kordotomi öncesi)	41,8±9,8	34±11,7	0,113 ^a
KPS (kordotomi sonrası)	72,7±10,1	66±12,6	0,192 ^a
VAS (kordotomi öncesi)	10 (10 – 10)	10 (9 – 10)	0,705 ^b
VAS (kordotomi sonrası)	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,654 ^b
Opioid dozu (kordotomi öncesi) (MED)	839,6±154,3	904±115,1	0,196 ^a
Opioid dozu (kordotomi sonrası) (MED)	222,5±67,1	187±48,8	0,185 ^a

[†] Parametreler normal dağılım özelliklerine göre ortalama ± standart sapma veya çeyrekler dilimi (medyan, minimum – maksimum) şeklinde ifade edilmiştir.

[‡] Diğer hasta grupları = Meme kanseri, mesane kanseri, myeloid sarkoma, prostat kanseri, rektal adenokanser, renal kanser, sakral kordoma, serviks kanseri, yumuşak doku karsinomu.^a Bağımsız t-testi, ^b Mann-Whitney U testi.

Yaş, KPS, VAS ve opioid dozlarının cinsiyete göre karşılaştırılması gerçekleştirilmiştir. Yapılan incelemede nicel parametrelerin hiçbirinde cinsiyete göre anlamlı bir farklılık not edilmemiştir (p değerleri >0,05) (Tablo 4.6.).

Tablo 4. 6. Kordotomi öncesi ve sonrası KPS, VAS ve opioid dozlarının cinsiyete göre karşılaştırılması.

Parametre	Cinsiyet		P
	Erkek	Kadın	
	(n=14, %66,7)	(n=7, %33,3)	
	Dağılım [†]		
Yaş	59,4±11,3	54,7±9,8	0,368 ^a
KPS (kordotomi öncesi)	36,4±11,5	41,4±10,7	0,349 ^a
KPS (kordotomi sonrası)	68,6±12,3	71,4±10,7	0,608 ^a
VAS (kordotomi öncesi)	10 (9 – 10)	10 (10 – 10)	0,799 ^b
VAS (kordotomi sonrası)	1 (0 – 2)	1 (0 – 2)	0,913 ^b
Opioid dozu (kordotomi öncesi) (mg/gün)	876,4±154,5	858±105,7	0,781 ^a
Opioid dozu (kordotomi sonrası) (mg/gün)	214,3±66,6	188,3±45,2	0,366 ^a
Malignite	Akciğer CA	8 (%72,7)	0,659 ^c
	Diğer [‡]	6 (%60,0)	

[†] Parametreler normal dağılım özelliklerine göre ortalama ± standart sapma veya çeyrekler dilimi (medyan, minimum – maksimum) şeklinde ifade edilmiştir.

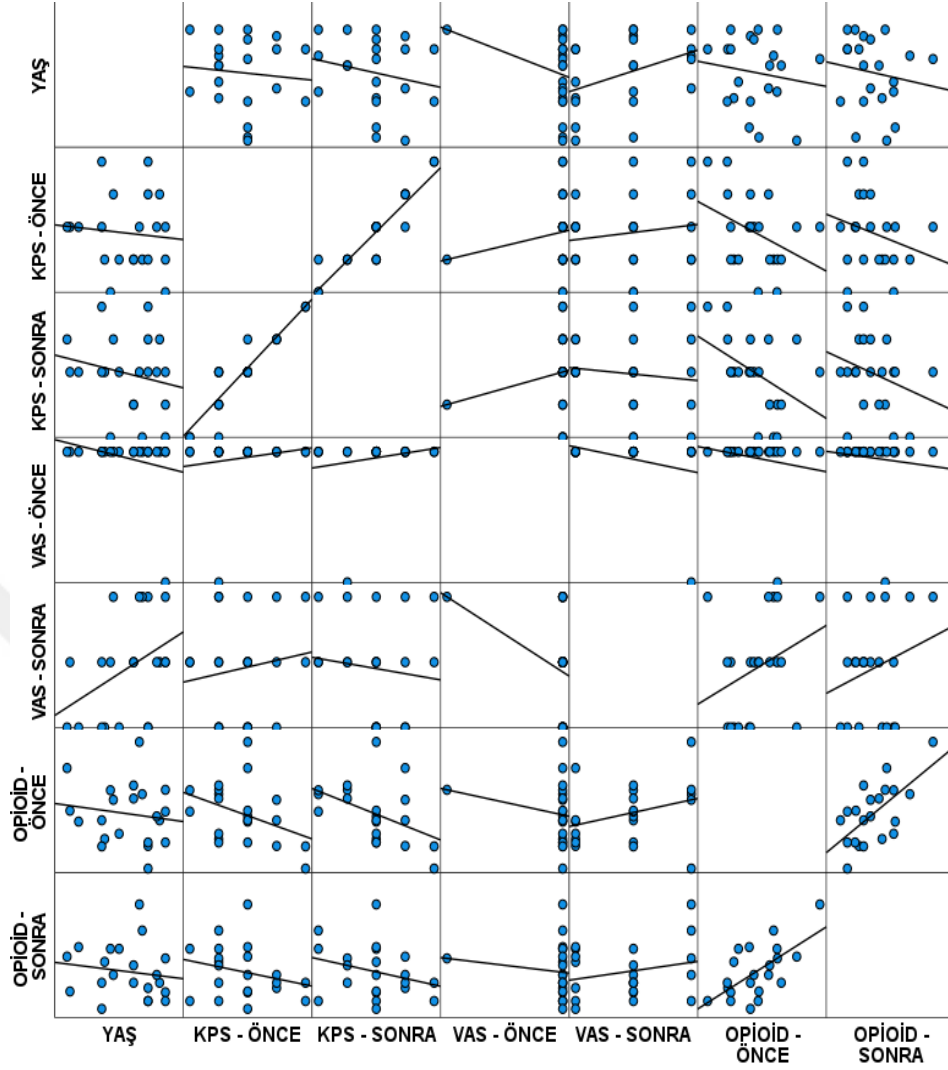
[‡] Diğer hasta grupları = Meme kanseri, mesane kanseri, myeloid sarkoma, prostat kanseri, rektal adenokanser, renal kanser, sakral kordoma, serviks kanseri, yumuşak doku karsinomu. ^a Bağımsız t-testi, ^b Mann-Whitney U testi, ^c Fisher'in doğruluk (exact) testi.

