

# **Akılcı Analjezik Kullanım İlkeleri**

## ***Principles of Rational Analgesic Usage***

### **Öz**

Analjezikler dünyada en çok ve sık kullanılan ilaç türlerindedir. Aynı zamanda en çok kötüye kullanımı olan ilaçlardır. Birçok ülkede “tezgah üstü olarak nitelendirilerek “ ,reçetesiz de satıldığı için yaygın olarak yanlış ve kötüye kullanımı görüldüğünden dolayı akılcı analjezik kullanımının ayrı bir önemi bulunmaktadır. Sık ve gereksiz analjezik kullanımı, özellikle tezgah üstü (OTC) ürünler, tüm ülkelerde dünya çapında büyük bir halk sağlığı problemi olmuştur. Bu derleme, analjezik ilaçların rasyonel kullanımını iyileştirmek için uygun olmayan analjezik kullanımını, problemleri ve etkilerini vurgulamaktadır.

### **Abstract**

The management of pain requires the management of the whole patient, rather than the irrational prescription of analgesic resulting to abuse of this important class of drugs without providing adequate relief of pain. Analgesics have been identified as one of the commonly prescribed drugs among prescribers in managing pain. Heavy use of analgesics, particularly over-the-counter (OTC) products, have been a great public health problem for all countries world wide. This review highlights the appropriate use, problems, impact of inappropriate use of analgesics and suggests strategies to improve rational use of analgesic drugs.

### **Giriş**

Uluslararası Ağrı Araştırmalarının Teskilatı'na (International Association for the Study of Pain=IASP) göre ağrı; “Var olan veya olası doku hasarına eslik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim” ve “Ağrı bir korunma mekanizması” olarak tanımlanmaktadır (1,2). Tüm dünya çapında reçete edilen ilaçların %50'si doğru kullanılmamakta fakat diğer yandan da dünya nüfusunun 1/3'ü ihtiyacı olan temel ilaçlara sahip olamamaktadır (3).

Ağrı subjektif bir his olduğu için tam olarak ölçülebilmesi mümkün değildir. Ağrı kelimesi, miktarı, yoğunluğu ve süresini de betimleyen anlamların bütünüdür. Süreye göre değerlendirildiğinde, Akut ağrı, uyarıcı, öğretici ve yaşam kurtarıcı bir belirti olarak genellikle saptanabilir bir nedene bağlıdır. Üç aydan daha kısa süren bu ağrılar lezyonun iyileşmesi ile genellikle ortadan kalkar (4,5). Kronik Ağrı (KA) en az 3-6 ay devam eden ve devamlı veya ara sıra tekrarlayan rahatsız edici bir durum olarak tanımlanabilir. KA, akut ağrı gibi koruyucu değildir. Doku iyileşmesinin üç aydan daha fazla devam ettiği ve tamamlanamadığı durumlarda kronik süreç başlar (6).

### **Ağrı Tedavisi**

Ağrının tedavisi, hastayı bir bütün olarak ele alarak, gereksiz ve yanlış ağrı kesicilerin reçete edilmesinin önüne geçilerek, ağrının doğru şekilde giderilmesini gerektirir (7). Ağrıyı sınıflandırmak istersek; süresine göre: akut, kronik; şiddetine göre: hafif, orta, şiddetli, çok şiddetli; anatomik orijinine göre: nosiesptif, non nosiesptif, nöropatik ve psikiyatrik olarak sınıflandırılır (8).

**Arş. Gör. Dr. Ömer ALTAŞ<sup>1</sup>,  
Uzm. Dr. Utku ESER<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> IKCU Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,  
<sup>2</sup> IKCU Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Başhekimliği

**Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**

**Uzm. Dr. Utku ESER**

IKCU Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

**Tel/phone:** +90 506 408 0270

**E-mail:** utkueser@gmail.com

### **Anahtar Kelimeler:**

Analjezikler, akılcı kullanım, ağrı.

### **Keywords:**

Analgesics, rational use, pain.

**Geliş Tarihi - Received**  
02/08/2015

**Kabul Tarihi - Accepted**  
01/09/2015

### **Analjezikler**

Ağrı tedavilerinin yüzde 75'ini analjezik ajan kullanımı oluşturmaktadır. Ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar;

1. Nonopioid analjezikler
2. Opioid analjezikler
3. Adjuvan analjezikler

Bu üç gruptaki analjezik ilaç tek başına veya birbiriyle kombine olarak WHO'nun önerdiği şekilde kullanılmaktadır (9).

