

T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PALYATİF BAKIM ALAN ONKOLOJİ HASTALARINDA
C REAKTİF PROTEİN, LAKTAT DEHİDROGENAZ,
ALBÜMİN PARAMETRELERİNİN AĞRI SKORU,
FENTANİL DOZUNA KORELASYONU**

Gamze BİTİM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2021-ANTALYA

T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PALYATİF BAKIM ALAN ONKOLOJİ HASTALARINDA
C REAKTİF PROTEİN, LAKTAT DEHİDROGENAZ,
ALBÜMİN PARAMETRELERİNİN AĞRI SKORU,
FENTANİL DOZUNA KORELASYONU**

Gamze BİTİM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Ali Murat TATLI

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

2021-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

Bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkolojik Eğitim ve Klinik Araştırma Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. .../ .../.....

İmza

Tez Danışmanı :
(Unvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Üye :
(Unvanı, Adı Soyadı)
(Üniversite)

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Enstitü Müdürü

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Gamze BİTİM

İmza

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ali Murat TATLI

İmza

TEŐEKKÖR

BaŐta tez danıŐmanım Doç. Dr. Ali Murat TATLI olmak üzere değerli bilgi ve deneyimleriyle bana her konuda yardımcı olan ve yüksek lisans öğrenimim süresince emeklerini esirgemeyen Doç. Dr. Sema Sezgin GÖKSU ve Prof. Dr. Hasan Őenol COŐKUN'a saygı ve Őükranlarımı sunuyorum.

Tez hazırlanma sürecinde yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Volkan KARAKUŐ, Cem SARA ve tüm ekip arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana her konuda güvenen ve tez yazımında en büyük destekçim olan çok sevgili annem Sevim BİTİM'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Araştırmanın amacı palyatif tedavi alan onkoloji hastalarında c-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH), albümin parametrelerinin ağrı skoru ve fentanil dozu ile korelasyonunu saptamaktadır.

Yöntem: Araştırma palyatif tedavi alan onkoloji hastalarında CRP, LDH, albümin parametrelerinin ağrı şiddetine ve fentanil dozu ile korelasyonunu değerlendirmek amacıyla tanımlayıcı retrospektif çalışmadır. Araştırmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi tıbbi onkoloji kliniğine ağrı palyasyonu nedeni ile yatışı yapılmış olan Ocak 2014-Ağustos 2020 tarihleri arasındaki 400 hasta alındı. Seçilen hastalar, hastanenin kullanmış olduğu bilgi işlem sistemi MIA-MED üzerinden, çevrimiçi ortama aktarılmış olan veriler toplanarak hazırlanmıştır. MIA-MED sistemi aracılığıyla hasta demografik özellikleri, hastalık tanısı ve evresi, laboratuvar bulguları, hastanın ağrıya yönelik karar verilen tedavisi, hastanın puanlanmış olduğu görsel analog skalası (VAS) ele alınarak analiz yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 400 hasta alındı. Vakaların 149'u (% 37.3) kadın ve 251'i (% 62.7) erkekti. Vakaların yaş ortalaması 59.11±12.06 yıldır. Vakaların primer tanılarının sıklık sırasıyla akciğer (% 33), pankreas (% 14.3), meme (%8.8) ve kolon (% 8.5) kanseri idi. Vakaların % 94'ü ileri evre ve metastatik kansere sahipti. VAS skoru ile yaş arasında ters yönde bir ilişki ($p<0.001$) ve fentanil dozu ile arasında aynı yönde bir ilişki ($p<0.001$) olduğu tespit edildi. VAS skoru ile CRP, LDH ve albümin arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. Alt analizde antibiyotik kullanımı olmayan 161 hastanın VAS skoru ile CRP değeri incelendiğinde ise pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0.011$).

Sonuç: Bu çalışmada enfeksiyonu olmayan kanser hastalarında CRP'nin ağrı skoru ile korelasyon gösterdiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: kanser ağrısı, görsel analog skala, fentanil, c-reaktif protein.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine the correlation of c-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), albumin parameters to pain score and fentanyl dose in oncology patients with palliative treatment.

Method: The research is a descriptive retrospective study to evaluate the correlation of CRP, LDH, albumin parameters to pain score and fentanyl dose in oncology patients. Four hundred patients hospitalized in Akdeniz University Medical Faculty Hospital medical oncology clinic due to pain palliation were included in the study between January 2014 and August 2020. We collected data transferred online from MIA-MED, the computing system used in the hospital. Patient demographics, diagnosis and stage, laboratory results, patient's pain management, and visual analog scale (VAS) scored by the patient were analyzed through the MIA-MED system.

Results: We included data from 400 patients. In this cases, 149 patients were female (37.3%) and 251 patients were male (62.7%). The mean age of the cases was 59.11 ± 12.06 years. The diagnoses of the cases were lung (33%), pancreatic (14.3%), breast (8.8%) and colon (8.5%) cancers. Ninety four percent of the patients had advanced metastatic disease. VAS scores were determined with an inverse relationship between age. Fentanyl doses were correlated with VAS scores. VAS scores were not significantly correlated with CRP, LDH ve albumin. In the subgroup analysis of 161 patients who did not use antibiotics, CRP levels were corelated with VAS scores ($p=0.011$).

Conclusion: In this study, CRP was found to be correlated with pain score in cancer patients without infection.

Key words: cancer pain, visual analog scale, fentanyl, c-reactive protein.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser ve Ağrı	3
2.1.1. Kanser Ağrısına Neden Olan Etmenler	4
2.1.2. Ağrının Değerlendirilmesi	5
2.1.3. Kanser Ağrısında Tedavi Yaklaşımları	7
2.1.4. Birinci Basamak Tedavi	7
2.1.5. İkinci Basamak Tedavi	10
2.1.6. Üçüncü Basamak Tedavi	10
2.2. Kanser ve Enflamasyon	11
2.2.1. C-reaktif Protein	11
2.2.2. Albümin	13
2.2.3. Laktat Dehidrogenaz	13
2.3. Kanser Hastalarında Enflamasyon ve Ağrı İlişkisi	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1. Veri Analizi	17
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	42

KAYNAKLAR	43
EKLER	
EK 1. Etik Kurul İzni	
ÖZGEÇMİŞ	61

TABLolar DİZİNİ

Tablo 5.1.	Demografik özellikler	19
Tablo 5.2.	Primer tanılara göre sıralama	20
Tablo 5.3.	Primer tanı grupları	21
Tablo 5.4.	Komorbid özellikler	22
Tablo 5.5.	Ek ilaçlar	23
Tablo 5.6.	Metastaz durumu	24
Tablo 5.7.	Analjezik özellikleri	25
Tablo 5.8.	Laboratuvar değerleri	26
Tablo 5.9.	Yaş, fentanil dozu ve laboratuvar değerleri ile VAS skoru korelasyon analizi	27
Tablo 5.10.	Antibiyotik kullanımı olmayan hastalarda laboratuvar değerleri ile VAS skoru korelasyon analizi	29
Tablo 5.11.	Demografik özelliklere göre VAS skoru değerlendirilmesi	30
Tablo 5.12.	Primer tanı gruplarına göre VAS skoru değerlendirilmesi	32
Tablo 5.13.	Metastaz durumuna göre VAS skoru değerlendirilmesi	32
Tablo 5.14.	Organlardaki metastaz varlığına göre VAS skorları değerlendirilmesi	33
Tablo 5.15.	Analjezik özelliklerine göre VAS skoru değerlendirilmesi	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Görsel Analog Skala	6
Şekil 2.2.	DSÖ'nün basamak tedavisi	7
Şekil 5.1.	Primer tanı grupları	21
Şekil 5.2.	VAS skoru ile Hb korelasyon analizi	28
Şekil 5.3.	Antibiyotik kullanımı olmayan hastalarda VAS skoru ile Crp korelasyon analizi	30
Şekil 5.4.	Komorbidite durumuna göre VAS skoru değerlendirme	32
Şekil 5.5.	Analjezik özelliklerine göre VAS skoru değerlendirme	37

SİMGELER ve KISALTMALAR

COX	: Siklooksijenaz Enzimi
CRP	: C Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
G	: Gram
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HT	: Hipertansiyon
IASP	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği
IL	: İnterlökin
IM	: İntramüsküler
IU	: Uluslararası Ünite
IV	: İntravenöz
KHAK	: Küçük Hücreli Akciğer Kanseri
KHDAK	: Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
L	: Litre
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MAX	: Maksimum
MCG	: Mikrogram
MG	: Miligram
MIN	: Minimum

NRS	: Nümerik Derecelendirme Ölçeği
NSAİİ	: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PDGF	: Plataletten Türeyen Büyüme Faktörü
TGF	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktörü- α
VAS	: Görsel Analog Skala
VRS	: Sözel Değerlendirme Skalası

1.GİRİŞ

Kanser hastalarının yarısından fazlası ağrı şikayetinden yakınmaktadır. Özellikle ileri evre kanserlerde ve palyatif tedavisi sürecindeki hastalarda ağrı problemi daha ön plandadır (Arslan ve ark., 2016). Ağrı; vücut sıcaklığı, nabız, tansiyon ve solunum sayısından sonra beşinci yaşamsal belirti olarak kabul edilir, bir bireyin sağlık durumunu ve yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz olarak etkileyebilmektedir (Manjani ve ark., 2014).

Kanser ağrısı, doku hasarına bağlı olarak nosiseptif veya sinir sisteminin hasarına bağlı nöropatik ağrı şeklinde ortaya çıkabilir. Hastalarda herhangi bir patolojiyle ilişkilendirilemeyen idiyopatik ağrıyla da karşılaşılabilir. Ayrıca tümörün kendisine, tümör metastazına, hastanın komorbiditesine ve kanser tedavisine bağlı olarak kanser ağrısı karşımıza çıkabilir (Kurşun ve ark., 2015). Ağrı problemi, bazı kanser türlerinde daha sık görülmektedir. Kanser türlerine göre ağrı prevalansına bakıldığında, kemik, serviks, baş ve boyun kanserlerinde % 80; mide, akciğer, pankreas, meme kanserlerinde % 60-80; genitoüriner, kolorektal, ince barsak ve böbrek kanserlerinde % 40-60; lenfoma ve lösemide ise % 20 oranındadır (Kömürcü, 2004).

Kanser ağrısı tedavisinde temel amacımız, kısa sürede ağrı problemini ortadan kaldırmak ve tekrar ortaya çıkmasını engellemektir (Arslan ve ark., 2016; Kurşun ve ark., 2015). Kanser ağrısının, farmakolojik, non-farmakolojik ve invaziv yöntemler ile yönetimi yapılabilir ancak tedavi her zaman etkili olamamaktadır ve birçok hasta ağrı çekmeye devam etmektedir. Tedavi edilmeyen veya etkin tedavi yapılamayan ağrı, kişinin fiziksel aktivitesi, psikolojik sağlığı ve sosyal etkileşimleri üzerinde olumsuz yönde büyük bir etkisi vardır (Breivik ve ark., 2009). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ağrının etkin tedavisi için analjezik basamak tedavisini önermektedir. Analjezik basamak tedavisi ile hastaya uygun farmakolojik yöntemler ile % 80-85 oranında etkili tedavinin sağlanabileceği belirtilmektedir (Kurşun ve ark., 2015).

Ağrının tedavisine tüm faktörler göz önüne alınarak multidisipliner yaklaşımla karar verilmelidir. Kanser ağrısı ile ilgili yapılan farklı tanılara ait çalışmalarda Laktat Dehidrogenaz (LDH), albümin ve C-reaktif Protein (CRP) gibi parametreler üzerinde durulmuş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (Gonzales-Callejas ve ark., 2020; Lee ve ark., 2019; Amano ve ark., 2021). Ayrıca bu parametreler, metastaz, tümör yükü, prognoz, tümör büyümesi ve tümör ilişkili inflamasyon ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (Wang ve ark., 2020; Yamada ve ark., 2020; Zhu ve ark., 2019; Sakin ve ark., 2020; Deme ve Telekes, 2018; Sudhakar, 2009). Ancak yapılan araştırmalar ağrı şikayeti daha fazla olan palyatif tedavi adı altında takip edilen onkoloji hastaları yönünden yetersizdir. Bu çalışmada palyatif tedavi alan onkoloji hastalarında ağrı skoru ile fentanil dozunun, CRP, LDH ve albümin parametreleri arasındaki korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser ve Ağrı

Kanser tüm dünyada sıklığı giderek artan önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (Hausman, 2019; Torre ve ark., 2016). Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı verilerine göre, tüm yaş gruplarında 2020'de dünyada en çok görülen kanser türleri sırasıyla meme kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri, kolorektal kanserler ve serviks kanseriydi. Mortalite olarak ise sırasıyla akciğer kanseri, meme kanseri, kolorektal kanserler, karaciğer kanseri ve mide kanseri olduğu bildirilmiştir (<https://gco.iarc.fr/today>, Erişim tarihi: 10 Mayıs 2021). Bu veriler ülkelere göre değişim göstermektedir; sağlık sisteminin gelişmiş olduğu ülkelerde kanserin görülme sıklığı, ülkenin yürütmüş olduğu politikalar, erken teşhis ve kanser konusunda verilen eğitimler gibi faktörlerin etkisiyle azalma göstermektedir (Foley, 2011; Cleeland, 1989). Türkiye kanser istatistiklerine baktığımızda, 2017 yılında tüm yaş gruplarında erkeklerde en sık görülen kanserler sırasıyla akciğer, prostat, kolorektal, mesane, mide kanseri; kadınlarda ise meme, tiroid, kolorektal, akciğer ve uterus korpusu kanseriydi (<https://hsgm.saglik.gov.tr>, Erişim tarihi: 10 Mayıs 2021).

Ağrı, kanser hastaları arasında sık görülen hastanın yaşam kalitesini, tedavi uyumunu olumsuz etkileyen ve anksiyetesini arttıran bir semptomdur (Bennett, 2017; Van Den Beuken-Van Everdingen ve ark., 2007). Dünyanın bazı bölgelerinde ağrı kontrolünün önündeki en büyük engel opioidlere yetersiz erişim olsa da opioidlerin mevcut olduğu ülkelerde bile ağrı kanserli hastalarda yaygındır ve hastaların klinik sonuçları üzerinde önemli bir etkisi vardır (Scarborough ve Smith, 2018). Ağrı, farklı şekillerde ifade edilmekle birlikte; Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP) tarafından “mevcut veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili hoş olmayan duygusal ve emosyonel deneyim” olarak tanımlanmaktadır (<https://www.iasp-pain.org>, Erişim tarihi: 13 Nisan 2021). Ağrının duygusal ve duygusal deneyimi kanser teşhisi konan kişilerin % 50 ila % 90'ını oluşturmaktadır (Russo ve Sundaramurthi, 2019). Standart olarak kullanılan ağrı skalaları ile düzenli ağrı varlığı sorgulanmalı, ağrı şiddeti ve nedenlerinin belirlenmesi sağlanmalıdır. Sözlü Kategori Ölçeği, Sayısal Derecelendirme Ölçeği, VAS ve Yüz Ağrı Ölçeği gibi tek boyutlu araçlar ağrı değerlendirmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır

(Can ve ark., 2019; Eti-Aslan, 2002). Ağrı değerlendirmesi, ağrı algısı ve ağrıya verilen yanıtın bireyler arası farklılık göstermesinden dolayı oldukça karmaşıktır (Özveren ve ark., 2018). Ağrının varlığı kişilerde fiziksel yükün dışında psikolojik ve sosyal bir yüke de yol açar ve genelde yaşam kalitesini önemli derecede olumsuz etkiler (Paice, 2019).

Kanser hastaları için ağrı, tanı anında görülen en yaygın semptomdur, kanser tedavisi boyunca ve tedavi sonrasında prevalansı artmaktadır. Kanser tanısı alan bireyler genelde ileri yaşlardadır ve kanserden bağımsız diğer hastalıklarına bağlı da (osteoartrit, diyabetik nöropati vb.) ağrı yaşayabilirler. Bu durum ağrının temel kaynağını belirlenmesini, ağrının doğru değerlendirmesini ve ağrı kontrolünü zorlaştırmaktadır. Bu yüzden ayrıntılı olarak dikkatli bir anamnez alınması son derece önemlidir (Fallon ve ark., 2018).

2.1.1. Kanser Ağrısına Neden Olan Etmenler

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği'nin 2018 yılında yayınladığı kılavuzda ağrı nedenlerini 4 grupta incelemiştir; invaziv girişimlere bağlı akut ağrı (lomber ponksiyon, biyopsi, endoskopi, kemik iliği aspirasyonu vb.), iyatrojenik ağrı (ameliyat, kemoterapi, hormon tedavileri vb.), komorbiditeye bağlı ağrı, tedavisi tamamlanmış fakat bazı sebeplerden kaynaklı ağrılardır (kalıcı radyoterapi ilişkili ağrı, kalıcı kemoterapiye bağlı ağrı vb.) (Fallon ve ark., 2018).