Genel örneklem içerisinde nicel parametrelerinin birbiriyle olan korelasyon ilişkileri araştırılmış; korelasyon yönü ve güçleri tanımlanmıştır. Yapılan incelemede kordotomi öncesi ve sonrası KPS değerleri arasında pozitif yönlü güçlü bir korelasyon ilişkisi görülmüştür. Diğer taraftan kordotomi sonrası KPS değerleri ile kordotomi öncesi opioid dozları arasında orta düzeyli negatif (ters) bir korelasyon ilişkisi dikkat çekmiştir. Diğer taraftan kordotomi öncesi ve sonrası opioid dozları arasın pozitif yönlü güçlü bir korelasyon ilişkisi görülmüştür. Diğer nicel parametreler arasında ise herhangi bir anlamlı korelasyon ilişkisi görülmemiştir (Tablo 4.7., Şekil 4.4.).

Tablo 4. 7. Genel örneklem grubunda parametrelerin birbiri ile olan korelasyon ilişkileri.

		YAŞ	KPS (Önce)	KPS (Sonra)	VAS (Önce)*	VAS (Sonra)*	OPIOİD (Önce)	OPIOİD (Sonra)
YAŞ	r /rho	–						
	P	–						
KPS (Önce)	r /rho	-0,098	–					
	P	0,674	–					
KPS (Sonra)	r /rho	-0,211	0,913	–				
	P	0,358	<0,001	–				
VAS (Önce)*	r /rho	-0,333	0,192	0,232	–			
	P	0,140	0,404	0,311	–			
VAS (Sonra)*	r /rho	0,389	0,109	-0,141	-0,316	–		
	P	0,081	0,637	0,541	0,163	–		
OPIOİD (Önce)	r /rho	-0,147	-0,392	-0,449	-0,259	0,358	–	
	P	0,525	0,079	0,041	0,258	0,112	–	
OPIOİD (Sonra)	r /rho	-0,151	-0,256	-0,285	-0,148	0,146	0,644	–
	P	0,513	0,263	0,21	0,521	0,528	0,002	–

(*) işaretli parametreler arasındaki ilişkilerde Spearman korelasyon analizi (korelasyon katsayısı = rho), diğer parametreler arasındaki ilişkilerde ise Pearson korelasyon analizi (korelasyon katsayısı = r) kullanılmıştır.



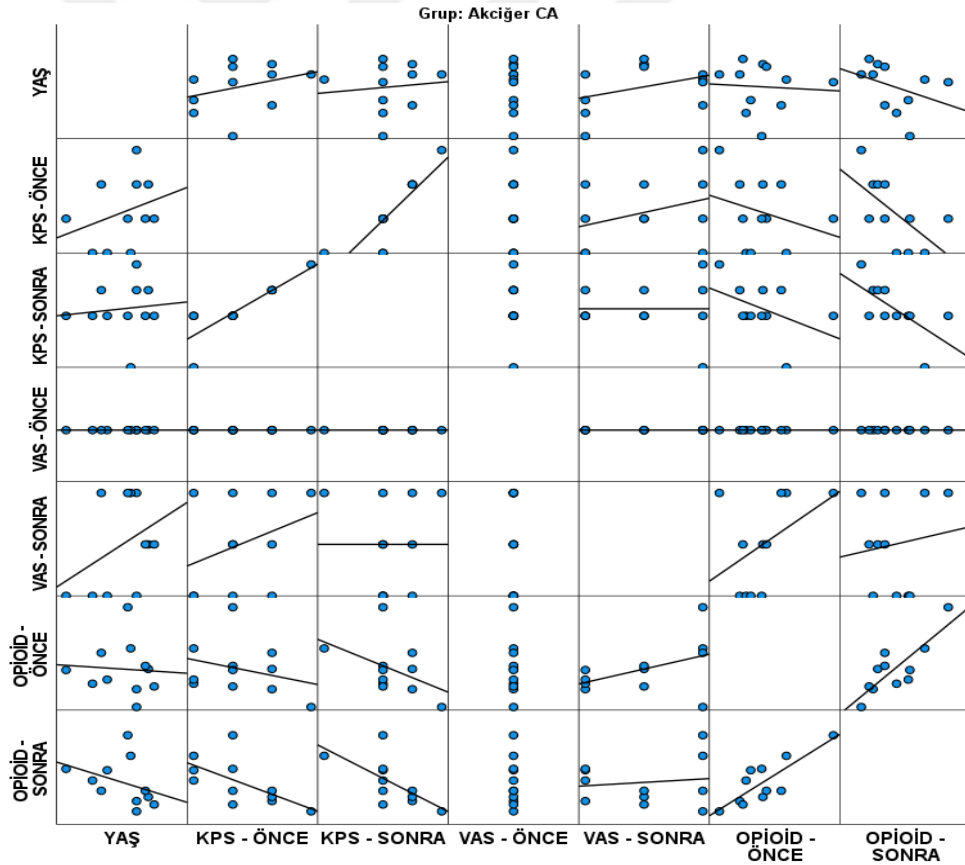
Şekil 4. 4. Genel örneklem grubunun korelasyon ilişkilerinin görsel özeti.

