



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu
Kanser Daire Başkanlığı



Palyatif Bakımda Ağrı Yönetimi Kılavuzu, 22-23 Aralık 2016 tarihinde Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kanser Dairesi işbirliği ile Ankara'da düzenlenen *Palyatif Bakımda Ağrı Yönetimi Rehberi Oluşturma Çalıştayı*'nda hazırlanarak ilgili dernek onayları ile hizmete sunuldu. Ülkemizde palyatif bakım uygulamalarında yol gösteren bir rehber olması dileğiyle hazırlanmasında emeği geçenlere teşekkürlerimizle...

Düzenleyenler:

Doç. Dr. Murat Gültekin
Dr. Ezgi Şimşek

Başkan:

Prof. Dr. Meltem Uyar

Editörler:

Prof. Dr. Meltem UYAR
Doç. Dr. Gülçin Şenel
Doç. Dr. Gonca Oğuz

Katkıda Bulunanlar:

Prof. Dr. Sacit Güleç
Prof. Dr. Sema Tuncer
Prof. Dr. Ruhiye Reisli
Prof. Dr. Alp Yentür
Prof. Dr. Nurten İnan
Prof. Dr. Nalan Örnek Çelebi
Prof. Dr. Filiz Çay Şenler
Prof. Dr. Tuğba Yavuzşen
Prof. Dr. İnci İlhan
Prof. Dr. Faruk Güçlü Pınarlı
Prof. Dr. Hayriye Elbi
Prof. Dr. Ayşe Ender Altıntoprak
Prof. Dr. Selahattin Kıyan
Prof. Dr. Hakan Ergün
Prof. Dr. Sultan KAV
Prof. Dr. Füsün Şenuzun Aykar
Prof. Dr. Yasemin Yıldırım
Doç. Dr. Didem Akçalı
Doç. Dr. Suna Akın Takmaz
Doç. Dr. Enver Özgencil
Doç. Dr. Erkan Yavuz Akçaboy
Doç. Dr. Dilşen Çolak
Doç. Dr. Sevnaz Şahin
Doç. Dr. Meltem Akkas
Yrd. Doç. Dr. Hanife Özçelik
Dr. Yasemin Kılıç Öztürk
Dr. Gülizar Tekçe
Dr. Abdül Lama
Dr. Safiye Tuba Kaplan
Dr. Yusuf Ali Altuncı
Dr. Gülsun Septioğlu
Hemşire Hurişah Aksakal
Hemşire Sevim Turan
Hemşire Yasemin Dumlupınar

PALYATİF BAKIMDA AĞRI YÖNETİMİ

1 GİRİŞ

1.1 Kılavuz Gereksinimi

Bir insan hakkı ve tüm sağlık profesyonellerinin sorumluluğu olan palyatif bakım ülkemizde göreceli yeni bir kavramdır. Küresel bir sorun olan ağrı, özellikle yaşam sonunda palyatif bakım gereksiniminin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ağrı palyatif bakımda hem malign, hem de malign olmayan hastalıklarda en sık görülen semptomlardan biridir. Yaşam kalitesinin beklenen hedeflere ulaşması için ağrı kontrolü etkin bir şekilde yapılmalı, değerlendirme ve tedavide standardizasyon sağlanmalıdır. Kapsamlı, güncel ve kanıta dayalı kılavuzların oluşturulması ile hastaların sıkıntılarını azaltmaya çalışan palyatif bakım ekibi desteklenebilir.

1.2 Hedef

Palyatif bakımda ağrı yönetiminde kullanılacak kanıta dayalı ve ülkemizdeki mevcut ilaç çeşitliği de göz önünde bulundurularak klinik uygulanabilirliği olan bir kılavuz oluşturulması hedeflendi. Palyatif bakımda; farklı yaş grupları ve klinik durumlarda (kanser ağrısı, malign olmayan hastalıklarda ağrı) görülen kronik ağrıda farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları, ağrının değerlendirilmesi, komorbid durumlar, madde kötüye kullanımı, yaşam sonu, acil servis ve evde bakımda ağrı yönetimi için bir yol haritası belirlenmeye çalışıldı. Böylece ağrı yönetimindeki bariyerlerin azaltılması, opioid çeşitliliğinin sağlanması ve mevcut opioid mevzuatında gerekli düzenlemelerin yapılmasını sağlayacak adımların atılabileceği düşünüldü.

1.3 Hedef Kitle

Palyatif bakım ve evde bakım ekipleri yanı sıra bütüncül yaklaşımla kronik ağrı ve destek tedavisi veren tüm doktor ve hemşireler için etkin ağrı yönetiminde yol gösterici olması amaçlandı.

1.4 Kılavuzun Sınırları

Ağrı yönetimi tüm klinik verilerle birlikte bireysel olarak hastaya özel planlanmalıdır. Bu nedenle, bu kılavuz standart bir ağrı yönetimi olarak kabul edilemez. Kılavuz önerilerine uyulması ile her hastada başarılı sonuçlar alınamayabilir. Bu kılavuzu yorumlarken ağrı yönetiminde tüm doğru metodları içerdiği veya sonuçları kabul edilebilir diğer yöntemlerin dışlandığı düşünülmemelidir. Belirli bir klinik prosedür veya tedavi planı ile ilgili kararlar sorumlu klinisyenler tarafından verilmelidir. Olası tanı ve tedavi seçeneklerini kapsayan tartışmalara hasta da dahil edilmelidir. Kılavuzda önerilen seçeneklerden farklı uygulamalarda hasta onamı ile birlikte detaylı dökümantasyon yapılmalıdır. Akut ağrı, pediatrik ve geriatrik ağrı gibi spesifik gruplar için daha ayrıntılı kılavuzlar hazırlanmalıdır.

2 TANIMLAR

2.1 Palyatif Bakım

Palyatif bakım, yaşamı tehdit eden bir hastalıkla yüz yüze kalan, hasta ve hasta yakınlarının, yaşam kalitesinin artırılmasına yönelik bir yaklaşım olup, başta ağrı olmak üzere fiziksel, psikososyal ve manevi problemlerin erken tanı ve tedavisini hedefler.

2.2 Ağrı

"Ağrı var olan veya olası doku hasarına eşlik eden, veya bu hasar ile tanımlanabilen hoş gitmeyen duyuşsal ve emosyonel bir deneyimdir"

"Ağrı kompleks deneyimlerle sınıflanır, tek bir uyarıcı ile oluşan tek bir duyu değildir."

"Total ağrı" kavramı, modern hospis hareketini başlatan Cicely Saunders tarafından ilk kez klinik bir bakış ve yaklaşım olarak tanımlanmıştır. Multifaktöriyel biyopsikososyal bir modelle tanımlanan total ağrının tedavisinde de bu komponentlerin dikkate alınması gerekmektedir.

3 AĞRI YÖNETİMİNDE ENGELLER

Hasta /ailesi ile ilgili engeller;

- Ağrının bildiriminde isteksizlik
- Ağrı bildirimini ile doktorun altta yatan hastalığın tedavisine dikkatinin azalacağı kaygısı
- Ağrının hastalığın kötüye gitmesi olarak algılanması
- "İyi hasta" olma isteği
- Bağımlılık korkusu

Sağlık profesyonelleri ile ilişkili engeller;

- Ağrı değerlendirmesi ve tedavisi ile ilgili yetersiz bilgi
- Ağrının yetersiz değerlendirilmesi ve tedavisi
- Kontrole tabi ilaçların düzenlenmesi hakkında kaygılar
- Analjeziklerin yan etkileri hakkında kaygı duyulması

Sağlık sistemi ile ilişkili engeller;

- Ağrı tedavisine öncelik verilmemesi
- Geri ödeme sisteminde yetersizlik
- Kontrole tabi ilaçları kısıtlayan düzenlemeler
- Tedaviye erişim sorunları
- Opioidlere erişimde güçlük

Ağrı yönetimindeki engellerin aşılması için yapılması gerekenler;

sağlık profesyonellerinin eğitimi

ağrı tedavisi ve palyatif bakıma ulaşılabilirliğin artırılması

geçerli değerlendirme yöntemleri ve tedavi kılavuzları kullanımı

hasta ve ailesinin eğitimi

4 AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Literatür verilerinde ağrı tedavisinde en önemli engel olarak yetersiz değerlendirme gösterilmektedir.

Ağrı değerlendirmesinde temel hedef ve prensipler;

- Ağrı değerlendirmesi süreklilik göstermeli
- Bireyin ağrı deneyimi standart yöntemlerle değerlendirilmeli
- Değerlendirme yöntemleri, ağrı etyolojisi ve ağrı tipinin belirlenmesine yardımcı olmalı
- Ağrı ölçekleri, uygun tedavi planı geliştirilmesini kolaylaştırmalı
- Ağrının günlük yaşam aktiviteleri üzerine etkisi değerlendirilmeli
- Disiplinler arası ve ekip üyeleri ile iletişimi kolaylaştırmalı
- Hastanın ağrı ile ilgili öz bildirimine inanılmalı ve kabul edilmeli
- Ağrının psikososyal ya da davranışsal yansımaları dikkate alınmalı
- Benzer uyaranlara karşı farklı düzeylerde ve farklı deneyimlerde yanıt verilebilir, belirli bir eşik değeri olmayabilir
- Ağrı toleransı, ağrı ile ilgili önceki deneyimler, baş etme yetenekleri, enerji düzeyi, genetik faktörlerle şekillenen bireysel bir değerdir, dikkate alınmalı

Ağrı nabız, solunum sayısı, kan basıncı ve beden ısısı ile birlikte "beşinci vital bulgu" kabul edilerek düzenli olarak değerlendirilmeli

4.1 Ağrı ile İlgili Tanımlar

Akut ağrı tanımı için 30 günden daha az, kronik ağrı için üç aydan daha uzun süren ortak görüş olarak benimsense de, bu ayırım tedavi stratejilerini belirlemede her zaman yardımcı olmaz. Süreden bağımsız olarak gelişen patofizyolojik faktörler her iki ağrı tipine de neden olabilir.

Akut ağrı; ani başlar, hasarlanmayı takiben hemen hissedilir, şiddetlidir ve genellikle kısa sürelidir. Nosiseptörleri uyaran doku hasarının sonucu olarak ortaya çıkar ve genellikle hasarın iyileşmesi ile kaybolur.

Kronik ağrı; beklenen normal iyileşme zamanının ötesinde devam eden sürekli veya tekrarlayan ağrıdır. Kronik ağrı akut ağrı gibi başlayabilir, nosiseptif stimulusun devam etmesi veya hasarlanmanın tekrar alevlenmesi ile sürekli hale gelebilir. Kronik ağrı etyolojisinde belirli bir hastalık veya patofizyoloji saptanamayabilir. Kronik ağrı stres, anksiyete, depresyon, uykusuzluk, yorgunluk, duygu durum değişiklikleri (irritabilite, olumsuz baş etme davranışı vb.) ile fiziksel aktivite, okula / işe devamlılık, aile iletişimi ve sosyal ilişkiler gibi günlük yaşam aktivitelerini tümüyle olumsuz etkileyebilir. Ağrı birçok faktörün etkileşiminin bir sonucudur ve ağrının azaltılabilmesi için bütüncül bir yaklaşım gerekir.

Kronik malign ağrı; kanser, HIV/AIDS, amiyotrofik lateral skleroz, multipl skleroz, son dönem organ yetmezlikleri, ileri evre kronik obstrüktif akciğer ve kalp hastalıkları ve parkinson gibi yaşamı tehdit eden hastalıklara bağlı ağrı için

kullanılmaktadır. Rehabilitasyon ve fonksiyonel kapasitenin artırılmasından daha fazla semptom kontrolüne odaklanılır. Olası hastalık progresyonu nedeniyle ağrı tedavisinin sürekli değerlendirilmesi ve düzenlenmesi gerekir.

Kronik nonmalign ağrı; yetersiz ağrı tedavi riski yüksektir ve multimodal yaklaşımla ayrı kılavuzlar oluşturulması gerekir.

- kronik kas iskelet ağrısı (bel ağrısı, osteoartrit, romatoid artrit, miyofasiyal ağrı vb), kronik baş ağrısı, migren ve kemik ağrısı
- nöropatik ağrı (sinir kompresyon ağrısı, fantom ağrısı, diyabetik nöropati, postherpetik nevralji vb)
- visseral ağrı (içi boş organların distansiyonu ve kolik ağrı)
- orak hücreli anemi kronik ağrısı

Aralıklı veya tekrarlayan ağrı; uzun bir zaman süresinde aralıklı olarak görülür. Ağrılı dönemler dışında hasta ağrısızdır. Ağrı sıklığı ve yoğunluğu önceden tahmin edilemez. Migren, orak hücreli anemi ağrısı ve tekrarlayan abdominal ağrı örnek gösterilebilir.

Kaçak ağrı (breakthrough, atak ağrısı, alevlenme ağrısı); önceden var olan bazal ağrı seviyesinin üzerinde ani, şiddetli ve kısa süreli artan ağrı olarak tanımlanır. Kaçak ağrı herhangi bir stimulus veya neden olabilecek faktör olmaksızın görülebilir.