Kanser ağrısı somatik, visseral ya da nöropatik olabilir. Somatik ağrı sızlama veya zonklama tarzda genellikle kemik metastazlarında ve postoperatif dönemde karşımıza çıkmaktadır. Visseral ağrı keskin, zonklayıcı ve kramp tarzda olabilmekte, sıklıkla otonomik fonksiyonlarla birlikte gözlenmektedir. Somatik ve visseral ağrı, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve opioidlere iyi yanıt verir. Nöropatik ağrı yanıcı, bıçak saplanır, elektrik çarpması tarzda, nöral dokunun hasarlanması veya işlev bozukluğu sonucu oluşmaktadır. Nöropatik ağrıların ise opioidlere yanıtı zayıftır, antidepresan ve antikönlülzanlar birinci basamak olarak kullanılır. (Kömürcü, 2004; Cherny, 2000; Eti, 2005). Taksan bazlı kemoterapiden kaynaklı periferik nöropati, nöropatik ağrı kategorisinde en çok karşımıza çıkan etkindir (Howard ve Brant, 2019).

Kanserin kendisine bağılı ağrılar kemik invazyonu, tümörün sinir dokusuna infiltrasyonu, kan damarlarının infiltrasyonu ve tıkanması veya organ duktuslarının tümör ile tıkanması sonucu oluşmaktadır (Breivik ve ark., 2009). Bazı kanserler diğerkanser türlerinden daha çok ağrı prevalansına sahiptir; baş ve boyun kanserli hastalar (% 70), jinekolojik maligniteler (% 60), gastrointestinal (kolon, özafagus, pankreas) kanserleri (% 59), akciğerkanseri (% 55), meme kanseri (% 54) ve ürogenital (prostat, mesane) kanserleri (% 52) oranında olduğu bildirilmiştir (Fink ve Gallagher, 2019).

2.1.2. Ağrının Değerlendirilmesi

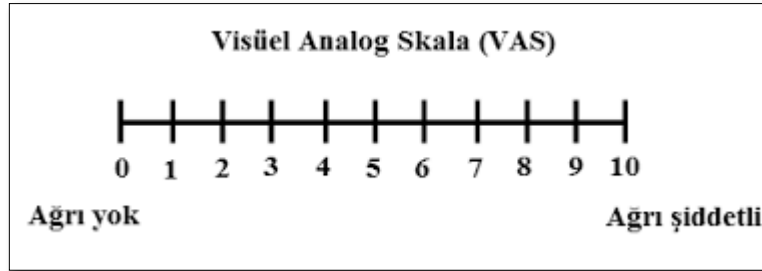
Ağrı subjektif bir semptomdur ve klinisyenler tedavi kararı vermek için hastalardan gelen subjektif verilere güvenmelidir (Dalal ve Bruera, 2019). Ağrıyı tedavi etmek için en temel olan ağrının özelliklerini ortaya koymaktır, bu şekilde doğru bir tedavi planlanabilir (Arslan ve ark., 2013). Ağrıyı değerlendirirken;

- Ağrıya sebep olan etkenler,
- Ağrının başlangıcı,
- Ağrının türü, lokalizasyonu, süresi, şiddeti,
- Ağrıyı arttıran veya azaltan faktörler,
- Analjezik kullanımı ve etkinliğı,
- Hastanın tedaviye tolerasyonu,
- Ağrının niteliğı (zonklama, bıçak saplanır tarzda, sızlama, karıncalanma vb.),
- Hastanın fizik muayenesi ve iyi bir anamnez,
- Hastanın psikososyal durumu önemlidir (Cherny, 2000; Eti, 2005).

Kanser ağrısının değerlendirilmesi, yönetimi ve ağrının klinik sonuçlar üzerindeki etkisinin anlaşılması konusundaki artan bilgi ve deneyimlere rağmen, yapılan bir çalışmada hastaların kemoterapi tedavisi sırasında % 55.0; ilerlemiş, metastatik veya terminal dönem hastalıkta % 66.4; tüm hastalık evreleri ve dönemleri ele alınarak yapılan örnekleme % 38.0'ı oranında ağrı yaşadığı bildirilmiştir (Crombez ve ark., 2019). Ağrı tedavisinin önündeki engeller nedeni ile tedaviler yetersiz kalmaktadır (De Wit ve ark., 1999; Cleeland ve ark., 1993). Ağrı tedavisinin önündeki temel sorunlar, sağlık personelinin etkin ağrı tedavisi konusunda bilgi eksikliğinin olması ve hastalığın tedavisi ile karşılaştırıldığında semptom kontrolüne yeterince önem verilmemesi, hasta

ve yakınlarının narkotik bağımlılığıyla ilgili yanlış inanışları, kanser hastalığında ağrının doğal olduğu düşüncesiyle semptomların gizlenmesi ve bazı ülkelerdeki kısıtlayıcı düzenlemeler gibi nedenler sayılabilir (Arslan ve ark., 2013). Yapılan bir çalışmada, ağrı bildiren ancak analjezik tedavi almayan hastalar tedavi almama sebeplerini, sağlık hizmeti sağlayıcısının tedavi önermediğini (% 85), opioid bağımlılığı veya bağımlılığı korkusunun olduğu (% 80) ve ilaçların ödemesi konusundaki hususlardan (% 76) dolayı olduğunu belirtmiştir (Simone ve ark., 2012). Başka bir çalışmada ise hastalar analjeziden vazgeçmenin bir nedeni olarak yan etkiler ile ilgili endişelerinin sebep olduğunu bildirmişlerdir (Torresan ve ark., 2015). Tüm bu problemlerin önüne geçilebilmesi son derece önemlidir, kanser ağrısı ne kadar kontrolsüz kalırsa yönetimi o kadar zorlaşmaktadır (Minello ve ark., 2019).

Ağrının değerlendirilmesinde VAS, numerik (NRS) ve sözel (VRS) ölçekler kullanılmaktadır (Fink ve Gallagher, 2019). Kısa Ağrı Envanteri ve McGill Ağrı Anketi gibi çok boyutlu araçlar da bazı ülkelerde kullanılmaktadır (Hawker ve ark., 2011). Bunların arasında en sık kullanılan VAS skorlamasıdır (Myles ve ark., 2017). VAS 1920'lerde kullanılmaya başlanmıştır ve günümüzde halen ağrı, yaşam kalitesi ve anksiyete gibi soyut niceliklerin ölçülmesinde kullanılmaktadır (Heller ve ark., 2016). Bu ölçek yatay düzlemde düz bir çizgiden oluşur (Şekil 2.1), bir uçta 0 (sıfır) “ağrı yok” ve 10 (on) “deneyimlenen en yüksek ağrı derecesi” olarak tanımlanmaktadır. 0-10 puanlama aralığı eşit şekilde ayrılmıştır ve hastadan kendine en uygun olan sayısal değeri karşılayan sayıyı bildirmesi istenmektedir.



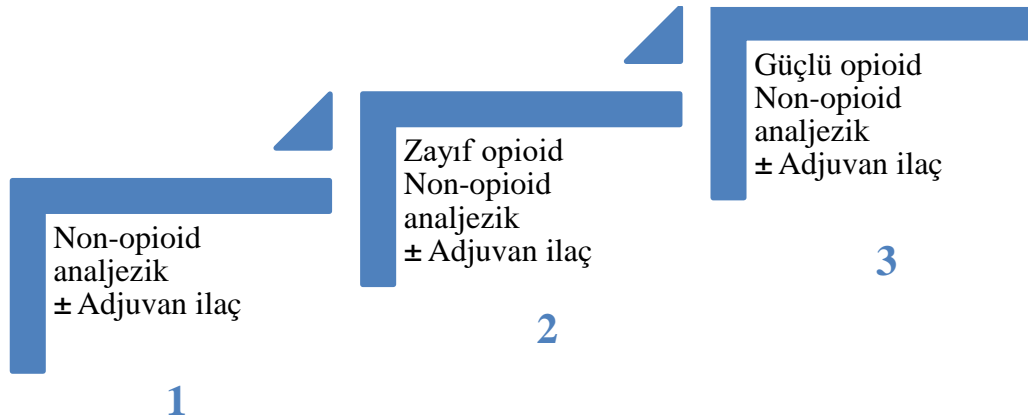
Şekil 2.1. Görsel Analog Skala

VAS skorlarını anlamak, yönetmek ve puanlamak diğer ölçeklere göre daha kolaydır (Heller ve ark., 2016; Sung ve Wu, 2018). Thong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

VAS'ın kalem, kâğıt veya benzeri malzemelere ihtiyaç duyulmaması sebebiyle de kullanımı diğer ölçeklere göre daha kolay bulunmuştur (Thong ve ark., 2018). VAS'ın hasta tarafından ortalama 1 dakikada puanlanabilmesi nedeniyle de daha avantajlıdır (Hawker ve ark., 2011).

2.1.3. Kanser Arısında Tedavi Yaklaşımları

DSÖ, Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği ve Sağlık Hizmetleri Politikası ve Araştırma Ajansı tarafından kanser ağrısının tedavisine yönelik kılavuzlar oluşturulmuştur. Tedavide farmakolojik yöntemler, invaziv yöntemler, psikolojik ve psikososyal yöntemler kullanılmaktadır (Gordin ve ark., 2001). Kanser ağrısının tedavisi için DSÖ'nün basamak tedavisi en çok kullanılan yöntemdir. Basamak tedavisinde birinci, ikinci ve üçüncü basamak mevcut olup, ağrının şiddetine göre basamak belirlenmektedir, ağrı şiddeti arttıkça belirlenen tedavinin basamağı da artış göstermektedir. Analjezik olarak non-opioid, zayıf opioid, güçlü opioidler kullanılmaktadır ve her basamakta ağrı karakterine göre tedaviye yardımcı olarak adjuvan ilaçlar eklenmektedir (Şekil 2.2). Tedavide oral yol ile alınan ilaçların seçilmesi önceliklidir ve hastanın gün boyu ağrı kontrolünü sağlayacak şekilde düzenlenmelidir (Kömürcü, 2004; Fallon ve ark., 2018; Arslan ve ark., 2013).



Şekil 2.2. DSÖ'nün basamak tedavisi

2.1.4. Birinci Basamak Tedavi

Hafif-orta ağrılarda birinci basamak tedavide analjezik olarak non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve asetaminofen ± adjuvan ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar her basamakta DSÖ'nün önerdiği şekilde kullanılabilir (Fallon ve ark., 2018).

Asetaminofen 100 yıldan fazla bir süredir kullanılmasına rağmen etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (Józwiak-Bebenista ve Nowak, 2014). NSAİİ'lere benzer analjezik özelliklere sahiptir ancak herhangi bir anti-inflamatuvar etkiye sahip değildir. NSAİİ'lerin aksine gastrointestinal ve kardiyorenal yan etkiler oluşturmaz. NSAİİ'lerin uygulanmasının kontrendike olduğu durumlarda (mide ülseri, aspirine aşırı duyarlılık, kan pıhtılaşma bozuklukları gibi) tercih edilen bir ilaçtır. Opioidlerden farklı olarak iç organlarda düz kas spazmından kaynaklanan ağrılarda etkisizdir fakat solunum deprese etmemesi yönünden opioide göre avantajlıdır (Józwiak-Bebenista ve Nowak, 2014; Bertolini ve ark., 2006; Gerriets ve ark., 2021). Ağrı devam ettiğinde veya arttığında, analjezik merdiveninin sırasıyla ikinci ve üçüncü basamağından zayıf (örneğin kafein, tramadol) veya güçlü (örneğin, morfin, fentanil) opioidlerle birlikte ek bir analjezik olarak kullanılır (Józwiak-Bebenista ve Nowak, 2014). Stockler ve arkadaşları 2004'te yaptıkları bir çalışmada, asetaminofenin yan etki göstermeksizin ağrıyı azalttığını veya kaybolduğunu ve tedaviye eklenmesinin önemini göstermişlerdir (Stockler ve ark., 2004).

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuvar etkilere sahiptir. NSAİİ'ler, Siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek prostaglandinlerin biyosentezini azaltır (Howard ve Brant, 2019). Seçici olmayan bir inhibisyonu olmadığından sadece bir anti-inflamatuvar yanıtla değil, aynı zamanda gastrointestinal sitoproteksiyonun azalmasıyla da sonuçlanır ve bu da mide mukozasında ülserasyona ve kanamaya neden olur (Patrignani ve ark., 2005; Stockler ve ark., 2004; Eroğlu ve Eyigör, 2017). Bununla birlikte, böbrek yetmezliği, trombositopeni ve kardiyak toksisiteler gibi çeşitli riskleri de vardır (Howard ve Brant, 2019). Kemik metastazi sebebiyle oluşan ağrı, inflamasyon ile ilişkili ve prostaglandinler önemli rolde olmasından kaynaklı kansere bağlı ağrının tedavisinde diğer analjeziklere göre daha faydalı olabilir (Haegerstam, 2001; Pharo ve ark., 2005).

Adjuvan ilaçlar, DSÖ analjezik merdivenin herhangi bir basamağında mevcut basamak tedavisine ek olarak kullanılabilir. Adjuvan ilaçlar kortikosteroidler, antikonvülzanlar, antidepresanlar, nöroleptikler, lokal anestetikler, antihistaminikler ve psikostimülanlardır (Howard ve Brant, 2019).

Antikonvülzanlar, delici, keskin ve yakıcı nöropatik ağrılı hastaların tedavisinde etkindir (Pharo ve ark., 2005; Mitra ve Jones, 2012). Karbamazepin 100 miligram (mg)/gün veya gabapentin 300 mg/gün başlanıp cevap alınana kadar doz artırılır. Karbamazepinin en önemli yan etkisi kemik iliği depresyonudur (Eti, 2005). Bu sebepten kullanım öncesi tam kan sayımı kontrol edilmelidir (Pharo ve ark., 2005).

Antidepresanlar, nöropatik ağrıyı tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan diğer bir ilaç grubudur (Wood ve ark., 2018). Antidepresanlar, duygudurum yükselmesi, opioid analjezinin güçlendirilmesi ve doğrudan analjezik etki gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla etki gösterirler (Vitaly ve ark., 2001). Ağrı tedavisinde etkinliği en iyi bilinen; trisiklik antidepresanlardan amitriptilin ve imipramindir. Depresyon tedavisinden daha düşük dozlarda ve daha kısa sürede etkili olurlar. Amitriptilin 25-125 mg/gün dozda kullanılır (Eti, 2005).

Kortikosteroidler, metastatik kemik ağrısı, sinir sıkışmasına bağlı ağrı, omurilik sıkışmasına bağlı ve ödemin oluşturduğu ağrı için faydalıdır (Vitaly ve ark., 2001). Ayrıca bulantı, huzursuzluk ve iştahsızlığın azaltılması için de kullanılmaktadır. Bir NSAİİ ve bir kortikosteroidin birlikte uygulanması peptik ülser riskini önemli ölçüde artırır, bu nedenle mide koruyucu bir ilacın da ek olarak kullanılması önerilmektedir. Prednizon 10-30 mg veya deksametazon 2-4 mg/gün kullanılmaktadır (Eti, 2005).

Sinir ya da medulla spinalis hasarı sonucu ortaya çıkan, yanma tarzındaki ağrılarda analjezikler etkili olamamaktadır, bu tip ağrılarda trisiklik antidepresan, karbamazepin veya kortikosteroid kombinasyonları daha etkili olmaktadır (Kömürcü, 2004).

Kemik metastazlarında ise kalsitonin ve bifosfonatların ağrıya olumlu yönde katkıları vardır (Tzschentke, 2021; Goldvaser ve Amir, 2019; O’Carrigan ve ark., 2017). Primerde hiperkalsemi tedavisi için kullanılsa da bu ajanların özellikle kemik metastazı

durumlarında ve multipl miyelomda kemik ağrısının yönetiminde yararlı olduğu gösterilmiştir (Mitra ve Jones, 2012).

Lokal anestezipler, sodyum kanallarını inhibe ederek, malign olmayan ve kanserle ilişkili nöropatik ağrı sendromu olan hastaların tedavisinde etkilidir. Bu ajanlar, antikonvülzan veya antidepresan denemeleri başarısız olduğunda düşünülmelidir. Yaygın yan etkileri pareteziler, kulak çınlaması, bulanık görme, uyuşukluk veya anestezinin topikal uygulamasına bağlı lokal deri döküntüsüdür (Pharo ve ark., 2005).

2.1.5. İkinci Basamak Tedavi

Birinci basamak ile etkin tedavi sağlanamıyorsa veya hastanın ilk değerlendirilmesindeki ağrı şiddeti fazla ise tedaviye bir zayıf opioid ilave edilmeli ve ikinci basamağa geçilmelidir (Arslan ve ark., 2013).

Tramadol, atipik bir opioid analjeziktir ve opioidlerjik, noradrenerjik, serotonerjik etkileri olan benzersiz bir farmakokinetik ve farmakodinamik profile sahiptir (Barakat, 2019). Tramadol, NSAİİ'lere benzer şekilde hafif ila orta şiddetteki ağrılar için endikedir (Vitaly ve ark., 2001). 6-8 saat ara ile 50-100 mg dozda oral, intramüsküler (IM) veya intravenöz (IV) kullanılabilir (Eti, 2005). En önemli yan etkileri baş dönmesi, kabızlık, bulantı ve kusmadır (Rodriguez ve ark., 2007).