Akciğer kanseri hastalarında nicel parametrelerinin birbiriyle olan korelasyon ilişkileri araştırılmış; korelasyon yönü ve güçleri tanımlanmıştır. Yapılan incelemede kordotomi öncesi ve sonrası KPS değerleri arasında pozitif yönlü güçlü bir korelasyon ilişkisi görülmüştür. Diğer taraftan kordotomi öncesi ve sonrası KPS değerleri ile kordotomi sonrası opioid dozları arasında negatif (ters) yönlü güçlü bir korelasyon ilişkisi dikkat çekmiştir. Ayrıca kordotomi öncesi ve sonrası opioid dozları arasında pozitif yönlü güçlü bir korelasyon ilişkisi görülmüştür. Diğer nicel parametreler arasında ise herhangi bir anlamlı korelasyon ilişkisi görülmemiştir (Tablo 4.8, Şekil 4.5).

Tablo 4. 8. Akciğer CA hastaları özelinde parametrelerin birbirleriyle olan korelasyon ilişkileri.

		YAŞ	KPS (Önce)	KPS (Sonra)	OPIOİD (Önce)	OPIOİD (Sonra)
YAŞ	r	–				
	p	–				
KPS (Önce)	r	0,314	–			
	p	0,347	–			
KPS (Sonra)	r	0,111	0,854	–		
	p	0,744	0,001	–		
OPIOİD (Önce)	r	-0,068	-0,290	-0,454	–	
	p	0,843	0,387	0,161	–	
OPIOİD (Sonra)	r	-0,367	-0,621	-0,658	0,82	–
	p	0,267	0,041	0,028	0,002	–

Pearson korelasyon analizi (korelasyon katsayısı = r).
 NOT: VAS değerlerinde Akciğer CA hastalarında tek değer baskınlığı olduğu için (constant) korelasyon analizinde hariç tutulmuştur.



Şekil 4. 5. Akciğer CA hastaların korelasyon ilişkilerinin görsel özeti.

Kordotomi sonrası 21 hastadan 3'ünde kontralateral tarafta ağrı meydana gelmiştir. Hastalardan ikisi, ilk işlem sonrası ayna ağrısı (mirror pain) yaşamış, bir diğer hasta ise kontralateral tarafta yeni bir ağrı alanı geliştiği düşünülen bir ağrı deneyimlemiştir.

Kordotomi sonrası hastalarımızda karşılaştığımız diğer komplikasyonlar baş ağrısı, idrar retansiyonu, hafif yürüme dengesizliği ve opioid yoksunluk semptomlarıydı. En sık görülen komplikasyon, %50 oranında gözlenen baş ve boyun ağrısıydı. Tüm komplikasyonlar geçici olup ek bir tedavi gerektirmemiştir. İdrar retansiyonu 2 gün içinde kaybolmuş, hafif yürüme dengesizliği, baş ağrısı ve boyun ağrısı ise 3–4 gün içinde düzelmiştir. Hiçbir hastada majör komplikasyon gözlenmemiştir.

5. TARTIŞMA

BT kılavuzluğunda yapılan perkütan kordotomi, tıbbi ve minimal invaziv yöntemlerle yeterince tedavi edilemeyen şiddetli tek taraflı kanserle ilişkili ağrının yönetimi için etkili ve faydalı bir yöntemdir. Bu girişimin amacı, ağrı iletim yollarında bir lezyon oluşturarak ağrı iletimini engellemektir. Bu çalışmada kordotomi uygulanan tüm hastalar farklı ileri evre kanser tanılarına sahip olup, hastaların %52,38'i akciğer kanseri tanısı almıştır. Kordotomi üzerine yapılan çalışmalar, akciğer kanseri tanısı alan hastaların diğer kanser türlerine sahip hastalara kıyasla daha sık kordotomi uygulandığını doğrulamıştır (30, 31).

