

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KANSER HASTALARININ OPIOİD ANALJEZİK  
KULLANIMINA İLİŞKİN GÖRÜŞLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HASTA EĞİTİMİNDE KLİNİK  
ECZACININ ROLÜ**

**Ecz. Müge SAVAŞ**

**Klinik Eczacılık Programı  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA  
2020**

## TEŞEKKÜR

Saygıdeğer danışmanım Doç. Dr. Aygin EKİNCİOĞLU'na, yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarımı yürüttüğüm süreçte bilgi birikimini benimle paylaştığı ve tecrübeleri ile yol gösterdiği için,

Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Kutay DEMİRKAN'a ve değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ayçe ÇELİKER'e yüksek lisans eğitimim boyunca bana sağladıkları katkılar için,

Sayın Prof. Dr. Nalan ÇELEBİ'ye, tez konumun belirlenmesi ve çalışmanın sorunsuz yürütülmesinde yol gösterdiği ve birlikte çalışmamıza olanak sağladığı için; Onkoloji Hastanesi Ağrı Ünitesi hemşiresi Nilgün YILDIZ TOSUN'a, veri toplama sürecindeki desteği, yardımları ve güleryüzü için,

Değerli dostlarım Uzm. Ecz. Elif ARAS ATİK, Uzm. Ecz. Kamer TECEN YÜCEL, Uzm. Ecz. Oğuzhan FIRAT ve Ecz. Esin Aysel KANDEMİR'e, tez çalışmam süresince akademik ve manevi destekleri ile hep yanımda oldukları ve her zaman daha iyisini yapabileceğime inanıp beni yüreklendirdikleri için,

Son iki yılımı birlikte geçirmekten büyük mutluluk duyduğum, birlikte güzel anılar biriktirdiğimiz, yüksek lisans eğitimimin en büyük kazanımı olan sevgili bölüm arkadaşlarıma, bu tecrübeme dostlukları ile değer kattıkları için,

Her zaman olduğu gibi bu uzun ve zorlu yolda da yanımda olan Ahmet Suat ALİOĞLU'na, destekleri, emekleri ve varlığı için,

Hayatta attığım her adımda, verdiğim tüm kararlarda arkamda olan, en iyi şekilde yetişmem için maddi manevi tüm imkanlarını sunan, en kıymetlilerim annem ve babama, bugün olduğum kişi olmamı sağladıkları için,

Çok teşekkür ederim.

## ÖZET

**Savaş, M., Kanser Hastalarının Opioid Analjezik Kullanımına İlişkin Görüşlerinin Değerlendirilmesi ve Hasta Eğitiminde Klinik Eczacının Rolü, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Klinik Eczacılık Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2020.** Ağrı, kanser hastalarında sıklıkla gözlenen, hastaların fizyolojik fonksiyonlarını, psikolojik durumunu, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen ve iyi yönetilmesi gereken bir sendromdur. Kanser ağrısı tedavisinde hastalar, hasta yakınları, sağlık çalışanları ve sağlık sisteminden kaynaklanan birtakım engeller iyi bir ağrı yönetiminin sağlanmasını zorlaştırmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hastaların kanser ağrısı tedavisinde önemli bir rolü olan opioid analjeziklere yönelik düşünce ve tutumlarının değerlendirilmesi, klinik eczacı tarafından verilen eğitim ile opioid analjezik kullanımına ilişkin hasta kaynaklı engellerin önüne geçilmesi ve hastaların opioid analjezik tedavisine olan uyumlarının artırılmasıdır. Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Ağrı Ünitesi'nde Eylül 2018 - Mayıs 2019 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya opioid analjezik kullanan kanser tanılı 60 hasta dahil edilmiş, hastalara klinik eczacı tarafından opioid analjezikler ile ilgili bilgilendirme yapılmış ve 38 hasta eğitimden 1 ay sonra tekrar değerlendirilmiştir. Eğitim sonrasında hastaların ilaca duyduğu gereksinimde artış gözlenmiş olup, ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış; tedaviye yönelik endişelerinde ise istatistiksel açıdan da anlamlı olarak belirgin bir azalma saptanmıştır. Hastaların eğitim sonrası genel uyumlarının arttığı, motivasyon ( $p>0,05$ ) ve bilgi düzeyinde ( $p<0,05$ ) de artış olduğu görülmüştür. Hastalarda eğitim sonrası ağrı skorlarının da ilk görüşmeye kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı saptanmıştır. Sonuç olarak, klinik eczacının ilaç kaynaklı sorunların çözümündeki rolü ve eğitim müdahaleleri ile ağrı yönetiminde sağlık çıktılarının iyileştirilmesindeki katkısı göz önünde bulundurulmalı ve klinik eczacı ağrı yönetiminde multidisipliner sağlık bakım ekibinin bir parçası olmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Opioid, klinik eczacı, hasta eğitimi, endişe, uyum.

## ABSTRACT

**Savaş, M., An evaluation of opinions in patients with cancer on the use of opioid analgesics and the role of clinical pharmacist in patient education, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Master Thesis in Clinical Pharmacy, Ankara, 2020.** Pain is a common syndrome among cancer patients that has a negative impact on the physiological functions, psychological well-being, quality of life of patients, and that also requires a good management. Patients and their relatives, healthcare providers, and healthcare system are among factors that constitute an impediment to good pain management in cancer pain management. The objectives of this study are; an assessment of patients' behaviours and beliefs about opioid analgesics which play a significant role in pain management of cancer patients, elimination of patient-related factors in the use of opioid analgesics through education provided by a clinical pharmacist, and improvement of patients' adherence to opioid analgesics. This study was carried out at the Hacettepe University Oncology Hospital Department of Algology between September 2018 and May 2019. The study included 60 patients diagnosed with cancer and use opioid analgesics, the patients were educated on opioid analgesics by a clinical pharmacist, and 38 patients were re-evaluated one month after the education. It has been observed that there is a statistically-insignificant increase in patients' necessity for opioids, and a statistically-significant decrease in patients' concerns about opioid analgesics after the provision of education. An involvement of a clinical pharmacist indicates an increase in patients' adherence as well as an increase in patients' motivation ( $p>0.05$ ) and knowledge ( $p<0,05$ ) on pain medication. The post-education evaluation shows a substantial decrease in pain scores of the patients. As a result, involvement of a clinical pharmacist must be taken into consideration in order to improve pain management through provision of educational interventions and elimination of drug-related problems, therefore a clinical pharmacist should be included in a multidisciplinary healthcare team in the pain management.

**Key Words:** Opioids, clinical pharmacist, patient education, concern, adherence.

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	4
2.1. Kanser Ağrısı ve Tedavi Yaklaşımları	4
2.1.1. Kanser Ağrısı	4
2.1.2. Kanser Ağrısında Farmakolojik Tedavi	5
2.1.3. Kanserde Nöropatik Ağrı	12
2.1.4. Kanser Ağrısında Girişimsel Teknikler ve Nonfarmakolojik Uygulamalar	13
2.2. Opioid Analjezikler	14
2.2.1. Opioid Analjeziklerin Kullanımı ile İlgili Engeller	16
2.2.2. Opioid Analjezik Tedavisine Bağlı Yan Etkiler ve Yan Etki Yönetimi	18
2.2.3. Tolerans, Bağımlılık ve Opiofobi Kavramları	24

2.3. Opioid Analjeziklere İlişkin Düşünce, Endişe ve Tutumların Değerlendirilmesi	26
2.3.1. <i>Beliefs about Medicines Questionnaire</i> (BMQ)	26
2.3.2. <i>Morisky Medication Adherence Scale</i> (MMAS)	27
2.4. Klinik Eczacılık ve Ağrı Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü	28
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	32
<b>4. BULGULAR</b>	36
<b>5. TARTIŞMA</b>	50
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER</b>	60
<b>7. KAYNAKLAR</b>	61
<b>8. EKLER</b>	
<b>EK-1:</b> Etik Kurul Onayı	
<b>EK-2:</b> Tez Çalışması Orijinallik Raporu	
<b>EK-3:</b> Aydınlatılmış Onam Formu	
<b>EK-4:</b> Eczacı Veri Toplama Formu	
<b>EK-5:</b> Opioid Analjeziklere İlişkin Görüşlerin Değerlendirilmesi Anketi	
<b>EK-6:</b> Opioid Analjeziklerle İlgili Bilgilendirme Broşürü	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER ve KISALTMALAR

<b>ACCP</b>	Amerikan Klinik Eczacılık Derneği ( <i>American College of Clinical Pharmacy</i> )
<b>ASCO</b>	Amerikan Klinik Onkoloji Derneği ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
<b>BMQ</b>	İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi ( <i>Beliefs about Medicines Questionnaire</i> )
<b>BMQ-T</b>	İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi Türkçe versiyonu
<b>BQ</b>	Bariyerler Anketi ( <i>Barriers Questionnaire</i> )
<b>BQ-r</b>	Bariyerler Anketi-Revize ( <i>Barriers Questionnaire-Revised</i> )
<b>BQT</b>	Bariyerler Anketi-Tayvan Versiyonu ( <i>Barriers Questionnaire-Taiwan form</i> )
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>EAPC</b>	Avrupa Palyatif Bakım Derneği ( <i>European Association for Palliative Care</i> )
<b>EMA</b>	Avrupa İlaç Kurumu ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESCP</b>	Avrupa Klinik Eczacılık Derneği ( <i>European Society of Clinical Pharmacy</i> )
<b>ESMO</b>	Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği ( <i>European Society for Medical Oncology</i> )
<b>FDA</b>	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ( <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>GFR</b>	Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>MAQ</b>	İlaç Uyunç Anketi ( <i>Medication Adherence Questionnaire</i> )
<b>MARS</b>	İlaç Uyunç Ölçeği ( <i>Medication Adherence Report Scale</i> )
<b>mg</b>	Miligram

<b>MMAM-T</b>	Morisky İlaç Uyunç Ölçeği - Tayvanca Versiyonu ( <i>Taiwanese Version of the Morisky Medication Adherence Measure</i> )
<b>MMAS</b>	Morisky İlaç Uyunç Ölçeği ( <i>Morisky Medication Adherence Scale</i> )
<b>NICE</b>	İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü ( <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> )
<b>NMDA</b>	N-metil-D-aspartat
<b>NRS</b>	Nümerik Derecelendirme Ölçeği ( <i>Numeric Rating Scale</i> )
<b>NSAİİ</b>	Nonsteroidal Antienflamatuvar İlaçlar
<b>POABS-CA</b>	Ağrı ve Opioid Analjeziklere İlişkin İnanış Ölçeği - Kanser Hastaları ( <i>Pain Opioid Analgesics Beliefs Scale-Cancer Patients</i> )
<b>S-BQT</b>	Kısaltılmış Bariyerler Anketi - Tayvan Versiyonu ( <i>The Short Version of The Barriers Questionnaire - Taiwan form</i> )
<b>SPSS</b>	Sosyal Bilimler İçin İstatistik Paketi ( <i>Statistical Package for Social Science</i> )
<b>t<sub>1/2</sub></b>	Yarılanma ömrü
<b>t<sub>maks</sub></b>	Maksimum (doruk) konsantrasyona ulaşma süresi
<b>δ</b>	Delta
<b>ΔBMQ-T</b>	Eğitim öncesi ve sonrası BMQ-T puanlarındaki değişim
<b>κ</b>	Kappa
<b>μ</b>	Mü



**ŞEKİLLER**

<b>Şekil</b>		<b>Sayfa</b>
<b>2.1.</b>	DSÖ Analjezik Merdiveni.	5
<b>2.2.</b>	Opioid Analjezik ve Antagonistlerin Sınıflandırılması.	15
<b>3.1.</b>	Çalışma akış şeması.	34
<b>4.1.</b>	Hastaların eğitim öncesi ve sonrası BMQ-T puanlarının ortalama $\pm$ standart sapma grafiği.	40
<b>4.2.</b>	Hastaların eğitim sonrası Morisky motivasyon ve bilgi düzeyi değişimleri.	42
<b>4.3.</b>	Hastaların ağrı skorundaki değişim ile BMQ-T puanlarındaki değişim.	44
<b>4.4.</b>	Hastalarda takip süresince gözlenen opioid analjeziklere ilişkin yan etkiler.	48

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. EAPC'nin opioid-naif hastalarda orta şiddetli kanser ağrısı için 2. basamak (zayıf) opioid önerileri.	7
2.2. ESMO'ya göre opioid rotasyonu için rölatif analjezik oranları.	10
2.3. ASCO'nun kronik ağrı için önerdiği nonfarmakolojik uygulamalar.	14
2.4. Kanser ağrısı yönetimindeki engeller.	16
2.5. Uzun dönem opioid tedavisi ile ilişkili yan etkiler.	19
4.1. Çalışmada 1. ve 2. görüşmede yer alan hastalara ait bilgiler.	37
4.2. Hastalara ait kanser tanıları ve diğer kronik hastalıkları (n=38).	38
4.3. Eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar (n=38).	39
4.4. Hastaların opioid tedavisine ek olarak analjezik tedavi için kullandığı ilaçlar (n=38).	39
4.5. Hastaların eğitim öncesi ve sonrası BMQ-T puanları (n=38).	40
4.6. Hastaların eğitim öncesi ve sonrası Morisky puanları (n=38).	41
4.7. Hastaların eğitim öncesi ve sonrası Morisky motivasyon ve bilgi düzeyleri (n=38).	41
4.8. Hastaların eğitim öncesi ve sonrası ortalama BMQ-T puanlarındaki değişim ile Morisky motivasyon ve bilgi düzeylerindeki değişim (n=38).	43
4.9. Hastaların eğitim öncesi ve sonrasındaki ağrı skorları (n=38).	43
4.10. Hastaların eğitim durumları ve ortalama BMQ-T puanlarındaki değişim (n=38).	45
4.11. Hastaların eğitim durumları ile Morisky motivasyon ve bilgi düzeylerindeki değişim (n=38).	45
4.12. Hastaların yan etki bildirimini ile Morisky motivasyon ve bilgi düzeylerindeki değişim (n=38).	46
4.13. Yan etki bildiriminde bulunan hastaların yan etkiler hakkında düşünceleri (n=37).	47
4.14. Hastaların Morisky motivasyon ve bilgi düzeyi değişimleri ile düzenli kullandıkları analjezik dışı ilaç sayısı (n=38).	47
4.15. Hastaların eğitim öncesi ve sonrasında opioid ilaç kullanımına ilişkin temel bilgi değerlendirme sorularına verdikleri "Evet" yanıtlarının oranı (n=38).	49

## 1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2018 yılında yayınladığı verilere göre kanser, dünya genelinde en önemli ikinci mortalite nedenidir. 2018 yılında 9,6 milyon kişinin kanser sebebiyle yaşamını yitirdiği ve yaklaşık 6 ölümden 1'inin kanserden kaynaklandığı bildirilmiştir (1).

Kanser hastaları, hem hastalık süreciyle hem de kanser tedavisinin yan etkileriyle ilişkili olarak ağrı, yorgunluk, dispne, bulantı, kusma, iştahsızlık, mukozit, saç dökülmesi gibi fiziksel; anksiyete, depresyon ve uyku düzensizlikleri gibi psikolojik birçok sorun yaşamaktadır (2).

Kanser ağrısı, kanser hastalarının yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi olan en önemli semptomlardan biridir (3). Ağrı çoğunlukla bir kişinin kanser teşhisi almasını sağlayan ilk semptomdur (4). Literatürde kanser ağrısının prevalansının değerlendirildiği, kanser teşhisi alan hastaların %19-95'inin ağrı çektiği ya da hala çekmekte olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (5). 2016 yılında yayınlanan sistematik bir derleme, hastaların yaklaşık %40'ının küratif tedaviden sonra, %55'inin kanser tedavisi sırasında ve %66'sının hastalığın ileri evrelerinde ağrı çektiğini göstermiştir (4). Kanser hastalarındaki ağrı prevalansı çalışmalar arası farklılık gösterse de, kanser nedeniyle hayatını kaybeden hastaların yaklaşık %70'i sürekli ağrı çekmektedir. Ağrıyı azaltmanın kanserli hastaların yaşam kalitesini artırdığı ve daha yüksek sağkalım oranları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (5). Bu nedenle, ağrı nedenlerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, ağrı tipinin belirlenmesi, hasta için uygun tedavinin düzenlenmesi ve sürekliliğinin sağlanması gerekmektedir (3). Uygun tedavi ile ağrıda yeterli azalma sağlanabilmektedir.

Opioid analjezikler, orta veya şiddetli kanser ağrısının tedavisinde DSÖ'nün basamaklı ağrı tedavisi yaklaşımlarında önerilmektedir (4). Kanser ağrısında yetersiz tedaviye neden olan etmenlerden biri, opioid analjeziklerin kullanımı ile ilgili engeller olarak görülmektedir. Tedavi sürecindeki bu engeller kurum, sağlık çalışanları veya hasta ile ilişkili olabilmektedir. Kurumsal engeller opioid kullanımı, reçetelenmesi ve geri ödeme gibi durumları kapsayan bazı yasal düzenlemeleri içermektedir. Hekim, hemşire ve diğer sağlık çalışanları ile ilgili engeller genellikle ağrının değerlendirmesi,

ağrı yönetimi ve opioid reçetelenmesi gibi konulardaki bilgi eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Hasta ile ilgili engeller ise zayıf iletişim, reçete edilen opioid analjeziklere yetersiz uyum ve analjezik kullanımıyla ilgili gerçekle bağdaşmayan düşünceler olarak özetlenebilmektedir (6).

Analjezik tedavisine uyum, kanser ağrısının yönetimindeki önemli etkenlerden biridir (7). Hastanın opioid analjezikler ve ağrıya ilişkin olumsuz düşünceleri ve olası endişeleri, analjezik rejimine olan uyumlarının azalmasına neden olmaktadır (8).

Kanser ağrısıyla ilgili epidemiyolojik çalışmaların sonucuna göre, kemoterapi veya radyoterapiye ek olarak ağrı tedavisi alan birçok hastada ağrının kontrol altına alınamaması, ağrı tedavisiyle ilgili problemleri ortaya koymaktadır (9). Kanser ağrısında opioid tedavisi bilimsel ve güncel tedavi kılavuzları tarafından önerilmesine rağmen, tedavi edilmeyen ağrı veya yetersiz ağrı tedavisi uluslararası bir sorun olmaya devam etmektedir (10). Kanıtlar ve pratik uygulamalar arasındaki bu fark, analjezik ilaç uygulaması hakkında bir eğitim eksikliği olduğunu göstermektedir (9). Uyuncu etkileyen yanlış bilgi, düşünce, tutum ve davranışların değiştirilmesi ve kanser ağrısının daha iyi yönetilebilmesi için hasta odaklı eğitimlerin gerekli olduğu öne sürülmektedir (11).

Hastaların yaşam kalitesini artırmak, hastaneye yatışı, acil servise başvuru ihtiyacını ve tıbbi harcamaları azaltmak için ağrı yönetiminin iyileştirilmesi oldukça önemlidir. Ağrı yönetimini sağlamak için hastalar, ağrıyı ifade etme yöntemleri, ağrı kontrolü ve analjezik kullanımı hakkında eğitilmeli ve bu eğitim, onkolojik ve analjezik tedavileri desteklemek üzere rutin klinik pratiğin bir parçası olmalıdır. (9, 12).

Bilindiği kadarıyla bugüne kadar yapılan çalışmalarda, kanser hastalarında opioid kullanımı konusunda hasta görüşlerinin ve klinik eczacı tarafından opioid analjezik tedavisine yönelik hasta eğitimi verilmesi ile tedaviye olan uyuncun değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Ağrı Ünitesi tarafından konsültasyon sağlanan hastalara verilen multidisipliner sağlık hizmetine, bir klinik eczacının entegre edilmesiyle hastaların opioid analjezikler hakkındaki düşünceleri ve endişelerinin “İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi (*Beliefs about Medicines Questionnaire*, BMQ-T)” ile değerlendirilmesi, hastalara opioid analjeziklerle ilgili eğitimin sağlanması ve verilen bu eğitim ile hastaların opioidler hakkındaki endişelerinin azaltılarak, Türkçe Modifiye Morisky Ölçeği ile değerlendirilen tedavi uyumlarının artırılması amaçlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kanser Ağrısı ve Tedavi Yaklaşımları

#### 2.1.1. Kanser Ağrısı

Kanser hastalarında orta-şiddetli ağrı yaygın olarak gözlenmekte ve ileri evre kanser hastalarının %70'inden fazlasını etkilemektedir (13, 14). Hastaların çoğunda görülen kanser ağrısının giderilmesi için gerekli bilgi ve tedavi seçeneklerinin varlığına rağmen, araştırmalardan elde edilen kanıtlar ve gözlemsel çalışmalar birçok hastanın şiddetli veya hastaya sıkıntı veren bir ağrıya sahip olduğunu ve ağrılarında yeterli rahatlama sağlanmadığını göstermektedir (13). Kanser tedavisi başarı ile sonuçlanan hastaların yaklaşık %5-10'u, günlük hayatlarındaki fonksiyonelliği ciddi şekilde etkileyen şiddetli kronik ağrıdan şikayetçi olmaktadır (14).