Kodein, morfin dahil aktif analjezik bileşiklerden metabolize edilen bir opioiddir. Diğer opioidlerde olduğu gibi, bağımlılığa ve toleransa neden olabilir ancak diğerlerine göre nispeten daha azdır. Kodein, nonopioid ajanların analjezik etkinliğini arttırmaktadır. Yan etki olarak konstipasyon, bulantı ve kusma görülebilmektedir, solunum depresyonu ise doza bağımlıdır (Derry ve ark., 2010; Larkin ve ark., 2018).

2.1.6. Üçüncü Basamak Tedavi

İkinci basamakta uygulanan tedavilere rağmen ağrı şiddetinin azalmadığı durumda güçlü opioidlere geçilmesi gerekmektedir. Güçlü opioidlerin hızlı ve yavaş salınımlı seçenekleri mevcuttur (Arslan ve ark., 2013). Morfin, hidromorfin, fentanil, Avrupa'da en çok kullanılan güçlü opioidlerdendir (Fallon ve ark., 2018).

Morfin, orta ila şiddetli ağrı tedavisi için en yaygın olarak kullanılan opioiddir ve iyi tanımlanmış bir farmakolojiye sahip olup çok çeşitli dozaj formları mevcuttur (Vitaly ve ark., 2001). Başlangıç doz olarak oral yol ile alımda 8- 12 saatte bir 10-30 mg'dır. Yavaş salınımlı bir preparat pik etkisini 3-5 saatte gösterir, etki süresi ise ortalama 8-12 saattir. Yüksek doz kullanım için IV, IM ve subkutan yol tercih edilebilir (Eti, 2005). Morfin renal yoldan atılması nedeniyle böbrek yetersizliğinde doz ayarlaması yapılması gerekir (Fallon ve ark., 2018).

Fentanil, sentetik bir opioid reseptör agonistidir. Düşük moleküler ağırlığı, yüksek oranda lipid çözünürlüğü ve etkili cilt absorpsiyonu gibi nedenlerle, transdermal olarak kullanıma uygundur (Wang ve ark., 2018). Morfinden en az 100 kat daha güçlüdür (Schauer ve ark., 2015). Morfinden farklı olarak yüksek lipid çözünürlüğü ile kan-beyin bariyerinden rahatlıkla geçer (Howard ve Brant, 2019). Doz aralığı ortalama 72 saattir (Eti, 2005). Pik konsantrasyona kadar geçen süre 16 ila 24 saat arasındadır. Fentanilin ilk tercih olarak kullanımı herhangi bir kılavuzda belgelenmemiştir ve öneriler transdermal fentanile geçmeden önce oral opioidlerle başlanması ve dozun en fazla 48 saatte bir arttırılması yönündedir (Cleary, 2007). Bu düşünceye karşı yaklaşık 300 hastayı kapsayan 8 merkezli bir çalışmada, oral opioidlerle stabilize edilmemiş hastalarda transdermal fentanil ile başlamanın güvenli olduğu gösterilmiştir (Tawfik ve ark., 2004). Fentanil histamin salınımına neden olmaz ve bu nedenle kan basıncını ve kalp hızını etkileme olasılığı diğer opioidlere göre daha düşüktür (Howard ve Brant, 2019). Fentanilin yaklaşık % 75'i böbrek yoluyla atılır. Bulantı, kusma, kaşıntı, odaklanma güçlüğü ve uyuşukluk dahil opioidler ile ilgili tüm yan etkileri gösterir. Doza bağımlı olarak solunum depresyonu gibi yaşamı tehdit eden ciddi bir yan etkiye de sahiptir (Dahan ve ark., 2005; Guerard ve Cleary, 2017).

2.2. Kanser ve Enflamasyon

2.2.1. C-Reaktif Protein

CRP, ağırlıklı olarak hepatositler tarafından üretilen akut faz proteinidir (Allin ve Nordestgaard, 2011; Oliveira ve ark., 2014; Li ve ark., 2017). Akut enfeksiyon, inflamatuvar durumlar, travmaya yanıt olarak ve çeşitli malignitelerde serum CRP seviyeleri yükselir (Oliveira ve ark., 2014; Li ve ark., 2017; Gua ve ark., 2013). CRP,

kardiyovasküler hastalık, diyabet, osteoporoz, astım, diyabet ve miyokard enfarktüsü gibi durumlarla bağlantılı olan sistemik inflamasyonun bir belirticidir. 10 mg/L'nin üzerindeki CRP seviyeleri klinik olarak anlamlı inflamasyonu yansıtır (Afari ve ark., 2011).

Yüksek serum CRP konsantrasyonu kronik hastalıklarla ilişkisi dışında, kansere bağlı inflamatuvar sitokin üretimini indüklediği gösterilmiştir (Wang ve ark., 2019). Kanserlerin %20 kadarının kronik inflamasyon veya kalıcı enfeksiyonlar tarafından başlatıldığı tahmin edilmektedir (Wang ve Karin, 2015). Kronik inflamasyon, Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α), interlökinler-6 (IL) ve IL-17 dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar mediatörlerin etkisiyle gelişir ve antitümör bağışıklığının yok edilmesine ve tümör progresyonunun hızlanmasına yol açar (Cui ve ark., 2020). Tümör büyümesinin tüm aşamalarında artan serum CRP seviyeleri, kötü bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Amano ve ark., 2016; Suh ve Ahn, 2007). Çalışmalarda CRP ile akciğer, kolorektum ve endometrium kanseri riski ilişkilendirilmiştir (Heikkila ve ark., 2009; Poole ve ark., 2013). CRP düzeylerinin kanser riski ile ilişkisini inceleyen iki ileriye dönük kohort çalışmasının her ikisi de dolaşımdaki yüksek CRP düzeyleri ile kanser riski arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir (Allin ve ark., 2009; Heikkila ve ark., 2011). Başka bir çalışmada CRP değeri, yumurtalık kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (Li ve ark., 2017). Juan ve arkadaşlarının 672 hastada yaptığı bir çalışmada, tanı amaçlı serum CRP konsantrasyonlarını analiz etmiş; CRP'nin klinik tanımlama ve kanseri kolayca ayırt etmek için etkili bir parametre olduğunu saptamışlardır (Juan ve ark., 2012). Yapılan bir meta-analizde, yüksek CRP düzeylerinin artan meme kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Guo ve ark., 2013). Başka bir meta-analize ise, toplam 4.706 kolorektal kanser vakasını içeren CRP ile ilgili 18 çalışma dahil edilmiş olup, tanı öncesi dolaşımdaki CRP'nin artmış kolorektal kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Zhou ve ark., 2014). Bu çalışmaların aksine prognostik ve sağkalım ilişkisi ile ilgili olumsuz sonuçlar da mevcuttur (Markt ve ark., 2014; Katsurahara ve ark., 2018; Nisa ve ark., 2016).

2.2.2. Albümin

Albümin, serum proteinlerinin yaklaşık % 60'ını oluşturur ve ayrıca interstisyel boşlukta ve vücut sıvılarında bulunur. Kanın kolloid ozmotik basıncını korumanın yanı sıra bağlanma ve taşıma, serbest radikalleri temizleme ve nöronal hücreleri spontan apoptoza karşı korumadan sorumludur (Seebacher ve ark., 2013; Deme ve Telekes, 2018). Karaciğerde sentezlenir ve her gün yaklaşık 13-14 gram (g) albümin dolaşıma girer (Hoogenboezem ve Duvall, 2018).

Hipoalbüminemi, albümin serum düzeylerinin 35 g/L'den (gram/litre) düşük olmasıyla tanımlanır, genellikle <25 g/L seviyelerinde klinik olarak anlamlı hale gelir (Gatta ve ark., 2012; Liu ve ark., 2018). Albümin düzeylerindeki azalma, bir yandan kilo kaybı, diğer yandan yüksek sitokin üretimi ile açıklanabilir (Deme ve Telekes, 2018). Yaşlı hastalarda, özellikle hastanede yatan hastalarda, malnütrisyon ve kronik hastalık durumlarında düşük serum albümin seviyeleri gözlenir (Moujaess ve ark., 2017). Düşük serum albümin seviyeleri, sistolik kalp yetmezliği, son dönem böbrek hastalığı ve sepsisi olan hastalarda kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (Liu ve ark., 2018). Kanser hastalarında ise hastalığın ileri evrelerinde, yetersiz beslenme ve inflamasyon, albümin sentezini baskılar (Gupta ve Lis, 2010). Hipoalbümineminin ve çeşitli kanser türlerinin prognozu ile yakından ilişkili olduğu yönünde birçok çalışma mevcuttur (Lai ve ark., 2011; Tanrıverdi ve ark., 2015; Al-Shaiba ve ark., 2004; Akirov ve ark., 2017; Brown ve ark., 2007; Parker ve ark., 1994; Komroçji ve ark., 2012; Ouyang ve ark., 2018)

Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hepatoselüler karsinomlu hastalarda hipoalbüminemi düşük genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (Chan ve ark., 2015). Ayrıca düşük serum albümininin, primeri bilinmeyen kanser hastalarında prognoz için bağımsız bir gösterge olduğu da gösterilmiştir (Seve ve ark., 2006).

2.2.3. Laktat Dehidrogenaz

Laktat dehidrogenaz, anaerobik metabolizmada önemli bir basamak olan piruvattan laktat oluşumunu reversibl olarak katalize eden önemli bir enzimdir (Zhang ve ark., 2019; Miao ve ark., 2013). LDH, normal aktiviteler ve yeterli oksijen kaynağı durumunda, genellikle glikozu tamamen CO₂ ve H₂'ye indirgeyen, sağlıklı hücrelere zarar vermeden tümör hücrelerinin aerobik glikoliz bloğuna yol açabilen ana metabolik

enzim gibi görünmektedir (Granchi ve ark., 2010). Referans değerler, hastanın yaşı, cinsiyeti, test yöntemi gibi birçok faktöre bağlıdır ve sayısal test sonuçları farklı laboratuvarlarda farklı anlamlara gelebilir. Normal serum değer aralığı 105-333 IU/L'dir (Uluslararası Ünite/Litre). Serumda LDH aktivitesinin artması, hücre içi dolaşıma salınmasına neden olan ve akut hastalıklarla ilişkili olan büyük hücre ölümünün bir sonucudur (Di Stefano ve ark., 2016).

Neoplastik büyümenin neden olduğu doku tahribatının bir sonucu olarak neoplastik hastalıklar sırasında serum LDH düzeylerinin arttığı bilinmektedir (Miao ve ark., 2013; Granchi ve ark., 2010; Di Stefano ve ark., 2016). Yüksek serum LDH, çoklu hematolojik ve solid organ neoplazmalar için negatif bir prognostik biyobelirteçtir (Ding ve ark., 2017; Wulaningsih ve ark., 2015). Yüksek serum LDH, Hodgkin ve Hodgkin olmayan lenfomalar veya multipl miyelom gibi hematopoietik maligniteleri olan hastalarda sağkalım ile negatif bir korelasyonu vardır (Garcia ve ark., 1993; Ferraris ve ark., 1979; Bouafia ve ark., 2004; Gkotzamanidou ve ark., 2011). Colgan ve ark. yaptığı çalışmada primer tümörlerin cerrahi olarak çıkarılmasının, cerrahiden sonraki 1 hafta içinde serum LDH seviyelerinde hızlı bir düşüşe yol açtığını ve karaciğer yetmezliği veya tümör metastazı nedeniyle karaciğer hücre nekrozunun LDH seviyesini yükseltebileceğini sonucuna vardı (Colgan ve ark., 2007).

LDH, beş farklı kombinasyon halinde toplanabilen LDHA ve LDHB olmak üzere iki farklı alt birimden oluşan bir tetramerdir (Doherty ve Cleveland, 2013). LDHA'nın ise ekspresyonunun susturulmasının apoptotik yolları aktive ettiği ve hücre büyümesini inhibe ettiği öne sürülmüştür (Yao ve ark., 2013). Ayrıca, yüksek LDH-A metastatik potansiyel ile ilişkisi araştırılmıştır. İlerlemiş küçük hücreli akciğer kanserli (KHAK) hastaların retrospektif bir analizinde, yükselmiş serum LDH, daha yüksek karaciğer ve kemik metastaz insidansı ile korele olarak bulunmuştur (Hermes ve ark., 2010). Küçük hücre dışı akciğer kanserinde de (KHDAK) çalışmalar aynı yönde olup yüksek LDH seviyesinin, genel sağ kalıma negatif etkisinin olduğu yönündedir (Zhang ve ark., 2019; Deng ve ark., 2018; Lee ve ark., 2016; Brown ve ark., 2012).

2.3. Kanser Hastalarında Enflamasyon ve Ağrı İlişkisi

Kanser ağrısı, dünya çapında 17 milyon insanı etkiler, doğrudan veya dolaylı olarak farklı araçlardan kaynaklanabilir ve sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu çoğu araştırmada gösterilmiştir (Vendrell ve ark., 2015; Laird ve ark., 2013; Boland ve ark. 2020). Bununla birlikte, kanserde semptomlar ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişki hakkında çok az şey bilinmektedir, bunun nedenin kanserde bu değerlerin değerlendirilmesindeki zorluklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Laird ve ark., 2013). Spesifik olarak kanser ağrısı ile ilişkili biyobelirteç profillerinin oluşturulması, hastalığa özel analjezik ajanların uygulanması konusunda bilgi verebilir (Vendrell ve ark., 2015).

Kanser ilerledikçe hastalar daha fazla ağrı yaşama eğilimindedir ve bu, semptom yükündeki artıştan kaynaklanabileceği gibi, sistemik inflamasyon gibi diğer mekanizmalardan da kaynaklanabilir. Sistemik inflamasyon belirli tümör tiplerine zemin oluşturabileceği gibi, sistemik inflamasyon da kanserin bir sonucu olabilir (Laird ve ark., 2011; Devon ve ark., 2014).

İnflamatuar hücrelerin aktivasyonu klasik olarak ağrı, sıcaklık, kızarıklık, şişme ve fonksiyon kaybı ile ilişkilidir. Doku hasarını veya iltihaplanmayı takiben, sitokinler ve kemokinler de dahil olmak üzere inflamatuvar moleküllerin, duyu sinirlerinin periferiklerini duyarlılaştırdığı, böylece ağrı aktivasyon eşiklerini düşürdüğü ileri sürülmektedir (Reyes-Gibby ve ark., 2009).

Kanser ağrısına farklı araçlar neden olabilir, bunlar; nötrofiller, T hücreleri, makrofajlar, TNF- α , Dönüştürücü Büyüme Faktörü (TGF), IL-1, IL-6, Epidermal Büyüme Faktörü (EGF) ve Plataletten Türeyen Büyüme Faktörüdür (PDGF). Bu araçlar, birincil efferent nöronlarda doğrudan veya dolaylı olarak hareket ederek ağrıya neden olur (Reyes-Gibby ve ark., 2007; Zhang ve An, 2007; Vendrell ve ark., 2015). Bahsedilen IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi belirli proinflamatuvar sitokinlerin patolojik ağrı sürecinde yer aldığına dair kanıtlar vardır (Zhang ve An, 2007).

Pro ve anti-inflamatuar sitokinler gibi biyolojik faktörler, tümör büyümesine yanıt olarak bağışıklık hücreleri tarafından salınır ve bu aynı faktörlerin çoğunun ağrı modülatörleri

olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (Starkweather ve ark., 2013). Özellikle proinflamatuvar sitokinler, periferik sinirleri doğrudan hassaslaştırabilir ve böylece ağrı iletim eşikini düşürerek, periferik duyarlılaşmaya yol açar (Reyes-Gibby ve ark., 2007; Oliveira ve ark., 2011; Starkweather ve ark., 2013). Bir kanser hastasında sitokin seviyeleri hastalığın evresine, tümör alt tipine, kemoterapiye ve diğer tedavilere göre değişebilir (Vendrell ve ark., 2015).

İnflamatuvar ağrının gelişimine katıldığı açıklanan ilk sitokinler, IL-1 β , TNF- α ve IL-6'dır (Zhang ve An, 2007). IL-6, nöropatik ağrıda önemli bir role sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Ramer ve ark., 1998; Uçeyler ve ark., 2006; Reyes-Gibby ve ark., 2008). Ayrıca, IL-6'da polimorfizmlerin bulunduğu kanser hastalarında ağrı şiddetinin arttığı gösterilmiştir (Reyes-Gibby ve ark., 2008). IL-4, kronik yaygın ağrının varlığı ile koreledir (Uçeyler ve ark., 2006). IL-8, IL-1b ve TNF-a sistemik inflamasyonda rol oynayan diğer sitokinlerdir (Zhang ve An, 2007). Bir çalışmada IL-6'nın bulunmadığı hayvan modellerinde (IL-6 duyarsızlaştırılmış fareler), fizyolojik ağrı mekanizmaları etkilenerek ağrı tepkisinin azalmasına neden olduğu saptanmıştır (Ramer ve ark., 1998). Starkweather ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken evre meme kanseri olan 32 hastadan alınan serum örneklerinde 17 farklı inflamatuvar sitokini analiz edilmiştir ve ağrı düzeyi yüksek olan hastalarda CRP, IL-13, IL-7, ağrı etkileşimi, depresyon ve uyku bozuklukları düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Starkweather ve ark., 2013). Laird ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, gastrointestinal, akciğer ve pankreas kanseri olan hastalardan alınan örnekleri incelemiş ve CRP'nin ağrı ile pozitif korele olduğunu bildirilmiştir (Laird ve ark., 2011).

