

Kanser ve uyku bozuklukları

Cancer and insomnia

Tuğba YAVUZŞEN,¹ Ahmet ALACACIOĞLU,² Aygül ÇELTİK,³ Uğur YILMAZ⁴

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji, İzmir;

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir;

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir;

⁴İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir

Uyku bozukluklarının kanser hastalarındaki prevalansı %30-50 arasında raporlanmıştır. Kanser hastalarında her dönemde görülmekle birlikte özellikle ileri evre hastalarda daha sık görülmektedir. Literatürde daha sıklıkla karşılaştığımız insomnia ise spesifik bir uyku bozukluğudur ve kanser hastalarında daha fazla tanımlanmıştır. Kanser hastalarında insomnia tek bir semptomdan ziyade klinik olarak semptomlar kümesi halinde karşımıza çıkar ve bu semptomun gelişmesini sağlayacak birçok risk faktörleri eşlik eder. Kanser hastalarında bu risk faktörlerinin daha iyi değerlendirilmesi tedavisinde daha kolay yapılmasına yardımcı olacaktır. İnsomnia için bir çok tanı yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemlerin basit, kolay uygulanabilir olması, tanısı ve takibi yönünden önemlidir. Günümüzde onkoloji hastaları için geçerlilik ve güvenilirliği ispatlanmış daha pratik değerlendirme ölçeklerinin oluşturulmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Kanser; uykusuzluk; semptom; semptom kümesi.

The prevalence of sleep disruptions have been reported in 30-50% of cancer patients. Most insomnia cases that involve cancer patients occur in various stages of the disease, with a particular emphasis in the advanced stages. In the literature, insomnia is a specific sleep disruption that is more defined in cancer patients as a symptom or clinical disorder. In oncology patients, insomnia is not only one symptom but a cluster of symptoms that are associated with many risk factors. Better evaluation of the risk factors in cancer patients will be of great assistance for the treatment of sleep disorders in cancer patients. Since there are various diagnostic tests for insomnia, it is important that the diagnosis and follow up is in parallel with these methods. The methods should be proven reliable to validate diagnosis and outcomes for oncology patients.

Key words: Cancer; insomnia; symptom; symptom cluster.

Kanser hastalarında uyku bozuklukları çok sık rastlanan ve genelde hem hasta hem de izleyen hekimi tarafından göz ardı edilen önemli problemlerdir. Spesifik bir uyku bozukluğu olan insomnianın tanımı; uyku için uygun ortam ve şartlar oluşturulmasına rağmen, uykunun başlamasında, devam ettirilmesinde, süresinde veya kalitesinde zorluk olarak tanımlanır.^[1,2] Literatürde genel popülasyondaki sıklığı %5-35 iken kanser hasta-

larında %30 ile 50 arasında değiştiği saptanmıştır.^[3-5] Kanser hastalarında hastalığın her döneminde özellikle de ileri evrelerinde genel popülasyona göre daha sık görülmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda kanser hastalarındaki insomnia prevalansı çok geniştir. Bu farklılığın nedeninin uykusuzluğun tanımındaki ve tanı metodları arasındaki farklılıklardan kaynaklanmakta olduğu söylenmektedir.^[6]

İletişim (Correspondence): Dr. Ahmet ALACACIOĞLU. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir, Turkey.

Tel: +90 - 232 - 243 43 43 e-posta (e-mail): dralaca2000@yahoo.com

© 2014 Onkoloji Derneği - © 2014 Association of Oncology.

Kanser hastalarındaki semptom değerlendirmeleri ve uykusuzluk ile ilgili iyi bir anemnez sistematik bilginin alındığı en önemli basamaktır. Kanser hastalarında semptom değerlendirmesi ve insomnia tanısı için kullanılan geçerlilik ve güvenilirliği kanıtlanmış bazı ölçekler bulunmaktadır. Fakat bunlar kanser hastalarının sayısında gözlenen hızlı artış nedeniyle zaman açısından klinik kullanımda ve izlemde pratik olmayabilir. Ayrıca, diğer uyku bozuklukları ile ilgili klinik değerlendirmeler yapabilmek için bu konu ile ilgili yeterli bilgiye sahip olmak gerekmektedir.