Kanpolat ve arkadaşları tarafından kordotomi uygulanan 224 kanser hastasının 108'inde akciğer kanseri saptanmıştır. Bu seride akciğer kanseri olan hastalarda kordotomi sonrası mortalite veya majör morbidite gözlenmemiştir. Kordotomi, şiddetli ağrı yaşayan akciğer kanseri hastalarında etkili olmuş ve ağrı palyasyonu sağlamıştır (30). Ischia ve arkadaşları tarafından tek taraflı perkütan servikal kordotomi uygulanan bir hasta serisinde, Pancoast tümörü ve torasik maligniteye bağlı ağrı yaşayan hastaların %92'sinde de mükemmel sonuçlar elde edilmiştir (32). Bizim hasta grubumuzda da akciğer kanseri tanısı alan hastalarda ağrıda belirgin bir azalma gözlenmiştir.

Ağrı yaşayan son evre kanser hastaları üzerinde yapılan iki çalışmada, ağrının %83–86 oranında azaldığı ve Karnofsky Performans Skalası skorunda %40–83 oranında artış olduğu gösterilmiştir (32, 33). Ayrıca, kontrol altına alınamayan kanser ağrısı olan hastaların tedavisinde kordotomi için GRADE 1c önerisi bulunmaktadır (34, 35). İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunan çalışmalar olmakla birlikte bizim olgu serimizde akciğer kanseri tanısı alan hastalarda kordotomi sonrası Karnofsky Performans Skalası skor artış oranı ile diğer kanser türleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (29).

Gybels, kordotomi uygulanacak hastaların en az 2–5 ay yaşam beklentisine sahip olması gerektiğini bildirmiştir (36). Bu çalışmada, kordotomi uygulanan tüm hastalar şiddetli ağrı şikayetleriyle başvurmuştur. Kordotomi sonrasında tüm hastalarda ağrıda belirgin bir azalma ve Karnofsky Performans Skalası skorunda anlamlı bir artış gözlenmiştir. Yirmi bir hastadan biri, işlemden 6 hafta sonra yaşamını yitirmiştir; ancak, son 6 haftasını ağrısız geçirmiştir. Tüm kanser

hastalarının kesin yaşam süresi bilinemez ve bu nedenle kordotomi için kalan yaşam beklentisini bir kriter olarak değerlendirmek uygun değildir. Ağrı çeken tüm hastaların, sadece birkaç haftalık ömrü kalsa bile, son günlerini ağrısız geçirme hakkı bulunmaktadır.

Aynı zamanda, kordotomi sonrası ağrısı azalan hastalarda yüksek doz opioid analjeziklerin neden olduğu kabızlık, iştah kaybı, bulantı ve uyku hali gibi yan etkilerde azalma gözlenmiştir. Karnofsky Performans Skalası skorundaki artışı yalnızca ağrının azalmasına değil, aynı zamanda bu yan etkilerin hafiflemesine de bağlamaktayız. İşlemin maliyet-etkinliğini belirlemede, hasta sağkalım sürelerinin daha geniş bir hasta grubunda değerlendirilmesi ve analjezik dozlarının azaltılması anlamlı olacaktır.

Kordotomi sonrası ağrı palyasyonunun kesin süresi öngörülemediğinden, işlemin yalnızca 12 aydan daha kısa yaşam beklentisi olan hastalara uygulanması gerektiğini düşünüyoruz. Bir süre sonra spinotalamik traktusun yeniden oluşumu, omurilik hasarı sonrası görülen nöropatik ağrıya benzer şekilde ağrının tekrar ortaya çıkmasına neden olabilir (37). Ancak, kordotomi sonrası 5 yıl takip edilen bir vaka serisinde nöropatik ağrı bildirilmemiştir (38). Bizim kordotomi sonrası takiplerimizde de nöropatik ağrı belirtilerine rastlanmamıştır. Bu çalışmada, kordotomi uygulanan bir hasta işlem sonrası 16 ay hayatta kalmıştır. Hastanın işlem öncesi VAS skoru 10 iken, kordotomi sonrası VAS skoru 2'ye düşmüştür. Hasta, VAS skoru 2 olarak yaşamını sürdürmüş ve nöropatik ağrı gözlenmemiştir. Ancak, bu tür vakalar sınırlıdır ve daha uzun süreli hasta takiplerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Kordotomi, kalıcı idrar retansiyonu, idrar inkontinansı, parezi, motor zayıflık ve hareket kaybı gibi ciddi komplikasyonlara neden olabileceğinden, yalnızca 12 aydan kısa yaşam beklentisi olan hastalar için uygundur.

