

DERLEME / REVIEW

KANSER HASTALARINDA ANESTEZİ

ANESTHESIA FOR CANCER PATIENTS

Coşkun ARAZ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Başkent University Medical Faculty, Department of Anesthesiology, Ankara, Turkey

ÖZET

Kanser tedavisi almış ya da almakta olan hastalarda anestezi uygulamaları gittikçe artmaktadır. Bu hastalarda farklı nedenlerle majör organ ve sistem fonksiyonlarında değişiklikler gözlenebilmektedir. Bu değişiklikler ise anestezi uygulamasını etkileyebilir ve anestezi planının değiştirilmesine neden olabilir. Bu yazıda önceden kanser tedavisi almış ya da halen bu tedavileri almakta olan hastalarda anestezi uygulanması sırasında rastlanabilecek değişiklikler ve anestezi uygulamalarının kanser ve metastaz gelişimine etkileri hakkında güncel bilgilerin sunulması amaçlanmaktadır.

ANAHTAR KELİMELE: Anestezi, kanser.

SUMMARY

The number of anesthetic procedures in patients who have received or have been receiving cancer therapy has been increasing. Some changes in major organ or system functions may be observed in these patients due to various reasons. These changes may affect and even change the planned anesthesia procedure. The aim of this report is to present the up-to-date data about the possible changes in the anesthesia plan in patients who have received or have been receiving cancer therapy and the possible effects of anesthesia on the development of cancer and metastasis.

KEY WORDS: Anesthesia, cancer.

Onkolojik hastalıklar, tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen tüm dünyada morbidite ve mortalitenin kardiyovasküler sistem hastalıklarının ardından ikinci en sık nedenidir ve sıklığı gittikçe artmaktadır (1-3). Dünya Sağlık Örgütü 2008 yılı verilerine göre, dünyada her yıl 12,7 milyon kişi kanser tanısı almakta ve 7,6 milyon kişi kanser ya da kanser ilişkili komplikasyonlar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (2). Ülkemizde ise her yıl ortalama 175 bin kişi kanser tanısı almaktadır. Erkeklerde akciğer ve prostat, kadınlarda meme ve tiroid kanseri daha sık görülürken, obezite ve sigara içmek kanser gelişimi için önemli risk faktörleri olarak dikkati çekmektedir (4). Kanserli hastaların yaklaşık yarısında tanı safhasında dahi uzak metastaz olduğu bilinmektedir. Metastazlar, ortaya çıktıkları doku veya organın özelliklerine, yerleştikleri yerlere ve sayılarına göre prognoz belirlenmesinde önemli rol oynayabilirler (1).

Günümüzde anesteziistlerin kanser tedavisi almış hastalarla karşılaşma ihtimali, kanser insidansının artması ve tedavilerde sağlanan başarılarla hasta sağkalım

sürelerinin uzaması gibi nedenlerle gittikçe artmaktadır (1, 2, 5). Kanserli hastalarda primer hastalıkları ya da aldıkları tedaviler nedeniyle, kür sağlanmış olsun olmasın, majör organ ve sistemler olumsuz etkilenerek önemli fiziksel ve fonksiyonel değişiklikler gözlenebilmektedir. Bu değişikliklere bağlı olarak gelişen sistemik veya bölgesel farklılaşmalar anestezi uygulamasını etkileyebilir ve anestezi planının değiştirilmesine neden olabilir (1, 6). Bu yazıda önceden kanser tedavisi almış ya da halen bu tedavileri almakta olan hastalarda anestezi uygulanması sırasında rastlanabilecek değişiklikler ve anestezi uygulamalarının kanser ve metastaz gelişimine etkileri hakkında güncel bilgilerin sunulması amaçlanmaktadır.

Kanser ve Metastaz Patofizyolojisi

Kanser oluşmasında kalıtsal özellikler, normal genlerin spontan (onkogen formasyonu) veya eksternal faktörlere bağlı mutasyonları malign transformasyonu başlatabilmektedir. Normal fizyolojik durumda, malign özellik kazanan hücrelerin inaktivasyonunun sağlanma-

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 12/08/2013

Kabul tarihi/Accepted: 03/12/2013

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Coşkun Araz, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı. Mareşal Fevzi Çakmak Caddesi, 10. Sokak No: 45 Bahçelievler, Ankara.

E-posta (E-mail): arazcoskun@yahoo.com

sında tümör supresyonu sağlayan p53 geni gibi, koruyucu faktörler vardır. Bu gen hücre yaşayabilirliği için şart değildir, ancak DNA hasarının izlenebilmesinde kritik rol oynar. p53 geninin inaktivasyonu birçok kanser tipinin gelişmesini kolaylaştırır (7).

Diğer yandan, immün sistem, özellikle de hücresel immün sistem [NK (Natural Killer, doğal öldürücü) hücreler, sitotoksik T hücreleri, monositler ve dendritik hücreler] kanser gelişimini önlemeye çalışır. İnterferon (IFN) ve interlökinler (IL) de NK hücreler ve T-lenfositlerin aktivitesini artırır. Bunun tersine, stres halinde artan beta-adrenerjik stimülasyon ise NK hücre aktivitesini baskılayarak metastaz oluşumunu hızlandırır. Bu nedenle bazı immünomodülatuar ilaç ve yöntemler kanser tedavisinde kullanılabilmektedir (2, 7, 8).

Hangi nedenle başlarsa başlasın «genetik olarak stabil olmayan» bir hücrenin oluşmasını takiben tüm yeni mutasyonlara açık, bölünme ve çoğalmanın kontrolünü sağlayan mekanizmalardan tamamen bağımsız bir hücresel gelişim gözlenir (7). Kanser hücresi karsinogenezin başında immün sistemden kurtulmayı ve kendi beslenmesini sağlayacak vasküler ağ oluşumunu sağlamayı hedefler. Bu amaçla prostaglandin E2 (PGE2) ve VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) gibi mediyatörler salgılar. Yeterli gelişmenin ardından hücreler primer dokudan ayrılarak çevre dokulara yayılmaya başlarlar (invazyon ve metastaz). Bazal membranın invazyonu benign ve malign yapıların tanımlanmasını sağlar. Tümör hücreleri, ince duvarlı damarlar ve lenfatiklerden sistemik dolaşıma girerler. Bu dolaşıma giren hücrelerin büyük çoğunluğu immün sistem tarafından yok edilir, sadece %0,1'lik bir kısmın 24 saat süre ile dolaşımda kalabildiği gösterilmiştir (2, 7, 9).

Tanı Yöntemleri ve Evreleme

İlk tanı genellikle kanser nedeniyle vital bulgularla ya da organlarda oluşan değişikliklerle veya tarama testleri ile konur. Bu değişiklikler sayesinde, şüphelenilen kansere yönelik detaylı incelemeler yapılarak tanı kesinleştirilir. Tanının desteklenmesi amacıyla tümör bölgesinden biyopsi ya da sitoloji alınabilir, manyetik rezonans, tomografi, ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemleri yapılabilir veya kan örneklerinde antikor, antijen veya diğer parametrelerin araştırılması uygulanabilir. Tüm bu incelemelerle tanı konulmasının yanında tümörün yaygınlığı ve sistemik etkileri de belirlenir. Bu işleme "evreleme" denir. Evreleme ile amaçlanan hastalığın ve hastanın prognozunun belirlenmesidir. En sık kullanılan evreleme yöntemi tümör boyutu, lenf nodu metastazlarının varlığı ve uzak metastaz varlığının değerlendirildiği TNM evreleme sistemidir.