İnsomnia karşımıza çeşitli klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Bu tıbbi problemlerin ayırt edilmesi tedavisinde önemlidir. Kanser ise insomnia için potansiyel bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Kanser hastalarında görülen insomniada uykuya dalmada zorluk (30 dakikadan daha fazla sürede), gece boyunca çoğu kereler uyanma ve uykuya tekrar dönmeye zorluk (30 dakikadan daha fazla uyanık kalma), sabah çok erken uyanma ve korkulu rüyalar daha sıklıkla saptanan sorunlardır. Primer uyku bozuklukları (uyku apne), periyodik ekstremitte hareketleri, huzursuz bacak sendromu, gebelik ve ilaç kullanımı insomniaya yol açabileceği gibi, kanser hastalarında var olan diğer bazı tıbbi sorunlarda örneğin; akut veya kronik ağrı, anksiyete, bulantı-kusma, depresyon, deliryum, halsizlik, enfeksiyonlar ve ateş yükseklikleride uyku bozukluklarına yol açabilmektedir.

Günümüzde erken tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile kanser hastalarının sağ kalımı her geçen gün artmaktadır. Kanser hastaların hastalık komplikasyonları ve tedavi yan etkileri ile karşılaşma süreleri, sosyal ortamlarda bulunma ve ailevi görevlerini devam ettirme süreleri uzamaktadır. Bu nedenle, günümüzde hastaların hayat kalitelerinin artırılması, hastalığın tedavisi kadar önemlidir. Kanser ile ilgili yaşam kalitesini etkileyen en önemli semptomlar; ağrı, depresyon, uyku bozuklukları ve yorgunluktur.^[7] Ağrı, anksiyete, insomnia ve yorgunluk bu hasta grubunda bir arada görülen, birbiri ile ilişkili semptomlar topluluğudur. Bu semptomlar, birbirlerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırır.^[8,9] Bu da yaşam kalitesinin daha da kötüleşmesine neden olur.^[10] İnsomnia ya-

şam kalitesini azaltmanın yanında, genel sağlığın bozulmasında neden olabilir.^[11] İleri evre kanser hastalarında uyku bozuklukları ve diğer semptomlar son dönemlerde belirgin olarak artmaktadır ve yaşam kalitesine olumsuz etkileri olmaktadır.^[12,13] İnsomnia Komurcu ve ark.nın^[12] çalışmasında ileri evre kanser hastalarında en sık görülen ilk 10 semptom arasında yer almaktadır. Yukarıda da tanımlandığı gibi kanser hastalarında birden fazla semptomun birlikte görüldüğü durum literatürde semptom yükü olarak adlandırılmıştır.^[14,15] Kanser hastalarında semptom kümeleri ile ilgili oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda bu semptomların ortaya çıkış patofizyolojilerinin aynı olduğu gösterilmiştir.^[16] Bunların patofizyolojilerini daha iyi anlamamız ve ortak tedavi yaklaşımlarını değerlendirmemiz için önemlidir. Walsh ve ark.nın çalışmasında kanser hastalarında yaşam kalitesinin önemini tekrar vurgulanmış ve daha az sayıda ilaç kullanımının hastalar için daha düşük yan etki profillerine sebep olduğunu ve farmakoekonomik yararlarından bahsedilmiştir.^[16] Yine aynı grubun diğer bir çalışmasında kanser hastalarındaki semptomlar ve şiddeti 48 soruluk anket ile değerlendirilmiştir.^[17] Ağrı sistematik sorulmadan söylenen en sık semptom, halsizlik ise sistematik sorgulamada en sık saptanan semptom olarak belirtilmiştir. Uyku problemleri ise her iki değerlendirmede yine ilk sıralarda yer alan semptomlar arasında yer almıştır.

Kanser tedavilerinde temel hedef erken evrelerde hastalığın tekrarlamasının önlenmesi, ileri evre hastalıkta ilerlemesinin durdurulması ve en önemlisi semptomların rahatlatılması, yaşam kalitesinin yüksek tuylmasıdır.^[18] Fakat aynı zamanda hem hastalığa hem de semptom kontrolüne yönelik uygulanan tedavilerde de hastalara özgü istenmeyen yan etkilere yol açabilirler. Kanser cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi tedavileri boyunca yan etkiler en önemli problemlerdir ve hastanın tedavisinin devam kararında önemli rol oynar. Örneğin cerrahi tedavi sonrası ağrı, fonksiyon kaybı veya vücut imajında değişiklikler sonucu oluşan uyku bozuklukları, depresyon, anksiyete gibi psikososyal problemler, yine radyasyon tedavisi sonrası tedavi bölgesindeki cilt semptomları, halsizlik ve kemoterapi, immünoterapi gibi sitotoksik tedaviler

sonrası görülen saç dökülmesi, bulantı, kusma ve yorgunluk en sık rastlanan semptomlardır.

