ACU Sağlık Bil Derg 2018; 9(2):105-109
https://doi.org/10.31067/0.2018.14

Kanser Ağrısının Yönetiminde Opioidlerin Kullanımına Bağlı Gelişen Konstipasyonun Yönetimi

Elif Sözeri Öztürk, Sevinç Kutlutürkan

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik, Ankara, Türkiye

Elif Sözeri Öztürk, Arş. Gör.
Sevinç Kutlutürkan, Dr. Öğr. Üyesi

ÖZET

Günümüzde kanser ağrısının yönetiminde opioidlerin kullanımı oldukça yaygındır. Opioidlerin diğer ilaç tedavilerinde olduğu gibi bireyin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek boyutta ortaya çıkardığı yan etkiler bulunmaktadır. En sık görülen yan etkilerden birisi konstipasyondur. Semptomun değerlendirilmesi önemli olmakla birlikte, farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemlerle yönetimi için pek çok seçenek bulunmaktadır. Bu derlemede, sağlık profesyonelinin farkındalığının arttırılması amacıyla, güncel tedavi ve bakım anlayışlarına yer verilmiştir.

Anahtar sözcükler: hemşirelik, kanser ağrısı, opioid, konstipasyon

THE MANAGEMENT OF CONSTIPATION DEVELOPED DUE TO THE USE OF OPIOIDS IN THE MANAGEMENT OF CANCER PAIN

ABSTRACT

Today, the use of opioids in the management of cancer pain is very common. Opioids have side effects that affect daily lives of the patients as in other treatments. One of the most common side effects is constipation. Although evaluation of the symptom is important, there are options for managing constipation with pharmacological and non-pharmacological methods. In this review, current treatment and care methods were discussed in order to increase the health professionals' awareness.

Key words: nursing, cancer pain, opioid, constipation

İletişim:
Arş. Gör. Elif Sözeri Öztürk
Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Hemşirelik, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 216 26 51
E-posta: sozerielif@hotmail.com

Gönderilme Tarihi : 19 Mayıs 2016
Revizyon Tarihi : 18 Temmuz 2016
Kabul Tarihi : 28 Temmuz 20116

Kanser ağrısı görülme oranı

Kanser hastalarında ağrı semptomu sıklıkla görülmektedir. Kanser ağrısı görülme sıklığı yeni tanı almış bireylerde yaklaşık %25, tedavi alanlarda %33 ve ileri evre kanser hastalarında ise %75'ten daha fazladır (1). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre ise; palyatif bakım alan kanser hastalarının yaklaşık %80'i orta ya da şiddetli düzeyde ağrı yaşamaktadır (2). Kanser hastalarında ağrı, sıklıkla tümörün olduğu ve/veya metastatik olduğu bölgelerde görülmekle birlikte, tanılanma nedeniyle yapılan işlemlere, komorbid hastalıklara iatrojenik nedenlere ve sağ kalanların yaşadıkları bazı durumlara da bağlı olarak da gelişir (3). Sistematik bir derlemede kanser türleri ve ağrı yaşanma oranları; baş boyun kanserlerinde %70, gastrointestinal kanserlerde %59, bronş ve akciğer kanserlerinde %55, meme kanserinde %54, ürogenital kanserlerde %52 ve

jinekolojik kanserlerde %60 olarak belirtilmiştir (4). Van den Beuken-van Everdingen ve ark.'nın (2016) yaptıkları meta-analiz çalışmasına göre, kanser hastalarının küratif tedavi sonrası %39,3'ü, anti-kanser tedavisi sırasında %55'i ve metastazı olan terminal dönem, ileri evre kanser hastalarının da %66,4'ü ağrı yaşamaktadır (5).