Kordotomi uygulanmasındaki en kısıtlayıcı faktör, olası komplikasyonların ortaya çıkma ihtimalidir. Kordotomi sonrası 21 hastadan 3'ünde kontralateral tarafta ağrı meydana gelmiştir. Hastalardan ikisi, ilk işlem sonrası ayna ağrısı (mirror pain) yaşamış, bir diğer hasta ise kontralateral tarafta yeni bir ağrı alanı geliştiği düşünülen bir ağrı deneyimlemiştir. Ayna ağrısı, kordotomi sonrası uzun süren ağrıdan sorumlu tutulmaktadır (34, 39). Görünüşte yeni olan bu ağrı, lezyonun ipsilateral tarafında ortaya çıkmaktadır. Daha önce bu ağrının, preoperatif

dönemde daha şiddetli karşı taraf ağrısının gölgesinde kalmış olan eski rahatsızlıkların açığa çıkmasından kaynaklandığı düşünülmekteydi. Ancak kanıtlar, omuriliğin karşı tarafında, tedavi edilen bölgedeki sürekli uyarılma nedeniyle bazı yeni sinaptik filizlenmelerin (synaptic sprouting) ağrıya neden olduğunu göstermektedir (40).

Kordotomi sonrası hastalarımızda karşılaştığımız diğer komplikasyonlar baş ağrısı, idrar retansiyonu, hafif yürüme dengesizliği ve opioid yoksunluk semptomlarıydı. En sık görülen komplikasyon, %50 oranında gözlenen baş ve boyun ağrısıydı. Tüm komplikasyonlar geçici olup ek bir tedavi gerektirmemiştir. İdrar retansiyonu 2 gün içinde kaybolmuş, hafif yürüme dengesizliği, baş ağrısı ve boyun ağrısı ise 3–4 gün içinde düzelmiştir. Hiçbir hastada majör komplikasyon gözlenmemiştir.

Kordotomi işleminin ilk dönemlerinde ciddi komplikasyonlar gözlemlenmiştir. Ischia ve arkadaşları tarafından bildirilen bir olgu serisinde, omurilik lezyonuna bağlı olarak kalıcı idrar retansiyonu, idrar inkontinansı, parezi, motor zayıflık ve yürüme kaybı gibi ani sekeller gelişmiştir (41). Ayrıca, floroskopi rehberliğinde yapılan kordotomi sonrası uyku apnesi vakaları bildirilmiştir (42-44).

BT rehberliğinde kordotomi, spinal kordun yanı sıra iğnenin konumunu, yönünü ve derinliğini görselleştirme imkânı sunar. BT rehberliğinde kordotomiyi avantajlı kılan bir diğer unsur, suda çözünabilen opak maddelerin kullanılabilmesidir. Floroskopi rehberliğinde gerçekleştirilen kordotomi sırasında ligamentum dentatum'un görünürlüğünü artırmak amacıyla yağ bazlı kontrast madde olan lipiodol kullanılmıştır. Ancak, suda çözünabilen kontrast maddeler kullanıldığında ligamentum dentatum'un görselleştirilmesi mümkün değildir. Bununla birlikte, BT rehberliğinde kordotomi sırasında ligamentum dentatum'un görselleştirilmesine gerek duyulmamaktadır (31).

Yağ bazlı kontrast maddelerle yapılan miyelogramlar sonrasında araknoidit vakaları bildirilmiştir (45-47). Yağ bazlı kontrast maddelerin neden olduğu araknoidit üzerine birçok deneysel çalışma yayınlanmıştır (48-52). Lipiodol, vücut tarafından yavaş emildiği ve kapsüle edildiği için inflamatuvar değişikliklere yol açabilir ve psödötümör oluşma ihtimali bulunmaktadır. Lipiodol, karaciğerde intra-arteriyel olarak, histerosalpingografi, lenfografi ve tümör görüntüleme amacıyla

kullanılabilmektedir. Bununla birlikte, floroskopi rehberliğinde kordotomi yapılan bir hastada lipiodol nedeniyle gelişen araknoidit sonucu, işlemden 2 ay sonra parapleji geliştiği bildirilmiştir (53).



6. SONUÇ

Bu çalışma, BT rehberliğinde uygulanan perkütan kordotominin, ileri evre kanser hastalarında konvansiyonel tedavilere dirençli şiddetli ağrının kontrolünde etkili ve güvenli bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. İşlem sonrası hastaların ağrı düzeylerinde belirgin azalma, opioid gereksinimlerinde anlamlı düşüş ve fonksiyonel durumlarında anlamlı iyileşme saptanmıştır.

Özellikle tek taraflı, lokalize ve inatçı ağrı şikâyeti olan hastalarda, kordotomi uygulaması sayesinde yaşam kalitesinin arttığı ve palyatif bakım sürecinin daha konforlu hâle geldiği gözlemlenmiştir. Ayrıca, yüksek doz opioid kullanımına bağlı gelişebilecek yan etkilerin önlenmesi ve hastaların genel fonksiyonlarının korunması açısından da kordotomi önemli bir avantaj sağlamaktadır.

İşlem, deneyimli ekiplerce ve uygun hasta seçimi yapılarak uygulandığında komplikasyon riski minimal düzeydedir. BT rehberliğiyle yapılan uygulama, spinal kordun anatomik yapılarının daha net görüntülenmesini sağlayarak floroskopiye kıyasla daha güvenli ve hassas bir yaklaşım sunmaktadır.

