



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU: UZM. DR. MUSTAFA BAYDAR

**ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE
ÇALIŞAN DOKTORLARIN OPIOİD KULLANIMI İLE İLGİLİ
YAKLAŞIMLARI VE OPIOFOBİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ANKETİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ramazan BALDEMİR

ANKARA

2015





T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON KLİNİĞİ

EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU: UZM. DR. MUSTAFA BAYDAR

**ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ'NDE
ÇALIŞAN DOKTORLARIN OPIOİD KULLANIMI İLE İLGİLİ
YAKLAŞIMLARI VE OPIOFOBİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ANKETİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ramazan BALDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Erkan Yavuz AKÇABOY

ANKARA

2015

TEŞEKKÜR

Eğitimimiz konusunda büyük çabalar gösteren her türlü problemimizde bizlerin yanında bulunan değerli eğitim ve idari sorumlumuz Uzm. Dr. Mustafa Baydar'a, birlikte çalışma şansını yakaladığım, klinik beceri ve tecrübelerini esirgemeyen kişisel ve akademik gelişimimde büyük emeği olan değerli hocalarım Prof. Dr. Nermin Göğüş ve Prof. Dr. Işıl Özkoçak Turan'a , her başımızın sıkıştığında yardımımıza koşan değerli büyüğümüz, hepimizin ağabeyi Uzm. Dr. Cüneyt Aksu' ya,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon eğitimim ve tez hazırlama sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim tez danışmanım değerli hocam Doç.Dr. Erkan Yavuz Akçaboy'a ve Uzm.Dr.Şeref Çelik' e,

Uzmanlık yolunda çalıştığım sürelerde, bilgi ve görüşlerini paylaştan, her zaman destekçim olan tüm uzman, başasistan ve asistan arkadaşlarıma,

Dostluğundan dolayı, Uzm. Dr. Murat Akçay'a,
Katkılarından dolayı algoloji poliklinik Hemşiresi Özgen Noyan'a,
Bana yardımlarını esirgemeyen birbirinden değerli anestezi teknisyenlerine, yoğun bakım ve servis hemşirelerine,

Ameliyathanede çalışan tüm görevlilere, uyanma odası hemşirelerine,
Anestezi sonrası yoğun bakım ünitesi çalışanlarına,
Üzerimde emeği olan tüm değerli hocalarıma,

Bugünlere ulaşmamda sonsuz emek ve özverileri olan annem, babam ve kardeşlerime,
En büyük destekçim, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan CANIM EŞİME,
Varlığıyla bana güç veren SEVGİLİ KIZIMA,

En içten sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum...

ÖZET

Giriş ve Amaç: Literatür verileri incelendiğinde başta kanser ağrısı olmak üzere kronik ağrısı olan hastalarda ağrı tedavisinin özellikle de opioid kullanımının yanlış ve yetersiz kullanımı bir sorun olarak devam etmektedir. Bu çalışma yeterli opioid kullanımında karşılaşılan engelleri tıbbi disiplinler ve doktorların tecrübeleriyle ilişkisini araştırmak amacıyla hazırlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu anket Temmuz 2015 tarihinde Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan doktorlar arasında yapılmıştır. Doktorların opioid kullanımı ve kullanım sırasındaki engeller konusunda davranış ve bilgilerini ölçmek amacıyla 29 soruluk bir anket kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya 156 doktor katılmıştır. Doktorların %82,7 sinin ağrı konusunda eğitim almadığı tespit edildi. Doktorların sadece %48,8'inin opioid tedavisi konusunda kendini yeterli gördüğü ve %67,9'unun opioid reçete ederken tedirgin olduğu ve doktorların büyük bir kısmının opioid reçete etmekten kaçındığı görülmüştür. Veriler değerlendirildiğinde opioidler ile ilgili önyargıların ünvan ve deneyimle bağlantısının olmadığı tespit edildi. İlginç olarak hastalarına opioid reçete ederken tedirgin olan doktorların kendilerine gerektiğinde opioid reçete edilmesini ve yine gerektiğinde doz artımı yapılmasını istedikleri tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç: Literatürde yer alan çalışmalarla benzer bir şekilde çalışmamızda da doktorların opioidlerle ilgili bilgi eksikliğinin olduğu ve opiofobinin doktorlar arasında yaygın olduğu tespit edilmiştir. Opioidler ile ilgili bilgi eksikliğinin ve opiofobinin önüne geçebilmek ve hastaların tıbbi olarak uygun olan durumlarda opioidler ile tedavisini sağlayabilmek için gerekli hizmet içi eğitimlerin bir an önce başlatılmasının faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: opioid, opiofobi, kronik ağrı, ağrı tedavisi

ABSTRACT

Aim of the study: When researches examined, despite extensive progress in scientific understanding of mainly cancer pain and other chronic pain, serious mismanagement and undermedication in treating chronic pain especially using opioids continuing problem. This study was designed to examine the barriers to adequate opioid usage, especially as they could be associated with experience and medical discipline.

Material and Method: The survey conducted among physicians working in Ankara Numune education and research hospital on July of 2015. A 29 item survey was used to measure physicians attitudes and knowledge about using opioids and barriers.

Results: We have included 156 doctors in our study. We found that %82.7 of doctors have not been educated in the pain subject. %48.8 of doctors see themselves capable of prescribing opioid medication and %67.9 of doctors are feeling uneasy when prescribing opioids also a lot of doctors are not willing to give prescriptions of opioids. When analyzing our data we have found that opioids related prejudices are not related with title or experience. It is interesting that the doctors who were anxious when prescribing opioids to their patients they want for themselves when in need opioid prescriptions and again when in need they want increasing doses of opioid.

Discussion and results: Resembling the studies in the literature in our study too we have found that doctors have poor knowledge about opioids and opiophobia it is frequent among the doctors. Poor knowledge of opioids and overcoming the opiophobia and medicating with opioids when medical status of patients imposes made us think that in service training should be started immediately.

Keywords: opioid, opiophobia, chronic pain, pain therapy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLOLAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ.....	52
7. KAYNAKLAR.....	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

IASP	: International Association for the Study of Pain
VAS	: Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale)
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
EAPC	: European Association for Palliative Care
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar
NNT	: Tedavi için gereken hasta sayısı (Number needed to treat)
5-HT	: 5-hidroksi triptamin
NA	: Noradrenalin
ANEAH	: Ankara numune eğitim ve araştırma hastanesi
SSS	: Santral sinir sistemi
DSÖ/WHO	: Dünya sağlık örgütü
FTR	: Fiziksel tıp ve rehabilitasyon
KBB	: Kulak burun boğaz
ABD	: Amerika birleşik devletleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü Analjezik Basamak Şeması



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. DSÖ Analjezik Basamak Tedavisi

Tablo 2. Opioidlere Bağlı Yan Etkiler

Tablo 3. Opioidler için çeşitli sınıflandırma sistemleri

Tablo 4. Doktorların bazı tanımlayıcı özellikleri

Tablo 5. Doktorların bölümlere göre dağılımı

Tablo 6. ANEAH’ de uygulanan ağrı tedavisi hakkında katılımcıların düşünceleri

Tablo 7. Şiddetli ağrısı olan hastada tedavi için doktorların ilk seçimleri

Tablo 8. Katılımcıların kendilerini opioid tedavisi uygulamada yeterli hissetme durumu

Tablo 9. Doktorların ağrı tedavisinde opioid kullanımına bağlı bağımlılık insidansı hakkında görüşleri

Tablo 10. Doktorların opioid analjeziklerin hangi hastalarda kullanılması gerektiği ile ilgili düşünceleri

Tablo 11. Doktorların opioid analjezik reçete ederken tedirgin olma durumu

Tablo 12. Doktorların opioid reçete ettiğinde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısının devam etmesi durumunda sebep olarak düşünceleri

Tablo 13. Doktorların opioid bağımlısı hastasının olma durumu

Tablo 14. Doktorların opioid kullanımına bağlı olarak yan etki gördüğü hastasının olma durumu

Tablo 15. Doktorların hastalar opioid ilaç kullanmak istemez ise hastaları destekleme durumu

Tablo 16. Doktorların opioid reçete ederken tutum ve yaklaşımları

Tablo 17. Doktorlara opioid reçete ettiği için soruşturma açılma durumu

Tablo 18. Doktorların kendilerine opioid ilaç verilmesi ile ilgili düşünceleri

Tablo 19. Doktorların Türkiye’de bulunan opioid preparatlarının yeterliliği hakkında düşünceleri

Tablo 20. Doktorların opioid reçete etme ihtiyacı olduğunda ilk tercihleri

Tablo 21. Doktorların algoloji konusunda eğitim alma durumlarına göre kendilerini opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissetme durumu

Tablo 22. Doktorların algoloji konusunda eğitim alma durumlarına göre ANEAH' de uygulanan ağrı tedavisi hakkında düşünceleri

Tablo 23. Doktorların algoloji konusunda eğitim alma durumlarına göre reçete ederken tedirgin olma durumu

Tablo 24. Doktorların algoloji konusunda eğitim alma durumlarına göre opioid reçete ettiğinde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısının devam etmesi durumunda sebep olarak düşünceleri

Tablo 25. Doktorların algoloji konusunda eğitim alma durumlarına göre hastalar opioid ilaç kullanmak istemez ise hastaları destekleme durumu

Tablo 26. Doktorların algoloji konusunda eğitim alma durumlarına göre opioid reçete ederken tutum ve yaklaşımları

Tablo 27. Doktorların ünvanlarına göre şiddetli ağrısı olan hastada tedavi için ilk seçimleri

Tablo 28. Doktorların ünvanlarına göre kendilerini opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissetme durumu

Tablo 29. Doktorların ünvanlarına göre opioid reçete ederken tedirgin olma durumu

Tablo 30. Doktorların ünvanlarına göre opioid reçete ettiğinde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısının devam etmesi durumunda sebep olarak düşünceleri

Tablo 31. Doktorların ünvanlarına göre hastalar opioid ilaç kullanmak istemez ise hastaları destekleme durumu

Tablo 32. Doktorların ünvanlarına göre opioid reçete ederken tutum ve yaklaşımları

Tablo 33. Doktorların çalıştıkları branşa göre şiddetli ağrısı olan hastada tedavi için ilk seçenekleri

Tablo 34. Doktorların çalıştıkları branşa göre kendilerini opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissetme durumu

Tablo 35. Doktorların meslekteki deneyimlerine göre şiddetli ağrısı olan hastada tedavi için ilk seçenekleri

Tablo 36. Doktorların meslekteki deneyimlerine göre kendilerini opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissetme durumu

Tablo 37. Doktorların meslekteki deneyimlerine göre opioid reçete ederken tedirgin olma durumu

Tablo 38. Doktorların meslekteki deneyimlerine göre opioid reçete ettiğinde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısının devam etmesi durumunda sebep olarak düşünceleri

Tablo 39. Doktorların meslekteki deneyimlerine göre hastalar opioid ilaç kullanmak istemez ise hastaları destekleme durumu

Tablo 40. Doktorların meslekteki deneyimlerine göre opioid reçete ederken tutum ve yaklaşımları

Tablo 41. Doktorların opioid reçete ederken tedirgin olma durumuna göre kendilerine opioid ilaç verilmesi ile ilgili düşünceleri



1. GİRİŞ

Ağrı insanlık tarihi kadar eski, insanoğlunun ilk var oluşundan itibaren onun peşini bırakmayan ve hoş olmayan bir duygudur. Uluslararası ağrı araştırmaları teşkilatı (International Association for the Study of Pain=IASP) ağrıyı; vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal, emosyonel, hoş olmayan bir duygu olarak tarif etmiştir. Ağrının, doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması şeklinde de tanımlanabileceği bildirilmiştir(1,2). Bu tanımdan da anlaşılacağı üzere birçok faktörden etkilenen ağrı farklı kişilerde farklı şiddette algılanacaktır. Birçok nedene bağlı olarak gelişen ve hasta konforunu olumsuz yönde etkileyebilen ağrının, günümüz tıbbi ve farmakolojik alandaki ilerlemelere rağmen hala yeterince tedavi edilemediği gözlenmektedir. Opioidler güçlü analjezik etkileri nedeniyle ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılırlar. “Opioid” kelimesi, opium(afyon) kelimesinden türetilmiştir ve “afyon benzeri” demektir(3).

Opium, diğer bir deyişle afyon, papaver somniferum bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucu kararması ve sakız kıvamına gelmesi ile elde edilir. Opiumun en aktif bileşeni olan morfin ilk kez 1803’de Setürner tarafından izole edilmiştir. Oysa opiumun ağrı tedavisinde kullanımının ilk gerçek öyküsü M.Ö 3. yüzyılda Theophrastus’un yazılarında bulunmuştur(4). Opioid analjezikler, genel bir kural olarak antiinflamatuvar analjeziklere yeterli yanıt vermeyen orta veya daha şiddetli nosiseptif ve nöropatik ağrıların tedavisinde kullanılırlar. Başlıca kullanım yerleri, doku hasarı veya koliklere bağlı akut ağrı, obstetrik analjezi, akut miyokart enfarktüsü, preanestetik medikasyon, genel anestezi, postoperatif analjezi, akut sol kalp yetmezliği, diyare, şiddetli öksürük ve kronik ağrı tedavisidir. Opioidlerin kronik ağrı tedavisinde kullanılmasında iki klinik durum ayırt edilir: Malign kökenli ağrılar ve kronik malign kökenli olmayan ağrılar(3,5,6).

Opioid ilaçlar güçlü analjezik etkileri ile birlikte santral sinir sistemi(SSS) üzerinde yaygın depresif etki meydana getirirler(3,5,6). Bu ilaçların ağrı tedavisindeki kullanımı, potansiyel yan etkileri ve suistimal edilebilirlik özelliklerinin ön planda tutulması dolayısıyla arzu edilen düzeye ulaşamamıştır. Opioid grubu ilaçların potansiyel yan etkileri ve suistimal edilebileceği düşüncesiyle hastalara uygulamadan çekinmeye, tıbbi literatürde ilk kez 1985 yılında Amerikalı farmakolog John Morgan tarafından kullanılan adıyla, “*opiofobi*” denir(7,8). Artık her branştaki hekimden sokaktaki insana kadar herkes opioidlerin kanser ağrısı gibi şiddetli ağrıdaki yerini çok iyi bilmektedir. Ancak burada eksik olan klinik

uygulamanın bununla paralel oranda yeterli olmamasıdır. Bu paradoks hekimin kendi bilgisine güvenememesinden, hasta sahibinin hekimine güvenmemesine kadar geniş bir yelpazeden kaynaklanmaktadır. Bunun sonucunda da hastalar çekmemeleri gereken bir ağrıyı çekmeye mahkum edilmektedirler(9). Halbuki Jamison ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada kronik ağrısı olan hastaların büyük çoğunlunun opioid ilaçları faydalı buldukları ve bağımlılık ve istenmeyen yan etkiler konusunda çok azının gereksiz aşırı endişeye kapıldığını ortaya koymuşlar (10). Tıpta ilk kural hastaya zarar vermemektir. Bu basit amaç hekime opioid tedavisi seçiminde de yol gösterecek temel noktadır. Ancak opioid analjezikler konusundaki yetersiz bilgi “hastaya zarar vermektense düşük dozda veririm, biraz ağrı çeker ama en azından zarar görmez” gibi bir düşünceye de yol açmaktadır(9). Opioid tedavisi konusunda bilgi eksikliği, hastanın değerlendirilmesindeki eksiklikler, risklerin, yan etkilerin, bağımlılık riskinin abartılması, yasal zorluklar, bunun önde gelen nedenleridir. Ayrıca kısa etkili opioidler uzun etkililerden daha iyidir, eğer ilacı çok reçete edersem hakkında soruşturma açılır, kuvvetli opioidler daha fazla yan etkiye neden olur gibi opioid kullanımı ile ilgili ön yargılar da bunu güçlendirmektedir(9). Doktorların uzun süreli opioid tedavisi konusundaki rahatsızlıklarının önemli bir nedeni de iatrojenik bağımlılık korkusudur(11,12,13). Tıbbi amaçlarla doğru olarak kullanıldıklarında, opioidler etkili ve güvenli analjeziklerdir. Ancak, çok etkili analjezikler olmalarına karşılık kullanımları daha çok ampirik düzeyde yani deneyime bağlı olarak yapılmaktadır. Halbuki bunların lokal ve sistemik farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklerinin iyi bilinmesi bu ilaçların rasyonel bir şekilde kullanılmasını sağlayacaktır. Tedavi sırasında amaç opioidlerin analjezik etkisi ile yan etkiler arasında doğru bir denge kurulmasıdır. Bu da doğru ve yeterli bilgi ile mümkündür. (9)

Bu çalışmada; Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi(ANEAH)’nde çalışan bütün doktorların ve eczacıların ağrı tedavisinde opioid kullanımı ile ilgili bilgi, fikir ve yaklaşımlarını anket yöntemiyle değerlendirmek, ANEAH’de opiofobinin yaygınlığını ve bunun nedenlerini tespit ederek daha sonra yapılabilecek opioid kullanımında yanlış bilgilerin giderilmesine yönelik çalışmalara bir katkı sağlamak amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

ANALJEZİK AJAN KULLANIMI

Analjezikler, akut ve kronik ağrı sendromlarında, ağrının semptomatik kontrolünü sağlamak amacı ile kullanılan ilaç grubudur. Analjeziklerin kullanım tarihi çok eskilere dayanmaktadır. Opium 5000 yıldan beri, salisilik asit de 100 yıldan beri ağrı kesici olarak bilinmektedirler ve bu amaç için uzun seneler kullanılmışlardır. Son 20–30 yıldır nörofizyoloji ve nörofarmakolojideki gelişmeler sayesinde ağrı biliminin gelişmesi ile kronik ağrının zararları anlaşıldıkça, analjeziklerin önemi ortaya çıkmıştır. Analjezikler ile semptomatik ağrı tedavisinde hedef, istirahatte ağrısızlık, ağrı ile bölünmeyen gece uykusu, ayakta ve harekette ağrısızlıktır. Bir başka deyişle hedef, yan etkileri dikkate alarak, günlük yaşam kalitesini arttıracak şekilde ağrısızlığı sağlamaktır(14). DSÖ tarafından ilk defa 1986'da en az yan etki ile optimal analjeziyi sağlama amacına yönelik olarak analjeziklerin belirli kurallar doğrultusunda kullanımları öngörülmüştür(15). Bu kurallar, “European Association for Palliative Care- EAPC” tarafından 2001'de yeni kullanıma giren opioid seçenekleri de ilave edilerek son şeklini almıştır. Yapılan çalışmalara göre bu ilkeler doğrultusunda hastaların %70- 90'ında ağrı kontrolü sağlanabilmektedir(16). Sistemik analjezik farmakolojik tedavide, nonopioidler (nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar NSAİİ – diklofenak, meloksikam / asid olmayan antipiretik analjezikler – parasetamol, metamizol), opioid (zayıf opioid - tramadol, kodein / kuvvetli opioid - morfin, fentanil) ve adjuvan analjezikler (antidepresan – amitriptilin / antikonvülzan – gabapentin) kullanılmaktadır.