Kanser ağrısının yönetiminde opioid kullanımı ve sıklığı

Kanser ağrısında opioidler, farklı ağrı türlerinin tedavisinde etkili olmaları, veriliş yollarının çeşitliliği ve güvenilir özellikleri nedeniyle temel tedaviyi oluşturmaktadır (6). Kanserde ağrı yönetiminde kullanılan başlıca opioidler: morfin, kodein, fentanil, hidrokodon, hidromorfin, levorfanol, metadon, oksikodon, oksimorfin ve tramadoldur (1, 7–9). Ciddi ağrı yaşayan hastaların yaklaşık %90'ı opioid tedavisi almaktadır (10). Ülkemizde kanserli hastalarda yapılan çalışmada (n=241) ağrı tedavisi için %61 zayıf opioid (%27,8 tramadol, %14,9 kaşe, %18,3 kaşe-tramadol kombinasyonu), %9,1 güçlü opioid (%6,2 transdermalfentanil, %2,9 hidromorfon) ve %29,9 zayıf+güçlü opioid kombinasyonu (%18,3 tramadol-transdermalfentanil kombinasyonu, %6,2 kaşe-tramadol-transdermalfentanil kombinasyonu, %5,4 kaşe-transdermalfentanil kombinasyonu) kullanıldığı belirlenmiştir (11).

Opioid yan etkileri

Opioid kullanımı pek çok yan etkiye neden olur. Bu yan etkiler; gastrointestinal (konstipasyon, ağız kuruluğu, bulantı, kusma, gastroözofageal reflü), nörolojik (deliryum, halüsinasyonlar, sedasyon, miyoklonus, hiperaljezi, nöbetler, baş ağrısı), kardiyovasküler (bradikardi, hipotansiyon), pulmoner (solunum depresyonu, nonkardiyojenik pulmoner ödem), ürolojik (idrar retansiyonu, böbrek fonksiyonlarında değişiklik), endokrinolojik (hipogonadizm, cinsel fonksiyon bozukluğu, osteoporoz), klinik etkisi bilinmeyen immünolojik sistem (T hücresi, doğal öldürücü (NK) hücre, nötrofil ve monosit disfonksiyonu, sitokin düzensizliği) ve diğer (kaşıntı vb.) olarak gruplandırılabilir (10, 12–15). Yapılan bir sistematik derlemede, kanser ağrısında kullanılan opioidlere ilişkin yan etkiler ve görülme oranları; bulantı (%3–85), kusma (%4–50), konstipasyon (%5–97), uyuşukluk (%3–88), ağız kuruluğu (%1–94), konfüzyon (%7–80), terleme (%5–66) ve kaşıntı (%0–9) olarak bulunmuştur (16). Ülkemizde yapılan bir çalışmada (n=241), opioid tedavisi sonrası görülen yan etkiler; bulantı (%38,6), kusma (%30,3), konstipasyon (%19,5), sedasyon (%19,1), idrar retansiyonu (%10) ve kaşıntı(%5)dır (11).

Opioidlere bağlı gelişen önemli yan etkilerden birisi konstipasyondur. Opioidlerin santral sinir sistemi ve bağırsaktaki opioid reseptörleri üzerine olan etkileri sonucu; ileum ve kolonda peristaltizm azalır, intestinal sıvı absorpsiyonu artar, intestinal sıvı volümü azalır, sfinkter tonusü artar ve propulsif olmayan kontraksiyonlar artarak opioid kullanımına bağlı konstipasyon meydana gelir (17). Opioid kullanımına bağlı konstipasyonun hastalarda görülme sıklığı %40–94'tür (18, 19).

Opioid alan hastalarda sık görülen bir yan etki olarak konstipasyon, kullanılan opioid türüne, kullanım süresine/sıklığına ve dozuna göre farklılık gösterebilmektedir. Tuteja ve ark. ciddi ve orta şiddette kansere bağlı olmayan kronik ağrı yaşayan ve ayaktan tedavi alan hastalarla yaptıkları çalışmada (opioid kullanma süresi ortanca bir yıl ve morfin eşdeğerleri opioidlerin ortanca dozu 127,5), hastaların %46,9'unun konstipasyon yaşadığı belirlenmiştir. Tedavi süresi arttıkça konstipasyon prevalansı da artmaktadır (20).