Kanserde Tedavi Yöntemleri

Kanser tedavisiyle hastalığın tanısı konulduktan sonra malign özellikteki hücrelerin tamamen eradike edilmesi amaçlanır. Bu amaçla cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi tedaviler ve/veya diğer destek tedavi yöntemleri (immünoterapi, ozon tedavisi, hormon tedavisi vs.) uygulanabilmektedir. Bu tedavi yöntemlerinde yalnızca malign özellikteki hücrelerin yok edilmesi amaçlanır, ancak istenen selektivite her zaman sağlanamayarak çeşitli yan etkiler gözlenebilmektedir.

Cerrahi

Cerrahi sıklıkla tümörün başlangıç tanısının konması, tümör kitlesinin ya da metastazlarının çıkarılması amacıyla kullanılır. Bazı durumlarda palyasyon ya da rehabilitasyon amacıyla da cerrahi uygulanması gerekli olabilmektedir. Solid tümörlerin cerrahi olarak çıkarılması halen temel ve en iyi prognozu sağlayan tedavi yöntemi olarak kabul edilir (2, 9-12). Ancak, cerrahinin kendisi pek çok mekanizma ile tümör yayılımı ve rekürrens ihtimalini artırabilir. Tümörün başarılı bir şekilde eksize edildiği, cerrahi sınırların histolojik olarak temiz olduğu durumlarda bile minimal rezidüel tümör dokusu kalabildiği, tümörün manipülasyonu sırasında hücrelerin dolaşıma girerek mikrometastazlar oluşturduğu bilinmektedir. Ek olarak cerrahiye ikincil gelişen immünsupresyon, nöroendokrin ve anjiyogenetik değişiklikler tümör gelişimini artırabilir (2, 7-11, 13). Cerrahi sonrasında, tümör gelişiminin engellenmesinde önemli rolü olan NK hücre fonksiyonu baskılanır ve oluşan stresin büyüklüğü ile sistemik değişikliklerin yaygınlığı arasında doğru orantı bulunur. Cerrahi stresin, beta-blokerler, opioidler veya siklooksijenaz (COX) inhibitörleri yardımıyla baskılanmasıyla NK hücre fonksiyonlarının daha hızlı geri döndüğü ve oluşan tümör yayılımının azaldığı bildirilmiştir (2, 8-11, 14, 15).

Kemoterapi

Kemoterapi, normal hücrelerde bulunmayan bazı metabolik yolları seçici olarak bozarak malign hücrelerin tahrip edilmesini hedefleyen bir tedavi yöntemidir. Son yıllarda kanser hastaları ve antikanser ilaçlardaki artışa paralel olarak kemoterapi alan hasta sayısında da belirgin bir artış mevcuttur. Cerrahi öncesinde tümör boyutunun küçültülerek ameliyatın kolaylaştırılması (neoadjuvan kemoterapi), cerrahi sonrasında lokal nüksün veya uzak metastazların önlenmesi (adjuvan kemoterapi) ya da yaygın hastalık durumlarında tümörün geriletilmesi, kontrol altında tutulması veya tümöre bağlı semptomların giderilmesi amacıyla (palyatif kemoterapi) uygulanabilir. Ajanlar 5 farklı kategoride sınıflandırılır.

rılır. Etki yerlerine ve etki mekanizmalarına göre çeşitli toksik özellikleri görülebilir (Tablo) (1, 6, 16, 17).

Kardiyotoksisite; antikanser ilaçlara bağlı etkiler aritmi, iskemik değişiklikler, konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati gibi farklı şekillerde gözlenebilir. Kardiyotoksik bulgular, erken dönemde ya da tedaviden yıllar sonra bile belirginleşebilir. Antrasiklin grubu anti-biyotik ajanlar bilinen en kardiyotoksik ilaçlardır. Kardiyotoksik tedavi almış hastaların kardiyak fonksiyonları istirahat koşullarında normal olarak değerlendirilebilirken, egzersiz sonrasında ya da eforla indüklenme halinde kardiyak fonksiyonların kötüleştiği bildirilmiştir. Anestezi sırasında da benzer bulgular olabilmektedir (6). Hastalara uygulanan kardiyotoksik ilacın toplam dozu, verilme hızı, verilme yolu, ek mediastinal radyoterapi uygulanması, ileri yaş, kadın cinsiyet, ek kardiyotoksik ilaç kullanımı, var olan kardiyak hastalıklar ve eşlik eden anemi ya da elektrolit bozuklukları klinik kardiyak bulguların gözlenmesinde etkili diğer faktörlerdir. Çocukluk çağında kardiyotoksik özellikte kemoterapi almış hastalarda kardiyak komplikasyon riski artar. Klinik olarak anestezi öncesinde önerilen standart

bir değerlendirme yoktur. Ancak anestezi indüksiyonunda ve idamesinde yakın takip ve dikkat önemlidir. Bu hastalarda isofluran anestezisinin hemodinamik stabiliteye katkıda bulunabildiği bilinmektedir (1, 6, 7, 18).

Pulmoner toksisite; kombine kemoterapi alan hastaların %5-10'unda pulmoner reaksiyon gözlenebileceği bildirilmiştir. Bulguların ciddiyeti kullanılan ajana göre farklılık gösterebilir. Erken dönemde akut pulmoner ödem, bronkospazm, plevral efüzyon, erken inflamatuvar pnömonik reaksiyonlar şeklinde olabileceği gibi, geç dönemde pulmoner fibrozisle karşımıza gelebilir. Bleomisin, busulfan, karmustin ve mitomisin pulmoner fibrozis gelişmesinden sıklıkla sorumlu tutulan ajanlardır. Yaş, ilaç dozu, böbrek yetmezliği ve eş zamanlı torakal radyoterapi uygulanması bulguları arttıran faktörlerdir (1, 6). Bleomisin tedavisi sonrası erken dönemde yüksek konsantrasyonda oksijen tedavisi verilmesinin pulmoner toksisiteyi arttırdığı gösterilmiştir (6, 7, 19-22).

Nefrotoksisite; nefrotoksik özellikteki (cisplatin, paklitaksel, siklofosfamid, vinkristin, karboplatin gibi.) kemoterapötik ajanlara sekonder olarak renal hasar gelişimi olabilir. Ancak nefrotoksik etkilerin yanı sıra iştah-