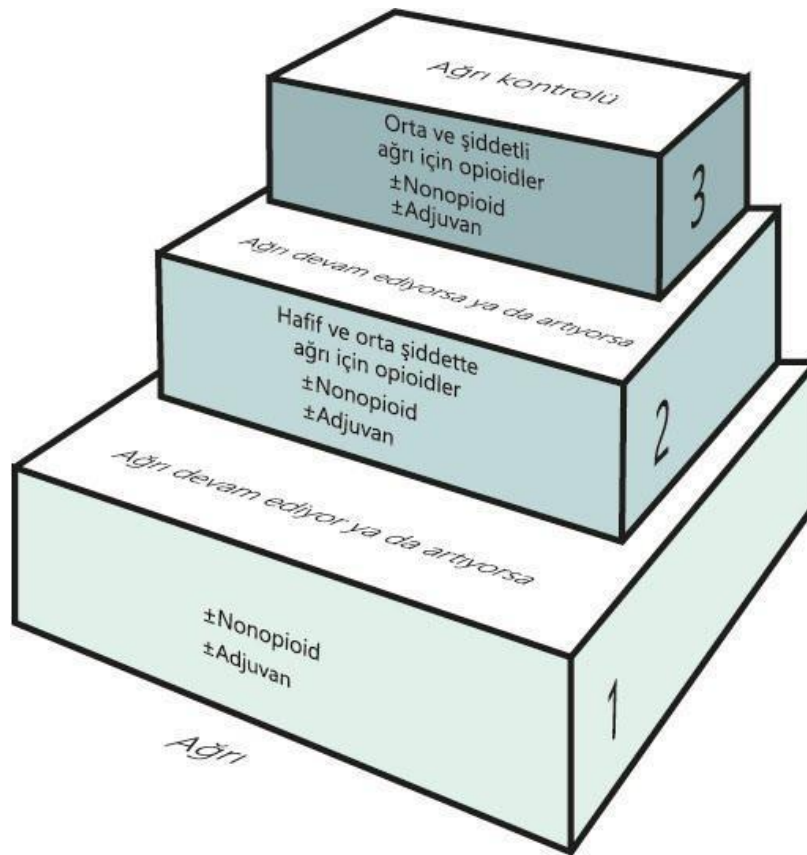
Ağrı yönetiminin amacı, ağrı tedavisi sonuçlarını 5 temel açıdan optimize etmektir. Bu durum ağrı yönetiminde **5A** olarak adlandırılmaktadır (15):

- *Analgesia* (Analjezi): Ağrıda optimum rahatlama
- *Activity* (Aktivite): Günlük aktivitelerin ve psikososyal fonksiyonların optimize edilmesi
- *Adverse effect* (Advers etki): Advers etkilerin en aza indirgenmesi
- *Abnormal drug use* (Uygunsuz ilaç kullanımı): Uygun olmayan ilaç kullanımının ve bağımlılık kaynaklı sonuçların önlenmesi
- *Affect* (Duygulanım): Ağrı ile duygudurum arasındaki ilişki

Ağrının subjektif olma özelliği, ağrı şiddetinin belirlenmesinde doğrudan hastanın kendisine başvurmayı zorunlu kılmaktadır (16). Kansere bağlı ağrının yönetimi için öncelikle ağrı şiddetinin belirlenmesi gerekmektedir. Sayısal veya görsel değerlendirme ölçeği kullanılarak hastadan elde edilen, 0 ila 10 arasında bir sayısal değere dayanarak üç ağrı şiddeti seviyesi bulunmaktadır (0=hiç ağrı yok, 10=en kötü ağrı). Ağrı şiddeti 1-3 arasında ise hafif şiddetli ağrı, 4-6 arasında ise orta şiddetli ağrı ve 7-10 arasında ise şiddetli ağrı olarak tanımlanmaktadır (14, 15).

Tedaviye başlarken, altta yatan ağrı mekanizmasının tespit edilmesi gerekmektedir. Uygun analjezik seçimi hastanın ağrı şiddetinin, mevcut herhangi bir analjezik tedavisi olup olmadığının ve eşlik eden tıbbi hastalıkların değerlendirilmesiyle yapılmaktadır (15).

Analjezik seçiminin ağrının şiddetine göre belirlendiği DSÖ analjezik merdiveni, kanser ağrısının giderilmesine ilişkin tüm dünyada benimsenmiştir (Şekil 2.1). Ancak güncel kanıtların, bilginin ve opioid analjeziklere erişimin yeterli olmaması, kanser ağrısının etkin bir şekilde giderilmesini engellemektedir (13).



Şekil 2.1. DSÖ Analjezik Merdiveni (17).

### 2.1.2. Kanser Ağrısında Farmakolojik Tedavi

Kılavuzlar, kanser ağrısı tedavisinde DSÖ'nün analjezik merdiveninde belirtildiği gibi, ağrı şiddetine uygun analjezik seçimini önermektedir. DSÖ merdiveni, opioid olmayan analjeziklerin her basamakta tedavinin bir parçası olabileceğini ortaya koymaktadır ancak bu analjezikler merdivenin ilk iki basamağı

için daha büyük önem taşımaktadır. Opioid olmayan analjezikler arasında parasetamol ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) yer almaktadır. Literatürde parasetamol veya NSAİİ'nin, tek başına ya da opioid analjeziklerle kombine kullanımında, kanser ağrısındaki etkinliklerine ilişkin olumlu ya da olumsuz kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Ancak orta veya şiddetli kanser ağrısı olan bazı hastalarda 1-2 hafta süre ile opioid olmayan analjeziklerle tedavinin önemli derecede fayda sağlayabileceğine dair sınırlı kanıtlar olması ve bazı klinik deneyimler, bu ilaçların pratikte tek başına veya opioidlerle kombine halde sıklıkla kullanıldıklarını göstermektedir (14).

Klinisyenler ayrıca, kronik ağrının tedavisi için topikal analjezikler (NSAİİ, lokal anestezipler veya baklofen, amitriptilin ve ketamin içeren krem/jel gibi) reçete edebilmektedir (18).

Opioid analjezikler hafif-orta (2. basamak) ve orta-şiddetli (3. basamak) ağrıda analjezik tedavinin temelini oluşturmaktadır. Merdivenin 2. basamağında, hafif-orta şiddette ağrı için kullanılabilen tramadol, dihidrokodein ve kodein gibi az sayıda zayıf opioid ilaç yer almaktadır (14). Hafif-orta şiddette ağrıları olan veya oral yoldan düzenli olarak verilen NSAİİ ile ağrının yeterince kontrol edilmediği hastalarda, oral yoldan 2. basamakta opioid eklenmesi ağrıda rahatlama sağlayabilmektedir (13).

Merdivenin 2. basamağındaki ilaçların kullanımının çoğu hasta için 30-40 günlük bir zaman dilimiyle sınırlı kaldığını, kısa süre içinde 3. basamağa geçme ihtiyacı duyulduğu görülmektedir. Bu durumun temel sebebinin zayıf opioidlerin sahip olduğu "tavan etkisi" nedeniyle yeterli analjezinin sağlanamaması ve artan dozlarla birlikte artış gösteren advers etkiler olduğu öne sürülmektedir (14).

Kanser ağrısında tramadol, dihidrokodein ve kodein gibi zayıf opioidlerin etkinliği konusunda yeterli veri bulunmaması nedeniyle bazı araştırmacılar bu basamakta yer alan zayıf opioidlere alternatif olarak, düşük dozlarda güçlü opioidlerin kullanımının bir seçenek olabileceğini öne sürmektedir ancak bu öneri DSÖ'nün güncel rehberlerinin bir parçası değildir (14). Yapılan çalışmalardan sağlanan sınırlı kanıtlar, düşük dozlarda oral morfinin opioid-naif kanser hastalarında kullanılabilirliğini ve bazı hastalarda 2. basamak opioidlerden daha iyi bir analjezi



sağladığını göstermektedir; ancak tedaviye 2. veya 3. basamak bir opioid ile başlamanın kanser ağrısı yönetimini iyileştirdiğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (13). Zayıf opioidlere alternatif olarak, düşük dozlarda güçlü opioidlerin kullanımının advers etkilerde artışa sebep olduğuna dair güncel bir kanıt bulunmamaktadır (14). Avrupa Palyatif Bakım Derneği (*European Association for Palliative Care*, EAPC) kılavuzunda konuyla ilgili yer alan öneriler Tablo 2.1.'de verilmiştir .

**Tablo 2.1.** EAPC'nin opioid-naif hastalarda orta şiddetli kanser ağrısı için 2. basamak (zayıf) opioid önerileri.

Opiooid Analjezik	Özellik
Kodein	Yalnızca 2. basamak analjeziği: Tek başına veya parasetamol ile kombine halde kullanılabilir. $\geq 360$ mg dozlarda önerilmemektedir.
Tramadol	Yalnızca 2. basamak analjeziği: Tek başına veya parasetamol ile kombine halde kullanılabilir. $\geq 400$ mg dozlarda önerilmemektedir.
Hidrokodeon	Yalnızca 2. basamak analjeziği: Bazı ülkelerde kodeine alternatif olarak kullanılmaktadır.
Oksikodon	Düşük dozlarda ( $\leq 20$ mg/gün dozlarda) kullanıldığında 2. basamak analjeziği. Tek başına veya parasetamol ile kombine halde kullanılabilir.
Morfin	Düşük dozlarda kullanıldığında 2. basamak analjeziği ( $\leq 30$ mg/gün dozlarda)
Hidromorfon	Düşük dozlarda kullanıldığında 2. basamak analjeziği ( $\leq 4$ mg/gün dozlarda)

Güçlü opioidler orta-şiddetli kanser ağrıları için analjezik tedavinin temelini oluşturmaktadır. Etkinlik açısından birbirine üstünlüğü olmayan birçok güçlü opioid mevcuttur ancak reçetelenmesi ve erişilebilirliği en yaygın olan opioid, morfindir. Bilim dünyasının opioidlere erişimin gerekli olduğu konusunda hemfikir olmasına rağmen, opioid erişimi ve kullanımı birçok ülkede ne yazık ki hala yetersiz kalmaktadır (14).

Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) ve Avrupa Palyatif Bakım Derneği'nin (ESMO-EAPC) son raporuna göre, Avrupa'da morfin, metadon, oksikodon, hidromorfon, fentanil, alfentanil, buprenorfin, diamorfin, levorfanol ve oksimorfon kullanılmaktadır. Bazı ülkelerde, oksikodon, fentanil ve buprenorfin transdermal yamaların kullanımı artmıştır ve DSÖ kanser ağrısının tedavisi için temel ilaçlar listesi de morfin, metadon ve fentanil yamaları içermektedir. Opioid kaynaklı kabızlığın azaltılmasında potansiyel olarak yararlı olduğu gösterilen oksikodon+nalokson gibi yeni kombine müstahzarlar kullanıma sunulmuştur (14). Ülkemizde ise opioidlerden morfin, tramadol, kodein, oksikodon, hidromorfon, fentanil, alfentanil, buprenorfin ve petidin (meperidin) içeren, opioid antagonistlerinden nalokson ve naltrekson içeren ruhsatlı müstahzarlar bulunmaktadır (19).

Morfin prototip opioid analjeziktir ve orta-şiddetli kanser ağrısı için ilk tercih edilen opioid oral morfindir. Morfin, kanıtlanmış üstünlüğünden ziyade uzun süredir kullanılıyor olması, uygunluk ve maliyet gibi nedenler ile tedavide ilk tercih olarak yer almaktadır (13). Oral uygulama için hemen salınan ve değiştirilmiş salımlı formülasyonları bulunmaktadır. Oral metadon, oksikodon veya hidromorfon, oral morfinin etkili alternatifleridir (13, 14). Veriler oral yoldan kullanılan morfin, oksikodon ve hidromorfon arasında önemli bir fark olmadığını ve bu üç opioid analjezikten herhangi birinin, orta ve şiddetli kanser ağrısı için ilk tercih edilen 3. basamak opioid olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Transdermal fentanil ve buprenorfin, uzun yarılanma ömrüne sahip (birkaç gün) ve kararlı duruma ulaşılmadan önce uzun bir latent periyotta ilaç plazma seviyelerinin yavaş bir şekilde artmasını sağlayan formülasyonlardır (13). Genellikle opioid dozunun titrasyonu aşamasında kontrendike kabul edilmekte ve stabil opioid gereksinimi olan hastalarda kullanılması önerilmektedir. İstisnai durumlarda, stabil opioid gereksinimi olmayan hastalar için daha düşük dozda transdermal müstahzarlar kullanılabilir. Transdermal fentanil, mide bulantısı, kusma, yutma güçlüğü, kabızlık gibi problemleri olan ve tedaviye zayıf uyuncu gösteren hastalarda yararlı olabilmektedir (14).

Yapılan çalışmalarda oral metadonun, mü ( $\mu$ ) opioid reseptör agonisti diğer analjeziklere karşı önemli ölçüde daha az çapraz tolerans göstermesi nedeniyle, morfine veya diğer opioidlere cevap vermeyen ağrıları kontrol etmede etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle metadon, oral morfin, oksikodon, hidromorfon ve transdermal fentanile etkili bir alternatiftir ancak metadonun plazma yarı ömrünün bireyler arası farklılık göstermesi nedeniyle, kronik kanser ağrısının tedavisinde kullanımında dikkat edilmesi gerekir. Metadon günümüzde yeterli tecrübe ve uzmanlığa sahip hekimler tarafından verilmesi gereken bir ilaç olarak kabul edilmektedir (13, 14).

Genel olarak, böbrek fonksiyon bozukluğunda opioid dozlarının ayarlanması gerekmektedir. Çünkü toksik metabolitlerin birikmesi konfüzyon, sersemlik ve halüsinasyonlar dahil olmak üzere rahatsız edici semptomlara ve hayatı tehdit edici durumlara neden olabilmektedir. Hafif böbrek fonksiyon bozukluğunda daha düşük dozlar, daha geniş dozlama aralıkları ile kullanılmalıdır. Orta ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya diyalizde olan hastalar için tercih edilen opioidler ise buprenorfin veya fentanildir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)  $<30\text{ml/dk}$  olan hastalarda en güvenli seçenek transdermal veya intravenöz fentanil ve buprenorfindir (14).

Doz artışına rağmen yeterli analjezi sağlanamadığı veya tolere edilemeyen yan etkilerin gözlemlendiği durumlarda opioid rotasyonu düşünülmelidir. Bu yaklaşım, farklı opioidlerin eş-analjezik dozlarını bilmeyi gerektirmektedir. Hangi opioidin rotasyonda öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiği konusunda kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle opioidler arasındaki analjezik dönüşüm oranının seçimi yalnızca matematiksel olarak değerlendirilmemeli, opioid tedavisinin kapsamlı değerlendirilmesinin bir parçası olmalıdır (14). Bir opioid analjezikten diğerine geçiş yaparken, ESMO'nun önerdiği doz dönüşüm oranları Tablo 2.2.'de verilmiştir. (Analjezik oranlar kaynaklar arası farklılık gösterebilmektedir.)

**Tablo 2.2.** ESMO'ya göre opioid rotasyonu için rölatif analjezik oranları.

<b>Opioid Analjezikler</b>	<b>Analjezik Oran</b>
Oral morfin : Oral oksikodon	1:1,5
Oral oksikodon : Oral hidromorfon	1:4
Oral morfin : Transdermal buprenorfin <sup>a</sup>	75:1
Oral morfin : Transdermal fentanil <sup>b</sup>	100:1
Oral morfin : Oral metadon	1:5 - 1:12
Oral morfin : Oral hidromorfon	1:5 - 1:7,5

<sup>a</sup>60 mg oral morfin:35 mcg/saat transdermal buprenorfin (0.8 mg/24 saat'e eşdeğer)

<sup>b</sup>60 mg oral morfin:25 mcg/saat transdermal fentanil (0.6 mg/24 saat'e eşdeğer)

Yeterli analjezi sağlamak için en az girişimsel, en kolay ve en güvenli opioid uygulama yolunun tercih edilmesi gerekmektedir. Oral yoldan ilaç kullanmakta zorlanmayan veya oral kullanıma bağlı yan etkilerden şikayetçi olmayan hastalarda kronik opioid tedavisi için ilk tercih edilen uygulama yolu oral yoldur (15). Öncelikle parenteral olmayan uygulama yollarının tercih edilmesinin daha uygun olduğu savunulsa da, acil olarak rahatlama gereken şiddetli ağrı ile başvuran hastaların, genellikle subkütan veya intravenöz yolla verilen parenteral opioidlerle tedavi edilmesi gerekmektedir (14, 15). Parenteral opioid uygulaması yutma güçlüğü veya enteral absorpsiyon problemleri olan, bulantı ve kusma şikayeti olan veya yaşamının son evresinde halsizlik ve güçsüzlük şikayeti nedeniyle oral yolla ilaç alımına devam edemeyen hastalar için gerekli olabilmektedir (13). Subkütan uygulama morfin, diamorfin ve hidromorfon için basit ve etkili bir yoldur; oral ya da transdermal yol ile opioid kullanamayan hastalar için ilk alternatif seçenek olmalıdır. Subkütan uygulamanın kontrendike olduğu periferik ödem, koagülasyon bozuklukları, zayıf periferik dolaşım, yüksek hacimlere ve dozlara ihtiyaç olması gibi durumlarda ise intravenöz uygulama düşünülmelidir. İntravenöz uygulama ayrıca hızlı ağrı kontrolü gerektiğinde opioid titrasyonu için tercih edilen bir seçenektir (13-15). Oral yoldan, subkütan veya intravenöz morfin uygulamasına geçildiğinde, eş-analjezik oranlar her iki yol için aynıdır (3:1 ile 2:1 arasında). Opioidler rektal yoldan etkili olmalarına rağmen, uygun formülasyonların çoğu zaman kolayca temin edilememesi ve birçok hasta için uygun olmaması gibi nedenlerle bu uygulama yolu sadece ikinci bir seçenek olarak kullanılmalıdır. Opioid analjeziklerin spinal yoldan (epidural veya intratekal) lokal anestezipler veya klonidin ile kombinasyon halinde uygulamasına dair yapılan

çalışmalardan elde edilen verilerde, yeterli analjezi sağlanamayan veya oral/parenteral opioidlerin ve opioid olmayan analjeziklerin uygun kullanımına rağmen tolere edilemeyen advers etkiler nedeniyle spinal uygulamanın göz önünde bulundurulması gerektiği önerilmektedir (13).

Analjezik etkiyi mümkün olan en kısa sürede elde edebilmek için opioid dozları bireysel olarak hızla titre edilmelidir. Opioid titrasyonu genellikle önerilen minimum etkin doz ile başlamalı ve tolere edilemeyen yan etkiler olmadan optimum analjezi sağlanana kadar doz artırılmalıdır. Titrasyon genellikle hemen salım sağlayan formülasyonlar ile gerçekleştirilmektedir. Örneğin morfin uygulamasına başlarken her 4 saatte bir hemen salım sağlayan morfin uygulanması, uzun süredir devam eden bir uygulamadır ve kontrollü klinik çalışmalara değil, bu formülasyonun farmakokinetik profiline dayanmaktadır ( $t_{maks} < 1$  saat;  $t_{1/2}$  2-3 saat; etki süresi yaklaşık 4 saat). Optimum analjezinin sağlandığı doza ulaşıldığında modifiye salım sağlayan formülasyonlara geçilebilmektedir. Daha az sıklıkla yavaş salım sağlayan formülasyonlardan doz titrasyonu aşamasında da faydalanılabilmektedir. (13, 14). Titrasyon aşamasında hasta gerektiğinde oral hemen salım sağlayan opioidler ile desteklenmelidir (13).

Kronik ağrının tedaviye rağmen kontrol altına alınamamasından kaynaklanan kaçak ağrı durumlarında hastalara *rescue* (kurtarma) ya da *breakthrough* (kaçak ağrı) dozu desteği verilmelidir; ancak 24 saatlik opioid dozunun uygun bir şekilde titre edilmesi ile ağrının kontrol altına alınması, *rescue* opioide başvurulmasına göre öncelikli olmalıdır. Kaçak ağrılar hemen salım sağlayan oral opioidler ile ya da bukkal veya intranazal fentanil ile etkili bir şekilde yönetilebilmektedir. Bazı durumlarda bukkal veya intranazal fentanil müstahzarları, etkinin daha hızlı başlaması ve etki süresinin daha kısa olması nedeniyle hemen salım sağlayan oral opioidlere tercih edilmektedir (13). *Breakthrough* doz genellikle toplam günlük dozun %10-15'i kadardır. Günde dörtten fazla *rescue* doz gerekirse, temel tedaviye yavaş salım sağlayan bir formülasyon ile devam edilmelidir. Yavaş salımlı opioid dozu, toplam *rescue* morfinin miktarını hesaba katacak şekilde ayarlanmalıdır (14).

Opioid tedavisi alan birçok hastada bağırsak fonksiyon bozukluğu (örneğin kabızlık, şişkinlik, artmış gastrik reflü), bulantı, kusma, kaşıntı, solunum depresyonu ve santral sinir sistemi yan etkileri (sersemlik, kognitif bozukluk, konfüzyon, halüsinasyonlar, myoklonik hareketler ve nadiren opioid analjezik kullanımına bağlı hiperaljezi) gelişmektedir. Opioid analjezik kaynaklı advers etkilerin yönetimi, ağrı yönetiminin önemli bir parçasıdır. Bu alanda az sayıda çalışma olmasına rağmen advers etkilerin dikkatli bir değerlendirme ve doğru bir tedavi stratejisi gerektirdiği bilinmektedir (14).

### 2.1.3. Kanserde Nöropatik Ağrı

Kanser ağrısı genellikle hem nosiseptif hem nöropatik mekanizmaların dahil olduğu bir sendromdur (14, 15). Tümörün kendisi, kanser tedavisi veya eşlik eden diğer etmenler ile ilişkili olarak hastalarda nöropatik ağrı da gözlenebilmektedir (18). Sistemik bir derlemeye göre (20), kanser ağrısı olan hastalarda nöropati prevalansı %19-39 arasında değişmektedir (14).

Nöropatik ağrısı olan kanser hastalarında adjuvan analjezikler, genellikle onkolojik olmayan nöropatik ağrı sendromlarındaki uygulamalara benzer şekilde tercih edilmektedir (18). Tedavide adjuvan analjezikler genellikle opioidlerin yeterli analjezi sağlamadığı durumlarda, spesifik nöropatik ağrı mekanizmalarını hedef almak için opioid tedavisi ile kombine olarak kullanılmaktadır. Tedavinin etkinliği ve tolere edilebilirliği düzenli kontroller ile izlenmelidir (13-15, 18). Nöropatik ağrı için en sık kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış olan adjuvan ilaçlar, amitriptilin, imipramin gibi trisiklik antidepresanlar ve gabapentin, pregabalın gibi antikonvülsanlardır (13, 18). Trisiklik antidepresanların yanı sıra antidepresan grubu ilaçlardan selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (venlafaksin, duloksetin gibi) de tedavide tercih edilebilmektedir (15).

Gabapentin, pregabalın, duloksetin ve trisiklik antidepresanlar,  $\leq 75$  mg/gün dozda, nöropatik ağrıda birinci basamak tedavi için tek ajan olarak tavsiye edilmektedir. Adjuvan analjeziklere ilişkin advers etkilerin yakından izlenmesi gerekmektedir (14). Opioid ve adjuvan analjezik kombinasyonunda, her iki ilacın da

doz titrasyonunun dikkatlice yapılmaması durumunda, santral sinir sistemini etkileyen daha fazla advers olay meydana gelebilmektedir (13).