Kanser hastalarında uyku bozukluklarının mortaliteyi artırdığı bilinmektedir.^[19] Uykusuzluk, psikofizyolojik sağlığın korunması için gereklidir. Vücutta sitokin ekspresyonunu değiştirerek immun sistem fonksiyonlarının azalmasına neden olmaktadır.^[20-22] Uykusuzluk, antitümör cevapta rol alan norepinefrin düzeyinin yükselmesi, doğal öldürücü (NK-naturel killer) hücrelerin düzeyinin azalması ile ilişkili bulunmuştur.^[23] Uykusuzluk, anormal kortizol sentezine ve bu da NK hücre sayısı ve aktivitesinin azalmasına neden olur.^[11,24] Bazı hastalarda, immün sistemin baskılanması yolu ile primer tümörün progresyonuna, enfeksiyon gibi komorbid hastalıkların artmasına neden olarak kanser hastalarında prognozu ve mortaliteyi olumsuz etkileyebilir.^[19] Bütün bu zararlarına rağmen, kanser hastalarında uykusuzluk, hem hekim, hem de hasta tarafından göz ardı edilmektedir. Hem hasta tarafından söylenmesi önemsiz bulunan, hem de hekim tarafından sorgulanması veya sorgulan- sa da tanımlanabilmesi, tedavisi ve takibi dikkate alınmayan bir semptomdur.

Değerlendirme Yöntemleri

İnsomnianın değerlendirilmesinde kullanılan birçok tanı yöntemleri bulunmaktadır. Bunların çoğu zaman alıcı ve bu konuda uzman sağlık çalışanları tarafından uygulanması ve takibini gerektirmektedir. Kanser hastaları için ise çok fazla semptom yükü, değerlendirme ve izlem ihtiyacı olması nedeniyle, özellikle kolay uygulanabilen, kısa, yeterli ve etkili uykusuzluk tarama metotları-

na ihtiyaç vardır. Bazı çalışmalarda yaşam kalitesi değerlendirme ölçekleri, semptom değerlendirme anketleri veya uyku bozukluğunu tespit eden bazı sorular sorularak değerlendirmeler yapılmıştır. Değerlendirme anketleri hem tanı koydurucu hem de takip kolaylığı açısından diğerlerine göre daha hızlı ve ucuz yöntemlerdir. Literatüre baktığımızda birçok uykusuzluk ölçeği olmasına karşın, kanser hastalarında sadece iki ölçeğin geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapılmıştır.^[6,25-27] Bunlar, Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (Pittsburgh Sleep Quality Index-PSQI) ve Uykusuzluk Şiddet İndeksi (Insomnia Severity Index-ISI) olarak bilinmektedir. Her iki ölçekte uyku problemlerine spesifik olsa da zaman açısından kanser hastalarında rutin kullanımı kısıtlı olmaktadır. İnsomnia değerlendirilmesinde kullanılan diğer tanı yöntemleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Genel olarak literatürdeki çalışmalara baktığımızda, Savard ve ark.nın derlemesinde kanser hastalarında uykusuzluk sıklığını araştıran 15 çalışma karşılaştırılmış, sadece bir tanesinde kanser hastalarında geçerlilik ve güvenilirliği kabul edilmiş bir ölçeğin (PSQI) kullanıldığı saptanmıştır.^[4] Diğer çalışmalarda hayat kalitesi ilgili ölçekler, semptom değerlendirme ölçekleri vb. kullanılmıştır. 2003 yılında Berger ve ark.nın meme kanserli hastalarda PSQI ölçeğini, 2005 yılında Savard ve ark.nın prostat kanserli hastalarda ISI ölçeğini kullanmışlardır.^[28,29] İleri evre akciğer kanseri hastalarında yapılan diğer bir çalışmada ise tanı anında, tanıdan bir ay ve üç ay sonra değerlendirme yapılmış ve uyku problemlerini değerlendirmek için tek soruluk anket kullanılmıştır.^[30] Çalışma sonucunda halsizlik en sık rastlanan semptom

Tablo 1

İnsomnia tanı testleri

| |
|--|
| Epworth uyuklama skalası (Epworth Sleepiness Scale) - tüm gün uyuklama değerlendirir, |
| Mental durumu değerlendiren anketler, |
| Polisomnografi (gece uyku döneminde aktiviteyi ölçer), |
| Aktigrafi (uyku uyanıklılık düzenini değerlendirir), |
| Uyku günlükleri gibi yöntemler, |
| Manyetik rezonans görüntüleme veya diğer görüntüleme incelemeleri özellikle santral sinir sistemi lezyonlarını dışlamak için gereklidir, |
| Laboratuvar testleri metabolik hastalıkları dışlamak için kullanılabilir, |
| Diğer nörofizyolojik testler yine santral sinir sistemi hastalıkları ayırıcı tanısında önemlidir. |