Tablo. Kemoterapötik ilaç grupları, ilaçlar, etki mekanizmaları, yan etkiler

Grup	İlaçlar	Etki Mekanizmaları	Yan Etkiler
Alkilleyiçi ajanlar	- Siklofosfamid - Klorambusil - Busulfan - Cisplatin - Karboplatin - Karmustin - Thiotepa	- Nükleik asit yapının alkillenmesi - Hızlı doku yıkımı - Siklofosfamid plazma kolinesteraz ile inhibe edilir	- Kemik iliği supresyonu - Ürat nefropatisi - Pulmoner fibrozis - İnterstisyel pnömoni - Kardiyotoksisite - Nefrotoksisite - Periferik nöropati - Hemorajik sistit
Antimetabolitler	- Metotreksat - Merkaptopürin 5-Flourourasil - Gemsitabin - Sitarabin	Hücre çoğalmasında gerekli olan metabolitlerin analogları	- Kemik iliği supresyonu - Miyokard iskemisi - Serebellar ataksi - Ensefalopati - Mukozit
Bitkisel alkaloidler	- Vinkristin - Vinblastin - Etoposid - Paklitaksel - Docetaksel	- Mikrotübüler yapı oluşumunun bozulması - Nükleik asit ve protein sentezinin bozulması	- Kemik iliği supresyonu (lökopeni) - Santral, periferik ve otonom nöropati
Antibiyotikler	- Doksorubisin - Mitomisin - Mitoksantin - Bleomisin	- DNA ve RNA sentez inhibisyonu (Topoizomerez inhibisyonu ile) - Antimikrosidal etki	- Kardiyotoksisite - Hemolitik üremik sendrom - Pulmoner fibrozis - İnterstisyel pnömoni - Kemik iliği supresyonu
Hormonlar	Glukortikoidler	Özellikle glukortikoid özellikteki steroidler tercih edilmektedir	Düşük yan etki potansiyeli

sızlık, kusma, diyare gibi nedenlerle oluşan dehidratasyon, kardiyak, septik ya da mekanik nedeni perfüzyonun bozukluğu gibi prerenal nedenler ve özellikle pelvis ve abdomen yerleşimli tümöral hastalıklarda obstrüktif postrenal nedenler de akılda tutulmalıdır. Hastalarda eş zamanlı sepsis, tümör lizis sendromu, multiple myelom, nefrotoksik ilaç (antibiyotikler, NSAİ'ler vs.) kullanımı bulguları arttırabilir (1, 6).

Hepatotoksosite; kanser hastalarında kemoterapötiklere bağlı hepatotoksosite bulguları karaciğer metastazı, primer hepatik hastalık, sistemik enfeksiyonlar, yağlı karaciğer olması, kolestaz, kolanjit, siroz, hepatik nekroz ya da eş zamanlı hepatotoksik ajan kullanılması durumunda alevlenebilir. Hepatotoksitesi bulunan hastalarda anesteziye minimal metabolize olan ajanların kullanılması önerilir (6).

Nörotoksosite; kemoterapötik ajanların kullanımına sekonder santral, otonom veya periferik sinirler tutulabilir. Cisplatin verilen hastalarda %85 oranında periferik sinir sistemi tutulumu bildirilmiştir (23). Kemoterapi sonrasında, nöral dokularda daha kolay hasar gelişebilir. Hebl ve ark. tarafından kemoterapi almış hastalarda problemsiz gerçekleşen interskalen blok uygulaması sonrasında kalıcı sinir hasarı geliştiği bildirilmiştir (24). Bu hastalarda yapılacak bölgesel anestezi uygulamalarında, hastaların bilgilendirilmesi ve işlem öncesinde duyuşsal ve motor muayenenin detaylı olarak yapılması ve kaydedilmesi önerilmektedir (6, 7, 24).

Miyelosupresyon; kemoterapötikler kemik iliğini doğrudan baskılayarak hematolojik değişiklikler oluşturabilir. Fakat tümörün kemik iliğine metastazı ya da baskılayıcı faktörler salgılamasına bağlı değişiklikler olabileceği de unutulmamalıdır. Anemi sıklıkla gözlenir ve hastalığın seyri ile paralellik gösterir. Kronik hastalık zemininde bir anemi ile birlikte olabilir. Eritropoetin seviyesi azalır. Lökopeni, kemoterapi sonrasında %40-50 oranında gözlenir. Lökopeninin ciddiyeti ve süresi klinik enfeksiyon gelişimini belirleyen temel faktörlerdir. Kemoterapi yanında beslenme bozukluğu, sepsis gibi etkenler bulguları arttırabilir. Nötropeni hastalar oportünistik enfeksiyonlara daha duyarlıdır. Trombositopeni kemoterapi alan hastalarda sıklıkla görülür. Hipersplenizm gibi diğer nedenler unutulmamalıdır (1, 6). Tromboz sıklığı %2-10 arasında değişir. Özellikle adeno kanserler olmak üzere kanser hastalarında artar. Sigara içilmesi ve majör cerrahi ile risk artar. Postoperatif dönemde en uygun ve erken zamanda profilaksi ve mobilizasyon uygulanmalıdır (1).

Metabolik bozukluklar; hiperkalsemi %10'lara varan oranı ile en sık görülen metabolik bozukluktur. Kemik metastazı, hormonal faktörler, renal tutulum gibi nedenler etkindir. Hiponatremi, sıklıkla su tutulumuna bağlı

dilüsyonel hiponatremi şeklinde gözlenir. Artmış arjinin-vazopressin aktivitesi, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu gibi nedenlerle de oluşabilir (1, 25). *Tümör lizis sendromu;* sıklıkla güçlü sitotoksik tedaviye sekonder olarak gelişir. Birden fazla metabolik bozukluk bir arada görülür (hiperürisemi, hiperfosfate mi, hiperkalemi, hipokalsemi). Akut böbrek yetmezliği tablosu eşlik edebilir (1, 26). *Bulantı-Kusma;* kemoterapötikler bulantı kusmayı arttırabilirler. kanser hastalarının %75'i kombine kemoterapi almaktadır. Kemoreseptör trigger zonun uyarılması ile oluşur. Ayrıca kullanılmakta olan opioid analjezikler, metabolik bozukluklar, hemodinamik instabilite, üremi, hipoksi, ketoasidoz varlığı da bulantı ve kusmayı arttırabilir (1, 6).

İlaç metabolizmasında değişiklikler; kanser hastalarında hastalığa ya da tedaviye bağlı farklı metabolik süreçler görülebilir. Karaciğer sitokrom p450 sistemi kemoterapötik ilaçları aktive edebileceği gibi, bu ilaçların metabolizasyonunda da yer alır. Sitokrom p450 sistemi bazı ilaçlarla aktive olurken (barbitüratlar ve deksametazon), bazıları inhibe ederler (amiodaron ve simetidin). Benzodiyazepinler, opioidler ve ketamin sitokrom p450 ile metabolize olur. Bu nedenlerle ilaçların beraber kullanımları sırasında ilaç etkileşimine dikkat edilmeli ve doz ayarlaması yapılmalıdır (6, 27).

Radyoterapi

Radyoterapi, X ışınlarıyla malign hücrelerin yakılmasını hedefler. Eksternal olarak veya vücuda yerleştirilen implantlar sayesinde internal olarak da uygulanabilir. Birçok kanser türü için radyoterapi cerrahi uygulamaların yerine kullanılmaya başlamıştır (baş-boyun, serviks, mesane, cilt tümörleri vs.). Daha çok palyatif tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Her ne kadar radyoterapinin birçok avantajı bulunsa da, normal dokularda da hasar oluşturabilmektedir. Uygulama genellikle lokal etkiler oluşturmakla birlikte sistemik etkileri de olabilir. Oluşan yan etkiler uygulama bölgesine, doz ve süreye, altta yatan organ ya da sistemin fonksiyonel kapasitesine göre değişiklik gösterebilir. Radyoterapi uygulanan bölgelerde sıklıkla kuruma, soyulma, hiperpigmentasyon, atrofi ve çekilmeler oluşur. Güncel cihazlarla bu yan etkilerin azaltılabilmesi mümkün olabilmektedir. Yine direkt etki ile gastrointestinal mukozanın tahriş olmasına bağlı stomatit, gastrit ya da diyare görülebilir. Torakal uygulamalarda kardiyak iskemi, konjestif kalp yetmezliği, aritmiler, radyoterapi ile ilişkili kardiyomiopati, periferik damar hastalıkları ve perikard sorunları oluşabilir. Perikardit ve perikardiyal efüzyon sıklıkla 1-2 yıl sonra gözlenir ve genelde asemptomatiktir. Radyoterapi alan hastaların %5-20'sinde radyasyon pnömonisi