Ketamin, özellikle nöropatik ağrısı olan kanser hastalarında, opioid analjeziklere adjuvan olarak kullanılan bir N-metil-D-aspartat (NMDA) antagonistidir (14). İki sistematik derlemede, ketaminin opioidlere dirençli olan kronik ağrılı hastalarda opioid gereksinimini azaltabildiği bildirilmiştir. Ancak ağrı kontrolündeki etkinliği belirsizliğini korumakta ve advers etkilerde artış endişesi sürmektedir (18). Ketaminin etkinliğine dair randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar, rutin klinik kullanımda bir öneride bulunmak için yeterli bulunmamıştır (14, 18).

#### **2.1.4. Kanser Ağrısında Girişimsel Teknikler ve Nonfarmakolojik Uygulamalar**

Kanser hastalarının yaklaşık %10'unda oral veya parenteral analjeziklerle kontrol altına alınamayan ağrı gözlenmektedir. Böyle durumlarda girişimsel tekniklere başvurulması gerekebilmektedir. Tedavide girişimsel teknikler arasında sinir blokları, nörolitik bloklar ve intratekal veya epidural ilaç uygulamaları bulunmaktadır. Konvansiyonel tedavi seçeneklerine yanıt alınamayan ve/veya doz sınırlaması gerektiren, analjeziklerle ilişkili ciddi advers etkilerin gözlendiği hastalarda girişimsel teknikler tek başına veya sistemik tedavi ile kombinasyon halinde ağrı kontrolünü sağlamada faydalı olabilmektedir (14).

İntratekal ve epidural opioid uygulamalarından yarar görebileceği düşünülen;

- artan dozlarda sistemik opioid ve uygun adjuvan analjezik tedavisine rağmen yetersiz analjezi gözlenen hastalarda,
- opioid rotasyonu ve uygulama yolu değişikliğine rağmen tedaviye cevap vermeyen, doz artışına bağlı olarak yan etkilerde artış gözlenen hastalarda,
- beklenen yaşam süresi > 6 ay olan hastalarda,

geçici bir epidural ya da spinal kateter veya lokal anestezi ve opioid bolus dozu kullanılarak yapılan bir denemeden sonra intratekal bir pompanın yerleştirilmesi bir tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. İntraspinal tekniklerin, kanser ağrısı tedavi

stratejilerinin bir parçası olarak değerlendirilmesi ve mutlaka uzman bir ekip tarafından uygulanması gerekmektedir (14).

Analjezik ilaçlar, kanser ağrısı yönetiminin önemli bir parçasıdır ancak ağrı yönetiminde primer antitümör tedaviler, girişimsel analjezik tedaviler ile psikolojik tedaviler ve rehabilitasyon gibi girişimsel olmayan tekniklerin de yer aldığı bütüncül bir yaklaşımın benimsenmesi gerekmektedir (14). Ağrının fiziksel boyutunun yanı sıra psikososyal ve ruhsal boyutlarının da olması nedeniyle kanser ağrısı tedavisi bilişsel-davranışçı müdahalelerin de dahil olduğu bütünlük bir yaklaşımın benimsenmesi ihtiyacını doğurmaktadır (15). Klinisyenlerin kronik kanser ağrısı yönetiminde farmakolojik ve nonfarmakolojik teknikleri dengeleyen, disiplinler arası bir ekip çalışmasını gerektiren, hastanın yaşam kalitesini iyileştirmeye, ağrının ve ağrı tedavisinin uzun dönemdeki olumsuz etkilerini sınırlandırmaya ve hastanın konforunu artırmaya yönelik çok yönlü bir bakım planına odaklanması önerilmektedir (18). Tablo 2.3.'te Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO)'nin kronik ağrının rahatlatılması için önerdiği uygulamalar verilmiştir.

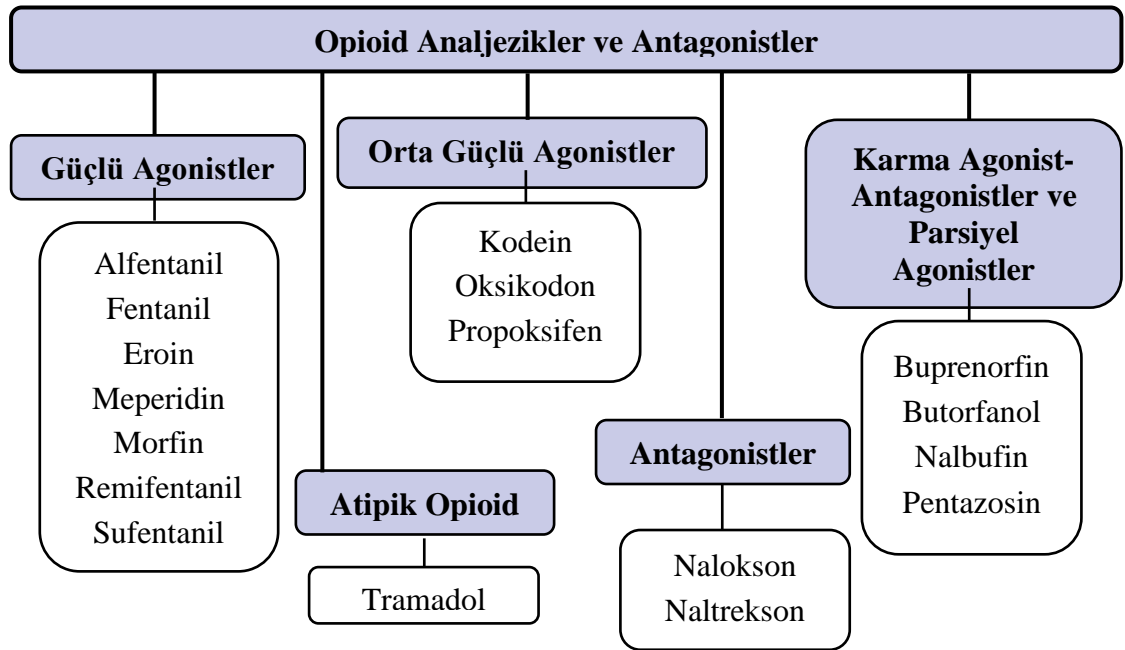
**Tablo 2.3.** ASCO'nun kronik ağrı için önerdiği nonfarmakolojik uygulamalar.

Uygulama Alanları	Olası Uygulama Örnekleri
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Fizik tedavi, ergoterapi, rekreasyon terapisi, bireysel egzersiz programları, ortotik uygulamalar, ultrason, sıcak/soğuk uygulamaları
Bütüncü Tedavi	Masaj, akupunktur, müzik
Girişimsel Tedavi	Sinir blokları, nöroaksiyel infüzyon (epidural/intratekal), vertebroplasti/kifoplasti.
Psikolojik Tedavi	Bilişsel davranışçı terapi, dikkat dağıtma, farkındalık, güdümlenmiş görsellik
Nörostimülatör Tedavi	Nörostimülatör tedaviler: Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı, omurilik stimülasyonu, periferik sinir stimülasyonu, transkranyal stimülasyon.



## 2.2. Opioid Analjezikler

*Papaver somniferum* (haşhaş) bitkisinden elde edilen opioid analjezikler; morfin, kodein ve bunların yarı sentetik türevlerini (oksikodon, hidromorfon, oksimorfon), sentetik fenilpiperidinleri (meperidin, fentanil) ve metadon gibi sentetik psödopiperidinleri kapsayan geniş bir ilaç grubudur (21). Temel olarak santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve gastrointestinal sistem gibi diğer bazı sistemlere dağılım gösteren  $\mu$ ,  $\delta$  ve  $\kappa$  olmak üzere 3 ana opioid reseptörüne bağlanarak etki göstermektedir (21, 22). Analjezik etkiden primer olarak  $\mu$  reseptörlerinin sorumlu olduğu bilinmektedir ancak diğer reseptörlerin de etkiye katkısı olmaktadır (22).  $\mu$  reseptörleri presinaptik nöron membranlarındaki voltaja bağımlı kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum girişinin azaltılması yoluyla nörotransmitter salınımını azaltmakta ve postsinaptik nöron membranlarındaki potasyum kanallarından hücre dışına potasyum çıkışının artırılması (hiperpolarizasyon) yoluyla nörotransmitterlere olan yanıtı azaltmaktadır (22, 23). Opioidlerin etkilerini ortadan kaldıran ve özellikle aşırı doz tedavisinde önem taşıyan ajanlar ise opioid antagonistleri olarak adlandırılmaktadır (22). Şekil 2.2.'de opioid analjezik ve antagonistlerin reseptör düzeyindeki etkileri temel alınarak sınıflandırılması verilmiştir.



Şekil 2.2. Opioid Analjezik ve Antagonistlerin Sınıflandırılması (22).

NSAİİ'den farklı olarak opioidlerin antipiretik ve antienflamatuvar etkileri ayrıca maksimum dozları ve tavan etkileri bulunmamaktadır (23, 24). Oral, intramusküler, intravenöz, subkütan, transdermal, rektal ve spinal yollardan uygulanabilmektedir (24).

### 2.2.1. Opioid Analjeziklerin Kullanımı ile İlgili Engeller

Kanser ağrısı ve yönetimi fiziksel, psikolojik ve daha birçok boyutta değerlendirilmesi gereken bir konudur. Kanser ağrısı yönetiminin önündeki engelleri belirlerken de hasta, hekim ve sağlık sistemi ile ilgili faktörler dikkate alınarak çok boyutlu bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Tablo 2.4.'te kanser ağrısı tedavisinde sıkça karşılaşılan ve tedavinin önünde engel teşkil ettiği düşünülen faktörler özetlenmektedir (11).

**Tablo 2.4.** Kanser ağrısı yönetimindeki engeller.

<b>Sağlık Çalışanları ile İlgili Engeller</b>
Ağrının doğru değerlendirilmemesi
Bilgi eksikliği
Opioid analjezik reçeteleme konusundaki isteksizlik
Yan etkilerden çekinme
Tolerans riski
Bağımlılık endişesi
Yasal/idari kısıtlamalar ve bu yöndeki endişeler
Opioid olmayan analjeziklerin, opioid analjeziklerle aynı etkinliğe sahip olduğu algısı
Morfinin toplumda olumsuz bir imaj yarattığı algısı
Hemşirelerin opioid uygulamalarında isteksiz olması
Öz değerlendirme ve bilgi arasındaki tutarsızlık
Uzman sağlık personeli eksikliği
<b>Hasta ile İlgili Engeller</b>
Ağrıyı bildirme konusunda isteksizlik
Opioid analjezik kullanma konusunda isteksizlik
Analjezik tedavisinde maddi boyutun hastanın bütçesini zorlaması

**Tablo 2.4. (Devam) Kanser ağrısı yönetimindeki engeller.**

Sağlık Sistemi ile İlgili Engeller
Psikososyal destek hizmetlerinin eksikliği
Ekipman veya beceri eksikliği
Çeşitli analjeziklere (özellikle opioidlere) erişim eksikliği
Ağrı yönetiminde nonfarmakolojik hizmetlere erişim zorluğu
Hizmet sağlayıcılar arasındaki koordinasyon eksikliği
Girişimsel ağrı servislerine erişimde zorluk
Ağrı ve palyatif bakımda uzman personel eksikliği
Hastanın ihtiyaçlarına cevap verecek personelin zamanının kısıtlılığı

Hastanın ağrısını bildirmemesi ve analjezik kullanımı ile ilgili endişeleri, ağrı yönetiminin etkin bir şekilde sağlanamamasına neden olan ciddi bir problemdir (25). Ağrının bildirilmesindeki isteksizlik, genellikle ağrı ve analjeziklerle ilgili yanlış düşünceler veya yanlış bilgilere dayanmaktadır (26). Opioid kullanımı hakkında endişe duyan birçok hastada karşılaşılan engeller aşağıda özetlenmektedir:

- **İlacın bağımlılık yaratacağı düşüncesi:** Bu durum genellikle psikolojik bağımlılık ile fiziksel bağımlılık ve tolerans arasındaki farkın hasta tarafından yanlış anlaşılması nedeniyle ortaya çıkmaktadır (26-28).
- **İlacın etkilerine karşı tolerans gelişmesi endişesi:** Hastalar ilacı erken kullanmaya başladıklarında ilerleyen dönemlerde ağrının kötüleşmesi durumunda analjeziklerin etkili olmayacağından endişe duymaktadır. Birçok hasta, opioid dozunun üst sınırının bulunmadığının farkında değildir ve opioid tedavisini gerçekten ihtiyaç duyana kadar ertelemeleri gerektiğine inanmaktadır (26, 28-30).
- **Yan etkiler hakkındaki endişe:** Hastalar analjeziklerin yan etkilerinin kaçınılmaz ve yönetilemez olduğuna inanmaktadır. Bazı hastalar sersemlik, bulantı, konstipasyon, zihin bulanıklığı gibi birtakım yan etkileri deneyimlemektense ağrı çekmeyi tercih edeceklerini bildirmektedir (26, 28-30).

- **Kültürel inançlar:** Bazı hastalar kanser ağrısına kaderci bir şekilde yaklaşmakta, ağrının kanserin bir parçası olduğunu ve rahatlatılması için herhangi bir şey yapılamayacağını düşünmektedir (26, 29, 31).
- **“İyi hasta” olma isteği:** Bazı hastalar “iyi hasta”ların ağrıdan şikayet etmemesi gerektiğini düşünmektedir. Sağlık çalışanlarının ağrı hakkında konuşmayı can sıkıcı buldukları düşüncesiyle, ağrılarını sağlık çalışanlarına bildirmekten çekinmektedir (26, 28, 31, 32).
- **Kanser tedavisinden uzaklaşılacağı düşüncesi:** Bazı hastalar, hekimlerinin kanseri tedavi etmekten uzaklaşacakları algısıyla ağrılarını bildirmekten kaçınmaktadır. Bu düşünce, ağrıyı tedavi etmek ve hastalığı tedavi etmek arasında bir denge olduğu fikrine dayanmaktadır (26, 31).
- **Hastalığın ilerleyişine dair endişe:** Bazı hastalar ağrının hastalığın ilerlediğine işaret ettiğini düşündükleri ve hastalıklarının ilerleme olasılığını kabul etmek konusunda isteksiz oldukları için ağrılarını bildirmekten korkmaktadır (26, 31, 32).
- **Enjeksiyon korkusu:** Bazı hastalar, yanlış bir algıyla, analjeziklerin sadece enjeksiyon yolu ile uygulandığına inanmaktadır. Enjeksiyondan korkan kişilerin bu nedenle ağrılarını bildirmediği düşünülmektedir (26, 32).

Hastanın opioid analjezikler ve ağrıya ilişkin olumsuz düşünceleri ve olası endişeleri, analjezik rejimine olan uyumlarının azalmasına neden olmaktadır (8). Uyuncun azalması yetersiz ağrı kontrolü, yaşam kalitesinin kötüleşmesi ve bunlara bağlı olarak depresyon ile ilişkili olabilmektedir. Başarılı bir ağrı yönetiminin sağlanabilmesi için ağrının ve semptomlarının doğru değerlendirilmesi, uygun farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavinin düzenlenmesi, hekimlerin, diğer sağlık çalışanlarının, hasta ve hasta yakınlarının konu hakkında eğitilmesi ve sağlık sistemi kaynaklı engellerin üstesinden gelebilecek düzenlemeler getirilmesi gerekmektedir (11).

### 2.2.2. Opioid Analjezik Tedavisine Bağlı Yan Etkiler ve Yan Etki Yönetimi

Opioid reseptörlerinin sinir sisteminin içinde ve dışında yaygın bir şekilde dağılması ve opioidlerin toksik metabolitleri nedeniyle, opioid analjezikler öfori, disfori, sedasyon, solunum depresyonu, bulantı-kusma, kabızlık, santral sinir sistemi toksisitesi (sersemlik, kognitif bozukluklar, konfüzyon, halüsinasyonlar, myoklonus, konvülsiyonlar, hiperaleji gibi), idrar retansiyonu, endokrin sistemlerin baskılanması, kardiyovasküler bozukluklar (örneğin; bradikardi, hipotansiyon), kaşıntı ve miyozis dahil olmak üzere geniş bir yan etki profiline sahiptir. Yan etkiler doza bağlı olarak bireyler arası değişkenlik göstermektedir; ancak bu durum çoğu hastada etkili bir opioid tedavisi açısından klinik terapötik aralığı önemli ölçüde daraltmaktadır (14, 15, 21, 33). Bu nedenle olası yan etkilerin değerlendirilmesi, mümkünse profilaksinin uygulanması, buna rağmen gözlenmesi durumunda gereken tedavinin sağlanması, ağrı yönetiminin bir parçası olarak görülmelidir (14, 15, 34).

Kanser ağrısı olan bir hastanın şikayetçi olduğu yan etkilerin opioid tedavisinin yanı sıra kanserin kendisinden ya da kemoterapi gibi diğer tedavilerden de kaynaklanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (35).

Yan etkiler sıklıkla tedavinin başlangıç aşamasında gözlenirken zaman içinde konstipasyon dışındaki birçok yan etkiye tolerans gelişmektedir. Bazı yan etkiler ise uzun süreli opioid tedavisinin bir sonucu olarak zamanla ortaya çıkabilmektedir (35). Uzun dönem opioid analjezik tedavisi ile ilişkili yan etkiler Tablo 2.5.'te verilmiştir (18).

**Tablo 2.5.** Uzun dönem opioid tedavisi ile ilişkili yan etkiler.

<b>Persistan Yan Etkiler</b>
Kabızlık Zihin bulanıklığı Üst gastrointestinal sistem semptomları (bulantı, reflü, şişkinlik)
<b>Endokrinopati (Hipogonadizm/hiperprolaktinemi)</b>
Yorgunluk İnfertilite Osteoporoz/osteopeni Libido azalması Menstrüel siklus düzensizlikleri

**Tablo 2.5. (Devam)** Uzun dönem opioid tedavisi ile ilişkili yan etkiler.

<b>Nörotoksisite</b>
Miyoklonus
Mental değişiklikler (duygudurum değişiklikleri, hafıza sorunları, yaşlılarda düşme riskinde artış)
Opioid kaynaklı hiperaljezi riski
<b>Uykuda Solunum Bozukluğu</b>
Uyku apnesi sendromları

Tedavi dozlarının daha yüksek olduğu ya da doz titrasyonunun hızlı yapıldığı hastalarda yan etki insidansı artmakta ve daha ciddi yan etkilerle karşılaşılabilir. Yan etkiler tedaviyi sürdürmeyi engelleyecek boyutta değilse, hastaya yan etkileri tolere etmesi için birkaç gün süre tanınarak sonrasında tekrar değerlendirilme yapılması gerekmektedir (34).

Yan etki yönetiminde sıklıkla dozun azaltılması, yan etkilere yönelik tedavi uygulanması, farklı bir uygulama yolunun seçilmesi ve opioid rotasyonu yapılması gibi temel yaklaşımlara başvurulmaktadır. Tedavi süresince gelişebilecek yan etkilerin kontrol edilebilir olduğu konusunda hastanın bilgilendirilmesinin tedavinin başarısına katkı sağlayacağı düşünülmektedir (34).

Opioid analjeziklerin dozlarının azaltılması yan etkilerin insidansını ve şiddetini önemli ölçüde azaltabilmektedir. Opioidlerin analjezik dozlarında azalmaya gidilmesi durumunda ağrı tedavisinin etkili bir şekilde sürdürülebilmesi için adjuvan analjezikler eklenmesi, sinir blokları ve radyoterapi gibi ağrıda rahatlama sağlayabilecek tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi gerekebilmektedir (14, 34).

### ***Konstipasyon***

Opioid kaynaklı konstipasyon prevalansı en yüksek olan ve zamanla tolerans gelişmeyen, opioidlerin santral sinir sistemi ve bağırsaktaki opioid reseptörleri üzerine olan etkileri sonucu meydana gelen öngörülebilir bir yan etkidir (15, 33, 35). Görülme sıklığı tedavi için seçilen opioid analjeziğe, kullanım süresine, doza ve doz rejimine göre farklılık gösterebilmektedir (33). Tramadol kullanan hastalarda konstipasyon

gelişim oranının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Morfinde bu oran %40-95, transdermal fentanilde %19-33, hidromorfonda %17 olarak belirtilmiştir (35).

Kılavuzlar opioid kaynaklı kabızlığın yönetimi veya profilaksisi için rutin olarak laksatiflerin reçete edilmesini önermektedir (13, 15). Belirli bir farmakolojik grupta yer alan laksatifin diğerlerinden daha üstün olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır; ancak farklı etki mekanizmalarına sahip laksatif kombinasyonunun dirençli kabızlıkta daha etkili olduğu belirtilmiştir. Laksatiflerin etkili olmadığı durumlarda subkütan metilnaltrekson tedavisinin değerlendirilmesi önerilmekte ancak subkütan metilnaltrekson ülkemizde bulunmamaktadır (13).

Opioid tedavisine başlarken konstipasyon profilaksisi yapılarak konstipasyon gelişim riski en aza indirilmektedir. Profilaksi amacıyla yeterli sıvı alımına ek olarak magnezyum tuzları, bisakodil gibi laksatifler veya polietilen glikol kullanılması önerilmektedir. Diyetle yeterli miktarda lif alınması tavsiye edilirken, psyllium gibi lif takviyelerinin etkisiz olduğu ve kabızlığı kötüleştirebileceği belirtilmiştir (15, 34). Hafif egzersizler gastrointestinal motiliteyi artırabileceği için fiziksel kısıtlılığı olmayan hastalar için önerilmektedir (33).

Opioid kullanımına bağlı konstipasyon geliştiği durumlarda öncelikle konstipasyonun nedeni ve şiddetinin değerlendirilmesi, konstipasyona neden olabilecek diğer ilaç tedavilerinin varlığının sorgulanması, bağırsak tıkanıklığının ve hiperkalseminin dışlanması gerekmektedir. Laksatif dozunun düzenli olarak titre edilmesine rağmen konstipasyon devam ediyorsa, stimülan laksatiflerin veya osmotik laksatiflerin (sorbitol, laktuloz, polietilen glikol gibi) tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Sodyum fosfat, salin veya su ile enema yapılması faydalı olabilmektedir ancak elektrolit dengesizliklerine sebep olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (15, 33, 35). Laksatif tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda ikinci basamak tedavisi olarak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (*U.S. Food and Drug Administration*, FDA) ve Avrupa İlaç Kurumu (*European Medicines Agency*, EMA) tarafından opioid kaynaklı konstipasyonun tedavisi için onaylanmış opioid antagonistleri (oral veya subkütan metilnaltrekson, oral naloksekol) veya lubiproston ve linaklotid kullanılabilir; ancak bu ajanlar ülkemizde bulunmamaktadır (15).