Harekete veya bir olaya bağlı ağrı; ayağa kalkma, yürüme, belirli bir pozisyon, öksürme, defekasyon ve diyagnostik veya terapötik girişimlere bağlı olabilir.

Doz sonu ağrısı; doz aralıklarının sonunda ilacın kan seviyesinin azalması ve minimum efektif analjezi oluşturan düzeyin altına inmesi ile görülür.

Nosiseptif ağrı; doku yaralanması ya da inflamasyonu ile oluşur. Somatik ve visseral olarak ikiye ayrılır.

Somatik ağrı; cilt, cilt altı, ağız mukozası, burun, anüs, üretra gibi yüzeysel dokulardaki ya da kemik, eklem, kas ve tendon gibi derin dokulardaki nosiseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkar. İyi lokalize edilen keskin bir ağrı olarak tanımlanır.

Visseral ağrı; organ basısı, organ kapsül gerilmesi ve üreter, bağırsak gibi içi boş organların obstrüksiyonu ile ortaya çıkabilir. İyi lokalize edilemeyen, künt, kolik ya da sıkışma tarzında ağrı tanımlanır.

Nöropatik ağrı; periferik veya santral sinir sistemi nöron hasarı veya disfonksiyonu ile nöronların anormal uyarılabilirliği varlığında görülür. Periferik nöropatik ağrı, periferik sinirlerin, arka kökün ve ganglionun tümörle basılması, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı sinir hasarı ve fantom ağrısında örnek olarak gösterilebilir. Santral nöropatik ağrı ise kafa içi basınç artışı ve medulla spinalis basısında görülür. Yanıcı, sızlayıcı, zonklayıcı olarak tanımlanır, parestezi (keçeleşme, karıncalaşma), dizestezi (karıncalanma, iğnelenme), hiperestezi (uyarana artmış duyarlılık), hipoestezi (uyarana azalmış duyarlılık) ve allodini (normalde ağrılı olmayan uyarının ağrıya neden olması) gibi duyu bozukluklar eşlik eder (Tablo 1). Doku hasarı ile başlasa da hasarın iyileşmesinden sonra da devam edebilir. Opioid ilaçlardan yararlanım daha azdır, adjuvan ilaçlar kullanılmalıdır.

Tablo 1. Nöropatik ağrıda başlıca duyuşsal bozukluklar ve tanımları

Duyusal bozukluk	Tanım
Allodini	Normal olarak ağrıya neden olmaması gereken bir uyarının ağrı oluşturmaları (hafif dokunma ile şiddetli ağrı)
Hiperalezi	Ağrılı bir uyarının normalden daha şiddetli ağrıya neden olması (dokunma veya ısı ile)
Hipoalezi	Ağrılı bir uyarana azalmış ağrı yanıtı (dokunma veya ısı ile)
Parestezi	Normal bir uyarınla karıncalanma, iğne batması, uyuşma gibi hoş olmayan anormal duyu (spontan veya uyarılmış)
Disestezi	Hoş olmayan duyu (spontan veya uyarılmış)
Hiperestezi	Uyarana artmış duyarlılık (dokunma veya ısı ile)
Hipoestezi	Uyarana azalmış duyarlılık (dokunma veya ısı ile)

Miks ağrı; hastada nosiseptif ve nöropatik ağrıya neden olan hasarlanmaların birlikte bulunması durumunda görülür.

4.2 Klinik Öykü ve Kapsamlı Fizik Muayene

Birden fazla ağrı nedeni olabilir, dikkatli değerlendirme gerekir.

- ağrının lokalizasyonu
- ağrının yoğunluğu / şiddeti
- ağrının yayılımı
- ağrının zamanlaması (akut, kronik, kaçak ağrı)
- ağrının niteliği (sızlama, acıma, yanıcı, batıcı vb.)
- ağrıyı artıran ve azaltan faktörler (sıcak, soğuk, hareket vb.)
- ağrının etyolojisi (kanser, nöropati, osteoporoz, dekübit vb.)
- ağrının tipi (somatik, visseral, nöropatik, miks ağrı)
- kapsamlı fizik muayene
- laboratuvar ve diagnostik testler
- analjezik kullanım öyküsü
- analjeziklere yanıt
- ağrının anlamı, ağrı tedavisi ve kullanılan ilaçlara dair hastanın inançları
- anksiyete ve/veya depresyon gibi psikolojik semptomların varlığı
- madde kötü kullanımı öyküsü
- ağrının yaşam kalitesi ve günlük aktiviteler üzerine etkisi
- değerlendirme bulgularının hasta ile paylaşımı
- tedavi planı üzerinde uzlaşa ve tedaviye hastanın katılımı

"Ağrı kisi ne sövlüvorsa odur... "

4.3 Değerlendirme Ölçekleri

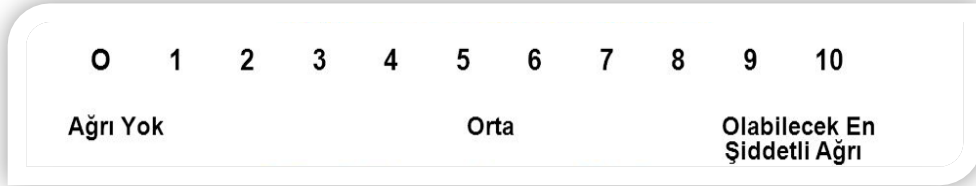
Ağrının görünür hale gelebilmesi için klinik pratikte en çok kullanılan ölçekler aşağıda verilmiştir. Tekrarlanan ölçümlerde de hasta için uygun olan aynı ölçek kullanılmalıdır.

1. Tek boyutlu ağrı değerlendirme ölçekleri ile genellikle ağrının şiddeti gibi tek bir boyutu değerlendirilir.

Sözel kategori ölçeği; ağrı şiddeti hafiften dayanılmaz ağrıya kadar kategorize edilerek, hastanın durumuna uygun kelimeyi seçmesi istenir.



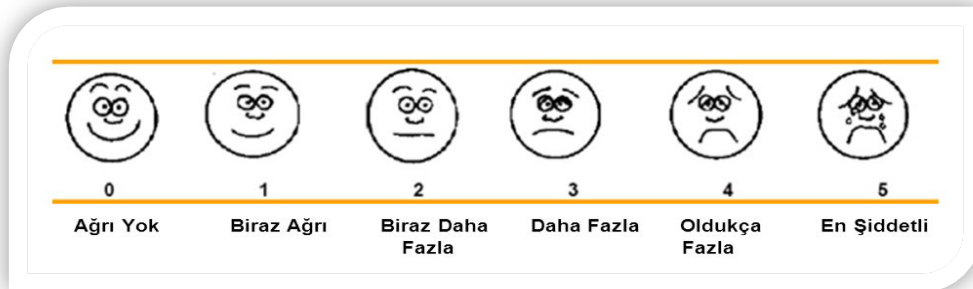
Sözel analog skala; (numeric rating scale, NRS) hastadan ağrısını 0=hiç ağrı yok, 10 veya 100=dayanılmaz/en şiddetli ağrı olmak üzere sayılarla ifade etmesi istenir.



Görsel analog skala; (visüel analogue scale, VAS) hastadan bir ucunda 0=hiç ağrı yok, diğer ucunda 10 veya 100=dayanılmaz/en şiddetli ağrı yazan bir çizgi üzerinde ağrısını işaretlemesi istenir.



Yüz ifadesi skalası; gülen yüzden ağlayan yüze kadar 6 değişik yüz ifadesine göre ağrı şiddeti belirlenir.



2. Çok boyutlu ağrı değerlendirme ölçekleri, ağrının kompleks doğasını ortaya koyabilmek için daha ayrıntılıdır, zaman alır ve klinik araştırmalar için uygundur (**Mcgill Melzack ağrı değerlendirme ölçeği**). Palyatif bakımda yaygın kullanılan **kısa ağrı envanteri**'nde ise ağrının geçmişi, yeri, şiddeti ve günlük aktiviteye etkisi değerlendirilir.
3. Palyatif bakım değerlendirme ölçekleri içinde de ağrı değerlendirilmektedir (**Edmonton semptom tanılama ölçeği, Memorial semptom tanılama ölçeği**).
4. Spesifik popülasyonlarda iletişim, bellek ve algılama sorunlarının varlığında bakım verenlerden alınan bilgilere de başvuran uygun ağrı değerlendirme yöntemleri kullanılmalıdır (ek materyal).
Pediyatrik hastalarda; infantlarda **CRIES, FLACC**
oyun çocuklarında **FLACC, FACES**
okul çağında **FACES, VAS, NRS**
Geriyatrik hastalarda; **Sözel olmayan ağrı göstergeleri**
İleri demansta ağrı değerlendirmesi (PAINAD)

Ağrı hasta yaşına uygun geçerli, güvenli, duyarlı ve uygulanabilir ölçeklerle sürekli monitörize edilmeli

4.4 Yetersiz Tedavi Riski ve Tedavi Edilmemiş Ağrının Sonuçları

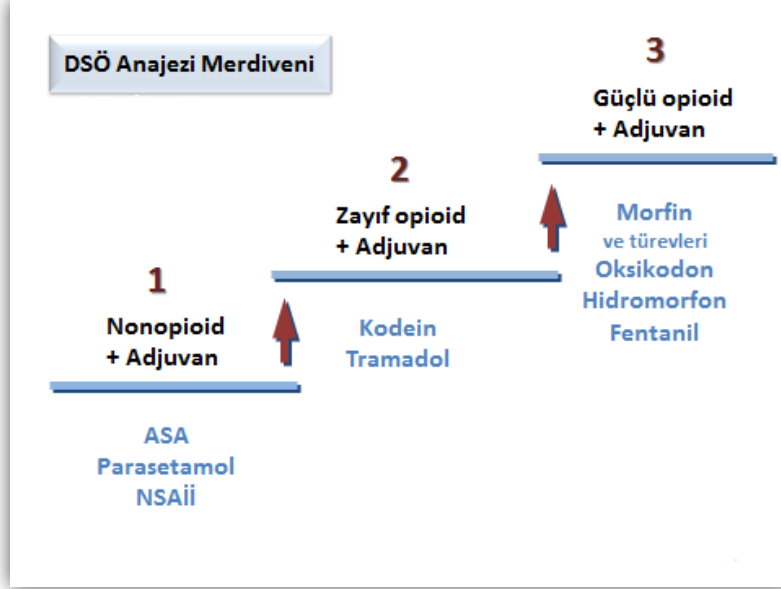
Çocuklar, yaşlılar ve madde kötüye kullanımı olanlar yetersiz tedavi riski olan hasta gruplarıdır. Yeterli tedavi edilmemiş ağrı fizyolojik stresi, kalp ve akciğerin iş yükünü, pnömoni ve/veya tromboemboli riskini artırırken immunité ve mobilitenin azalmasına neden olur. Tedavi edilmemiş ağrının mortalite oranını artırdığı da bildirilmiştir.

5 AĞRI YÖNETİMİ İLKELERİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanan analjezi merdiveni tüm dünyada yaygın kabul görmüştür (Şekil 6). İlk basamakta opioid olmayan asetil salisilik asit (ASA), parasetamol ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), ağrı geçmezse ikinci basamakta zayıf opioidler ve üçüncü basamakta güçlü opioidler kullanılmaktadır (Şekil 7). Analjezi merdiveninin tüm basamaklarında kontrendikasyon yoksa parasetamol ve NSAİİ kullanılabilir. Her basamakta endikasyon varsa adjuvan ilaçlar tedaviye eklenebilir.

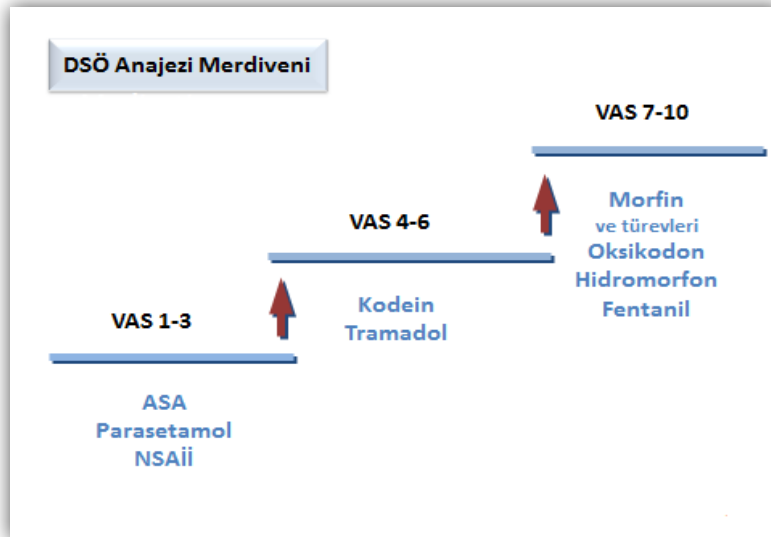
- Analjezik dozları plazma yarılanma ömürlerine göre uygun zaman aralıkları ile verilmelidir. Böylece 24 saat etkin plazma konsantrasyonu sağlanarak stabil analjezi düzeyi elde edilebilir.
- Opioidler için en düşük dozla başlanmalı ve titre edilmelidir. Diğer analjezikler ve adjuvanlar için hasta yaşı da dikkate alınarak uygun dozlar kullanılmalıdır.
- İlk tercih oral yol olmak üzere her zaman en az invaziv yol tercih edilmelidir.