görüldür. Oksijen tedavisi almakta olan hastalarda, yaşlılarda, altta yatan akciğer hastalığı olanlarda risk artar. Fibrozis sıklıkla daha geç dönemde ortaya çıkar (2-6 ay). Klinikte kuru öksürük, progresif dispne ve akciğer kompliyansında azalma gözlenir. Abdominal radyoterapi de böbrek fonksiyonlarında değişiklik gözlenebilir. Klinikte hipertansiyon, proteinüri ve idrarı konsantre etme yeteneğinde bozulma oluşabilir. Tedavide genellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim ve anjiyotensin II antagonistlerinin kullanımına iyi cevap verirler. Eş zamanlı ek nefrotoksik ajan kullanımı ve dehidratasyon kliniği kötüleştirir. Karaciğerde radyasyon hasarı iki fazlıdır. Akut değişiklikler 6 hafta kadar sürer. Hepatomegali, portal hipertansiyon ve asit gözlenebilir. Kronik değişiklikler genellikle sirotik değişikliklerle karakterizedir ve maruz kalmadan 6 ay-1 yıl sonra gözlenir. Sinir sistemi radyoterapiye akciğer veya böbrek gibi organlardan daha az duyarlıdır. İşleme bağlı polinöropati gelişebilir. Sıklıkla motor ve duyuşal tutulum beraberdir (1).

Kanser ve Anestezi

Kanser tedavisi almış ya da almakta olan hastalarda anestezi uygulamaları da gittikçe artmaktadır. Anestezistler, anestezi uygulamaları için ya da birçok farklı nedenle bu hastalarla karşılaşabilmektedirler. Primer kanser cerrahisi, palyatif ya da diğer elektif cerrahiler, periferik ya da santral damar yolu ihtiyacı, port kateter ihtiyacı, yapılacak tetkik ya da tedavi işlemleri sırasında oluşan ihtiyaçlar (manyetik rezonans görüntüleme, girişimsel radyolojik veya endoskopik işlemler, kemik iliği işlemleri, efüzyon boşaltılması, gastrostomi açılması, radyofrekans termokoagülasyon vb.) postoperatif veya nonoperatif ağrı ve yoğun bakım desteği gibi bir çok alan bunlar arasında yer alır (1).

Kanser hastalarında anestezi uygulaması gerekli olduğu durumlarda dikkat edilmesi gerekenler iki yönlü olarak değerlendirilir. Hastaların primer hastalıkları, kanserin kendisi ya da tedavileri nedeniyle oluşabilecek bölgesel ya da sistemik değişikliklerin anestezi uygulamasına olabilecek etkileri ve uygulanacak anestezi yönteminin doğrudan ya da dolaylı olarak kanser rekürrensi ve metastaz oluşumuna nasıl etki edebileceğinin bilinmesi hasta morbidite ve mortalitesini önemli şekilde etkiler. Anestezi yöntemi ve yönetimi, bu iki yönlü etkiler özenle değerlendirilerek kararlaştırılmalıdır.

Anestezi Öncesi Değerlendirme

Kanser tanısı bulunan ve anestezi verilmesi planlanan hastaların, tedavi almış olsun olmasın, dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Hastaya, hastalığa, tedavisine veya diğer nedenlere bağlı değişiklikler kaydedilerek

anestezi uygulamasında göz önünde tutulur. Bu dönemde hastaların demografik verileri, sistemik hastalıkları, ilaçları, alerjileri, anestezi geçmişi gibi rutin değerlendirmeler klasik anestezi uygulamaları ile benzerdir. Bu değerlendirmelerde güncel kaynaklardan yararlanmak önemlidir.

Ancak, bu hastalarda malignitesi olmayan hastalardan farklı olarak hastalığın kendisine ve/veya tedavisine bağlı bazı fiziksel ve fizyolojik özelliklerin olabileceği akılda tutulmalıdır. Depresyon, düşkünlük, kilo kaybı, hormonal değişiklikler, lokal bası ya da venöz dönüşün engellenmesi bulguları, invazyon, metastatik lezyon varlığı ve etkileri, hastaların önceden aldıkları kemoterapi ve steroid tedavileri, anemi, trombositopeni, lökopeni, immün yetmezlik bulguları, organ yetersizlikleri, tedavilere bağlı yan etkiler (bulantı, kusma, ishal, elektrolit ve asit-baz dengesizlikleri, saç kaybı, anoreksi), ağrı ve ağrı tedavisi için kullanılan ilaçlar ya da yöntemler bunlar arasında sayılabilir. Değerlendirme yapılırken o andaki bulgularla yakın zaman öncesindeki bulgular beraber değerlendirilmeli ve yorumlanmalıdır. Çünkü anlık fizyolojik verilerin iyi olması hastanın sistemik durumunun her zaman iyi olduğu anlamına gelmeyebilir. Belirtilen nedenler, anestezi yönetimi sırasında hem anestezi uygulamasında hem de monitörizasyon sırasında çeşitli değişiklikler yapmayı gerektirebilir (1, 3, 7).

Kanserli hastalarda, ciddi depresyon görülme oranı %70 civarındadır (1). Hem yaşamın kısalabileceği veya sona erebileceği korkusu, hem de düşkünlük, kilo kaybı, metabolik değişiklikler, saç kaybı, iştahsızlık, vücutta görülen diğer görsel değişiklikler gibi nedenler bu endişe, stres ve depresyonun sebebi olabilir (1, 3). Stresin kendisinin doğrudan ya da dolaylı yollardan hastalık bulguları ve prognoz üzerine etkilerinin olduğu bilinmektedir. Meme kanseri hastalarında yapılan bir araştırmada depresyon ve anksiyete varlığının rekürrens sıklığını arttırdığı ve yaşam süresini kısalttığı gösterilmiştir. Anksiyete ve stres hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks ve sempatik sinir sistemi üzerinden glukokortikoid, endojen opioid ve katekolamin üretimini artırarak tümör yayılımı ve metastaz gelişimini artırıcı özellik gösterir (2, 28). Bu nedenle hastaları rahatlatarak stabil bir anestezi, sakin bir uyanma, rahat bir anestezi sonrası bakım ve amnezi sağlamak çok önemlidir. Preoperatif değerlendirme sırasında hastanın anksiyete ve stresinin giderilmesi ve varsa ağrının palyasyonunun sağlanması amaçlanır. Sadece hastanın bilgilendirilmesinin dahi heyecan ve endişeyi baskılayıp sempatik deşarjı azaltabildiği ve sitokin salınımını azalttığı bilinmektedir. Premedikasyonda bunlara ek olarak opioidler, benzodiyazepinler, antihistaminikler, antiemetikler gibi farklı farmakolojik ajanlar da kullanılabilir (1, 3, 6, 29).