olarak çıkmıştır ve insomnia her iki cinsiyette üç ayrı dönemde de en sık rastlanan semptom olarak saptanmıştır. İnsomnianın hastaların emosyonel fonksiyonlarında kötü etkilediği gösterilmiştir. Pankreas kanseri olan ve kemoradyoterapi ardından kemoterapi alacak olan hastalara semptom değerlendirme ölçeği kullanılmıştır.^[31] Uyku problemlerinin tanı anında %10 oranında orta dereceden şiddetli dereceye kadar olduğu saptandı bu oranın kemoradyoterapi boyunca biraz yükseldiği sonraki takip eden zamanda azaldığını göstermişlerdir. Yazarlar ayrıca tek soruluk anketlerin uyku problemlerinin değerlendirilmesinde yeterli olmadığını vurgulanmıştır. Yine literatürde insomnianın kanserin tanısından, tedavi ve izlem evrelerine dek her dönemde görüldüğü diğer çalışmalarda gösterilmiştir.^[32-38]

Kanser hastalarında uyku problemlerinin diğer semptomlarla özellikle halsizlik ve depresyon ile bağlantısının değerlendirildiği bir metaanalizde insomnianın depresyon ve halsizlikle bağlantısının orta derecede olduğu gösterilmiştir.^[39] Mao ve ark. nın çalışmasında insomnia, ağrı ve psikolojik problemlerle olan ilişkisi kanser hastaları ve kanser tanısı olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.^[40] Beklenildiği üzere kanser hastalarındaki sıklığı daha yüksek saptanmıştır. Derlemenin başlangıcında da değinildiğimiz gibi insomnia kanser hastalarında tek bir semptomdan ziyade semptom kümesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunu ve diğer semptomlarla olan ilişkisinin saptanması etkili tedavi yaklaşımlarının verilmesi açısından önem kazanmaktadır. Bazı hasta gruplarında aynı semptom kümesi içinde yer alan insomnia dışında diğer bir semptomun tedavisi bu sorununda çözümlenmesini sağlayacaktır. Bu nedenle, insomnianın onkoloji hastalarında daha dikkatle değerlendirilmesi gereklidir.

Hem kanser hastaları hem de genel popülasyonda uyku problemlerinin gelişimi ile ilgili risk faktörlerinin değerlendirilmesi önemlidir. Bunlar, yakın zamanda geçirilen operasyon öyküsü, kanser tedavileri (kemoterapi, radyoterapi) veya yine hastalıkla ilişkili kullanılan diğer ilaçlar ile ilişkili presipite edici risk faktörleridir. Bu risk faktörleri Tablo 2’de daha ayrıntılı olarak özetlenmiştir. Yine ailede veya kendisinde daha önceden bilinen psi-

Tablo 2

Insomnia - kanser hastalarında potansiyel risk faktörleri

| |
|---|
| Kemoterapi |
| Radyoterapi |
| Operasyonlar |
| Hastanede yatış |
| Kemik iliği transplantasyonu |
| Ağrı |
| Bulantı-kusma |
| Deliryum |
| Hormonal tedaviler (antiandrojenler, antiöstrojenler vb.) |
| Antiemetikler |
| Antidepressanlar |
| Psikostimülanlar |
| Benzodiazepinler |
| Bronkodilatörler / Teofilin |
| Kortikosteroidler |
| Diüretikler |
| Neuroleptikler |
| Biyolojik ajanlar (interferon, interlökin vb.) |

kolojik hastalık öyküsü uyku problemleri açısından predispozan faktörlerdir. Yaş, kadın cinsiyet, anksiyete, depresyon ve ek tıbbi hastalıklar (diyabetes mellitus, troid, kalp hastalığı vb.) literatürde en çok çalışılan risk faktörleri arasındadır. Bardwell ve ark. nın kohort çalışmasında insomnia için yüksek risk faktörleri analiz edilmiştir.^[41] Sosyokültürel düzeyin düşük olması, fiziksel aktivitenin azalması, kötüleşen fiziksel ve psikolojik semptomlar bu çalışmada insomnianın gelişiminde yüksek risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. Literatürde yeni yayınlanan Palesh ve ark. nın çalışmasında kanser hastalarında uyku bozukluklarının psikolojik faktörlerle olan ilişkisi irdelendiğinde kemoterapi sikluslarında insomnianın semptom olarak %36.6 oranında rapor edildiği ve tanısız ölçek kullanıldığında %43 olduğunu saptamışlardır.^[42] Cinsiyet olarak bakıldığında fark saptanmazken, genç popülasyon (58 yaş altı) ve hasta gruplarına göre meme kanseri hastalarında daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Yine fiziksel ve psikolojik semptom olarak depresyon ve halsizlik ile pozitif korele olarak arttığı gösterilmiştir.