- Yan etkiler dikkatle değerlendirilmeli, hasta önceden bilgilendirilmeli ve ortaya çıkan yan etkiler etkin bir şekilde tedavi edilmelidir.
- Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde ilaç atılımları değişeceğinden doz azaltılmalıdır.



Şekil 6. DSÖ Analjezi Merdiveni

Ağrı düzeyine göre de analjezik kullanımı tanımlanmıştır. Ağrı tedavisinde kullanılan girişimsel yöntemler ise endikasyon varsa her basamakta kullanılabilir (Şekil 7).



Şekil 7. Ağrı düzeyine göre analjezik kullanımı

6 AĞRI TEDAVİSİ

6.1 Farmakolojik Tedavi

6.1.1 Nonopoidler

Parasetamol

Analjezi merdivenin birinci basamağında hafif ağrıda ve diğer basamaklarda opioidlerle birlikte kullanımı önerilen parasetamol (asetaminofen) aynı zamanda antipiretikdir. Organ rezervleri yeterli hastalarda 4 gr maksimum günlük dozdur. Karaciğer yetmezliğinde ve kronik alkol kullanımında ise bu doz 2 gr olarak sınırlandırılmalıdır. Parasetamol içeren kombine preparatlar günlük maksimum doz hesaplanırken dikkate alınmalıdır.

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar

NSAİİ, inflamatuar kaskadı periferik olarak inhibe ederek antiinflatuar, analjezik ve antipiretik etkinlik gösterirler. NSAİİ, analjezi merdivenin her basamağında kontrendikasyon yoksa kullanılabilir. Kullanılabilecek maksimum dozun üstünde yan etkiler artar, daha fazla analjezik etkinlik elde edilemez. NSAİİ'nin en önemli yan etkisi gastrointestinal ülserasyondur. Bu yan etkiyi artıran risk faktörleri tanımlanmıştır.

- İleri yaş > 65 yaş
- Özellikle kanama ve perforasyonla komplike peptik ülser öyküsü varlığı
- Komorbid hastalıklar
- Sigara
- Ketoprofen, ketorolak ve piroksikamın diğer NSAİİ'a göre rölatif daha fazla gastrointestinal toksisite riski var
- Yüksek dozda NSAİİ kullanımı
- NSAİİ'nin birlikte kullanımı
- NSAİİ'nin kortikosteroidler, antikoagulanlar (warfarin), selektif serotonin reuptake inhibitörleri ve antiplateletlerle (aspirin) birlikte kullanımı
- Renal, kardiyak ve hepatik yetmezlik

COX-2 ve COX-2 selektivitesi yüksek olan (meloksikam, etodolak gibi) NSAİİ kardiyak riskli hastalarda kullanılmamalıdır.

Kardiyak profilaksi için düşük doz aspirin kullanan hastalarda NSAİİ antiagregan etkiyi azaltabilir, bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Renal rezervi azalmış ve dehidratasyon riski olan yaşlı hastalarda NSAİİ renal toksisiteye neden olabilir.

Gastrointestinal komplikasyon riski yüksek hastalarda, misoprostol ve proton pompa inhibitörleri profilaktik olarak kullanılmalı

6.1.2 Zayıf Opioidler

Kodein; tavan etkisi olan zayıf opioiddir. Bir ön ilaç olan kodein, aktif metaboliti morfine dönüşerek analjezik etkinlik gösterir. Genetik farklılıklar nedeni ile biyotransformasyonla aktif metabolite dönüşüm ve aktif metabolitin kan

konsantrasyonu farklılıklar gösterebilir. Çocukları da içeren birçok hastada metabolizması az olduğundan istenen analjezik etkinlik sağlanamayabilir. Aksine hızlı ve aşırı metabolize edilmesi ise opioid toksisitesine neden olabilir. Maksimum doz 300 mg/gün üstünde analjezik etkinlik artmaz, yan etkiler görülür.

Tramadol; zayıf opioid etkisinin yanı sıra norepinefrin ve seratonin geri alımını bloke eder ve opioidlerden farklı olarak nöropatik ağrıda daha etkili olabilir. Tavan etkisi vardır, maksimum doz 400 mg/gün, kanser hastalarında 600 mg/gün olarak verilmektedir. Oral, likit, hızlı veya yavaş salınımlı, parasetamol kombinasyonlu ve parenteral formları vardır. Nöbet eşliğini düşürebilir, hipoglisemi riskini artırır. Diğer seratonerjik ilaçlarla birlikte kullanımında seratonerjik sendroma neden olabilir.

6.1.3 Güçlü Opioidler

Opioid reseptörlerine bağlanarak ağrının işlenmesinde görevli nörotransmitterlerin salınımını bloke ederler. Tavan dozu olmayan opioidler ağrıyı karşılayan dozlarda titre edilerek kullanılırlar.

DSÖ palyatif bakımda olması gereken temel ilaçlar listesinde; zayıf opioid olarak kodein, güçlü opioid olarak morfin hızlı salınımlı tablet, morfin yavaş salınımlı tablet, morfin ampul ve çocuklar için morfinin likit formu bulunmaktadır. Hidromorfon ve oksikodon da temel ilaçlar listesinde yer almaktadır. İlk seçenek olmamakla birlikte morfine alternatif olarak kullanılabilen bildirmektedir. Ülkemizde halen mevcut opioid formülasyonları ek materyallerde verildi.

Morfin; oral, rektal veya parenteral yolla kullanılabilen doğal opioiddir. Şiddetli kanser ağrısında ilk seçilecek opioiddir. Oral biyoyararlanımı düşük ve reseptör düzeyindeki bireysel farklılıklar çok fazla olduğundan bireysel doz titrasyonu yapılmalıdır. Hızlı salınımlı morfinin etki başlama süresi 20 dakika, plazma pik seviyesine ulaşması 1 saat, plazma yarılanma süresi 4 saattir. Rutin doz 4 saatte bir, ek dozlar 1 saat aralıkla verilebilir. Kararlı konsantrasyon için 5 yarılanma süresi olan 20 saat geçmesi gerekir. Uzun salınımlı morfinin etki başlama süresi 1-2 saat, plazma pik seviyesine ulaşma zamanı 4 saattir. Oral hızlı salınımlı morfin tedavi başlangıcında ve kaçak ağrıda, uzun salınımlı morfin ise günlük doz gereksinimi belirlendikten sonra daha uzun doz aralıkları ile kullanılmalıdır.

Oksikodon; morfinden 1.5-2 kat daha güçlü yarı sentetik bir opioiddir.

Hidromorfon; morfinden 5-8 kat daha güçlü yarı sentetik bir opioiddir.

Fentanil; morfinden 100 kat daha güçlü bir sentetik opioiddir. Parenteral, transdermal ve transmukozal (bukkal, sublingual ve nazal) yolla uygulanabilir. Kronik malign ağrıda transdermal fentanil ile doz titrasyonu yapılamayacağından tedavi başlangıcında kullanımı uygun değildir, ancak ağrı stabil ise kullanılabilir. Kanser ağrısında da ilk seçenek değildir. Yutma güçlüğü ve şiddetli bulantı kusması olan hastalarda yine stabil ağrıda uygun dönüşüm oranları ile kullanılabilir. Transdermal fentanil bantları 72 saatte bir değiştirilir. Etki başlama zamanı ortalama 16 saat, ortalama maksimum plazma konsantrasyonuna erişme zamanı 36 saattir. Bu sürede ek opioid dozu gerekeceği unutulmamalıdır. Vücut ısısındaki artış emilimi artırarak daha yüksek kan konsantrasyonuna neden olabilir. Kaşekside fentanilin serum seviyesi azalabilir.

Mekanizması kesin olmasa da yağ depolarındaki değişiklikle ilişkili olabilir, kaşeksi transdermal fentanil kullanımı için engel olmamalıdır. Fentanilin transmukozal formları ise kaçak ağrıda kullanılır.

Opioid yan etkileri ve tedavisi

Opiofobiye önemli katkısı olan opioid yan etkileri, doğru kullanım ve dikkatli izlem ile tahmin edilebilir, önlenebilir ve tedavi edilebilir. Opioid kullanımının tek kontrendikasyonu hipersensitivite reaksiyonu öyküsü olmasıdır. Mevcut hastalıkların evresi, eşlik eden renal, hepatik ve pulmoner hastalıklar, kognitif disfonksiyon, daha önce opioid kullanımı, polifarmasi, opioid başlangıç dozu ve opioid kullanım yolu yan etki insidansını değiştirir.

Opioide bağlı yan etkiler için risk faktörleri;
uygunsuz ve yüksek doz
uzun süre kullanım
davranış bozukluğu öyküsü
dehidratasyon, renal yetmezlik
sedatif ilaçlarla birlikte kullanım

Opioidlerin başlıca yan etkileri;

- Bulantı ve kusma
- Konstipasyon
- Kognitif değişiklikler
- Sedasyon
- İdrar retansiyonu
- Kaşıntı
- Miyoklonus
- Hiperalezi
- Solunum depresyonu

Bulantı ve kusma direkt gastrointestinal motilitenin azalmasına, indirekt olarak da konstipasyona bağlıdır. Vestibüler sistemin aktivasyonuna bağlı olarak hareketle de bulantı görülebilir. Tedavi başlangıcında ve doz artışlarında görülen bulantı - kusmaya birkaç gün içinde tolerans gelişir. Proflaktik olarak veya tedavide önerilen antiemetik metoklopramidir. Dirençli bulantı ve kusmada opioid rotasyonu gerekebilir.

Konstipasyon opioidlerin en önemli yan etkisidir ve tolerans gelişmez. Özellikle yaşam sonunda diğer semptomları da kötüleştirerek yaşam kalitesini bozar. Opioidler peristaltizmi azaltarak ve fekal içerikten su reabsorbsiyonunu artıırarak konstipasyona neden olurlar. Opioid tedavisi ile birlikte içilen su miktarı ve lifli diyet artırımalı, stimulan ve/veya yumuşatıcı laksatifler başlanmalı ve opioid kullanıldığı sürece devam edilmelidir.

Opioidlere bağlı somnolans, duygu durum değişiklikleri (fori, disfori) ve sensoriyal değişiklikler (görsel ve duyusal ilizyonlar, halusinasyon ve deliryum) görülebilir, genellikle bir hafta içinde kaybolur.

Sedasyon yine tedavi başlangıcında ve doz artışlarında görülebilir, tolerans gelişir. Opioid dozu yüksek olabilir, değerlendirilerek doz azaltılabilir. Renal disfonksiyonda opioid atılımı azalır, opioid kan konsantrasyonu artışı ile sedasyon görülür. Sedasyon varlığı respiratuar depresyon için uyarıcı olmalıdır.

İdrar retansiyonu daha önce opioid kullanmamış hastalarda ve daha sık intratekal opioid kullanımında görülür. Bir kez idrar sondası yerleştirilerek mesanenin boşaltılması genellikle yeterli olur. Bu yan etkiye de birkaç gün içinde tolerans gelişir.

Kaşıntı daha çok opioidlerin intratekal kullanımında görülür ve tolerans gelişir. Tedavide kullanılan antihistaminiklerin sedatif etkileri fazla olabilir.

Miyoklonus, yüksek dozlarda nadir görülen bir yan etkidir. Miyoklonusa neden olabilecek elektrolit değişiklikleri olup olmadığı araştırılmalıdır. Opioid doz azaltılması, opioid rotasyonu ve/veya benzodiyazepin kullanımı gerekir.

Hiperaleji, opioidlerin yüksek dozlarında görülür, opioid rotasyonu gerekir. Opioid kullanan hastalar paradoksal olarak ağrıya daha hassas hale gelir, artan ağrı için opioidin artırılması durumu daha da kötüleştirir. Hiperalejide ağrı anatomik olarak lokalize edilemez ve başlangıçtaki ağrıdan nitelik olarak farklıdır.

En korkulan yan etki olan solunum depresyonu, palyatif bakımda oldukça nadirdir. Respiratuar depresyon her zaman sedasyonla birlikte. Opioid ilk dozu veya doz artışları sonrasında, opioidlerin sedatif ilaçlarla birlikte kullanımında sedasyon görülmesi sağlık profesyonelleri için uyarıcı olmalıdır. Özellikle palyatif bakımda renal yetmezlik gelişen hastalarda sedasyon artışı ile birlikte solunum depresyonu görülebilir. Respiratuar depresyonda opioid antagonisti naloksan kullanılmalıdır. Naloksan tüm analjezik etkinliği ortadan kaldırır ve yoksunluk sendromu görülür. Bu nedenle naloksan solunum depresyonunu ortadan kaldıran dozda titre edilerek kullanılmalıdır. Naloksanın etki süresi 30-60 dakikadır. Birçok opioidin yarılanma ömrü nalokсандan daha uzun olduğundan tekrarlanan naloksan dozlarına gereksinim olabilir. Solunum depresyonu, sedasyon ve analjezik etkinlik monitorize edilmelidir.