### ***Bulantı-Kusma***

Opioid kaynaklı mide bulantısı ve kusma kanser hastalarının yaklaşık %40'ında gözlenen, hastaların genellikle günler ya da haftalar içinde tolerans geliştirdiği yaygın bir yan etkidir. Hastada bulantı-kusma şikayeti opioid analjezikler dışında kemoterapi, radyoterapi, konstipasyon, santral sinir sistemi patolojisi, hiperkalsemi ve diğer ilaçlar gibi farklı nedenlerle de gelişebilmektedir (13, 15).

Kılavuzlar her hasta için bulantı-kusma profilaksisinin gerekli olmadığını belirtmekte ancak öncesinde opioid kaynaklı bulantı-kusma öyküsü olan hastalara profilaktik antiemetik tedavisi başlanması önerilmektedir. Tedavide proklorperazin, tietilperazin gibi ilaçların ya da metoklopramid, haloperidol gibi dopamin reseptör antagonistlerinin tercih edilebileceği belirtilmektedir. Opioidlerin özellikle benzodiazepinler gibi sedatif etkili diğer ilaçlar ile eş zamanlı kullanımında çok dikkatli olunması gerekmektedir. FDA, bu kombinasyonun solunum güçlüğü ve ölüme varabilen olası ciddi etkileri hakkında bir siyah kutu uyarısı yayınlamıştır (13, 15).

Antiemetiklerin lüzum halinde kullanımına rağmen bulantı-kusma şikayeti devam ediyorsa, 1 hafta boyunca düzenli kullanım ve sonrasında gerektiği zaman dozun ayarlanması ve dozlama sıklığının düzenlenmesi önerilir. Bu uygulamalara rağmen şikayetlerin devam etmesi durumunda antiemetik ajanın değiştirilmesi veya sinerjistik etki oluşturacak başka bir ajanın tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Daha az santral sinir sistemi yan etkisine sahip granisetron ve ondansetron gibi serotonin reseptör antagonistlerinin tedaviye eklenmesi faydalı olabilir. Skopolamin, dronabinol, olanzapin (özellikle bağırsak tıkanıklığı olan hastalarda) ve kortikosteroidler bahsedilen tedavi seçeneklerine alternatif olarak değerlendirilebilir. Bulantının 1 haftadan daha uzun sürmesi halinde, altta yatan sebeplerin tekrar değerlendirilmesi ve gerekirse opioid rotasyonu düşünülmelidir (15, 35).

### ***Santral Sinir Sistemi Semptomları***

Opioid tedavisi ile ilişkili olarak sedasyon, sersemlik ve uyuşukluk, bilişsel ve psikomotor bozukluklar, halüsinasyonlar, miyoklonus ve hiperaljezi gibi santral sinir sistemi semptomları gözlenebilmektedir. Bu semptomlar genellikle yüksek doz, hızlı



titrasyon ya da santral sinir sistemini deprese eden diğer ilaçlarla birlikte kullanımı sonucu ortaya çıkmaktadır. Birçok çalışmada opioid kaynaklı gelişen ve bir haftadan uzun süren sedasyonun iyileştirilmesi için metilfenidat, dekstroamfetamin, modafinil veya kafein gibi psikostimülanların kullanılabilceği belirtilmiş, ancak oluşabilecek anksiyete, halüsinasyon, terleme gibi yan etkilerin izlenmesine ve uykusuzluk gelişmemesi için dozlamanın sabah saatlerinde yapılmasına dikkat edilmesi önerilmiştir (13, 15, 35).

Opioid tedavisi kaynaklı nörotoksik etkiler (deliryum, halüsinasyon, miyoklonus ve hiperaljezi) sık karşılaşılmayan yan etkilerdir ancak tedavi boyunca hastada kognitif ve psikomotor fonksiyonların mutlaka izlenmesi gerekmektedir (13, 15). Nörotoksik yan etkilerin geliştiği hastalarda, doz azaltılmasının veya opioid rotasyonuna başvurulmasının çoğunlukla faydalı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (13). Eğer deliryum gelişmiş ise, haloperidol, olanzapin veya risperidon gibi nöroleptik ilaçlar ile tedavi yararlı olabilmektedir (15).

Sedasyonu takiben gelişebilecek solunum depresyonu hekimleri ve hastaları endişelendiren bir diğer yan etkidir. Bir opioid antagonisti olan nalokson, opioidlerle ilişkili santral sinir sistemi semptomları ve solunum depresyonunun tedavisi için faydalı bir seçenek olarak görülmektedir ancak opioid toleransı olan hastalarda bulantı, kusma, terleme, titreme, baş dönmesi, taşikardi, kan basıncında artış ve nöbet gibi semptomlar ile seyreden kesilme sendromuna ve ayrıca pulmoner ödem, aritmiler ve kardiyak arest gibi ciddi durumlara neden olmamak için dikkatli uygulanması gerekmektedir. Bazı çalışmalarda uzun dönem opioid analjezik tedavisiyle birlikte nalokson reçete edilen hastalarda opioid yan etkileri kaynaklı acil servis başvurularının, tek başına opioid kullanan hastalara kıyasla daha düşük olduğu belirtilmektedir (15, 35).

### ***Kaşıntı***

Opioid analjezik tedavisi alan hastaların yaklaşık %10-50'sinde kaşıntı çoğunlukla tedavinin erken döneminde gözlenmektedir. Eğer kaşıntı gelişirse, neden olabilecek diğer etmenler dışlanmalıdır. Kaşıntıya döküntüler eşlik ediyorsa hastanın opioid alerjisi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Eğer şikayetler devam

ederse opioid rotasyonu düşünölmelidir. Nalokson gibi opioid antagonisti veya nalbufin gibi parsiyel agonist-antagonist ilaçlar diğer yan etkilerin azaltılmasında olduğu gibi kaşıntı tedavisinde de kullanılmaktadır. Ondansetron gibi bir serotonin antagonisti, setirizin, difenhidramin, hidrosizin ve prometazin gibi antihistaminikler faydalı olabilir (15, 35).

### **2.2.3. Tolerans, Bağımlılık ve Opiofobi Kavramları**

“Tolerans” ve “bağımlılık” kavramlarının yanlış anlaşılması veya birbiriyle karıştırılması; opioid analjeziklere ilişkin yanlış veya eksik bilgi, düşünce, söylentilerin hastalar, hasta yakınları ve sağlık çalışanlarında oluşturduğu “opiofobi” durumu opioid analjezik tedavisinde karşılaşılan engellerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır.

Tolerans, kronik kullanıma bağlı olarak gelişen reseptör yoğunluğundaki değişiklikler nedeniyle analjezik etkinin azalması ve aynı etkiyi görebilmek için daha fazla doza gereksinim duyulması durumudur. Tolerans gelişme hızı doza, kullanım yoluna, kullanım sıklığına bağlıdır. Tolerans derecesi bireyler arası değişkenlik gösterebilir. Tolerans gelişimini önlemek için opioidlerin adjuvan analjeziklerle kombinasyonu ve opioid rotasyonu, kısa vadede analjezi ve yan etkiler arasındaki dengenin kurulmasına yardımcı olabilir ancak uzun vadede hastalar tekrar değerlendirilmelidir (21, 34).

Fiziksel bağımlılık, ilacın aniden kesilmesi, dozun hızlı bir şekilde azaltılması, antagonist bir madde kullanımı gibi nedenlerle kan düzeylerinde hızlı bir düşüş yaşanması sonucunda gerçekleşen fiziksel çekilme (yoksunluk) semptomları ile karakterize bir sendromudur. Özellikle kronik bir tedaviyi sonlandırırken gerçekleşebilecek olası bir yoksunluk sendromunu önlemenin yolu, dozun yavaş yavaş azaltılması ile ilacın bırakılmasıdır (21, 35).

Tolerans ve fiziksel bağımlılık fizyolojik etkilerdir. Uzun süreli opioid tedavisi alan hastaların çoğu ilaca fiziksel bağımlılık ve tolerans yaşamaktadır. Kronik ağrısı olan bazı hastalar, analjezik dozlarının yetersiz gelmesinin bir sonucu olarak ağrılarını hafifletmek amacıyla reçeteli ilaçlarını aşırı tüketmektedir. “Sahte/yalancı bağımlılık”

olarak bilinen gereğinden fazla analjezik kullanımıyla karakterize bu davranış, uygun analjezik tedavi ile hastanın ağrısında yeterince rahatlama sağlandığında ortadan kalkan bir durumdur. Sıklıkla psikolojik bağımlılıkla karıştırılması sebebiyle hastaların opioid analjeziklere ilişkin tutumlarını etkilemektedir. (21, 34, 35).

Psikolojik bağımlılık ise kişinin ilacı kendisine fiziksel, sosyal veya psikolojik açıdan zarar verecek şekilde dürtüsel olarak aşırı ve uygunsuz kullanımı, davranışsal kontrol bozukluğu, ilaca duyulan yoksunluk hissi ve duygusal fonksiyon bozukluğu ile karakterize nörobiyolojik zeminli bir sendrom tanımlanmaktadır (21). Psikolojik bağımlılık yaşayan hastalar genellikle ilacı almadıkları zaman ilaç kullanımına bağlı olarak deneyimledikleri hoşça giden etkilere karşı özlem duymaktadır (21, 35). Yetersiz analjezik tedavi sonucu hastayı sürekli ilaç “talep etmek” durumunda bırakmak, psikolojik olarak “talep etme” duygusunu pekiştirebileceği için bağımlılığın gelişmesinde rol oynayan en önemli etmenlerden biri olarak görülmektedir (35).

Opiofobi, opioid analjeziklere ilişkin riskler ile ilgili abartılı endişenin, opioid analjeziklerin uygun şekilde kullanımını engellediği bir olgudur (36). Kanser ağrısı olan hastalarda opioid analjeziklerin hatalı veya yetersiz kullanımının en önemli nedeni hasta ve hasta yakınlarında, hekimler ve diğer sağlık çalışanlarında gözlenen opiofobidir. Hastalardaki opiofobinin en yaygın sebepleri bağımlılık korkusu, sağlık durumunun daha kötüye gittiği ve ölümün yaklaştığı düşüncesi, yan etkilerden çekinme gibi etmenler iken, hekimler de potansiyel yan etkiler, bağımlılık ve suistimal riski nedeniyle reçetelemekten çekinmektedir (35-37). Oysaki tıbbi nedenlerle opioid analjezik tedavisi alan kronik ağrılı hastalarda psikolojik bağımlılık riski %0,1'den azdır (35).

İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*)'nün opioid analjezik reçetelenmesine dair en son rehberlerine göre, hekimler opioid analjezik tedavisine başlamayı düşündükleri hastalarına tedavinin temel ilkelerini açıklamalı, hastalarının endişeleri ve önyargılarını sorgulamalı, endişe ve önyargıların olası nedenlerini belirlemeli ve doğru bilgilendirme sağlayarak endişelerin azaltılmasını, yanlış anlaşılımların giderilmesini sağlamalıdır (36).

Opiofobi ile baş etmek hastalar, hasta yakınları, hekimler ve diğer sağlık çalışanlarının konu hakkında eğitilmesi ile mümkündür. Literatürde hastalara veya sağlık çalışanlarına yönelik eğitim bilgilendirme çalışmalarına rastlanmaktadır. Daha iyi bir ağrı yönetimi için tolerans ve çekilme sendromu, bağımlılık veya suistimal ile karıştırılmamalı; opiofobi konusunda hekimler, diğer sağlık çalışanları ve hastalara bilinçlendirme çalışmaları yapılmalı, kronik ağrının fizyolojik ve psikolojik yükü ve sonuçları düşünülerek hastalara yeterli ve uygun analjezik tedavi sağlanmalıdır.

### **2.3. Opioid Analjeziklere İlişkin Düşünce, Endişe ve Tutumların Değerlendirilmesi**

Literatürde etkin ve güvenli tedavinin sürdürülmesinde engel olabilecek, hastalığa veya tedaviye yönelik olarak hastaların düşünce, tutum ve endişelerini değerlendiren Bariyerler Anketi (*Barriers Questionnaire*, BQ), Ağrı ve Opioid Analjeziklere İlişkin İnanış Ölçeği - Kanser Hastaları (*Pain Opioid Analgesic Beliefs Scale-Cancer Patients*, POABS-CA) ve İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi (*Beliefs about Medicines Questionnaire*, BMQ) gibi anketlerin kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır (38-41).

Hastaların tedaviye uyuncunun değerlendirilmesinde literatürde birçok çalışmada kullanılan İlaç Uyuncu Anketi (*Medication Adherence Questionnaire*, MAQ), İlaç Uyuncu Ölçeği (*Medication Adherence Report Scale*, MARS) ve Morisky İlaç Uyuncu Ölçeği (*Morisky Medication Adherence Scale*, MMAS) gibi ölçekler yer almaktadır (42).

Bu çalışmada tedaviye yönelik olarak hastaların düşünce, tutum ve endişelerinin değerlendirilmesi için BMQ'nun Türkçe validasyonu; tedaviye uyuncunun değerlendirilmesinde için ise Türkçe Modifiye Morisky Ölçeği kullanılmıştır.

#### **2.3.1. İlaçlar Hakkında İnançlar Anketi (BMQ)**

Horne ve arkadaşları tarafından geliştirilen BMQ, hastaların tedavide kullandıkları ilaçları ile ilgili düşünce ve endişelerini değerlendirmeyi amaçlayan, BMQ-Spesifik (10 madde) ve BMQ-Genel (8 madde) olmak üzere iki temel bölümden oluşan bir ankettir. Spesifik ve Genel bölümleri, birlikte veya ayrı olarak

kullanılabilmektedir. Sorular “kesinlikle katılmıyorum” seçeneğinden “kesinlikle katılıyorum” seçeneğine olmak üzere 5 dereceli bir Likert cevaplama sistemine sahiptir. BMQ-Genel bölümünde, hastaların genel olarak ilaç tedavisine yaklaşımları, ilaçların zararlı maddeler olup olmadığına dair inanışları ve ilaçların hekimler tarafından nasıl uygulandığına dair düşünceleri değerlendirilmektedir. BMQ-Spesifik bölümünde ise belirli bir hastalık için reçete edilen belirli grup ilaçlar hakkındaki tutum ve inanışlara odaklanılmaktadır (39). Bu nedenle hastalara kanser ağrısı için reçetelenen opioid analjeziklerin konu alındığı bu çalışmada BMQ’nun Spesifik bölümü kullanılmıştır.

BMQ-Spesifik kendi içinde ‘*Necessity* (N-gereklilik)’ ve ‘*Concerns* (C-endişeler)’ olmak üzere iki alt bölüme ayrılmaktadır. Her bir bölüm için toplam puan 5-25 arasında değişmektedir. Yüksek puanlar, her alt bölümde ilgili kavramlara ilişkin daha güçlü inanışları göstermektedir (39, 43). Bu çalışmada eğitim sonrası puan ile eğitim öncesi puan arasındaki fark ( $\Delta$ BMQ-T) hesaplanarak, eğitimin opioid analjeziklere ilişkin inanışların değişimi üzerine etkisi ve uyuncun iyileştirilmesine katkısı değerlendirilmiştir.

Orijinal çalışmada özellikle astım hastaları, kardiyak problemleri olan hastalar, hemodiyaliz alan hastalar ve onkoloji hastaları gibi kronik hastalıkları olan gruplarla çalışılmış, tedavinin gerekliliğine olan inançları daha yüksek ve endişeleri daha az olan hastalarda tedaviye uyuncun daha iyi olduğu gösterilmiştir (39).

BMQ’nun Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması (BMQ-T) Çınar ve arkadaşları tarafından 2016 yılında Behçet hastaları üzerinde yapılmış ve Behçet hastalarının ilaçlar hakkındaki inanışlarını değerlendirmede kullanılabilecek geçerli ve güvenilir bir anket olarak değerlendirilmiştir (44).

### **2.3.2. Morisky İlaç Uyunc Ölçeği (MMAS)**

1980’lerin ortalarında Morisky ve arkadaşları tarafından geliştirilen 4 soruluk bir anket olan MMAS, birçok kronik hastalık için geçerlilik çalışmaları yapılmış, kronik hastalıklarda uzun süreli ilaç tedavisine olan uyuncun değerlendirilmesinde kullanılması önerilen bir ankettir (45).

Orijinal versiyonuna 2 yeni soru eklenerek oluşturulan Modifiye Morisky Ölçeği'nin Türkçe validasyonu, 1999 yılında Vural ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.

Türkçe Modifiye Morisky Ölçeği, 'Evet/Hayır' olarak cevaplanan 6 adet sorudan oluşmaktadır. Değerlendirmede, 2 ve 5. sorularda 'Evet' cevabı 1 puan, 'Hayır' cevabı 0 puan; diğer sorularda 'Evet' cevabı 0 puan, 'Hayır' cevabı 1 puan olarak hesaplanmaktadır. 1, 2 ve 6. sorulardan hastanın aldığı toplam puan 0 veya 1 ise tedavide ilaç kullanımına yönelik düşük motivasyon düzeyini, >1 ise yüksek motivasyon düzeyini göstermektedir. 3,4 ve 5. sorulardan aldığı toplam puan 0 veya 1 ise düşük bilgi düzeyini, >1 ise yüksek bilgi düzeyini göstermektedir (45).

#### **2.4. Klinik Eczacılık ve Kanser Ağrısı Yönetiminde Klinik Eczacının Rolü**

Avrupa Klinik Eczacılık Derneği (*European Society of Clinical Pharmacy, ESCP*)'nin tanımına göre klinik eczacılık, klinik eczacıların tıbbi ürün ve cihazların akılcı ve doğru kullanımını ön plana çıkarmak ve geliştirmek için sağladığı hizmet ve yürüttüğü faaliyetleri tanımlayan bir sağlık uzmanlığıdır. "Klinik" kelimesi hastaların sağlığına yönelik faaliyetler gerçekleştirilmesiyle ilişkili olup, ilgili faaliyetlerin yalnızca kliniklerde gerçekleştirileceği anlamına gelmemektedir. Klinik eczacılık ilaçların reçetelendiği ve kullanıldığı hastane, serbest eczane, bakımevi, evde bakım koşulları ve klinikler gibi sağlık hizmeti sunulan alanlarda klinik eczacıların verdikleri hizmetlerin tamamını kapsamaktadır (46).

Amerikan Klinik Eczacılık Derneği (*American College of Clinical Pharmacy, ACCP*)'nin tanımına göre klinik eczacılık, eczacının terapötik bilgi, deneyim ve muhakemeyi harmanlayarak hastaların ilaç tedavisini en uygun şekilde düzenleyip sağlığın korunması ve iyileşmesi ile hastalıkların önlenmesine yönelik farmasötik bakım hizmetlerini sağladığı bir sağlık disiplini (47).

Klinik eczacılar ilaçların güvenli, uygun ve maliyet-etkin bir şekilde kullanılması konusunda bilimsel olarak geçerli bilgi kaynakları ve sağlık bakımı sistemi içerisinde ilaçların terapötik kullanımı konusunda uzman kişilerdir. İlaç tedavileri konusunda

hastalara ve diğerk sağlık çalışanlarına değerlendirme ve onerilerde bulunmak klinik eczacıların rutin görevleri arasındadır (47).

Literatürde kanser ağrısı yönetimindeki engeller ve ağrı yönetiminin iyileştirilmesi, opioid analjeziklere ilişkin sorunlara yönelik çözümler ve opioid analjeziklerin doğru kullanımı amacıyla eczacının dahil olduğu farklı strateji örneklerini içeren birçok çalışma yer almaktadır. Bu çalışmaların sonuçlarında kanser ağrısı yönetiminin çalışılması zor ancak aynı zamanda öncelik verilmesi gereken bir alan olduğu, başarılı bir ağrı yönetimi için palyatif bakım sağlayan multidisipliner sağlık ekibine bir eczacının dahil olmasının çıktılara olan katkısı vurgulanmaktadır (48-53).

Chen ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği prospektif, çok merkezli kohort çalışmada, opioid analjezik kullanan hastalar için klinik eczacıların liderliğinde oluşturulan multidisipliner rehber ekiplerde klinik eczacılar, hekimlerin ve hastaların opioid analjezikler hakkında eğitimi, hastaların ağrı takibi, opioid analjeziklerin kullanımının değerlendirilmesi, reçeteleme sırasında ilaç seçimi, doz titrasyonu gibi konularda hekimler ile birlikte çalışmıştır. Altı ay sonunda, müdahale grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük ağrı skorları, daha yüksek yaşam kalitesi skorları, daha yüksek hasta memnuniyeti, daha standart doz titrasyonu ve daha düşük gastrointestinal (mide bulantısı, kusma ve kabızlık gibi) yan etki düzeyleri saptanmıştır. Müdahale grubunda herhangi bir bağımlılık vakası gözlenmemiştir (48). Klinik eczacının hastaları düzenli olarak takip etmesi ve opioid dozlarının kontrollü bir şekilde ayarlanmasının tedavi etkinliğini artıran temel etmenler olduğu ortaya konulmuş, klinik eczacıların kanser ağrısı tedavisinin standardizasyonunu ve etkinliğini önemli lde iyileştirdiği doğrulanmıştır (48, 52).

Ma ve arkadaşlarının palyatif bakım uygulamalarında eczacı müdahalelerini değerlendirdikleri tek merkezli retrospektif çalışmada, eczacının hastaları 4 görüşme boyunca takip ettiği, ağrının en yaygın sebebinin yetersiz analjezi olduğunu ve hastaların bulantı, kusma, kabızlık gibi yan etkilerden şikayetçi olduklarını tespit ettiği; buna yönelik analjezik dozunda değişiklik yapılması, ilacın değiştirilmesi, yan etkilere yönelik ilaç tedavisine başlanması gibi birtakım müdahaleler yaptığı gözlenmiştir. Takip süresince hastaların ağrı skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma

saptanmıştır. Çalışmada eczacının hasta takibi ve müdahalelerinin ağrı yönetimini iyileştirdiği görülmüştür (50).