Opioid kullanımına bağlı gelişen konstipasyon pek çok soruna neden olabilmektedir. Uzun süreli devam eden ve semptomun uygun şekilde yönetilemediği konstipasyon durumu ise, hemoroid oluşumu, rektal ağrı ve yanma, bağırsak obstrüksiyonu, bağırsak rüptürü, anal fissür, kısmi obstrüksiyona bağlı diyare, idrar inkontinansı, hemoroid ve perforasyona neden olmaktadır. Yapılan farklı çalışmalarda, opioid kullanımına bağlı konstipasyon yaşayan hastaların yaşam kalitelerinin azalma nedenleri; fiziksel sorunların gelişmesi, sağlık hizmetlerine olan ihtiyaçların artması, çalışma hayatlarına daha fazla ara vermeleri ve günlük aktivitelere katılımın azalması vb. olarak belirtilmiştir. Gelişen sorunlar, hasta/ailesi için stres kaynağı olarak da günlük yaşam aktivitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Ayrıca, hastanede kalış süresinin ve acil servislere başvuru sayısının artması sağlık bakım kaynaklarının kullanımında artışa neden olmakla birlikte, sağlık personelinin semptomun yönetimi için daha fazla zaman ayırmasına neden olmaktadır (14, 19, 21–24).

Konstipasyonun değerlendirilmesi

Literatürde, bağırsak alışkanlıklarının değerlendirilmesi için pek çok değerlendirme aracı (konstipasyon skorlama sistemi, konstipasyon değerlendirme ölçeği, bağırsak fonksiyon indeksi vb.) kullanılmaktadır (19). Ancak, ülkemizde kanser hastalarında tedavi sırasında oluşan konstipasyonun değerlendirilmesinde ve sınıflandırılmasında *National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03* (NCI-CTCAE v4.03) değerlendirme ölçütleri kullanılmaktadır (25).

Konstipasyonun yönetimi

Konstipasyon, bireyin bağırsak fonksiyonlarında anormallik hissetmesi ve az sayıda dışkılamayla birlikte hastaların alt karın bölgesinde rahatsızlık, gerginlik ve şişkinlik tarif etmesi olarak tanımlanmaktadır. Genel olarak haftada iki veya daha az sayıda dışkılama alışkanlığı konstipasyon olarak tarif edilmektedir (26). Konstipasyonun, opioid kullanımının yanı sıra pek çok faktöre bağlı olarak ortaya çıkıyor olması, semptomun yönetimini güçleştirmektedir (27). Konstipasyon semptomunun yönetiminde amaç, feçesteki su miktarının düzenlenmesidir. Bu amaçla, farmakolojik ve farmakolojik olmayan uygulamalar;

- Feçesin bağırsaktan geçiş süresinin azaltılması için egzersiz, stimülan laksatifler ve ozmotik laksatifler,
- Feçesteki su oranını arttırmak için stimülan laksatifler ve ozmotik laksatifler
- Feçesin su tutma özelliğini arttırmak için lif, docusate ve ozmotik laksatifler kullanılır (28).

Farmakolojik uygulamalar

Opioidlere bağlı gelişen konstipasyonun yönetiminde farmakolojik ve farmakolojik olmayan uygulamalar kullanılır. Bu uygulamalara yönelik çalışma sonuçları derlememizde, Nordic Çalışma Grubu'nun (2016) belirttiği gibi kanıt kaliteleri ve önerilerin dereceleri birlikte verilmiştir. Kanıt kalitelerinin değerlendirilmesinde; "yüksek kalite" uygulamalar mevcut bilgilerin daha fazla araştırmayla tamamen değiştirilme olasılığının çok düşük olması, "orta kalite" uygulamalar mevcut bilgilerin daha fazla araştırmayla tamamen değiştirilebileceği, "düşük kalite" uygulamalar ise mevcut bilgilerin daha fazla araştırmayla tamamen değiştirilebilme olasılığının daha yüksek olması anlamında kullanılmıştır. Ayrıca, kanıt kaliteleri dışında öneriler; "güçlü", "zayıf" ve "uygulanamaz" olarak sınıflandırılmıştır (19).