LDH ile ilgili yapılan bir çalışmada, yükselmiş serum LDH düzeylerinin, kansere bağlı ağrı yoğunluğunun değerlendirilmesi için ek bir prognostik faktör olabileceğini göstermiştir (Bilir ve ark., 2016).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2014- Ağustos 2020 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Onkoloji Kliniğine yatışı yapılan 7000 solid organ malignitesi olan hastanın 13 000 yatışı tarandı. Özellikle ağrı palyasyonu nedeni ile hastaneye yatışı yapılan, klinik hemşireleri tarafından VAS skorlaması hasta gözleminde bulunan ve tam kan sayımı, LDH, albümin ve CRP tetkikleri yatış anında çalışılmış ve sistemde mevcut olan 223 erişkin hastanın 400 yatışı çalışmaya dahil edildi.

Vakaların demografik verileri, komorbiditeleri, tanı, hastalık evresi, organ metastaz durumu, palyatif kemoterapi veya radyoterapi alma durumları, son bir ay içinde ameliyat geçirmiş olma durumu, kullandığı ek ilaçlar, ağrının tümör ile ilişkisi, tümör ilişkili olmayan ağrının nedeni, DSÖ'ye göre belirlenen analjezik tedavi basamağı, VAS skoru, tedavide kullanılan analjezik türü, fentanil kullanımı varsa dozu, CRP, LDH, albümin ve tam kan sayımı parametreleri kaydedildi.

Ağrı VAS skoru aracılığı ile değerlendirildi. Çalışmamızın birincil amacı olan inflamatuvar parametreler ve ağrı korelasyonunun değerlendirilebilmesi için CRP düzeyleri ve VAS skorları ilişkisi değerlendirildi. Bunun dışında vakaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar, metastaz durumu, albümin düzeyleri, LDH düzeyleri ve fentanil dozunun VAS skoru ile ilişkisine bakıldı. Ayrıca antibiyotik kullanımı olmayan hastalar belirlenip bunlar örneklemden çıkarıldıktan sonra VAS skoru ile CRP arasındaki ilişki tekrar değerlendirildi.

3.1. Veri Analizi

Veriler IBM SPSS Statistics 18[®] Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerleriyle sunulmuştur. Parametrik test varsayımları sağlanmadığı için bağımsız iki gruba olan sürekli değişkenlerin analizinde Mann Whitney U testi, bağımsız ikiden fazla gruba olan sürekli değişkenlerin analizinde ise

Kruskal Wallis ve post hoc pairwise comparisons testleri yapılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan vaka yatışlarının 149'u (% 37.3) kadın, 251'i (% 62.7) erkekti ve yaş ortalamaları 59.11 ± 12.06 yılı (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Demografik özellikler.

Değişken (n:400)	
Cinsiyet, Kadın n (%)	149 (37.3)
Cinsiyet, Erkek n (%)	251 (62.7)
Yaş Ort.±sd	59.11 ± 12.06

Tablo 5.2’de katılımcıların primer tanıları sıklık sıralarına göre sunulmuştur. Primer tanılarına göre en sık akciğer, pankreas, meme ve kolon kanseri izlendi.

Tablo 5.2. Primer tanılarına göre sıralama.

Primer tanı (n:400)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Akciğer	132	33.0
Pankreas	57	14.3
Meme	35	8.8
Kolon	34	8.5
Mide	29	7.3
Nazofarenks	18	4.5
Prostat	14	3.5
Mesane	14	3.5
Rektum	12	3.0
Hepatosellüler	10	2.5
Over	9	2.3
Osteosarkom	6	1.5
Deri malign melanom	5	1.3
Safra kesesi	4	1.0
Endometrium	4	1.0
Dil	3	0.8
Renal	3	0.8
Yumuşak doku sarkomu	3	0.8
Özofagus	2	0.5
Dudak	2	0,5
Kaposi sarkomu	1	0.3
Endokrin bez	1	0.3
Tiroid	1	0.3
Safra yolları	1	0.3

Az görülen primer tanılar genel başlıklar altında birleştirildikten sonra primer tanı grupları oluşturulmuştur ve bu gruplamaya göre 132 kişide akciğer kanseri, 77 kişide sindirim sistemi, 72 kişide hepatobilier sistem, 44 kişide genitoüriner sistem, 35 kişide meme, 23 kişide baş boyun, 17 kişide sarkomlar, deri ve endokrin sistem maligniteleri olduğu tespit edilmiştir (Tablo 5.3) (Şekil 5.1).

Tablo 5.3. Primer tanı grupları.

Primer tanı grupları (n:400)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Akciğer	132	33.0
Sindirim sistemi	77	19.3
Hepatobilier sistem	72	18.0
Genitoüriner sistem	44	11.0
Meme	35	8.8
Baş boyun	23	5.8
Sarkomlar / Deri / Endokrin	17	4.3

Şekil 5.1. Primer tanı grupları.



Hastaların büyük çoğunluğu (% 94.0) evre 4'te yer almaktadır.

Toplam 204 hastanın (% 51.0) komorbiditesi bulunmakta, 196 hastanın (% 49.0) komorbiditesi bulunmamaktadır. En çok görülen komorbid hastalıklar DM- HT, DM, HT, HT- kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), KOAH şeklinde sıralanmaktadır. Görülen tüm komorbid hastalıklar sıklık sırasına göre tablo 5.4'te gösterilmiştir.

Tablo 5.4. Komorbid özellikler.

Komorbidite (n:400)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Komorbidite		
Yok	196	49.0
Var	204	51.0
Komorbid hastalıklar (n:400)		
DM-HT	49	12.3
DM	30	7.5
HT	24	6.0
HT-KOA	22	5.5
KOA	15	3.8
KA	14	3.5
KOA-HT-DM	11	2.8
KA-HT-DM	10	2.5
KA-HT	9	2.3
DM-KA-KBY-HT	4	1.0
DM-KOA	4	1.0
KOA-HT-KA	3	0.8
HT-KBY	3	0.8
KA-HT-KBY	3	0.8
KA-HT-RA	2	0.5
DM-KA	1	0.3

Ek ilaç kullanmakta olan vaka sayısı 341 (% 85.3) idi. Bronkodilatör kullanan 134 (% 33.5), antibiyotik kullanan 239 (% 59.8), antikoagülan kullanan 190 (% 47.5), kalsiyum kanal blokörü kullanan 122 (% 30.5) ve anti diyabetik kullanan 66 vaka vardı (% 16.5) (Tablo 5.5).

Tablo 5.5. Ek ilaçlar.

Ek ilaçlar (n:400)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Ek ilaç kullanımı		
Yok	59	14.8
Var	341	85.3
Kullanılan ek ilaçlar		
Bronkodilatör	134	33.5
Antibiyotik	239	59.8
Antikoagülan	190	47.5
Kalsiyum kanal blokörü	122	30.5
Anti diyabetik	66	16.5

Vakaların 24'ünde (% 6.0) uzak metastaz bulunmamakta, 69'unda (% 17.3) tek organ metastazı, 307'sinde (% 76.8) ise çoklu organ metastazı bulunmaktaydı. En çok metastaz görülen 5 organ, kemik, akciğer, karaciğer, baş boyun ve böbrektir. Metastaz görülen tüm organlar ve görülme sıklıkları tablo 5.6'da sunuldu.

Tablo 5.6. Metastaz durumu.

Metastaz (n:400)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Metastaz varlığı		
Yok	24	6.0
Var, tek organ	69	17.3
Var, çoklu organ	307	76.8
Metastaz görülen organlar		
Kemik	247	61.8
Karaciğer	171	42.8
Akciğer	173	43.3
Beyin	65	16.3
Submandibular	22	5.5
Kolon	16	4.0
Pankreas	4	1.0
Safra kesesi	7	1.8
Periton	87	21.8
Baş boyun	108	27.0
Over	2	0.5
Renal	91	22.8

Hastaların büyük çoğunluğunun (% 98.8) ağrısı tümör ile ilişkilidir. 39 hastada (% 9.8) tümör ile ilişkili olmayan ağrı nedeni tespit edildi. Bu hastaların ağrı nedenleri arasında port katater takılması, drenaj uygulaması ve diğer katater uygulamaları vardı.

Analjezik basamağı DSÖ basamak tedavisi adımlarına göre birinci basamakta olan 18 hasta (% 4.5), ikinci basamakta olan 127 hasta (% 31.8), üçüncü basamakta olan 255 hasta (% 63.8) bulunmaktadır. Vakaların % 85.0'i nonopioid, % 91.0'i zayıf opioid, % 64.3'ü güçlü opioid, % 54.5'i fentanil ve % 5.0'i adjuvan analjezik kullanmaktaydı. Fentanil kullanan 218 vakada ortalama fentanil dozu 59.86 ± 40.72 mikrogram (mcg) olarak hesaplandı (Tablo 5.7).

Tablo 5.7. Analjezik özellikleri.

Analjezik özellikleri (n:400)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Analjezik basamağı		
1	18	4.5
2	127	31.8
3	255	63.8
Nonopioid kullanımı		
Hayır	60	15.0
Evet	340	85.0
Zayıf opioid kullanımı		
Hayır	36	9.0
Evet	364	91.0
Güçlü opioid kullanımı		
Hayır	143	35.8
Evet	257	64.3
Fentanil kullanımı		
Hayır	182	45.5
Evet	218	54.5
Fentanil dozu (mcg) Ort±sd (min-max) (n:218)	59.86 ± 40.72	12-300
Adjuvan analjezik kullanımı		
Hayır	380	95.0
Evet	20	5.0

Tablo 5.8’de hastaların laboratuvar değerleri gösterildi. Yapılan analizler sonucunda ortalanca CRP değeri 8.71 mg/dL, LDH değeri 276.00 U/I, albümin değeri 3.30 g/dL, Hb değeri 10.10 g/dL, Wbc değeri 8.13 10³/uL, Plt değeri 252.5 10³/uL, Neu değeri 6.12 10³/uL olarak hesaplanmıştır.

Tablo 5.8. Laboratuvar değerleri.

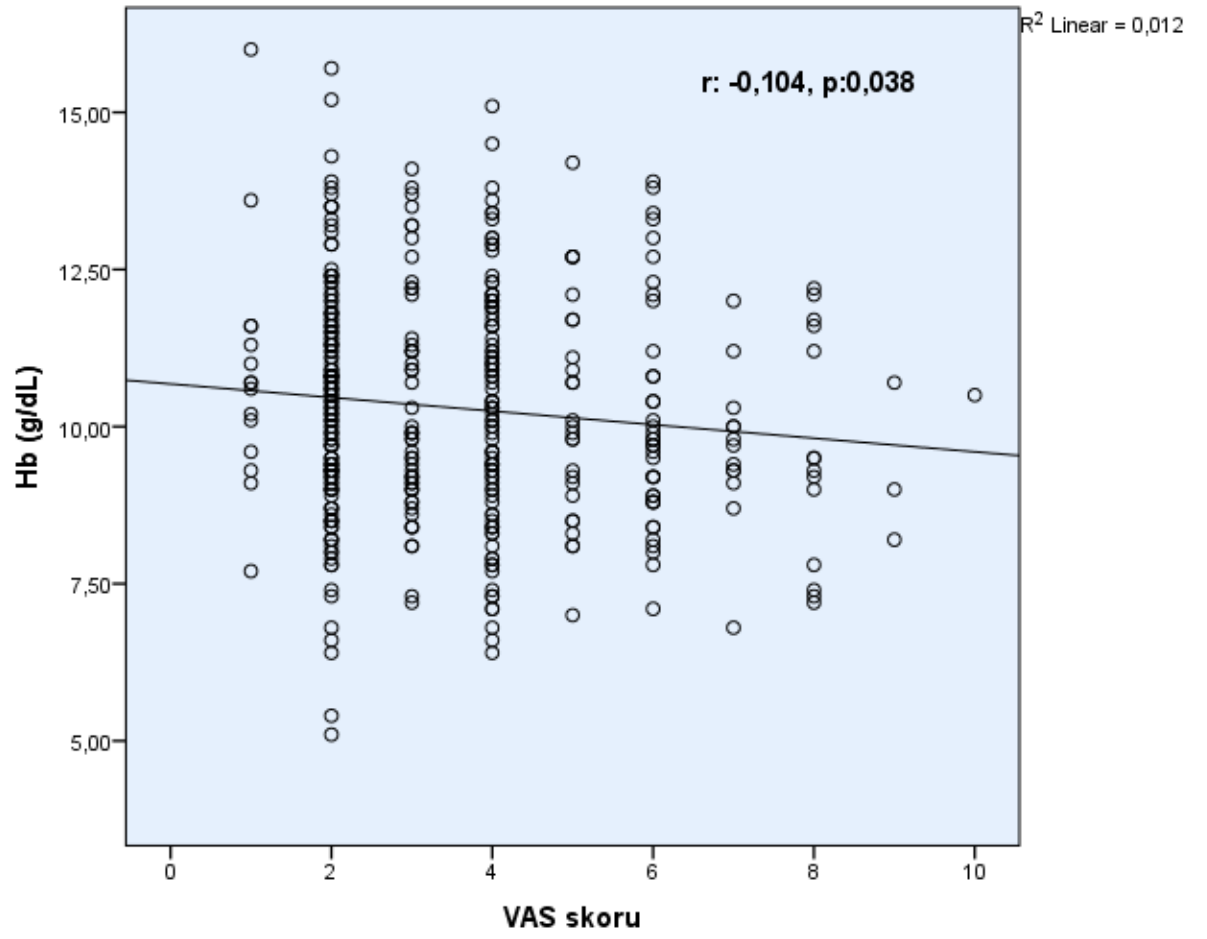
Değişkenler (n:400)	Ortalama	SD	Ortanca	Min	Maks
CRP (mg/dL)	10.10	7.26	8.71	0.01	33.86
LDH (U/I)	420.00	513.12	276.00	105.00	6736.00
Albümin (g/dL)	3.28	0.56	3.30	1.67	4.70
Hb (g/dL)	10.29	1.82	10.10	5.10	16.00
Wbc (10 ³ /uL)	9.47	7.11	8.13	0.33	60.39
Plt (10 ³ /uL)	269.36	142.67	252.50	3.00	984.00
Neu (10 ³ /uL)	7.54	6.64	6.12	0.06	56.09

Hastaların VAS skorları 1 puan olan 15, 2 puan olan 142, 3 puan olan 52, 4 puan olan 96, 5 puan olan 26, 6 puan olan 38, 7 puan olan 13, 8 puan olan 14, 9 puan olan 3 ve 10 puan olan 1 vaka vardı. Ortalama VAS skoru 3.59±1.81, en dūřük VAS skoru 1, en yüksek VAS skoru 10 olarak hesaplandı.

Vakaların VAS skorunun yaş, fentanil dozu ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Yapılan analizler sonucunda VAS skoru ile yaş arasında ters yönde çok zayıf bir ilişki ($r:-0.189$; $p<0.001$), fentanil dozu arasında aynı yönde zayıf bir ilişki ($r:0.375$; $p<0.001$), Hb değeri ile ters yönde çok zayıf bir ilişki ($r:-0.104$; $p:0.038$) olduğu tespit edildi (Tablo 5.9.). VAS skoru ile Hb değeri arasındaki korelasyon şekil ile gösterildi (Şekil 5.2).

Tablo 5.9. Yaş, fentanil dozu ve laboratuvar değerleri ile VAS skoru korelasyon analizi.