Tolerans, reseptör düzeyinde görülen adaptasyon durumu ve metabolizma değişiklikleri ile bir ya da daha fazla ilacın etkisinin azalması olarak tanımlanır. Tedavi başlangıcında veya daha sonra kısa sürede hızlı doz artışı gereksinimi durumunda akla gelmelidir. Toleransın bağımlılık gibi değerlendirilmesi, tedavinin gecikmesine ya da opioidlerin yeterli dozda alınamamasına neden olabilir. Tolerans varlığında opioid rotasyonu yapılmalıdır. Uygun dozda opioid rotasyonu için hasta uzmanlaşmış birimlere yönlendirilmelidir.

Solunum sayısı < 10/dk ise sözlü uyarılarla nefes alıp vermesini iste uyanık tutmaya çalış

Solunum sayısı < 8/dk ise tıbbi müdahale naloksan 1 ampul (0.4 mg, 1ml) serum fizyolojik ile 10 ml içinde dilue et 0.5 ml dozlar halinde 2-3 dk aralıklarla uygula

Solunum arrestinde acil solunum desteği sağlanmalı

Bağımlılık

Bağımlılık; genetik, psikososyal ve çevresel faktörlerle kronik nörobiyolojik bir hastalık olarak tanımlanır. İlaç kullanımı üzerinde kontrolün bozulması, kompulsif kullanım, zararına olmasına rağmen kullanmaya devam etme ve özlem duyma gibi bir ya da birden fazla davranış bozukluğu görülür, fiziksel bağımlılıkla karıştırılmamalıdır.

Fiziksel bağımlılık; bir ilaç sınıfına spesifik ani kesilme, hızlı doz azaltılması, antagonist edilmesiyle ve/veya ilacın kan seviyesinin azalması ile oluşan ağrı, huzursuzluk, uykusuzluk, ajitasyon, disfori, kas ağrıları, tremor, aşırı terleme, sekresyon artışı, bulantı kusma ve ishal gibi fiziksel yoksunluk semptomları ile karakterizedir. Bağımlılık yönetimi ilgili uzmanlaşmış birimler tarafından yapılmalıdır.

Opioid rotasyonu ve opioid eşdeğer dozları

Tam olmayan ağrı kontrolü ve baş edilemeyen yan etkilerde opioid rotasyonu ve/veya opioid verilmiş yolunun değiştirilmesi gerekebilir. Her bir opioidin nisbi gücü parenteral 10 mg morfin ile karşılaştırılarak eşdeğer dozlar bulunur (Tablo 2, Tablo 3). Uygun opioid dönüşümlerinin yapılmaması yetersiz ağrı kontrolü, ciddi yan etkiler ve solunum depresyonuna neden olabilir. Opioid rotasyonu yapılırken karşılık gelen eşdeğer dozun %50-75'i hesaplanarak kullanılmalıdır. Opioid eşdeğer dozları rehber olarak kullanılabilir, ancak opioid duyarlılığı açısından bireyler arasında büyük farklılıklar olduğu unutulmamalıdır.

Tablo 2. Opioid eşdeğer dozları

Morfin 10 mg, intravenöz	≈ Morfin 10 mg, subkutan
	≈ Morfin 30 mg, oral
	≈ Morfin 1 mg, epidural
	≈ Morfin 0.1 mg, spinal
Morfin 30 mg, oral	≈ Oksikodon 15-20 mg, oral
	≈ Hidromorfon 7.5 mg, oral

Tablo 3. Morfin ve transdermal fentanil yaklaşık eşdeğer dozları

Morfin, oral	Fentanil, transdermal
45 mg / gün	≈ 12 µg / saat
60 mg / gün	≈ 25 µg / saat
90 mg /gün	≈ 50 µg / saat
120 mg /gün	≈ 75 µg / saat
180 mg / gün	≈ 100 µg / saat
240 mg / gün	≈ 150 µg / saat

6.1.4 Adjuvan analjezikler

Adjuvan ilaçlar analjezik etkinlikleri ile nöropatik ağrı gibi bazı ağrı türlerinde ilk tercih olarak tek başına kullanılırlar. Diğer analjeziklerle birlikte kullanıldığında da, analjezik dozlarında ve yan etkilerinde azalma ile etkin ağrı kontrolü sağlanabilir. En sık kullanılan adjuvan ilaçlar; antidepresanlar, antikonvülzanlar, kortikosteroidler ve lokal anesteziplerdir.

Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar ve atipik antidepresanlar (SSRI, SNRI) norepinefrin, seratonin, ve/veya dopamin geri alımını bloke ederek nöropatik ağrıda etkili olurlar. Trisiklik antidepresanların ağız kuruluğu, konstipasyon gibi antikolinergik yan etkileri fazladır. Kardiyak aritmi, iletim anomalisi, kapalı açılı glokom ve klinik belirti veren prostat hipertrofisi trisiklik antidepresan kullanımı için rölatif kontrendikasyon oluşturur.

Antikonvülzanlar

Gabapentin ve pregabalin nöropatik ağrıda etkindir. Pregabalin ile gabapentine göre daha hızlı doz titrasyonu yapılabilir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler prostaglandin sentezini inhibe ederler ve hasarlı dokudaki ödemi azaltırlar. Nöropatik ağrı, kemik ağrısı ve visseral ağrıda yararlı olabilirler. Yaşam sonunda iştah açıcı etkisi ile enerji artışı sağlar. Daha az mineralokortikoid etkisi ile deksametazon tercih edilir. Sabah tek doz kullanımında uyku üzerine olumsuz etkisi görülmez. Uzun süreli kullanımda kas kaybı, GIS yan etkiler, ödem, glukoz toleransında bozulma, bağışıklık sisteminde zayıflama ve deliryum görülebilir. NSAİİ'la birlikte dikkatli kullanılmalıdır.

Antispazmolitikler, sedatifler

Antispazmolitikler ve sedatifler kas spazmlarında kullanılabilir.

Lokal anestezikler

Lokal anestezikler, antikonvülzanlar gibi sinir hücre membranından sodyum iyonlarının geçişini engelleyerek ağrının iletilmesini engellerler. İntravenöz ve intratekal kullanım uzmanlaşma gerektirir. Topikal lokal anestezik postherpetik nevraljide kullanılır, kanser ağrısında kullanımı ile ilgili kanıt yoktur.

Kapsaisin

Kapsaisin postherpetik nevralji gibi lokalize nöropatik ağrıda topikal olarak kullanılır.

6.2 Girişimsel Teknikler

Doğru endikasyonla her basamakta uygulanabilen nörolitik bloklar (çöliak/splanchnik, hipogastrik, impar ganglion blokları, vb.), nöroaksiyal blokaj (intratekal kateter/port/pompa sistemleri), nöroablatif prosedürler ve vertebroplasti gibi girişimsel tekniklerle etkin ağrı kontrolü ve iyi yaşam kalitesi elde edilebilir. Opioidlerin ve diğer analjeziklerin daha az dozlarda kullanımı ile yan etkiler de azaltılabilir. Girişimsel tekniklere yaşam süresi ve olası riskler göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

6.3 Farmakolojik Olmayan Teknikler

Farmakolojik olmayan ve hastayı ve ağrısını rahatlatan teknikler ağrı yönetiminin her aşamasında kullanılmalıdır.

Fiziksel girişimler; fizyoterapi ve egzersiz, masaj, sıcak soğuk uygulama, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ve akupunktur örnektir.

Psikososyal yaklaşımlar; kognitif davranışsal terapi, müzik terapi ve relaksasyon teknikleri sayılabilir.

7 KANSER AĞRI TEDAVİSİ (KRONİK MALİGN AĞRI)

Tanı anında, devam eden süreçte ve yaşam sonunda kanser hastalarının yaklaşık %53'ünde ağrı olduğu bildirilmiştir. Aktif tedavi alan kanser hastalarının yaklaşık üçte biri, ileri evrede ise üçte ikisi ağrı deneyimlemektedir.

Kanser hastasında ağrı nedeni %60-65 direk tümör ile, %20-25 cerrahi, kemoterapi, radyoterapi gibi kanser tedavisi ile ilişkilidir. Hastaların %10-15'inde ise kansere bağlı olmayan komorbid durumlarla ilgili ağrı olabilir.

DSÖ'nün tahminine göre, engeller aşılabılırsa kanser hastalarında %80-90 ağrı kontrolü sağlanabilir.

***Kanser ağrı tedavisinde morfin altın standarttır,
şiddetli ağrıda ilk secenek oral morfin olmalı***

- Kanser ağrısı yönetiminde multidisipliner, multimodal ve maliyet etkin yaklaşım benimsenmelidir.
- Farmakolojik tedaviye, DSÖ'nün analjezi merdiveninde ağrının şiddeti için belirlenen basamağa uygun olarak başlanmalıdır. Değişen ağrı şiddetine göre değişiklikler yapılmalıdır.
- Kanser ağrısı genellikle sürekli ve analjezikler farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine uygun düzenli aralıklarla verilerek terapötik plazma düzeyinin sürekliliği sağlanmalıdır.
- Sinerjik etkileri nedeniyle, opioidlerle birlikte nonopioid analjeziklerin kullanımında daha düşük opioid dozlarında daha iyi ağrı kontrolü ve daha az opioid yan etkisi sağlanabilir. Kanser ağrısını azaltmada NSAİİ plasebodan daha etkin bulunmuş, NSAİİ arasında ise üstünlük bildirilmemiştir. NSAİİ'nin özellikle kemik ağrısında etkinliği bildirilmişse de, sürekli kullanımda özellikle yaşlı hastalarda NSAİİ'nin yan etkileri dikkate alınmalıdır. Güçlü opioidlerle kombinasyonda parasetamol NSAİİ'a tercih edilebilir.
- Kanser ağrısının tipine göre seçilecek uygun adjuvan ilaçlar tüm basamaklarda kullanılabilir. Nöropatik ağrılı hastalarda etkin olan antidepresan ve antikonvülzanların opioidlerle birlikte kullanımında SSS yan etkileri dikkatli takip edilmelidir.
- İkinci basamakta orta şiddette ağrıya zayıf opioidler tavan dozlarına dikkat edilerek güvenle kullanılabilir. Bu basamakta güçlü opioidlerin düşük dozlarının (oksikodon ≤ 20 mg/gün, morfin ≤ 30 mg/gün, hidromorfon ≤ 4 mg/gün) kullanımı da önerilmektedir.
- Opioid naif hastada oral hızlı etkili morfin prepatları ile doz titrasyonu yapılmalıdır. Oral hızlı etkili morfinin başlangıç dozu 5-10 mg, yaşlı hastalarda 2.5-5 mg olmalıdır.

- Etki süresine göre uygun aralıklarla ve gereksinime göre verilen ek dozların toplamı ile günlük morfin dozu hesaplanır. Bu doz üzerinden 12 saatte bir verilen yavaş salımlı morfin preparatları ile tedaviye devam edilebilir.
- Oral morfin, oksikodon ve hidromorfon arasında belirgin farklılıklar yoktur. Her ikisinde de hızlı salımlı formları ile doz titrasyonu yapılarak daha sonra yavaş salımlı preparatları ile devam edilebilir.
- Ülke şartlarına göre oral morfin preparatlarına ulaşımında güçlük olduğunda uzman görüşü ve dikkatli izlem ile transdermal fentanil en düşük dozda başlanarak kullanılabilir. Doz artışları etki başlangıcının geç olacağı göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.
- Kaçak ağrı mutlaka etkin şekilde tedavi edilmelidir. Günlük oral morfin dozunun %10-20'si kaçak ağrıda kullanılır. Kaçak ağrı için günde 4 den fazla gereksinim oluyorsa günlük opioid dozunun artırılması düşünülmelidir. Kaçak ağrı kontrolü için yavaş salımlı morfin uygun değildir, hızlı etkili oral morfin kullanılmalıdır. Daha hızlı ve daha kısa etki süresi ile transmukozal/sublingual fentanil preparatları da opioid toleran hastada kaçak ağrıda kullanılabilir. Bazal opioid dozuna göre kaçak ağrı dozu tahmin edilemediğinden en düşük dozda başlanarak dikkatli titrasyon gerekir.
- Yutma güçlüğü, bulantı ve kusma nedeniyle oral yolun sağlanamadığı hastalarda ikinci seçenek transdermal opioidlerdir. Opioid naif hastada opioid titrasyonu zor olduğundan uzman görüşü ile subkutan veya intravenöz morfin ile titrasyon yapıldıktan sonra transdermal form kullanılabilir. Yine en düşük dozda transdermal fentanil dikkatli izlem ile başlanabilir. Daha önce opioid kullanıyorsa uygun dönüşüm oranı hesaplanmalıdır.
- Kanser hastalarında yaşam sonunda ölümden 4 hafta, 1 hafta ve 24 saat önce sırasıyla oral yolun %62, %43 ve %20 oranında korunduğu, %80 hastada opioid kullanımı için oral yol dışında alternatif yollara gereksinim olduğu bildirilmiştir.
- Oral veya transdermal yolla etkin ağrı kontrolü sağlanamıyorsa morfin subkutan veya intravenöz yolla verilebilir, intramusküler yol kullanılmamalıdır. Her iki yoldan hasta kontrollü analjezi teknikleri uygun hastalarda uzmanlaşmış birimlerin önerileri doğrultusunda kullanılabilir.
- Oral yol kullanılmayan hastada kaçak ağrı için saatlik morfin dozunun %50-100'ü parenteral verilir. Morfinin plazma pik etkisi subkutan \approx 30 dk, intravenöz \approx 15 dk olduğundan, ağrı devam ediyorsa sedasyon kontrol edilerek bu intervallerde kullanılabilir.
- Artan opioid dozlarına rağmen yeterli ağrı palyasyonu sağlanamıyorsa veya agresif tedaviye rağmen yan etkiler devam ediyorsa opioid rotasyonu yapılmalıdır. Eş analjezik doz kullanımı ile ilaç veya kullanım yolu değiştirilmelidir.
- Kanser hastalarında hastalık ve tedavi sürecine bağlı veya yaşam sonunda organ yetmezliği görülebilir. Renal ve hepatik yetmezlikte opioid dozu azaltılmalı ve/veya rutin doz kesilerek gereksinime göre titre edilmelidir.
- Opioid yan etkileri agresif olarak tedavi edilmelidir. Opioidlere bağlı bulantı ve sedasyona tolerans gelişirken, kabızlığa tolerans gelişmediğinden mutlaka laksatif başlanmalıdır.
- Opioidler kesilirken yoksunluk sendromuna neden olmamak için kademeli olarak azaltılmalıdır.