Ağrı, yeni tanı alan hastalarda dahi %25 oranında varken kronik hastalarda %75'lere varan oranda gözlenir (1-3). Ağrılı hastalarda opioid analjezikler premedikasyona eklenebilir. Hastaların psikolojik durumları ile eşlik eden hastalıklarının ciddiyeti her zaman birbirine paralellik göstermez. Bu nedenle hastalar için standart bir doz olmadığı, her hastanın ayrı ayrı değerlendirilerek hastaya özgü bir uygulamanın olması gerektiği akılda tutulmalıdır.

Hastalarda çeşitli nedenlerle oluşan fizyolojik ve anatomik değişiklikler nedeniyle anestezi sırasında başlangıçtan itibaren bazı farklı yaklaşımlar gerekebilir. Bu ayrıntıların ameliyat öncesinde dikkatle değerlendirilerek kaydedilmesi ve bunlara uygun hazırlığın yapılması gerekir. İştahsızlık, hızlı kilo kaybı, bulantı, kusma, ishal ve/veya endokrin nedenlere bağlı oluşabilecek sıvı-elektrolit ve asit-baz değişiklikleri nedeniyle gelişebilecek hemodinamik ve nörolojik bozukluklar önceden dikkatle incelenmelidir. Lokal bası nedeniyle oluşabilecek (Superior vena cava sendromu, spinal kord basısı, ekstremitelerde oluşabilecek venöz ve lenfatik dolaşım bozuklukları gibi.) durumlar venöz kanülasyondan ileri invazif monitörizasyon işlemlerine kadar birçok girişimin yapılmasını engelleyebilir ya da farklı uygulamalar gerektirebilir (1, 3).

Hastalarda maligniteye (11), invazyonlara, metastazlara veya daha önceki tedavilere bağlı oluşabilecek değişikliklerin dikkatle değerlendirilmesi önemlidir. Primer kitlenin yerleşimi, boyutları, çevre dokularla olan ilişkisi, uzak metastaz varlığı ve lokalizasyonu, eski tedaviler nedeniyle oluşabilecek değişiklikler (anatomik değişiklikler, immün yetmezlik, kanama diyatezi, anemi, steroid kullanımı, sekonder organ yetmezliği bulguları, fibrotik değişiklikler, eski cerrahilerin özellikleri ve yapılan işlemler) anestezi uygulaması öncesinde özenle sorgulanır (1).

Preoperatif değerlendirme sırasında organ ve sistem fonksiyonlarının incelenmesi ve cerrahinin en uygun koşullarda gerçekleştirilmesi önemlidir. Kardiyopulmoner, hematolojik, hepatik ve renal rezerv özellikle değerlendirilmeli ve optimize edilmelidir. Yapılacak cerrahi ve kanama riski değerlendirilerek eritrosit ve diğer kan ürünlerine yönelik hazırlık yapılır. Gerekli durumlarda ileri tetkik ve incelemeler ve diğer hazırlıklar yapılabilir. Ancak, cerrahinin gecikmesi ile kanser gelişmesi ve yayılmasının artabileceği düşünülerek cerrahi koşulların hızla hazırlanması gerektiği de unutulmamalıdır (1, 3).

Diabetes Mellitus (DM), Diabetes İnsipidus (DI), hipopituitarizm, tiroid hastalıkları, adrenal korteks ve medulla hastalıkları, paraneoplastik sendromlar gibi birçok endokrin hastalık perioperatif morbidite ve mortaliteye

yol açabilir. Bu sorunların kontrolü ve takibi düzgün yapılmazsa perioperatif önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilir (1).

Anestezi İlaçları ve Kanser

Kanser hastalarında anestezi uygulamaları sırasında, uygulanacak anestezi yönteminin kanser ve metastaz gelişiminde ne gibi değişikliklere yol açabileceğinin bilinmesi de önemlidir. Deneysel çalışmalarda, in vitro olarak antineoplastik ilaçlara eklenen anesteziklerin tümör hücreleri üzerinde tümörisidal etki gösterdiği bilinmektedir. Ancak hayvan modellerinde bunun çok da geçerli olmadığı görülmüştür. Hem intravenöz anesteziklerin, hem de inhalasyon anesteziklerinin NK hücre aktivitesini azaltarak metastaz gelişimini arttırabildikleri, B-lenfosit fonksiyonunu bozarak apoptozu indükledikleri ve hipoksi ile indüklenebilen faktör (hypoxia inducible factor, HIF 1-alfa) düzeyini arttırarak anjiyogenezi uyardıkları ve prognozu kötüleştirebildikleri vurgulanmıştır (1, 11, 27, 30).

İntravenöz Anestezikler

Benzodiyazepinler, anksiyolitik ve hipnotik özellikleri ve amnezi sağlamaları nedeniyle premedikasyonda en sık kullanılan ajanlardır. Santral immünomodülatuar etkileri ve cerrahi stresi azaltmaları nedeniyle sitokin salınımını azaltırlar. Midazolam kemoterapi nedenli hıçkırığın tedavisinde kullanılabilir (1, 6, 29, 31).

Propofol, sık kullanılan indüksiyon ajanları arasında yer alır. Kanser hastalarında güvenle kullanılabilir. Antiemetik özelliğinin bulunması, çeşitli nedenlerle bulantı kusma riski artmış olan kanser hastaları için bir avantaj sayılabilir. Siklooksijenaz enzim inhibisyonu yapması sayesinde tümör gelişimini azaltır. Monositlerden PGE2 salınımını azaltması ve NK hücre fonksiyonlarının stabil kalmasını sağlaması önemli avantajlarıdır. Kanser hücrelerinde adhezyonu, migrasyonu ve apoptozisi azaltarak metastaz gelişimini azaltır. Beta reseptör antagonisti olması etkilerinin sebebi olabilir (1, 2, 9, 32-34).

Ketaminin belirgin bir adrenerjik aktivitesi vardır ve immünsüpresiftir (11). Ketamin ve tiyopental ratlara verildiğinde tümör hücrelerinin yaşayabilirliğini 2-5,5 kat arttırdıkları gözlenmiştir. Proinflatuar sitokinlerin üretimini azaltır. Makrofaj, lenfosit, mast hücre ve NK hücre fonksiyonlarını baskılayıcı özellikleri nedeniyle kötü prognostik etkileri vardır (2, 11, 13). Ketamin uygulaması ile proinflatuar sitokin üretimi azalır. Bir hayvan deneyinde ketamin, tiyopental ve halotanın NK hücre aktivitesini azalttığını ve akciğer metastazlarını arttırdığı gösterilmiştir. (2, 9, 11). Tiyopental sodyum, NK hücrelerin kemotaksis özelliğini ve dolaşımdaki sayılarını azaltır (1, 2, 9). Etomidat, bazal kortizol salınımını azaltır.