### **Non-Opioid Analjezikler**

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), parasetamol (asetaminofen) ve metamizol opioid olmayan analjeziklerdir. Nonopioid ilaçların büyük bölümünü içeren nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ); antipiretik, antiinflamatuvar ve analjezik etkilere sahiptir. Antiinflamatuvar etkileri olmayan nonopioid analjezikler ise parasetamol ve metamizoldur (10). Klasik NSAİİ' lar genel anlamda analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar etkileri nedeniyle kullanılmaktadırlar. Bu gruptaki ilaçların antiinflamatuvar etkinliği steroid yapılı glukokortikoid ilaçlara göre zayıftır. Ancak ilaç bağımlılığı yapmadıklarından ve uyuşukluk, bilinç bulanıklığı oluşturmadıklarından ağırlı hastalarda tercihen kullanılırlar. Analjezik etkileri de güçlü analjezikler olan ancak antiinflamatuvar etkisi olmayan narkotik analjeziklere göre genellikle zayıftır. Özellikle artrit, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağlı ve uzun süre analjezik ilaç verilmesi gereken ağırlı hastalıklarda yararlıdırlar. Bağımlılık yapmamaları, antiinflamatuvar etkilerinin bulunması ve etkilerine karşı tolerans oluşmaması bu gruptaki ilaçların terapötik değerini artırır (11). Kimyasal yapılarına göre, yarılanma ömürlerine göre ve etki mekanizmalarına göre sınıflandırılırlar. NSAİİ' ların en sık yan etkileri gastrointestinal sistemde ortaya çıkar. Bulantı, kusma, dispepsi, diyare, konstipasyon, abdominal ağrı, gastrik mukozal irritasyon, yüzeysel erozyonlar, peptik ülserin alevlenmesi, perforasyon, kanama gastrointestinal yan etkilerdir. NSAİİ uygulanacak olgularda GIS yan etki açısından risk iyi belirlenmeli ve gerekiyorsa profilaksi uygulanmalıdır. En düşük doz ve gastrointestinal yan etkisi en az olan NSAİİ tercih edilmelidir. Selektif COX-2 enzim inhibitörlerinin gastrointestinal sistem ve trombositler üzerine etkileri yoktur. Fakat yüksek selektifli COX-2 inhibitörü kullananlarda kardiyovasküler ve serebral olaylarda artış gözlenmiştir. Bu nedenle birçok ülkede kullanımı yasaklanmıştır. Şu anda ülkemizde de kullanımda değildir (12).

### **Opioid Analjezikler**

Opioidler oldukça etkin analjeziklerdir; kolay titre edilirler, kabul edilebilir bir risk/fayda oranı sunarlar. Ağrının mekanizmasına bakılmaksızın şiddetli kanser ağrılarının tedavisinde kullanılır. Opioidler santral ve periferik sinir sisteminde kendilerine özgü reseptörlere [ $\mu$ ], delta ( $\delta$ ), kappa ( $\kappa$ ), sigma ( $\sigma$ ), epsilon ( $\epsilon$ ), opioid benzeri reseptör (ORL1)] bağlanarak etki gösterirler (13). Opioidlere verilen yanıtta gözlenen bireysel farklılıklar kısmen genetik polimorfizme bağlanabilir. Mü-opioidlere yanıtın bireysel fark-

lılıklar göstermesi multiple Mü-opioid reseptörleri olması ile, farklı etki mekanizmalarıyla ve hücre içinde farklı dağılım göstermeleriyle kısmen açıklanabilir (14).