- Hasta ve bakım verenler ağrı tedavisi, kullanılan ilaçlar ve yan etkileri, güvenli saklama ve imha etme koşulları için mutlaka bilgilendirilmelidir.
- Kansere ağrısında opioid kullanımı ile bağımlılık riski çok düşüktür, bağımlılık endişeleri opioid kullanımına engel oluşturmamalıdır. Ancak hastanın öyküsünde madde kötüye kullanımı ve davranış bozukluklarının olması, sosyoekonomik ve çevresel faktörler dikkatle değerlendirilmelidir.

Ağrıyı azaltan kanser tedavileri

Radyoterapi; özellikle tümör basısı ve kemik metastazlarına bağlı ağrıda çok etkilidir. Ağrı, paraparezi veya paraplejiye neden olan spinal kord kompresyonunun primer tedavisi, tek başına veya kortikosteroidlerle birlikte radyoterapidir. Fonksiyonel sonuç elde edilebilmesi için erken tanı önemlidir. Baş ağrısı, bulantı kusma ve nöbetlere neden olan primer veya metastatik beyin tümörlerinde de radyoterapi etkilidir.

Radyonüklidler; strontium-89'un kemik metastazlarında 3-6 ay süresince ağrıyı önemli oranda azalttığı gösterilmiştir.

Kemoterapi; tümör yükünü azaltarak palyasyon sağlaması yanısıra direk tümörü küçülterek de ağrıyı azaltabilir. Hormonoterapinin de kemik metastazına bağlı ağrıyı azalttığı bildirilmiştir.

Cerrahi; komplet malign barsak obstrüksiyonunda uygun hastalarda kolostomi veya stent ile ağrı nedeni ortadan kaldırılabilir. Bası yapan tümörlerin çıkarılması da ağrıyı azaltır.

Bifosfonatlar; kemik metastazına bağlı ağrıyı azaltırlar. Bu hastalarda bifosfonatlar ağrı tedavisinin önemli bir parçasıdır.

8 YAŞAM SONUNDA AĞRI YÖNETİMİ

Yaşamın son günleri, haftaları olarak tanımlanan yaşam sonunda hala birçok hastanın yetersiz ağrı tedavisi nedeniyle ağrı çektiği bilinmektedir. Bu dönemde birçok komorbid hastalık ve bilinç düzeyindeki değişiklikler ağrının değerlendirilmesini komplike hale getirebilir.

Yaşam sonundaki hastaların ağrı ve ızdıraplarının dindirilmesi sağlık profesyonellerinin etik sorumluluğudur...

- Hastadaki davranışsal değişiklikler her zaman ağrıyla ilişkili değildir, konstipasyon, deliryum, dekubit ülseri, mukozit ve opioid hiperaljezisine bağlı olup olmadığı araştırılmalıdır.
- Analjezikler optimal konfor sağlanıncaya kadar titre edilerek artırılmalıdır.
- Yaşam sonunda bilinç değişiklikleri oral alımı engellerse ilacın kullanım yolu değiştirilerek yoksunluk sendromuna izin verilmemelidir. Eş analjezik dozların kullanımına dikkat edilmelidir.
- Yaşam sonunda oral alamayan hastalarda morfin subkutan kullanılabilir.

- Kan basıncı, solunum ve bilinç değişiklikleri tek başına opioid dozunu azaltma nedeni olmamalıdır. Opioid antagonistleri kullanılmamalıdır.
- Opioid kullanım ilkeleri doğrultusunda uygun opioid doz artışının yaşam süresini kısaltmadığı bilinmektedir.
- Hepatik yetmezlikte morfin, oksikodon ve hidromorfon dikkatli kullanılmalıdır. Fentanil güvenle kullanılabilir, doz azaltılması gerekebilir.
- Renal yetmezlikte morfin, hidromorfon ve oksikodonun aktif metabolitleri birikeceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Fentanil renal yetmezlikte kullanılabilir, doz azaltılması gerekebilir.
- Renal perfüzyonda azalma, azalmış protein ve azalmış sıvı alımına bağlı son 24 saatte genellikle opioid gereksinimi azalır.
- Renal yetmezlik veya dehidratasyona bağlı; idrar miktarı < 500 ml/24 saat ise rutin kullanılan morfin dozu %50 azaltılmalıdır. Anüri varsa veya idrar miktarı < 250 ml/24 saat ise morfin kesilmeli ve gereksinime göre kullanılmalıdır.
- Ağrı kontrol edilemediğinde palyatif sedasyon düşünölmelidir.

9 KRONİK NONMALIGN AğRI TEDAVİSİ

Malign olmayan kronik ağrıda, uzun süreli tedavi gereksinimi özellikle opioidlerin güvenli ve efektif kullanımının sorgulanmasına neden olmaktadır. Kanser tanısı olmayan, palyatif bakım ve yaşam sonu bakım verilmeyen bu hastalarda opioidler, risk ve yarar gözetilerek, hasta ve sağlık profesyonelleri arasında sağlıklı bir iletişim ve güven sağlanması ile seçilen vakalarda kontrollü olarak kullanılabilir. Hastanın sosyoekonomik durumu, çevresi ve daha önce madde kullanım bozukluğu öyküsü çok iyi sorgulanmalıdır. Kronik nonmalign ağrıda opioid tedavisi başlamadan önce ve daha sonra belirli periyotlarda idrar testi yapılması da önerilmektedir.

- Malign olmayan kronik ağrıda nonopioid ve nonfarmakolojik tedavi tercih edilmelidir.
- Opioidler ilk basamakta tercih edilmez. Opioid başlanmadan önce diğer tedavi modalitelerinin optimum kullanılmasına dikkat edilmelidir.
- Opioid başlanmadan önce hasta için risk ve yarar göz önünde bulundurularak gerçekçi hedefler belirlenmelidir. Ağrı ve fonksiyonel kapasitede sağlanan klinik iyilik hali belirgin ise opioid tedaviye devam edilmeli, aksi halde kesilmelidir.
- Opioid başlanmadan önce ve daha sonra periyodik olarak hasta ile risk ve yarar tartışılmalıdır.
- Düşük doz kullanılmalı ve doz artışları hızlı yapılmamalıdır.
- Opioidlerle birlikte nonopioid ve nonfarmakolojik tedaviler uygun kombinasyonlarda kullanılarak opioid dozu en düşük seviyede tutulmaya çalışılmalıdır.
- Opioidlerle benzodiyazepinlerin birlikte kullanımından sakınılmalıdır.
- Reçetelendirme sınırlı ve kontrollü olmalıdır.

10 GERİATRİK HASTALARDA KRONİK AĞRI TEDAVİSİ

Altmışbeş yaş üstü olarak tanımlanan yaşlı hastalarda kronik ağrı sıklıkla komplike ve multifaktöriyeldir. Geriatrik popülasyonda kas iskelet sistemindeki dejeneratif değişiklikler ve artrite bağlı kronik ağrı sıktır. Kanser tanısı almış geriatrik hastaların %80'i hastalık sürecinde ağrı deneyimlemektedir. Yine bu hasta popülasyonunda diyabet, herpes zoster, periferik vasküler hastalıklar, travma ve sinir hasarına sekonder nöropatik ağrı da görülebilmektedir.

Kronik ve yeterli tedavi edilmemiş ağrı; hasta ve ailesinde strese neden olarak fonksiyonel kapasitede azalma, yavaş iyileşme, anksiyete, depresyon, uykusuzluk, iştahsızlık, yemek yemenin ve sosyalizasyonun azalması ile daha fazla hastane başvurularına neden olur.

*Yaşlılarda ağrıyı olduğundan daha az bildirme eğilimi vardır;
hastaneye yatırılma korkusu
bakım evine gönderilme endişesi
yakınlarını üzmemek istememe
ağrıyı yaşlılıkla özdeşleştirerek, normal kabul etme*

Ağrı Değerlendirilmesinde Güçlükler

Kendine has özellikleri ile doğal bir süreç olan yaşlılık bütüncül bir yaklaşım gerektirir. Yaşlı hastada, tıbbi değerlendirmenin yanı sıra fonksiyonel kapasite, beslenme, bilişsel fonksiyonlardaki değişim gibi birçok sosyal, psikolojik ve çevresel değerlendirmeyi içeren "Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme" yapılmalıdır.

- Yaşa bağlı fizyolojik değişiklikler nedeniyle ağrı algılanması ve şiddeti farklılıklar gösterebilir. Ağrısını ifade etmeyen veya edemeyen yaşlıda sadece mimiklerde değişme, keyifsizlik, inleme gibi belirtiler ağrının göstergesi olabilir.
- Yaşlılarda deliryum tablosunun ağrıyı maskeleyebileceği, kontrol edilmeyen ağrının da deliryuma neden olabileceği akılda tutulmalıdır.
- Bilişsel, motor, görsel ve işitsel kayıplar ağrının değerlendirilmesini ve yönetimini olumsuz etkileyebilir. Yaşlılarda ağrı değerlendirme ölçeklerinin modifiye edilmesi gerekebilir. Bilişsel değişikliği olan ve sözlü iletişim kurulamayan hastalarda yüz skalaları, sözel olmayan skalalar ve PAINAD gibi ölçekler kullanılabilir (ek materyal).

Ağrı Yönetiminde Özellikler

- Geriatrik hastalarda pek çok semptomda olduğu gibi ağrı yönetimi için de interdisipliner görüşe gereksinim vardır.
- Palyatif destek içinde ağrı biyopsikososyal yönleri ile ele alınmalı ve tedavi planı "total ağrı" kavramını içerecek şekilde yapılmalıdır.
- Birçok analjezik için yaşa özel doz önerisi yapmak uygun değildir. Analjezik kullanım ilkeleri yaşlılarda farklılık göstermez. Düşük dozla başlanmalı, doz titrasyonu ile dikkatli doz artışı yapılmalıdır. Sık değerlendirme ile yan etkilerin kontrolü ve optimum analjezik etkinlik sağlanabilir.

- Bilişsel bozukluğu olan hastalarda, ilaçların bilinç durumunu etkileyebileceği endişesi ile "lüzumu halinde" kullanılmamalı, düzenli aralıklarla kullanıma devam edilmelidir.
- İlaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerindeki ileri yaşa bağlı değişiklikler etkinlik, duyarlılık ve toksisitede belirleyici olmaktadır (Tablo 4). Geriatrik hastalarda tedaviye bağlı yan etkiler ve komplikasyonların gelişme insidansı daha fazladır. Bu nedenle sürekli ve dikkatli bir takip gerekir.
- Hasta ve hasta yakınlarının eğitimi ağrı yönetiminde oldukça önemlidir.
- Yaşlılarda polifarmasi ve ilaç etkileşimi yaygındır. Polifarmasi, ilaç yan etki ve etkileşimini artırarak yaşlı hastada ciddi morbidite ve mortalite sebebi olabilmektedir. Yaşlı hastada yeni başlayan bir semptom varlığında, öncelikle yeni bir ilaç eklenip eklenmediği sorgulanmalıdır. Polifarmasiden sakınmak için genel prensip birden fazla semptomu kontrol altına alabilecek ilaçların tercih edilmesi yönündedir.

Farmakolojik Tedavi

Nonopioidler

- Parasetamol özellikle kas-iskelet sistemine bağlı kronik ağrıda ilk seçenektir.
- Yaşlı bireylerde hastaneye yatışların yaklaşık dörtte birinden NSAİİ'nin yan etkileri sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle uzun süreli kullanım, seçilmiş hastalarda ve çok dikkatli kullanılmalıdır.
- İlaç-ilaç etkileşimleri yanı sıra hipertansiyon, kalp yetmezliği gibi ilaç-hastalık etkileşimleri de NSAİİ'ı kullanan yaşlılarda düzenli olarak değerlendirilmelidir.