Opioidler sıklıkla hem akut hem de kronik ağrı tedavisinde kullanılırlar. Analjezik etkilerine ek olarak immünomodülatuar etkileri de bulunur (11, 13). İnsanlarda hücrel ve humoral immün yanıtı inhibe ettikleri bilinmektedir. NK hücre aktivitesini, fagositik etkiyi veya antikör ve sitokin üretimini azaltarak tümör gelişimini arttırırlar (2, 9, 13). Yüksek doz kullanılan morfin ve fentanil NK hücre aktivasyonunu 24-48 saat süreyle bozar (11, 35). Genel etkileri kullanım şekline, doza, süreye ve opioidin türüne bağlı olarak değişiklik gösterir. Opioidlerin etkileri immün hücreler üzerinde bulunan opioid reseptörlerine (başlıca mü opioid reseptörler) bağlanmak suretiyle direkt olarak olabileceği gibi HPA aks ya da otonom sinir sistemi üzerinden indirekt olarak da görülebilir (2, 9, 11, 36). Küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde mü opioid reseptörler aşırı eksprese olabilir. In vitro şartlarda bu reseptörler bloke edilirse opioid destekli tümör gelişimi %35-50, metastazlar %45-70 azalır (37). Preoperatif dönemde opioid verilmesinin postoperatif metastazı sıklığını azalttığını veya arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur. COX-II reseptör sayısı ve PGE2 üretimini arttırarak anjiyogenezi arttırır. Özellikle morfin, tümör hücrelerinde ürokinaz aktivitesini arttırarak metastaz oluşumunu kolaylaştırır (2, 11). Tramadol, zayıf bir opioiddir. Noradrenerjik ve serotonerjik aktiviteyi ve NK hücre aktivitesini arttırarak tümör gelişimini engeller (11). In vitro ortamda, insan hücrelerinde tümör hücre proliferasyonunu, migrasyonunu ve kanser gen ekspresyonunu arttırır. Sonuç olarak, ağrının dindirilmesi stres yanıtta azalma sağlayarak metastaz oluşmasını azaltır. Ayrıca NK hücreleri ve fonksiyonlarını azaltan inhalasyon ajanlarının kullanılmasını azaltırlar. İntratekal yoldan düşük doz verilen opioidler NK hücre fonksiyonlarını değiştirmez. Aksine NK hücre aktivitesini azaltan katekolamin salınımını azaltıcı etki gösterir (9, 11, 13, 36).

Inhalasyon Anestezikleri

Inhalasyon anesteziklerinin immün sistem üzerine baskılayıcı etkileri mevcuttur. NK hücre fonksiyonunu %90'lara varan oranlarda azaltır (2, 13, 38). Genel anestezi altında yapılan ortopedik cerrahi vakalarında inhalasyon anesteziklerinin hücrel immüniteyi baskıladığı ve lenfositlerde apoptozu arttırdıkları gösterilmiştir. Benzer şekilde glioblastoma cerrahisinde propofol-N₂O kombinasyonun sevofluran-N₂O kombinasyonuna göre daha olumlu prognoz oluşturduğu bildirilmiştir. Yine malign melanom hastalarında lezyonların genel anestezi yerine lokal anestezi ile çıkarılmasının hasta sağkalımını arttırdığı belirtilmiştir. Deneysel bir çalışmada intravenöz olarak tümör enjekte edilen farelerde yalnız sevofluran

anestezisi ve sevofluran anestezisine ek olarak spinal anestezi eşliğinde yapılan laparotomi sonrasında gruplar karşılaştırıldığında ikinci grupta karaciğer metastazlarının azaldığı belirtilmiştir. Ancak malignite anestezisinde inhalasyon ajanlarının kendi aralarında birbirlerine üstünlüğü hakkında kesinleşmiş bir veri yoktur (6, 12, 13, 30, 39).

Azot protoksit (N₂O)

Azot protoksit, anestezi sırasında oksijen ile birlikte kullanılır. Pürin ve timidilat sentezini değiştirerek DNA ile etkileşir, NK hücre fonksiyonunu baskılar, nötrofil kemotaksisini ve monosit üretimini bozar. İmmünomodülatuar etkilerinin olduğu bilinmektedir. Kolorektal kanser cerrahisi anestezisinde %65 N₂O-O₂ ve %65 Hava-O₂ karışımı kullanılmasında tümör rekürrensi grupları arasında benzer bulunmuştur (40). Deneysel çalışmalarda intraoperatif N₂O kullanılmasının akciğer ve karaciğer metastazını arttırdığı gösterilmiştir. N₂O kullanan hastalarda metotreksatin sitotoksik etkisi artar. Metotreksat için letal doz %50 azalır. Bu etki, iki ajanın da folat metabolizmasına etkileri nedeniyle olabilir (1, 2, 6, 12).

Lokal Anestezikler

Sistemik olarak kullanıldıklarında antineoplastik özellik gösterdikleri bildirilmiştir. Tümör hücrelerine antiproliferatif ve sitotoksik etki ederler. Bu hücrelerden salgılanması artan endotelial büyüme faktörünü ve hücrelerin invazyon yeteneklerini azaltırlar. Bleomisin ve doksorubisin ile eşzamanlı verildiklerinde bu ajanların sitotoksik ve DNA hasarı oluşturma potansiyellerini arttırırlar (2, 6, 41). Aynı zamanda mezenkimal hücre proliferasyonunu azaltır ve tümör baskılayıcı faktörleri aktive ederler (2, 6, 12).

Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri

Siklooksijenaz enzimi, arasidonik asitten prostaglandin (PG) üretilmesinde kilit enzimdir. İnflamasyon durumunda PG üretimi artar ve sitotoksik T hücreleri, dendritik hücreler ve antineoplastik sitotoksinlerde azalma görülür. Aynı zamanda immünsüpresif sitokinlerde de (IL-10, IL-4, IL-6) belirgin azalma olur. Artan PG kanser hücrelerinin adezyon, migrasyon ve invazyon yeteneklerini arttırırken NK hücrelerinin sitotoksik özelliklerini de inhibe ederler. Bazı kanser türlerinde aşırı COX ekspresyonu olduğu bilinmektedir. Bu aktivasyon prokarsinogenlerin karsinogen yapıya dönüşmesini sağlar, özellikle epitelyal kanserlerde bu özellik baskındır (2, 9, 12).

COX inhibitörlerinin, özellikle selektif COX II inhibitörlerinin kullanılması vaskülogenezi baskılayarak an-

titümör özellik gösterir. Prostaglandin sentezinin engellenmesi ile immün hücrelerin tümör hücrelerini tanımlarına olanak tanımış olur. Uzun süreli selekosib kullanan hastalarda morfinle indüklenen anjiogenez, tümör büyümesi, metastaz ve mortalitenin azaldığı bildirilmiştir. Bir hayvan deneyinde COX inhibitörlerine propranolol eklenmesiyle akciğer metastazı gelişmesinin tamamen engellenebildiği belirtilmiştir (12). Farklı nedenlerle uzun süreli COX II inhibitörü kullananlarda meme kanseri sıklığının anlamlı şekilde azaldığı ve yine uzun dönem nonselektif COX inhibitörü kullananlarda meme, kolon, akciğer ve prostat kanseri görülme riskinin azaldığı farklı çalışmalarda bildirilmiştir (2, 9).

Anestezi Yöntemi ve Kanser

Anestezi yöntemleri ile kanser gelişimi arasındaki ilişki, hasta morbidite ve mortalitesini doğrudan ilgilendireceği için birçok araştırmaya konu olmuştur. Özellikle genel anestezi ilaçların tümör ve metastaz gelişmesini artırıcı nitelikleri nedeniyle bölgesel anestezi uygulamalarının doğrudan ya da genel anesteziye ek olarak kullanılması birçok çalışmada araştırılmıştır (1, 8, 13). Çalışmaların çoğunda bölgesel anestezi yöntemlerinin meme, prostat, over, malign melanom, kolon kanserleri gibi birden fazla kanser türünde rekürrensi azaltıp hasta sağkalımını arttırdığı belirtilmiştir (1, 2, 9, 11-13, 42-44). Biki ve ark. prostat kanserinde bölgesel anestezinin sağkalımda %57'lik bir fark oluşturduğunu belirtmiştir (9, 11, 13). Ancak çalışmaların sıklıkla retrospektif olması, tümör çeşitlerinin, hastalık evrelerinin, postoperatif uygulanan tedavi yöntemlerinin ve hasta kliniklerinin farklılığı gibi birçok nedenden dolayı bu verilerin prospektif ileri çalışmalarla desteklenmesinin gerekli olduğu kabul edilmektedir (2, 12, 13, 30, 44).