### **Opioid yan Etkileri**

Solunum depresyonu, opioid dozu titre edildiğinde nadir görülür. Akut opioid uygulaması sonrasında siktir. Opioidler, hipoksikve hiperkapnik yanıtı azaltarak solunum depresyonuna yol açarlar. Ağrı, opioidlerin solunumu deprese edici etkisinin fizyolojik antagonistidir. Opioidlere bağlı sedasyon görülebilir. Uzun süre aynı dozda opioid kullanıldığında genellikle sedasyona karşı tolerans gelişir. Opioidlere bağlı olarak hastalarda kognitif disfonksiyon gelişebilir. Özellikle böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda morfin ve meperidinin metabolitlerinin birikmesine bağlı olarak delirium ortaya çıkabilir. Yüksek doz morfin ve meperidin kullanan böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda myoklonus görülebilir. Normeperidinin eliminasyon yarı ömrü uzun olduğu için böbrek fonksiyonu normal hastalara bile tekrarlayan dozlarda meperidin verildiğinde myoklonus ve hatta nöbet gelişebilir. Opioidlere bağlı bulantı ve kusma, sık görülen ve çok şiddetli olabilen yan etkilerden biri olmasına rağmen, genellikle hızla tolerans gelişir. Bulantı ve kusma, kemoreseptör triger zonun uyarılmasına, vestibüler cismin uyarılmasına veya gastrik tonus azalmasına bağlı olabilir. Opioidlere bağlı en sık görülen yan etki kabızlıktır. Opioidler intestinal motilitede azalmaya yol açarak kabızlık oluştururlar. Tedavide laksatif veya benzeri ilaçlar kullanılır. Oral ve parenteral kullanımdan çok nöraksiyel opioid kullanımında kaşıntı görülebilir. Morfin gibi bazı opioidler histamin salınımına yol açarak kaşıntıya neden olurlar. Nalbufin'in, analjeziyi etkilemeden epidural veya intratekal morfin sonrası kaşıntıyı azalttığı gösterilmiştir. Opioidler, mide boşalmasında gecikme, oddi sfinkterinde tonus artışına neden olabilirler. Kardiyovasküler sistemde venöz dönüşte azalma ve bradikardi yapabilirler. Urogenital sistemde idrar retansiyonuna yol açarlar. Opioidlerden, özellikle kodein öksürük refleksi baskılar, sekresyon birikimi ve ateletaziye neden olabilir. Tolerans gelişimi, opioidlerin değişik etkilerine karşı farklı hızlardadır. Bulantı, kusma, sedasyon, solunum depresyonu, analjeziye karşı tolerans hızla gelişirken, konstipasyon ve miyozise çok az tolerans gelişir. Ağrı tedavisinde kullanılan opioidlerle bağımlılık gelişme olasılığı ise sanılanın aksine düşüktür (15).

### **Adjuvan analjezikler**

Analjezik adjuvanlar, kullanımları ağrı tedavisi dışında olmasına rağmen, bazı durumlarda analjezik etki gösteren ilaçlar olarak tanımlanabilir. Bu ilaçlara adjuvan, sekonder analjezikler veya ko-analjezikler adı da verilmektedir. Farklı etki mekanizmalarına sahip olan bu ilaçlar, özellikle nöropatik ağrılarda veya kemik ağrısı gibi özel endikasyonlar da primer analjezik olarak kullanılmaktadır. Antidepresanlar, antikonvülzanlar, nöroleptikler, antiaritmikler, antihistaminikler, NMDA reseptör antagonistleri, steroidler, kas gevşeticiler, bifosfonatlar ve radyofarmasötikler adjuvan ilaçlardır (16,17).

## Akılcı İlaç Kullanımı

Akılcı ilaç kullanımı (AİK) ile ilgili esas adım Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1977 yılında Temel İlaç Listesi'nin oluşturulması ile atılmış, 1985 yılında Nairobi'de düzenlenen toplantıda ise AİK, "hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun ilaçları, kişisel gereksinimlerini karşılayan dozlarda, yeterli bir süre boyunca, kendilerine ve topluma en az maliyet ile kullanmaları" olarak tanımlanmıştır (18).

Akılcı ilaç kullanımı, öncelikli olarak halkın sağlığını ve toplumun çıkarını gözetir. Tüm dünyada yanlış şekilde, gereksiz yere, etkisiz ve yüksek maliyetli ilaç kullanımı gibi nedenlerle ilişkili olarak çok çeşitli sorunlar yaşanmaktadır. Tespit edilen bu sorunlar arasında, temel ilaç listelerine veya güncel rehberlere uygun olmayan ilaçların reçetelere yazılması; özel hasta gruplarına uygunsuz ilaç yazılması/kullanılması; gereksiz yere pahalı ilaçların yazılması/kullanılması, gereksiz yere antibiyotik yazılması/kullanılması ya da gereksiz yere enjeksiyon preparatı yazılması/kullanılması; hekimlerin tedavileri konusunda hastalarına yeterli bilgileri vermemesi; yazılan reçetelerin gereken tüm doğru bilgileri içermesine özen gösterilmemesi; eczacıların reçete karşılama, ilaç verme ve hastayı bilgilendirme konusunda yeterli davranış sergilemesi; sağlık personelinin ilaç uygulama hatası yapması; yanlış ilaç kullanımını kolaylaştıran ilaç üretimi ve dağıtımını kaynaklı çeşitli altyapı sorunlarının bulunması AİK gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (3,13).