Tablo 4. Yaşlı hastalarda ilaç kullanımını etkileyen fizyolojik değişiklikler

Fizyoloji	Yaşlanmaya bağlı değişiklik	Klinik sonuçlar
Gastrointestinal sistem	Gecikmiş gastrik boşalma ve peristaltizmde azalma Kan akımında azalma	Opioide bağlı konstipasyon daha fazla İlaç absorpsiyonundaki değişikliğin klinik etkisi azdır
Dağılım	Vücut sıvısında azalma Artmış vücut yağına bağlı yağda çözünen ilaçların birikimi Plazma proteinlerinde azalma ve proteinlere yüksek oranda bağlanan ilaçların serbest fraksiyonlarında artma	Suda çözünen ilaçların dağılımı azalır Yağda çözünen ilaçların efektif yarılanma süresi uzar İlaç ilaç etkileşimleri artar
Hepatik metabolizma	Hepatik kan akımında azalma Hepatik hücrelerin fonksiyonunda azalma	İlk geçiş metabolizması azalır Oksidatif reaksiyonlar azalabilir ve yarılanma süresinde artmaya neden olabilir Konjugasyon genellikle korunur Bireysel etkileri tahmin etmek güçtür
Renal atılım	Renal kan akımında azalma Glomerüler filtrasyonda azalma Tübüler sekresyonda azalma	Böbrekten atılan ilaçlar ve metabolitler birikir, etkileri uzar
Farmakodinamik değişiklikler	Reseptör sayısında azalma Reseptör afinitesinde artış	Terapötik etki ve yan etkiler artar

Opioidler

- Yaşlı hastalarda öncelikle nonfarmakolojik tedavilerle desteklenerek parasetamol ve/veya NSAİİ'nin etkinliği değerlendirilmeli, opioidler ilk seçenek olarak düşünülmemelidir. Ancak seçili vakalarda yarar ve zarar göz önünde bulundurularak kullanımından kaçınılmamalıdır. Daha iyi bir fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi için orta ve şiddetli kronik ağrısı olan hastalarda opioidler potansiyel yan etkileri sıkı takip edilerek kullanılmalıdır.
- Yaşlılarda opioidlere karşı artmış bir analjezik duyarlılık gösterilmiştir. Bu nedenle erişkin için önerilen başlangıç opioid dozu %50 azaltılmalıdır.
- Opioid kullanımına bağlı konstipasyon yaşlılarda daha da sık görülen bir yan etki olduğundan laksatiflerle birlikte kullanılmalıdır.
- Opioid tedavisinin başlangıcında ve doz artışında bilişsel fonksiyonlarda etkilenme, baş dönmesi ve sedasyon görülebildiğinden, düşme ve kırık riski açısından önlem alınmalı, hasta ve yakınları bu konuda bilgilendirilmelidir.
- Opioid kullanan hastalar terapötik hedef, yan etkiler, uygun ve güvenli kullanım için sık aralıklarla değerlendirilmelidir.

Adjuvan analjezikler

- Nöropatik ağrıda adjuvan analjezikler kullanılmalıdır. Fibromiyalji ve diğer refrakter ağrı tiplerinde de kullanılabilir.
- Trisiklik antidepresanlar yaşlı hastalarda yüksek yan etki riski nedeniyle kullanılmamalıdır.
- SSRI ve SNRI grubu (Venlafaksin ve Duloksetin) adjuvan analjezik ilaçlar olarak tercih edilebilir.
- SSRI ve NSAİİ'nin birlikte kullanımında gastrointestinal kanama riski artar.
- Yaşlılarda SSRI kullanımında sık görülen bir komplikasyon da hiponatremidir.
- Pregabalin ve gabapentin nöropatik ağrıda tercih edilen ilaçlardır. Ancak doz titrasyonu dikkatli yapılarak yan etkilerin önüne geçilmelidir. Renal yetmezlikte dozun ayarlanması gerekir.

Nonfarmakolojik Yaklaşım

- Ağrı yönetiminin her aşamasında kullanılabilir. Hasta ve bakım vericiler nonfarmakolojik yöntemler konusunda da bilgilendirilmelidir.
- Yaşlı bireylerde ağrı yönetiminde fizik tedavi, masaj, gevşeme teknikleri, hipnoz, akupres ve akupunktur etkili olduğu belirtilen yöntemlerdir.

11 PEDİYATRİK HASTALARDA KRONİK AĞRI TEDAVİSİ

Yetersiz tedavi riski olan bir başka grup da çocuk hastalardır. Çocuklarda artrit, romatoid hastalıklar, orak hücreli anemi, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi kronik hastalıklar, fiziksel (fantom ağrısı), termal (yanık), kimyasal travmalar ve kanser, AIDS gibi yaşamı tehdit eden hastalıklar kronik ağrıya neden olabilir.

Çocukluk çağı tümörlerinde kür şansı fazla olduğundan erken evrelerde ağrı deneyimi daha çok tanı ve tedavi için yapılan girişimlere bağlıdır. Ağrı hafızası oluşmaması için bu girişimler öncesi gerekli hazırlık yapılmalı ve ağrıya izin verilmemelidir.

Kanserli çocuklarda; direk tümör basısına, kemik iliği infiltrasyonuna, kemik invazyonu / metastazına, amputasyona ve kemik iliği transplantasyonu komplikasyonlarına bağlı ağrı olabilir.

Palyatif bakımda çocuk, ailesi ve bakım verenler için örseleyici olan ve çaresizliği yaşatan ağrı öncelikli tedavi edilmeli

Ağrı Değerlendirilmesinde Güçlükler

Çocuklarda ağrının değerlendirilmesi ve tedavisinde yenidoğan, infant, oyun çocuğu, okul çocuğu ve adolesan olarak gelişim çağına göre yapılan sınıflama önemlidir ve farklılıklar gösterir.

- İnfantlar, kognitif ve fiziksel yetersizliği olan çocuklarda uygun ağrı skalaları kullanılmalıdır.
- İnfantlarda ve oyun çocuklarında FLACC (ek materyal) kullanılabilir.
- Beş yaşın üstündeki çocuklarda yüz skalaları kullanılabilir, yedi yaşın üstünde ağrısını 0-10 arasında puanlayabilir, sekiz yaşında ağrının niteliğini tanımlayabilir.
- Ailenin gözlemi çok önemlidir ve ağrı değerlendirilmesinde aktif katılımları sağlanmalıdır.

Ağrı Yönetiminde Özellikler

- Pediatrik hastalarda ağrı yönetimi multidisipliner ve multimodal olmalıdır.
- Temel analjezik kullanım ilkeleri olan optimal ağrı kontrolü, minimal yan etki, fizyolojik ve psikolojik iyilik hali ve yaşam kalitesinin artırılması hedefi çocuklar için geçerlidir.
- DSÖ tarafından çocuklarda analjezik tedavi üç basamak yerine iki basamaklı olarak tanımlanmıştır. Böylece daha hızlı ağrı kontrolü sağlanabilmektedir.
- Birinci basamakta parasetamol ve NSAİİ, ikinci basamakta güçlü opioidler kullanılmalıdır.
- Birinci basamaktan ikinci basamağa geçmeden önce 24 saatlik sürede analjezik doz etkinliği birkaç kez gözlenmelidir.
- Analjezik kullanım yolu invaziv olmamalıdır, çocuklarda oral yol kadar rektal yol da kullanılabilir. İlaç dozları erişkinden farklı olarak gelişim çağı ve vücut ağırlığına göre hesaplanır.
- Yaşa uygun nonfarmakolojik teknikler mutlaka kullanılmalı ve aileye öğretilmelidir.
- Girişimsel ağrı yöntemleri endikasyon varsa kullanılabilir.
- Hasta kontrollü analjeziyi cerrahi sonrası, kemik iliği nakli, orak hücreli anemi, yanıkta 7 yaşın üstündeki çocuklar kendileri kullanabilir. Daha küçük çocuklarda ebeveyn/hemşire kontrollü kullanılır. Yaşam sonunda hasta kontrollü analjezi ile hızlı titrasyon ve konforlu analjezi sağlanabilir.

Farmakolojik Tedavi

Nonopiodler

- Birinci basamakta en sık kullanılan parasetamol ve ibuprofenle ateş yanıtının baskılanabileceği akılda tutulmalıdır.
- Üç ayın altında kullanılabilen tek ilaç parasetamoldür, ibuprofen 3 ayın üzerinde kullanılabilir.
- Trombositopeni ve kemik iliği baskılanması olan çocuklarda ibuprofen kullanımında dikkatli olunmalıdır.

- Asetil salisilik asit çocukluk çağında ve metamizol ise 5 yaş altında önerilmemektedir.

Opioidler

- İkinci basamakta güçlü opioidler, tercihen morfin ilk seçenek olarak kullanılmalıdır.
- Vücut ağırlığına göre morfin dozu belirleneceğinden küçük çocuklarda likit morfin kullanılmalıdır. Ancak ülkemizde likit morfin mevcut değildir.
- Bir yaş altında metabolizmanın yavaş olması nedeniyle opioid dozları düşük ve doz aralıkları uzun tutulmalıdır. Daha büyük çocuklarda ise morfinin yarılanma ömrü erişkinine göre daha kısadır, daha kısa aralıklarla kullanım gerekebilir.
- Transdermal fentanilin 2 yaş üstünde ve 10 kg üzerinde kullanılması önerilmektedir.
- İnfantlarda ve 5 yaş altı çocuklarda kodeinin analjezik etkisi çok az veya yoktur.
- Tramadolün çocuklarda kullanımı birçok ülkede ruhsatlandırılmadığı için kılavuzlarda yer almamaktadır. Ancak ülkemizde opioid formülasyonları yeterli olmadığından orta ve şiddetli ağrıda hasta yararı düşünülerek uzman kontrolünde kullanılabilir.

Adjuvan analjezikler

- Antikonvülsanların ve antidepresanların çocuklarda kullanımı ile ilgili kanıta dayalı veri yoktur.
- Gabapentin 3 yaş üstünde kullanılabilir.
- Kortikosteroidler ve lokal anestezipler endikasyon varsa kullanılabilir.

12 MADDE KÖTÜ KULLANIMI OLAN HASTALARDA AĞRI TEDAVİSİ

Alkol ya da diğer maddelerin tıbbi amaçlar dışında orta ya da yüksek miktarda tekrarlanan biçimde kullanılması, madde kullanım bozukluğu olarak tanımlanır. Bu kişilerde kronik ağrı yakınmasının genel popülasyondan daha fazla olduğu bildirilmektedir. Geçmişte aktif madde kullanım bozukluğu öyküsü olan hastalar, genellikle klinisyenlerin önyargıları ve korkuları nedeniyle yetersiz ağrı tedavisi yetersiz almaktadırlar. Madde kullanım bozukluğu nedeniyle tedavi almış ve remisyonda olan hastalar tedaviye direnç gösterebilir.

***Madde kötüye kullanımını olan hastalarda ağrı tedavisinde hedefler;
etkin analjezinin sağlanması
yoksunluk gelişiminin engellenmesi
bağımlılık tedavisi olmuş hastalarda relapsın önlenmesi
opioid bağımlılığının etkin tedavisine devam edilmesi
(analjezik tedaviye ilave idame opioid tedavisi)***

- Nonopioid ve adjuvan analjezikler optimum, nonfarmakolojik yöntemler maksimum kullanılmalıdır.
- Tedavide opioid düşünülüyorsa opioid kötüye kullanım riski değerlendirilmelidir. Risk değerlendirmesi; spesifik uyuşturucu kullanımı öyküsü, ek psikiyatrik hastalıklar, cinsel istismar öyküsü, sigara/alkol kullanım öyküsü, ailede madde kullanım öyküsü, yaşanan çevre ve ev ortamına ilişkin ayrıntıları içermelidir.
- Bağımlı olan veya bağımlılık riski olan hastalarda psikiyatri ve algoloji işbirliği sağlanmalıdır.
- Bu hastalarda, mevcut kompleks klinikleri nedeniyle “multimodal ve integratif” tedavi seçenekleri benimsenmelidir. Multimodal farmakoterapi, girişimsel teknikler, psikolojik destek, ağrı ile baş edebilme yeteneklerinin güçlendirilmesi, spiritüel teknikler, ailesel destek, uğraşı tedavileri, tamamlayıcı tıp tedavileri bu yaklaşımın içerisinde yer alabilir.
- Kronik nonmalign ağrıda opioidler mültidisipliner bir yaklaşımla dikkatle ve yakın izleme kullanılmalıdır.
- Kronik malign ağrı tedavisinde opioid kullanım ilkelerine uyulmalıdır. Opioidlerin idamesinde kontrollü yavaş salınımlı opioid formları, transdermal fentanil veya uzun etkili metadon tercih edilmelidir.
- Tedavi planı hasta ve hasta yakınları ile birlikte yapılmalı, tedavi ile ilişkili riskler ve faydalar anlatılmalı ve hastanın yazılı onamı alınmalıdır.
- Kısa etkili opioidlerin kullanımında madde kullanım bozukluğu olan hastalarda doz sonu intervallerde ağrı ve yoksunluk sendromu görülebilir. Ayrıca elde edilen hızlı kan konsantrasyonu kendini iyi hissetme, rahatlama, öfori ile kötüye kullanıma neden olabilir.
- Ancak bu hastalarda kısa etkili opioidlerin kullanımından kaçınılması kaçak ağrı kontrolünü güçleştirir.
- Madde kötüye kullanımı olan hastalarda tolerans nedeniyle daha yüksek opioid dozlarına gereksinim olabilir.
- Bu hastalarda opioidler bir haftalık gibi sınırlı reçete edilmelidir. Reçete edilen ilaçların diğer madde kötüye kullanıcıları tarafından kullanım riski göz önünde bulundurulmalıdır.
- Randomize idrar testleri ile kullanılan reçeteli ve reçetesiz maddeler doğrulanmalıdır.