Semptomun farmakolojik yönetiminde; geleneksel laksatif uygulamaları, opioid rotasyonu ve alternatif opioidlerin kullanımı, opioid kullanımına bağlı gelişen konstipasyonun yönetiminde kullanılan diğer ilaçlar, kombine tedaviler ve periferal etkili μ opioid reseptör antagonistleri kullanılır.

Geleneksel laksatif uygulamaları

Opioid kullanımına bağlı gelişen konstipasyonun yönetiminde laksatiflerin rutin ve profilaktik olarak kullanılması gerektiği vurgulanmasına rağmen, laksatiflerin opioid kullanımına bağlı konstipasyonun yönetiminde kullanımı "düşük kalite ve güçlü öneri" olarak belirtilmiştir (3, 19). Bu amaçla kullanılan ozmotik laksatifler; bağırsaktan absorbe edilmedikleri için su tutarak ve bağırsak lümeninde osmotik basıncı arttırarak motiliteyi artırır. Oral alımdan sonra etkileri en çabuk ortaya çıkan gruptur (2–3 saat içinde). Bağırsak temizliği için en sık kullanılan ilaçlardır. Bu grup ilaçlar içerisinde mannitol, sorbitol, magnezyum ve sodyum tuzları ve polietilen glikol yer alır (19, 29).

Bir diğer laksatif grubu olan stimülan laksatifler ise intestinal mukoza üzerine direkt etki ederek epitel hasarı oluşturur. Kas ve sinirleri uyararak bağırsak içine sekresyonu arttırırken, absorpsiyonu azaltırlar. Bu grup laksatifler içerisinde bisakodil ve antrakinon türevi glikozitler ve bitkilerden elde edilen maddeler (senozid A/B, senna ekstreleri [senekot], laktuloz, hint yağı) yer alır (29). Opioid kullanımına bağlı konstipasyon yaşayan 417 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %43,4'ü laksatif kullanmaz iken, %34,1'i bir laksatif ve %22,5'i ise iki veya daha fazla sayıda laksatif kullanmıştır (24).

Laksatiflerin opioid kullanımına bağlı gelişen konstipasyonun yönetimiyle ilgili olarak; kullanılan laksatiflerin yan etkilerinin (kanama, abdominal distansiyon, gastroözofageal reflü vb.) olduğu da kanıtlarla desteklenmektedir. Ayrıca, feçes yumuşatıcılar ile stimülan maddelerin kombine kullanımı önerisi "düşük kalite ve zayıf öneri" olarak kabul edilmiştir (19).

Opioid rotasyonu ve alternatif opioidlerin kullanımı

Klinik uygulamalarda opioid rotasyonu sıklıkla görülmekle birlikte, yan etkilerin azalmasına neden olma durumunu destekleyen prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Opioid kullanımına bağlı konstipasyonun yönetiminde opioid rotasyonu ve alternatif opioidlerin kullanımıyla ilişkili olarak; tapentadol (yeni bir opioid), oksikodondan daha az bağırsak fonksiyon bozukluğuna neden olması dolayısıyla "orta kalite, güçlü öneri" olarak belirtilmiştir. Ayrıca, transdermal fentanil kullanımı, oral morfin kullanımından önemli derecede daha az konstipasyona neden olması dolayısıyla "düşük kalite, zayıf öneri"dir. Farklı opioidlerden metadon, rotasyon kullanılan laksatif dozunun azaltılmasına ve konstipasyonun düzelmesine neden olması dolayısıyla "düşük kalite, zayıf öneri" olarak gösterilmiştir (19).