Öncelikle hastanın probleminin tanımlanması, yani hekim tarafından doğru teşhisin konulması gerekir. Buna paralel olarak, ilaçlı veya ilaçsız, etkili tedavinin tanımlanması, eğer ilaçlı tedavi uygulanacaksa, uygun ilacın seçimi, her bir ilaç için uygun dozun ve uygulama süresinin belirlenmesi ve uygun reçete yazılması basamakları izlenmelidir. Bu aşamada onaylanmış, güncel tanı ve tedavi kılavuzları esas alınmalıdır. Hekim; hastanın en son kullandığı veya kullanmakta olduğu ilaçları sorgulamalıdır. Hasta/hastanın yakını; ilacın olası yan etkileri, besin ve ilaç etkileşimleri konusunda bilgilendirilmelidir. Hamilelik ve emzirme dönemindeki kadınlar, çocuklar, yaşlılar, böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar, ilaç alerji öyküsü olan hastalar, ilaç kullanımı konusunda daha dikkatli davranmalıdır. İlaçlar çocukların göremeyeceği, ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajında saklanmalıdır. Kesilmiş ve açılmış ambalajlar satın alınmamalıdır, son kullanma tarihi geçmiş olan ilaçlar kesinlikle kullanılmamalıdır (19,20).

## Akılcı Analjezik Kullanımı

Analjezik ilaçların piyasaya çıkması bir dönüm noktası oluşturur; kısa zamanda sadece ağrı kesici ve ateş için değil anti-inflamatuar etkilerinden dolayı da çok geniş bir kullanım alanı oluştururlar. En yaygın kullanılan ilaç olmaları dışında, en çok kötüye kullanımı olan ilaçlardır (19). Analjezikler, birçok ülkede "tezgah üstü olarak nitelendirilerek (Over the counter: OTC) "reçetesiz de satıldığı için yaygın olarak yanlış ve kötüye kullanımı görülmektedir fakat reçetesiz de satılsa da çok ciddi yan etkilerinin olmadığını söylemek mümkün değildir. Özellikle kişisel uygulamalarda rastlanabilecek kullanım hataları nedeniyle analjeziklerin kullanımlarında AİK ilkelerine uyulmasının önemi daha belirgin hale gelmektedir. Bilinçsizce analjezik kullanıldığında, ağrı zaman zaman rahatlamakla beraber, bazı durumlarda mev-

cut patolojiye ait semptomlar maskelenmekte ve hatta hastalık ölümcül etkiler yapabilecek kadar ilerlemektedir (20).

Sık kullanılan analjezikler, NSAİ ilaçlar, parasetamol, metamizol ve opioid analjeziklerdir. Bu ilaçlar hemen her yaş grubunda, baş/diş/kas ağrılarında osteoartrite, post-operatif ağrının giderilmesinden birçok enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalığın tedavisine kadar pek çok değişik klinik durumda kullanılırlar. Analjeziklerin çoğunun analjezik etkilerinin yanı sıra antipiretik/antiinflamuar etkileri de bulunmaktadır. Analjeziklerin gerek analjezik, gerekse diğer farmakolojik etkilerinin etki güçleri de diğerinden farklılık gösterebilmektedir. Analjezik ihtiyacı olan farklı klinik durumlar için analjeziklerin sahip olduğu bu farmakodinamik özelliklerden yararlanılır. Ağrı tedavisinin düzenlenmesinde, ağrının şiddeti, ilacın farmakolojik özellikleri yanında hastanın yaşı, diğer hastalıkları, kullanmakta olduğu ilaçlar, organlarının işlev bozuklukları, ağrı eşiği, ilaç tedavisine bakış açısı da dikkate alınmalıdır (21).

Akılcı analjezik kullanımının tam tersine, yanlış ilaç kullanımı; polifarmasi, teşhise uygun olmayan ilaçların reçete edilmesini veya hastaların kendi kendine uygun olmayan ilaç kullanımını kastetmektedir. Analjeziklerin gereksiz kullanımını ortadan kaldırmak için, hastaların analjezik kullanımını ile ilgili inançlarını kırmak anahtar faktördür. Ayrıca hastaların analjeziklerle ilgili görüşlerini anlamaya çalışmak da, klinisyen ve hasta arasında daha etkili bir iletişim oluşmasını sağlamakta ve genel olarak toplumun bu konuda eğitilmesini de kolaylaştırmaktadır (22,23).