Sonuç olarak, BT rehberliğinde perkütan kordotomi, özellikle konvansiyonel tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı durumlarda, şiddetli kanser ağrısının palyatif tedavisinde güçlü ve etkili bir seçenektir. Uygun hasta grubunda erken dönemde değerlendirilmesi gereken, multidisipliner yaklaşımı destekleyen bir yöntem olarak klinik uygulamalarda yerini almalıdır.

7. ÖZET

Amaç;

Bu çalışma, şiddetli ve konvansiyonel tedavilere dirençli kanser ağrılarında, bilgisayarlı tomografi (BT) rehberliğinde uygulanan perkütan kordotomi yönteminin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem;

2019–2024 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Algoloji Kliniği'nde, şiddetli kanser ağrısı nedeniyle BT rehberliğinde kordotomi uygulanan 21 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların işlem öncesi ve sonrası Karnofsky Performans Skalası (KPS), Görsel Analog Skala (VAS) ile ağrı düzeyleri ve opioid (morfin eşdeğer doz) gereksinimleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular:

Kordotomi işlemi sonrası hastaların VAS skorlarında anlamlı azalma (ortalama 10'dan 1'e; $p<0,001$), opioid dozlarında belirgin düşüş (ortalama 870 mg'dan 205 mg'a; $p<0,001$) ve KPS skorlarında anlamlı artış (ortalama 38'den 69'a; $p<0,001$) gözlenmiştir. Akciğer kanserli hasta grubunda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. İşleme bağlı gözlenen komplikasyonlar minimal ve geçici nitelikte olmuştur.

Sonuç:

BT rehberliğinde uygulanan kordotomi, ileri evre kanser hastalarında ciddi ve tek taraflı ağrının kontrol altına alınmasında etkili, güvenli ve yaşam kalitesini artıran bir tedavi seçeneğidir. Uygun hasta seçiminde, özellikle yaşam beklentisi sınırlı olan olgularda bu yöntem önemli bir palyatif girişim olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler:

Kanser ağrısı, kordotomi, bilgisayarlı tomografi, opioid, palyatif tedavi, VAS, KPS.

8. ABSTRACT

Objective:

This study aims to evaluate the effectiveness and safety of computed tomography (CT)-guided percutaneous cordotomy in the management of severe, treatment-resistant cancer-related pain.

Materials and Methods:

A retrospective analysis was conducted on 21 patients who underwent CT-guided cordotomy at the Algology Clinic of Akdeniz University Hospital between 2019 and 2024 for intractable cancer pain. Pain levels were assessed using the Visual Analog Scale (VAS), performance status was evaluated via the Karnofsky Performance Scale (KPS), and opioid requirements were measured as morphine equivalent doses (MED) before and after the procedure.

Results:

Following the cordotomy procedure, patients showed a significant reduction in pain scores (mean VAS decreased from 10 to 1; $p<0.001$), a substantial reduction in opioid use (mean MED decreased from 870 mg/day to 205 mg/day; $p<0.001$), and a notable improvement in performance status (mean KPS increased from 38 to 69; $p<0.001$). Similar outcomes were observed in the subgroup of patients with lung cancer. Reported complications were minimal and transient.

Conclusion:

CT-guided percutaneous cordotomy is an effective and safe method for managing severe unilateral cancer pain that is unresponsive to conventional treatments. It significantly reduces pain and opioid consumption while improving quality of life. The procedure is especially valuable in palliative care for patients with limited life expectancy.

Keywords:

Cancer pain, cordotomy, computed tomography, opioid, palliative care, VAS, Karnofsky.

9. KAYNAKLAR

- (1) “K. Öngel, ‘Ağrı Tanımı Ve Sınıflaması,’ Klin. Tıp Aile Hekim., vol. 9, no. 1, 2017.”.
- (2) G. ’Dağıstan, “Kanser hastalarında ağrının yaşam kalitesi üzerine olan etkileri,” 2014.
- (3) Payne R. *Chronic pain: challenges in the assessment and management of cancer pain. J. Pain Symptom Manage* 2000; 19(1): 12-5.
- (4) Lang JD. *Perspectives in pain management; Pain: a prelude. Critical Care Clinics* 1999; 15: 1-16.
- (5) F. Mestdagh, A. Steyaert, and P. Lavand’homme, “Cancer Pain Management: A Narrative Review of Current Concepts, Strategies, and Techniques,” Jul. 01, 2023, *Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. doi: 10.3390/curroncol30070500.
- (6) *WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents*. World Health Organization, 2018.
- (7) “Gutstein H, Huda A. Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics, 11 edn. Opioid Analgesics. P Laurence and Brunton, McGraw-Hill. New York, Eds 2006; 571.”.
- (8) Atkinson T. “*Public Perceptions of The Quality of Life*”, *Perceptive Canada III. Statistics Canada. Ottawa* 1981.
- (9) “Hershey L. Meperidine and central neurotoxicity. *Ann Intern Med* 1983; 98: 548-9.”.
- (10) “Christo PJ, Mazloomdoost D. Interventional pain treatments for cancer pain. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1138: 299-328.”
- (11) “Davis M, Walsh D. Methadone for relief of cancer pain: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, drug interactions and protocols of administration. *Support Care Cancer* 2001; 9: 73-83.”.
- (12) “Bryson J. Methadone for treatment of cancer pain. *Curr Oncol Rep* 2006; 8: 282-8.”.
- (13) “Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane database of systematic reviews* 1, 2002.”.