Wang ve arkadaşları tarafından yürütülen prospektif çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada, kanser ağrısı olan hastalara klinik eczacı liderliğinde verilen opioid analjeziklere ilişkin eğitimin etkisi değerlendirilmiştir. Dört hafta sonunda müdahale grubunun ağrı ve analjezik bilgi puanlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve müdahale grubundaki hastaların ağrı skorlarının ve ağrının günlük aktivitelere olan etkisinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Klinik eczacı tarafından verilen eğitimin hastaların opioid analjezik tedavisine yönelik tutumlarının değiştirilmesi, uyuncun artırılması ve daha iyi bir ağrı yönetimi sağlanması üzerine etkili olduğu gözlenmiştir (53).

Gagnon ve arkadaşlarının radyoterapi polikliniğine klinik eczacının entegre olmasının kanser hastalarında palyatif bakıma olan katkısını değerlendirdikleri çalışmada klinik eczacı hastaları ağrı, hastalık ve ilaç tedavisi öyküleri açısından değerlendirmiş, ilaç tedavisi ile ilgili düzenlemeler (doz, yan etki, etkileşim, toksisite gibi) yapmış, hastalara hem yüz yüze hem de telefonla takip ve danışmanlık hizmeti sunmuştur. Birinci ve dördüncü haftalardaki takip verilerine göre ağrı skorları, halsizlik, bulantı, kusma gibi yan etkiler, anksiyete, depresyon gibi psikolojik semptomlarda başlangıç verilerine göre önemli bir iyileşme sağlanmıştır (49).

Ağrı kontrolünü sağlamak adına opioid analjeziklerin yeterli ve doğru kullanılmaması sorununun yanı sıra son yıllarda özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde büyük bir krize yol açan ve "opioid krizi" adı verilen reçeteli opioidlere bağımlı ve aşırı dozdan hayatını kaybeden hasta sayısındaki ciddi artış durumu, opioid analjeziklerle ilişkili endişe verici ve üzerine düşülmesi gereken bir konu olarak literatürde yer bulmaktadır. Literatürdeki genel görüşe göre eczacılar opioidlerin uygun kullanılması için geliştirilen stratejilerin bir parçası olarak benimsenirken, aynı zamanda opioid krizinde çözüm sürecinin bir parçası olmalıdır.

Strand ve arkadaşlarının Amerika'da opioid analjezik kullanan hastalarda opioid suistimalini önlemek için eczanelerde uygulanmak üzere bir değerlendirme sistemi tasarlamak ve etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, 11 eczacı



eczaneye opioid analjezik reçetesiyle başvuran hastaları opioid suistimali açısından bu değerlendirme sistemi ile incelemiştir. Opioidlerin amacı dışında kullanılmalarının yanı sıra kazara aşırı doz alma riski, opioid reçetesi ile o eczaneye ilk kez başvuruyor olması, süresi dolmadan reçete yenileme isteği, özellikle belirli bir ticari müstahzarı tercih etmesi, nakit ödemek istemesi gibi etmenler de dikkate alınmıştır. Ayrıca eczacılar bağımlılık şüphesi veya endişesi olan hastalarına opioid bağımlılığına yönelik riskler konusunda danışmanlık sağlamıştır. Çalışmanın sonucunda hastaların %26'sının suistimal riski, %30'unun ise doz aşımı riski olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile çeşitli değerlendirme sistemleri kullanılarak opioid suistimaline yönelik risk taramasının eczane düzeyinde gerçekleştirilmesinin faydası ve uygulanabilirliği gösterilmiştir (51).

Kanser ağrısının multidisipliner bir yaklaşım gerektiren kompleks bir sendrom olması, özellikle kanser ağrısının temel analjeziği olan opioidlere ilişkin ön yargılar nedeniyle ağrılı hastalarda yeterli analjezi sağlanamaması, opioidlerin yetersiz kullanımları kadar yanlış kullanımlarının da ciddi riskler taşıması gibi nedenlerle diğer tüm sağlık personelleri gibi klinik eczacılara da bu konuda büyük bir sorumluluk düşmektedir. Klinik eczacıların analjezik tedavide hasta takibi, analjezik seçimi, yan etki yönetimi, ilaç etkileşimleri gibi alanlarda hekimlere önerilerde bulunması, özellikle opioid analjeziklere karşı önyargı ve endişelerin azaltılmasına ve yeterli analjezinin sağlanmasında opioid analjeziklerin önemine yönelik hasta, hasta yakını ve diğer sağlık personellerinin eğitimi gibi nitelikli oldukları birçok konuda rol üstlenerek kanser ağrısı yönetimine dahil edilmesinin ağrı yönetiminin iyileşmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Ağrı Ünitesi'nde Eylül 2018 - Mayıs 2019 tarihleri arasında yürütülmüş, prospektif ve kesitsel bir çalışmadır.

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Ağrı Ünitesi, hekim ve hemşireler tarafından hafta içi her gün saat 08.30 - 12.30 arası yatan hasta ve 13.30 - 17.30 arası ise poliklinik hizmeti sağlamaktadır. Verilen bu hizmet içerisinde rutin uygulamalarda bir klinik eczacı yer almamaktadır. Ağrı tedavisinde hastanede sıklıkla reçetelenen opioidler; tramadol, kodein, oksikodon, morfin ve fentanildir. Hastaya kullandığı ya da yeni reçete edilen ilaçlar hakkında, ilacın nasıl kullanılacağına yönelik genel bir bilgi Ağrı Ünitesi hemşiresi tarafından verilmektedir.

Bu çalışma süresince yatan hasta servisi veya poliklinikte takibi yapılan;

- 18 yaş ve üzeri,
- kanser tanısı almış,
- en az 1 adet opioid analjezik kullanıyor olan,
- iletişim kurabilen ve iletişimi güçleştirecek herhangi bir mental problemi olmayan,
- çalışmaya katılmak için yazılı onam veren,
- çalışmaya katılımı tedavisini sürdüren hekim tarafından uygun görülen,

hastalar dahil edilmiştir. Dahil etme kriterlerini karşılamayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilecek hastaların ağrı tedavisinin planlanması ve takibi, algoloji uzmanı hekim tarafından yapılmıştır. Klinik eczacı, çalışma hakkında bilgilendirme yaptıktan sonra yazılı onam (Bkz. **EK-3**) vererek çalışmaya dahil olmayı kabul eden hastalarla ilgili verileri hekimin hastaların genel durumunu değerlendirmesi esnasında, Eczacı Veri Toplama Formu'na (Bkz. **EK-4**) kaydetmiştir. Hastaya ait eksik kalan bilgiler klinik eczacı tarafından, gerektiğinde hastalar ile yüz yüze görüşülerek veya Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri otomasyon sistemi olan Nucleus® yazılımı, hasta dosyaları, hekim veya hemşirelerin hastaları değerlendirmeleri esnasında doldurdukları değerlendirme formlarından alınmıştır.

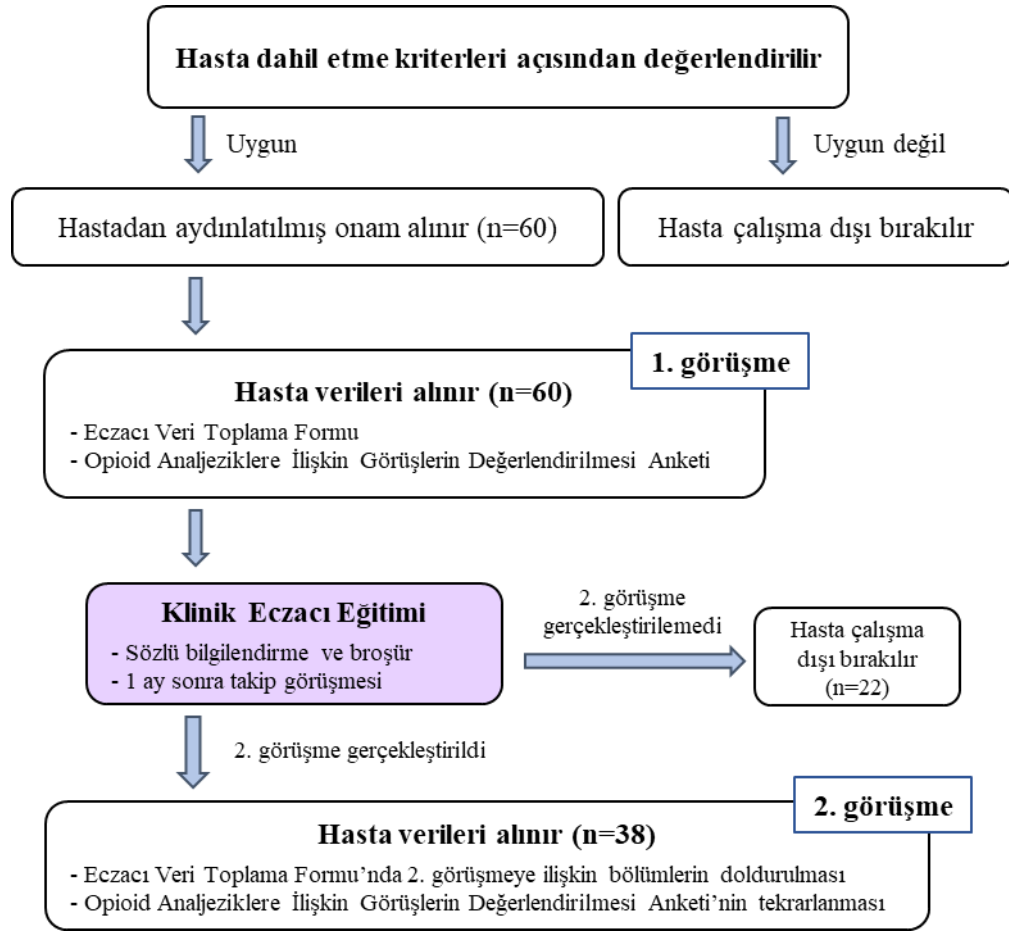
Çalışma kapsamında opioid analjezikler ile ilgili ilaç bilgilendirme broşürü (Bkz. **EK-6**) klinik eczacı ve hekim işbirliği ile Uptodate<sup>®</sup>, Micromedex<sup>®</sup>, Medscape<sup>®</sup> gibi bilimsel, güncel ve online veri tabanları ile konu ile ilgili güncel literatür kullanılarak hazırlanmıştır.

Opioid analjezikler ile ilgili bilgilendirme broşüründe aşağıdaki konular yer almaktadır:

- Opioid analjezikler nedir, ne için ve nasıl kullanılır?
- Opioid analjezik kullanırken dikkat edilmesi gereken önemli hususlar nelerdir?
- Opioid analjezik kullanırken karşılaşılabilecek yan etkiler nelerdir?
- Opioid analjezikler hakkında doğru bilinen yanlışlar nelerdir?
- Opioid analjezik kullanırken yan etkilerin gözlenmesi durumunda ne yapılmalıdır?

Hekimin hasta değerlendirmesini ve hasta ile görüşmesini takiben hastalara Opioid Analjeziklere İlişkin Görüşlerin Değerlendirilmesi Anketi (BMQ-T Spesifik bölümü soruları ve Türkçe Modifiye Morisky Ölçeği soruları) (Bkz. **EK-5**) uygulanmış ve opioid analjeziklerle ilgili bilgilendirme broşürü çerçevesinde eğitim verilerek hastaların bir sonraki muayenelerinde eğitim sonrası takipleri planlanmıştır. Klinik eczacı tarafından verilen eğitim sonrasında; opioid analjezikler ile ilgili ilaç bilgilendirme broşürü ve Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi bünyesinde mevcut olan “Kanser Ağrısına İlişkin Soru ve Cevaplar” isimli kitapçık hastaya verilmiş, soruları olursa bu broşürden faydalanabileceği ve klinik eczacı ile iletişime geçebileceği hastalara söylenmiştir. Hastalar ile yapılan ilk görüşme ve hasta bilgilendirmesinden ortalama 1 ay sonra, hastaların bir sonraki poliklinik takiplerinde, Opioid Analjeziklere İlişkin Görüşlerin Değerlendirilmesi Anketi tekrarlanmıştır (Şekil 3.1).

Çalışma kapsamında hastadan ayrıca herhangi bir tetkik istenmemiş ve tedavisine müdahale edilmemiştir. Rutin klinik uygulamalar sırasında hekim, hemşire ve hastaların opioid analjeziklere ve tedaviye ilişkin danışmanlık istediği durumlarda soruları klinik eczacı tarafından yanıtlanmış, klinik eczacı ilaç kaynaklı sorunlar tespit ettiğinde hekim ve hemşirelere gerektiğinde önerilerde bulunmuştur.



Şekil 3.1. Çalışma akış şeması.

Bu çalışmada kullanılmak üzere hazırlanan Opioid Analjeziklere İlişkin Görüşlerin Değerlendirilmesi Anketi'nin ilk bölümünde BMQ-T-Spesifik soruları yer almaktadır. Anketin “spesifik gereklilik” alt bölümünün hastaların tedavide opioid analjeziklerin gerekliliği hakkındaki düşüncelerinin, “spesifik endişeler” alt bölümünün ise hastaların opioid analjeziklerle ilgili endişelerinin değerlendirilmesini sağlayacağı öngörülmüştür. Spesifik gereklilik ve spesifik endişe bölümlerinin her biri 5'er adet sorudan oluşmakta ve her soru “1=kesinlikle katılmıyorum” ve “5=kesinlikle katılıyorum” aralığında puanlanmaktadır. Her bir bölüm için toplam puan 5-25 arasında değişmektedir. Spesifik gereklilik bölümünde alınan yüksek puan hastanın tedavinin gerekliliğine olan inancının fazla olduğunu; spesifik endişe bölümünde alınan yüksek puan ise hastanın tedaviye yönelik endişelerinin fazla olduğunu göstermektedir.

BMQ'nun geliştirildiği orijinal çalışmada anketin spesifik bölümünün çeşitli kronik hastalıklarda kullanılan ilaç gruplarının değerlendirilmesi için uygun olduğunun belirtilmesi ve onkoloji hastalarından oluşan popülasyon ile çalışılmasından hareketle, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'na danışılması sonucu, BMQ-T'nin onkoloji hastalarında opioid analjezikler için uygulanmasının uygun olduğu öngörülmüştür. Bu çalışmada hastaların 1. ve 2. görüşmedeki BMQ-T puanları hesaplanmış ve bu puanlardaki değişimler ( $\Delta$ BMQ-T) değerlendirilmiştir.

Opioid Analjeziklere İlişkin Görüşlerin Değerlendirilmesi Anketi'nin ikinci bölümünde yer alan Türkçe Modifiye Morisky Ölçeği, "Evet/Hayır" olarak cevaplanan 6 adet sorudan oluşmaktadır. Değerlendirmede, 2 ve 5. sorularda "Evet" cevabı 1 puan, "Hayır" cevabı 0 puan; diğer sorularda "Evet" cevabı 0 puan, "Hayır" cevabı 1 puan olarak hesaplanmaktadır. 1, 2 ve 6. sorulardan hastanın aldığı toplam puan 0 veya 1 ise tedavide ilaç kullanımına yönelik düşük motivasyon düzeyini,  $>1$  ise yüksek motivasyon düzeyini göstermektedir. 3,4 ve 5. sorulardan aldığı toplam puan 0 veya 1 ise düşük bilgi düzeyini,  $>1$  ise yüksek bilgi düzeyini göstermektedir.

Çalışmadaki verilerin analizi için *IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) version 23* programı kullanılmıştır. Hastaya ait veriler anonimize edilerek değerlendirilmiş, p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Parametrik varsayımlar (normal dağılım, varyans homojenliği) sağlandığında bağımlı iki grubun nicel değişkenler açısından karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda t-testi, nitel değişkenlerde McNemar testi kullanılmıştır. Parametrik varsayımlar sağlanamadığında nicel değişkenler açısından iki bağımsız grubun karşılaştırıldığı analizlerde Mann-Whitney U testi, ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırıldığı analizlerde ise Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Bağımsız gruplar nitel değişkenler açısından karşılaştırıldığında Pearson Ki-Kare testi ile analiz edilmiştir. Temel nicel istatistikler parametrik varsayımlar sağlandığında ortalama  $\pm$  standart sapma, parametrik varsayımlar sağlanamadığında ise ortanca (minimum, maksimum) ile, nitel değişkenler ise frekans (yüzde) ile ifade edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, dahil edilme kriterlerini sağlayan 60 hasta katılmıştır. İki hastanın çalışmaya devam etmek istememesi, 9 hastanın takip sürecinde hayatını kaybetmesi, 9 hastaya ulaşılamaması ve 2 hastanın opioid analjezik tedavisinin sonlandırılması nedeniyle bu hastalar ile 2. görüşme gerçekleştirilememiş olup, sadece 38 hasta (hastaların % 63,3'ü) ile ikinci görüşme gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya katılan 60 hastanın %55'i (n=33) kadın, %81,7'si (n=49) evli, %53,3'ü (n=32) ilkokul mezunudur. Genel yaş ortalama  $\pm$  standart sapması 53,05  $\pm$  14,72 yıldır. Hastaların 1. görüşmedeki ağrı skorunun ortalama  $\pm$  standart sapması 4,42  $\pm$  2,85'dir. Nonopioid analjezik sayısı 1,07  $\pm$  0,84 (ortalama  $\pm$  standart sapma), analjezik dışı düzenli kullanılan ilaç sayısı 1,27  $\pm$  1,35 (ortalama  $\pm$  standart sapma) ve kronik hastalık sayısı 0,70  $\pm$  0,91 (ortalama  $\pm$  standart sapma) olarak bulunmuştur.

İkinci görüşmenin gerçekleştirildiği 38 hastanın %52,6'sı (n=20) kadın, %84,2'si (n=32) evli, %52,6'sı (n=20) ilkokul mezunudur. Genel yaş ortalama  $\pm$  standart sapması 50,03  $\pm$  15,26 yıldır. Hastaların 1. görüşmedeki ağrı skoru (ortalama  $\pm$  standart sapma) 4,76  $\pm$  2,54'tür. Nonopioid analjezik sayısı (ortalama  $\pm$  standart sapma) 1,26  $\pm$  0,83, analjezik dışı düzenli kullanılan ilaç sayısı (ortalama  $\pm$  standart sapma) 1,08  $\pm$  1,19 ve kronik hastalık sayısı (ortalama  $\pm$  standart sapma) 0,68  $\pm$  0,90 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen ve sadece 1. görüşmenin gerçekleştirildiği 60 hasta ve bu hastalar arasından 2. görüşmenin gerçekleştirilebildiği 38 hastanın sayısal demografik verileri (yaş, 1. görüşmedeki ağrı skoru, kullanılan opioidler, nonopioid analjezik sayısı, analjezik dışı düzenli kullanılan ilaç sayısı ve kronik hastalık sayısı) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05; bağımsız gruplarda t testi).

Tablo 4.1'de verilen 1. ve 2. görüşmenin gerçekleştirildiği hastalara ait demografik ve klinik bilgiler arasında da istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 4.1.** Çalışmada 1. ve 2. görüşmede yer alan hastalara ait bilgiler.

<b>Demografik</b>	<b>1.görüşme n=60</b>	<b>2.görüşme n=38</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Medeni durum</b>			
Evli	49 (81,7)	32 (84,2)	0,669
Bekar	7 (11,7)	5 (13,2)	
Dul	4 (6,7)	1 (2,6)	
<b>Eğitim durumu</b>			
İlkokul	32 (53,3)	20 (52,6)	0,946
İlkokul üzeri**	28 (46,7)	18 (47,4)	
<b>Sigara kullanımı</b>			
Var	4 (6,7)	4 (10,5)	0,739
Bırakmış	22 (36,7)	12 (31,6)	
Yok	34 (56,7)	22 (57,9)	
<b>Alkol kullanımı</b>			
Var	1 (1,7)	1 (2,6)	0,947
Bırakmış	8 (13,3)	5 (13,2)	
Yok	51 (85)	32 (84,2)	
<b>Opioid analjezik kullanım geçmişi</b>			
Var	33 (55)	22 (57,9)	0,778
Yok	27 (45)	16 (42,1)	
<b>Takip süresince yan etki bildirimi</b>			
Var	44 (73,3)	29 (76,3)	0,741
Yok	16 (26,7)	9 (23,7)	
<b>Ek analjeziye ihtiyaç duyma</b>			
Var	24 (40)	17 (44,7)	0,643
Yok	36 (60)	21 (55,3)	
<b>Kullanılan opioid analjezik</b>			
Fentanil	36 (60)	24(63,2)	0,755
Tramadol	25 (41,7)	16 (42,1)	0,966
Morfin	7 (11,7)	5 (13,2)	0,826
Oksikodon	4 (6,7)	3 (7,9)	0,818
Kodein	3 (5)	1 (2,6)	0,564

\*Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.

\*\*İlkokul üzeri ifadesi; lise, üniversite ve lisansüstü eğitim düzeylerini belirtmektedir.

İkinci görüşmenin gerçekleştirildiği 38 hastanın kanser tanıları ve eş zamanlı kronik hastalıkları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. En sık karşılaşılan tanılar sırasıyla meme kanseri (%23,7) ve akciğer kanseri (%21,1) olmuştur.

**Tablo 4.2.** Hastalara ait kanser tanıları ve diğer kronik hastalıkları (n=38).

<b>Kanser Tanısı</b>	<b>n (%)</b>
Meme kanseri	9 (23,7)
Akciğer kanseri	8 (21,1)
Kolon kanseri	3 (7,9)
Pankreas kanseri	3 (7,9)
Prostat kanseri	3 (7,9)
Malign plevral mezotelyoma	2 (5,3)
Kronik lenfosit lösemi	1 (2,6)
Leiomyosarkoma	1 (2,6)
Lenfoma	1 (2,6)
Mesane kanseri	1 (2,6)
Nazofarenks kanseri	1 (2,6)
Osteosarkom	1 (2,6)
Paraganglioma	1 (2,6)
Peritoneal seröz adenokarsinoma	1 (2,6)
Rektum kanseri	1 (2,6)
Testis kanseri	1 (2,6)
<b>Diğer Kronik Hastalıklar</b>	<b>n (%)</b>
Diyabet	8 (21)
Hipertansiyon	6 (15,8)
Hipotiroidizm	4 (10,5)
Diğer*	8 (21)

\*Koroner arter hastalığı, taşikardi, peptik ülser, sistemik lupus eritematozus, renal kist, astım, sinüzit, alerjik rinit.