Değişkenler	VAS ile Spearman korelasyon testi	
	r	P
Yaş	-0.189	<0.001
Fentanil dozu	0.375	<0.001
Crp (mg/dL)	0.057	0.257
LDH (U/I)	0.076	0.131
Albümin (g/dL)	0.059	0.239
Hb (g/dL)	-0.104	0.038
Wbc ($10^3/uL$)	-0.019	0.701
Plt ($10^3/uL$)	-0.079	0.114
Neu ($10^3/uL$)	-0.009	0.854

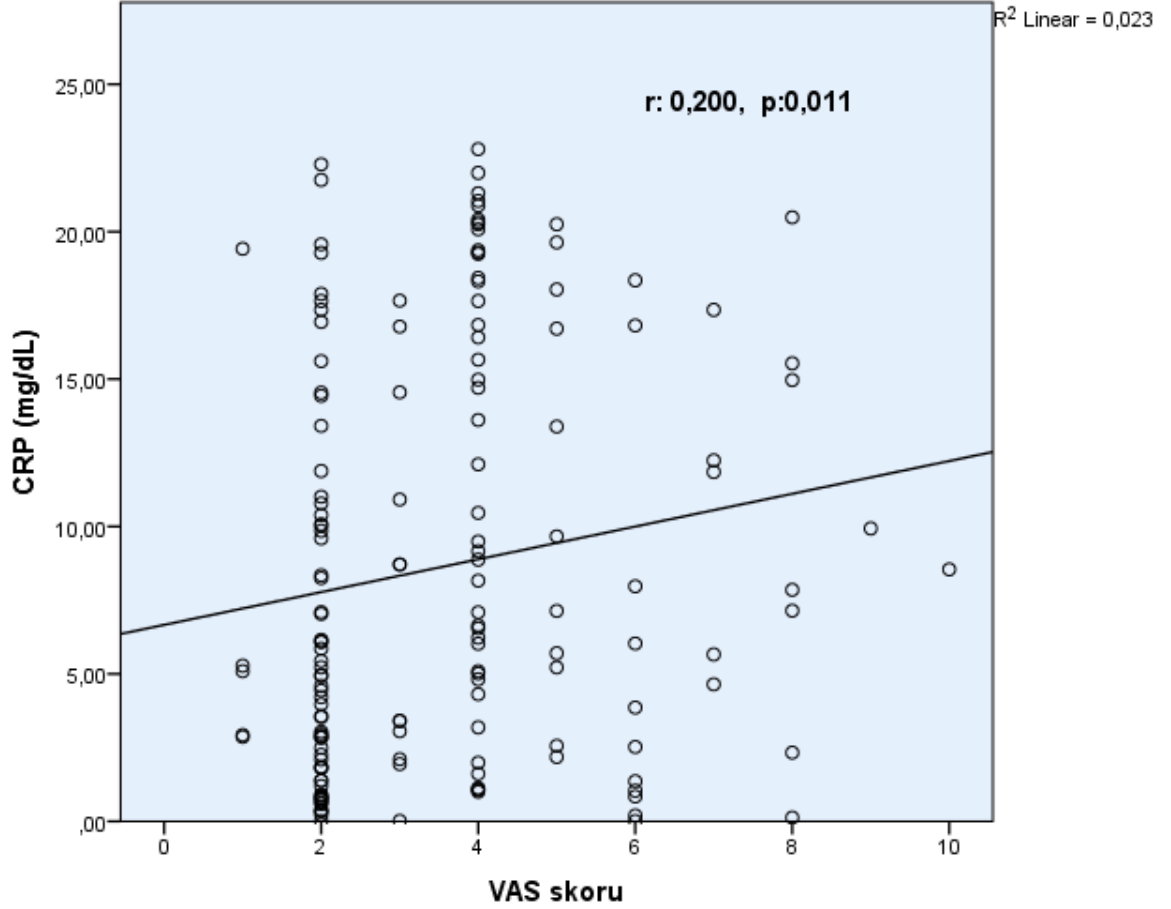


Şekil 5.2. VAS skoru ile Hb korelasyon analizi.

Antibiyotik kullanımı olmayan 161 hastanın VAS skoru ile CRP arasında aynı yönde zayıf bir ilişki ($r:0.200$; $p=0.011$) tespit edildi. Antibiyotik kullanımı olmayan hastalarda VAS skoru ile LDH ve albümin arasında ise anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 5.10) (Şekil 5.3).

Tablo 5.10. Antibiyotik kullanımı olmayan hastalarda laboratuvar değerleri ile VAS skoru korelasyon analizi.

Değişkenler	VAS ile Spearman korelasyon testi	
	r	P
Crp (mg/dL)	0.200	0.011
LDH (U/I)	0.150	0.060
Albümin (g/dL)	0.036	0.647



Şekil 5.3. Antibiyotik kullanımı olmayan hastalarda VAS skoru ile Crp korelasyon analizi.

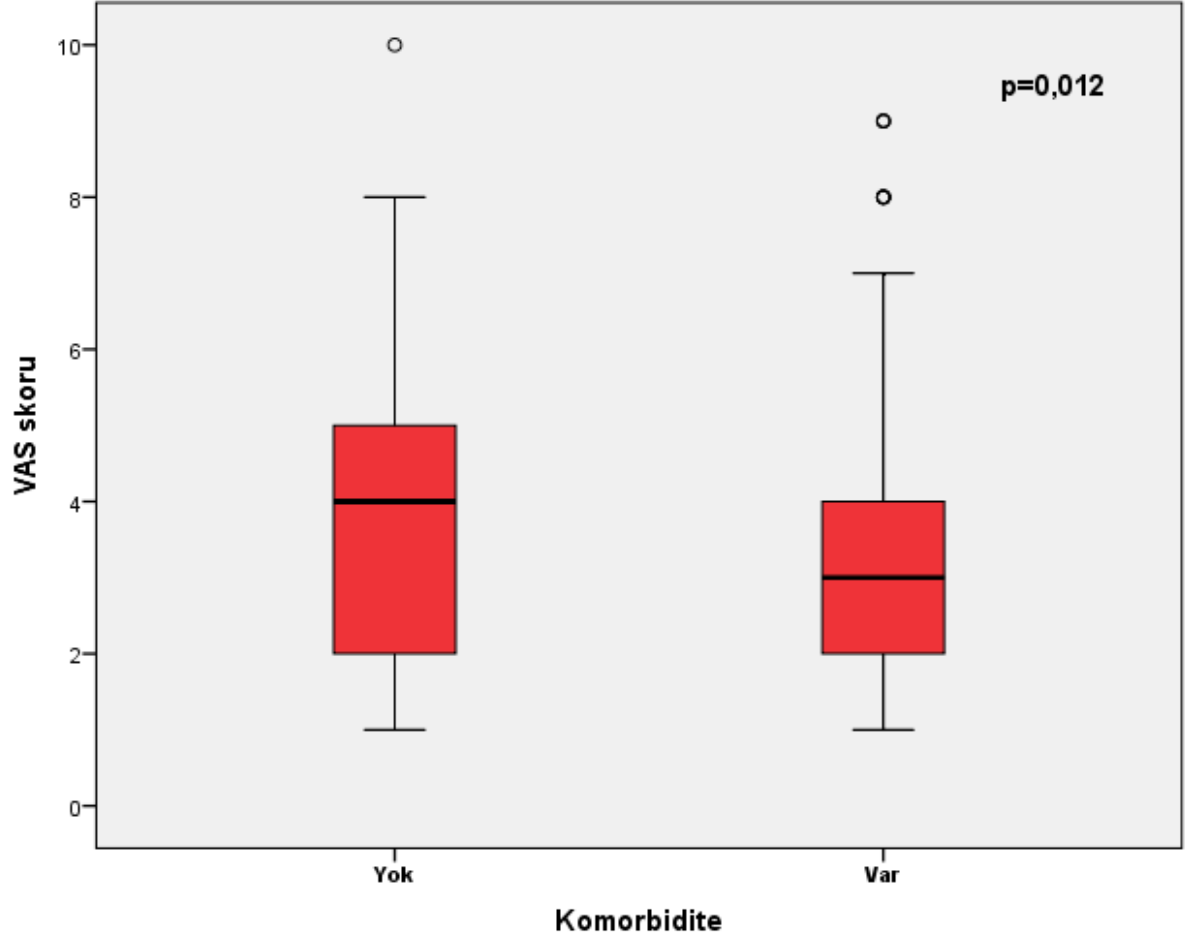
Demografik özelliklere göre VAS skorları analiz edilmiştir (Tablo 5.11). Kadınların VAS skoru ortalaması 3.35 ± 1.55 , erkeklerin VAS skoru ortalaması 3.74 ± 1.94 'tü ve cinsiyet açısından VAS skorları benzer bulundu ($p > 0.05$). Komorbiditesi olan hastaların VAS skorları (3.37 ± 1.72) olmayan hastaların VAS skorlarından (3.83 ± 1.88) anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p = 0.012$) (Şekil 5.4).

Tablo 5.11. Demografik özelliklere göre VAS skoru değerlendirilmesi.

Değişkenler	Ort±sd	Ortanca	Min-Maks	P
Cinsiyet^a				
Kadın	3.35±1.55	3	1-8	0.137
Erkek	3.74±1.94	3	1-10	
Komorbidite^a				
Yok	3.83±1.88	4	1-10	0.012
Var	3.37±1.72	3	1-9	
Evre^b				
1	2.67±1.15	2	2-4	0.510
2	3.27±2.00	2	2-7	
3	3.00±1.05	3	2-5	
4	3.63±1.83	3	1-10	
Ek ilaç kullanımı^a				
Yok	3.93±2.02	4	2-10	0.194
Var	3.53±1.77	3	1-9	

^a, Mann Whitney U testi

^b, Kruskal Wallis testi



Şekil 5.4. Kombidite durumuna göre VAS skoru değerlendirmesi.

Primer tanı gruplarına göre VAS skor analizi yapıldı ve en yüksek VAS skorunun 4.24 ± 1.92 ortalama ile baş boyun, en düşük VAS skorunun ise 3.26 ± 1.63 ortalama ile sarkomlar, deri ve endokrin tümörlerde olduğu tespit edildi. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 5.12).

Tablo 5.12. Primer tanı gruplarına göre VAS skoru değerlendirmesi.

Primer tanı grupları	Ort±sd	Ortanca	Min-Maks	P
Akciğer	3.47 ± 1.80	3	1-10	0.309
Sindirim sistemi	3.57 ± 1.92	3	1-9	
Hepatobilier sistem	3.52 ± 1.80	3	1-7	
Genitoüriner sistem	3.94 ± 1.89	4	1-9	
Meme	3.48 ± 1.63	3.5	1-7	
Baş boyun	4.24 ± 1.92	5	1-7	
Sarkomlar / Deri / Endokrin	3.26 ± 1.63	3	1-8	

Kruskal Wallis testi

Metastazı olmayan hastalarda VAS skoru ortalama 3.21 ± 1.66 ile metastazı olan hastalara göre daha düşüktü. Tek organ metastazı olan hastalarda da çoklu organ metastazı olan hastalara göre daha düşüktü ancak bu farklar da istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo 5.13).

Tablo 5.13. Metastaz durumuna göre VAS skoru değerlendirmesi.

Değişkenler	Ort±sd	Ortanca	Min-Maks	p
Metastaz durumu				
Yok	3.21 ± 1.66	2	2-7	0.498
Var, tek organ	3.49 ± 1.52	3	1-8	
Var, çoklu organ	3.64 ± 1.88	3	1-10	

Kruskal Wallis testi

Organlardaki metastaz varlığına göre VAS skorlarının analizi yapıldı ve analiz sonuçları tablo 5.14’de sunuldu. Over metastazı olan yalnızca 2 kişi olduğu için analiz yapılamadı. Organlardaki metastaz varlığına göre hesaplanan VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 5.14. Organlardaki metastaz varlığına göre VAS skorları değerlendirmesi.

Organlar	Metastaz yok (VAS)		Metastaz var (VAS)		P
	Ort±sd	Ort (min-maks)	Ort±sd	Ort (min-maks)	
Kemik	3.44±1.68	3 (1-8)	3.69±1.89	3 (1-10)	0.311
Karaciğer	3.49±1.82	3 (1-10)	3.73±1.80	4 (1-9)	0.108
Akciğer	3.50±1.75	3 (1-10)	3.72±1.89	4 (1-9)	0.276
Beyin	3.60±1.80	3 (1-9)	3.55±1.88	3 (1-10)	0.770
Submandibular	3.55±1.80	3 (1-10)	4.32±1.98	4 (2-8)	0.061
Kolon	3.56±1.80	3 (1-10)	4.38±1.96	4 (2-8)	0.075
Pankreas	3.59±1.82	3 (1-10)	4.25±1.70	4,5 (2-6)	0.344
Safra kesesi	3.59±1.82	3 (1-10)	3.57±1.13	4 (2-5)	0.688
Periton	3.50±1.70	3 (1-10)	3.93±2.15	4 (1-9)	0.188
Baş boyun	3.57±1.74	3 (1-10)	3.65±2.01	3 (1-9)	0.875
Over	3.59±1.82	3 (1-10)	-	-	0.470
Renal	3.66±1.79	4 (1-9)	3.35±1.87	3 (1-10)	0.066

Mann Whitney U testi

Tablo 5.15’de analjezik özelliklerine göre VAS skor analiz sonuçları sunuldu. Yapılan analizler sonucunda fentanil kullanımı dışındaki tüm analjeziklerde bu analjezikleri kullanan ve kullanmayan kişilerde VAS skorları anlamlı farklılık göstermiştir (Şekil 5.5).

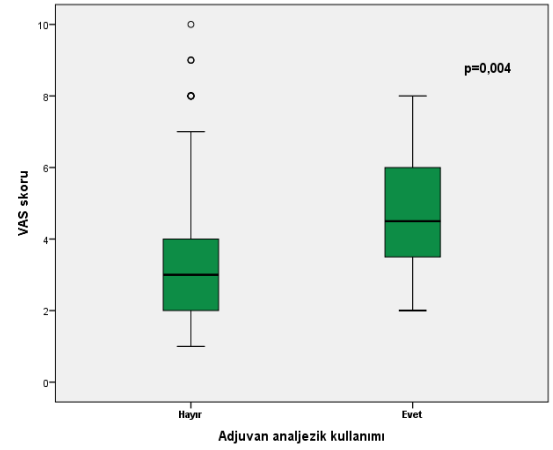
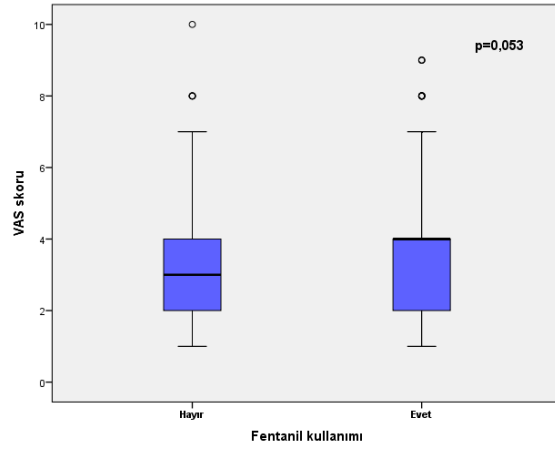
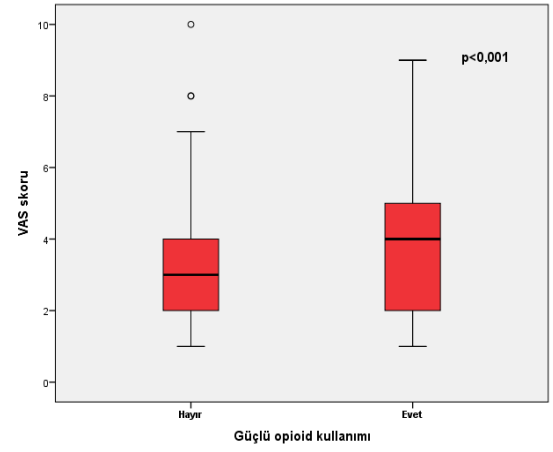
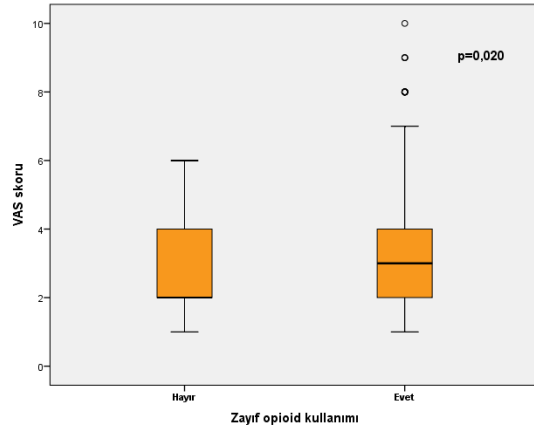
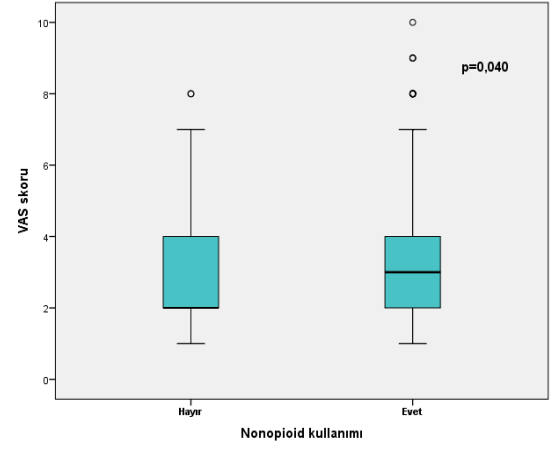
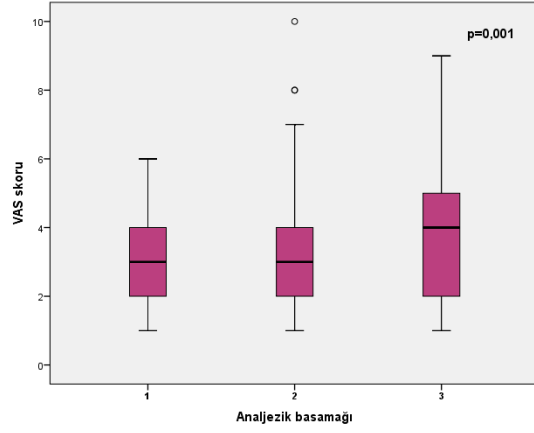
Analjezik basamaklarına göre VAS skoru istatistiksel olarak farklı bulundu, yapılan ileri analizlerde farkı yaratan grupların 2. ve 3. basamaklar olduğu tespit edildi. 2. basamak hastalarda VAS skoru ortalama 3.17 ± 1.67 ile 3. basamak hastalara göre (ortalama 3.83 ± 1.86) anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.001$). Nonopioid kullanmayan hastalarda VAS skoru ortalama 3.22 ± 1.80 , kullananlarda ortalama 3.66 ± 1.81 olarak hesaplandı ve aradaki fark anlamlı bulundu ($p = 0.040$). Zayıf opioid kullanmayan hastalarda VAS skoru ortalama 2.94 ± 1.49 , kullananlarda ortalama 3.66 ± 1.83 olarak hesaplandı ve aradaki fark anlamlı bulundu ($p = 0.020$). Güçlü opioid kullanmayan hastalarda VAS skoru ortalama 3.18 ± 1.65 , kullananlarda ortalama 3.82 ± 1.86 olarak hesaplandı ve aradaki fark anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Adjuvan analjezik kullanmayan hastalarda VAS skoru ortalama 3.53 ± 1.78 , kullananlarda ortalama 4.85 ± 2.05 olarak hesaplandı ve aradaki fark anlamlı bulundu ($p = 0.004$).