- (14) “Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment neuropathic cancer pain: a doubleblind, placebo-controlled study. Clin Drug Investig 2007; 27: 75-83.”.
- (15) “Schug SA, Zech D, Grond S. A long term survey of morphine in cancer pain patients. J Pain Symptom Manage 1997; 13: 254-61.”.
- (16) “Prommer E. Oxymorphone: a review. Support Care Cancer 2006; 14: 109-15.”.
- (17) “Sloan P, Slatkin N, Ahdieh H. Effectiveness and safety of oral extended-release oxymorphone or the treatment of cancer pain: a pilot study. Support Care Cancer 2005; 13: 57-65.”.
- (18) *Gutstein H, Huda A. Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics, 11 edn. Opioid Analgesics. P. Laurence and L. Brunton, newyork. McGraw-Hill. Newyork 2006; 576.*
- (19) *Taner D, Atasever A, Durgun B. Fonksiyonel nöroanatomi: ODTÜ Geliştirme Vakfı; 2008.*
- (20) *Arıncı K. (Türkçe Çeviri Editörü) Putz R., Pabst R. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası, Cilt 1, Baş, Boyun, Üst ekstremité. 5. Baskı. Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. 2001, Münih, s 342.*
- (21) *Özer ASF. Omuriliğin vasküler anatomisi ve kan akımı, Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. M Zileli, A Fahir Özer.2:87-90.*
- (22) *Netter F. Beyin ve omuriliğin anatomisi, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A. Elsevier Saunders; 2007.*
- (23) *Arıncı K. (Türkçe Çeviri Editörü) Putz R., Pabst R. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası, Cilt 1, Baş, Boyun, Üst ekstremité. 5. Baskı. Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. 2001, Münih, s 347.*
- (24) *Moore KL, Dalley AF. Clinically oriented anatomy: Wolters kluwer india Pvt Ltd; 2018.*
- (25) T. A. Hardy, “Spinal Cord Anatomy and Localization,” *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, vol. 27, no. 1, pp. 12–29, Feb. 2021, doi: 10.1212/CON.0000000000000899.

- (26) “Çavdar S. Omurga ve Omurilik Anatomisi ve Embriyolojisi, Omurilik ve Omurga Cerrahisi Ed. M. Zileli ve A.Fahir Özer, 2.baskı, cilt 1, Meta Basım, Bornova, İzmir, 2002,” pp. 12–15.
- (27) “Arıncı K. (Türkçe Çeviri Editörü) Putz R., Pabst R. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası, Cilt 1, Baş, Boyun, Üst ekstremité. 5. Baskı. Beta Basım Yayın Dağıtım A.Ş. 2001, Münih, s 352.”
- (28) K. C. P. Vissers *et al.*, “23. Pain in Patients with Cancer,” *Pain Practice*, vol. 11, no. 5, pp. 453–475, Sep. 2011, doi: 10.1111/j.1533-2500.2011.00473.x.
- (29) M. Akbaş and G. Dağıstan, “Effectiveness of CT-guided percutaneous cordotomy in intractable cancer pain: Experience in 14 patients,” *Pain Practice*, vol. 24, no. 2, pp. 296–302, Feb. 2024, doi: 10.1111/papr.13307.
- (30) Y. Kanpolat, M. Ozdemir, and E. S. M. Al-beyati, “Ct-guided percutaneous cordotomy for intractable pain in what is more than a disease: lung malignancies,” *Turk Neurosurg*, 2012, doi: 10.5137/1019-5149.JTN.6980-12.0.
- (31) I. Yegul and E. Erhan, “Bilateral CT-guided percutaneous cordotomy for cancer pain relief,” *Clin Radiol*, vol. 58, no. 11, pp. 886–889, 2003, doi: 10.1016/S0009-9260(03)00266-6.
- (32) M. E. Cooley, “Symptoms in Adults with Lung Cancer: A Systematic Research Review,” 2000.
- (33) S. Ischia, A. Ischia, A. Luzzani, D. Toscano, and A. Steele, “Results up to Death in the Treatment of Persistent Cervico-Thoracic (Pancoast) and Thoracic Malignant Pain by Unilateral Percutaneous Cervical Cordotomy.”
- (34) A. M. Raslan, “PERCUTANEOUS COMPUTED TOMOGRAPHY-GUIDED RADIOFREQUENCY ABLATION OF UPPER SPINAL CORD PAIN PATHWAYS FOR CANCER-RELATED PAIN,” *Operative Neurosurgery*, vol. 62, no. 3, pp. 226–234, Mar. 2008, doi: 10.1227/01.neu.0000317397.16089.f5.
- (35) A. D. Oxman, “Education and debate,” 2004.
- (36) A. M. Raslan, J. S. Cetas, S. McCartney, and K. J. Burchiel, “Destructive procedures for control of cancer pain: the case for cordotomy,” *J Neurosurg*, vol. 114, no. 1, pp. 155–170, Jan. 2011, doi: 10.3171/2010.6.JNS10119.