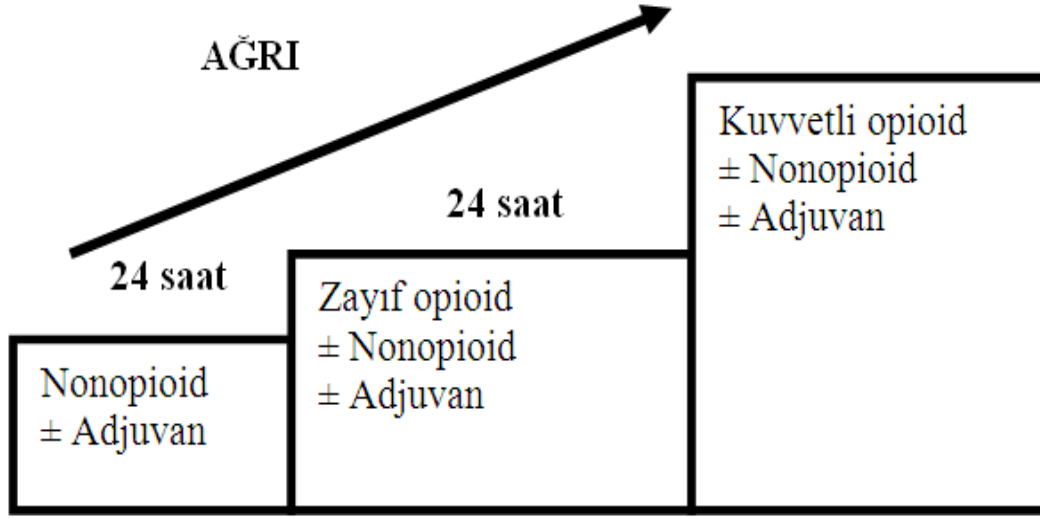
DSÖ tarafından belirlenmiş ‘Basamak Sistemi’ adı verilen stratejiye göre basit analjeziklerle başlayarak daha karmaşık yöntemlere geçilmektedir(Şekil 1). Bu sistem hastadan hastaya ve ağrının yerine göre farklılık göstermekle birlikte bütün hastalarda uygulanabilmektedir(17,18).

1. *Basamak*: Opioid olmayan ağrı kesiciler bu basamakta yer alırlar. Beraberinde yardımcı ilaçlarda verilebilir.

2. *Basamak*: Sadece opioid olmayan ağrı kesici ilaçlarla dinmeyen ağrılar içindir. Bu basamakta zayıf opioidler ve opioid olmayan ağrı kesiciler kombine edilir. Ek olarak yardımcı ilaçlarda kullanılabilir.

3. *Basamak*: Bu basamakta yardımcı ilaçlar, güçlü opioidler ve opioid olmayan ilaçlar birlikte kullanılır. Tüm bu basamakların herhangi bir aşamasında minimal invaziv girişimler yapılabilir. Basamak tedavisinde bir önceki basamağa veya bir sonraki basamağa geçmek için en az 24 saat beklenmelidir.

Şekil 1. Dünya Sağlık Örgütü Analjezik Basamak Şeması (WHO 1986)(17)



Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği, analjezik kullanım ilkelerine göre:

- 1-Analjezik seçimi ağrının şiddetine göre basamak prensibi doğrultusunda yapılmalıdır.
- 2-Analjezik seçiminde ağrının nedeni ve niteliği dikkate alınmalıdır.
- 3-Analjezik kullanımında öncelikle oral yol tercih edilmelidir.
- 4-Analjezik dozu kişiye özgü olarak belirlenmelidir.
- 5- Analjezikler ilk doz titrasyonundan sonra düzenli zaman aralıkları ile ağrı başlamadan alınmalıdır.
- 6-Yan etki profili bilinmeli ve gerekirse tedavisi yapılmalıdır,
- 7-Adjuvan ilaç kullanılmalıdır.
- 8- Hasta ve hasta yakınının gereksiz korkuları giderilmelidir. (14)

Tablo 1. DSÖ Analjezik Basamak Tedavisi(19)

VAS skalasına göre ağrı şiddeti (1-10)	İlaçlar
Hafif ağrı (1-4)	Asetaminofen, NSAİİ +/-adjuvanlar
Orta şiddette ağrı (5-6)	Hidrokodeon, oksikodon, tramadol +/-non-opioid analjezikler +/-adjuvanlar
Şiddetli ağrı (7-10)	Hidromorfon, metadon, fentanil, oksikodon +/-non-opioid analjezikler +/-adjuvanlar

OPIOİDLER

Opioidler çok etkin analjeziklerdir, kolay titre edilir bir risk/fayda oranı sunarlar(20). DSÖ'nün 'Basamak sistemi' nin 2. ve 3. basamağında kullanılırlar(20,21). Opioid

analjezikler, ağrının farmakolojik tedavisinde en önemli yere sahiptirler. Akut ağrının ve kanser ağrısının tedavisinde altın standart olan opioidlerin kanser dışı kronik ağrıda kullanımları hala tartışmalı olmasına rağmen son yıllarda kullanımları giderek benimsenmektedir(22). Opium, diğer bir deyişle afyon, papaver somniferum bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucu kararması ve sakız kıvamına gelmesi ile elde edilir. Opiumun en aktif bileşeni olan morfin ilk kez 1803'de Setürner tarafından izole edilmiştir. Oysa opiumun ağrı tedavisinde kullanımının ilk gerçek öyküsü M.Ö. 3 yüzyılda Theophrastus'un yazılarında bulunmuştur(22). Afyon sakızı içinde (opium karışımı) morfinden başka 20'den fazla alkaloid bulunmaktadır. "Opiat" sözcüğü opiumdan elde edilen ilaçlar için kullanılır(morfin, kodein, tebain ve bunların yarı yapay formları). "Opioid" sözcüğü ise morfin ve morfine benzer doğal, yarı yapay ve yapay tüm ilaçları ve antagonistlerini kapsar. Bununla birlikte pek çok yerde opiat ve opioid sözcükleri birbirlerinin yerine kullanılarak karıştırılmaktadır. Terminolojideki bir diğer karışıklık da "narkotik" sözcüğü ile yaşanmaktadır. Uzun yıllardır, morfin ve benzeri ilaçlar sıklıkla "narkotik analjezikler" olarak isimlendirilmişlerdir. "Narkotik" sözcüğü eski Yunanca'da uyuşukluk (stupor) anlamına gelmektedir. Bir dönem opioid analjezikler de dahil olmak üzere bağımlılık, uyuşukluk ve uyku yapan tüm ilaçlar için kullanılmıştır. Ancak günümüzde opioid analjezikler farmakolojik ve klinik olarak narkotiklerden ayrı tutulmaktadır(22). Opioidler kendilerine özgü reseptörlere bağlanarak etki gösterirler.

Opioidlerin Etki Mekanizması

Opioidlerin insan vücudundaki hemen hemen her organ ve fonksiyon üzerinde bir bölümü yararlı, diğer bölümü ise istenmeyen birçok etkileri vardır. En önemli hedefler santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemdir, fakat kardiyovasküler, pulmoner, genitoüriner ve immün sistemler de direkt olarak etkilenir. Opioidler etkilerini endojen opioid sistemini aktive ederek gösterirler. Bu sistem merkezi ve periferik sinir sistemine yaygın olarak dağılan opioid reseptörleri ve transmitterlerden, endojen opioid peptidlerden meydana gelir. Opioid reseptörleri agonist bir ajan bağlandığında ortaya çıkan farmakolojik etkilere dayanılarak gruplanmıştır. Beş farklı opioid reseptörü(mü, kappa, delta, sigma ve epsilon) saptanmıştır, fonksiyonları ve ilaç afiniteleri açısından farklılık gösterirler. Spinal opioid reseptörlerin %70' ini mü reseptörleri oluşturur ve supraspinal analjezi, solunum depresyonu, bradikardi ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur. Kappa reseptörleri spinal analjezi, miyozis, disfori ve sedasyondan sorumludur. Delta reseptörlerinin spinal analjezide rollerinin olduğu düşünülmektedir. Sigma reseptörleri disfori, halusinasyon, solunum merkezi ve vazomotor merkezde uyarıya aracıdır. Epsilon, ORL-1 ve M-6-glukoronid reseptörleri ise henüz araştırma

aşamasındadır(22). Opioidler beyindeki etkilerini hem direkt hem de spinal korda sonlanan adrenerjik liflerin aktivasyonu ile gösterirler. Doza bağlı olarak periferden santral sinir sistemine gelen nosiseptif uyarıları inhibe eder veya değiştirirler. Opioidlerin epidural veya intratekal uygulanması, dorsal boynuzun yüzeyel katlarında bulunan nosiseptif liflerdeki presinaptik olarak yerleşik opioid reseptörlerin uyarılması ile etkili analjezi sağlamaktadır.

Opioidlerin Klinik Farmakolojik ve Farmakodinamik Özellikleri

İntravenöz uygulama veya vasküler sistem içine absorpsiyonu takiben opioidin özellikle santral sinir sistemine ve farmakolojik etkilerini oluşturabilmek için reseptörlere ulaşması gerekir. Santral sistemine hızlı ulaşması için opioidin plazmada yüksek oranda diffüze olabilen kısmının bulunması ve lipid çözünürlüğünün de fazla olması gerekir. Ancak genel manada, opioid tedavisi hasta yanıtına dayanılarak kişiselleştirilmesi gerekir.

Opioidlerde non-steroidal antiinflamatuvar ajanlardan farklı olarak tavan etki bulunmaz doza bağlı etkilidirler ve ağrı şiddeti ne kadar yüksek olursa olsun doz artırılarak ağrıyı kontrol etmek mümkündür. Doz artırımında yan etkilerin de artması bu yaklaşımda dikkat edilmesi gereken durumdur.

Farmakokinetik Özellikleri Etkileyen Faktörler

Yaş; nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber çok genç ve çok yaşlı hastalar opioid etkilerine karşı artmış duyarlılık gösterirler.

Obezite; ile bazı opioidlerin dağılım hacmi artar alfentanil gibi bazılarının ise obeziteyle eliminasyon yarı ömürleri uzar.

Plazma proteinleri; opioidler albümin ve alfa-I asit glikoprotein başta olmak üzere çeşitli plazma proteinlerine bağlanırlar. Opioidlerin etki gösterecekleri ulaşabilen kısmı serbest fraksiyonlarıdır ve plazma protein seviyesi düşük olan hastalarda serbest fraksiyonun artmış olması nedeniyle opioid ajanlara duyarlılıkta da artış ortaya çıkar.

Karaciğer hastalığı; karaciğerin metabolik hızının azalması ilaç etkisinde uzamaya neden olur.

Böbrek hastalığı; böbrekler opioid metabolitlerinin eliminasyonunda önemli rol oynarlar ve yetmezlik durumunda birikim ortaya çıkar.

Opioidlerin Uygulama Yolları

İntravenöz yol, intramüsküler ve oral yolla karşılaştırıldığında en hızlı etki ve en kısa etki süresini sağlar. Bu yolla oral uygulama ile oluşabilen ilk geçiş eliminasyonu da ortadan kalkmış olur. İntramüsküler ve subkütan yollar da sıklıkla kullanılır. Epidural ve intratekal yollarla sistemik uygulama için gereken dozlardan çok daha düşük dozda, daha uzun etki süresi sağlanabilir. Oral yolla uygulanan opioidlerin etki başlaması ve maksimum etkiye

ulaşma süresi daha geçtir, etki süresi de intravenöz uygulama ile karşılaştırıldığında daha uzundur.

Opiooidlerin Yan Etkileri

Opiooidlere bağlı yan etkiler klasik yan etkiler ve yeni tanımlanan yan etkiler olarak iki grupta sınıflanabilir(Tablo 2).

Tablo 2. Opiooidlere Bağlı Yan Etkiler (23)

Klasik Yan Etkiler	Yeni Tanımlanan Yan Etkiler
Sedasyon	Non-Kardiyojenik Pulmoner Ödem
Bulantı	Opioide Bağlı Nörotoksisite
Kusma	Ciddi Sedasyon
Kabızlık	Kognitif Bozukluk
Solunum Depresyonu	Halüsinasyon/Deliryum
Kaşıntı	Miyoklonus
Anaflaksi	Hiperaljezi/Allodini
İdrar retansiyonu	İmmün Sistem Etkileri
	Endokrin Sistem Etkileri

Konstipasyon

Opiooidlerin doza bağlı olarak en yaygın görölen yan etkisidir. Opiooidlerle tedavi edilen hastaların yaklaşık %90'ında meydana gelir ve hastalar için sıkıntılı bir durumdur. Opiooidlerin diğer yan etkilerinin aksine konstipasyona tolerans çok geç gelişir veya hiç gelişmez. Bu nedenle opiooid tedavisi boyunca konstipasyon beklenen bir durumdur (22). Opiooidlerin konstipasyon etkisi birçok nedene bağlı olabilirse de bunlardan en önemlisi opiooid analjeziklerin ve metabolitlerinin barsaktaki u-opiooid reseptörlerini aktive etmesidir. Reseptör aktivasyonu intestinal motiliteyi azaltarak kolondaki geçiş zamanını uzatmaktadır. Diğer taraftan opiooidler asetilkolin salınımını engelleyerek peristaltik hareketi azaltırlar. Ayrıca intestinal, gastrik, bilier ve pankreatik sekresyonların da azalması ve sfinkter tonusunun artması konstipasyonu daha belirgin hale getirmektedir (22). Düzenli opiooid tedavisi alan tüm hastalar konstipasyon konusunda değerlendirilmelidir. Ancak opiooid alan hastalarda konstipasyon değerlendirmesi sıklıkla yetersizdir. Opiooid başlanan hastalara eş zamanlı olarak laksatif verilmeli, dozu etkili olacak şekilde titre edilmeli ve opiooid aldıktan sürece laksatif tedavi devam ettirilmelidir. Diğer terapötik yaklaşımlar arasında rektal süpozituar ve lavman kullanımı sayılabilir. Kanser hastalarında konstipasyon nedenini opiooid kullanımına bağlamadan önce birlikte var olan şartlar da düşünölmelidir. Dehidratasyon, oral alımın azalması, hareketsizlik, elektrolit anormallikleri, otonomik bozukluk ve abdominal tutulum gibi faktörler mümkünse düzeltilmelidir(22). Tedavide bir diğer seçenek başka bir opioide

geçilmesidir. Ayrıca opioidin uygulama yolunun değiştirilmesi de önerilmektedir. Oral yol dışından verilen opioidlerin(örn. transdermal fentanil) daha az konstipasyona yol açması, direkt olarak intestinal opioid reseptörlerin aktive olmamasına bağlanmaktadır. İleri derece konstipasyonu olan hastalarda bu seçenekler göz önünde tutulmalıdır (22).

Bulantı – Kusma

Opioidlerin sık rastlanan ve tolere edilmesi zor yan etkilerindendir. Kusma için tetikleyici olan kemoreseptör trigger zone, medullanın area postrema bölgesindedir. Opioidler direkt olarak bu bölgeyi uyarak kusmaya neden olurlar. Bu etki vestibuler uyarı ile potansiyalize olur. Mobilize olan hastalarda supin pozisyonda yatanlardan daha sık bulantı-kusma ortaya çıkar. Potent dopamin blokörü olan bazı ajanlarla önlenabilir(örn; klorpromazin, droperidol). Bulantı ve kusma uygun tedavi ile ortadan kaldırılabılır. Bulantı için hidroksizin, opioid dozunun düşük tutulması, proklorperazin veya haloperidolün opioidlerle birlikte kullanılması önleyicidir. Taşıt tutmasında tedavi edici olan transdermal skopolamin uygulanması da opioid kaynaklı bulantıda etkilidir(24).

Kaşıntı

Opioid kaynaklı kaşıntı intraspinal opioidlerle en sık ortaya çıkar ve yüz, üst gövde ile sınırlıdır(25). Kaşıntının mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte santral yolla oluştuğu düşünülmektedir. Pek çok endojen maddenin kaşıntıda rol oynadığı bildirilmektedir(örn; histamin, prostaglandinler, taşikininler-substans P, opioid peptitler, serotonin, interlökinler). Allerjik kaynaklı olmayan bu kaşıntının tedavisinde dikkatle titre edilerek uygulanan nalokson veya nalbufin etkilidir. Nalbufin μ antagonist-kappa agonist etkilidir, bu nedenle kaşıntının μ reseptörleri aracılığı ile oluşabileceği düşünülmektedir(26,27).

Sedasyon

Sedasyon, opioid analjezik ilk olarak alındığında veya kronik opioid tedavi sırasında dozda belirgin bir artış yapıldığında sıkça görülen bir yan etkidir. Çabuk tolerans geliştiğinden bu durum ilk birkaç gün içinde düzelme gösterir. Ağrının varlığı opioidlerin sedasyon yan etkisini antagonize edebilir. Sedasyon, opioid doz titrasyonunda dikkate alınması gereken en önemli kriter olup doz arttırılmasını sınırlar(22). Ağrı kontrolünü sağlayan opioid dozu sedasyona neden oluyorsa veya opioid analjezi sağlayamadan sedasyona neden oluyorsa, başka bir opioide rotasyon yapılmalı veya opioid uygulama yolu değiştirilmelidir. Ayrıca yan etkiye dikkat edilerek tedaviye bir adjuvan ilave edilerek opioid

İdrar Retansiyonu

Opioidler üreterlerde tonus ve kontraksiyon amplitudunu arttıırırlar fakat insanlarda bu etki değişkendir. Mesanenin detrusor kasının tonusunu arttırarak sık idrar yapma gereksinimi

ortaya çıkarabilirler. Morfinin terapötik dozlarından sonra vezikal sfinkterdeki tonus artışı idrar yapılmasını zor hatta imkansız hale getirerek üriner kateterizasyon yapılmasını gerektirebilir. Nalokson uygulanması ile bu etki giderilebilir. Mesanedeki opioid etkilerine karşı tolerans gelişmektedir(24).