Çalışmada değerlendirilen 38 hastanın analjezik tedavileri ile eş zamanlı düzenli kullandığı diğer ilaçlar Tablo 4.3’te verilmiştir. Eş zamanlı kullanılan toplam ilaç sayısı 45 (1,2 ilaç/hasta), en sık kullanılan ilaç grupları sırasıyla antihipertansifler (%24,4), mide koruyucular (%20) ve antidiyabetikler (%15,6) olmuştur.



**Tablo 4.3.** Eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar (n=38).

İlaçlar	n (%)
Antihipertansifler	11 (24,4)
Mide koruyucular	9 (20)
Antidiyabetikler	7 (15,6)
Tiroid hormon	5 (11,1)
Laksatifler	4 (8,9)
Antiemetikler	3 (6,7)
Diğer*	6 (13,3)
<b>Toplam</b>	<b>45 (100)</b>

\*Antiandrojen, antiagregan, antispazmodik, antiromatoid, oftalmik solüsyon, nazal sprey.

38 hastanın ağrı tedavisinde opioid analjezikler ile eş zamanlı olarak kullandıkları analjezik ilaç grupları Tablo 4.4'te verilmektedir.

**Tablo 4.4.** Hastaların opioid tedavisine ek olarak analjezik tedavi için kullandığı ilaçlar (n=38).

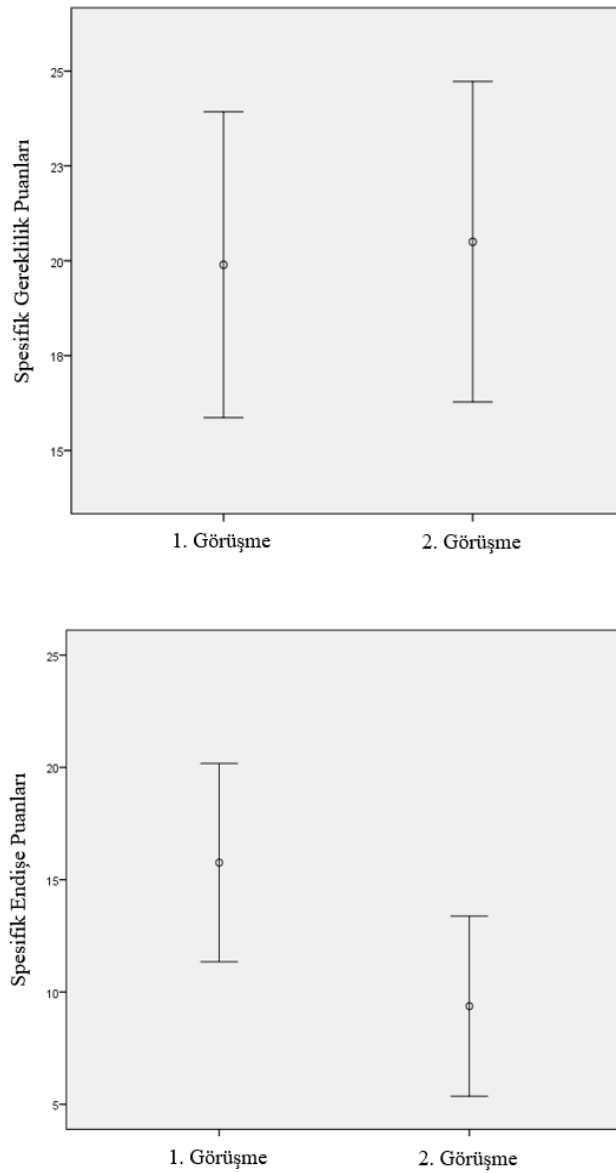
Analjezik İlaçlar	Kullanılan İlaç Sayısı (%)
NSAİİ	27 (43,5)
Antikonvülsanlar	22 (35,5)
Parasetamol	7 (11,3)
Antidepresanlar	6 (9,7)
<b>Toplam</b>	<b>62 (100)</b>

Çalışmaya katılan hastalara opioid analjeziklere ilişkin görüş ve endişelerini değerlendirmek amacıyla BMQ-T'nin Spesifik bölümü soruları ilk görüşmede ve eğitim sonrası ikinci görüşmede uygulanmıştır. Hastaların opioid analjezik tedavisinin gerekliliğine olan inancının değerlendirildiği “Spesifik-Gereklilik” alt bölümünün eğitim sonrası puanlarında kısmen artış gözlenmiş ancak değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,398). Hastaların opioid analjeziklere ilişkin endişelerinin değerlendirildiği “Spesifik-Endişe” alt bölümünde ise eğitim sonrası ikinci görüşmede hastaların endişelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir (p<0,001). Hastaların eğitim öncesi ve eğitim sonrası BMQ-T puanları Tablo 4.5'te, değişimi gösteren ortalama ± standart sapma grafiği Şekil 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Hastaların eğitim öncesi ve sonrası BMQ-T puanları (n=38).

BMQ-T	Eğitim Öncesi	Eğitim Sonrası	p*
	Ortalama $\pm$ Standart sapma	Ortalama $\pm$ Standart sapma	
Spesifik Gereklilik	19,90 $\pm$ 4,03	20,50 $\pm$ 4,22	0,398
Spesifik Endişe	15,76 $\pm$ 4,42	9,37 $\pm$ 4,01	<b>&lt; 0,001</b>

\*Bağımlı gruplarda t testi kullanılmıştır.



**Şekil 4.1.** Hastaların eğitim öncesi ve sonrası BMQ-T puanlarının ortalama  $\pm$  standart sapma grafiği.

Opioid analjezik kullanımına yönelik motivasyon ve bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi için hastalara eğitim öncesi ve sonrasında Türkçe Modifiye Morisky Ölçeği uygulanmıştır. Eğitim öncesi ve sonrası Morisky motivasyon ve bilgi düzeyi puanlarında artış gözlenmiştir. Motivasyon düzeyi puanlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, bilgi düzeyi puanlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla,  $p=0,280$  ve  $p=0,006$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Hastaların eğitim öncesi ve sonrası Morisky puanları (n=38).

Uyuncu Parametreleri	Eğitim Öncesi	Eğitim Sonrası	p*
	Ortalama ± Standart sapma	Ortalama ± Standart sapma	
Motivasyon Düzeyi	2,45 ± 0,86	2,63 ± 0,75	0,280
Bilgi Düzeyi	1,90 ± 0,73	2,34 ± 0,82	<b>0,006</b>

\*Bağımlı gruplarda t testi kullanılmıştır.

Eğitim öncesi sonuçlara kıyasla eğitim sonrasında hastaların %15,8'inde motivasyon düzeylerinin; %21,1'inde bilgi düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (Şekil 4.2). Ancak hastaların büyük çoğunluğunun eğitim öncesinde motivasyon ve bilgi düzeylerinin yüksek olması nedeniyle eğitim sonrası motivasyon ve bilgi düzeylerindeki değişim istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.7).

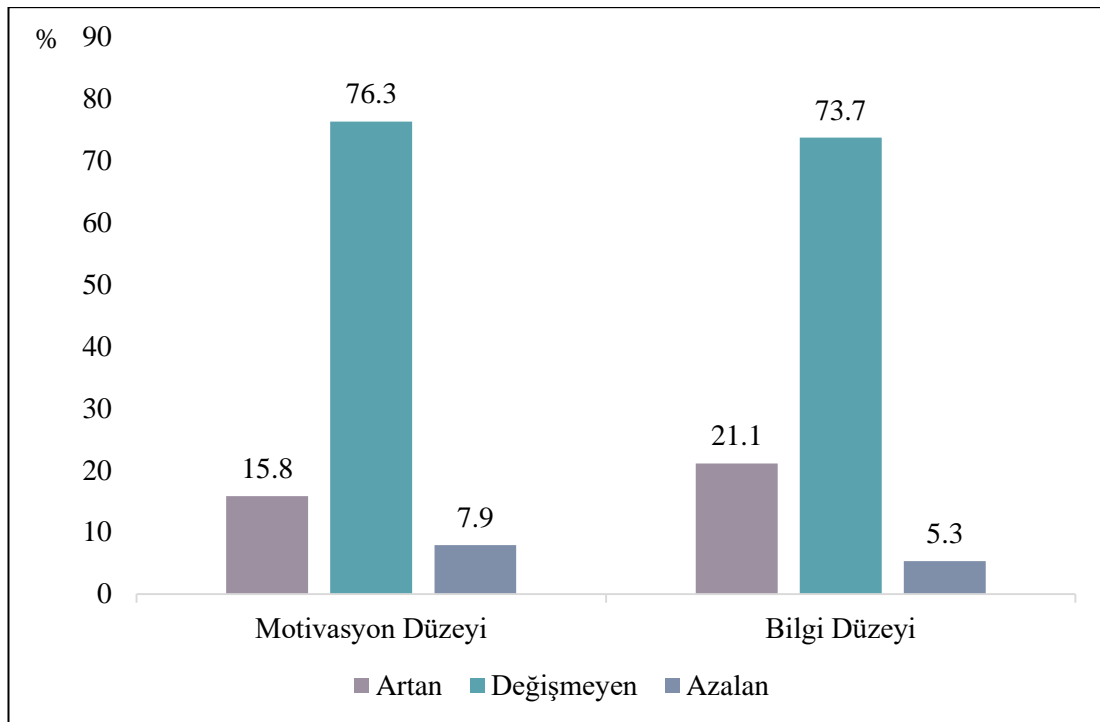
**Tablo 4.7.** Hastaların eğitim öncesi ve sonrası Morisky motivasyon ve bilgi düzeyleri (n=38).

p* = 0,508		Motivasyon Düzeyi 2. görüşme		Toplam
		Düşük n (%)	Yüksek n (%)	
Motivasyon Düzeyi 1. görüşme	Düşük n (%)	1 (2,6)	6 (15,8)	7 (18,4)
	Yüksek n (%)	3 (7,9)	28 (73,7)	31 (81,6)
Toplam		4 (10,5)	34 (89,5)	38 (100)

**Tablo 4.7. (Devam)** Hastaların eğitim öncesi ve sonrası Morisky motivasyon ve bilgi düzeyleri (n=38).

p* = 0,109		Bilgi Düzeyi 2. görüşme		Toplam
		Düşük n (%)	Yüksek n (%)	
Bilgi Düzeyi 1. görüşme	Düşük n (%)	4 (10,5)	8 (21,1)	12 (31,6)
	Yüksek n (%)	2 (5,2)	24 (63,2)	26 (68,4)
Toplam		6 (15,7)	32 (84,3)	38 (100)

\*McNemar testi kullanılmıştır.



**Şekil 4.2.** Hastaların eğitim sonrası Morisky motivasyon ve bilgi düzeyi değişimleri.

Çalışmada hastalara klinik eczacı tarafından verilen eğitim sayesinde ağrı kontrolünün sağlanması için opioid analjezik kullanımının gerekliliğine olan inancın artırılması ve opioid analjeziklere ilişkin endişenin azaltılması, buna bağlı olarak ilaç tedavisine uyuncun artırılması hedeflenmiştir. Morisky motivasyon ve bilgi düzeyleri artan, değişmeyen ve azalan hastaların BMQ-T puanlarındaki değişim değerlendirildiğinde, aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Hastaların eğitim öncesi ve sonrası ortalama BMQ-T puanlarındaki değişim ile Morisky motivasyon ve bilgi düzeylerindeki değişim (n=38).

	Morisky Motivasyon Düzeyi			
	Artan (n=6)	Değişmeyen (n=29)	Azalan (n=3)	p*
<b>ΔBMQ-T Spesifik Gereklilik</b>	-0,5 [(-9)-(13)]	1 [(-7)-(8)]	0 [(-1)-(2)]	0,874
<b>ΔBMQ-T Spesifik Endişe</b>	-9 [(-14)-(0)]	-6 [(-17)-(8)]	-7 [(-13)-(10)]	0,757
	Morisky Bilgi Düzeyi			
	Artan (n=8)	Değişmeyen (n=28)	Azalan (n=2)	p*
<b>ΔBMQ-T Spesifik Gereklilik</b>	3 [(-7)-(13)]	0,5 [(-9)-(8)]	-3,5 [(-7)-(0)]	0,246
<b>ΔBMQ-T Spesifik Endişe</b>	-9 [(-17)-(2)]	-6 [(-13)-(10)]	-10,5 [(-13)-(8)]	0,121

ΔBMQ-T (BMQ-T puanlarındaki değişim), ortanca (minimum - maksimum) olarak verilmiştir.  
\*Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

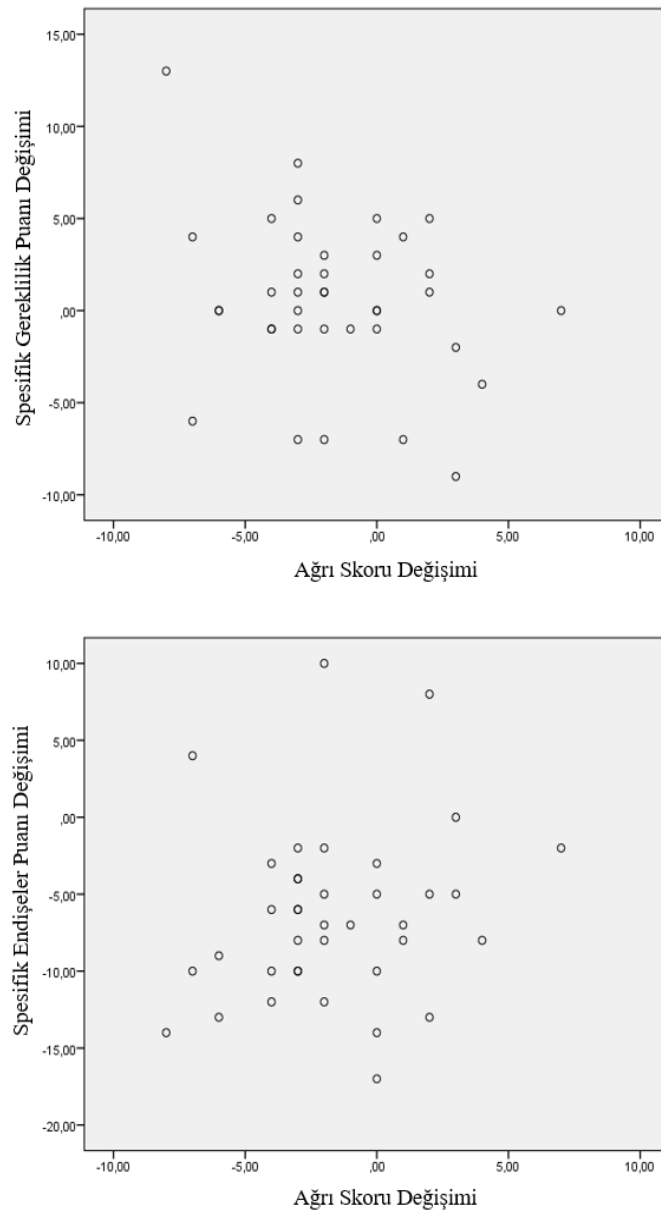
Hastaların eğitim öncesi ve sonrası görüşmelerde Nümerik Derecelendirme Ölçeği (*Numeric Rating Scale, NRS*) ile değerlendirilen ağrı skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür (p=0,004) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Hastaların eğitim öncesi ve sonrasındaki ağrı skorları (n=38).

Ağrı skoru (ortalama ± standart sapma)			
1. görüşme	2. görüşme	Fark	p*
4,76 ± 2,54	3,13 ± 2,80	1,63 ± 3,25	<b>0,004</b>

\*Bağımlı gruplarda t testi kullanılmıştır.

Ağrı skorlarındaki değişimin BMQ-T puanları üzerine olası etkisi değerlendirildiğinde (Şekil 4.3), ağrı skoru ile spesifik gereklilik puanları arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon, ağrı skoru ile spesifik endişe puanları arasında ise pozitif yönde zayıf bir korelasyon bulunmuştur (Pearson korelasyon katsayıları sırasıyla 0,268; 0,180). Bu sonuçlar ağrı skoru yüksek olan hastalarda spesifik gereklilik puanlarının daha düşük, spesifik endişe puanlarının ise daha yüksek olabileceğini ancak korelasyon katsayılarının düşük olması nedeni ile ağrı skoru ve BMQ-T puanları arasında güçlü bir ilişki saptanmadığını göstermiştir.



**Şekil 4.3.** Hastaların ağrı skorundaki değişim ile BMQ-T puanlarındaki değişim.

Hastaların eğitim durumu ile eğitim öncesi ve sonrası BMQ-T puanlarındaki değişim arasındaki ilişki incelendiğinde; eğitim durumu ilkökul düzeyinde olan hastaların BMQ-T spesifik gereklilik puanlarında azalma olurken, ilkökul düzeyinden daha üst eğitim düzeylerine sahip olan hastaların puanlarının arttığı görülmüştür ( $p=0,020$ ). BMQ-T spesifik endişe bölümünde ise eğitim durumu farklı olan hasta gruplarının her ikisinde de endişe puanlarında azalma saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p=0,675$ ) (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Hastaların eğitim durumları ve ortalama BMQ-T puanlarındaki değişim ( $n=38$ ).

	İlkokul ( $n=20$ )	İlkokul üzeri ( $n=18$ )	$p^*$
<b>ΔBMQ-T Spesifik Gereklilik</b>	-5 [(-9)-(6)]	1,5 [(-6)-(13)]	<b>0,020</b>
<b>ΔBMQ-T Spesifik Endişe</b>	-7 [(-14)-(0)]	-6,5 [(-17)-(10)]	0,675

ΔBMQ-T değerleri, ortanca (minimum, maksimum) olarak verilmiştir.

\* Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Hastaların farklı eğitim durumları ile Morisky motivasyon ( $p=0,628$ ) ve bilgi ( $p=0,981$ ) düzeylerindeki değişim arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Hastaların eğitim durumları ile Morisky motivasyon ve bilgi düzeylerindeki değişim ( $n=38$ ).

$p^* = 0,628$		Motivasyon Düzeyi			Toplam
		Artan n (%)	Değişmeyen n (%)	Azalan n (%)	
Eğitim Durumu	İlkokul n (%)	4 (20)	15 (75)	1 (5)	20 (100)
	>İlkokul n (%)	2 (11,1)	14 (77,8)	2 (11,1)	18 (100)
Toplam		6 (15,8)	29 (76,3)	3 (7,9)	38 (100)

**Tablo 4.11. (Devam)** Hastaların eğitim durumları ile Morisky motivasyon ve bilgi düzeylerindeki değişim (n=38).

p* = 0,981		Bilgi Düzeyi			Toplam
		Artan n (%)	Değişmeyen n (%)	Azalan n (%)	
Eğitim Durumu	İlkokul n (%)	4 (20)	15 (75)	1 (5)	20 (100)
	>İlkokul n (%)	4 (22,2)	13 (72,2)	1 (5,6)	18 (100)
Toplam		8 (21,1)	28 (73,7)	2 (5,3)	38 (100)

\* Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Yan etkilerin hasta uyuncunu etkileyebileceği öngörüsü ile takip süresince yan etki bildiriminde bulunan (n=29) ve bulunmayan (n=9) hastaların Morisky motivasyon ve bilgi düzeylerindeki değişim incelendiğinde, yan etki bildiren ve bildirmeyen hastalar arasında uyunç parametreleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla p=0,160 ve p=0,122) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Hastaların yan etki bildirimi ile Morisky motivasyon ve bilgi düzeylerindeki değişim (n=38).

p* = 0,160		Motivasyon Düzeyi			Toplam
		Artan n (%)	Değişmeyen n (%)	Azalan n (%)	
Yan Etki	Var n (%)	6 (20,7)	20 (69)	3 (10,3)	29 (100)
	Yok n (%)	0 (0)	9 (100)	0 (0)	9 (100)
Toplam		6 (15,8)	29 (76,3)	3 (7,9)	38 (100)

p* = 0,122		Bilgi Düzeyi			Toplam
		Artan n (%)	Değişmeyen n (%)	Azalan n (%)	
Yan Etki	Var n (%)	4 (13,8)	23 (79,3)	2 (6,9)	29 (100)
	Yok n (%)	4 (44,4)	5 (55,6)	0 (0)	9 (100)
Toplam		8 (21,1)	28 (73,7)	2 (5,3)	38 (100)

\* Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır.



Yan etkilere karşı hasta tutumunun değerlendirilmesi amacıyla hastalara “Opioid analjezikler size hoş olmayan yan etkiler yaşıyor mu?” sorusu sorulmuş, cevaplayan 37 hastanın 8’i (%21,6) “evet”, 29’u (78,4) ise “hayır” cevabını vermiştir. Yan etki bildirimini yapan ve yapmayan hastaların yan etkilerden rahatsız olma durumları Tablo 4.13’de gösterilmektedir.

**Tablo 4.13.** Yan etki bildiriminde bulunan hastaların yan etkiler hakkında düşünceleri (n=37).

p* = 0,07 n (%)		Yan etkiden rahatsızlık duyuyor mu?		Toplam
		Evete	Hayır	
Yan Etki Bildirimi	Var	8 (28,6)	20 (71,4)	28 (100)
	Yok	0 (0)	9 (100)	9 (100)
Toplam		8 (21,6)	29 (78,4)	37 (100)

\* Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır.

Düzenli kullanılan ilaç sayısı ve uyunc parametreleri karşılaştırıldığında (Tablo 4.14) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,761 ; p=0,351).