Tablo 5.15. Analjezik özelliklerine göre VAS skoru değerlendirmesi.

Değişkenler	Ort±sd	Ortanca	Min-Maks	P
Analjezik basamağı^a				
1	3.17±1.54	3	1-6	0.001
2	3.17±1.67	3	1-10	
3	3.83±1.86	4	1-9	
Nonopioid kullanımı^b				
Hayır	3.22±1.80	2	1-8	0.040
Evet	3.66±1.81	3	1-10	
Zayıf opioid kullanımı^b				
Hayır	2.94±1.49	2	1-6	0.020
Evet	3.66±1.83	3	1-10	
Güçlü opioid kullanımı^b				
Hayır	3.18±1.65	3	1-10	<0.001
Evet	3.82±1.86	4	1-9	
Fentanil kullanımı^b				
Hayır	3.41±1.75	3	1-10	0.053
Evet	3.75±1.85	4	1-9	
Adjuvan analjezik kullanımı^b				
Hayır	3.53±1.78	3	1-10	0.004
Evet	4.85±2.05	4,5	2-8	

^a, Kruskal Wallis ve post hoc pairwise comparisons testleri yapıldı, 2 ve 3. Basamak arasında anlamlı fark bulundu (p=0.001)

^bMann Whitney U testi



Şekil 5.5. Analjezik özelliklerine göre VAS skoru değerlendirilmesi.

5. TARTIŞMA

Ağrı kanser hastalarında önemli bir morbidite sebebidir. Tanı anından, tedavi süreçlerine ve en son terminal döneme gelene kadar hastaların yaşam kalitesini etkileyen en önemli sorunlardan biridir (Arslan ve ark., 2016; Fallon ve ark., 2018). Tüm malignitelere bakıldığında baş boyun kanserleri % 80'lik oranı ile ağrının en fazla görüldüğü kanser türüdür (Kömürcü, 2004). Kanser hastalığının süreci boyunca ağrı, özellikle terminal dönemdeki hastalarda, hastaların tanı ve küratif tedavi zamanlarına göre daha ciddi ve kontrolü daha zor bir durumdur (Arslan ve ark., 2013).

Ağrının en çok görüldüğü üç kanser türü baş boyun, kemik, serviks kanseri iken (Kömürcü, 2004) çalışmaya aldığımız vakalar için bu sıklık oranları değişmektedir. Çalışmamızda ağrı palyasyonu için yapılan yatışlar analiz edildiğinde birinci sırayı akciğer (% 33), ikinci sırayı pankreas (% 14.3) ve üçüncü sırayı meme (% 8.8) kanseri almaktadır. Şenel ve arkadaşlarının (2016) kanser ağrısı olan 418 hastada yaptıkları retrospektif bir çalışmada, olgularda % 21 oranla birinci sırada gastrointestinal sistem kanserleri, % 19 oranla ikinci sırada akciğer kanseri, % 15 oranla üçüncü sırada genitoüriner sistem kanserleri ve % 12 oranla dördüncü sırada baş-boyun kanserleri ve % 11 oranla beşinci sırada pankreas kanserinin yer aldığını bildirdiler. Uysal ve arkadaşlarının (2015) kanser ağrısı olan ve palyatif kliniğinde yatan 108 hastada yaptıkları çalışmada ise olgularda % 22 oranla birinci sırada gastrointestinal sistem kanserleri, % 19 oranla ikinci sırada hepatobilier / pankreas kanseri, % 16 oranla üçüncü sırada akciğer kanseri ve % 13 oranla dördüncü sırada genitoüriner sistem kanserlerinin yer aldığını bildirdiler. Ülkemizde farklı çalışmalarda en sık ağrıya neden olan kanser türlerinin değişkenlik göstermesinin, farklı kliniklerin hasta portföylerindeki farklılıklardan ve bizim çalışmamızın yatan hastalar ile sınırlı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda, ağrı palyasyonu nedeniyle yatan hastaların neredeyse tamamının (% 94) ileri evre hastalığı olduğu (Evre 4) saptandı. Ancak bu sonuç, çalışmamızın sadece yatan hasta grubu ile sınırlı olması nedeni ile % 94 gibi yüksek bir oranda saptanmıştır. Crombez ve arkadaşlarının (2019) yaptığı bir çalışmada kemoterapi tedavisi sırasında %

55 oranındaki hasta grubunun ağrı yaşadığı bildirildiler. Beuken ve arkadaşlarının (2016) kanserli hastalarda ağrı prevalansının ve ağrı şiddetinin mevcut durumu hakkında yapılan 122 çalışma içeren bir meta-analizde , ileri evre / terminal dönemde ağrı sıklığının % 66.4 olduğunu bildirdiler.

Hastalarımızın metastaz bölgeleri değerlendirildiğinde, % 17.3'ünde tek ve %76.8'inde çoklu organ metastazı saptanmıştır. Metastaz varlığı ağrı için önemli bir risk faktörüdür. Metastazı olan bireylerde tutulum bölgelerinin artması, metastazlara bağlı nörolojik bozukluklar, omurga kırıkları gibi komplikasyonların görülmesi nedeni ile bireylerde yaygın ağrı sendromuna ve ağrı şiddetinin artmasına neden olmaktadır (Kurşun ve ark., 2015). Afşar ve Pınar'ın (2003) kanser ağrısı olan 112 hastada yaptıkları bir çalışmada, metastazı olan (% 47.9) vakaların VAS değerlerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Arıcı ve Kılıç'ın (2019) kanser ağrısı ile kliniğe başvuran 358 hastada yaptıkları bir çalışmada, hastaların % 76'sında metastaz olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda komorbiditesi olan hastaların VAS skorlarının daha düşük olduğu saptandı (p=0.012). Vakalarımızın komorbid hastalıkları arasında ilk üç sırada DM, HT ve KOAH vardı. Diyabetin sadece periferik sinirlere değil, sinir sisteminin tüm bileşenlerine zarar verdiği yaygın olarak kabul edilmektedir (Calcutt, 2020). Telli ve Çaylak'ın (2006) yaptığı bir çalışmada, diyabetik olguların ağrı eşiği ve toleransının sağlıklı olgulardan daha yüksek olduğunu bildirdi. Çalışmaya dahil ettiği olguları periferik nöropatisi olmayan diyabetik olgular (n = 57), periferik nöropatisi olan diyabetik olgular (n = 22) ve sağlıklı olgular (n = 32) şeklinde ayırmış olup; ağrı eşiği ve toleransı en yüksek olan olguların periferik nöropatisi olan diyabetik olgular olduğunu bildirdi. Yapmış olduğumuz çalışmada da en yüksek komorbidite oranının DM olması nedeniyle, ağrı eşiği kriterine bağlı olarak VAS skorunun düşük olabileceğini düşündürdü.

CRP, sistemik inflamasyonun önemli bir belirteçidir. Akut faz proteinlerinden biri olup primer olarak hepatositlerden ve bununla beraber makrofajlar, endotel hücreleri ve lenfositler tarafından sentezlenir. CRP romatoid artrit, bazı kardiyovasküler hastalıklar ve enfeksiyon gibi inflamatuvar durumlarda yükselebileceği gibi travma ve kanserin kendisinden kaynaklı olarak da yükselebilir (Sproston ve Ashworth, 2018). CRP ve

sitokinler gibi tümör kaynaklı araçların neden olduğu inflamasyon, kansere bağlı ağrının potansiyel bir nedeni olabilir. Sitokinlerin ağrıyı etkilediği moleküler mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olsa da çalışmalar, doku hasarı sırasında salınan sitokinlerin nosiseptörlerin aktivitesini değiştirdiğini ve dolayısıyla hiperaljeziye katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (Laird ve ark., 2011).

Çalışmamızdaki tüm hastalar ele alındığında yatış sırasındaki CRP düzeyleri ve VAS skoru arasında ilişki saptanmadı. Ancak CRP yüksekliği bu hastalarda enfeksiyona bağlı olarak da ortaya çıkabileceğinden, enfeksiyon nedeni ile antibiyotik kullanan hastalar dışlanarak bu ilişki tekrar ele alındığında, CRP yüksekliği ve VAS skorlarının korele olduğu, CRP değerinin yüksek olduğu hastalarda VAS skorlarının da daha yüksek saptandığı görüldü ($p=0.011$). Bu sonuç, ağrının altta yatan inflamatuvar sitokin aktivitesi ve kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir. Bu sonuçlar, inflamatuvar sitokinler tarafından yönlendirilen sistemik inflamasyonun ağrı ile ilişkili olduğuna dair diğer çalışmalarla uyumludur (Starkweather ve ark., 2013; Watkins ve Maier, 2000). Starkweather ve arkadaşları (2013) meme kanseri hastaları ile yaptığı çalışmada, kanser tedavisinden önce ağrısı olan kadınlarda, ağrısı olmayan kadınlara göre daha yüksek CRP seviyeleri tespit edildiğini bildirmiştir. Laird ve arkadaşlarının (2011) 449 hastayı ele aldığı bir çalışmada, kanser ağrısı ve CRP değeri arasında pozitif bir korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir. Yine benzer bir çalışmada ileri evre kanser hastalarında CRP değerinin ile ağrı skoru arasında pozitif korelasyon bildirilmiştir (Laird ve ark., 2013). Amano ve arkadaşları (2021) çok merkezli prospektif bir çalışmada, 1513 hastayı CRP değerlerine göre düşük ($CRP < 1$ mg/dL), orta ($1 \leq CRP < 5$ mg/dL), yüksek ($5 \leq CRP < 10$ mg/dL) ve çok yüksek ($10 \text{ mg/dL} \leq CRP$) olarak 4 gruba ayırmışlar, CRP düzeyleri arttıkça hastaların ağrı skorlarının yükseldiğini ve opioid kullanımlarının arttığını bildirmişlerdir. Baş boyun kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada da CRP değerleri ve ağrı skoru arasında pozitif korelasyon saptadıklarını bildirmişlerdir (Oliveira ve ark., 2014).

Hematolojik ve solid organ tümörleri için LDH'nin negatif prognostik biyobelirteç olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (Di Stefano ve ark., 2016; Ding ve ark., 2017; Wulaningsih ve ark., 2015). Metastatik meme kanserli 233 hastada yapılan bir

çalışmada, artan ölüm riski ile ilişkili beş değişkende (Hb, AST, Albümin, Kreatinin, LDH) sadece LDH istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirildi (Brown ve ark., 2012). Bu bilgiler ışığında doğrudan ya da dolaylı olarak LDH ve ağrı arasındaki korelasyon varlığı sorgulanmıştır. Bilir ve arkadaşlarının (2016) yaptığı, ileri evre kanser hastalarını içeren çalışmada, kanser türünden bağımsız olarak, artmış serum LDH düzeylerinin VAS skoru ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirildi. LDH düzeylerindeki artış tümör yükü ile ilişkilidir ve ileri evre kanser hastalarında LDH düzeyleri yüksek saptanabilir (Garcia ve ark., 1993; Wulaningsih ve ark., 2015; Di Stefano ve ark., 2016; Ding ve ark., 2017). Bilir ve arkadaşlarının çalışmalarında LDH ile VAS skoru arasındaki bağlantı kanserin ileri evrelerinde hem LDH yüksekliğinin hem de kanser ağrısının daha sık olması nedeni ile açıklanabilir. Ancak bizim çalışmamızda LDH ve VAS skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.131$).

Kanser hastalarında ileri evrelerde yetersiz beslenme ve inflamasyon, albümin sentezini baskılar ve hipoalbüminemi meydana gelir; hipoalbümineminin çeşitli kanser türlerinin prognozu ile yakından ilişkili olduğu yönünde birçok çalışma mevcuttur (Parker ve ark., 1994; Al-Shaiba ve ark., 2004; Brown ve ark., 2007; Lai ve ark., 2011; Komrokji ve ark., 2012; Tanrıverdi ve ark., 2015; Chan ve ark., 2015; Akirov ve ark., 2017; Ouyang ve ark., 2018). Naito ve arkadaşlarının (2012) kanser hastalarında yaptığı bir çalışmada, serum albümin konsantrasyonunda gözlenen azalmanın, analjezik doz artışı ile ilişkili olduğunu bildirdiler. Bizim çalışmamızda ise VAS skoru ve albümin değeri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.239$).

Çalışmamızda yaş ile VAS skorları arasında ters bir korelasyon saptandı ($p<0.001$), yaş ilerledikçe VAS skorlarının daha düşük değerlerde olduğu görüldü. Green ve Jhonson'ın (2010) yaptığı bir analizde, kanser ağrısı olan hastaları 3 grupta (40 yaş altında, 41-59 yaş arası, 60 yaş) incelemiş ve genç hasta popülasyonun, yaşlı hasta grubuna göre daha yüksek ağrıya sahip olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada, kanser hastalarında ağrı durumu değerlendirilmiş ve 65 yaş üstü hastaların, 65 yaş altındaki hastalara göre daha az ağrı çektiğini saptamışlardır (Gallaway ve ark., 2020). Yine benzer bir çalışmada meme kanseri hastalarında, yaşlı popülasyonun (>65 yaş), genç popülasyona (<45 yaş) göre daha düşük ağrı düzeylerine sahip olduğu bildirilmiştir

(Moye ve ark., 2014). Bu analizin olası nedeninin, komorbiditeye bağılı olarak ağrı eşiğinin yüksek olabileceği şeklinde yorumlandı. Bir çalışmada ise benzer şekilde yaş-VAS skoru ters yönde korelasyonu saptanmış olup, bu korelasyon genç erişkin popülasyonun yaşlı erişkinlere göre daha çok depresyon yaşaması ve yaşlılara göre daha az sosyal destek görmesi ile ilişkilendirilmiştir (Janz ve ark., 2007). Benzer özellikteki diğer çalışmalara göre de yaşlı hastaların genç hastalara göre baş etmede daha iyi olmasıyla ilişkilendirilmiştir (Blank ve Bellizzi, 2008; Gauthier ve ark., 2018). Ancak çalışmamızda, yaşlı hastaların genç hastalara göre VAS skoru düşüklüğünü etkileyen faktörleri saptayacak ayrıntılı analizler yapılmamıştır.

Anemi, kanserin kendisine bağılı, tümörün kemik iliğine infiltrasyonu, kanser tedavisi, pıhtılaşma bozuklukları, böbrek yetmezliği, beslenme yetersizliği ve komorbiditeye bağılı doğrudan veya dolaylı olarak ortaya çıkabilir. Kansere bağılı anemi, kronik inflamasyon ile ilişkili olarak kırmızı kan hücrelerinin üretimini azalması ile meydana gelir (Dicato ve ark., 2010). Çalışmamızda Hb değeri ile VAS skoru arasında ters yönde bir ilişki olduğu tespit edildi ($r=-0.104$; $p=0.038$). İleri evre ve metastatik olgularımızın daha yüksek oranda olması nedeniyle anemisi olan hastaların VAS skorunun yüksek bulunması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda fentanil kullanan hastaların VAS skoru daha yüksek saptandı ($p<0.001$). DSÖ'nün ağrı kılavuzuna göre, ağrının şiddetli olması durumunda tedavide fentanil eklenmesi önerilmektedir (Larkin ve ark., 2018; Fallon ve ark., 2018). Ağrı şiddeti arttıkça, fentanilin daha yüksek doz kullanılması gerekliliği beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızın zayıf yönleri; CRP ve ağrı arasındaki ilişkinin yalnızca yatan hastalarda değerlendirilmiş olmasıdır. Ayaktan tedavi edilen ve definitif tedavi alan hastalarda bu gruba dahil edildiğinde sonuçlar farklılaşabilir. Çalışmadaki bir diğer zayıf nokta, VAS skoru ortalamasının beklenenden daha düşük saptanmasıdır. Yatan hastalarda ve ağrı için tedavi edilen hastalarda değerlendirme yapıldığında bu değer düşük saptanmış olabilir veya hastalar VAS skorunu yeterince doğru ifade edememiş olabilirler.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, kanser hastalarında ağrı temel bir sorun ve önemli bir morbidite sebebidir. Hastalarda ağrının yönetimi destek tedavinin en önemli parçalarından biridir ve kılavuzlar temel alınarak hasta tedavi planlamaları yapılmalıdır. Biz bu çalışmada inflamasyon parametrelerinden CRP'nin ağrı skoru ile ilişkisi olduğunu ve enfeksiyonu olmayan hastalarda CRP yüksekliğinin tedavi planlamasında uyarıcı bir faktör olması gerektiğini ortaya koyduk.