Kanser ile anestezi yöntemi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısı azdır ve daha çok deneysel çalışmalardır. Bölgesel anestezi yöntemleri daha yararlı gibi görünse de kesin bir genel geçerliliği yoktur. Bölgesel anestezi uygulamalarında daha çok çeşitli bölgelerden yapılan bloklarla antineoplastik özellik taşıyan lokal anestetik ilaçların kullanılması ve tümör gelişimini kolaylaştırıcı özelliği bulunan genel anestetiklerin kullanılmasının azaltılması amaçlanır. Ayrıca bölgesel anestezi ile hastaların ağrı skorları azalır ve immünsupresyonun daha az görülmesi sağlanır. Ancak, kanser hastalarında bölgesel anestezi uygulamalarının bazı dezavantajları bulunmaktadır. Hastaların fiziksel özelliklerindeki tedavilere bağlı anatomik değişiklikler, lenfadenopatiler, uzak metastazlar, ağrı hissinin artmış olması, var olan kateter, dren ya da diğer yabancı cisimler gibi nedenlerle işlemleri gerçekleştirmek zorlaşabilir. Ultrasonografi, skopi gibi yardımcı görüntüleme cihazları işlemlerin yapılmasını kolaylaştırırken olası komplikasyonları da azaltabilir. Kanama diyeti ve enfeksiyona yatkınlık nedeniyle işlemlerin deneyimli kişiler tarafından yapılması, uygun koşulların hazırlanması ve olası komplikasyonlar için önlem alınması önemli konulardır (2, 13).

nografi, skopi gibi yardımcı görüntüleme cihazları işlemlerin yapılmasını kolaylaştırırken olası komplikasyonları da azaltabilir. Kanama diyeti ve enfeksiyona yatkınlık nedeniyle işlemlerin deneyimli kişiler tarafından yapılması, uygun koşulların hazırlanması ve olası komplikasyonlar için önlem alınması önemli konulardır (2, 13).

Kanser Hastalarında Anestezi Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Diğer Durumlar

Hipotermi

Ameliyathane şartları, cerrahi alanın genişliği, anestezi sıvı ve ilaçlar, yıkamalar gibi birçok nedenle gelişebilen perioperatif hipotermi %70'lere varan sıklıkta gözlenir. Hipotermi doğrudan hücrel ve humoral immüniteyi bozar ve sitokin salınımını azaltır. Bunların yanında kanama ve transfüzyon ihtiyacını artırır, sempatik sistemi aktive eder, glukokortikoid salınımını indükler (12). Bu faktörlerin hepsi tümör hücrelerinin gelişmesinin lehine özelliklerdir. Moslemi-Kebria ve ark. over kanseri nedeniyle debulking cerrahi yapılacak hastalarda ameliyat sonunda odadan çıkış sıcaklığının 36°C altında ve üstünde olanları karşılaştırdıkları çalışmalarında hipotermik hastaların postoperatif yaşam sürelerini 34 ay bulurken, hipotermisi olmayan hastaların ortalama yaşam sürelerini 45 ay olarak bildirmişlerdir (2, 45). Ayrıca hipotermi olan hastalarda yara yeri enfeksiyonu artar, kardiyak olay gelişme ihtimali artar (1, 2, 9, 10, 12).

Kan Transfüzyonu

Kanser hastalarında altta yatan kronik hastalık anemisi, tümör ya da metastaz varlığına bağlı ya da kemo-terapi gibi birçok nedene bağlı anemi görülebilir. İntraoperatif kan kaybı gibi nedenlerle hastalara kan ya da kan ürünleri verilmesi gerekebilir. Ancak kan transfüzyonu yapılacak hastalarda tümör rekürrensini arttırabileceği akılda bulundurulmalıdır. Kan ya da kan ürünü transfüzyonu ile yardımcı ve sitotoksik T hücre oranı azalır (Transfüzyon ilişkili immünmodülasyon, transfusion related immune modulation, TRIM) (2, 11, 12, 30). Bunun da kanser rekürrensini, perioperatif enfeksiyonu ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Hastalarda kan transfüzyonu profilaktik olarak yapılmamalı, risk faktörleri olmayanlarda hemoglobin değerinin 6-8 g dL⁻¹, risk faktörü bulunanlarda 9-11 g dL⁻¹ olması hedeflenmelidir (1, 9). Kanların ısıtılması ya da filtrelmesi ile ilgili net bir bilgi yoktur. Ancak, Ng ve ark. ısıtılmış kan alan hastaların ortalama yaşam sürelerinin ve hastalıklı yaşam sürelerinin hiç kan almayanlara oranla azaldığını bildirmişlerdir (46).

Postoperatif Analjezi

Postoperatif ağrı ile oluşan stres yanıt metastaz ve rekürrens sıklığını arttırmaktadır. Hayvan deneylerinde tedavi edilmemiş postoperatif ağrının NK hücre aktivitesini ve metastaz sıklığını azalttığı gösterilmiştir (2, 12). Kanser hastalarının yarısından fazlasında ciddi ağrı şikayeti bulunur ve bu hastaların büyük çoğunluğunda ağrıya yönelik çeşitli tedaviler uygulanır. Opioid analjezikler bu tedaviler sırasında sıklıkla tercih edilir. Postoperatif analjezi kronik ağrı tedavisinden farklıdır. Bu dönemde hastaların opioid analjeziklere karşı toleranslarının olabileceği ya da eş zamanlı anestezi uygulanması sırasında ilaç dozlarının ayarlanması gerekliliğine dikkat edilmelidir. Kanser hastalarında cerrahi, kemoterapi ya da radyoterapi sonrasında nöropatik ağrı gözlemlenebilir. Bu ağrıların ayırt edilmesi ve özgün tedavilerinin yapılmasıyla gereksiz opioid kullanımının önüne geçilebilir (1, 2, 12).