- (37) J. S. Cetas, T. Saedi, and K. J. Burchiel, "Destructive procedures for the treatment of nonmalignant pain: a structured literature review," *J Neurosurg*, vol. 109, no. 3, pp. 389–404, Sep. 2008, doi: 10.3171/JNS/2008/109/9/0389.
- (38) J. J. Meeuse, A. C. M. Vervest, J. H. Van Der Hoeven, and A. K. L. Reyners, "Five-year follow-up of a cordotomy," *Pain Res Manag*, vol. 13, no. 6, pp. 506–510, 2008, doi: 10.1155/2008/635197.
- (39) "Tasker RR. Percutaneous cordotomy for persistent pain. In: Gildenberg PL, Tasker RR, editors. Textbook of stereotactic and functional neurosurgery. New York: McGraw-Hill; 1998. p. 1491–505."
- (40) T. Nagaro, K. Arnakawa, S. Kimura, and T. Arai, "Reference of pain following percutaneous cervical cordotomy," 1993.
- (41) S. Ischia, A. Luzzani, A. Ischia, and G. Maffezzoli, "Bilateral percutaneous cervical cordotomy: immediate and long-term results in 36 patients with neoplastic disease.," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 47, no. 2, pp. 141–147, Feb. 1984, doi: 10.1136/jnnp.47.2.141.
- (42) B. I. Tranmer, W. S. Tucker, and J. M. Bilbao, "Sleep Apnea Following Percutaneous Cervical Cordotomy," *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, vol. 14, no. 3, pp. 262–267, Aug. 1987, doi: 10.1017/S0317167100026585.
- (43) S. Mullan and Y. Hosobuchi, "Respiratory Hazards of High Cervical Percutaneous Cordotomy," *J Neurosurg*, vol. 28, no. 4, pp. 291–297, Apr. 1968, doi: 10.3171/jns.1968.28.4.0291.
- (44) A. J. Krieger and H. L. Rosomoff, "Sleep-induced apnea," *J Neurosurg*, vol. 40, no. 2, pp. 168–180, Feb. 1974, doi: 10.3171/jns.1974.40.2.0168.
- (45) K. K. Gnanalingham, S. M. Joshi, and I. Sabin, "Thoracic arachnoiditis, arachnoid cyst and syrinx formation secondary to myelography with Myodil, 30 years previously," *European Spine Journal*, vol. 15, no. SUPPL. 5, Oct. 2006, doi: 10.1007/s00586-006-0204-y.
- (46) W. Ward, M. Matheson, and A. Gonski, "THREE CASES OF GRANULOMATOUS ARACHNOIDITIS AFTER MYELOGRAPHY," *Medical Journal of Australia*, vol. 2, no. 9, pp. 333–335, Aug. 1976, doi: 10.5694/j.1326-5377.1976.tb130220.x.

- (47) R. T. Bergeron, C. L. Rumbaugh, H. Fang, and H. Cravioto, "Experimental Pantopaque Arachnoiditis in the Monkey," *Radiology*, vol. 99, no. 1, pp. 95–101, Apr. 1971, doi: 10.1148/99.1.95.
- (48) W. J. Howland, J. L. Curry, and D. Richey, "Experimental Studies of Pantopaque Arachnoiditis," *Radiology*, vol. 87, no. 2, pp. 258–261, Aug. 1966, doi: 10.1148/87.2.258.
- (49) W. J. Howland, J. L. Curry, and A. K. Butler, "Pantopaque Arachnoiditis," *Radiology*, vol. 80, no. 3, pp. 489–491, Mar. 1963, doi: 10.1148/80.3.489.
- (50) W. J. Howland, J. L. Curry, and R. O. Bell, "Experimental Studies of Pantopaque Arachnoiditis," *Radiology*, vol. 87, no. 2, pp. 257–258, Aug. 1966, doi: 10.1148/87.2.257.
- (51) W. J. Howland and J. L. Curry, "Experimental Studies of Pantopaque Arachnoiditis," *Radiology*, vol. 87, no. 2, pp. 253–257, Aug. 1966, doi: 10.1148/87.2.253.
- (52) W. J. Howland and J. L. Curry, "Pantopaque Arachnoiditis," *Acta Radiol Diagn (Stockh)*, vol. 5, no. P2, pp. 1032–1041, Mar. 1966, doi: 10.1177/02841851660050P247.
- (53) A. Lukas, M. van der Weide, W. Boogerd, W. Prevoo, W. W. A. Zuurmond, and M. Sanders, "Adhesive Arachnoiditis Following Percutaneous Cervical Cordotomy—May We Still Use Lipiodol?," *J Pain Symptom Manage*, vol. 36, no. 5, pp. e1–e4, Nov. 2008, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2008.07.003.

10. EKLER

Ek 1. Kişisel verilerin korunması kanunu kapsamında etik kurul onayı kaldırılmıştır.