KAYNAKLAR

Afari, N., Mostoufi, S., Noonan, C., Poeschla, B., Succop, A., Chopko, L., & Strachan, E. (2011). C-reactive protein and pain sensitivity: findings from female twins. *Annals of behavioral medicine: a publication of the Society of Behavioral Medicine*, 42(2), 277–283.

Afşar, F., & Pınar, R. (2003). Kanser hastalarında ağrı ve ağrı ile başetme yöntemlerinin değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 6(3), 19-28.

Akirov, A., Masri-Iraqi, H., Atamna, A., & Shimon, I. (2017). Low albumin levels are associated with mortality risk in hospitalized patients. *The American journal of medicine*, 130(12), 1465-e11.

Allin, K. H., Bojesen, S. E., & Nordestgaard, B. G. (2009). Baseline C-reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. *Journal of clinical oncology*, 27(13), 2217-2224.

Allin, K. H., & Nordestgaard, B. G. (2011). Elevated C-reactive protein in the diagnosis, prognosis, and cause of cancer. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 48(4), 155-170.

Al-Shaiba, R., McMillan, D. C., Angerson, W. J., Leen, E., McArdle, C. S., & Horgan, P. (2004). The relationship between hypoalbuminaemia, tumour volume and the systemic inflammatory response in patients with colorectal liver metastases. *British journal of cancer*, 91(2), 205-207.

Amano, K., Ishiki, H., Miura, T., Maeda, I., Hatano, Y., Oyamada, S., et al. & East-Asian Collaborative Cross-Cultural Study to Elucidate the Dying Process (EASED) Investigators. (2021). C-Reactive Protein and Its Relationship with Pain in Patients with Advanced Cancer Cachexia: Secondary Cross-Sectional Analysis of a Multicenter Prospective Cohort Study. *Palliative Medicine Reports*, 2(1), 122-131.

Amano, K., Maeda, I., Morita, T., Miura, T., Inoue, S., Ikenaga, M., et al. & Kinoshita, H. (2016). Clinical implications of C-reactive protein as a prognostic marker in advanced cancer patients in palliative care settings. *Journal of pain and symptom management*, 51(5), 860-867.

Arıcı, T., & Kılıç, E. (2019). Ağrı Kliniğine Başvuran Kronik Ağrılı Hastaların Geriye Dönük Değerlendirilmesi: İki Yıllık Deneyimlerimiz, Retrospective Evaluation of Chronic Pain Patients Attending to Pain Clinic: Our Two Years Experiences. *Bozok Tıp Dergisi*, 9(1), 22-27.

Arslan, D. , Tatlı, A. M. & Üyetürk, Ü. (2013). Kansere Bağlı Ağrı ve Tedavisi . *Abant Tıp Dergisi* , 2 (3) , 256-260.

Arslan, M., Albaş, S., Küçükerdem, H. S., Pamuk, G., & Can, H. (2016). Vizüel analog skala ile kanser hastalarında palyatif ağrı tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. *Fam Pract Palliat Care*, 1(1), 5-8.

Barakat, A. (2019). Revisiting tramadol: a multi-modal agent for pain management. *CNS drugs*, 33(5), 481-501.

Bennett, M. I. (2017). Mechanism-based cancer-pain therapy. *Pain*, 158, S74-S78.

Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., Guerzoni, S., Tacchi, R., & Leone, S. (2006). Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS drug reviews*, 12(3-4), 250–275.

Bilir, C., Balık, M. S., Kızılkaya, B., Yıldırım, Ş., Gemez, S., & Bilir, F. (2016) Serum Lactate Dehydrogenase Levels May Predict Fentanyl Usage in Patients with Metastatic Cancers for The Treatment of Cancer Related Pain. *Journal of Human Rhythm*, 2(2).

Blank, T. O., & Bellizzi, K. M. (2008). A gerontologic perspective on cancer and aging. *Cancer*, 112(11 Suppl), 2569–2576.

Boland, J. W., Allgar, V., Boland, E. G., Bennett, M. I., Kaasa, S., Hjermstad, M. J., & Johnson, M. (2020). The relationship between pain, analgesics and survival in patients

with advanced cancer; a secondary data analysis of the international European palliative care Cancer symptom study. *European journal of clinical pharmacology*, 76(3), 393–402

Bouafia, F., Jocelyne, D. R. A. I., Bienvenu, J., Thieblemont, C., Espinouse, D., Salles, G., & Coiffier, B. (2004). Profiles and prognostic values of serum LDH isoenzymes in patients with haematopoietic malignancies. *Bulletin du cancer*, 91(7), 10229-10240.

Breivik, H., Cherny, N., Collett, B., De Conno, F., Filbet, M., Foubert, A. J., et al. & Dow, L. (2009). Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Annals of oncology*, 20(8), 1420-1433.

Brown, D. J. F., Milroy, R., Preston, T., & McMillan, D. C. (2007). The relationship between an inflammation-based prognostic score (Glasgow Prognostic Score) and changes in serum biochemical variables in patients with advanced lung and gastrointestinal cancer. *Journal of clinical pathology*, 60(6), 705-708.

Brown, J. E., Cook, R. J., Lipton, A., & Coleman, R. E. (2012). Serum lactate dehydrogenase is prognostic for survival in patients with bone metastases from breast cancer: a retrospective analysis in bisphosphonate-treated patients. *Clinical Cancer Research*, 18(22), 6348-6355.

Calcutt N. A. (2020). Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms?. *Pain*, 161(Suppl 1), s: 65–S86.

Can, G., Mushani, T., Rajhi, B., & Brant, J. M. (2019). The Global Burden of Cancer Pain. *Seminars in oncology nursing*, 35(3), 315–321.

Chan, A. W., Chan, S. L., Mo, F. K., Wong, G. L., Wong, V. W., Cheung, Y. S., et al. & To, K. F. (2015). Albumin-to-alkaline phosphatase ratio: a novel prognostic index for hepatocellular carcinoma. *Disease markers*, 2015.

Cherny N. I. (2000). The management of cancer pain. *CA: a cancer journal for clinicians*, 50(2), s: 70–120.

Cleary, J. F. (2007). The pharmacologic management of cancer pain. *Journal of palliative medicine*, 10(6), 1369-1394.

Cleeland, C. S. (1989). Measurement of pain by subjective report. *Advances in pain research and therapy*, 12, s: 391-403.

Cleeland, C. S., Gonin, R., Baez, L., Loehrer, P., & Pandya, K. J. (1997). Pain and treatment of pain in minority patients with cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group Minority Outpatient Pain Study. *Annals of internal medicine*, 127(9), 813-816.

Colgan, S. M., Mukherjee, S., & Major, P. (2007). Hypoxia-induced lactate dehydrogenase expression and tumor angiogenesis. *Clinical colorectal cancer*, 6(6), 442-446.

Crombez, P., Bron, D., & Michiels, S. (2019). Multicultural approaches of cancer pain. *Current opinion in oncology*, 31(4), 268–274.

Cui, X., Jia, Z., Chen, D., Xu, C., & Yang, P. (2020). The prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in cancer: an updated meta-analysis. *Medicine*, 99(14).

Dahan, A., Yassen, A., Bijl, H., Romberg, R., Sarton, E., Teppema, L., et al. & Danhof, M. (2005). Comparison of the respiratory effects of intravenous buprenorphine and fentanyl in humans and rats. *British journal of anaesthesia*, 94(6), 825-834.

Dalal, S., & Bruera, E. (2019). Pain management for patients with advanced cancer in the opioid epidemic era. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 39, 24-35.

De Oliveira, C. M., Sakata, R. K., Issy, A. M., Gerola, L. R., & Salomão, R. (2011). Cytokines and pain. *Revista brasileira de anestesiologia*, 61(2), 255–142.

De Wit, R., van Dam, F., Abu-Saad, H. H., Loonstra, S., Zandbelt, L., van Buuren, A., et al. & Leenhouts, G. (1999). Empirical comparison of commonly used measures to evaluate pain treatment in cancer patients with chronic pain. *Journal of Clinical Oncology*, 17(4), 1280-1280.

Deme, D., & Telekes, A. (2018). Az albumin prognosztikai jelentősége az onkológiában [Prognostic importance of albumin in oncology]. *Orvosi hetilap*, 159(3), 96–106.

Deng, T., Zhang, J., Meng, Y., Zhou, Y., & Li, W. (2018). Higher pretreatment lactate dehydrogenase concentration predicts worse overall survival in patients with lung cancer. *Medicine*, 97(38).

Derry, S., Moore, R. A., & McQuay, H. J. (2010). Single dose oral codeine, as a single agent, for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).

DeVon, H. A., Piano, M. R., Rosenfeld, A. G., & Hoppensteadt, D. A. (2014). The association of pain with protein inflammatory biomarkers: a review of the literature. *Nursing research*, 63(1), 51–62.

Di Stefano, G., Manerba, M., Di Ianni, L., & Fiume, L. (2016). Lactate dehydrogenase inhibition: exploring possible applications beyond cancer treatment. *Future medicinal chemistry*, 8(6), 713–725.

Dicato, M., Plawny, L., & Diederich, M. (2010). Anemia in cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 21, s: 167–172.

Ding, J., Karp, J. E., & Emadi, A. (2017). Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. *Cancer biomarkers: section A of Disease markers*, 19(4), 353–363.

Doherty, J. R., & Cleveland, J. L. (2013). Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *The Journal of clinical investigation*, 123(9), 3685–3692.

Eroğlu, Mehmet & Eyigör, Sibel. (2017). Kronik bel ve boyun ağrılı hastada temel analizler. *TOTBID Dergisi* 2017; 16:81-88.

Eti, Z. (2005). Kanserde ağrı tedavisi. *Uroonkoloji Bülteni*, 2(1), 16-20.

Eti-Aslan F. Ağrı değerlendirme yöntemleri. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2002; 6(1): 9-15.

Fallon, M., Giusti, R., Aielli, F., Hoskin, P., Rolke, R., Sharma, M., & Ripamonti, C. I. (2018). Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*, 29, iv166-iv191.

Ferraris A.M., Giuntini P., & Gaetani G.F. (1979). Serum lactic dehydrogenase as a prognostic tool for non-Hodgkin lymphomas, *Blood* 54 p: 928–932.

Fink, R. M., & Gallagher, E. (Haziran 2019). Cancer pain assessment and measurement. In *Seminars in oncology nursing* 35(3) s: 229-234 WB Saunders.

Foley, K. M. (2011). How well is cancer pain treated?. *Palliative medicine*, 25(5), 398-401.

Gallaway M. S., Townsend J. S., Shelby D., & Puckett, M. C. (2020). Pain Among Cancer Survivors. *Preventing chronic disease*, 17.

Garcia, R., Hernandez, J. M., Caballero, M. D., González, M., Galende, J., Del Canizo, M. C., et al. & San Miguel, J. F. (1993). Serum lactate dehydrogenase level as a prognostic factor in Hodgkin's disease. *British journal of cancer*, 68(6), 1227-1231.

Gatta, A., Verardo, A., & Bolognesi, M. (2012). Hypoalbuminemia. *Internal and emergency medicine*, 7(3), 193-199.

Gauthier, L. R., Dworkin, R. H., Warr, D., Pillai Riddell, R., Macpherson, A. K., Rodin, G., Zimmermann, C., Lawrence Librach, S., Moore, M., Shepherd, F. A., & Gagliese, L. (2018). Age-Related Patterns in Cancer Pain and Its Psychosocial Impact: Investigating the Role of Variability in Physical and Mental Health Quality of Life. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 19(4), 658–676.

Gerriets, V., Anderson, J., & Nappe, T. M. (2021). Acetaminophen. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Gkatzamanidou, M., Kastritis, E., Gavriatopoulou, M. R. M. M. M., Nikitas, N., Gika, D., Mparmparousi, D., et al. & Dimopoulos, M. A. (2011). Increased serum lactate dehydrogenase should be included among the variables that define very-high-risk multiple myeloma. *Clinical lymphoma myeloma and leukemia*, 11(5), 409-413.

Goldvaser, H., & Amir, E. (2019). Role of Bisphosphonates in Breast Cancer Therapy. *Current treatment options in oncology*, 20(4), 26.

González-Callejas, C., Aparicio, V. A., De Teresa, C., & Nestares, T. (2020). Association of Body Mass Index and Serum Markers of Tissue Damage with Postoperative Pain. The Role of Lactate Dehydrogenase for Postoperative Pain Prediction. *Pain Medicine*, 21(8), 1636-1643.

Gordin, V., Weaver, M. A., & Hahn, M. B. (2001). Acute and chronic pain management in palliative care. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 15(2), 203-234.

Granchi, C., Bertini, S., Macchia, M., & Minutolo, F. (2010). Inhibitors of lactate dehydrogenase isoforms and their therapeutic potentials. *Current medicinal chemistry*, 17(7), 672-697.

Green, C. R., & Hart-Johnson, T. (2010). Cancer pain: an age-based analysis. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 11(10), 1525–1536.

Guerard, E. J., & Cleary, J. F. (2017). Managing Cancer Pain in Older Adults. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 23(4), 242–245.

Guo YZ, Pan L, Du CJ, Ren DQ, Xie XM. Association between C-reactive protein and risk of cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14:243-8

Gupta, D., & Lis, C. G. (2010). Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition journal*, 9, 69.

Haegerstam, G. A. (2001). Pathophysiology of bone pain: a review. *Acta orthopaedica Scandinavica*, 72(3), 308-317.

Hausman D. M. (2019). What Is Cancer?. *Perspectives in biology and medicine*, 62(4), 778–784.

Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., & French, M. (2011). Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis care & research*, 63 Suppl 11, s: 240–S252.

Heikkilä, K., Harris, R., Lowe, G., Rumley, A., Yarnell, J., Gallacher, J., Ben-Shlomo, Y., Ebrahim, S., & Lawlor, D. A. (2009). Associations of circulating C-reactive protein and interleukin-6 with cancer risk: findings from two prospective cohorts and a meta-analysis. *Cancer causes & control*, 20(1), 15-26.

Heikkilä, K., Silander, K., Salomaa, V., Jousilahti, P., Koskinen, S., Pukkala, E., & Perola, M. (2011). C-reactive protein-associated genetic variants and cancer risk: findings from FINRISK 1992, FINRISK 1997 and Health 2000 studies. *European journal of cancer*, 47(3), 404-412.

Heller, G. Z., Manuguerra, M., & Chow, R. (2016). How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scandinavian journal of pain*, 13(1), 67-75.

Hermes, A., Gatzemeier, U., Waschki, B., & Reck, M. (2010). Lactate dehydrogenase as prognostic factor in limited and extensive disease stage small cell lung cancer—a retrospective single institution analysis. *Respiratory medicine*, 104(12), 1937-1942.

Hoogenboezem, E. N., & Duvall, C. L. (2018). Harnessing albumin as a carrier for cancer therapies. *Advanced drug delivery reviews*, 130, 73–89.

Howard, A., & Brant, J. M. (2019, June). Pharmacologic management of cancer pain. In *Seminars in oncology nursing* 35(3), s: 235-240. WB Saunders.

Janz, N. K., Mujahid, M., Chung, L. K., Lantz, P. M., Hawley, S. T., Morrow, M., Schwartz, K., & Katz, S. J. (2007). Symptom experience and quality of life of women following breast cancer treatment. *Journal of Women's Health, 16*(9), 1348-1361.

Józwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta poloniae pharmaceutica, 71*(1), 11–23.

Juan, H., Qijun, W., & Junlan, L. (2012). Serum CRP protein as a differential marker in cancer. *Cell biochemistry and biophysics, 64*(2), 89–93.

Katsurahara, K., Shiozaki, A., Fujiwara, H., Konishi, H., Kudou, M., Shoda, K., Arita, T., Kosuga, T., Morimura, R., Murayama, Y., Kuriu, Y., Ikoma, H., Kubota, T., Nakanishi, M., Okamoto, K., & Otsuji, E. (2018). Relationship Between Postoperative CRP and Prognosis in Thoracic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer research, 38*(11), 6513–6518.

Komrokji, R. S., Corrales-Yepe, M., Kharfan-Dabaja, M. A., Al Ali, N. H., Padron, E., Rollison, D. E., et al. & List, A. F. (2012). Hypoalbuminemia is an independent prognostic factor for overall survival in myelodysplastic syndromes. *American journal of hematology, 87*(11), 1006-1009.

Kömürcü, Ş. (2004). Baş ve Boyun Kanserli Hastalarda Beslenme Problemi. *KBB ve BBC Dergisi, 2*(12), 101-108.

Kurşun, Y. Z., Yıldız, F., Kaymaz, Ö., & Önal, S. A. (2015). Ağrılı kanser hastalarının tedavisinde analjezik basamak tedavisinin yeri. *AĞRI, 27*(1), 26-34.

Lai, C. C., You, J. F., Yeh, C. Y., Chen, J. S., Tang, R., Wang, J. Y., & Chin, C. C. (2011). Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. *International journal of colorectal disease, 26*(4), 473-481.

Laird, B., Scott, A. C., Colvin, L. A., McKeon, A. L., Murray, G. D., Fearon, K., & Fallon, M. T. (2011). Cancer pain and its relationship to systemic inflammation: an exploratory study. *Pain, 152*(2), 460–463.