Solunum Depresyonu

Opioidler özellikle μ reseptör agonistleridir fakat kappa ve sigma reseptörlerin de uyarılması ile pons ve bulbusdaki solunum merkezleri üzerinde direkt etkileri vardır. Bu etki morfinin terapötik dozlarında da fark edilir ve doz arttıkça progresif olarak artar. Opioidler hem solunum sayısını hem de tidal volümü azaltırlar, sonuçta dakika volümü de azalır. Esas etkileri solunum merkezinin karbondioksit basıncına yanıtının baskılanmasıdır. Ağrı bu depresyonu solunuma uyarıcı etki yaparak önler. Opioid dozu yeterli ağrı tedavisi oluşturacak şekilde titre edildiğinde solunum depresyonu görülme olasılığı azalır, ancak gereksiz olarak yüksek doz ya da fazla sık doz uygulandığında ortaya çıkabilir. Karaciğer veya böbrek fonksiyonunda hızlı bozulma da opioid eliminasyonunu azaltarak solunum depresyonuna neden olabilir. Solunum depresyonu açısından risk altında olan hastalar; opioid etkisi altında iken nöroşirürjik girişim uygulanan, sinir bloğu ile ağrısı tamamen ortadan kaldırılan ve ağrının oluşturduğu stimulan etkiden yoksun kalan, uyku apnesi sendromu bulunan, solunum için aksesuar kaslara gereksinimi olan(kronik obstrüktif akciğer hastalığı, morbid obezite, abdominal cerrahi sonrası) kişilerdir(24). Hafif solunum depresyonu ilaç dozunun azaltılması ile tedavi edilebilir. Orta veya şiddetli solunum depresyonunda ise tekrarlanan 0.1-0.4 mg intravenöz nalokson dozları gerekir. Uzun etkili opioid alan hastalarda intravenöz nalokson infüzyonu solunum depresyonunun tekrarlamasının önlenmesi açısından önemlidir çünkü naloksonun etkisi hızlı başlar ancak etki süresi kısadır. Naloksonun nadiren ciddi pulmoner ödem oluşturabilmesi ve kronik opioid alan hastalarda ilaç etkisinin hızlı ortadan kaldırılmasının ciddi çekilme semptomları oluşturabilmesi dikkat edilecek noktalardır(25).

YAN ETKİ TEDAVİSİ

Opioidlerle tedavide başarı, yan etkilerle baş etmeye bağlıdır. Yan etkiler doza bağlı, opioide bağlı, uygulama yoluna ve hastaya bağlı olabilir. Opioidlerin yan etkilerine hassasiyet, kişisel genetik farklılığa bağlı olarak değişim gösterebilir.

Yan etki tedavisi için önerilen 4 ana çözüm vardır:

- *Doz azaltılması* (nonopioid - adjuvan ilavesi, rejyonal analjezi, desktrüktif periferik girişimler)

- *Opioid rotasyonu* (opiooidlerin bağlandıkları reseptör subtipleri genetik farklılık gösterdikleri için opiooidlerin etki-yan etki profili kişilerde farklı olabilir. Opioid değişimi yaparken aynı basamak içinde kalınmasına özen gösterilmelidir).
- *Uygulama yolunun değiştirilmesi* (oral uygulamadan sistemik uygulamaya veya rejyonel opiooid uygulamasına geçiş).
- *Olan yan etkinin tedavisi* (halüsinasyonda haloperidol, sedasyonda metilfenidet, kaşıntıda difenhidramin, idrar retansiyonunda geçici kateterizasyon, bulantıda antiemetik) (22).

OPIOİD KULLANIMINDA TOLERANS, PSİŞİK VEYA FİZİKSEL BAĞIMLILIK

Morfin ve diğer opiooidlere karşı uzun süreli kullanımlarda tolerans gelişmektedir(28).Tolerans, tekrarlayan uygulamalarda aynı etkiyi süre ve şiddet olarak elde etmek için doz artışına gereksinim duyulmasıdır. Hangi yol kullanılırsa kullanılsın kronik opiooid kullanımında belli bir toleransın geliştiği kabul edilir. Kanseri progresyon gösteren bir hastalık olduğu için analjezik gereksiniminde artışın hastalık progresyonuna mı yoksa gerçek bir toleransa mı bağlı olduğunun ortaya konması gereklidir. Tolerans, opiooidlerin sedasyon, solunum depresyonu, bulantı-kusma gibi yan etkilerine konstipasyon ve miyozis gibi yan etkilerinden daha kolay gelişir. Tolerans gelişiminin ‘basamak yöntemi’ uygulandığı takdirde yavaşladığı kabul edilmektedir(29).

Psşik bağımlılık genelde tolerans ile birlikte gelişir ancak farklı olaylardır. Psşik bağımlılık, bir davranış biçimidir ve ilacı bulmak ve kullanmak için karşı konulmaz bir istek duyulmasıdır. Ancak doğrudan psşik bağımlılığın, kronik ağrılı kişide çok ender olarak geliştiği belirlenmiştir. Gerçekten de geniş klinik gözlem ve deneyimler, bunun nadiren oluştuğu yönündedir.

Fiziksel bağımlılık ise, tedavinin aniden kesildiğinde hastanın yoksunluk belirtileri göstermesi durumudur. Fiziksel bağımlılık da toleransa paralel olarak gelişir. Yoksunluk belirtilerinin şiddeti; uygulama yolu, günlük doz, dozlararası aralık, tedavi süresi gibi birçok faktörden etkilenir. Hastanın kişiliği ve ilacın sık enjeksiyonuna bağlı koşullanma olayları, arama davranışını ve fiziksel bağımlılığı pekiştirir. Genelde 3-4 haftalık opiooid kullanımından sonra böyle bir fiziksel bağımlılığın oluşması beklenir. Terminal dönemdeki hastalarda bu sorun önemli değildir. Diğer hastalar için de ağrı kaybolmuş ise opiooidlerin yavaş yavaş azaltılması ile bu sorun çözümlenebilir(30). Tolerans ve fiziksel bağımlılık, bu hastalarda geriye dönebilen olaylardır. İlaçların uygulama aralıklarını değiştirmeden yavaş yavaş azaltılması belli bir süre sonra reseptörlerde aşırı duyarlılığı düzeltmekte ve bağımlılığı ortadan kaldırmaktadır. Ağrı nedeni, radyoterapi ve/veya kemoterapi ile yok edildiğinde bu durumdan yararlanılmalıdır.

OPIOİDLERİN SINIFLANDIRILMASI

Klinikte kullanılan 20'yi aşkın opioid vardır. Tablo 7'de tüm opioidler görülmektedir.

Tablo 3. Opioidler için çeşitli sınıflandırma sistemleri (22)

Zayıf/Kuvvetli	Opium ve Türevleri	Agonist/Antagonist
ZAYIF	DOĞAL OPIUM ALKALOİDLERİ	AGONİSTLER
Kodein	<i>Fenantrenden Türeyenler</i>	Kodein
Proksifen	Morfin	Alfentanil
Tramadol	Kodein	Diacetilmorfin
KUVVETLİ	Tebain	Fentanil
Alfentanil	<i>Benilisoquinolinden Türeyenler</i>	Ketobemidon
Buprenorfin	Papaverin	Levorfanol
Butarfanol	Noskapin	Meperidin
Diasetilmorfin	YARI-YAPAY OPIUM ALKALOİDLERİ	Metadon
Hidromorfon	<i>Morfinden türeyenler</i>	Morfin
Dihidroksimorfinon	Diasetilmorfin	Oksikodon
Oksimorfon	Dihidromorfinon	Proksifen
Fentanil	Dihidrohidroksimorfinon	Remifentanil
Ketobemidon	<i>Tebainden Türeyenler</i>	Sufentanil
Levorfanol	Buprenorfin	KİSMİ AGONİST, AGONİST-ANTAGONİST
Meperidin	Oksikodon	Buprenorfin
Metadon	YAPAY OPIUM ALKALOİDLERİ	Butarfanol
Morfin	<i>Morfinanlar</i>	Nalbufin
Nalbufin	Levorfanol	Pentazosin
Naloksan	Nalbufin	Ketobemidon
Naltrekson	Naloksan	Tramadol
Oksikodon	Naltrekson	ANTAGONİST
Pentazosin	<i>Fenilheptilamin</i>	Kolesistokinin
Remifentanil	Metadon	Naloksan
Sufentanil	Proksifen	Naltrekson
	<i>Fenilpiperidin</i>	
	Alfentanil	
	Alfaprodin	
	Fentanil	
	Ketobemidon	
	Meperidin	
	Remifentanil	
	Sufentanil	

Bunlardan bazıları ülkemizde bulunmaktadır: morfin, kodein, meperidin, fentanil, alfentanil, remifentanil, sufentanil, naloksan.

Opioidlerin sınıflandırılmasında çeşitli sistemler kullanılmıştır:

Pratik açıdan opioidleri etki güçlerine göre; zayıf opioidler ve güçlü opioidler olarak iki grupta sınıflandırmak faydalıdır. Bu sınıflamayı DSÖ yayınladığı analjezik

ilkeleri ile de desteklemektedir(22).

ZAYIF OPIOİDLER

Kodein (kodein fosfat, kodein sülfat)

Kodein, doğal bir fenantren türevidir. Mü reseptörüne düşük afinite gösterir. Kodein opium içinde % 0.7-2.5 konsantrasyonunda bulunursa da çoğunlukla morfinden elde edilir(22). Zayıf opioidlerin ağrı tedavisindeki etkinliği, nonopioidler (ör. Aspirin, asetaminofen) ve adjuvanlar ile kombine edildiklerinde önemli ölçüde artmaktadır(31). Alınan kodeinin %90'ı karaciğerde metabolize olarak idrarla atılır (32). Kodein karaciğerde glukuronidasyon, N-demetilasyon ve O- demetilasyon ile metabolize olur. Alınan kodeinin % 10'u demetilasyon ile morfine dönüşerek analjezik etkinlik kazanır. Sitokrom P4502D6 enzimi kodeinin morfine dönüşümünden sorumludur(22). Beyaz ırkın % 10'unda bu enzim eksiktir(32). Dolayısıyla bu kişilerde kodein etkisini gösteremez. Bu nedenle opioid rotasyonu sırasında kodeinin bu özelliği akılda tutulmalıdır. Kodein nonopioidlerin analjezik etkinliğini arttırmaktadır. Kodein 60 mg dozda parasetamol ile kombine edildiğinde, 650 mg parasetamolün NNT değerini (tedavi için gereken hasta sayısı-Number needed to treat-NNT) 5.3'den 3.1'e; 1000 mg parasetamolün NNT değerinin 4.6'dan 1.9'a indirmektedir(22). Orta ve hafif şiddetteki kanser ağrısının tedavisinde 4 saatte bir düzenli aralıklarla 1-2 tablet 30 mg kodein ile 1-2 tablet 500 mg asetaminofen (parasetamol) lüzum halinde kullanılabilir. Ülkemizde bu dozları içeren hazır preparat yoktur. Bu preparat kaşe olarak hazırlanırsa alınan tablet sayısı azalacağından hasta için kullanımı daha kolay olacaktır. Kodein preparatını oral yoldan alması daha güç olan hastalarda ve çocuklarda kodeinli şurup kullanılabilir. 250-500 ml içine maksimum 1 g olarak hazırlanabilen preparatlarla 0.5-1 mg/kg/gün dozunda tek veya bölünmüş dozlarda uygulanabilir (33). Kodein etkili bir antitussiftir ve öksürük baskılayıcı olarak yaygın bir kullanımı vardır. Kodein belirgin olarak konstipasyona neden olurken, sedasyon, bulantı ve kusma gibi yan etkileri azdır(22). Kodein etkin analjezi sağlamasının yanı sıra kronik kullanımında dahi önemli bir tolerans ve bağımlılığa neden olmaz(34).

Hidrokodeon

Kodeinin yarı-yapay türevidir. Analjezik etkinliği kodeinden biraz daha iyidir (30 mg kodeinin NNT değeri 16.7, 30 mg hidrokodeonun NNT değeri 9.7). Yavaş salımlı formunun uzun-aralıklı tedaviye olanak sağlaması kodeine göre avantaj oluşturmaktadır(22).

Dekstropoksifen

Dekstropoksifen metadona yapısal olarak benzeyen bir yapay opioiddir. Oral biyoyararlanımı yüksek olduğu için oral kullanılır. Aktif metaboliti, norpropoksifen, düşük

opioid aktiviteye sahiptir. Yüksek dozda ve yaşlılarda uzun süre kullanıldığında konvülsiyona neden olabilir. Etki süresi uzundur (50-100 mg/6-8 saat). Kodeinden daha iyi analjezi sağlar(65 mg dekstropoksifenin NNT değeri 7.7) (22).

Tramadol

DSÖ'nün basmak sisteminin ikinci basamağında kullanılır. Tramadol hidroklorid santral etkili, yapay bir analjeziktir. Analjezik sınıflamasında zayıf opioid grubunda yer alan tramadol aslında hem opioid hem de nonopioid etki mekanizmasına sahip çift etkili ilginç bir ilaçtır. Bu çift etki mekanizması nedeniyle klasik opioid olarak adlandırılmaktan ziyade atipik santral etkili analjezik olarak kabul edilmektedir. Tramadol zayıf mü-opioid reseptör agonist etkisine ek olarak noradrenalin(NA) ve serotoninin(5-HT) presinaptik geri alınımını inhibe etmekte, aynı zamanda 5-HT'nin salınımını stimüle etmektedir. Böylece endojen analjezi sistemini hem opioid agonist mekanizma ile hem de monoaminerjik etkisi ile potansiyelize etmektedir. Bu özelliği ile tramadolün, analjezik/adjuvan etkiyi bir arada içerdiği düşünülebilir. Bu özelliği nöropatik ağrıda kullanımında avantaj sağlar (35). Bu iki mekanizma ile elde edilen additif etkinin, yan etkiyi arttırmaksızın antinosisepsiyonu belirginleştirmesi, tramadolün kanser ve kanser dışı akut ve kronik ağrının tedavisinde yaygın kullanılmasına yol açmıştır(22). Tramadolün oral biyoyararlanımı yüksek olup ortalama %70'dir. Oral uygulama sonrası ince bağırsaktan hızlı ve hemen hemen tamamen emilir(%95-100). İlk geçiş metabolizmasına uğrar. Analjezik etkinliği doza bağlıdır. 50 mg Tramadol'ün NNT değeri 8.5, 100 mg'ın NNT değeri 4.8 ve 150 mg'ın NNT değeri 2.9'dur. Oral formun analjezik aktivitesi 1 saat içinde başlamakta, en yüksek plazma konsantrasyonuna kapsül formunda 2 saatte, yavaş salınımlı formunda 5 saatte erişmektedir. Önerilen maksimum günlük doz 400-600 mg'dır. Bu tavan değer şiddetli ağrıda tramadol kullanımını sınırlamaktadır (22). Tramadol karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından demetilasyon ve konjugasyon ile metabolize edilir. Toplam 11 metaboliti vardır (22). Mü reseptörlerine afinitesi morfinden ve kodeinden daha düşük olmakla birlikte aktif metabolitinin afinitesi tramadolden 5-6 kat daha fazladır. Terapötik dozlarda opioidlerin tipik yan etkilerini göstermez. Serotonin sendromu açısından tramadolü trisiklik antidepressan, serotonin reseptör antagonistleri ve monoaminoksidazlarla kullanırken dikkatli olunmalıdır (33). En sık karşılaşılan yan etkisi bulantı-kusmadır. Opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterir, opioid antagonisti olan naloksan tarafından analjezik ve sedatif etkisi kısmen nötralize edilebilir. Bağımlılık gelişmesi enderdir (36). Kısa etkili oral formuna (50mg) ek olarak, yavaş salınımlı tablet (100 mg), damla (2.5mg/damla), ampul(5 ml, 2ml) ve asetaminofen ile kombinasyonlu formu vardır. Yavaş salınımlı tabletlere kısa etkili

kapsüllerle veya damla formu ile doz titrasyonu yapılarak geçilmelidir. İntravenöz (İV) uygulama 20 dakika sürede perfüzyon şeklinde veya hasta kontrollü analjezi(HKA) yöntemi ile uygulanmalıdır(22,33). Nöropatik ağrı, bel ağrısı, osteoartrite bağlı ağrı ve postoperatif ağrı gibi çeşitli orta ve şiddetli akut ve kronik ağrı tiplerinde etkindir.

Tramadolün en sık yan etkileri bulantı-kusma, ağız kuruluğu, konstipasyon ve sersemliktir. Farmakolojik özellikleri ile diğer opooidlerden farklı olarak bağımlılık, solunum depresyonu ve hemodinamik yan etkilerinin daha az olması ile tramadol, özellikle gastrointestinal ve renal problemi olan hastalarda non-steroid antit inflamatuvar ilaçlara(NSAİİ) emniyetli bir alternatiftir(37).

KUVVETLİ OPIOİDLER

Morfin

Morfin güçlü doğal bir μ agonistidir. Ağrı tedavisinde altın standarttır. Ucuzdur ve birçok formda çeşitli yollardan (oral, sublingual, rektal, aerosol, parenteral, nöroaksiyel, perinöral, intraartiküler) hem akut hem de kronik ağrıda uygulanması mümkündür(22). Potent bütün opioid ajanlar arasında referans standardıdır (23). Karaciğerde ve muhtemelen beyin ve böbreklerde de metabolize edilir. İki ana metaboliti morfin-3-glukronid ve morfin-6-glukroniddir. Eliminasyonları idrar ve safra ile olur. Morfin-6-glukronid ana bileşikten daha potenttir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda metabolitlerin birikimi ile önce artmış etki daha sonra toksik etkiler ortaya çıkabilir(24,38). İntravenöz, intramuskuler, subkutan, oral yollara ek olarak direkt intratekal, epidural, intraartiküler, intraserebro-ventriküler, sublingual, bukkal, rektal yollarla da uygulanabilir. Transdermal emilimi yoktur. Oral uygulamada ince barsaktan tamamen emilir. Dolaşan plazmadaki morfinin sadece az bir bölümü lipide çözünürlüğün az olması, fizyolojik pH'da iyonizasyon derecesinin yüksek olması ve glukronik asitle konjugasyonu nedeni ile santral sihir sistemine ulaşır. Bu nedenle plazma morfin konsantrasyonundaki hızlı değişiklikler santral sinir sistemi veya beyin omurilik sıvısında akut değişiklikler yaratmaz. Tolerans ve fiziksel bağımlılık haftalarca veya aylarca kullanıldığında gelişir. Morfin böbrekler, karaciğer ve iskelette birikebilir, fentanilden farklı olarak akciğerlerde tutulmaz. Esas olarak idrarla atılır, %75-85'i morfin-3-glukuronid, %5-10'u morfin-6-glukuronid şeklinde itrah edilir. Böbrek yetmezliğinde uzamış etki açısından risk mevcuttur. Monoaminoksidaz inhibitörü kullanan hastalarda konjugasyon fonksiyonunda bozukluk nedeni ile morfinin etkisinde istenmeyen artış oluşabilir(39).