Sonuç

Kanser hastalarında kullanılacak ideal anestezi yöntemi ya da anestetik ajan gibi birçok sorunun cevabı henüz net değildir. Bu konuda randomize, kontrollü, çok merkezli, prospektif çalışmalar devam etmektedir ancak bu çalışmaların tamamlanması için 3-7 yıllık bir süre öngörülmektedir (2, 44). Kanser cerrahisi anestezisi ile ilgili daha çok genel öneriler yapılmaktadır. Bunları maddeler halinde sıralamak gerekirse;

- Propofol ile intravenöz anestezi daha çok tercih edilmeli ve inhalasyon anestetikleri mümkün olduğunca azaltılmalıdır.
- COX inhibitörleri intraoperatif ve postoperatif dönemde ağrı için kullanılmalıdır.
- Bölgesel anestezi yöntemlerinin tek başına ya da genel anesteziyle birlikte kullanılması arttırılmalıdır.
- Hastaların intraoperatif vücut sıcaklıklarının takibi-ne gereken dikkat ve önem verilmelidir.
- Kan transfüzyonu yapılırken hastanın özellikleri dikkate alınarak yapılan transfüzyon mümkün olduğunca azaltılmalıdır.
- Mümkünse perioperatif dönemde bir onkolog da yönetime dahil edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Arain, MR, Buggy DJ. Anaesthesia for cancer patients. Curr Opin Anaesthesiol 2007; 20: 247-253.
2. Heaney A, Buggy DJ. Can anaesthetic and analgesic techniques affect cancer recurrence or metastasis? Br J Anaesth 2012; 109 Suppl 1: i17-i28.
3. Ali Ayhan, Polat Dursun, Çağatay Taşkiran, Murat Gültekin. Bölüm 124 Jinekolojik Onkoloji Cerrahisinde Anestezi. In: Jinekolojik Onkoloji. 1. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2012, 1015-1019.
4. A. Murat Tuncer, Nejat Özgül, Emire Olcayto, Murat Gültekin. Bölüm 1.2 Kanser in Ülkemiz ve Dünyadaki Önemi, Hastalık Yüklü ve Kanser Kontrol Politikaları ve Türkiye'de Kanser İnsidansı. In: Türkiye'de Kanser Kontrolü. 1. Baskı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı; 2009, 5-7 ve 35-50.
5. Borde D, Gandhe U, Hargave N, Pandey K. Management of patients with hematological malignancies undergoing coronary artery bypass grafting. Ann Card Anaesth 2013; 16: 47-50.
6. Huettemann E, Sakka SG. Anaesthesia and anti-cancer chemotherapeutic drugs. Curr Opin Anaesthesiol 2005; 18: 307-314.
7. Hines RL, Marschall KE. Stoelting's Anesthesia and Co-Existing Disease, 5th ed. Philadelphia:Elsevier; 2008, Chapter 20.
8. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? Anesthesiology 2006; 105: 660-664.
9. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. Anesth Analg 2010; 110: 1636-1643.
10. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. Anesthesiology 2001; 94: 1066-1073.
11. Tavares AN, Perry NJ, Benzonana LL, Takata M, Ma D. Cancer recurrence after surgery: direct and indirect effects of anesthetic agents. Int J Cancer 2012; 130: 1237-1250.
12. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. Br J Anaesth 2010; 105: 106-115.
13. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. Anesthesiology 2008; 109: 180-187.
14. Kennedy BC, Hall GM. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? Acta Anaesthesiol Belg 1999; 50: 205-209.
15. Wada H, Seki S, Takahashi T, et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. Anesthesiology 2007; 106: 499-506.
16. Ferguson RJ, Ahles TA. Low neuropsychologic performance among adult cancer survivors treated with chemotherapy. Curr Neurol Neurosci Rep 2003; 3: 215-222.
17. Kiyomiya K, Matsuo S, Kurebe M. Differences in intracellular sites of action of Adriamycin in neoplastic and normal differentiated cells. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 47: 51-56.
18. Burrows FA, Hickey PR, Colan S. Perioperative complications in patients with anthracycline chemotherapeutic agents. Can Anaesth Soc J 1985; 32: 149-157.
19. Hay JG, Haslam PL, Dewar A, Addis B, Turner-Warwick M, Laurent GJ. Development of acute lung injury after the combination of intravenous bleomycin and exposure to hyperoxia in rats. Thorax 1987; 42: 374-382.
20. Sogal RN, Gottlieb AA, Boutros AR, et al. Effect of oxygen on bleomycin-induced lung damage. Cleve Clin J Med 1987; 54: 503-509.
21. Ingrassia TS 3rd, Ryu JH, Trastek VF, Rosenow EC 3rd. Oxygen-exacerbated bleomycin pulmonary toxicity. Mayo Clin Proc 1991; 66: 173-178.
22. Goldiner PL, Schweizer O. The hazards of anesthesia and surgery in bleomycin-treated patients. Semin Oncol 1979; 6: 121-124.

23. Cersosimo RJ. Cisplatin neurotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1989; 16: 195-211.
24. Hebl JR, Horlocker TT, Pritchard DJ. Diffuse brachial plexopathy after interscalene blockade in a patient receiving cisplatin chemotherapy: the pharmacologic double crush syndrome. *Anesth Analg* 2001; 92: 249-251.
25. Johnson BE, Chute JP, Rushin J, et al. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1669-1678.
26. Hande KR, Garrow GC. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 1993; 94: 133-139.
27. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004; 5: 489-496.
28. Coveney E, Weltz CR, Greengrass R, et al. Use of paravertebral block anesthesia in the surgical management of breast cancer: experience in 156 cases. *Ann Surg* 1998; 227: 496-501.
29. Covelli V, Maffione AB, Nacci C, Tatò E, Jirillo E. Stress, neuropsychiatric disorders and immunological effects exerted by benzodiazepines. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1998; 20: 199-209.
30. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973; 5: 253-259.
31. Wilcock A, Twycross R. Midazolam for intractable hiccup. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12: 59-61.
32. Borgeat A, Wilder-Smith OH, Wilder-Smith CH, Forni M, Suter PM. Propofol improves patient comfort during cisplatin chemotherapy. A pilot study. *Oncology* 1993; 50: 456-459.
33. Tsang RW, Solow HL, Ananthanarayan C, Haley S. Daily general anaesthesia for radiotherapy in unco-operative patients: ingredients for successful management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2001; 13: 416-421.
34. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. *Anesth Analg* 2003; 97: 1331-1339.
35. Shavit Y, Ben-Eliyahu S, Zeidel A, Beilin B. Effects of fentanyl on natural killer cell activity and on resistance to tumor metastasis in rats. Dose and timing study. *Neuroimmunomodulation* 2004; 11: 255-260.
36. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res* 2002; 62: 4491-4498.
37. Mathew B, Lennon FE, Siegler J, et al. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. *Anesth Analg* 2011; 112: 558-567.
38. Brand JM, Kirchner H, Poppe C, Schmucker P. The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 83: 190-194.
39. Proceedings of the 7th International Cancer Vaccine Symposium, September 9-11, 2012, Florence, Italy. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1284: 1-86.
40. Fleischmann E, Marschalek C, Schlemitz K, et al. Nitrous oxide may not increase the risk of cancer recurrence after colorectal surgery: a follow-up of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2009; 9: 1.
41. Kennedy KA, Hait WN, Lazo JS. Chemical modulation of bleomycin induced toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1367-1370.
42. Christopherson R, James KE, Tableman M, Marshall P, Johnson FE. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia. *Anesth Analg* 2008; 107: 325-332.
43. Schlagenhauff B, Ellwanger U, Breuninger H, Stroebel W, Rassner G, Garbe C. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2000; 10: 165-169.
44. de Oliveira GS Jr, Ahmad S, Schink JC, Singh DK, Fitzgerald PC, McCarthy RJ. Intraoperative neuraxial anesthesia but not postoperative neuraxial analgesia is associated with increased relapse-free survival in ovarian cancer patients after primary cytoreductive surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2011; 36: 271-277.
45. Moslemi-Kebria M, El-Nashar SA, Aletti GD, Cliby WA. Intraoperative hypothermia during cytoreductive surgery for ovarian cancer and perioperative morbidity. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 590-596.
46. Ng T, Ryder BA, Chern H, et al. Leukocyte-depleted blood transfusion is associated with decreased survival in resected early-stage lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143: 815-819.