13 ACİL SERVİSTE KRONİK AĞRIYA YAKLAŞIM

Palyatif bakım hastaları başta ağrı olmak üzere kontrol edilemeyen semptomlarla acil servise sık başvurmaktadır. Bu hasta grubunun önemli bir bölümünü kanser hastaları oluşturmaktadır. Palyatif bakım ve ağrı kliniklerine erişim güçlüğü nedeni ile birçok hastanın yeterli ağrı ve semptom yönetiminde tedavi planı olmadığı için acil servis başvuruları da artmaktadır.

Acil serviste ise bilgi eksikliği, deneyimsizlik, bağımlılık konusundaki yanlış inanışlar ve gelişebilecek komplikasyonlar ile ilgili korkular optimal ağrı tedavisinin önündeki engellerdir. Acil servislerdeki yoğunluk ve kronik ağrının diğer yaşamsal önemi olan durumlardan daha az önemsenmesi de etkin bir tedavi yapılamamasına neden olmaktadır.

Ağrının Değerlendirilmesi

- Ağrının yeri, şiddeti ve karakteri tanıdık mı yoksa yeni bir ağrı mı?
- 12-24 saati aşan ve şiddeti artan devamlı bir ağrı mı? Yoksa kaçak ağrı mı?
- Son 24-48 saat içinde ağrı için alınan ilaçlar ve dozları neler? Bu ilaçların her dozu için ağrının şiddet ve süresinde azalma oldu mu? En son ne zaman aldı?
- Ağrı şiddetinin ölçülmesi
- Eşlik eden hastalıklar, kullandığı ilaçlar ve genel durumunun değerlendirilmesi
- Hastanın triyaj kategorisinin değerlendirilmesi

Ağrı Tedavisi

Şiddetli ağrı ≥ 7

- Hızlı doz titrasyonu için en uygun yol IV veya SC yoldur (port veya kateteri var ise IV yol tercih edilir).
- Daha önceden opioid kullanmayan hasta; parenteral morfin uygulaması 0.05- 0.1 mg/kg olacak şekilde yavaş ya da bölünmüş dozlarda kullanılır. Yaşlı, bilinç bozukluğu, organ yetmezliği gibi yüksek risk grubunda olan hastalarda daha düşük dozlar uygulanır.
- Opioid kullanan hastada 24 saatlik toplam doz, eşdeğer morfin dozuna çevrilerek %5'i, minimum 0.1 mg/kg olacak şekilde yavaş ya da bölünmüş dozlarda verilir. Yaşlı ve bilinç bozukluğu, organ yetmezliği gibi yüksek risk grubunda olan hastalarda daha düşük dozlar kullanılır.
- Analjezik etkinliği değerlendirmek için IV uygulamadan 15 dk sonra, SC uygulamadan 30 dk sonra ağrı tekrar değerlendirilmelidir.
- İlaça bağlı yan etki yoksa ve halen ağrı şiddeti $\geq 7-10$ ise verilen dozun iki katı yavaş ya da bölünmüş dozlarda verilir.
- Yetersiz ancak %50'den az kısmi yanıt varlığında ilk uygulanan doz yavaş ya da bölünmüş dozlarda tekrar edilir.
- Hastanın ağrısı geçene kadar ya da istenmeyen yan etkiler ortaya çıkana kadar yukarıda önerilen dozlar tekrarlanır.
- Kronik ağrı yönetiminde ve kansere bağlı ağrılarda acil servislerde de meperidin kullanılmamalıdır.
- Etkili ağrı yönetimi sağlanamıyor ise hasta hospitalizasyon açısından değerlendirilmelidir.

Hafif 0-3 ve orta 4-6 düzeyde ağrı

- Hasta düzenli ilaç kullanıyor mu? Hangi ilaçları kullanıyor ve bu ilaçlara analjezik yanıt nasıl?
- Adjuvan analjezik kullanıyor mu, düzenli mi?
- Tedavi DSÖ'nün basamak tedavi prensiplerine göre planlanır.

Opioidlere Bağlı Acil Yan Etki Yönetimi

- Opioid yeni başlanan hastalar opioid yan etkileri ile acile başvurabilir.
- Bulantı/kusma, sık görülen bir yan etkidir. Genellikle bir hafta içinde tolerans gelişir. Ancak erken dönemde sıkıntı oluşturabilir. Düzenli, kısa süreli antiemetik kullanılır.
- Sedasyon ve bilinç bozukluğu özellikle yaşlı düşük hastalarda daha sık görülür. Ağır sedasyonda düşük doz naloksan yavaş titrasyonla verilir. Daha sonra hasta uygun doz için tekrar hekimine yönlendirilir.

- Tıbbi müdahaleyi gerektiren solunum depresyonu naloksan ile antagonize edilmeli, solunum arrestinde acil solunum desteği sağlanmalıdır.

Acil Servisten Taburculuk

- Hastada analjezi sağlayan ilaç ve dozu tespit edilerek 3-5 gün idame tedavisini içerecek şekilde reçetelendirilmelidir.
- Parenteral opioidlerin oral eşdeğer dozları hesaplanmalı, hızlı etkili oral formlar reçete edilmelidir. Yavaş salımlı opioid formları ancak kısa sürede ayaktan tedavi kliniklerine ulaşılamayacaksa yazılmalıdır.
- İlk kez opioid başlanan yüksek riskli hasta grubunda solunum depresyonu gibi ciddi yan etkilerin oluşabileceği akılda bulundurulmalıdır.
- Opioid reçete edilen hastalar ve aileleri, opioid yan etkileri ve yönetimi konusunda bilgilendirilmelidir.

Acil serviste opioid reçetelendirirken DİKKAT;

Kronik ağrının akut alevlenmesi çok şiddetli değilse öncelikle oral yolu tercih et

Kanser dışı kronik ağrıda öncelikli nonopioid ilaçları kullan

Nonopioid ilaçlarla ağrı kontrolü sağlanamazsa opioid kullan

Acil servisten taburculukta en çok 3-5 günlük opioid dozu reçetelendir

Uzun etkili/kontrollü salımlı opioidleri öncelikli reçetelendirme

Çalınmış ve/veya kaybolmuş reçeteleri tekrar yazma

Malign ve nonmalign kronik ağrı yönetiminde MEPERİDİN KULLANMA

Tekrarlanan acil servis başvurularında yetersiz tedavi, yanlış ilaç kullanımı ve ilaç suistimalini göz önünde bulundur

Sedatif ve/veya trankilizan kullanımında ilaç etkilesimine dikkat et

14 EVDE BAKIM HASTALARINDA AĞRI TEDAVİSİNİN DEVAMLILIĞI

Akut ve ayaktan yeterli olmayan semptom yönetimi için hastane yatışları sonrası palyatif bakım desteğinin evde verilmesi esastır. Palyatif bakım merkezlerinde veya ayaktan ağrı/palyatif bakım polikliniklerinde başlanan ağrı tedavisinin evde sürekliliği mutlaka sağlanmalıdır. Bunun için de palyatif bakım desteği veren birim veya hastanın primer hekimi tarafından ilaçlar raporlandırılmalı, ayrıntılı epikriz ve ağrı yönetim planı düzenlenmelidir.

- Evde bakım hastasında, daha önceden başlanan tedavinin devam ettirilmesi, yeni başlayan ağrının değerlendirilmesi, tedavisi ve gerekirse yönlendirilmesi yapılmalıdır.
- Evde bakım verilen hastanın kronik ağrı yönetiminde ilk dikkat edilmesi gereken, hastanın ilaçlarını uygun doz ve aralıklarda kullanıp kullanmadığının sorgulanmasıdır.
- Kronik ağrı ve kaçak ağrı yönetimi konusunda hasta ve aileye tekrar eğitim verilmesi gerekebilir.

- Önerilen doz ve aralıklarla ilaç analjezik kullanımına rağmen ağrı varsa analjezik kullanım ilkeleri ve basamak tedavisine göre tekrar düzenleme yapılmalıdır.
- Nonopioid, opioid ve adjuvan ilaçların yan etkileri ve tedavileri iyi bilinmelidir.
- Hastanın kullandığı ilaçların ona özgü olduğu, başkaları tarafından hekim önerisi olmadan kullanılmaması konusunda uyarılar tekrarlanmalıdır.
- Özellikle opioidlerin güvenli saklama ve imha yöntemleri anlatılmalı, suistimal şüphesi varsa kayıt altına alınmalıdır.
- Aşılmayan sorunlarda hastayı takip eden palyatif bakım merkezi veya primer doktoru ile iletişime geçilmelidir.
- Aile hekimleri ve toplum sağlığı merkezinde çalışan hekimlerin opioidleri reçetelendirmesi için sistem bazlı çalışmalar yapılmalıdır.
- Palyatif Bakım Merkezleri ve Evde Sağlık Birimleri tarafından hastanın takip edilebilmesi için ortak bir veri tabanı oluşturulmalıdır.

Evde bakım veren aile hekimleri, toplum sağlığı merkezleri ve hastane evde bakım ekiplerinin palyatif bakım desteği ve ağrı tedavisi konusunda farkındalıkları artırılmalı ve sürekli eğitimler verilmeli

15 AĞRI YÖNETİMİNDE ENGELLERİ AŞMAK İÇİN NE YAPILMALI?

Palyatif bakımın ülkemizde sağlık sistemine entegrasyonunda çok büyük adımlar atılsa da göreceli yeni bir kavram olmaya devam etmektedir. Palyatif bakım felsefesinin doğru anlaşılabilmesi ve uygulanabilmesi için, tüm sağlık çalışanlarının temel eğitim müfredatlarından başlanarak ve mezuniyet sonrası sürekli eğitimlerle desteklenerek bilgi, beceri ve tutumlarını geliştirmeleri sağlanmalıdır. Palyatif bakım yaşamı tehdit eden hastalıklarda primer tedavi ekibince tanı anından itibaren başlatılmalı, gerektiğinde palyatif bakımda uzmanlaşmış ekipler tarafından desteklenmelidir. Palyatif bakımda interdisipliner ve multidisipliner ortak dil oluşturulması gerekir. Palyatif bakımın kalitesi sürekli değerlendirilmeli ve kalitenin artırılması için kurumsal iyileştirme politikaları geliştirilmelidir.

*Ağrı çekmek kader değil,
toplumda farkındalık sağlanarak hastalar bilinçlendirilmeli*

- Palyatif bakıma erişimin artması, etkin ağrı tedavisinin yapılmasını da kolaylaştıracaktır.
- Ağrı tedavisi ile ilgili farkındalık ve temel eğitimler yine tüm sağlık çalışanları için planlanmalıdır.
- Opiofobi ile etkin bir şekilde mücadele etmenin yolu da eğitimlerin tüm sağlık erkini ve sağlık çalışanlarını kapsayacak şekilde düzenlenmesidir.

- Ayaktan poliklinik hizmetlerinde ağrı değerlendirmesi ve yönetimi için yeterli zaman ayrılması gerekir. Bu konuda sistem bazlı her hasta için yeterli zaman ayrılması imkanı verilmelidir.
- Ülkemizde başta morfin olmak üzere opioid ilaçların çeşitliliği ve sürekliliği sağlanmalıdır. Morfinin hızlı salınımlı tablet, yavaş salınımlı tablet, likit ve ampul formları mutlaka sürekli bulundurulmalıdır.
- Opioid reetelendirilmesi kontrole tabi olup, hastanın, hekimin ve sistemin kontrolünü kolaylaştıracak elektronik izlem ve uyarı yöntemleri geliştirilmelidir. Bu sistemler reetelendirilmede de kullanılabilir. Bu şekilde opioid doz aşımı, uygunsuz doz ve ilaç suistimalinin önüne geçilebilir.
- Özellikle palyatif bakım hastaları ve bu konuda uzmanlaşmış hekimler için opioid raporlandırılmasında ve reetelendirilmesinde esneklik sağlanabilir.