Önerilen dozlar; İntramuskuler uygulamadan sonra etki 15-30 dakikada başlar, 45-90 dakikada maksimuma ulaşır. Oral uygulamada 15-60 dakikada etki başlar, 1-1.5 saatte

maksimum etki oluşur, etki süresi 3-4 saattir. İntravenöz uygulama etki açısından en güvenilir yoldur; etki bir dakikada başlar, 5-20 dakikada maksimuma ulaşır. 0.05-0.2 mg/kg'lık analjezik dozu takiben 1.2-2.5 dakikada ilk hızlı dağılım fazı oluşur, 10 dakika sonunda ilacın %96-98'i plazmadan temizlenmiş olur(40). İntravenöz dozu 3-4 saatte bir 10 mg, oral dozu 3-4 saatte bir 30 mg olarak önerilmektedir. Dağılım hacmi 3.2-3.4 lt/kg'dır, dokularda tutulması yüksektir. Kişiler arasında değişkenlik fazla olmakla birlikte 0.05 µg/mL'lik plazma seviyesi orta derecede analjezi için gereklidir. İntravenöz hasta kontrollü analjezide 0.5-3.0 mg bolus ve 5-20 dakikalık kilitli kalma süresi önerilmektedir (41). Spinal veya epidural morfinde etki geç başlar (15-60 dakika) fakat etki süresi intravenöz veya intramuskuler uygulamadan daha uzundur(6-24 saat) (42). Parenteral doz oral dozun üçte biridir. İV ile subkutan yol eşit dozda ve etkinlikte kabul edilir. Epidural doz parenteral dozun 1:10'u olarak oranlanırsa da klinikte 1:3 veya 1:2 oranlarının daha gerçekçi olduğu bilinmektedir. İntratekal doz, epidural dozun 1:10'dur (22).

Oksikodon

Oksikodon tebainden elde edilen yarı yapay bir opioid agonistidir (kodein analogu). Ülkemizde bulunmamaktadır. Oral kullanıma en uygun opioid olarak nitelenmektedir. Oral biyoyararlanımının yüksektir (% 60). Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 2-4 saattir. Yavaş salınımlı ve erken salınımlı preparatları vardır. Erken salınımlı preparatı özellikle kanser hastasında ani alevlenen ağrının tedavisinde sıklıkla önerilmektedir(22).

Hidromorfon

Morfin türevidir, 6-8 kat daha potenttir. Oral ve rektal uygulamada kolay emilir. Epidural uygulamada hidrofiliktir, yüksek çözünürlüğü nedeni ile subkutan uygulama için özellikle uygundur. İntraspinal yolla da uygulanabilir. 1.5 mg hidromorfonun 10 mg morfine eşdeğer olduğu kabul edilmektedir(39). Ülkemizde henüz hiçbir formu bulunmamaktadır. Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri morfine benzer olup kaşıntı, sedasyon, bulantı-kusma gibi yan etkiler morfinden daha azdır(22).

Önerilen dozlar: İntramuskuler uygulamada başlangıç dozu 1-2 mg, maksimum etki elde edilme süresi 0.5-1.0 saat, yarı ömrü 2-3 saat, etki süresi 3-4 saattir. Hasta kontrollü analjezide 0.1-0.5 mg bolus doz ve 5-15 dakika kilitli kalma süresi önerilmektedir(43).

Diasetil Morfin (Eroin)

Hızla önce 6-monoasetilmorfine daha sonra morfine hidrolize olur. Lipidde fazla çözünür, morfinden iki kat daha potenttir. İntramuskuler uygulamada etkisi morfinden daha hızlı başlar, fakat kısa sürer(24,44). Aktif metabolitinin lipid çözünürlüğü yüksek olduğundan kolayca kan-beyin bariyerini geçer. Bu nedenle madde bağımlıları tarafından tercih edilir.

Diasetil morfin(eroın) sadece İngiltere’de (subkutan olarak) ve Kanada'da tedavi amaçlı kullanılır(22).

Fentanil

Fentanil yarı yapay fenilpiperidin türevi olup güçlü bir μ opioid agonisttir. Önceleri güçlü olması, hızlı etkili olması ve etki süresinin kısa olması nedeniyle perioperatif dengeli anestezide intravenöz analjezik ajan olarak kullanılmıştır. Daha sonraları perioperatif ve postoperatif dönemde parenteral, epidural ve intratekal olarak kullanılmaya devam edilmiştir. Transdermal ve transmukozal formlarının bulunmasından sonra da kanser ve kanser dışı kronik ağrı tedavisinde yeni kullanım alanı kazanmıştır. Transdermal formunun akut ağrıda, opioid naif hastalarda ve şiddeti giderek artan ağrıda kullanılması önerilmemektedir(22). Morfinden 75-100 kat daha kuvvetlidir. Morfinden farklı olarak yüksek lipid çözünürlüğü ile kan-beyin bariyerinden rahatlıkla geçer. Karaciğer tarafından fenilasetik asit, norfentanil ve az miktarda farmakolojik olarak aktif olan p-hidroksil fentanile metabolize edilir. İntravenöz uygulamada etkisi 30 saniyede başlar, 5-15 dakikada maksimuma ulaşır. Kas, yağ dokuları ve akciğerler(başlangıç dozunun %75'ini alır) ajanın inaktif depolanma bölgeleridir. İlk uygulamada hızla kanlanması yüksek dokulara dağılır (örneğin; kalp, akciğerler ve beyin). Uygulanan başlangıç dozunun %80'inden fazlası 5 dakikadan kısa sürede, %98.6'sı ise bir saatten kısa sürede plazmadan temizlenir (45,46). İntramuskuler, intravenöz(bolus, infüzyon veya HKA), nöraksiyal(spinal veya epidural), transdermal, transmukozal(oral veya intranazal) yollarla ve inhalasyonla uygulanabilir(47). Fentanilin lipofilliği yüksek olduğu için intravenöz dozu ile epidural dozu aynıdır. Bu nedenle nöroaksiyel verilmesi bir avantaj sağlamaz(22). Fentanil flasterler 72 saatlik analjezik etki sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Bazı kişilerde bu sürenin 48 saate indirilmesi gerekebilir. Transdermal fentanil tedavisi alan hastada ani ağrı alevlenmelerinde transmukozal fentanil verilebilir. İhtiyaç duyulan kısa etkili opioid miktarı ile bir sonraki flaster dozunun yeterliliği saptanabilir. Ateşi yüksek hastalarda transdermal fentanilin emilim oranı artar ve bu toksisiteye neden olabilir. Flasterler tahriş olmayan, radyasyon almamış deriye ve tüysüz bir bölgeye uygulanmalıdır. Gövde ve kolların üst bölgeleri tercih edilmeli ve uygulama yerleri rotasyona tabi tutulmalıdır(22). Fentanilin transdermal yoldan verildiğinde gastrointestinal yoldan geçmediği için oral opioidlere göre daha az konstipasyon yapması ve oral alamayan hastada noninvazif ağrı tedavisini mümkün kılması önemli avantajlandır (22). Transdermal formunun aksine oral transmukozal fentanilin analjezisi hızlı başlar(5-10 dakika) ve kısa sürer. Emiliminin hızlı ve etkisinin kısa sürmesi transmukozal fentanili ani alevlenen ağrı tedavisinde ideal kılmıştır. Bukkal mukozadan

emilimi sayesinde hepatik ilk geçiş metabolizmasına uğramaz ve 15 dakikalık uygulamanın 22'inci dakikasında en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır(22).

Önerilen dozlar; 0.1 mg'lık intravenöz başlangıç dozunun etki süresi 0.75-1.0 saattir, yarı ömrü en az 1.7 saattir. Hasta kontrollü analjezide 0.015-0.075 mg bolus ve 3-10 dakikalık kilitli kalma süresi ile uygulanması önerilmektedir. 1-2 µg/kg dozda infüzyon ve 1.5-2.5 µg/kg/saat infüzyon hızı ile istirahatle iyi analjezi sağlar. Epidural yolla uygulandığında 1-5 µg/kg tek bolus doz veya 0.5-2.5 µg/kg/saat infüzyon hızı ile uygulanabilmektedir(42,48). Alfentanil, sufentanil ve remifentanil fentanilin türevleri olup daha çok anestezi sırasında analjezik olarak kullanılırlar(22).

Meperidin

Meperidin yapay bir µ opioid reseptör agonistidir. Vagolitik etkisi ile taşikardiye neden olabilen, lokal anestezi ve spazmolitik etkiye sahip olan tek opioiddir. İntraoperatif analjezik olarak kullanılır. Kronik kanser ağrısında önerilmemektedir(22,49).

KANSER VE DİĞER KRONİK NON-KANSER AĞRI TEDAVİSİNİN ÖNÜNDEKİ ENGELLER

Kanser hastalarında analjezik tedavinin amacı, analjeziyi minimum yan etki ile optimize etmektir. Mevcut tedavi modaliteleri ile kanser ağrısının %80 ile %90 oranında kontrol edilebildiği bildirildiği halde günümüzde kanser ağrısının yeterince tedavi edilebildiğini söylemek güçtür. Daha etkili kanser ağrı tedavisini sağlamak için yeni medikal teknoloji ve ilaçların gelişmesi değil, bilinen yöntemlerin daha etkili uygulanması gerekmektedir. Kanserli hastaların bakımı yalnızca kendi konusunda uzmanlaşmış hekimler tarafından değil tüm sağlık topluluğu tarafından sürdürülmelidir.

Kanser ağrısının yönetimini etkileyen birçok engel tanımlanmıştır. Bu engeller sağlık hizmeti verenler, sağlık sistemi ve hasta ile ilişkili olabilir(50). Ağrı yönetimindeki bu engellerin en önemlileri bilgi eksikliği, reçete edilen ilaçlara karşı olumsuz tutumlar, ağrı tedavisine öncelik verilmemesi gibi nedenlerdir(51-53).

Sağlık Hizmeti Verenler ile İlgili Engeller

Kanser ağrısının yönetiminde hekim ve hemşireler ile ilgili birçok engel tanımlanmıştır(54). Sağlık hizmeti veren profesyonellerden kaynaklanan engeller; bilgi eksikliği, opioid analjezikler hakkındaki yanlış söylenti ve fikirler ve ağrının yetersiz tanımlanması olarak sıralanmaktadır.

Bilgi eksikliği: Ağrı tedavisindeki belirgin ilerlemelere rağmen, kanser ağrısının hastaların tamamında başarılı olarak giderildiğini söylemek güçtür(55). Ağrı yönetiminin yeterli olmamasındaki en önemli etkenlerden birisi, sağlık hizmeti veren profesyonellerin

tedavi hakkında yeterli bilgilerinin olmamasıdır(56). Ulusal ve uluslararası bir çok basılı rehber olmasına karşın doktorlar, hemşireler ve diğer sağlık personelinin çoğunun modern ağrı kontrol metodları, ağrı tanımlama prosedürleri ve ağrı yönetiminde farmakolojik ve nonfarmakolojik girişimlerin kullanımı ile ilgili spesifik bilgi eksiklerinin olduğu bilinmektedir(54, 57-61). Bilgi eksikliğinin sadece klinik olarak karar vermeyi etkilemediği, aynı zamanda ağrı yönetimi konusunda özellikle opioidlerin kullanımına ilişkin sayısız olağanüstü yanlış fikirleri oluşturduğu bildirilmektedir(59).

Opioidler hakkında yanlış söylenti ve fikirler: Opioidlerin kullanımı hakkında birçok söylenti ve yanlış fikirler bulunmaktadır. Sağlık personelinin deneyimleri bu inançları kuvvetlendirmektedir. “Bağımlılık korkusu” veya “opiofobi” kanser ağrısının kötü yönetiminde en yaygın nedenlerden birisidir. Ağrılı hastalarda opioid bağımlılığının %1’den daha az olduğu düşünülmesine karşın, birçok çalışmada sağlık personelinin bu gerçeğin farkında olmadığı ve bu durumu abarttığı belirlenmiştir(59). Opioid kullanımı hakkındaki bir diğer yanlış fikir ise; özellikle yaşlılarda ve terminal hastalığı olan bireylerde yaşamı tehdit eden solunum depresyonu korkusudur(59, 62). Kanser hastalarında tolerans gelişmesi hakkında bilgi eksikliği söz konusudur. Bunun sonucu olarak, bazı hekimler opioid tedaviye başlamada isteksizdir. Hastalık sürecine bağlı olarak ağrının artması analjezik ajanların dozunda değişiklik gerektirmesinin en önemli nedeni olmasına karşın, kanser hastalarında doz artışını gerektiren opioid toleransının bazı düzeylerde gelişebileceği doğrudur.

Elliott tarafından yapılan bir çalışmada; hekimler kanser ağrı tedavisinde morfin kullanımı ile ilgili 12 yanlış fikir (ilaç toleransı, ilaç bağımlılığı, ilaçlara bağlı yan etkiler, kanser ağrısının dindirilemez olduğu, vb.) belirtmişlerdir. Hekimlerin yaklaşık olarak yarısının ilaç toleransı hakkında bazı yanlış fikirlere sahip olduğu saptanmıştır. Çalışmanın en önemli bulgularından birisi de hekimlerin %20’sinin kanser ağrısının kaçınılmaz olduğu ve tedavi yoluyla giderilemeyeceğine inanmalarıdır(63).

Ağrının Yetersiz Tanımlanması: Ağrının tanımlanmasında en önemli parametrelerden birisi, ağrıyı hastanın kendisinin bildirmesidir. Buna rağmen hekim ve hemşirelerin hastalara ağrıları hakkında soru sormadıkları ve ağrı bildiriminde sıklıkla klinik yargının kullanıldığına dair kanıtlar bulunmaktadır(54, 59).

Ağrının yetersiz tanımlanması ile ilgili bir diğer neden sağlık bakım hizmeti veren profesyonellerin kanser hastaları ile iletişimde zorlanmaları ve hastalarla etkileşimden kaçınmaları nedeniyle ağrının yüzeysel olarak değerlendirilmesidir(59, 64). Ağrının doğru tanımlanabilmesi için; ağrı şiddeti, ölçekler ile değerlendirilmelidir. Ağrı ölçüm araçları ağrı deneyiminin farklı boyutlarını ölçmede objektif yöntemler sağlamaktadır. Çeşitli geçerli ve

güvenilir ölçüm araçlarının olmasına karşın, klinik uygulamada kullanımı nadirdir ve bazı çalışmalar hekimlerin ağrı özelliklerini tanımlamada nadiren standart prosedürleri kullandığını göstermektedir(54).

Sağlık bakımı verenler ile ilgili engellerin incelendiği bir çok çalışma bulunmaktadır. Ger ve ark.'larının Tayvan'daki iki hastanede yaptıkları çalışmada doktorların %72'sinin narkotik ilaçların bağımlılık insidansının %1'den fazla olduğuna (hatta %30'u insidansın %10'dan fazla olduğuna) inandıkları bildirilmiştir(58). Dahası kanser hastaları ağrı kontrolünde analjezik miktarının artırılmasını istediklerinde doktorların sadece %25'inin hastaların ağrısının olduğuna inandıkları ve doktorların çoğunun ilaca tolerans veya psikolojik bağımlılık geliştiğine inandıkları belirlenmiştir. Aynı çalışmada; hekimler kanser ağrı yönetiminde yetersiz bilgiye sahip olduklarını belirtmişlerdir.

Sapir ve ark.'larının, hekimlerin kanser ağrısı hakkında bilgi ve tutumlarını incelediği çalışmada, kanser ağrı yönetimindeki engellerin: ağrı ve tedavi sonuçlarının yetersiz tanımlanması (%65), bilgi eksikliği (%58), opioidleri reçete etmede isteksizlik (%49) ve hastaların ilaçları alma gönülsüzlüğü (%40) olarak bildirilmiştir(65).

Sağlık Sistemi İle İlgili Engeller

Sağlık sistemi, yasa ve politikaların yetersizliği ve opioid analjeziklerin kullanımının kanuni kısıtlanması kanser ağrı yönetiminde sağlık sistemi ile ilgili engellerdir. Ayrıca, kanser ağrısına yönelik tedavi ve palyatif bakıma yönelik ulusal bir politikanın bulunmaması da önemli etkenlerden birisidir. Opioidler gibi ağrıyı gidermek amacıyla kullanılan bazı ilaçların yasal düzenlemesi devlet veya yerel otoriteler tarafından diğer ilaçlara göre daha ağır olarak düzenlenmektedir(57). Opioidlerle ilgili gerçek problem sadece bu ilaçlara ulaşmadaki güçlük değil, aynı zamanda ne kadar opioid reçete edilebileceği hakkındaki kısıtlayıcı yasaların da varlığıdır(57). Bağımlılık yapma potansiyellerinin yüksekliği, nisbeten fazla suistimal edilmeleri ve opioid ilaç suistimalinin birçok ülkede eskiden beri önemli sosyal ve halk sağlığı sorunu yaratması nedeniyle opioid analjeziklerin tüketimi uluslararası kontrol altına alınmıştır. Kontrol sistemi ile ilgili çalışmalar, bu yüzyılımızın başından itibaren başlamış ve sistem giderek geliştirilmiştir. Halen uluslararası kontrol ve taraf ülkelerde ulusal kontrol, 1961 Narkotik İlaçlar Tek Sözleşmesine göre yapılır. Bu kontrolün tıp mensupları ile ilgili pratik önemi olan yönü, bu ilaçların hastane-dışı eczanelerden özel kırmızı reçete ile alınabilmesi ve bir çok ülkede ve ülkemizde de opioid reçetesinin yazılımlında çeşitli kısıtlamalar getirmesidir(66). Opioidlerle ilgili kısıtlamalar yasal olarak doğru kabul edilmekle birlikte hem opioidi yazan hekim hem de bu reçeteyi sağlayacak olan eczacıya birçok yasal zorluk getirmektedir. Hekimlerin önemli bir bölümü bu yasal zorluklardan

kurtulmak amacıyla opioid yerine zayıf etkili bir analjezik kullanmayı tercih edebilmektedirler(67).

Hastalar İle İlgili Engeller

Sadece sağlık personellerinin değil, aynı zamanda hasta ve ailesinin yanlış inanç ve uygulamaları da kanser ağrı yönetiminde önemlidir(68). Hastanın ve hastanın bakımından sorumlu kişilerin bilgisi ve ağrı hakkındaki inançları ağrı yönetimini etkileyen önemli konulardır. Etkin kanser ağrı yönetiminde major bariyerlerden birisi hastanın ağrı yönetimi prensiplerine ilişkin bilgisinin yetersiz olması ve yanlış fikirlere sahip olmasıdır(69). Opioid kullanımı ile ilişkili yan etki, bağımlılık ve ilaç toleransının gelişmesi korkusu(68,70) ve kanser ağrısının hastalığın doğal bir sonucu olduğu gibi olumsuz fikirlere inanmaları nedeniyle; hasta ve aile üyeleri tedaviye uyumda isteksiz olabilirler(68,71). Hastalar doktorunun onlardan sıkılacağı veya iyi hasta olmayacakları endişelerine sahiptirler. Ağrının hastalığın ilerlemesinin bir göstergesi olduğundan korkarlar ve bu olasılıkla yüzleşmek istemezler. Bu inançların bir sonucu olarak, bazı hastalar ağrılarını bildirmez, ağrı tedavisini istemezler ve ağrılarının çok olmasına rağmen yetersiz tedaviden şikayet etmezler(72).

Morfin benzeri opioid ilaç alan hastaların bir çoğu bağımlılığa neden olacağı için bu ilaçları kullanmaktan korkarlar. Fakat bu olay nadiren görülmektedir. Bağımlılık korkusu özellikle yaşlı hastalar için önemlidir. Bununla birlikte, bağımlılık korkusunu destekleyen çok az kanıt bulunmaktadır(73). Paice ve arkadaşları hastaların %55.6'sının bağımlılık endişesinin olduğunu saptamıştır. Yapılan bir çalışmada; hastanede yatan kanser hastalarının %71'inin ağrı giderici ilaçlara kolaylıkla bağımlı olunacağına ve %64'ünün ise gerçek bağımlılık tehlikesi olduğuna inandıkları saptanmıştır(74).