Opioid kullanımına bağlı gelişen konstipasyonun yönetiminde kullanılan diğer ilaçlar

Opioid kullanımının azaltılarak konstipasyon semptomunun daha az yaşanması için; parasetamol kullanımı, antiepileptik gibi adjuvan tedavilerin kullanımı ve

antidepresanların nöropatik ve kronik ağrının tedavisinde kullanılması gibi farklı stratejiler, tedavi planı içerisinde yer alır (19). Bununla birlikte, opioid kullanımına bağlı konstipasyonun yönetiminde kullanılmak üzere pek çok ilaç geliştirilmektedir. Bunlardan lubiprostone onay alınmış bir ilaçken, axelopran, naldemedine, linaclotide, trv-130, alvimopan ve prucalopride vb. ilaçlar da bu amaçla geliştirilmiş olup, kullanımları için daha fazla çalışma sonucuna ihtiyaç duyulmaktadır (29).

Kombine tedaviler

Laksatiflerin dışında nalokson ve naltrekson gibi opioid antagonistlerinin kullanımı da opioid kullanımına bağlı gelişen konstipasyonun yönetiminde yarar sağlayabilmektedir. Ancak, bu maddeler kan beyin bariyerini geçerek hem santral hem de periferal opioid reseptörlerini engellemektedir. Bu nedenle, bu ilaçların kullanımı analjezik etkiyi tersine çevirebilmektedir (30). Ancak, oksikodon ile naloksonun kapsül olarak birlikte uygulanması ile (≤20–60 mg/gün ve ≤24 hafta), orta ve şiddetli derecede kanser ağrısı yaşayan hastalarda ağrı yönetiminde etkin analjezik etki gösterdiği, bağırsak fonksiyonlarını geliştirdiği ve konstipasyon semptomunu yönetiminde etkin olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (31). Bu kombinasyon tedavisinin ortaya çıkardığı yan etkiler ise; bulantı, kusma, baş ağrısı, konstipasyon ve diyaredir (32). Kanıt düzeyinde bakıldığında: naloksonun opioid kullanımına bağlı konstipasyonun yönetimi için yeterli dozda oral olarak alınmasının semptomların gerilemesini sağlaması ve ters analjezik etki göstermesi durumu "orta kalite, güçlü öneri", yavaş salınımlı oksikodon-naloksonun kullanımının opioid kullanımına bağlı konstipasyonun önlenmesinde oksikodunun kullanımından daha etkili olma durumu ise "yüksek kalite, güçlü öneri" olarak gösterilmiştir (19).

Periferal etkili μ opioid reseptör antagonistleri

Periferal etkili μ opioid reseptör antagonistleri olarak, opioid kullanımına bağlı konstipasyonun azaltılmasında metilnaltrekson ve naloxegol kullanılır. Bazı kaynaklar metilnaltreksonun bu amaçla kullanımını desteklerken (29, 33), opioid kullanımına bağlı konstipasyonun tedavisinde yer alması "orta kalite, zayıf öneri" olarak ifade edilmiştir. Naloxegol kullanımı ise "orta kalite ve güçlü öneri" olarak karşımıza çıkmaktadır (19).

Farmakolojik olmayan uygulamalar

Klinik uygulamada genel olarak konstipasyon yaşayan hastalar, farmakolojik uygulamaların dışında; günlük sıvı alımını arttırması, kuru erik gibi doğal uyarıcılardan ve lifli gıdalardan yüksek beslenmesi gerektiği konusunda yönlendirilir. Bununla birlikte, önerilen uygulamaların opioid kullanımına bağlı konstipasyonun yönetiminde yüksek etkinlikte olduklarını söylemek zordur (30). Opioidlerle ilişkili konstipasyonda lif içerikli diyet önemlidir. Ispaghula (Psyllium) gibi probiyotikler, intestinal gaz gibi şikayetleri daha az oluşturması nedeniyle yaygın olarak önerilir. Opioid kullanımına bağlı konstipasyonun giderilmesinde, ispaghula gibi çözünür lif içeren diyetler "düşük kalitede ve zayıf öneri" olarak kabul edilmektedir (19).