Özellikle kişisel uygulamalarda rastlanabilecek kullanım hataları nedeniyle analjeziklerin kullanımlarında AİK ilkelerine uyulmasının önemi daha belirgin hale gelmektedir.

## Aile Hekimliğinin Rolü

Birinci basamakta yaygın kullanıldığından bu ilaçların AİK ilkelerine uygun kullanılması hayati önem taşır. Ağrı kesiciye karar vermede sağlık çalışanları dışındaki kişileri kaynak olarak kullanma, ağrı kesiciyi eczane dışı yerlerden temin etme, reçetesiz kullanma ya da reçetede belirtilen dozda kullanmama ve yanlış endikasyonlarda kullanma akılcı olmayan ağrı kesici kullanımına yol açmaktadır (24). İlaç seçimi ve tedavi hakkında hastayı aydınlatma, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi, diğer meslektaşlarla iletişim, hastayı bilgilendirmedeki sorumlulukları açısından birinci basamak hekimleri NSAİİ'lerin kullanımında en önemli hekim grubu olarak ortaya çıkmaktadır (25).

Birinci basamak hekiminin etkin ağrı yönetimi yapabilmesi için hastanın özellikleri kadar kullanacağı analjeziklerin özelliklerini de iyi biliyor olması gerekir. Klinik duruma uygun olarak seçilecek analjeziğin etki mekanizması, dozları, etkinliği, emilim, dağılım, metabolizma ve atılım özellikleri, beklenen karşıt etkileri, diğer ilaçlarla etkileşim özellikleri hekim tarafından ayrıntılarıyla bilinmelidir (26).

DSÖ'nün akılcı analjezik kullanımındaki önerileri şunlardır: (13,19)

1. Analjezik seçimi ağrının şiddetine göre basamak prensibi doğrultusunda yapılmalıdır.

2. Analjezik seçiminde ağrının nedeni ve niteliği dikkate alınmalıdır.
3. Analjezik kullanımında önce ağız yolu(oral alım) tercih edilmelidir.
4. Analjezik dozu her hasta için ayrı değerlendirilmelidir.
5. Analjezikler belli aralıklar ile ağrı başlamadan verilmelidir.
6. Yan etki profilaksisi ve tedavisi yapılmalıdır.
7. Hasta ve yakınlarının gereksiz korkuları giderilmelidir.
8. Adjuvan ilaç kullanımı önerilmektedir.

### Maliyet

Analjezikler uzun süre, değişik dozlarda, değişik hastalıklarda diğer ilaçlara göre görece daha sık kullanılan ilaç gruplarıdır. Analjeziklerin jenerik çeşitliliğindeki geniş yelpaze birim maliyetleri için de geçerlidir. Bu nedenle analjezik seçimi yapan hekimin bu ilaçların fiyatları hakkında fikir sahibi olması AİK il-keleri açısından önemlidir. Öte yandan analjezik kullanımı sırasında karşılaşılan karşıt etkilerin fazlalığı ve buna bağlı tedavi maliyetleri de göz önünde tutulduğunda analjezik kullanımında maliyet unsuru çok daha önemli hale gelmektedir (27).

### Sonuç

Analjezikler dünyada en çok ve sık kullanılan ilaç türlerindedir. Aynı zamanda en çok kötüye kullanımı olan ilaçlardır. Birçok ülkede “tezgaah üstü olarak nitelendirilerek (Over the counter: OTC) “reçetesiz de satıldığı için yaygın olarak yanlış ve kötüye kullanımı görüldüğünden dolayı akılcı analjezik kullanımının ayrı bir önemi bulunmaktadır. Analjezikler, reçetesiz satılsalar bile çok ciddi yan etkileri olabilmektedir. Akılcı analjezik kullanımı, bu nedenle halk sağlığını ve toplumun çıkarını gözetir. Bu nedenle de, sağlık sektöründe birinci basamaktaki aile hekimlerinin bu konuda duyarlı olması, akılcı analjezik kullanımında en önemli faktörü oluşturmaktadır. Ayrıca bunun yanında, hastaların ilaçlarını temin ettikleri eczacıların konuya yaklaşımı da önemli bir bileşendir. Sonuç olarak akılcı ilaç kullanımı hem toplumun sağlığını hem de ülke bütçesini ilgilendiren, başta birinci basamak hekimleri olmak üzere birçok tüm toplumun bilinçli ve duyarlı bir şekilde dikkat göstermesi gereken bir konudur.