Hastalar yan etkilerin gelişmesi hakkında endişeleri olduğu için genellikle ağrı ilaçlarını önerilen dozlardan daha az alırlar. Ferrell ve arkadaşları, hastaların önerilen dozların sadece %70'ini aldıklarını bildirmişlerdir. Yapılan bir çalışma sonucunda hastaların ağrı giderici ilaçların konstipasyon, kusma, ve bulantı gibi yan etkiler hakkında endişelerinin olduğu saptanmıştır(74). Bununla beraber, analjezik ilaçlara bağlı olarak görülen yan etkilerin çoğu önlenabilir veya giderilebilir. Endişesi olan bireyler, yan etkilerin hem önceden belirlenebileceği hem de bunların yönetilebileceği konularında bilgilendirildiği zaman yan etki korkusunun ağrı kontrolünde daha az güçlü bir engel olabileceği bildirilmektedir(75).

OPIOFOBİ

Opioid grubu ilaçların potansiyel yan etkileri ve suistimal edilebileceği düşüncesiyle hastalara uygulamadan çekinmeye, tıbbi literatürde ilk kez 1985 yılında Amerikalı farmakolog John Morgan tarafından kullanılan adıyla, “*opiofobi*” denir(7,8).

3. GEREÇ-YÖNTEM

ARAŞTIRMANIN KAPSAMI-ULAŞIM YÜZDESİ

Bu araştırma 10-20 Temmuz 2015 tarihleri arasında, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan, anketin yapıldığı süre içerisinde izinli olmayan bütün doktor ve eczacılara ulaşılması hedeflenerek yapılmıştır. Gönüllü olarak anket formunu doldurmak isteyen 450 doktora anket formları ulaştırılmış olup 156 adet anket formu %34.6 katılım oranı ile doldurulmuş olarak teslim alınabilmektedir. Çalışmanın yapıldığı süre içerisinde yeterli eczacıya ulaşılammaması nedeni ile eczacılar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya acil polikliniği, aile hekimliği, anesteziyoloji ve reanimasyon, beyin cerrahi, dahiliye, el cerrahisi, endokrinoloji ve metabolizma, enfeksiyon hastalıkları, fiziksel tıp ve rehabilitasyon(FTR), genel cerrahi, göğüs cerrahisi, hematoloji kardiyoloji, kulak burun boğaz(KBB), nefroloji, nöroloji, medikal onkoloji, ortopedi ve travmatoloji, plastik ve rekonstruktif cerrahi, psikiyatri, romatoloji, üroloji ve yoğun bakım kliniklerinde görev yapan doktorlar dahil edilmiştir.

ARAŞTIRMANIN TİPİ

Çalışma tanımlayıcı tipte bir araştırmadır.

ARAŞTIRMADA KULLANILAN ARAÇ-GEREÇ

Araştırmada veri kaynağı olarak anket formu kullanılmıştır.

Uygulanan Anket Formu

Doktorlara uygulanan anket formu 32 sorudan oluşmaktadır(EK-1). Anket formunda doktorların yaşı, cinsiyeti, mesleğinde kaçınıcı yılı olduğu, hangi bölümde çalıştığı, ünvanı, son altı ay içerisinde ağrı şikayeti ile ilgili başvuran hastasının olup olmadığı ve ağrı konusunda eğitim alıp almadığı ile ilgili katılımcıyı tanımlayan 7 soru yer aldı. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde uygulanan ağrı tedavisi ve hastaların etkin bir tedavi alıp almadıkları konusunda düşüncesi, şiddetli ağrısı olan hastada tedavi için ilk analjezik ilaç tercihi, kendisini opioid kullanımı konusunda yeterli görüp görmediği, opioid tedavisine bağlı olarak bağımlılık insidansı hakkında görüşü, opioidlerin hangi hastalarda ve hangi ağrı şiddetinde kullanılması gerektiği ile ilgili düşüncesi, opioid reçete ederken tedirginliği var mı, varsa hangi konularda tedirgin olduğu, opioid tedavisi altında ağrısı geçen hastada sonradan ağrı devam ederse ne düşündüğü, opioid bağımlısı hastasının olup olmadığı, opioid kullanımına bağlı olarak yan etki gördüğü hastasının olup olmadığı, hastalar opioid kullanmak istemezse nasıl bir yaklaşım sergilediği, opioid reçete ederken nelere dikkat ettiği, yasal sorumluluk almamak adına opioid reçete etmekten kaçınıp kaçınımadığı, opioid reçete ettiği için hakkında hiç soruşturma açıldı mı, ağrısı olduğunda kendine opioid uygulanması

konusunda düşünceleri, Türkiye’de bulunan opioid preparatlarının yeterliliği hakkında görüşleri ve opioid reçete etmesi gerekirse ilk tercihinin ne olacağı sorulmuştur.

ARAŞTIRMANIN UYGULAMA ŞEKLİ

Anketler araştırmacı tarafından araştırmanın yapıldığı bölümlere gidilerek yapılmıştır. Doktorlar ziyaret edilerek anket konusunda kısaca bilgi verilmiş ve anketi doldurmaları istenmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul edenlere anket formları bırakılmış, sonra tekrar gidilerek formu dolduranlardan anketler toplanmıştır. Anket formunun doldurulması yaklaşık 5 dakika sürmektedir.

VERİ GİRİŞİ VE VERİLERİN DÜZENLENMESİ

Araştırma verileri, SPSS 15.0 istatistik paket programına araştırmacı tarafından girilmiş, veri girişi tamamlandıktan sonra veri kontrolü yapılmıştır.

VERİ ANALİZİ VE İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak verilerin frekans ve yüzde dağılımı hesaplanmış, yine bu program kullanılarak tablolar ve çapraz tablolar oluşturulmuştur. Frekans ve yüzde dağılımı dışında veriler için herhangi bir istatistiksel analiz yapılmamıştır.

ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI VE GÜÇLÜKLERİ

Araştırmanın uygulanması sürecinde sağlık personelinin anket doldurmaya ikna etmekte sıkıntı yaşanmıştır. Özellikle opioid grubu ilaçların kullanımının ağrı bölümünü ilgilendireceği, kendileri ile ilgili bir anket olmadığı, kendilerinin opioid reçete etme konusunda yetkilerinin olmadığı, algoloji bölümünde bu ilaçlar reçete edilebiliyorken kendinin reçete etmesinin anlamsız olduğu gibi düşüncelerle anket formunu doldurmak istemeyen doktorlar olmuştur. Anket doldurmaktan hoşlanmadığını ifade edenler ve çok sık anket doldurduğundan şikayet edenler nedeni ile de çalışma esnasında zorlanılmıştır. Ayrıca çok yoğun çalışmaları sebebiyle doktorlara anket formunu doldurtmakta zorlanılmıştır.

4.BULGULAR

Ankete katılan doktorlara ait tanımlayıcı özellikler ve doktorların çalıştıkları branşların dağılımı Tablo 8 ve Tablo 9’da belirtilmiştir.

Tablo 4. Doktorların bazı tanımlayıcı özellikleri

özellikler	n	%
Yaş(n=156)		
30 dan küçük	70	44,9
30-39	51	32,7
40-49	18	11,5
50-59	12	7,7
60 dan büyük	5	3,2
Cinsiyet(n=156)		
kadın	60	38,5
erkek	96	61,5
Meslekteki deneyim		
0-5 yıl	99	63,5
6-10 yıl	19	12,2
11-15 yıl	9	5,8
15 yıldan fazla	29	18,6
Ünvanı		
Prof.Dr	6	3,8
Doç. Dr	11	7,1
Uzman Dr	38	24,4
Asistan Dr	121	64,7
Algoloji /ağrı konusunda eğitim aldı mı?		
Evet	27	17,3
Hayır	129	82,7
Son 6 ay içerisinde ağrı şikayeti ile gelen hastası oldu mu?		
Evet	103	66
Hayır	53	34

Tablo 5. Doktorların bölümlere göre dağılımı

Bölümler	n=156	%
Acil polk	10	6,4
Aile hekimliği	1	0,6
Anesteziyoloji	32	20,5
Beyin cerrahisi	4	2,6
Dahiliye	10	6,4
El cerrahisi	3	1,9
Endokrinoloji	3	1,9
Enfeksiyon hast	3	1,9
Fiziksel tıp ve rehab.	5	3,2
Genel cerrahi	20	12,8
Göğüs cerrahisi	2	1,3
Hematoloji	1	0,6
Kardiyoloji	5	3,2
Kulak burun boğaz	8	5,1
Nefroloji	2	1,3
Nöroloji	3	1,9
Medikal onkoloji	6	3,8
Ortopedi	12	7,7
Plastik cerrahi	3	1,9
Psikiyatri	5	3,2
Romatoloji	5	3,2
Üroloji	7	4,5
Yoğun bakım	6	3,8
Toplam	156	100

Tablo 6. ANEAH’ de uygulanan ağrı tedavisi hakkında katılımcıların düşünceleri

Hastanenizde(ANEAH) uygulanan ağrı tedavisi hakkında ne düşünüyorsunuz?		
	n	%
hastalar uygun ilaç ve dozda tedavi alıyor	74	47,7
hastalar gereğinden fazla analjezik alıyor	22	14,2
hastalar yeterli tedavi alamıyor	50	32,3
fikrim yok	9	5,8
toplam	155	100
ANEAH da hastalar etkin bir ağrı tedavisi almaktadır		
kesin katılıyorum	9	5,8
katılıyorum	66	42,3
fikrim yok	30	19,2
katılmıyorum	49	31,4
kesin katılmıyorum	2	1,3
toplam	156	100

Tablo 7. Şiddetli ağrısı olan hastada tedavi için doktorların ilk seçimleri

Şiddetli ağrısı olan hastada ilk tedavi seçeneğiniz hangisi olur?		
	n	%
parasetamol	30	18,9
nsai	80	50,3
zayıf opioid	38	23,9
kuvvetli opioid	9	5,7
diğer*	2	1,3
toplam	159	100

*birden çok seçeneği aynı anda veririm

Tablo 8. Katılımcıların kendilerini opioid tedavisi uygulamada yeterli hissetme durumu

Kendimi opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissediyorum		
	n	%
kesin katılıyorum	17	10,9
katılıyorum	59	37,8
fikrim yok	27	17,3
katılmıyorum	47	30,1
kesin katılmıyorum	6	3,8
toplam	156	100,0

Tablo 9. Doktorların ağrı tedavisinde opioid kullanımına bağlı bağımlılık insidansı hakkında görüşleri

Ağrı tedavisinde opioid kullanımına bağlı olarak bağımlılık insidansı nedir?		
	n	%
%10 dan büyük	14	9,0
%10-%1 arası	59	38,1
%1-%0,1 arası	51	32,9
%0,1 den küçük	31	20,0
toplam	155	100,0

Tablo 10. Doktorların opioid analjeziklerin hangi hastalarda kullanılması gerektiği ile ilgili düşünceleri

Sizce opioid analjezikler hangi hastalarda kullanılmalı?		
	n	%
kanser hastalarında	51	32,3
kronik non kanser hast	2	1,3
hiçbirhastada kullanılmamalı	1	,6
bütün hastalarda kullanılabilir	103	65,2
fikrim yok	1	,6
toplam	158	100,0

Opioid analjezikler ağrı şiddetine göre hangi hastalarda kullanılmalı?		
hafif şiddette ağrısı olanda	3	1,2
orta şiddette ağrısı olanda	29	11,5
şiddetli ağrısı olanda	119	47,2
çok şiddetli ağrısı olanda	100	39,7
hiçbiri	1	,4
toplam	252	100,0

Tablo 11. Doktorların opioid analjezik reçete ederken tedirgin olma durumu

Opioid analjezik reçete ederken tedirgin olur musunuz?		
	n	%
evet	106	67,9
hayır	50	32,1
toplam	156	100,0
Opioid grubu ilaç reçete ederken sizi en çok tedirgin eden nedir?		
yan etki	41	21,5
tolerans	10	5,2
bağımlılık	46	24,1
yasal sorumluluk	24	12,6
suistimal edilme	68	35,6
fikrim yok	2	1,0
toplam	191	100,0

Tablo 12. Doktorların opioid reçete ettiğinde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısının devam etmesi durumunda sebep olarak düşünceleri

Bir hastaya opioid reçete ettiğinizde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısı devam ederse ilk aklınıza gelen sebep ne olur?		
	n	%
psikolojik bağımlılık	27	17,0
hastanın ağrısı artmıştır	14	8,8
ilaca tolerans gelişmiştir	116	73,0
fikrim yok	2	1,3
toplam	159	100

Tablo 13. Doktorların opioid bağımlısı hastasının olma durumu

Opioid bağımlısı hastanız var mı?		
	n	%
evet	18	11,5
hayır	138	88,5
toplam	156	100

Tablo 14. Doktorların opioid kullanımına bağı olarak yan etki gördüğü hastasının olma durumu

Opioid kullanımına bağı olarak yan etki gördüğünüz hastanız oldu mu?		
	n	%
evet	44	28,2
hayır	112	71,8
toplam	156	100

Tablo 15. Doktorların hastalar opioid ilaç kullanmak istemez ise hastaları destekleme durumu

Hastalar yan etkileri ve bağımlılık potansiyeli nedeni ile opioid kullanmak istemez ise onları bu konuda desteklerim.		
	n	%
kesin katılıyorum	13	8,3
katılıyorum	60	38,2
fikrim yok	21	13,4
katılmıyorum	60	38,2
kesin katılmıyorum	3	1,9
toplam	157	100

Tablo 16. Doktorların opioid reçete ederken tutum ve yaklaşımları

Opioid reçete ederken dozaj ve sıklık konusunda diğer ilaçlara göre daha fazla dikkatli olurum.		
	n	%
kesin katılıyorum	75	48,1
katılıyorum	77	49,4
fikrim yok	4	2,6
katılmıyorum	0	,0
kesin katılmıyorum	0	,0
toplam	156	100
Opioid ilaçları solunum deprese edici etkilerinden dolayı reçete etmek istemem.		
kesin katılıyorum	6	3,8
katılıyorum	58	37,2
fikrim yok	16	10,3
katılmıyorum	66	42,3
kesin katılmıyorum	10	6,4
toplam	156	100
Bulantı-kusma gibi yan etkileri dolayısı ile opioid grubu ilaçları düşük dozda reçete etmeyi tercih ederim		
kesin katılıyorum	5	3,2
katılıyorum	82	52,6
fikrim yok	22	14,1
katılmıyorum	42	26,9
kesin katılmıyorum	5	3,2
toplam	156	100
Kabızlık yapma ihtimaline karşı opioidleri reçete ederken bereaberinde hastaya kabızlık önleyici ilaç veririm		
kesin katılıyorum	4	2,6
katılıyorum	54	34,6
fikrim yok	45	28,8
katılmıyorum	47	30,1
kesin katılmıyorum	6	3,8
toplam	156	100
Denetime tabi ilaçlardan olduğu için yasal sorumluluk almamak adına opioidleri reçete etmek istemem		
kesin katılıyorum	9	5,8
katılıyorum	61	39,1
fikrim yok	11	7,1
katılmıyorum	64	41,0
kesin katılmıyorum	11	7,1
toplam	156	100

Tablo 17. Doktorlara opioid reçete ettiği için soruşturma açılma durumu

Opioid grubu ilaç reçete ettiğiniz için hakkınızda soruşturma açıldı mı?		
	n	%
evet	9	5,8
hayır	147	94,2
toplam	156	100

Tablo 18. Doktorların kendilerine opioid ilaç verilmesi ile ilgili düşünceleri

Şiddetli ağrı nedeni ile tedavi almak durumunda olsanız kendinize opioid ilaç verilmesini ister misiniz?		
	n	%
evet	135	86,5
hayır	21	13,5
toplam	156	100
Cevabınız hayır ise çekincelerinizin nedenleri nelerdir?		
bağımlılık	15	45,5
yan etki	12	36,4
tolerans	6	18,2
toplam	33	100
Opiod tedavisine rağmen ağrınız geçmedi ise opioid dozunun artırılmasını ister misiniz?		
evet	117	75,0
hayır	39	25,0
toplam	156	100
Cevabınız hayır ise çekincelerinizin nedenleri nelerdir?		
bağımlılık	27	43,5
yan etki	18	29,0
tolerans	14	22,6
diğer*	3	4,8
toplam	62	100

*etki etmemiş olması

Tablo 19. Doktorların Türkiye’de bulunan opioid preparatlarının yeterliliği hakkında düşünceleri

Türkiye de yeterli opioid preparatı olduğunu düşünüyorum		
	n	%
kesin katılıyorum	1	,6
katılıyorum	40	25,6
fikrim yok	71	45,5
katılmıyorum	37	23,7
kesin katılmıyorum	7	4,5
toplam	156	100

Tablo 20. Doktorların opioid reçete etme ihtiyacı olduğunda ilk tercihleri

Opioid ilaç reçete etme ihtiyacınız olduğunda ilk seçenek hangi ilaç/ilaçlar olurdu?		
	n	%
tramadol	134	64,7
parasetamol	11	5,3
meperidin	24	11,6
fentanil	12	5,8
morfin	19	9,2
tenoksikam	4	1,9
diğer*	3	1,4
toplam	207	100

*metamizol

Tablo 21. Doktorların algoloji konusunda eğitim alma durumlarına göre kendilerini opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissetme durumu

Kendimi opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissediyorum						
Algoloji/ağrı konusunda eğitim aldınız mı?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
evet	n	9	16	2	0	0
	%	33,3	59,3	7,4	0,0	0,0
hayır	n	8	43	25	47	6
	%	6,2	33,3	19,4	36,4	4,7

Tablo 22. Doktorların algoloji konusunda eğitim alma durumlarına göre ANEAH’ de uygulanan ağrı tedavisi hakkında düşünceleri

Hastanenizde(ANEAH) uygulanan ağrı tedavisi hakkında ne düşünüyorsunuz?					
Algoloji/ağrı konusunda eğitim aldınız mı?		uygun ilaç ve doz ted alıyor	gereğinden fazla analjezik alıyor	yeterli ted alamıyor	fikrim yok
evet	n	13	2	11	0
	%	50	7,6	42,3	0
hayır	n	61	20	39	9
	%	47,2	15,5	30,2	6,9

Tablo 23. Doktorların algoloji konusunda eğitim alma durumlarına göre reçete ederken tedirgin olma durumu

Opioid analjezik reçete ederken tedirgin olur musunuz?				
Algoloji/ağrı konusunda eğitim aldınız mı?		evet	hayır	
evet	n	10	17	
	%	37	62,9	
hayır	n	96	33	
	%	74,4	25,5	