Tedavi Yöntemleri

Literatürde kanser hastalarında uyku bozukluklarının tedavisi için farmakolojik olan ve olmayan

farklı yöntemler bulunmaktadır.^[43-45] Farmakolojik olmayan yöntemler arasında bilişsel davranışçı terapiler (Cognitive Behavioral Therapy), farkındalık tabanlı stres azaltma yöntemleri (Mindfulness-Based Cognitive Therapy), eğitim, tamamlayıcı terapiler (yoga, meditasyon, relaksasyon, hipnoz vb.), egzersiz bunlardan bazılarıdır. Kanser hastalarında bu yöntemlerle yapılmış randomize klinik çalışmalar vardır.^[43] Bilişsel davranışçı terapilerin daha çok kanıt düzeyi daha iyi ve olası etkin yöntemler olduğu savunulmuştur. Bu terapiler kansere bağlı uyku problemlerine yol açan ve devam eden nedenleri ortadan kaldırmaya yönelik tedavilerdir. Kronik uyku sorunları için daha etkin yöntemler olarak bildirilmiştir. Farkındalık tabanlı stres azaltma yöntemlerinin tamamlayıcı terapiler ile birlikte kullanıldığı çalışmaların biraz daha kanıt düzeylerinin artırılmasına ihtiyaç vardır.^[43-45]

Uyku sorunları için farmakolojik tedaviler daha az çalışılmıştır. Farmakolojik tedavilerde en sık kullanılan ajan grubu benzodiazepin (lorazepam, temazepam) ve benzodiazepin (zolpidem, zaleplon, eszopiclone) olmayan hipnotik ajanlardır.^[4] Bu ilaçlar ile yapılmış çalışmalarda genel popülasyonda yararlanımı kısa süreli olmasına rağmen,^[46] kanser hastaları ile ilgili yapılmış çok fazla çalışma literatürde bulunmamaktadır. Benzodiazepin grubu ilaçların uzun dönem kullanımları yan etkiler (sedasyon, bağımlılık, yoksunluk belirtileri, kognitif bozukluk, tolerans vb.) nedeniyle sıkıntılar oluşturmuştur. Diğer benzodiazepin olmayan grup ise ağırlık ve sersemlik hissi gibi yan etkiler olmasına rağmen daha iyi tolere edilmiştir.^[4] Literatürde bu ajan grupları ile ilgili çalışmalarda hastaların yaşam kalitesinin düzeltildiğini gösteren yayınlar vardır.^[47] Antidepresanlar kanser hastalarındaki uyku sorunları için kullanılan diğer bir grup ilaçlardır. Mirtazapin sedatif etkileri olan tetrasiklik antidepresandır. Bu ilaç ile yapılmış çalışmalarda özellikle ruhsal bazı semptomları düzelttiği gösterilse de özellikle ileri evre kanser hastalarında kullanımı yan etkiler nedeniyle zordur.^[48,49] Trazodon ise atipik tetrasiklik antidepresandır, hem presinaptik hem de postsinaptik serotonin reseptörlerini bloke eder.^[50] Uyku problemleri yanında depresyon, ağrı, deliryum semptomunun palyasyonunda da kullanılmaktadır. Literatürde bunun-

la ilgili kanser hastalarında yapılmış çok fazla çalışma bulunmamaktadır.^[51] Paroksetin kanser hastalarında semptom palyasyonları için çalışılan diğer bir antidepresandır. Uyku problemleri, depresyon ve halsizlik semptomlarının değerlendirildiği çalışmada depresyon üzerine olumlu etkisi olmasına rağmen uyku problemleri üzerine plasebo ile karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır.^[52] Diğer bir 2012 yılında yayınlanmış olan 426 kemoterapi alan ve uyku problemleri olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü çalışmada ise uyku problemleri ve depresyon oranlarında istatistiksel oranda azalma saptanmasına rağmen yeterli olmadığı şeklinde tartışılmaktadır.^[53] Ayrıca yayında uyku kalitesini bozan kanser hastalarındaki çok faktörlü tedaviler veya hastalıkla ilişkili semptomların çok yönlü değerlendirilmesi ve yönetilmesi vurgulanmaktadır.