Bir diğer farmakolojik olmayan uygulama olarak egzersiz, sağlıklı bireylerde gastrointestinal motiliteyi arttırır ve irritabl bağırsak sendromuyla ilişkili kronik konstipasyonun yönetiminde yarar sağlar. Ancak, opioid kullanımına bağlı konstipasyonun yönetiminde egzersizin etkinliğine yönelik daha fazla sayıda çalışma sonucuna ihtiyaç duyulmakla birlikte, ağrı ve kas iskelet hastalıkları nedeniyle fiziksel aktivitelerin sınırlanmasına rağmen, hafif dereceli egzersizler, hastaların sosyal aktiviteleri ve iştah üzerine olumlu etkileri nedeniyle önerilebilmektedir. Egzersiz, opioid kullanımına bağlı konstipasyona ilişkin şikayetlerin azaltılmasında "orta kalitede ve zayıf öneri" olarak kabul edilmektedir (19).

Opioid kullanımına bağlı konstipasyonun yönetiminde farmakolojik olmayan uygulamaların etkinliğine ilişkin daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

Sonuç olarak; kanser hastalarında ağrının farmakolojik yönetiminde opioidler sıklıkla tercih edilmektedir. Opioid kullanan hastaların çoğunda ise konstipasyon görülür. Bu nedenle, opioid kullanan hastaların bağırsak alışkanlıklarının değerlendirilmesi gerekir. Semptomun farmakolojik yönetiminde, hastaya uygun ve kanıt düzeyi yüksek uygulamalar tercih edilmelidir. Semptomun farmakolojik olmayan yönetiminde ise hidrasyonun arttırılması, diyet düzenlemesi ve egzersizin kullanımına ilişkin daha fazla kanıta ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Kaynaklar