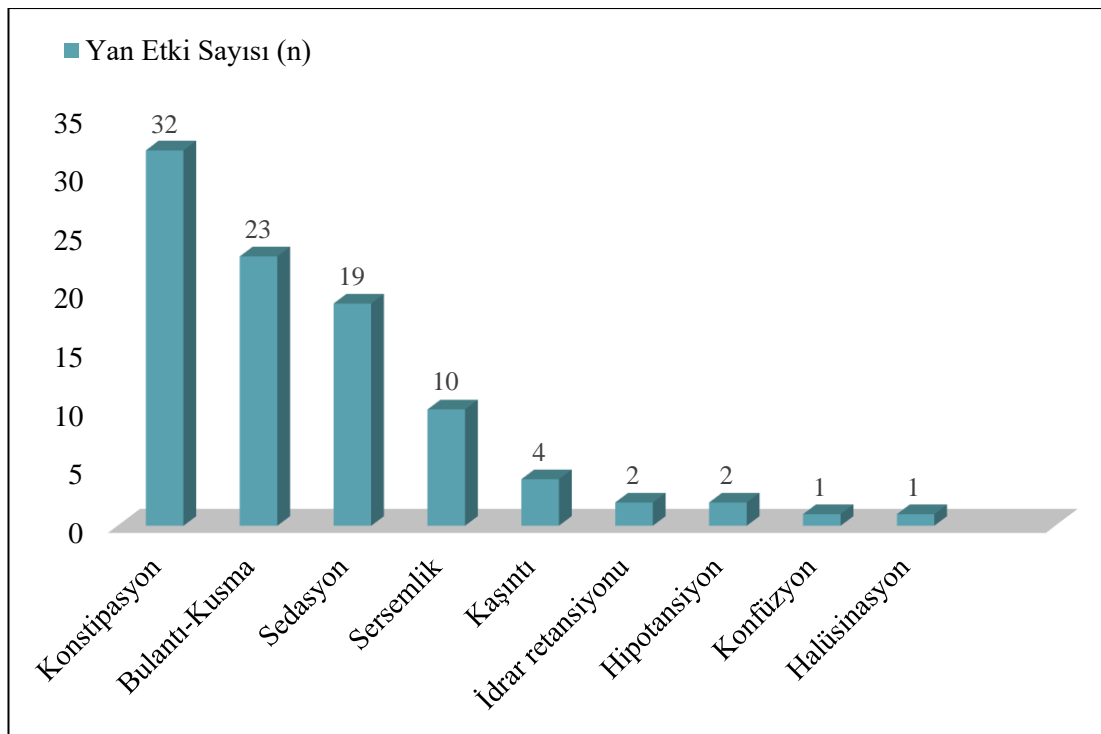
**Tablo 4.14.** Hastaların Morisky motivasyon ve bilgi düzeyi değişimleri ile düzenli kullandıkları analjezik dışı ilaç sayısı (n=38).

Motivasyon Düzeyi	Düzenli Kullanılan İlaç Sayısı Ortanca (minimum-maksimum)	p*
Artan (n=6)	1 (0-3)	0,761
Değişmeyen (n=29)	1 (0-3)	
Azalan (n=3)	0 (0-2)	
Bilgi Düzeyi	Düzenli Kullanılan İlaç Sayısı Ortanca (minimum-maksimum)	p*
Artan (n=8)	0,5 (0-3)	0,351
Değişmeyen (n=28)	1 (0-3)	
Azalan (n=2)	**	

\* Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

\*\* Morisky Bilgi Düzeyi “Azalan” grupta analjezik dışı düzenli ilaç kullanımı yoktur.

Çalışmanın temel çıktılarından biri olmamakla birlikte, klinik eczacı hastaların analjezik tedavide yan etki yönetimi, ilaç etkileşimlerinin önlenmesi gibi tedaviye yönelik diğer sorunların tespiti ve çözümünde hastalar ile sağlık çalışanlarına danışmanlık sağlamıştır. Klinik eczacı tarafından takip edildikleri süreçte hastalar opioid analjezik kullanımına ilişkin sık gözlenen yan etkiler (bulantı-kusma, konstipasyon, idrar retansiyonu, sedasyon, konfüzyon, sersemlik ve hipotansiyon gibi) açısından sorgulandığında; çalışmaya katılan 60 hastadan 44'ü takip süresince yan etki gözlemlendiğini bildirirken, bildirilen toplam yan etkiler (n=94) arasında en sık konstipasyon (n=32, %72,7), bulantı-kusma (n=23, %52,3) ve sedasyon (n= 19, %43,2) yer almıştır (Şekil 4.4).



**Şekil 4.4.** Hastalarda takip süresince gözlenen opioid analjeziklere ilişkin yan etkiler.

Hastalara klinik eczacı tarafından verilen broşür ve sözlü eğitimin öncesinde ve sonrasında, eğitim kapsamında yer alan konular ile ilgili temel bilgilerinin değerlendirilmesi amacıyla 6 soru sorulmuştur. “Evet” yanıt oranının fazla olması hastanın tedavisi ile ilgili doğru bilgilere sahip olduğunu göstermektedir. Hastaların eğitim öncesi ve sonrası “Evet” yanıtları Tablo 4.15’de verilmektedir. Hastaların tedavilerine dair bilgileri eğitim sonrasında artış göstermiştir.

**Tablo 4.15.** Hastaların eğitim öncesi ve sonrasında opioid ilaç kullanımına ilişkin temel bilgi değerlendirme sorularına verdikleri “Evet” yanıtlarının oranı (n=38).

Opioid ilaç kullanımı ile ilgili sorular	“Evet” yanıtı veren hasta n (%)		p*
	1. Görüşme	2. Görüşme	
İlacın adını biliyor mu?	24 (63,2)	36 (94,7)	0,000
İlacın ne için kullanıldığını biliyor mu?	38 (100)	38 (100)	-
İlacın nasıl kullanılacağını biliyor mu?	32 (84,2)	38 (100)	0,012
İlacın ne kadar süre kullanılacağını biliyor mu?	15 (39,5)	33 (86,8)	0,000
İlacın yan etkilerini biliyor mu?	6 (15,8)	37 (97,4)	0,000
Yan etki yönetimini biliyor mu?	5 (13,2)	36 (94,7)	0,000

\*Bağımlı gruplarda t testi kullanılmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Kanser ağrısı olan hastalarda eğitim müdahaleleri yapılarak opioid kullanımında hasta kaynaklı engellerin azaltılması sayesinde uyuncun artırılması ve dolayısıyla daha iyi bir ağrı kontrolünün sağlanabileceği hipotezi ile birçok çalışma literatürde yer almaktadır.

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi Ağrı Ünitesi'nde, Eylül 2018 - Mayıs 2019 tarihleri arasında yürütülen, opioid analjezik kullanan kanser hastalarına klinik eczacı tarafından sağlanan eğitim ile; hastaların ağrı tedavisinde opioid analjezik kullanımına ilişkin yanlış/eksik bilgi, tutum ve davranışlarının değiştirilmesi ve endişelerinin azaltılması, dolayısıyla hastaların opioid analjezik tedavisine olan uyunçlarının artırılması hedeflenen bu çalışmaya 60 hasta dahil edilmiş, ancak 2. görüşmesi tamamlanarak analizlerde yer alan toplam 38 hasta değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan ve takibi yapılan hastaların eğitim öncesinde ve sonrasında opioid analjezikler hakkındaki düşünceleri ve endişeleri BMQ-T ile; tedavi uyunçları ise Türkçe Modifiye Morisky Ölçeği ile değerlendirilmiş, klinik eczacı tarafından verilen eğitimin etkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Jahn ve arkadaşlarının, onkoloji hemşireleri tarafından verilen eğitim ve taburculuk sonrası telefonla danışmanlık hizmeti ile kanser hastalarında hasta kaynaklı engellerin ağrı yönetimi üzerine olumsuz etkisinin azaltılmasını hedefledikleri çalışmada, taburculuktan 1 hafta sonra müdahale grubunda (n=102) *Barriers Questionnaire II* (BQ II) ile değerlendirilen hasta kaynaklı engellerde istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma ( $p=0,02$ ) saptanmıştır (54).

Lin ve arkadaşları çalışmalarında kanser hastaları ve ailelerinin ağrı yönetimine ve analjezik kullanımına ilişkin endişe ve yanlış inanışlarının azaltılması ile hastaların analjezik tedavisine uyunçlarının artırılması amacıyla bir ağrı eğitim programı oluşturmuş, kontrol (30 hasta ve 30 aile bireyi) ve müdahale (31 hasta ve 31 aile bireyi) grupları 2. ve 4. haftalarda tekrar değerlendirildiklerinde, müdahale grubunun *Barriers Questionnaire-Taiwan form* (BQT) ile ölçülen endişe ve yanlış inanış düzeylerinde hem 2. hem de 4. haftada kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalma saptanmıştır ( $p<0,0001$ ) (55).

Yıldırım ve arkadaşlarının çalışmalarında, kanser hastalarına verilen bilgilendirme kitapçığı ve hemşire tarafından 3. ve 7. günlerde tekrarlanan ağrı eğitimi sonrasında müdahale grubunda (n=20) *Barriers Questionnaire-Revised* (BQ-r) ve BQ-r'nin alt bölümleri olan “analjezik kullanımı” ve “iletişim” bölümlerinde hasta kaynaklı engelleri ifade eden skorlardaki azalmanın kontrol grubundaki (n=20) azalmaya kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir (sırasıyla  $p<0,001$ ;  $p=0,023$ ;  $p<0,001$ ) (56).

Syrjala ve arkadaşlarının ağrı tedavisi alan kanser hastaları ile yürüttüğü çalışmada 1. (n=43), 3. (n=35) ve 6. (n=26) aylardaki takiplerin sonucunda eğitim verilen müdahale grubundaki hastalarda BQ ile değerlendirilen ağrı tedavisinde hasta kaynaklı engellerde ( $p<0.001$ ) iyileşmeler olduğu gözlemlenmiştir (57).

Lovell ve arkadaşlarının farklı eğitim materyallerinin (kitapçık [n=37], video [n=36] ve her ikisi [n=45]) BQ ile değerlendirilen hasta kaynaklı engeller üzerine etkisini inceledikleri çalışmada, 2. ve 4. haftalarda tekrarlanan anket sonuçları karşılaştırıldığında, müdahale gruplarının hasta kaynaklı engellerindeki azalma standart bakım alan (n=40) gruba kıyasla daha fazla olsa da bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (58).

Thomas ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada hastalar kontrol grubu (n=88), standart eğitim grubu (n=75) ve danışmanlık grubu (n=64) olmak üzere üç farklı gruba ayrılmıştır. Standart eğitim ve danışmanlık grubundaki hastalara ağrı kontrolü ve analjezik kullanımına yönelik video izletilip kitapçık verilirken, danışmanlık grubundaki hastalara ek olarak kanser ağrısı yönetiminde davranışsal engellerin azaltılması için telefon aracılığıyla dört seans motivasyon yükseltici teknikler uygulanmıştır. Çalışma sonunda tekrarlanan BQ anketinde her üç grubun da ilaçlar hakkındaki düşünceleri konusunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (59).

Ramesh ve arkadaşlarının, hastaların kullandıkları oral kemoterapi ilaçları hakkındaki inanışlarını değerlendirmek için BMQ Gereklilik ve Endişe alt bölümlerini kullandıkları çalışmalarında, standart bakıma ek olarak eğitim broşürü alan müdahale grubunun (n=30) BMQ Gereklilik skorlarında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış ve

BMQ Endişe skorlarında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma saptanmıştır. Standart bakım alan kontrol grubunun (n=30) ilk ve son görüşmesinde BMQ skorları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (60).

Bu tez çalışmasında opioid analjeziklere ilişkin hasta kaynaklı engeller değerlendirilirken, literatürde yer alan kanser ağrısına yönelik çalışmalardan farklı olarak BMQ-T “Spesifik Gereklik” ve “Spesifik Endişe” alt bölümleri kullanılmıştır. Ramesh ve arkadaşlarının çalışmasına (60) benzer şekilde literatürde kanser hastaları ile yapılan çalışmalarda hasta kaynaklı engellerin değerlendirilmesinde BMQ’nun bu iki alt bölümünün tercih edilebildiği gözlenmiştir.

Bu çalışmada hastaların eğitim öncesinde ve eğitim sonrası 1. ayda değerlendirilen BMQ-T Spesifik Gereklik alt bölümü puanlarında artış olmuş ancak bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ( $p=0,398$ ), Spesifik Endişe alt bölümü puanlarında ise istatistiksel açıdan da anlamlı olan belirgin bir azalma saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Spesifik gereklik puanlarındaki artışın istatistiksel açıdan anlamlı olmamasının örneklem büyüklüğünün göreceli olarak düşük olması, hastaların başlangıçtaki gereklik puanlarının yüksek olması gibi eğitimden bağımsız birçok sebebinin olabileceği düşünülmektedir. Lovell ve arkadaşlarının çalışmasında kanser ağrısında hasta eğitiminin, ağrıyla ilgili sonuçları iyileştirmek açısından çalışılması zor bir alan olduğundan ve bu çıktıları etkileyebilecek eğitim dışı birçok parametre olabileceğinden bahsedilmiştir (58). Thomas ve arkadaşlarının çalışmasında da kanser gibi ciddi hastalıkları olan hasta grupları ile çalışırken iletişim gerektiren eğitim müdahalelerinin ve bu müdahaleler ile çıktıları olumlu yönde değiştirmenin zorlukları vurgulanmıştır (59). Bu sonuçlar doğrultusunda bu tez çalışmasında kanser hastalarında ağrı yönetimini iyileştirmek amacı ile klinik eczacı tarafından sağlanan eğitimin hastaların tedaviye olan yaklaşımları ve opioid analjezik kullanımına yönelik endişelerinin azaltılması üzerine olumlu etkisi olduğu, gelecekteki çalışmalarda hastaların tedaviye karşı yanlış inanışlarını ve önyargılarını değiştirebilmek, bilgi eksikliğini giderebilmek için sağlık çalışanlarının farklı eğitim yöntemlerinden güvenle faydalanabileceği düşünülmektedir.

Jahn ve arkadaşlarının, onkoloji hemşireleri tarafından verilen eğitim ve taburculuk sonrası telefonla danışmanlık hizmetinin tedaviye uyunca olan etkisinin

değerlendirildiği çalışmalarında, eğitim öncesi ve eğitimden 1 hafta sonrasında MMAS ile takip edilen analjezik tedavisine uyunçta istatistiksel açıdan anlamlı bir artış ( $p=0,02$ ) ortaya konulmuştur (54).

Lin ve arkadaşlarının kanser hastaları ve ailelerine ağrı eğitim programı uyguladıkları çalışmada kontrol ve müdahale gruplarının MMAS ile değerlendirilen analjezik tedavisine uyunçları karşılaştırıldığında, eğitim sonrasında müdahale grubundaki uyunç artışının kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde fazla olduğu görülmüştür ( $p<0,0001$ ) (55).

Ramesh ve arkadaşlarının eğitim materyali olarak broşür kullandıkları çalışmalarında MARS tedaviye uyunç ölçümü için kullanılmış, çalışmanın sonunda müdahale grubunda tedavi uyuncu %83,4'den %96,6'ya yükselmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (60).

Bu tez çalışmasında da uyunç parametreleri literatürde sıkça karşılaşılan MMAS ölçeğinin Türkçe validasyonu ile değerlendirilmiştir. Eğitim öncesi ve sonrasındaki motivasyon ve bilgi puanları karşılaştırıldığında, eğitim sonrası uyunç puanlarının yükseldiği, motivasyon puanlarındaki artışın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı ( $p=0,280$ ) ancak bilgi düzeyi puanlarındaki artışın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görülmüştür ( $p=0,006$ ). Motivasyon düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir değişim gözlenmemesinin bazı olası sebeplerinin örneklem büyüklüğünün bu ölçek dahilinde anlamlı bir fark gözlemek için yeterli olmaması ve hastaların motivasyon puanlarının eğitim öncesinde de yüksek bulunması (3 üzerinden 2,45 puan) olduğu düşünülmektedir. Bunun dışında hasta kaynaklı engellerin değerlendirilmesinde bahsedilen kısıtlılıklara benzer sebeplerle, eğitim müdahalelerinin tedaviye uyunca olan etkisinin her zaman istatistiksel anlamlılık üzerinden değerlendirilemeyeceği, eğitim bilgilendirme çalışmalarında klinik olarak gözlenen değişimin de önemli bir çıktı olduğu bilinmektedir.

Liang ve arkadaşlarının 92 kanser hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmalarında hastaların analjeziklerle ilgili görüşlerinin analjezik uyunçları ve ağrı deneyimlerine olan etkileri araştırılmıştır. Çalışmada hastaların analjeziklerle ilgili görüşlerinin ölçülmesi için POABS-CA anketi kullanılmış, çalışma sonucunda hastaların ağrı ve

opiooidler hakkındaki görüşlerinin opiooid tedavisine olan uyunçlarına istatistiksel olarak anlamlı bir etkide bulunduğu ( $p<0,01$ ) saptanmıştır. Çalışmada yer alan hastaların ağrı ve opiooidler konusundaki görüşleri ne kadar olumsuzsa analjezik tedaviye uyunçlarının da o kadar kötüleştiği gözlemlenmiştir (8).

Grunfeld ve arkadaşlarının tamoksifen kullanan meme kanseri tanılı hastalar ile yürüttükleri çalışmada, uyunçlu ( $n=97$ ) ve uyunçlu olmayan ( $n=13$ ) iki grubun tedavi için tamoksifen kullanımının gerekliliğine olan inancını değerlendiren BMQ-Gereklilik puanları karşılaştırıldığında tedaviye uyunçlu olmayan hastaların puanları uyunçlu hastalara kıyasla daha düşük bulunmuştur ( $p<0,01$ ) (61).

Bu tez çalışmasında ise motivasyon ve bilgi düzeyleri artan, değişmeyen ve azalan hastalar BMQ-T puanları açısından karşılaştırıldıklarında, üç grubun BMQ-T puanlarındaki değişim arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Bu sonuca neden olabilecek en önemli etmenlerden birinin, hastalar uyunç parametrelerine göre artan, değişmeyen ve azalan şeklinde 3 gruba ayrıldığında bu gruplara düşen hasta sayısının az olmasına bağlı homojenliğin sağlanamaması olabileceği düşünölmektedir. Eğitim bilgilendirme çalışmalarının sağlık çıktılarına olan etkilerinin yansımalarının her zaman istatistiksel açıdan anlamlı olamayacağı unutulmamalı, ileride yapılacak çalışmalarda literatüre göre tedaviye uyuncun hasta kaynaklı engeller ile ilişkili olduğu görüşü ve çıktıları iyileştirmede ağrı eğitiminin önemi göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmanın kanser ağrısındaki hasta kaynaklı engelleri ortadan kaldırmaya yönelik eğitim bilgilendirme yapılan diğer çalışmalardan temel farkı, hasta kaynaklı engelleri değerlendirmek için farklı bir ölçek (BMQ) kullanılmasıdır. Bu ölçeğin tercih edilmesindeki temel sebepler, ölçeğin tamamı kullanılmadan hasta kaynaklı bariyerleri ölçmek için uygun alt bölümlerinin kullanılabilmesi ve Türkçe validasyonunun yapılmış olmasıdır. İleride yapılacak çalışmalarda ağrı tedavisine yönelik engellerin değerlendirilebileceği diğer ölçeklerin Türkçe validasyonlarının yapılmasının fayda sağlayabileceği düşünölmektedir.

Chou ve arkadaşlarının kanser ağrısı olan 309 hastayla yürüttükleri çalışmada ağrı yönetiminde hasta kaynaklı sorunların tespiti amacıyla *The Short Version of The Barriers Questionnaire - Taiwan form* (S-BQT), hastaların analjezik tedaviye



uyuncunu ölçmek için ise *Taiwanese Version of the Morisky Medication Adherence Measure* (MMAM-T) kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda hastaların yaşadığı ağrı yoğunluğunun ( $p=0,02$ ) analjezik tedavisinde hasta kaynaklı engellerin ( $p=0,000$ ), hastanın tedavisiyle ilgilenen sağlık çalışanlarına yönelik memnuniyetiyle ( $p=0,002$ ) doğrudan ilişkisi olduğu saptanmıştır. Çalışmada yüksek memnuniyet seviyesine sahip hastalarda hasta kaynaklı engellerin daha düşük uyunç ile ilişkili olduğu görülürken, düşük memnuniyet seviyesine sahip hastalarda engeller ve uyunç arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (62).

Bu tez çalışmasında hastaların tedavileri ile ilgilenen sağlık çalışanlarına veya klinik eczacının verdiği eğitim bilgilendirme hizmetine yönelik memnuniyetlerini ölçen bir anket uygulanmamıştır. Ancak hastalara 1. görüşmede eğitim ve broşür verildikten sonra bir eczacının kendilerine ilaç ve tedavi hakkında bilgilendirme yapmasından, sorularını yanıtlamasından memnun olup olmadıkları sözel olarak sorulmuş ve çalışmaya katılan tüm hastalar bu hizmetten memnun kaldıklarını beyan etmiştir. Lovell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da eğitim sonrası ağrı ile ilgili çıktılarının sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da, eğitim alan çoğu hastanın (%78) ağrı tedavisi ve yönetimine kendilerini daha çok dahil hissettikleri ve eğitim hizmetinden memnun oldukları belirtilmiştir (58). Daha objektif sonuçlar elde edilebilmesi için bu alanda ileri çalışmalar yapılmalı, ağrı ve analjezik tedavi ile ilgili çıktılarının memnuniyetle ilişkisi değerlendirilmelidir.

Jahn ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada hastaların eğitim sonrası ağrı skorlarında iyileşme saptanmıştır (54).

Lin ve arkadaşlarının çalışmasında, eğitim sonrası 1. ayda iki grup ağrı skorlarındaki azalmalar açısından karşılaştırıldıklarında, müdahale grubundaki azalma kontrol grubuna kıyasla daha fazla bulunmuştur ( $p=0,0386$ ) (55).

Lovell ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların ağrı skorlarındaki azalma değerlendirildiğinde standart bakım alan gruba kıyasla hem video hem de kitapçık materyalleri kullanılarak eğitim verilen grubun ağrı skorlarında daha fazla azalma olmuş ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p=0,02$ ). Yalnızca kitapçık ile veya yalnızca video ile eğitim alan hasta gruplarının ağrı skorları da standart bakım

alan hastalara kıyasla daha fazla azalmış, ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,07$ ;  $p=0,08$ ) (58).

Syrjala ve arkadaşlarının çalışmasında eğitim sonrası 1. aydaki takipte müdahale grubundaki hastaların kontrol grubundaki hastalara kıyasla ağrı seviyelerinde %25 oranında bir iyileşme olduğu tespit edilmiştir (57).