Opioid grubu ilaç reçete ederken sizi en çok tedirgin eden nedir?							
Algoloji/ağrı konusunda eğitim aldınız mı?		yan etki	tolerans	bağımlılık	yasal sorumluluk	suistimal edilme	fikrim yok
evet	n	9	2	4	2	8	2
	%	33,3	7,4	14,8	7,4	29,6	7,4
hayır	n	32	4	34	16	42	0
	%	25	3,1	26,5	12,5	32,8	0

Tablo 24. Doktorların algoloji konusunda eğitim alma durumlarına göre opioid reçete ettiğinde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısının devam etmesi durumunda sebep olarak düşünceleri

Bir hastaya opioid reçete ettiğinizde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısı devam ederse ilk aklınıza gelen sebep ne olur?					
Algoloji/ağrı konusunda eğitim aldınız mı?		psikolojik bağımlılık	hastanın ağrısı artmıştır	ilaca tolerans gelişmiştir	fikrim yok
evet	n	4	5	18	0
	%	14,8	18,5	66,6	0
hayır	n	23	9	95	2
	%	17,8	6,9	73,6	1,5

Tablo 25. Doktorların algoloji konusunda eğitim alma durumlarına göre hastalar opioid ilaç kullanmak istemez ise hastaları destekleme durumu

Hastalar yan etkileri ve bağımlılık potansiyeli nedeni ile opioid kullanmak istemez ise onları bu konuda desteklerim.						
Algoloji/ağrı konusunda eğitim aldınız mı?		kesin katılıyorum	katılıyor um	fikrim yok	katılmıyor um	kesin katılmıyorum
evet	n	1	7	2	14	3
	%	3,7	25,9	7,4	51,8	11,1
hayır	n	12	53	19	45	0
	%	9,3	41	14,7	34,8	0

Tablo 26. Doktorların algoloji konusunda eğitim alma durumlarına göre opioid reçete ederken tutum ve yaklaşımları

Opioid ilaçları solunum deprese edici etkilerinden dolayı reçete etmek istemem.						
Algoloji/ağrı konusunda eğitim aldınız mı?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
evet	n	1	1	0	16	9
	%	3,7	3,7	0	59,2	33,3
hayır	n	5	57	16	50	1
	%	3,8	44,1	12,4	38,7	0,7
Bulantı-kusma gibi yan etkileri dolayısı ile opioid grubu ilaçları düşük dozda reçete etmeyi tercih ederim						
Algoloji/ağrı konusunda eğitim aldınız mı?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
evet	n	0	11	0	12	4
	%	0,0	40,7	0,0	44,4	14,8
hayır	n	5	71	22	30	1
	%	3,9	55,0	17,1	23,3	,8
Kabızlık yapma ihtimaline karşı opioidleri reçete ederken bereaberinde hastaya kabızlık önleyici ilaç veririm						
Algoloji/ağrı konusunda eğitim aldınız mı?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
evet	n	2	15	1	7	2
	%	7,4	55,5	3,7	25,9	7,4
hayır	n	2	39	44	40	4
	%	1,5	30,2	34,1	31	3,1
Denetime tabi ilaçlardan olduğu için yasal sorumluluk almamak adına opioidleri reçete etmek istemem						
Algoloji/ağrı konusunda eğitim aldınız mı?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
evet	n	0	6	0	12	9
	%	0	22,2	0	44,4	33,3
hayır	n	9	55	11	52	2
	%	6,9	42,6	8,5	40,3	1,5

Tablo 27. Doktorların ünvanlarına göre şiddetli ağrısı olan hastada tedavi için ilk seçimleri

Şiddetli ağrısı olan hastada ilk tedavi seçeneğiniz hangisi olur?

ünvanınız?		kuvvetli opioid			
		parasetamol	nsai	zayıf opioid	opoid
prof.dr	n	0	5	1	0
	%	0	83,3	16,6	0
doç.dr	n	0	5	1	0
	%	0	83,3	16,6	0
uzman dr	n	4	21	10	3
	%	10,5	55,2	26,3	7,8
asistan dr	n	23	50	24	4
	%	22,7	49,5	23,7	3,9

Tablo 28. Doktorların ünvanlarına göre kendilerini opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissetme durumu

Kendimi opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissediyorum

ünvanınız?		kesin katılıyorum		fikrim yok		kesin katılmıyorum	
		katılıyorum	katılmıyorum	katılıyorum	katılmıyorum	katılıyorum	katılmıyorum
prof.dr	n	0	4	1	1	0	0
	%	0	66,6	16,6	16,6	0	0
doç.dr	n	2	3	4	2	0	0
	%	18,1	27,2	36,3	18,1	0	0
uzman dr	n	7	16	4	9	2	2
	%	18,4	42,1	10,5	23,6	5,2	5,2
asistan dr	n	8	36	18	35	4	4
	%	7,9	35,6	17,8	34,6	3,9	3,9

Tablo 29. Doktorların ünvanlarına göre opioid reçete ederken tedirgin olma durumu

Opioid analjezik reçete ederken tedirgin olur musunuz?			
ünvanınız?		evet	hayır
prof.dr	n	4	2
	%	66,6	33,3
doç.dr	n	6	5
	%	54,5	45,4
uzman dr	n	16	22
	%	42,1	57,8
asistan dr	n	80	21
	%	79,2	20,7

Opioid grubu ilaç reçete ederken sizi en çok tedirgin eden nedir?							
ünvanınız?		yan etki	tolerans	bağımlılık	yasal sorumluluk	suistim al edilme	fikri m yok
prof.dr	n	0	0	1	2	3	0
	%	0	0	16,6	33,3	50	0
doç.dr	n	3	0	3	0	3	2
	%	27,2	0	27,2	0	27,2	18,1
uzman dr	n	15	2	7	4	10	0
	%	39,4	5,2	18,4	10,5	26,3	0
asistan dr	n	23	4	27	12	34	0
	%	23	4	27	12	34	0

Tablo 30. Doktorların ünvanlarına göre opioid reçete ettiğinde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısının devam etmesi durumunda sebep olarak düşünceleri

Bir hastaya opioid reçete ettiğinizde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısı devam ederse ilk aklınıza gelen sebep ne olur?					
ünvanınız?		psikolojik bağımlılık	hastanın ağrısı artmıştır	ilaca tolerans gelişmiştir	fikrim yok
prof.dr	n	2	3	1	0
	%	33,3	50	16,6	0
doç.dr	n	0	1	10	0
	%	0	9	9	0
uzman dr	n	7	2	28	1
	%	18,4	5,2	73,6	2,6
asistan dr	n	18	8	74	1
	%	17,8	7,9	73,2	0,9

Tablo 31. Doktorların ünvanlarına göre hastalar opioid ilaç kullanmak istemez ise hastaları destekleme durumu

Hastalar yan etkileri ve bağımlılık potansiyeli nedeni ile opioid kullanmak istemez ise onları bu konuda desteklerim.					
ünvanınız?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum kesin katılmıyorum
prof.dr	n	2	4	0	0
	%	33,3	66,6	0	0
doç.dr	n	1	1	1	7
	%	9	9	9	63,6
uzman dr	n	2	10	5	19
	%	5,2	26,3	13,1	50
asistan dr	n	8	45	15	33
	%	7,9	44,5	14,8	32,6

Tablo 32. Doktorların ünvanlarına göre opioid reçete ederken tutum ve yaklaşımları

Opioid ilaçları solunum deprese edici etkilerinden dolayı reçete etmek istemem.						
ünvanınız?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
prof.dr	n	0	3	0	2	1
	%	0	50	0	33,3	16,6
doç.dr	n	0	3	0	5	3
	%	0	27,2	0	45,4	27,2
uzman dr	n	1	8	3	22	4
	%	2,6	21	7,8	57,8	10,5
asistan dr	n	5	44	13	37	2
	%	4,9	43,5	12,8	36,6	1,9
Bulantı-kusma gibi yan etkileri dolayısı ile opioid grubu ilaçları düşük dozda reçete etmeyi tercih ederim						
ünvanınız?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
prof.dr	n	0	3	1	2	0
	%	0,0	50,0	16,7	33,3	0,0
doç.dr	n	0	2	3	6	0
	%	0,0	18,2	27,3	54,5	0,0
uzman dr	n	0	15	4	17	2
	%	0,0	39,5	10,5	44,7	5,3
asistan dr	n	5	62	14	17	3
	%	5,0	61,4	13,9	16,8	3,0
Kabızlık yapma ihtimaline karşı opioidleri reçete ederken bereaberinde hastaya kabızlık önleyici ilaç veririm						
ünvanınız?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
prof.dr	n	0	3	1	2	0
	%	0	50	16,6	33,3	0
doç.dr	n	0	8	1	2	0
	%	0	72,7	9	18,1	0
uzman dr	n	2	14	8	14	0
	%	5,2	36,8	21	36,8	0
asistan dr	n	2	29	35	29	6
	%	1,9	28,7	34,6	28,7	5,9
Denetime tabi ilaçlardan olduğu için yasal sorumluluk almamak adına opioidleri reçete etmek istemem						
ünvanınız?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
prof.dr	n	0	3	0	2	1
	%	0	50	0	33,3	16,6
doç.dr	n	0	2	0	8	1
	%	0	18,1	0	72,7	9
uzman dr	n	1	10	3	16	8
	%	2,6	26,3	7,8	42,1	21
asistan dr	n	8	46	8	38	1
	%	7,9	45,5	7,9	37,6	0,9

Tablo 33. Doktorların çalıştıkları branşa göre şiddetli ağrısı olan hastada tedavi için ilk seçenekleri

Şiddetli ağrısı olan hastada ilk tedavi seçeneğiniz hangisi olur?

Hangi bölümde/branşta çalışıyorsunuz?		parasetamol	nsai	zayıf opioid	kuvvetli opioid
acil	n	3	7	0	0
	%	30,00	70,00	0,00	0,00
aile hekimi	n	0	1	0	0
	%	0,00	100,00	0,00	0,00
anestezi	n	4	11	14	3
	%	13,00	34,00	44,00	9,00
beyin cerrahi	n	1	1	2	0
	%	25,00	25,00	50,00	0,00
dahiliye	n	2	4	2	2
	%	20,00	40,00	20,00	20,00
el cerrahisi	n	0	3	0	0
	%	0,00	100,00	0,00	0,00
endokrin	n	0	3	0	0
	%	0,00	100,00	0,00	0,00
enfeksiyon	n	0	3	0	0
	%	0,00	100,00	0,00	0,00
fizik tedavi	n	0	5	0	0
	%	0,00	100,00	0,00	0,00
genel cerrahi	n	5	9	6	0
	%	25,00	45,00	30,00	0,00
göğüs cerrahi	n	0	2	0	0
	%	0,00	100,00	0,00	0,00
hematoloji	n	0	1	0	0
	%	0,00	100,00	0,00	0,00
kardiyoloji	n	2	1	2	0
	%	40,00	20,00	40,00	0,00
kulak burun boğaz	n	5	3	0	0
	%	62,50	37,50	0,00	0,00
nefroloji	n	1	1	0	0
	%	50,00	50,00	0,00	0,00
nöroloji	n	0	1	2	0
	%	0,00	33,30	66,70	0,00
onkoloji	n	0	3	2	1
	%	0,00	50,00	33,00	0,17
ortopedi	n	3	7	1	1
	%	25,00	58,30	8,30	8,30
plastik cerr	n	0	0	2	1
	%	0,00	0,00	66,70	33,30
psikiyatri	n	1	4	0	0
	%	20,00	80,00	0,00	0,00
romatoloji	n	0	4	0	1
	%	0,00	80,00	0,00	20,00
üroloji	n	2	4	1	0
	%	28,60	57,10	14,30	0,00
yoğun bakım	n	1	2	3	0
	%	16,70	33,30	50,00	0,00

Tablo 34. Doktorların çalıştıkları branşa göre kendilerini opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissetme durumu

Kendimi opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissediyorum						
Hangi bölümde/branşta çalışıyorsunuz?		kesin katılıyor m	katılıyor m	fikri m yok	katılmıyor m	kesin katılmıyor m
acil	n	1	5	1	2	1
	%	10,00	50,00	10,00	20,00	10,00
aile hekimi	n	0	0	0	1	0
	%	0,00	0,00	0,00	100,00	0,00
anestezi	n	7	15	7	3	0
	%	22,00	47,00	22,00	9,00	0,00
beyin cerrahi	n	0	3	0	1	0
	%	0,00	75,00	0,00	25,00	0,00
dahiliye	n	0	4	2	4	0
	%	0,00	40,00	20,00	40,00	0,00
el cerrahisi	n	0	1	0	2	0
	%	0,00	33,30	0,00	66,70	0,00
endokrin	n	0	0	2	1	0
	%	0,00	0,00	66,70	33,30	0,00
enfeksiyon	n	0	0	1	2	0
	%	0,00	0,00	33,30	66,70	0,00
fizik tedavi	n	0	3	0	1	1
	%	0,00	60,00	0,00	20,00	20,00
genel cerrahi	n	1	8	2	9	0
	%	5,00	40,00	10,00	45,00	0,00
göğüs cerrahi	n	0	1	0	1	0
	%	0,00	50,00	0,00	50,00	0,00
hematoloji	n	0	1	0	0	0
	%	0,00	100,00	0,00	0,00	0,00
kardiyoloji	n	0	1	2	1	1
	%	0,00	20,00	40,00	20,00	20,00
kulak burun boğaz	n	1	0	1	6	0
	%	12,50	0,00	12,50	75,00	0,00
nefroloji	n	0	1	0	1	0
	%	0,00	50,00	0,00	50,00	0,00
nöroloji	n	0	0	1	2	0
	%	0,00	0,00	33,30	66,70	0,00
onkoloji	n	5	1	0	0	0
	%	83,30	16,70	0,00	0,00	0,00
ortopedi	n	0	3	3	5	1
	%	0,00	25,00	25,00	41,70	8,30
plastik cerr	n	0	2	1	0	0
	%	0,00	66,70	33,30	0,00	0,00
psikiyatri	n	0	1	0	3	1
	%	0,00	20,00	0,00	60,00	20,00
romatoloji	n	0	2	2	1	0
	%	0,00	40,00	40,00	20,00	0,00
üroloji	n	1	2	2	1	1
	%	14,30	28,60	28,60	14,30	14,30
yoğun bakım	n	1	5	0	0	0
	%	16,70	83,30	0,00	0,00	0,00

Tablo 35. Doktorların meslekteki deneyimlerine göre şiddetli ağrısı olan hastada tedavi için ilk seçenekleri

Şiddetli ağrısı olan hastada ilk tedavi seçeneğiniz hangisi olur?					
mesleğinizde kaçınıcı yılınız?		parasetamol	nsai	zayıf opioid	kuvvetli opioid
0-5 yıl	n	22	48	25	4
	%	22,2	48,5	25,3	4,0
6-10 yıl	n	3	10	4	2
	%	15,8	52,6	21,1	10,5
11-15 yıl	n	1	3	4	1
	%	11,1	33,3	44,4	11,1
15 yıldan fazla	n	4	19	4	2
	%	13,8	65,5	13,8	6,9

Tablo 36. Doktorların meslekteki deneyimlerine göre kendilerini opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissetme durumu

Kendimi opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte hissediyorum						
mesleğinizde kaçınıcı yılınız?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
0-5 yıl	n	8	36	18	32	5
	%	8,1	36,4	18,2	32,3	5,1
6-10 yıl	n	4	7	1	6	1
	%	21,1	36,8	5,3	31,6	5,3
11-15 yıl	n	2	4	2	1	0
	%	22,2	44,4	22,2	11,1	0,0
15 yıldan fazla	n	3	12	6	8	0
	%	10,3	41,4	20,7	27,6	0,0

Tablo 37. Doktorların meslekteki deneyimlerine göre opioid reçete ederken tedirgin olma durumu

Opioid analjezik reçete ederken tedirgin olur musunuz?			
mesleğinizde kaçınıcı yılınız?		evet	hayır
0-5 yıl	n	78	21
	%	78,8	21,2
6-10 yıl	n	9	10
	%	47,4	52,6
11-15 yıl	n	5	4
	%	55,6	44,4
15 yıldan fazla	n	14	15
	%	48,3	51,7

Opioid grubu ilaç reçete ederken sizi en çok tedirgin eden nedir?							
mesleğinizde kaçınıcı yılınız?		yan etki	tolerans	bağımlılık	yasal sorumluluk	suistimal edilme	fikrim yok
0-5 yıl	n	24	4	25	13	32	0
	%	24,5	4,1	25,5	13,3	32,7	0,0
6-10 yıl	n	7	0	5	2	5	0
	%	36,8	0,0	26,3	10,5	26,3	0,0
11-15 yıl	n	3	0	3	0	3	0
	%	33,3	0,0	33,3	0,0	33,3	0,0
15 yıldan fazla	n	7	2	5	3	10	2
	%	24,1	6,9	17,2	10,3	34,5	6,9

Tablo 38. Doktorların meslekteki deneyimlerine göre opioid reçete ettiğinde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısının devam etmesi durumunda sebep olarak düşünceleri

Bir hastaya opioid reçete ettiğinizde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısı devam ederse ilk aklınıza gelen sebep ne olur?					
mesleğinizde kaçınıcı yılınız?		psikolojik bağımlılık	hastanın ağrısı artmıştır	ilaca tolerans gelişmiştir	fikrim yok
0-5 yıl	n	17	8	73	1
	%	17,2	8,1	73,7	1,0
6-10 yıl	n	5	1	12	1
	%	26,3	5,3	63,2	5,3
11-15 yıl	n	1	1	7	0
	%	11,1	11,1	77,8	0,0
15 yıldan fazla	n	4	4	21	0
	%	13,8	13,8	72,4	0,0

Tablo 39. Doktorların meslekteki deneyimlerine göre hastalar opioid ilaç kullanmak istemez ise hastaları destekleme durumu

Hastalar yan etkileri ve bağımlılık potansiyeli nedeni ile opioid kullanmak istemez ise onları bu konuda desteklerim						
mesleğinizde kaçınıcı yılınız?		kesin katılıyorum	katılıyor m	fikrim yok	katılmıyor um	kesin katılmıyorum
0-5 yıl	n	7	46	15	31	0
	%	7,1	46,5	15,2	31,3	0,0
6-10 yıl	n	1	3	3	12	0
	%	5,3	15,8	15,8	63,2	0,0
11-15 yıl	n	1	2	0	4	2
	%	11,1	22,2	0,0	44,4	22,2
15 yıldan fazla	n	4	9	3	12	1
	%	13,8	31,0	10,3	41,4	3,4

Tablo 40. Doktorların meslekteki deneyimlerine göre opioid reçete ederken tutum ve davranışları