Terminal dönem kanser hastalarında da semptom palyasyonları için bu grup ilaçlardan yararlanılmıştır. Sedasyon amacı ile kullanılan rektal diazepam, midazolam/flunitrazepam ile yapılan çalışmalarda sedasyon amaçlı etkili fakat kognitif fonksiyonlarda oldukça fazla bozulma nedeniyle yan etkilere sahip tedaviler olduğu tartışılmıştır.^[54,55] Terminal dönem olmayan kanser hastalarında yapılan iki randomize kontrollü olmayan çalışmada mirtazapin ve paroksetin özellikle uyku sorunları için çalışılmıştır.^[56,57] Her iki çalışmada da yan etkiler nedeniyle oldukça fazla oranlarda ilacı bırakma oranları gözlenmiştir. Direk uyku sorunlarına hedeflemeyen yorgunluk, depresyon gibi farklı fakat ilişkili semptomları hedefleyen çalışmalar da literatürde bulunmaktadır. Farklı spesifik grupları özellikle yaşlı popülasyonu ele alan ve bu gruplarda sedatif hipnotiklerin kullanımı (antihistaminik, benzodiazepam, yeni kuşak hipnotikler vb.) çalışılan oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. Özetle uyku sorunlarında minimal etkili fakat oldukça fazla yan etki takibi yapılması gereken ilaçlardır.^[58] Kronik uykusuzluk problemlerinde benzodiazepam dışı ilaçların güvenilir olduğuna dair direkt kanıt yoktur. Sedatif antidepresanların etkili olduğunu gösteren randomize klinik çalışmalar bulunmaktadır.^[59] Sonuçta gerek benzodiazepam grubu gerekse benzodiazepam olmayan diğer ilaçların kanser hastalarında özellikle yaşlı grup spesifik hasta popülasyonunda kullanılırken dikkatli

olması gerekmektedir. Tüm genel kanser hastalarında da uyku problemlerinin özellikle kronik olan durumlarda psikiyatri uzmanları iler ortak tedavi edilmesi ve izlenmesi önemlidir. Bizim açımızdan bu sorunlara neden olan devamlılık arzeden diğer semptomların (örneğin ağrı, bulantı, kusma gibi) ortadan kaldırılması, yaşam stilleri, yiyecek içecek alışkanlıklarındaki değişiklik önerilerinde bulunulması önemlidir.

Özet olarak uyku bozuklukları çok yaygın ve kanserde sık rastlanan bir semptom veya semptomlar topluluğudur. Kanser hastalarında bunu potansiyalize eden birçok neden vardır. Bunların patofizyolojisi ve birlikteliğinin anlaşılması tedavi yaklaşımlarında kolaylaştırmaktadır. Yine insomnianın tanınabilmesi ve tedavi esnasında takibi için kanser hastalarında geçerlilik ve güvenilirliği ispatlanmış semptom değerlendirme ölçeklerinin kullanılması gereklidir. Bu ölçeklerin çok uzun olmaları özellikle kanser hastalarında pratik olmamaktadır. Bu nedenle kolay uygulanabilen, kısa, yeterli ve etkili tarama metotlarına ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Costa e Silva JA, Chase M, Sartorius N, Roth T. Special report from a symposium held by the World Health Organization and the World Federation of Sleep Research Societies: an overview of insomnias and related disorders-recognition, epidemiology, and rational management. *Sleep* 1996;19(5):412-6.
- Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep* 1999;22(8):1134-56.
- Sateia MJ, Doghramji K, Hauri PJ, Morin CM. Evaluation of chronic insomnia. *An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep* 2000;23(2):243-308.
- Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol* 2001;19(3):895-908.
- Malone M, Harris AL, Luscombe DK. Assessment of the impact of cancer on work, recreation, home management and sleep using a general health status measure. *J R Soc Med* 1994;87(7):386-9.
- Savard MH, Savard J, Simard S, Ivers H. Empirical validation of the Insomnia Severity Index in cancer patients. *Psychooncology* 2005;14(6):429-41. [CrossRef](#)
- Theobald DE. Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clin Cornerstone* 2004;6 Suppl 1D:S15-21. [CrossRef](#)
- Anderson KO, Getto CJ, Mendoza TR, Palmer SN, Wang XS, Reyes-Gibby CC, et al. Fatigue and sleep disturbance in patients with cancer, patients with clinical depression, and community-dwelling adults. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(4):307-18. [CrossRef](#)
- Davidson JR, MacLean AW, Brundage MD, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med* 2002;54(9):1309-21. [CrossRef](#)
- Portenoy RK, Itri LM. Cancer-related fatigue: guidelines for evaluation and management. *Oncologist* 1999;4(1):1-10.
- Vgontzas AN, Chrousos GP. Sleep, the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and cytokines: multiple interactions and disturbances in sleep disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2002;31(1):15-36. [CrossRef](#)
- Komurcu S, Nelson KA, Walsh D, Donnelly SM, Homsi J, Abdullah O. Common symptoms in advanced cancer. *Semin Oncol* 2000;27(1):24-33.
- Jiménez-Gordo AM, Feliu J, Martínez B, de-Castro J, Rodríguez-Salas N, Sastre N, et al. Descriptive analysis of clinical factors affecting terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 2009;17(3):261-9. [CrossRef](#)
- Cleeland CS, Bennett GJ, Dantzer R, Dougherty PM, Dunn AJ, Meyers CA, et al. Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? A cytokine-immunologic model of cancer symptoms. *Cancer* 2003;97(11):2919-25. [CrossRef](#)
- Kirkova J, Walsh D. Cancer symptom clusters-a dynamic construct. *Support Care Cancer* 2007;15(9):1011-3.
- Walsh D, Rybicki L. Symptom clustering in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2006;14(8):831-6. [CrossRef](#)
- Homsi J, Walsh D, Rivera N, Rybicki LA, Nelson KA, Legrand SB, et al. Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. *Support Care Cancer* 2006;14(5):444-53. [CrossRef](#)
- Davis MP. Integrating palliative medicine into an oncology practice. *Am J Hosp Palliat Care* 2005;22(6):447-56. [CrossRef](#)
- Lee K, Cho M, Miaskowski C, Dodd M. Impaired sleep and rhythms in persons with cancer. *Sleep Med Rev* 2004;8(3):199-212. [CrossRef](#)
- Irwin M, Mascovich A, Gillin JC, Willoughby R, Pike J, Smith TL. Partial sleep deprivation reduces natural killer cell activity in humans. *Psychosom Med* 1994;56(6):493-8. [CrossRef](#)
- Irwin M, McClintick J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J* 1996;10(5):643-53.
- Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine

- and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(6):1979-85.
23. Irwin M, Clark C, Kennedy B, Christian Gillin J, Ziegler M. Nocturnal catecholamines and immune function in insomniacs, depressed patients, and control subjects. *Brain Behav Immun* 2003;17(5):365-72. [CrossRef](#)
 24. Sephton SE, Sapolsky RM, Kraemer HC, Spiegel D. Diurnal cortisol rhythm as a predictor of breast cancer survival. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(12):994-1000. [CrossRef](#)
 25. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28(2):193-213. [CrossRef](#)
 26. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med* 2001;2(4):297-307. [CrossRef](#)
 27. Beck SL, Schwartz AL, Towsley G, Dudley W, Barsevick A. Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index in cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(2):140-8. [CrossRef](#)
 28. Berger AM, VonEssen S, Kuhn BR, Piper BF, Agrawal S, Lynch JC, et al. Adherence, sleep, and fatigue outcomes after adjuvant breast cancer chemotherapy: results of a feasibility intervention study. *Oncol Nurs Forum* 2003;30(3):513-22. [CrossRef](#)
 29. Savard J, Simard S, Hervouet S, Ivers H, Lacombe L, Fradet Y. Insomnia in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *Psychooncology* 2005;14(2):147-56. [CrossRef](#)
 30. Lövgren M, Tishelman C, Sprangers M, Koyi H, Hamberg K. Symptoms and problems with functioning among women and men with inoperable lung cancer--a longitudinal study. *Lung Cancer* 2008;60(1):113-24.
 31. Reyes-Gibby CC, Chan W, Abbruzzese JL, Xiong HQ, Ho L, Evans DB, et al. Patterns of self-reported symptoms in pancreatic cancer patients receiving chemoradiation. *J Pain Symptom Manage* 2007;34(3):244-52.
 32. Chou FY, Dodd M, Abrams D, Padilla G. Symptoms, self-care, and quality of life of Chinese American patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2007;34(6):1162-7. [CrossRef](#)
 33. Harding G, Cella D, Robinson D Jr, Mahadevia PJ, Clark J, Revicki DA. Symptom burden among patients with renal cell carcinoma (RCC): content for a symptom index. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:34. [CrossRef](#)
 34. Le Guen Y, Gagnadoux F, Hureauux J, Jeanfaivre T, Meslier N, Racineux JL, et al. Sleep disturbances and impaired daytime functioning in outpatients with newly diagnosed lung cancer. *Lung Cancer* 2007;58(1):139-43. [CrossRef](#)
 35. Berger AM, Farr LA, Kuhn BR, Fischer P, Agrawal S. Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(4):398-409. [CrossRef](#)
 36. Ancoli-Israel S, Liu L, Marler MR, Parker BA, Jones V, Sadler GR, et al. Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2006;14(3):201-9. [CrossRef](#)
 37. Chen ML, Yu CT, Yang CH. Sleep disturbances and quality of life in lung cancer patients undergoing chemotherapy. *Lung Cancer* 2008;62(3):391-400. [CrossRef](#)
 38. Savard J, Simard S, Blanchet J, Ivers H, Morin CM. Prevalence, clinical characteristics, and risk factors for insomnia in the context of breast cancer. *Sleep* 2001;24(5):583-90.
 39. Donovan KA, Jacobsen PB. Fatigue, depression, and insomnia: evidence for a symptom cluster in cancer. *Semin Oncol Nurs* 2007;23(2):127-35. [CrossRef](#)
 40. Mao JJ, Armstrong K, Bowman MA, Xie SX, Kadakia R, Farrar JT. Symptom burden among cancer survivors: impact of age and comorbidity. *J Am Board Fam Med* 2007;20(5):434-43. [CrossRef](#)
 41. Bardwell WA, Profant J, Casden DR, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Natarajan L, et al. The relative importance of specific risk factors for insomnia in women treated for early-stage breast cancer. *Psychooncology* 2008;17(1):9-18. [CrossRef](#)
 42. Palesh OG, Roscoe JA, Mustian KM, Roth T, Savard J, Ancoli-Israel S, et al. Prevalence, demographics, and psychological associations of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol* 2010;28(2):292-8. [CrossRef](#)
 43. Berger AM. Update on the state of the science: sleep-wake disturbances in adult patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2009;36(4):E165-77. [CrossRef](#)
 44. Zee PC, Ancoli-Israel S; Workshop Participants. Does effective management of sleep disorders reduce cancer-related fatigue? *Drugs* 2009;69 Suppl 2:29-41. [CrossRef](#)
 45. Dy SM, Apostol CC. Evidence-based approaches to other symptoms in advanced cancer. *Cancer J* 2010;16(5):507-13. [CrossRef](#)
 46. Ehsanullah RS, Galloway DB, Gusterson FR, Kingsbury AW. A double-blind crossover study of diazepam rectal suppositories, 5 mg and 10 mg, for sedation in patients with advanced malignant disease. *Pharmatherapeutica* 1982;3(3):215-20.
 47. Matsuo N, Morita T. Efficacy, safety, and cost effectiveness of intravenous midazolam and flunitrazepam for primary insomnia in terminally ill patients with cancer: a retrospective multicenter audit study. *J Palliat Med* 2007;10(5):1054-62. [CrossRef](#)
 48. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Kim YC, Kim KS, Kim KM, et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and

- insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62(1):75-83. [CrossRef](#)
49. Stearns V, Isaacs C, Rowland J, Crawford J, Ellis MJ, Kramer R, et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000;11(1):17-22. [CrossRef](#)
50. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Bus-to UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331(7526):1169. [CrossRef](#)
51. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 2007;22(9):1335-50.
52. Palesh O, Mustian KM, Roscoe JA, Morrow GR, Perlis ML, Heckler CE, et al. Effect of paroxetine on depression and insomnia in 547 fatigued cancer patients undergoing 9501 chemotherapy. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2008;26(Suppl):9501.
53. Palesh OG, Mustian KM, Peppone LJ, Janelins M, Sprod LK, Kesler S, et al. Impact of paroxetine on sleep problems in 426 cancer patients receiving chemotherapy: a trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *Sleep Med* 2012;13(9):1184-90. [CrossRef](#)
54. Ehsanullah RS, Galloway DB, Gusterson FR, Kings-bury AW. A double-blind crossover study of diazepam rectal suppositories, 5 mg and 10 mg, for sedation in patients with advanced malignant disease. *Pharmatherapeutica* 1982;3(3):215-20.
55. Matsuo N, Morita T. Efficacy, safety, and cost effectiveness of intravenous midazolam and flunitrazepam for primary insomnia in terminally ill patients with cancer: a retrospective multicenter audit study. *J Palliat Med* 2007;10(5):1054-62. [CrossRef](#)
56. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Kim YC, Kim KS, Kim KM, et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008;62(1):75-83. [CrossRef](#)
57. Stearns V, Isaacs C, Rowland J, Crawford J, Ellis MJ, Kramer R, et al. A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil) in controlling hot flashes in breast cancer survivors. *Ann Oncol* 2000;11(1):17-22. [CrossRef](#)
58. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Bus-to UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331(7526):1169. [CrossRef](#)
59. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med* 2007;22(9):1335-50. [CrossRef](#)