### Kaynaklar

1. Morgan GE, Mikhail MG. Pain Management. In: Clinical Anesthesiology, 2 ed. New Jersey: Prentice-Hall International, Inc., 1996: 274-316.
2. Raj PP. Ağrı toxonomisi: Ağrı. Erdine S (editör). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000.
3. World Health Organization Promoting rational use of medicines: core components. WHO Policy Perspectives on Medicines no. 5. Document WHO/EDM/2002.3. Geneva,
4. Beers MH, Berkow R et al (Ed): Pain. In The Merck Manual of Diagnosis and Therapy 17th Edition. Merck Research Laboratories. 1999: 1363ff
5. Pain Management: A Practical Guide for Clinicians. Editor: Weiner RS, Sixth Edition, CRC Press, USA, 2002.
6. Committee on Advancing Pain Research, Care, and Education, Institute of Medicine, Board on Health Sciences Policy Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming

- Prevention, Care, Education, and Research. Washington, DC: The National Academies Press; 2011
7. Goldman A. Archdis Child. 1993;68:423-25.
8. Nester TM, Hale LS. Effectiveness of pharmacist acquired medication history in promoting patient safety. Am J Health Syst Pharm 2002;59:2221-5.
9. Chowdhury SAR. Prescribing pattern of non-steroidal anti-inflammatory drugs at outpatient departments of teaching hospitals. Bangladesh J Physiol Pharmacol 1991;17:1.
10. Buer JK. Origins and impact of the term 'NSAID'. Inflammoparmacology 2014;22(5):263-7.
11. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. Clinical Cornerstone 2001;3(5):50-60.
12. Aydın I. Sekonder Analjezikler. In: Erdine S. editör, Ağrı, İstanbul, 3. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. 2007b; 605-26.
13. World Health Organization. International Conference for Improving the Use of Medicines, Essential Drugs Monitor. 1997;23:6-12.
14. Clinical implications of opioid pharmacogenetics. Clin J Pain. 2010;26(10):16-20.
15. Benzon H, Raja SN, Fishman SE, Liu S, Cohen SP. Essentials of Pain Medicine. Elsevier Health Sciences. 2011;85.
16. Lussier D, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, et al., eds. Textbook of Palliative Medicine, Third Ed. Oxford, England: Oxford University Press, 2003:349-77.
17. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag 2007;12(1):13-21.
18. World Health Organization. The Rational Use of Drugs. Report of the Conference of Experts. Nairobi, 25-29 November 1985. Geneva, 1987.
19. World Health Organization. Database on country pharmaceutical situations; work in progress. Department of Technical Cooperation for Essential Drugs and Traditional Medicines. Geneva, WHO. Some results presented in the document WHO Medicines Strategy: countries at the core 2004;7.
20. Holloway K, van Dijk L. The World Medicines Situation 2011-Rational use of medicines. World Health Organization, Geneva. WHO/EMP/MIE/2011.2.2.
21. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmader KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 2003;60 (11):1524-34.
22. Blamey R et al. Patterns of analgesic use, pain and self-efficacy: A cross-sectional study of patients attending a hospital rheumatology clinic. BMC Musculoskeletal Disorders 2009;10:1-9.
23. Hussain A, Ibrahim MIM, Baber ZUD. Using the potentials of community pharmacies to promote rational drug use in Pakistan: An opportunity exists or lost? J Pak Med Assoc 2002;62(11):1217-22.
24. Türkiye'de Erişkinlerin Ağrı Sıklığı ve Baş Etme Yöntemleri. Türk Eczacıları Birliği ve Türk Algoloji Derneği, Ankara, 1999.
25. Akıcı A, Kalaça S, Uğurlu MÜ, Çalı Ş, Oktay Ş. Pratisyen hekimlerin yaşlılarda akılcı ilaç kullanımını oluşturmalarının değerlendirilmesi. Geriatri 2001;4(3):100-5.
26. Edward T. Bopeet al. Pain Management by the Family Physician: The Family Practice Pain Education Project. J Am Board Fam Med 2004;17(1):1-12.
27. Rainer TH, Jacobs P, Ng YC, et al. Cost effectiveness analysis of intravenous ketorolac and morphine for treating pain after limb injury: double blind randomised controlled trial. BMJ 2000;321:1247-51.