Opioid ilaçları solunum deprese edici etkilerinden dolayı reçete etmek istemem						
mesleğinizde kaçınıcı yılınız?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
0-5 yıl	n	5	41	15	36	2
	%	5,1	41,4	15,2	36,4	2,0
6-10 yıl	n	0	8	1	10	0
	%	0,0	42,1	5,3	52,6	0,0
11-15 yıl	n	0	1	0	5	3
	%	0,0	11,1	0,0	55,6	33,3
15 yıldan fazla	n	1	8	0	15	5
	%	3,4	27,6	0,0	51,7	17,2
Bulantı-kusma gibi yan etkileri dolayısı ile opioid grubu ilaçları düşük dozda reçete etmeyi tercih ederim						
mesleğinizde kaçınıcı yılınız?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
0-5 yıl	n	5	60	15	16	3
	%	5,1	60,6	15,2	16,2	3,0
6-10 yıl	n	0	12	1	6	0
	%	0,0	63,2	5,3	31,6	0,0
11-15 yıl	n	0	2	1	4	2
	%	0,0	22,2	11,1	44,4	22,2
15 yıldan fazla	n	0	8	5	16	0
	%	0,0	27,6	17,2	55,2	0,0
Kabızlık yapma ihtimaline karşı opioidleri reçete ederken bereaberinde hastaya kabızlık önleyici ilaç veririm						
mesleğinizde kaçınıcı yılınız?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
0-5 yıl	n	3	29	33	29	5
	%	3,0	29,3	33,3	29,3	5,1
6-10 yıl	n	0	3	5	10	1
	%	0,0	15,8	26,3	52,6	5,3
11-15 yıl	n	1	5	2	1	0
	%	11,1	55,6	22,2	11,1	0,0
15 yıldan fazla	n	0	17	5	7	0
	%	0,0	58,6	17,2	24,1	0,0
Denetime tabi ilaçlardan olduğu için yasal sorumluluk almamak adına opioidleri reçete etmek istemem						
mesleğinizde kaçınıcı yılınız?		kesin katılıyorum	katılıyorum	fikrim yok	katılmıyorum	kesin katılmıyorum
0-5 yıl	n	8	43	9	38	1
	%	8,1	43,4	9,1	38,4	1,0
6-10 yıl	n	1	8	1	8	1
	%	5,3	42,1	5,	42,1	5,3
11-15 yıl	n	0	1	0	6	2
	%	,0	11,1	,0	66,7	22,2
15 yıldan fazla	n	0	9	1	12	7
	%	,0	31,0	3,4	41,4	24,1

Tablo 41. Doktorların opioid reçete ederken tedirgin olma durumuna göre kendilerine opioid ilaç verilmesi ile ilgili düşünceleri

Şiddetli ağrı nedeni ile tedavi almak durumunda olsanız kendinize opioid ilaç verilmesini ister misiniz?				
Opioid reçete ederken tedirgin olur musunuz?		evet		hayır
evet	n	89		17
	%	84,0		16,0
hayır	n	46		4
	%	92,0		8,0

Opiod tedavisine rağmen ağrınız geçmedi ise opioid dozunun artırılmasını ister misiniz?				
Opioid reçete ederken tedirgin olur musunuz?		evet		hayır
evet	n	72		34
	%	67,9		32,1
hayır	n	45		5
	%	90,0		10,0

5.TARTIŞMA

Bu çalışma ile Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde çalışan doktorların opioid kullanımı ile ilgili düşünce, tutum ve davranışlarının öğrenilmesi ve opiofobinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Ağrı tedavisinde opioidlerin yeri tartışılmazdır. Özellikle şiddetli ağrılarda morfin altın standart olarak gösterilmektedir. Morfin baz alınarak şu anda piyasada pek çok farklı farmakokinetik/dinamik etkileri olan opioid ilaç preparatları bulunmaktadır. Literatür verileri incelendiğinde başta kanser ağrısı olmak üzere kronik ağrısı olan hastalarda ağrı tedavisinin çeşitli nedenlerle yetersiz kaldığı belirtilmiştir. Yapılan bir araştırmada değerlendirilen kanser hastalarının %61,9' u ağrılarının olduğunu belirtmiş, %55,8' i analjezik tedavi almalarına rağmen VAS skalasına göre beş ve üzeri ağrısının olduğunu ifade etmiştir.(76). Yapılan başka çalışmalarda da hastaların yeterli tedavi almadığı tespit edilmiştir (77-81) Opioid grubu ilaçların potansiyel yan etkileri ve suistimal edilebileceği düşüncesiyle hastalara uygulamadan çekinmeye, tıbbi literatürde ilk kez 1985 yılında Amerikalı farmakolog John Morgan tarafından kullanılan adıyla, “*opiofobi*” denir(7,8)

Doktorların opioid reçete etmekte isteksiz olması, opioid ilaçlar hakkında bağımlılık endişesi, opioidlerin olası yan etkilerinden çekinme gibi düşünceler, sağlık personelinin birçoğunda görülen opiofobi ile ilişkili görünmektedir. Opioidlerin iyatrojenik olarak bağımlılığa, hızla toleransa neden olabileceği düşüncesi, kontrol edilmesi çok zor yan etkilerinin olduğu inancı ilaçların reçete edilmesini, reçete edilse bile sağlık çalışanları tarafından kullanılmasını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (82-84).

Literatürde yer alan çalışmalarda doktorların özellikle uzun süre tedavi edilmesi gereken kronik ağrısı olan hastalarda opioidleri kullanmakta isteksiz oldukları gösterilmiştir(85-87). Yapılan araştırmalarda doktorların, özellikle kronik ağrısı olan hastalara kanunsuz kullanım ve tıbbi olarak uygun kullanılmama endişesi ile opioidleri reçete ederken cesaretlerinin kırıldığı gösterilmiştir. Çalışmaya katılan doktorların büyük çoğunluğunun nonkanser kronik ağrısı olanlarda ve madde kötüye kullanım öyküsü olan hastalarda opioidleri reçete etmenin yasadışı olduğunu düşündükleri ifade edilmiştir(88,89). Halbuki birçok çalışmada madde kötüye kullanım öyküsü olan hastalarda medikal olarak uygun reçete edildiğinde opioidlerle ilgili kötüye kullanım olmadığı gösterilmiştir(86,90,91). Ayrıca literatürde yer alan çalışmalarda doktorların madde kötüye kullanım öyküsü olan ve şiddetli

kronik ağrısı olan hastalarda opioidler ile yeterli ağrı tedavisi yapılamayacağı şeklinde bir yaklaşımlarının olduğu da gösterilmiştir.

Literatürde yer alan ve doktorlarda yaygın olan opiofobinin varlığı, bu çalışmayı yapmamız konusunda yönlendirici olmuştur. Yaptığımız bu çalışma ile daha sonra yapılabilecek opioid kullanımında yanlış bilgilerin giderilmesine yönelik çalışmalara bir katkı sağlamak amaçlandı.

Çalışmamızda doktorların %44,9 unun 30 yaşından küçük, %63,5 inin 5 yıl veya daha az meslek deneyimi olduğu, %64,7 sinin asistan doktor olarak çalıştığı ve %82,7 sinin ağrı konusunda eğitim almadığı tespit edildi. 2006 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesinde 31 araştırma görevlisinde yapılan bir çalışmada da ağrıya yönelik mezuniyet sonrası eğitim alma durumları incelendiğinde, doktorların tamamına yakınının (%96,8) eğitim almadıkları tespit edilmiştir(92) Yine Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir başka çalışmada ise doktorların %72'si tıp fakültesi eğitimleri süresince, %85,6'sı mezuniyet sonrası ağrı tedavisi ile ilgili herhangi bir eğitim almadıklarını bildirmişlerdir(93) Çalışmamızda elde edilen ağrıya yönelik eğitim durumu Hacettepe Üniversitesi'nde yapılmış bu iki çalışmada elde edilen verilerle benzerlik gösterirken A.B.D'de Michigan Üniversitesinde Green ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmaya kıyasla ANEAH' de çalışan doktorların ağrı ile ilgili eğitim durumunun çok geride olduğunu söyleyebiliriz. Green ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada doktorların %30'unun mezuniyet öncesi ve sonrasında ağrı tedavisi ile ilgili eğitim almadıkları belirtilmiştir(94).

Çalışmamıza katılan doktorların büyük çoğunluğunun deneyimlerinin 5 yıl ve daha az olmasına ve ağrı konusunda eğitim almamış olmalarına rağmen %66 sının son altı ay içerisinde ağrı şikayeti ile başvuran hastasının olduğu tespit edildi. Bu durum ağrı şikayeti ile gelen hastalara faydalı olabilmek ve doğru tedaviyi verebilmek adına tıp fakültesi öğrencilerinin temel eğitim kapsamında ağrı ve ağrı yönetimini çok iyi kavramaları gerektiğini düşündürmektedir. Çalışkan T'nin yaptığı çalışmada doktorların yaklaşık yarısı kanser ağrısının tedavisinde kendisini yetersiz veya çok yetersiz hissetmektedirler. Opioid yan etkileri ile baş edebilmede %40'ı kendisini yetersiz ya da çok yetersiz bulduklarını belirtmişlerdir(93). Çalışmamızda ise doktorların %33,9'u kendinin opioid tedavisi uygulayabilecek yeterlilikte olmadığını düşünmekte, %17,3'ü ise bu konuda fikrinin olmadığını belirtmektedir. Doktorların %48,8'inin kendini bu konuda yeterli görmesine rağmen, %67,9 oranında katılımcı opioid reçete ederken tedirgin olduğunu belirtmiştir.

Opioid reçete ederken doktorları en çok suistimal edilme durumu(%35,6) ,ikinci sırada ise bağımlılık durumu(%24,1) tedirgin etmektedir. Tolerans ise %5,2 ile en son neden olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sapir ve ark.'larının İsrail'de yaptığı bir çalışmada, doktorların %30'u bağımlılık riskinin ortalama veya yüksek olduğunu söylemişlerdir(95). Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan çalışmada doktorların %54,7'si, kanser hastalarında etkin ağrı tedavisini engelleyebilecek nedenler arasında, opioid ilaçlar hakkında bağımlılık endişesini gördüklerini belirtmişlerdir. Morfinin bağımlılık yapma riski sorulduğunda %95 oranında evet cevabı alınmıştır. İyatrojenik opioid bağımlılığı ile ilgili fobi olarak değerlendirilebilecek düzeyde aşırı kaygılar ne yazık ki hekimler arasında yaygın gözükmemekte ve hastaların tedavilerini etkileyebilmektedir(93). Yapılan başka bir çalışmada hastaların ve sağlık personelinin verilen opioid tedavisi medikal olarak uygun olsa bile opioidlerin bağımlılığa neden olduğunu düşündükleri gösterilmiştir(96). Yaptığımız çalışmada ise ağrı tedavisinde opioidlerin bağımlılık insidansı sorulduğunda %80 oranında katılımcı opioidlerin bağımlılık insidansının %0,1 den fazla olduğunu belirtmiştir. Bağımlılık insidansı ile ilgili elde edilen bu yüksek beklentiye rağmen ankete katılan doktorların %88,5'i hiç opioid bağımlısı hastasının olmadığını belirtmiştir.

Doktorların % 32,3'ü opioidlerin kanser hastalarında kullanılması gerektiğini düşünürken %65,2 si bütün hastalarda kullanılabileceğini belirtmiş, % 86,9' u opioidlerin şiddetli ve çok şiddetli ağrısı olan hastalarda kullanılması gerektiğini belirtmiştir.

Ger ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada doktorların dörtte üçü, bir kanser hastasının ağrı kontrolü için artan miktarlarda ağrı kesici talep etmesini ağrının artması olarak değil de, hastanın ilaca tolerans ya da psikolojik olarak bağımlılık geliştirmesi olarak algıladıklarını belirtmektedir(97). Benzer şekilde çalışmamızda 'Bir hastaya opioid reçete ettiğinizde başlangıçta hastanın ağrısı geçmesine rağmen sonradan hastanın ağrısı devam ederse ilk aklınıza gelen sebep ne olur?' sorusuna katılımcıların %73 ü 'tolerans gelişmiştir' cevabını vermiştir.

Psikolojik bağımlılık, tolerans ve fiziksel bağımlılık nörofizyolojik mekanizmalarla birbirinden ayrılabilen kavramlardır(98). Oysa bir çok profesyonel sağlık çalışanı bu kavramları eş anlamlı olarak kullanmaktadır. Özellikle uzun süre opioid tedavisi almakta olan hastalarda tedavinin aniden kesilmesi sonucu oluşan çekilme semptomları yanlış bir biçimde bağımlılık olarak değerlendirilmektedir. Halbuki hastalarda ilaca karşı konulmaz şekilde

özlem duyma, zarar vermesine rağmen ilacı tekrarlayan şekillerde kullanma gibi bağımlılık belirtileri yoktur(99).

Doktorların %46,5' i hastalar opioid kullanmak istemez ise onları bu konuda destekleyeceğini ifade ederken %13,4' ü bu konuda fikrinin olmadığını belirtmiştir. Bu durum ANEAH' de çalışan doktorların opioid kullanımı ile ilgili yanlış önyargılarının olduğunu düşündürmektedir.

Doktorların opioid reçete ederken tutum ve yaklaşımları değerlendirildiğinde katılımcıların %97,5' inin opioid reçete ederken diğer ilaçlara kıyasla daha fazla dikkatli olduğu, %41' inin solunum deprese edici etkilerinden dolayı opioidleri reçete etmek istemediği, %10,3' ünün solunum deprese edici etkileri nedeni ile opioidleri reçete etmek isteyip istememe konusunda fikrinin olmadığı, %55,8' inin opioidlerin yan etkileri dolayısı ile düşük dozda reçete ettiği, %44,9' unun yasal sorumluluk almamak adına opioidleri reçete etmek istemediği tespit edilmiştir.

Von Roenn yaptığı çalışmada doktorların %22'sinin hastaların çok hızlı tolerans geliştirmesinden kaygı duydukları için güçlü ağrı kesicileri reçete etmede tereddüt ettiklerini göstermiştir(84).

Hacettepe üniversitesi'nde yapılan çalışmada doktorların %45,4'ünün opioidlerin olası yan etkilerinden çekindiği %34'ünün ise opioid reçete etmekte isteksiz olduğu görülmüştür(93).

Çalışmamızda doktorların %86,5'i şiddetli ağrısı olduğunda kendine opioid ilaç verilmesini istediği, istemeyenlerin ise en çok bağımlılık endişesi(%45,5) ve ilaç yan etkileri(%36,4) nedeni ile kendilerine opioid ilaç verilmesini istemediği tespit edilmiştir. %75 oranında katılımcı, ağrısı geçmez ise opioid dozunun artırılmasını istediğini belirtmiştir. Opioid dozunun artırılmasını istemeyenler en çok bağımlılık(%43,5) ve ilaç yan etkileri(%29) nedeni ile kendilerine uygulanan opioid dozunun artırılmasını istemediğini belirtmiştir.

ANEAH' da çalışan doktorların %28,2' si Türkiye'de yeterli opioid preparatı olmadığını belirtmiş ve %45,5' i ise bu konuda fikrinin olmadığını belirtmiştir.

%64,7 oranında katılımcı ilk opioid tercihinin tramadol olduğunu belirtirken %5,3' ü parasetamol , %1,9' u tenoksikam olduğunu belirtmiştir. Opioid grubu ilaçlar arasında

olmayan parasetamol ve tenoksikam tercihini doktorların seçmesi opioid ilaçlar konusunda bilgi eksikliğini ortaya koymaktadır.

Algoloji konusunda eğitim alan doktorların %92,6'sının kendini opioid tedavisi uygulamak için yeterli gördüğü fakat %37'sinin opioid reçete ederken tedirgin olduğu, bunun da en çok yan etki (%33,3) ve sistimal edilme durumu(%29,6) nedeni ile olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda doktorların %50'sinin ANEAH'de uygulanan ağrı tedavisi için hastaların uygun ilaç ve dozda ağrı tedavisi aldığını düşündüğü gösterilmiştir.

Şaşırtıcı olarak ağrı konusunda eğitim almış doktorların %29,6'sı hastalar opioid kullanmak istemez ise onları destekleyeceğini belirtmiştir.

Algoloji konusunda eğitim almış doktorlar, opioid reçete ederken solunum deprese edici etkileri nedeni ile ve yasal sorumluluk almamak adına opioidleri reçete etmekten kaçınmadıklarını ifade etmişlerdir..

Ünvanlarına göre ve meslekteki deneyimlerine göre doktorların şiddetli ağrısı olan hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak birinci tercihinin bütün gruplarda NSAİİ olduğu görülmüştür.

Yun ve arkadaşları Kore'de yaptıkları bir çalışmada daha yakın zamanda mezun olmuş doktorların şiddetli kanser ağrısı için morfin reçete etmelerinin daha olası olduğunu göstermişlerdir(100). Daha genç doktorların kanser ağrısı tedavisinde daha olumlu fikirlerinin olduğu, pek çok benzeri çalışmada bildirilmektedir(84,101). Bizim çalışmamızda ise opioid tedavisi uygulama konusunda profesör doktorların %66,6'sı, doçent doktorların %45,3'ü, uzman doktorların %60,5'i, asistan doktorların ise %43,5'i kendini yeterli gördüğünü belirtmiştir. Meslekteki deneyime göre de beş yıl ve daha az deneyimi olanların, kendilerini opioid tedavisi uygulama konusunda yeterli görmedikleri görüldü. Opioid reçete ederken asistan doktorların daha fazla tedirgin oldukları(%79,2) tespit edildi.

Bu veriler ANEAH'de çalışan daha az deneyim sahibi asistan doktorların opioidler hakkında eğitilmesinin gerekli olduğunu bize düşündürmektedir fakat daha fazla deneyimi olan çok sayıda profesör doktor, doçent doktor ve uzman doktorların da opioid reçete ederken tedirgin olduğunu ifade etmesi opioidler ile ilgili önyargıların ünvan ve deneyimle bağlantısının olmadığını bize düşündürmektedir.

Wisconsin’de yapılan bir araştırmada ise çalışmaya katılan doktorların %23’ünün opioid grubu ilaçlar nedeni ile soruşturulduklarını ya da soruşturulan birilerini bildiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca çalışmaya katılan doktorların büyük çoğunluğunun opioidleri reçete ederken soruşturma geçirmemek adına alışkanlıklarını değiştirdikleri belirtilmiştir. Bunlar içinde en az yapılan uygulama doz azaltmak olarak belirtilmiştir. Çalışmaya katılan doktorların %40’ı uygunsuz opioid reçete etmek dolayısı ile araştırılmanın kendi profesyonel tıbbi kurullarından(Wisconsin Medical Examining Board) ziyade hukuki kanunların esas amacının olduğunu belirtmişlerdir(102) Bu da doktorların ilaç reçete ederken tıbbi gerekçelerle değil de yasal yasal sorumluluktan uzaklaşmak adına opioidleri reçete ederken alışkanlıklarını değiştirmiş olabileceklerini dūřündürmektedir. Çalışmamıza katılan doktorların ise %5,8’i opioid reçete ettiği için hakkında soruşturma açıldığını belirtirken, %12,6’ sı yasal sorumluluk almamak adına opioid reçete ederken tedirgin olduğunu, %44,9’ unun yasal sorumluluk almamak adına opioidleri reçete etmek istemediğini ifade etmiştir.