Laird, B. J., McMillan, D. C., Fayers, P., Fearon, K., Kaasa, S., Fallon, M. T., & Klepstad, P. (2013). The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer. *The oncologist*, 18(9), 1050–1055.

Larkin, P. J., Cherny, N. I., La Carpia, D., Guglielmo, M., Ostgathe, C., Scotté, F., Ripamonti, C. I., & ESMO Guidelines Committee (2018). Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 29(4), s: 111–125.

Lee, D. S., Park, K. R., Kim, S. J., Chung, M. J., Lee, Y. H., Chang, J. H., et al. & Kim, Y. S. (2016). Serum lactate dehydrogenase levels at presentation in stage IV non-small cell lung cancer: predictive value of metastases and relation to survival outcomes. *Tumor Biology*, 37(1), 619-625.

Lee, E., Nelson, O. L., Puyana, C., Takita, C., Wright, J. L., Zhao, W., Reis, I. M., Lin, R. Y., Hlaing, W. M., Bakalar, J. L., Yang, G. R., & Hu, J. J. (2019). Association between C-reactive protein and radiotherapy-related pain in a tri-racial/ethnic population of breast cancer patients: a prospective cohort study. *Breast cancer research : BCR*, 21(1), 70.

Li, J., Jiao, X., Yuan, Z., Qiu, H., & Guo, R. (2017). C-reactive protein and risk of ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96(34).

Li, Y., Zhong, X., Cheng, G., Zhao, C., Zhang, L., Hong, Y., Wan, Q., He, R., & Wang, Z. (2017). Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis*, 259, 75–82.

Liu, J., Wang, F., Li, S., Huang, W., Jia, Y., & Wei, C. (2018). The prognostic significance of preoperative serum albumin in urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Bioscience reports*, 38(4).

Manjiani, D., Paul, D. B., Kunnumpurath, S., Kaye, A. D., & Vadivelu, N. (2014). Availability and utilization of opioids for pain management: global issues. *The Ochsner journal*, 14(2), 208–215.

Markt, S. C., Rider, J. R., Penney, K. L., Schumacher, F. R., Epstein, M. M., Fall, K., Sesso, H. D., Stampfer, M. J., & Mucci, L. A. (2014). Genetic variation across C-reactive protein and risk of prostate cancer. *The Prostate*, 74(10), 1034–1042.

Miao, P., Sheng, S., Sun, X., Liu, J., & Huang, G. (2013). Lactate dehydrogenase A in cancer: a promising target for diagnosis and therapy. *IUBMB life*, 65(11), 904–910.

Minello, C., George, B., Allano, G., Maindet, C., Burnod, A., & Lemaire, A. (2019). Assessing cancer pain-the first step toward improving patients' quality of life. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27(8), 3095–3104.

Mitra, R.; Jones, S. (2012). Adjuvant Analgesics in Cancer Pain: A Review. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 29(1), 70–79.

Moujaess, E., Fakhoury, M., Assi, T., Elias, H., El Karak, F., Ghosn, M., & Kattan, J. (2017). The Therapeutic use of human albumin in cancer patients' management. *Critical reviews in oncology/hematology*, 120, 203–209.

Moye, J., June, A., Martin, L. A., Gosian, J., Herman, L. I., & Naik, A. D. (2014). Pain is prevalent and persisting in cancer survivors: differential factors across age groups. *Journal of geriatric oncology*, 5(2), 190–196.

Myles, P. S., Myles, D. B., Galagher, W., Boyd, D., Chew, C., MacDonald, N., & Dennis, A. (2017). Measuring acute postoperative pain using the visual analog scale: the minimal clinically important difference and patient acceptable symptom state. *British journal of anaesthesia*, 118(3), 424–429.

Naito, T., Tashiro, M., Yamamoto, K., Ohnishi, K., Kagawa, Y., & Kawakami, J. (2012). Impact of cachexia on pharmacokinetic disposition of and clinical responses to

oxycodone in cancer patients. *European journal of clinical pharmacology*, 68(10), 1411-1418.

Nisa, H., Hirata, A., Kohno, M., Kiyohara, C., & Ohnaka, K. (2016). High-sensitivity C-reactive protein and risks of all-cause and cause-specific mortality in a Japanese population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(5), 2643-2648.

O'Carrigan, B., Wong, M. H., Willson, M. L., Stockler, M. R., Pavlakis, N., & Goodwin, A. (2017). Bisphosphonates and other bone agents for breast cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10).

Oliveira, K. G., von Zeidler, S. V., Lamas, A. Z., Podestá, J. R., Sena, A., Souza, E. D., Lenzi, J., Lemos, E. M., Gouvea, S. A., & Bissoli, N. S. (2014). Relationship of inflammatory markers and pain in patients with head and neck cancer prior to anticancer therapy. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 47(7), 600–604.

Ouyang, X., Dang, Y., Zhang, F., & Huang, Q. (2018). Low Serum Albumin Correlates with Poor Survival in Gastric Cancer Patients. *Clinical laboratory*, 64(3), 239–245.

Özveren, H., Faydalı, S., Gülnar, E., & Dokuz, H. F. (2018). Hemşirelerin ağrı değerlendirmesine ilişkin tutum ve uygulamaları. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 8(1), 60-66

Paice J. A. (2019). Pain in Cancer Survivors: How to Manage. *Current treatment options in oncology*, 20(6), 48.

Parker, D., Bradley, C., Bogle, S. M., Lay, J., Masood, M., Hancock, A. K., et al. & Price, J. J. (1994). Serum albumin and CA125 are powerful predictors of survival in epithelial ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 101(10), 888-893.

Patrignani, P., Tacconelli, S., Sciulli, M. G., & Capone, M. L. (2005). New insights into COX-2 biology and inhibition. *Brain Research Reviews*, 48(2), 352-359.

Pharo, Gregory H. & Zhou, L. (2005). "Pharmacologic Management of Cancer Pain" *Journal of Osteopathic Medicine*, 105(5), 21-28

Poole, E. M., Lee, I. M., Ridker, P. M., Buring, J. E., Hankinson, S. E., & Tworoger, S. S. (2013). A prospective study of circulating C-reactive protein, interleukin-6, and tumor necrosis factor α receptor 2 levels and risk of ovarian cancer. *American journal of epidemiology*, 178(8), 1256–1264.

Ramer, M. S., Murphy, P. G., Richardson, P. M., & Bisby, M. A. (1998). Spinal nerve lesion-induced mechanoallodynia and adrenergic sprouting in sensory ganglia are attenuated in interleukin-6 knockout mice. *Pain*, 78(2), 115-121.

Reyes-Gibby, C. C., Spitz, M., Wu, X., Merriman, K., Etzel, C., Bruera, E., Kurzrock, R., & Shete, S. (2007). Cytokine genes and pain severity in lung cancer: exploring the influence of TNF-alpha-308 G/A IL6-174G/C and IL8-251T/A. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 16(12), 2745–2751.

Reyes-Gibby, C. C., El Osta, B., Spitz, M. R., Parsons, H., Kurzrock, R., Wu, X., et al. & Bruera, E. (2008). The influence of tumor necrosis factor- α - 308 G/A and IL-6- 174 G/C on pain and analgesia response in lung cancer patients receiving supportive care. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 17(11), 3262-3267.

Reyes-Gibby, C. C., Spitz, M. R., Yennurajalingam, S., Swartz, M., Gu, J., Wu, X., Bruera, E., & Shete, S. (2009). Role of inflammation gene polymorphisms on pain severity in lung cancer patients. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 18(10), 2636–2642.

Rodriguez, R. F., Bravo, L. E., Castro, F., Montoya, O., Castillo, J. M., Castillo, M. P., Daza, P., Restrepo, J. M., & Rodriguez, M. F. (2007). Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *Journal of palliative medicine*, 10(1), 56–60.

Russo, M. M., & Sundaramurthi, T. (2019). An overview of cancer pain: epidemiology and pathophysiology. In *Seminars in oncology nursing* 35(3) p: 223-228.

Sakin, A., Sahin, S., Sakin, A., Atci, M. M., Yasar, N., Arici, S., Geredeli, C., Karatas, F., & Cihan, S. (2020). Assessment of pretreatment albumin-bilirubin grade in pancreatic cancer patients with liver metastasis. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology*, 25(4), 1941–1946.

Scarborough, B. M., & Smith, C. B. (2018). Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(3), 182–196.

Schauer, C. K., Shand, J. A., & Reynolds, T. M. (2015). The Fentanyl Patch Boil-Up - A Novel Method of Opioid Abuse. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 117(5), 358–359.

Seebacher, V., Grimm, C., Reinthaller, A., Heinze, G., Tempfer, C., Hefler, L., & Polterauer, S. (2013). The value of serum albumin as a novel independent marker for prognosis in patients with endometrial cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 171(1), 101–106.

Seve, P., Ray-Coquard, I., Trillet-Lenoir, V., Sawyer, M., Hanson, J., Broussolle, C., Negrier, S., Dumontet, C., & Mackey, J. R. (2006). Low serum albumin levels and liver metastasis are powerful prognostic markers for survival in patients with carcinomas of unknown primary site. *Cancer*, 107(11), 2698–2705.

Simone, C. B., 2nd, Vapiwala, N., Hampshire, M. K., & Metz, J. M. (2012). Cancer patient attitudes toward analgesic usage and pain intervention. *The Clinical journal of pain*, 28(2), 157–162.

Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754.

Starkweather, A. R., Lyon, D. E., & Schubert, C. M. (2013). Pain and inflammation in women with early-stage breast cancer prior to induction of chemotherapy. *Biological research for nursing*, 15(2), 234–241.

Stockler, M., Vardy, J., Pillai, A., & Warr, D. (2004). Acetaminophen (paracetamol) improves pain and well-being in people with advanced cancer already receiving a strong opioid regimen: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *Journal of clinical oncology*, 22(16), 3389-3394.

Sudhakar, A. (2009). History of cancer, ancient and modern treatment methods. *Journal of cancer science & therapy*, 1(2), 1.

Suh, S. Y., & Ahn, H. Y. (2007). A prospective study on C-reactive protein as a prognostic factor for survival time of terminally ill cancer patients. *Supportive care in cancer*, 15(6), 613.

Sung, Y. T., & Wu, J. S. (2018). The Visual Analogue Scale for Rating, Ranking and Paired-Comparison (VAS-RRP): A new technique for psychological measurement. *Behavior research methods*, 50(4), 1694–1715.

Şenel F. G, Oğuz G, Koçak N., Karaca Ş., Kaya M., Kadioğulları N., (2016). Palyatif bakım kliniğinde yatan kanser hastalarında ağrı tedavisi ve opioid kullanımı. *Ağrı*, 28(4), 171-176.

Tanriverdi, O., Avci, N., Oktay, E., Kalemci, S., Pilanci, K. N., Cokmert, S., et al. & Barutca, S. (2015). Pretreatment serum albumin level is an independent prognostic factor in patients with stage IIIB non-small cell lung cancer: a study of the Turkish descriptive oncological researches group. *Asian Pacific journal of cancer prevention*, 16(14), 5971-5976.

Tawfik, M. O., Bryuzgin, V., Kourteva, G., & FEN-INT-20 study group. (2004). Use of transdermal fentanyl without prior opioid stabilization in patients with cancer pain. *Current medical research and opinion*, 20(3), 259-267.

Telli, O., & Cavlak, U. (2006). Measuring the pain threshold and tolerance using electrical stimulation in patients with Type II diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*, 20(5), 308–316.

Thong, I. S., Jensen, M. P., Miró, J., & Tan, G. (2018). The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure?. *Scandinavian journal of pain*, 18(1), 99-107.

Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M., & Jemal, A. (2016). Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 25(1), 16–27.

Torresan, M. M., Garrino, L., Borraccino, A., Macchi, G., De Luca, A., & Dimonte, V. (2015). Adherence to treatment in patient with severe cancer pain: A qualitative enquiry through illness narratives. *European Journal of Oncology Nursing*, 19(4), 397-404.

Tzschentke T. M. (2021). Pharmacology of bisphosphonates in pain. *British journal of pharmacology*, 178(9), 1973–1994.

Uçeyler, N., Valenza, R., Stock, M., Schedel, R., Sprotte, G., & Sommer, C. (2006). Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis and rheumatism*, 54(8), 2656–2664.

Uysal N., Şenel F. G., Karaca Ş., Kadioğulları N., Koçak N., Oğuz G. (2015). Palyatif bakım kliniğinde yatan hastalarda görülen semptomlar ve palyatif bakımın semptom kontrolüne etkisi. *Ağrı*, 27(2), 104–110.

Van den Beuken-van Everdingen, M. H. J., De Rijke, J. M., Kessels, A. G., Schouten, H. C., Van Kleef, M., & Patijn, J. (2007). Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of oncology*, 18(9), 1437-1449.

Van Den Beuken-Van, M. H., Hochstenbach, L. M., Joosten, E. A., Tjan-Heijnen, V. C., & Janssen, D. J. (2016). Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *Journal of pain and symptom management*, 51(6), 1070-1090.

Vendrell, I., Macedo, D., Alho, I., Dionísio, M. R., & Costa, L. (2015). Treatment of Cancer Pain by Targeting Cytokines. *Mediators of inflammation*, 2015, 984570.

- Vitaly Gordin; Michael A. Weaver; Marc B. Hahn (2001). Acute and chronic pain management in palliative care. *15*(2), 203–234.
- Wang, D. D., Ma, T. T., Zhu, H. D., & Peng, C. B. (2018). Transdermal fentanyl for cancer pain: Trial sequential analysis of 3406 patients from 35 randomized controlled trials. *Journal of cancer research and therapeutics*, *14*(8), 14.
- Wang, F., Li, P., & Li, F. S. (2019). Prognostic role of C-reactive protein to albumin ratio in colorectal cancer: A meta analysis. *Medicine*, *98*(29).
- Wang, H., Wang, M. S., Zhou, Y. H., Shi, J. P., & Wang, W. J. (2020). Prognostic Values of LDH and CRP in Cervical Cancer. *OncoTargets and therapy*, *13*, 1255–1263.
- Wang, K., & Karin, M. (2015). Tumor-elicited inflammation and colorectal cancer. *Advances in cancer research*, *128*, 173-196.
- Watkins, L. R., & Maier, S. F. (2000). The pain of being sick: implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annual review of psychology*, *51*(1), 29-57.
- Wood, H., Dickman, A., Star, A., & Boland, J. W. (2018). Updates in palliative care—overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. *Clinical Medicine*, *18*(1), 17.
- Wulaningsih, W., Holmberg, L., Garmo, H., Malmstrom, H., Lambe, M., Hammar, N., Walldius, G., Jungner, I., Ng, T., & Van Hemelrijck, M. (2015). Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis. *British journal of cancer*, *113*(9), 1389–1396.
- Yamada, Y., Sakamoto, S., Rii, J., Yamamoto, S., Kamada, S., Imamura, Y., Nakamura, K., Komiya, A., Nakatsu, H., & Ichikawa, T. (2020). Prognostic value of an inflammatory index for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Prostate*, *80*(7), 559–569.

Yao, F., Zhao, T., Zhong, C., Zhu, J., Zhao, H. (2013) LDHA is necessary for the tumorigenicity of esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 34, 25–31.

Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *International anesthesiology clinics*, 45(2), 27–37

Zhang, Z., Li, Y., Yan, X., Song, Q., Wang, G., Hu, Y., Jiao, S., & Wang, J. (2019). Pretreatment lactate dehydrogenase may predict outcome of advanced non small-cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Cancer medicine*, 8(4), 1467–1473.

Zhou, B., Shu, B., Yang, J., Liu, J., Xi, T., & Xing, Y. (2014). C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer causes & control: CCC*, 25(10), 1397–1405.

Zhu, J., Lian, L., Qin, H., Wang, W. J., Ren, R., Xu, M. D., Chen, K., Duan, W., Gong, F. R., Tao, M., Zhi, Q., Wu, M. Y., & Li, W. (2019). Prognostic evaluation of patients with resectable lung cancer using systemic inflammatory response parameters. *Oncology letters*, 17(2), 2244–2256.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	GAMZE	Uyruğu	T.C.
Soyadı	BİTİM	Tel no	
Doğum tarihi		e-posta	

Eğitim Bilgileri

	Mezun olduğu kurum	Mezuniyet yılı
Lise	Antalya Gazi Anadolu Lisesi	2011
Lisans	Ege Üniversitesi	2015
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları A.B.D. Onkolojik Eğitim ve Klinik Araştırma	2018-

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Hemşire	Özel Medstar Antalya Hastanesi	2015-2018
Hemşire	Alanya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2018- Halen

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YÖK-DİL	57

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

Burslar-Ödüller: Ege Üniversitesi Erasmus + Programı bursu 2015

Yayınlar ve Bildiriler:

Kurslar ve Sertifikalar:

- İmmunoonkoloji ve Onkolojide Semptom Yönetimi Sempozyumu (4 Nisan 2019)
- 9. Ulusal Geriatrik Hematoloji Kongresi (25-27 Eylül 2020)
- 13. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu ve Hücresel Tedaviler Kongresi (2 Nisan 2021)
- Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aferez Hemşireliği Sertifikası (Haziran 2021)