16 EK MATERYALLER

Pediatric Ağrı Değerlendirme Skalası FLACC (Ağrı Tanılama Skalası)

Kategoriler	0	1	2
Yüz ifadesi	özel bir ifade yok	hafif kaşlarını çatma, yüzünü ekşitme	yüzünü buruşturma, dişlerini sıkma
Bacaklar	normal pozisyonda	gergin, rahatsız	sağa, sola tekmeler savurma
Hareketler	sakin	öne arkaya dönme	yay gibi kıvrılma, silkinme
Ağlama	ağlama yok	sızlama, inleme şeklinde ağlama	bağıra bağıra ağlama, çığlıklar atma
Avutma	rahat	sarılma ve dokunmayla avutabilme	hiçbir şekilde avutulamama

Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevits JR, Malviya S. The FLACC:a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. Pediatric Nurs. 1997;23: 293-7.

Geriatric Ağrı Değerlendirme Skalası Sözel Olmayan Ağrı Göstergeleri

	Hareketle	İstirahatte
1. Sesli yakınmalar - sözel olmayan (kelimelerle ifade edilmeyen inleme, sızlanma, homurdanma, bağıрма, nefesini tutma, iç çekme)	_____	_____
2. Yüz buruşturma/irkilme (çatık kaş, kısık göz, sıkılı dudak, diş sıkma, çarpık ifade)	_____	_____
3. Destekleme (etkilenen bölgenin hareketi sırasında masa, yatak gibi tutunacak nesnelere destek alma)	_____	_____
4. Huzursuzluk (sürekli veya aralıklı pozisyon değiştirme, sallanma, sürekli veya aralıklı el hareketleri, tutamama)	_____	_____
5. Ovma (etkilenen alana masaj)	_____	_____
6. Sesli yakınmalar - sözel (ağrı veya rahatsızlık belirten "ah", "of" gibi kelimeler, hareket sırasında küfür etme , "dur", "yeter" gibi protesto ifadeleri)	_____	_____
Davranış gözlenmiyorsa = 0 Aktivite sırasında veya istirahathte kısa süreli bile gözlenirse = 0	Total Skor	_____

Feldt, K.S. Treatment of pain in cognitively impaired versus cognitively intact post hip fractured elders. (Doctoral dissertation, University of Minnesota, 1996). Dissertation Abstracts International, 1996; 57-09B,5574. Feldt, K.S. (2000). Checklist of Nonverbal Pain Management Nursing. 1(1), 13-21.

İleri Demansta Ağrı Değerlendirmesi
(*Pain Assessment INAdvanced Dementia- PAINAD*)

	0	1	2	Skor
Solunum konuşmadan bağımsız	Normal	Ara sıra nefes darlığı Kısa süreli hiperventilasyon	Gürültülü yorucu solunum Uzun süreli hiperventilasyon Cheyne-stokes solunumu	—
Olumsuz seslenme	Yok	Ara sıra inleme veya sızlanma Olumsuz veya kalitesiz alçak sesle konuşma	Tekrarlanan sıkıntılı seslenme Yüksek sesle inleme veya sızlanma Bağırma	—
Yüz ifadesi	Gülümseme veya ifadesiz	Üzgün Korkmuş Suratı asık	Yüz buruşturma	—
Vücut dili	Rahat	Gergin Volta atma Kıvr kıvr olma	Kaskatı Yumruklarını sıkmış Dizlerini karnına çekmiş Uzağa itme veya çekme Çırpınma	—
Sakinleştirme	Sakinleştirmeye gerek yok	Sesle veya dokunmayla güven verilebilir, oyalanabilir olma	Güven verilerek veya oyalanarak sakinleştirilememe	—

Warden, V., Hurley A.C. & Volicer, L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. Journal of the American Medical Director Association 2003; 4(1): 9-15.

TOTAL

—

Ülkemizdeki Halen Mevcut Opioidler

Etken Madde	Preparat
Morfin	Morfin 10 mg ampul Morfia IR tablet 15, 30 mg Morfia CR film tablet, 15, 30, 60, 100 mg
Oksikodon	Oxopane IR kapsül, 5, 10, 20 mg
Hidromorfon	Jurnista uzatılmış salınımlı kapsül, 8,16,32 mg
Fentanil	Durogesic TTS 12, 25, 50, 75, 100 µg/saat Abstral dil altı tablet, 100, 200, 400, 800 µg
Tramadol	Zaldiar tablet, tramadol 37.5 mg + parasetamol 325 mg Contramal damla 50 mg/ml Contramal kapsül 50 mg Contramal retard tablet 100 mg
Kodein	Apranax plus tablet, naproksen 550 mg + kodein 30 mg Geralgin plus tablet, parasetamol 300 + kodein 30 mg

Kaynaklar

Alimi D, Rubini C, Pichard-Leandri E, Femand-Brule S, Dubreuil Lemaire ML, Hill C. Analgesic effect of auricular acupuncture for cancer pain: a randomised, blinded, controlled trial. *J Clin Oncol* 2003;21:4120-6.

American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(8):1331-46.

Caraceni A, Hanks G, Kaasa S ve ark. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13(2):e58-68.

Cassileth BR, Vickers AJ. Massage therapy for symptom control: outcome study at a major cancer center. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:244-9.

Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy, Pain 1986 (Suppl 3): S1-226.

Constantini M, Ripamonti C, Beccaro M, Montella M, Borgia P, Casella C, Miccinesi G. Prevalence, distress, management, and relief of pain during the last 3 months of cancer patient's life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Ann Oncol* 2009;20(4):729-35.

Control of pain in adults with cancer A national clinical guideline Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://sign.ac.uk/pdf/SIGN106.pdf>.

Dalal S, Tanco K.C, Bruera E. State of Art of Managing Pain in Patients With Cancer. *Cancer J* 2013;19: 379-89.

Desandre PL, Quest TE. Management of cancer-related pain. *Emerg Med Clin North Am.* 2009 May;27(2):179-94.

Dowell D, Haegerich TM1, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain--United States, 2016. *JAMA.* 2016;315(15):1624-45.

European Medicines Agency. Public statement: European Medicines Agency announces regulatory action on COX-2 inhibitors (EMA/62838/2005). Available from <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/6275705en.pdf>. [Accessed 11 June 2007].

Evidence-based Recommendations from European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain. *Lancet Oncology* (web version), 2012;13:e58-e68.

Fairchild A, Chow E. Palliative radiotherapy. In Bruera ED, Portenoy RK (Eds.), *Cancer pain: assessment and management*, 2009, 2nd edition (pp.379-98). Cambridge, UK: Cambridge University Press.

Garcia Rodriguez L, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal antiinflammatory drugs. *Lancet* 1994;343(8900):769-72.

Grant MS, Cordts GA, Doberman DJ. Acute pain management in hospitalized patients with current opioid abuse. *Topics in Advanced Practice Nursing.* 2007;7(1):1-11.

Groninger H, Vijayan J. Pharmacologic management of pain at the end of life. *American Family Physician* 2014;90(1);26-32.

Guidance on the management of pain in older people *Age Ageing.* 2013;42(suppl 1):1-57.

Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain. Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy* 2016;30(2):138-40.

Health and Human Rights Resource Guide, Fifth Edition, November 2013.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm> (last accessed December 3, 2015).

Huang ST, Good M, Zauszniewski JA. The effectiveness of music in relieving pain in cancer patients: a randomised controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2010;47(11):1354-62.

International Association for the Study of Pain (IASP). Global year against cancer pain. Retrieved December 7, 2015 from: <http://www.iasp-pain.org/GlobalYear/CancerPain>

Kampasioras K, Briasoulis E. Systemic therapy of bone metastases. In Kardamakis D, Vassilou V, Chow E (Eds.). *Bone metastases: a translational and clinical approach* 2014, (pp.247-74.). Dordrecht, The Netherlands: Springer Science Business Media.

Kirsh KL, Compton P, Egan-City K. Caring for the patient with substance use disorder at the end of life. In: Ferrel BR, Coyle N, Paice J (Eds.). *Oxford textbook of palliative nursing*. 4th edition 2015;pp650-60, New York: Oxford University Press.

L. Jost, F. Roila. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v257–v260, 2010.

Lee H, Schmidt K, Ernst E. Acupuncture for the relief of cancer related pain – a systematic review. *Eur J Pain* 2005;9:437-44.

Lopez G, Reddy SK. Pain assessment and management. In Yennurajalingam S, Bruera E (Eds.), *Oxford American handbook of hospice and palliative medicine* (Chapter 4, pp.31-72.), New York, NY, Oxford University Press.

Manchikanti L, Abdi S, Atluri S et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 1-2 guidance. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):1-116.

McCaffery M. *Nursing the patient in pain*. London: Harper & Row; 1983.

McLeod D, Nelson K. The role of the emergency department in the acute management of chronic or recurrent pain. *Australasian Emergency Nursing Journal* 2013; 16: 30-6.

McNicol E, Strassels S, Goudas I, Lau J, Carr D. NSAID's or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain (Cochrane Review). In *The Cochrane Library Issue 1, 2006*, Chichester; John Wiley.

Mehta V, Langford RM. Acute pain management for opioid dependent patients. *Anaesthesia* 2006;61:269-76.

Melzack R, Wall P. *The challenge of pain*, 2nd ed. London: Penguin; 1996.

Merskey H, Bogduk N, eds. *Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*, 2nd ed. Seattle, WA, International Association for the Study of Pain (IASP) Press, 1994.

National Cancer Institute (NCI). Pain (PDQ[®]): Pain – for health professionals. Bethesda, MD: Authors. Retrieved December 7, 2015 from: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/pain/pain-pdq>

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care. Version 1.2016. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf.

Neeta Kumar. WHO Normative Guidelines on Pain Management Report of a Delphi Study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO. 2007.

Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C ve ark. 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.

Paice JA. Pain at the end of life. In Ferrell BR, Coyle N, Paice J.(Eds.), *Oxford textbook of palliative nursing*, 4th edition, 2015, (Chapter 7, pp. 135-153), New York, NY, Oxford University Press.

Palliative Care Fact sheet N°402. World Health Organization <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs402/en/>

Pasero C, McCaffery M. Pain assessment and pharmacological management. 2011, New York, NY, Mosby Elsevier.

Portenoy RK, Southam MA, Gupta SK, et al. Transdermal fentanyl for cancer pain: repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 1993;78:36–43.

Regnard, C. and Pelham, A. Severe respiratory depression and sedation with transdermal fentanyl: four case studies. *Palliat Med*. 2003; 17: 714–716.

Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E ve ark. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii139-54.

Robert Swarm, Amy Pickar Abernethy, Doralina L. Anghelescu et al. Adult Cancer Pain. *J Natl Compr Canc Netw* . 2010;8:1046-86.

Ross JR, Quigley C. Transdermal fentanyl: informed prescribing is essential. *Eur J Pain*. 2003;7:481–483.

Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Cochrane Review). In *The Cochrane Library Issue 2, 2007*. Chichsters; John Willey. Saunders CM. *The management of terminal malignant disease*, 1st ed. London: Edward Arnold; 1978.

Savage SR. Opioid therapy for pain. In: Ries RK, Fiellin DA, Miller SC. *The ASAM principle of addiction medicine*. 5th edition 2014 pp1500-29. Philadelphia: Wolters Kluwer.

Scottish Palliative Care Guidelines - Pain Management, <http://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/>

Smith AK, Cenzer IS, Knight SJ, Puntillo KA, Widera E, Williams BA. The epidemiology of pain during the last 2 years of life. *Ann Intern Med* 2010;153(9):563-9.

Soden K, Vincent K, Craske S, Lucas C, Ashley S. A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. *Palliat Med* 2004;18(2):87-92.

Syrajala KL, Jensen MP, Mendoza E, Yi JC, Fisher HM, Keafe FJ. Psychological and behavioral approaches to cancer pain management. *Journal of Clinical Oncology*, 2014;32(16):1703-11.

Tatham B, Smith J, Cheifetz O, Gillespie J, Snowden K, Temesy O, Vandenberg L. The efficacy of exercise therapy in reducing shoulder pain related breast cancer: a systematic review. *Phsiother Can* 2013;65(4): 321-30.

Thienhouse O, Cole BE. Classification of pain. In: Weiner RS. Pain management: a practical guide for clinicians, 6th ed. New York, NY, CRC Press, 2002.

Torrance N, Elliot AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality: A cohort record linkage study. *European Journal of Pain* 2010;14(4):380-6.

UN General Assembly, Report of the Special Rapporteur on the right of everyone to the enjoyment of the highest attainable standard of physical and mental health, A/65/255 (Aug. 6, 2010).

WHO – Essential Medicines in Palliative Care (January 2013).

WHO Normative Guidelines on Pain Management Geneva June 2017.

WHO, Palliative Care: Symptom Management and end-of-life care. 2004.

Wong J, Wiffen P. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases (Cochrane Review). In *The Cochrane Library Issue 1, 2006*, Chichester, John Wiley.

World Health Organization (WHO). WHO's cancer pain ladder for adults. Retrieved December 7, 2015, from: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>

World Health Organization. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>

Yamaguchi T, Shima Y, Morita T. Et al. Clinical Guideline for Pharmacological Management of Cancer Pain: The Japanese Society of Palliative Medicine Recommendations. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(9):896–909.

Zech D, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann K. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995;63(1):65-76.

Zeppetella G, Ribeiro M. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. (Cochrane Review). In *The Cochrane Library Issue 1, 2006*. Chichester; John Wiley.