1. Paice JA, Ferrel B. The management of cancer pain. CA Cancer J Clin 2011;61:157–82. https://doi.org/10.3322/caac.20112
2. World Health Organization. Palliative care. Fact sheet, reviewed August 2017. Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs402/en/
3. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012;23:vii139–54. https://doi.org/10.1093/annonc/mds233
4. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol 2007;18:1437–49. https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056
5. van den Beuken-van Everdingen MH, Hochstenbach LM, Joosten BE, Tjan-Heijnen VC, Janssen DJ. Update on Prevalence of Pain in Patients with Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. J Pain Symptom Manage 2016;51:1070–90. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.12.340
6. Uzunoğlu S, Çiçin İ. Kanser Hastalarında Ağrıya Yaklaşım. Klinik Gelişim 2011;24:14–20.
7. 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:e58–68. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2
8. Sarıhan E, Kadıoğlu E, İğde FA. Kanser Ağrısı, Tedavi Prensipleri ve Dünya Sağlık Örgütü Ağrı Basamak Tedavisi. Nobel Med 2012;8:5–15.
9. Arslan D, Tatlı AM, Üyetürk Ü. Kansere Bağlı Ağrı ve Tedavisi. Abant Med J 2013;2:256–60.
10. Poulsen JL, Brock C, Olesen AE, Nilsson M, Drewes AM. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction. Therap Adv Gastroenterol 2015;8:360–72. https://doi.org/10.1177/1756283X15589526
11. Kayhan GE, Gülhaş N, Aslan A, Durmuş M. Algoloji Polikliniğine Başvuran Onkolojik Hastalarda Tedavi ve Komplikasyon Yönetimi: Retrospektif Değerlendirme. J Turgut Ozal Med Cent 2013:20:50–4.
12. Christo PJ. Opioid effectiveness and side effects in chronic pain. Anesthesiol Clin North America 2003;21:699–713.
13. Swegle JM, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. Am Fam Physician 2006;74:1347–54.
14. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. Pain Physician 2008;11:S105–20.
15. Boland J, Boland E, Brooks D. Importance of the correct diagnosis of opioid-induced respiratory depression in adult cancer patients andtitration of naloxone. Clin Med (Lond) 2013;13:149–51. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.13-2-149
16. Oosten AW, Oldenmenger WH, Mathijssen RH, van der Rijt CC. A Systematic Review of Prospective Studies Reporting Adverse Events of Commonly Used Opioids for Cancer-Related Pain: A Call for the Use of Standardized Outcome Measures. J Pain 2015;16:935–46. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.05.006
17. Şenel G. Opioid Değişimi ve Opioid Yan Etkilerinin Yönetimi. Ankara, 2016. Erişim: http://kanser.gov.tr/Dosya/GulcinsENEL.pdf
18. Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. Am J Gastroenterol 2011;106:835–42. https://doi.org/10.1038/ajg.2011.30
19. Drewes AM, Munkholm P, Simrén M, Breivik H, Kongsgaard UE, Hatlebakk JG, et al. Definition, diagnosis and treatment strategies for opioid-induced bowel dysfunction –Recommendations of the Nordic Working Group. Scand J Pain 2016;11:111–22. https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2015.12.005
20. Tuteja AK, Biskupiak J, Stoddard GJ, Lipman AG. Opioid-induced bowel disorders and narcotic bowel syndrome in patients with chronic non-cancer pain. Neurogastroenterol Motil 2010;22:424–30. https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2009.01458.x
21. Hjalte F, Berggren AC, Bergendahl H, Hjortsberg C. The direct and indirect costs of opioid-induced constipation. J Pain Symptom Manage 2010;40:696–703. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.02.019
22. Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL, et al. Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. J Pain Symptom Manage 2010;40:761–73. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.03.026
23. Special Disease State Report. The Impact of Opioid-Induced Constipation (OIC) in Patients Receiving Opioids. April, 2015. Available at: http://www.jmcp.org/pb-assets/Outserts/April2015.pdf
24. Christensen HN, Olsson U, From J, Breivik H. Opioid-induced constipation, use of laxatives, and health-related quality of life. Scand J Pain 2016;11:104–10. https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2015.12.007
25. Ünsar ST, Şenses A, Karadakovan A. Aydıner A. Diyare ve konstipasyon. Can G, editör. Onkoloji Hemşireliğinde Kanıttan Uygulamaya - Konsensus 2014. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015. s. 159–71.
26. Bengi G, Yalçın M, Akpınar H. Kronik konstipasyona güncel yaklaşım. Güncel Gastroentoloji 2014;18:72–88.
27. Portenoy RK, Ahmed E. Principles of opioid use in cancer pain. J Clin Oncol 2014;32:1662–70. https://doi.org/10.1200/JCO.2013.52.5188
28. Twycross R, Sykes N, Mihalyo M, Wilcock A. Stimulant laxatives and opioid-induced constipation. J Pain Symptom Manage 2012;43:306–13. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.12.002
29. Kara H. Laksatif ve Pürgatifler. Güncel Gastroentoloji 2015;19:30–3.
30. Gyawali B, Hayashi N, Tsukuura H, Honda K, Shimokata T, Ando Y. Opioid-induced constipation. Scand J Gastroenterol 2015;50:1331–8. https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1054423
31. Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M, Pakosz A, Lomax M, Duerr H, Hopp M. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. Support Care Cancer 2015;23:823–30. https://doi.org/10.1007/s00520-014-2435-5
32. Nelson AD, Camilleri M. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. Ther Adv Chronic Dis 2016;7:121–34. https://doi.org/10.1177/2040622315627801
33. Mehta N, O'Connell K, Giambrone GP, Baqai A, Diwan S. Efficacy of methylnaltrexone for the treatment of opiod-induced constipation: a meta-analysis and systematic review. Postgrad Med 2016;128:282–9. https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1149017