Thomas ve arkadaşlarının çalışmalarında kontrol grubu, standart eğitim grubu ve danışmanlık grubu olmak üzere değerlendirilen üç hasta grubu arasında çalışma sonrasında ağrı ortalaması ( $p=0,08$ ) ve en şiddetli ağrı skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmamıştır (59).

Bu tez çalışmasında hastaların NRS ile değerlendirilen ağrı skorlarının, 2. görüşme sonunda 1. görüşmeye kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür ( $p=0,004$ ). Klinik gözlemlere dayanarak bu sonuca ulaşılmasında hastaların opioid analjeziklerin doğru kullanımı konusunda bilinçlenmesinin etkisi ve eğitimin önemli bir katkısı olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda eğitimin ağrı skorlarına etkisi açısından farklılıklar görülmesinin en önemli sebebi, ağrı yönetiminde eğitim dışı birçok parametrenin sonuçları etkilemesi olarak görülmektedir. Eğitimin hastaların tedavi hakkındaki fikirleri ve tutumları üzerine etkisi olduğu ve iyi bir ağrı yönetiminin ağrı skorlarındaki azalma ile ölçülebileceği göz önünde bulundurularak araştırmacıların çalışmalarında ağrı skorlarını değerlendirmeleri önem taşımaktadır.

Yıldırım ve arkadaşlarının çalışmasında toplam BQ-r skorları hastaların demografik özellikleri ve hastalıklarıyla ilişkili parametreler (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, hastalık süresi, metastaz bölgeleri, mevcut kanser tedavisi) açısından değerlendirildiğinde demografik veriler ile toplam BQ-r puanları arasında eğitim öncesi ve sonrasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (56). Bu tez çalışmasında demografik verilerden sonuçları etkileyebileceği düşünülen “eğitim durumu” parametresinin BMQ-T puanlarına etkisi incelenmiş, eğitim durumu ilkökul düzeyinde olan hastaların spesifik gereklilik puanlarında azalma olurken, ilkökul düzeyinden daha üst eğitim düzeylerine sahip olan hastaların puanlarının arttığı görülmüştür ( $p=0,020$ ). Spesifik endişe puanları açısından değerlendirildiğinde iki grupta da azalma saptanmış ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

gözlenmemiştir ( $p=0,675$ ). Hastaların farklı eğitim durumları ile uyunc parametreleri olan motivasyon ve bilgi düzeylerindeki değişim arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,628$ ;  $p=0,981$ ). Eğitim durumunun iletişim becerileri ve algı düzeyini etkileyebileceği öngörüsü ile anket ve eğitim bilgilendirme çalışmalarında sonuçlara etkisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tez çalışması süresince Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi tarafından haftada bir kez olmak üzere hasta ve hasta yakınlarını kanser tedavisinde önemli hususlar konusunda bilgilendirmeyi amaçlayan “Kanserde Ağrı Yönetimi” konulu multidisipliner bir panel düzenlenmiş ve klinik eczacı, çalışmaya katılmayan (dahil etme kriterlerine uymayan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen) hastalara ve hasta yakınlarına da kanser ağrısında kullanılan analjezikler ve tedavide dikkat edilmesi gereken hususlar konusunda sunum yapmıştır. Hastaların ve hasta yakınlarının ilaç tedavisi konusundaki bilgi eksikliğini gidermek için danışabileceği bir eczacıya ulaşmalarının sağlanması ve multidisipliner bakım ekibine bir klinik eczacının dahil olması bu çalışmanın diğer bir olumlu çıktısı olarak değerlendirilmektedir.

Bu tez çalışmasında kısıtlayıcı birçok faktör bulunmaktadır. Onkoloji Hastanesi Ağrı Ünitesi’nde tarih ve saati belirli bir muayene randevusu sisteminin olmaması, hasta takibinin ancak hasta polikliniğe kendi isteği ile başvurduğu zaman yapılabilmesi nedeniyle çalışmanın dahil etme kriterlerine uygun hastaların polikliniğe başvuracakları tarih öngörülememiştir. Polikliniğe başvuran ve servislerde yatan çoğu hastanın genel durumunun kötü olması, hastaların medikal onkoloji hekimlerine muayeneleri ve kemoterapi, radyoterapi gibi diğer tedavilerinin arasında ağrı polikliniğine kısıtlı bir zaman ayırmaları, çoğu hastanın iletişim becerilerinin anketi cevaplayacak ve verilen eğitimden fayda sağlayabilecek düzeyde olmaması gibi nedenlerle hasta yakınlarının tedavi ve takip süresinde hastalara kıyasla daha aktif rol aldığı gözlenmiştir. Çalışmanın yürütüldüğü 8 aylık süreçte bahsi geçen kısıtlılıklara ek olarak opioid analjezik kullanmayan, ilk kez opioid analjezik reçetelenen hastaların opioid analjezik kullanımına ilişkin görüşlerinin değerlendirilemeyeceği gerekçesi ile çalışmaya dahil edilememesi ve polikliniğe başvuran hastaların genellikle düzenli takip edilen hastalar (aynı kişiler) olması nedeniyle çalışmaya başlarken incelenen geçmiş

tarihli poliklinik kayıtlarından elde edilen opioid reçetelenen hasta sayısından daha az hastaya ulaşılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın bir kısmının eğitimden ortalama 1 ay sonra gelmeleri istenen ikinci kontrollerine gelmemesi, mevcut ağrı tedavileri konusunda bir sorun yaşamaması ve durumları iyiye gittiği için tekrar kontrole gelme gereği duymaması, genel durumlarının çalışmaya devam etmeye müsaade etmemesi, hastaların hayatını kaybetmesi gibi nedenler ile 2. görüşmenin gerçekleştirilebildiği hasta sayısı 38 olmuştur.

Çalışmanın tedaviye karşı düşünce ve tutumları belirlemek, tedaviye yönelik önyargıları değiştirmek üzerine bir anket ve eğitim bilgilendirme çalışması olması, hastanın duygu, düşünce ve sağlık durumunu ifade edebilecek ve sorulan soruların kapsamını anlayabilecek bir iletişim becerisine sahip olmasını zorunlu kılmaktadır. Kanser ağrısı olan çoğu hastanın hem kanserin hem de ağrının fiziksel ve psikolojik yükü nedeniyle tahammüllerinin daha az olduğu; bu nedenle hasta ile birebir etkileşim gerektiren çalışmalar için zor bir hasta grubu olduğu gözlenmiştir. Hasta yakınlarının fikir ve yönlendirmelerinin, hastaların ağrı tedavileri ve opioid analjezikler konusundaki fikirlerini, tutumlarını ve tedaviye uyunçlarını etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hasta yakınlarının düşünce ve tutumlarının değerlendirilmesi, ağrı tedavisine dair eğitim ve bilgilendirmenin hasta yakınlarına da sağlanması, hastanın gerekli tedaviyi almasının önünde engel teşkil eden yönlendirmelerin önüne geçilmesi ve özellikle bakım verenlerin analjezik tedavisinde dikkat edilmesi gereken hususlar konusunda bilgilendirilmesi, daha iyi bir ağrı yönetimi için bütüncül bir yaklaşımının bir parçası olarak görülmelidir.

Hasta bilgilendirme çalışmalarında etkili bir iletişim kurulabilmesi ve eğitim etkisinin sonuçlara en iyi şekilde yansımalarının sağlanması için hasta ile görüşmelerin, iletişimi kısıtlayacak etmenlerin en aza indirildiği ortamlarda gerçekleştirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Onkoloji Hastanesi Ağrı Ünitesi'nin fiziksel koşullarının yetersizliği, hasta bilgilendirme hizmetinin sunulması için uygun ortamın oluşturulmasında kısıtlılıklara neden olmuştur.

Çalışmada karşılaşılan diğer bir kısıtlılık, hastanın ağrı tedavisinin gidişatını etkileyebilecek eğitim dışı parametrelerin (kemoterapi, radyoterapi gibi tedavilere bağlı olarak ağrı yoğunluğunda artış, metastaza bağlı yeni ağrı odaklarının oluşması

gibi) etkisinin değerlendirilememesidir. Böyle durumlar çalışma sonuçlarına hastanın ağrı skorunda artış, ilaç tedavisinden fayda gördüğüne olan inancında azalış, tedaviye dair endişelerinde artış ve tedavi uyunçlarında azalış gibi olumsuz yönlerde yansiyabilmektedir.

Bu çalışmada hasta kaynaklı engelleri veya uyuncu etkileyebileceği düşünülen birçok parametreye ait veriler analiz edilmiş ve sonuçları değerlendirilmiş ancak opioid analjeziğin tipinin ve sayısının hasta kaynaklı engellere, BMQ-T ile değerlendirilen endişe ve gereklilik puanlarına etkisi değerlendirilememiştir. Daha çok sayıda hastanın dahil edilebildiği uzun dönemli çalışmalarda opioid analjezik tipi ve sayısının hasta kaynaklı engeller üzerine etkisinin değerlendirilmesinin yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmada analjezik tedaviye ilişkin danışmanlık istendiği durumlarda klinik eczacı tarafından hekim ve hemşirelerin soruları yanıtlanmış, tedaviye yönelik bir sorun tespit edildiğinde gerekli önerilerde bulunulmuştur. Ancak çalışmada ilaç kaynaklı sorunlar, ilaç etkileşimleri, ilaç hataları gibi tedaviye yönelik problemlere dair veriler derlenerek analiz edilmemiş, klinik eczacının bu alanlara yönelik katkısı veya hastanın yaşam kalitesi üzerine etkisi değerlendirilmemiştir. Ağrı tedavisinde multidisipliner yaklaşımın önemi göz önünde bulundurularak, klinik eczacının ağrı yönetimindeki tedavi kaynaklı sorunların çözümünde aktif rol aldığı, kontrol ve müdahale gruplarının mevcut olduğu çalışmalar ile tedavi sürecine olan katkısının değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Kanser ağrısı, fiziksel ve psikolojik yükü ile hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen ve multidisipliner bakım gerektiren bir kronik ağrı sendromudur.

Daha iyi bir ağrı yönetiminin ağrı ile ilgili çıktıları iyileştirdiği ve uyuncu artırdığı bilinmektedir. Yetersiz ağrı yönetiminin nedenlerinden birinin ağrı tedavisinde hasta kaynaklı engeller olduğu ve kanser ağrısı tedavisinde eğitim müdahalelerinin hasta kaynaklı engellerin azaltılmasını, ağrı ile ilişkili çıktıların iyileşmesini sağlayabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada klinik eczacı tarafından kanser ağrısı olan hastalara verilen eğitimin, opioid analjeziklere ilişkin hasta kaynaklı engellerden endişe ve uyuncu parametresi olan bilgi düzeyi üzerine olumlu etkisi olduğu, ağrı skorlarını azalttığı, dolayısıyla hastaların ağrı ile ilgili klinik çıktılarını iyileştirebileceği gösterilmiştir.

Eğitim dışı parametrelerin de ağrı ile ilişkili sağlık çıktılarını etkileyebileceği göz önünde bulundurulduğunda, eğitim etkisinin her zaman çıktıları yansımasının mümkün olmaması nedeniyle literatürde eğitim müdahalelerinin kanser ağrısına yönelik etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Kanser ağrısı yönetiminde eğitim müdahalelerinin çalışılması zor ancak üzerinde durulması gereken bir alan olduğu göz önünde bulundurularak, ileri dönemlerde klinik eczacının ağrı tedavisine yönelik katkılarını ortaya koyabilecek, farklı eğitim materyallerinin denendiği, hastalarla iletişimi kolaylaştıracak ve verimi artıracak standart eğitim yöntemlerinin geliştirildiği, hastaların yanı sıra hasta yakınları ve bakım verenlere yönelik eğitim ve bilgilendirmenin de sağlandığı çalışmalar yapılması önerilmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Cancer Key Facts. [İnternet]. 2018 [Erişim Tarihi: 23 Kasım 2019] Erişim Adresi: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Seven M, Akyüz A, Sever N, Dinçer Ş. Kansere Tanısı Alan Hastaların Yaşadığı Fiziksel ve Psikolojik Semptomların Belirlenmesi. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2013;12(3):219-224.
3. Schug SA, Chandrasena C. Pain management of the cancer patient. Expert Opin Pharmacother. 2015;16(1):5-15.
4. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore RA. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017;7:CD012592.
5. Kahan B. Cancer pain and current theory for pain control. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2014;25(2):439-56.
6. Jacobsen R, Moldrup C, Christrup L, Sjogren P, Hansen OB. The Danish Barriers Questionnaire-II: preliminary validation in cancer pain patients. Pain Pract. 2009;9(4):266-74.
7. Prevost V, Delorme C, Grach MC, Chvetzoff G, Hureau M. Therapeutic Education in Improving Cancer Pain Management: A Synthesis of Available Studies. Am J Hosp Palliat Care. 2016;33(6):599-612.
8. Liang SY, Chen KP, Tsay SL, Wu SF, Chuang YH, Wang TJ, et al. Relationship between belief about analgesics, analgesic adherence and pain experience in taiwanese cancer outpatients. Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(2):713-6.
9. Bennett MI, Flemming K, Closs SJ. Education in cancer pain management. Curr Opin Support Palliat Care. 2011;5(1):20-4.
10. Shinjo T, Morita T, Hirai K, Miyashita M, Shimizu M, Tsuneto S, et al. Why people accept opioids: role of general attitudes toward drugs, experience as a bereaved family, information from medical professionals, and personal beliefs regarding a good death. J Pain Symptom Manage. 2015;49(1):45-54.
11. Kwon JH. Overcoming barriers in cancer pain management. J Clin Oncol. 2014;32(16):1727-33.
12. Lee YJ, Hyun MK, Jung YJ, Kang MJ, Keam B, Go SJ. Effectiveness of education interventions for the management of cancer pain: a systematic review. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(12):4787-93.
13. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012;13(2):e58-68.
14. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv166-iv91.
15. Swarm RA, Paice JA, Angheliescu DL, Are M, Bruce JY, Buga S, et al. Adult Cancer Pain, Version 3.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(8):977-1007.
16. Arslan D, Tatlı AM, Üyetürk Ü. Kansere bağlı ağrı ve tedavisi. Abant Medical Journal. 2013;2(3):256-60.

17. World Health Organisation (WHO)'s cancer pain ladder for adults. [İnternet]. 2018 [Erişim Tarihi: 16 Temmuz 2018] Erişim Adresi: <https://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
18. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Chevillie A, Citron M, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3325-45.
19. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Ruhsatlı Ürünler Listesi [İnternet]. [Erişim Tarihi 15 Ağustos 2019 ]. Erişim adresi: <https://www.titck.gov.tr/dinamikmodul/85>.
20. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain*. 2012;153(2):359-65.
21. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(7):957-68.
22. Howland RD, Mycek MJ. Opioid Analjezikler ve Antagonistler. Onat F, Gören Z, Karaalp A, editörler. Lippincott's Illustrated Reviews: Farmakoloji. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016.
23. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 18.baskı. Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık; 2005.
24. Eti Z. Kanserde ağrı tedavisi. *Uroonkoloji Bülteni*. 2005;2(1):16-20.
25. Ward S, Hughes S, Donovan H, Serlin RC. Patient education in pain control. *Support Care Cancer*. 2001;9(3):148-55.
26. Gunnarsdottir S, Donovan HS, Serlin RC, Voge C, Ward S. Patient-related barriers to pain management: the Barriers Questionnaire II (BQ-II). *Pain*. 2002;99(3):385-96.
27. Hodes R. Cancer patients' needs and concerns when using narcotic analgesics. *Advances in pain research and therapy*. 1989;11:91-9.
28. Riddell A, Fitch M. Patients' knowledge of and attitudes toward the management of cancer pain. *Oncol Nurs Forum*; 1997;24(10):1775-84.
29. Levin DN, Cleeland CS, Dar R. Public attitudes toward cancer pain. *Cancer*. 1985;56(9):2337-9.
30. Sherwood G, Adams-McNeill J, Starck PL, Nieto B, Thompson CJ. Qualitative assessment of hospitalized patients' satisfaction with pain management. *Res Nurs Health*. 2000;23(6):486-95.
31. Diekmann J, Engber D, Wasseem R, editors. Cancer pain control: one state's experience. *Oncol Nurs Forum*. 1989;16(2):219-223.
32. Twycross R, Lack S. Symptom control in far advanced cancer: pain relief. London: Raven Pitman, 1984.
33. Öztürk ES, Kutlutürkan S. Kanser Ağrısının Yönetiminde Opioidlerin Kullanımına Bağlı Gelişen Konstipasyonun Yönetimi. *ACU Sağlık Bil Derg* 2018; 9(2):105-109.
34. Eyigör C. Opioidlerin kullanım ilkeleri, yan etki yönetimi ve yeni opioidler. *Ağrı*. 2015; 1:1-11.
35. Karaman H. Opioid kullanımına bağlı yan etkiler ve tedavileri. *Ağrı*. 2017; 1:1-11.
36. Graczyk M, Borkowska A, Krajnik M. Why patients are afraid of opioid analgesics: a study on opioid perception in patients with chronic pain. *Pol Arch Intern Med*. 2018;128(2):89-97.



37. Baldemir R, Akçaboy EY, Çelik Ş, Noyan Ö, Akçaboy ZN, Baydar M. Doktorların opioid kullanımı ve opiofobiye yaklaşımlarının değerlendirilmesi: Bir eğitim ve araştırma hastanesinden anket sonuçları. *Ağrı*. 2019;31(1):23–31.
38. Guo SL. Influence of beliefs about cancer pain and analgesics on pain experience outcomes in Taiwanese patients with lung or colorectal cancer [PhD thesis]. Toronto: University of Toronto; 2014.
39. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of Psychosomatic Research*. 1999;47(6):555-67.
40. Lai Y-H, Dalton JA, Belyea M, Chen M-L, Tsai L-Y, Chen S-C. Development and testing of the pain opioid analgesics beliefs scale in Taiwanese cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(4):376-85.
41. Ward SE, Goldberg N, Miller-McCauley V, Mueller C, Nolan A, Pawlik-Plank D, et al. Patient-related barriers to management of cancer pain. *Pain*. 1993;52(3):319-24.
42. Culig J, Leppée M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Collegium Antropologicum*. 2014;38(1):55-62.
43. Verhagen AP. Beliefs about Medicine Questionnaire. *J Physiother*. 2018;64(1):60.
44. Çınar M, Tekgöz E, Çınar Fİ, Yılmaz S. Reliability and Validity of the Turkish Translation of the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ-T) in Patients with Behçet's Disease. *Turk Thorac J*. 2018;19(4):231.
45. Vural B, Acar ÖT, Topsever P, Filiz TM. Modifiye Morisky Ölçeğinin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması. *The Journal of Turkish Family Physician*. 2012;3(4):17-20.
46. European Society of Clinical Pharmacy. What is Clinical Pharmacy? [İnternet]. [Erişim Tarihi: 15.08.2019] Erişim adresi: <http://www.escpweb.org/content/escp-mission-vision>.
47. American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2008;28(6):816-7.
48. Chen J, Lu X-y, Wang W-j, Shen B, Ye Y, Jiang H, et al. Impact of a clinical pharmacist-led guidance team on cancer pain therapy in China: a prospective multicenter cohort study. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(4):500-9.
49. Gagnon L, Fairchild A, Pituskin E, Dutka J, Chambers C. Optimizing pain relief in a specialized outpatient palliative radiotherapy clinic: contributions of a clinical pharmacist. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(1):76-83.
50. Ma JD, Tran V, Chan C, Mitchell WM, Atayee RS. Retrospective analysis of pharmacist interventions in an ambulatory palliative care practice. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(6):757-65.
51. Strand MA, Eukel H, Burck S. Moving opioid misuse prevention upstream: a pilot study of community pharmacists screening for opioid misuse risk. *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(8):1032-6.
52. Waldfogel JM, Dy SM. Multidisciplinary management of cancer pain: commentary on Chen et al. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(4):497-8.
53. Wang Y, Huang H, Zeng Y, Wu J, Wang R, Ren B, et al. Pharmacist-led medication education in cancer pain control: a multicentre randomized controlled study in Guangzhou, China. *J Int Med Res*. 2013;41(5):1462-72.

54. Jahn P, Kuss O, Schmidt H, Bauer A, Kitzmantel M, Jordan K, et al. Improvement of pain-related self-management for cancer patients through a modular transitional nursing intervention: a cluster-randomized multicenter trial. *Pain*. 2014;155(4):746-54.
55. Lin C-C, Chou P-L, Wu S-L, Chang Y-C, Lai Y-L. Long-term effectiveness of a patient and family pain education program on overcoming barriers to management of cancer pain. *Pain*. 2006;122(3):271-81.
56. Yildirim YK, Cicek F, Uyar M. Effects of pain education program on pain intensity, pain treatment satisfaction, and barriers in Turkish cancer patients. *Pain Management Nursing*. 2009;10(4):220-8.
57. Syrjala KL, Abrams JR, Polissar NL, Hansberry J, Robison J, DuPen S, et al. Patient training in cancer pain management using integrated print and video materials: a multisite randomized controlled trial. *Pain*. 2008;135(1-2):175-86.
58. Lovell MR, Forder PM, Stockler MR, Butow P, Briganti EM, Chye R, et al. A randomized controlled trial of a standardized educational intervention for patients with cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(1):49-59.
59. Thomas ML, Fahey KF, Christine Miaskowski R, editors. A randomized, clinical trial of education or motivational-interviewing-based coaching compared to usual care to improve cancer pain management. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(1):39-49.
60. Ramesh A, Rajanandh M, Thanmayee S, SalaghaMerin G, Suresh S, Srinivas KS. Impact of patient counseling on medication adherence, beliefs and satisfaction about oral chemotherapies in patients with metastatic cancer at a super specialty hospital. *Int J Cancer Res*. 2015;11(3):128-35.
61. Grunfeld EA, Hunter MS, Sikka P, Mittal S. Adherence beliefs among breast cancer patients taking tamoxifen. *Patient Educ Couns*. 2005;59(1):97-102.
62. Chou PL, Rau KM, Yu TW, Huang TL, Sun JL, Wang SY, et al. Patient–clinician relationship seems to affect adherence to analgesic use in cancer patients: a cross sectional study in a Taiwanese population. *Int J Qual Health Care*. 2017;29(7):935-40.