Yaptığımız çalışmada ilginç olarak opioid reçete ederken tedirgin olduğunu ifade edenlerin %84’ ü şiddetli ağrı nedeni ile tedavi almak durumunda kalsalar kendilerine opioid ilaç tedavisi verilmesini istediklerini, %67,9’ ü ağrısı geçmez ise kendine verilen opioid dozunun artırılmasını istediğini belirtti.

Çalıřmamızda elde edildiėi gibi kendisine opioid reçete edilmesini isteyen doktorların, hastasına opioid reçete ederken tedirgin olması, tıbbi gerekliliklerden ziyade yasal sorumluluk almama adına hukuki gerekçelerle hekimlik davranıřlarını deėiřtirmiř olabileceklerini dūřündürmektedir. bu baėlamda hekim hasta iliřkisinin tıbbi, hukuki, sosyal, kūltūrel, psikolojik ve kiřisel nedenlere baėlı olarak çok yōnlū olarak ele alınması gerektiėini ve ileride yapılacak kapsamlı arařtırmalarla literatūre kazandırılmasının gerekli olduėunu dūřünmekteyiz.

6.SONUÇ

Yaptığımız bu çalışma ile hekimler arasında opioidler ile yapılan ağrı tedavisindeki bilgi eksikliği ve opiofobinin yaygınlığı ortaya konmuş olup, özellikle kronik ağrısı olan hastalarda uygun tedavi verebilmek için opiofobinin üzerinde düşünölmeye değeri olduğu anlaşılmıştır. Bu konu ile ilgili olarak aşağıdaki maddeler sıralanabilir:

1-Hekimlerin belli peryodlarla ağrı tedavisi konusunda hizmet içi eğitimlere tabi tutulmaları önemlidir.

2-Bahsedilen eğitim opioidlere yönelik olarak yoğunlaştırılmalıdır.

3-Opioid kullanımı ile ilgili medikolegal açıdan hekimler rahatlatılmalı ve desteklenmelidir.

4-Farklı özelliklere sahip opioid preperatlarının piyasada bulunması sağlanmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Yücel A. Akut ağrı nörofizyolojisi. Hasta kontrollü analjezi (PCA). İstanbul: MER Matbaacılık&Yayıncılık, 1997: 5-19.
2. Morgan GE, Mikhail MG. Pain Management. In: Clinical Anesthesiology, 2 ed. New Jersey: Prentice-Hall International, Inc., 1996: 274-316.
3. Oğuz kayaalp: Tıbbi farmakoloji, 12. Baskı, pelikan yayıncılık ankara, 2009; 796- 815
4. Keskinbora K. Opioid analjezikler. Erdine S. (Editör). Ağrı 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007; 551-562.
5. Harald breivik, opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. European journal of pain. Volume 9, issue 2, april 2005, pages 127- 130
6. Jette höjsted, per sjögren. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. European journal of pain. Volume 11, issue 5, july 2007, pages 490- 518
7. Aline Boulanger, Alexander Jclark, pamela squire et al. Chronic pain in canada: have we improved our management of chronic noncancer pain. Pain res manage, vol 12, no 1, spring 2007
8. Nigel P. Sykes. Morphine kills the pain, not the patient. The lancet volume 369, issue 9570, 21 april 2007- 27 april 2007, pages 1325- 1326
9. Yentür EA,Opioid kullanımında engeller.Klinik,8 şubat 2007,141-216
10. Jamison RN, Anderson KO, Peeters-Asdourain C, Ferrante FM. Survey of opioid use in chronic non-malignant pain patients. Reg Anesth Pain Med 1994;19:225-30
11. Dion D, Taillefer MC, Choiniere M. Profile of Opioid Use in Burn Patient One Year or More after Hospital Discharge. Proceedings of the 11th World Congress on Pain, edt. Herta Flor, Eija Kalso and Jonathan O Dostrovsky, IASP Press, Seattle, 2006; 495-501
12. Morley-Forster PK, Clark AJ, Speechley M, Moulin DE. Attitudes towards opioid use for chronic pain: a Canadian physician survey. Pain Res Manag 2003;8:189-194
13. Grahmann PH, Jackson KC, Lipman AG. Clinician beliefs about opioid use and barriers in chronic nonmalignant pain. J Pain Palliat Care Pharmacother 2004;18:7-28
14. Erdine S. Ağrı . Genişletilmiş 2. baskı. Nobel Matbaacılık, 2002 İstanbul.
15. Organization, W.H., Cancer pain relief. Geneva, WHO 1986.

16. Thomas JR, F.F., von Gunten CF, Approach to the management of cancer pain.. Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia, (ed) Benzon HT, Raja SN, Molloy RE, Liu SS, Fishman SM, II. Edition, Elsevier Churchill Livingstone. 2005; 525-534. 78
17. World Health Organization. Cancer pain relief. WHO, Genova,1986.
18. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care. WHO, Genova,1996
19. Glick RM, G.C., Biofeedback and primary care. Prim Care. 2010;37:91-103.
20. Christo PJ, Mazloomdoost D. Cancer pain and analgesia. Ann N Y Acad Sci 2008; 1138: 278-298.
21. Zech DF, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for Cancer pain relief: a 10-year prospective study. Pain 1995; 63: 65-76.
22. Keskinbora K. Opioid analjezikler. Erdine S. (Editör). Ağrı 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007; 551-562.
23. Sweeney C, Bruera E. Opioids. Handbook of Pain Management. Melzac R, Wall PD (Editörler). Edinburg: Churchill Livingstone, 2003: 12-15.
24. Ateş Y, Atabey Bilgin B, Özgencil GE. Ağrı tedavisinde farmakolojik yaklaşım. Tüzüner F, Alkış N, Aşık İ, Yılmaz AA (Editörler). Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010; 1775-1808
25. Miyoshi HR, Leckband SG. Systemic opioid analgesics. Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Türk DC (Editörler). Bonica's Management of Pain. 1. Baskı. Philadelphia: Wolters Kluwer Company, 2001; 1682-1709.
26. Martin WR. Pharmacology of opioids. Pharmacol Rev 1983; 35: 283-323.
27. Radnay PA, Brodman E, Mankikar D. The effect of equianalgesic doses of fentanyl, morphine, meperidine and pentazocine on common bile duct pressure. Anaesthetist 1980; 29: 26-29.
28. Lema MJ, D.M., Myers DP., Cancer pain. In: Practical Management of Pain. PR Raj (Ed) 3rd ed. Mosby, St. Louis. 2000, p241-253.
29. DM, F., Cancer pain: management. In: Bonica's Management of Pain. Loeser JD, Butler H, Chapman R, Turk DC (Eds) 3rd Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 2001. p659-673. 79

- 30.** Berger A.C, W.J..How to design an opioid drug that causes reduced tolerance and dependence. *Ann. Neural* 2010;67:559-69
- 31.** Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of WHO method for cancer pain relief. *Cancer* 1987; 59: 850-856.
- 32.** Caraco Y, Sheller J, Wood AJ. Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 413-422.
- 33.** Aşık İ. Kanser ağrı tedavisi. Tüzüner F, Alkış N, Aşık İ, Yılmaz AA.(Editörler). *Anestezi, Yoğun Bakım, Ağrı 1*.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010; 1613-1635
- 34.** Williams DG, Hatch DJ, Howard RF. Codeine phosphate in pediatric medicine. *Br J Anaesth* 2001; 86: 423-431.
- 35.** Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 75-83.
- 36.** Shipton EA. Tramadol-present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 363-374.
- 37.** Keller S, Bann CM, Dodd SL, Shein J, Mendoza TR, Cleeland CS. Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *Clin J Pain* 2004; 20:309-318.
- 38.** Murphy M. Opioids. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (Editörler). *Clinical Anesthesia*. 2. Baskı. Philadelphia: JB Lippincott, 1992; 413-438.
- 39.** Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Nonvolatile anesthetic agents. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (Editörler). *Clinical Anesthesiology*. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill Company, 2002; 151-177.
- 40.** Joshi GP, White PF, Ashburn MA, Rice LL. The management of pain. New York: Churchill Livingstone, 1998; 577-611.
- 41.** Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 639—646.
- 42.** Austrup ML, Koren G. Pain control in the preoperative period. Analgesic agents for the postoperative period. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 253-273.
- 43.** Christrup LL. Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 116-122.

44. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesics and antagonists. Hardman JG, Limbard LE (Editörler). Goodman & Gilman's the Pharmacologic Basis of Therapeutics. 9. Baskı. New York: McGraw-Hill, 1996; 521-555.
45. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ. Systemic analgesics. Vickers MD, Morgan M, Spencer PSJ (Editörler). Drugs in Anesthetic Practice. 1. Baskı. Oxford: Butterworth-Heinemann Ltd, 1991; 161-199.
46. Collett BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. Br J Anaesth 1998; 81: 58-68.
47. Sandler AN. Clinical pharmacology and applications of spinal opioids. Bowdle TA, Horita A, Kharasch ED (Editörler). The Pharmacologic Basis of Anesthesiology. 1. Baskı. New York: Churchill Livingstone, 1994; 149-178.
48. Christrup LL. Morphine metabolites. Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 116-122.
49. Hershey L. Meperidine and central neurotoxicity. Ann Intern Med 1983; 98:548-549.
50. JF, C., Cancer Pain Management. Cancer Cont Mar-Apr 2000; 7; 2: 120-131.
51. Carver AC, F.K., Complications of cancer and its treatment. Cancer Medicine, Fifth Edition, BC Decker Inc. 2000. pp. 2204-2205.
52. Paice JA, T.C., Shott S, Barriers to cancer pain relief: fear of tolerance and addiction J Pain Symptom Manage. 1998 Jul; 16(1): 1-9.
53. Research, C.P.G.P.A.f.H.C.P.a., Management of cancer pain: adults American Family Physician. 1994 Jun; 49(8): 1853-1868.
54. Pargen KL, H.B., Barriers to effective cancer pain management: a review of the literature.. J Pain Symptom Manage. 1999 Nov; 18(5): 358-368.
55. Kim JE, D.M., West C, Paul S, Facione N, Schumacher K, Tripathy D, Koo P, Miaskowski C, The PRO-S LF pain control program improves patients knowledge of cancer pain management. Oncol Nurs Forum 2004 Nov; 31(6): 1137-1143.
56. Bosch F, B.J., Religious beliefs of patients and caregivers as a barrier to the pharmacologic control of cancer pain Clin Pharmacol Ther. 2002 Aug; 72(2): 107-111.
57. CJ, S., Pain management. In, Otto S., editors Oncology Nursing, Fourth Edition, Mosby. 2001. pp. 865-916.

58. Ger LP, H.S., Wang JJ, Physicians s knowlegde and attitudes toward the use of analgesic for cancer pain management: a survey of two medical center in Taiwan. J Pain Symptom Manage.. 2000 Nov; 20(5): 335-344. 81
59. K, R., Organizational barriers in opioid use. Support Care Cancer. 1997 Nov; 5(6): 451-456
60. Riddell A, F.M., Patients knowledge of and attitudes toward the management of cancer pain. Oncol Nurs Forum 1997 Nov-Dec; 24(10): 1775-1784.
61. Clarke EB, F.B., Bilodeau ML, Capasso VC, Edwards A, Empoliti J, Patient management knowledge attitudes and clinical practice: the impact of nurses characteristics and education J Pain Symptom Manage. 1996 Jan; 11:18-30.
62. SJ, J.C., Pain and elderly patients: a survey of nurses knowledge and experience. Adv Nurs 1996; 23: 237–242.
63. Elliott TE, E.B., Physician attitudes and beliefs about use of morphine for cancer pain. J Pain Symptom Manage. 1992; 7: 141- 148.
64. Heaven CM, M.P.F.-. Training hospice nurses to elicit patient concerns. J Adv Nurs. 1996 Feb; 23(2): 280-286.
65. Sapir R, C.R., Strauss-Liviatan N, Cherny NI, Cancer pain: knowledge and attitudes of physicians in Israel Pain Symptom Manage. 1999 Apr;17(4):266-276.
66. SO, K., Narkotik (Opioid) analjezikler. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, Altıncı Baskı, Ankara, Hacettepe 1992, ss: 2003-2012.
67. S.E, Opioid analjezikler. Erdine S., editör, İkinci Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2002. ss 466-499.
68. Pargen KL, H.B., Barriers to effective cancer pain management: a review of the literature.. J Pain Symptom Manage. 1999 Nov; 18(5): 358-368.
69. Kim JE, D.M., West C, Paul S, Facione N, Schumacher K, Tripathy D, Koo P, Miaskowski C, The PRO-S LF pain control program improves patients knowledge of cancer pain management. Oncol Nurs Forum 2004 Nov; 31(6): 1137-1143.
70. Gunnarsdottir S, S.R., Ward S, Patient-related barriers to pain management: the Icelandic Barriers Questionnaire II. J Pain Symptom Manage 2005;29(3):273–85. 74

71. Potter VT, W.C., Dunn SM, Boyle FM, Patient barriers to optimal cancer pain control. *Psycho-Oncology* 2003;12(2):153–60.
72. Bosch F, B.J., Religious beliefs of patients and caregivers as a barrier to the pharmacologic control of cancer pain *Clin Pharmacol Ther.* 2002 Aug; 72(2): 107-111.
73. Paice JA, T.C., Shott S, Barriers to cancer pain relief: fear of tolerance and addiction *J Pain Symptom Manage.* 1998 Jul; 16(1): 1-9.
74. Yates PM, E.H., Nash RE, et al, Barriers to effective cancer pain management: a survey of hospitalized cancer patients in Australia *J Pain Symptom Manage.* 2002;23(5):393–405.
75. Ward S, D.H., Owen B, Grosen E, Serlin R, An individualized intervention to overcome patient-related barriers to pain management in women with gynecologic cancers. *Res Nurs Health.* 2000 Oct; 23 (5): 393-405.
76. Klepstad P, K.S., Cherny N, Hanks G, De Conno F, Research Steering Committee of the EACP, Pain and treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network. *Palliat Med* 2005;19:477–84.
77. Gunnarsdottir S, S.R., Ward S, Patient-related barriers to pain management: the Icelandic Barriers Questionnaire II. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(3):273–85. 74
78. CC, L., Barriers to the analgesic management of cancer pain: a comparison of attitudes of Taiwanese patients and their family caregivers. *Pain* 2000;88(1):7–14.
79. Ward SE, G.N., Miller-McCauley V, et al, Patient-related barriers to management of cancer pain. *Pain* 1993;52(3):319–24.
80. Lin CC, W.S., Patient-related barriers to cancer pain management in Taiwan. *Cancer Nurs* 1995;18(1): 16–22.
81. Wang KY, H.S., Ger LP, Wang JJ, Cherng CH, Lin CC, Patient barriers to cancer pain management: from the viewpoint of the cancer patients receiving analgesics in a teaching hospital of Taiwan. *Acta Anaesthesiol Sin* 1997;35(4):201–8.
82. Yates PM, E.H., Nash RE, et al, Barriers to effective cancer pain management: a survey of hospitalized cancer patients in Australia *J Pain Symptom Manage.* 2002;23(5):393–405.
83. Paice JA, T.C., Shott S, Barriers to cancer pain relief: fear of tolerance and addiction *J Pain Symptom Manage.* 1998 Jul; 16(1): 1-9.

- 84.** Von Roenn JH, C.C., Gonin R et al, Physician attitudes and practice in cancer pain management: a survey from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Ann Intern Med* 1993; 119: 121–126.
- 85** Wells M, Dryden H, Guild P, et al. The knowledge and attitudes of surgical staff towards the use of opioids in cancer pain management: Can the Hospital Palliative Care Team make a difference? *Eur J Cancer Care* 2001;10:201–11.
- 86.** Michna E, Ross EL, Hynes WL, et al. Predicting aberrant drug behavior in patients treated for chronic pain: Importance of abuse history. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:250–8.
- 87.** Rich BA. An ethical analysis of the barriers to effective pain management. *Camb Q Healthc Ethics* 2000;9: 54–70.
- 88.** Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293:3043–52.
- 89.** Furlan AD, Sandoval JA, Mallis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: A meta-analysis of effectiveness and side effects. *Can Med Assoc J* 2006;174:1589–94.
- 90.** Upshur CC, Luckmann RS, Savageau JA. Primary care provider concerns about management of chronic pain in community clinic populations. *J Gen Intern Med* 2006;21:652–5.
- 91.** Ives TJ, Chelminski PR, Hammett-Stabler CA, et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: A prospective cohort study. *BMC Health Serv Res* 2006;6:46–55.
- 92.** Y.Dumlupınar, N.Ç., M.Saydam, F.Gündoğdu, anser Hastalarının Ağrı ontrolünde Yetersizlikler: Multidisipliner İyileştirme Takımı Çalışması *Hipokrat Lokomotor*. 2007, 7/41.
- 93.** Çalışkan T. Kanser hastalarının ağrı kontrolünde yetersizlikler ve yaklaşımındaki farklılıklar: ağrı ünitesinin etkinliğinin değerlendirilmesi. *Hacettepe üniversitesi tıp fakültesi anesteziyoloji ve reanimasyon anabilim dalı, uzmanlık tezi*,2012
- 94.** Green CR, W.J., Physician variability in the management of acute postoperative and cancer pain: a quantitative analysis of the Michigan experience. *Pain Med*. 2003 Mar 4(1): 8-20.
- 95.** Sapir R, C.R., Strauss-Liviatan N, Cherny NI, Cancer pain: knowledge and attitudes of physicians in Israel *Pain Symptom Manage*. 1999 Apr;17(4):266-276.

- 96.** Blake S, Ruel B, Seamark C, Seamark D. Experiences of patients requiring strong opioid drugs for chronic non-cancer pain: A patient-initiated study. *Br J Gen Pract* 2007;57:101–8.
- 97.** Ger LP, H.S., Wang JJ, Physicians s knowlegde and attitudes toward the use of analgesic for cancer pain management: a survey of two medical center in Taiwan. *J Pain Symptom Manage.* 2000 Nov; 20(5): 335-344.
- 98.** Savage SR, Joranson DE, Covington EC, et al. Definitions related to the medical use of opioids: Evolution towards universal agreement. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:655–67.
- 99.** Gilson AM, Joranson DE. U.S. policies relevant to the prescribing of opioid analgesics for the treatment of pain in patients with addictive disease. *Clin J Pain* 2002;18:S91–S98.
- 100.** Yun YH, P.S., Lee K, Chang YJ, Heo DS, Kim SY, Hong YS, Huh BY, Predictors of prescription of morphine for severe cancer pain by physicians in Korea. *Ann Oncol.* 2005 Jun;16(6):966-71.
- 101.** Larue, F., et al., Multicentre study of cancer pain and its treatment in France. *BMJ*, 1995. 310(6986): p. 1034-7.
- 102.** Marla Z. Wolfert, MD, Aaron M. Gilson, PhD, June L. Dahl, James F. Cleary. Opioid Analgesics for Pain Control: Wisconsin Physicians' Knowledge, Beliefs, Attitudes, and Prescribing Practices *Pain Medicine*, 2010; 11: 425–434