

## YAŞLILARDA AĞRI

Süleyman ÖZYALÇIN\*, Selçuk DİNÇER\*\*

Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelerle birçok hastalığın erken ve etkin bir biçimde tedavilerinin yapılabilmesi, sağlıklı yaşam yöntemlerinin geliştirilmesi ve yaşam kalitesindeki artışa bağlı olarak yaşlı nüfusta da artış görülmektedir. Bir çok ülkede sağlık için ayrılan kaynakların önemli bir kısmı bu nüfusun sağlık harcamalarını karşılamak için kullanılmaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki yaşam süresinin uzaması ve yaşlı nüfusun toplam nüfusa olan oranının artmış olması, yaşlılarda ortaya çıkan sağlık sorunlarında olduğu gibi yaşlılarda görülen ağrı şikayetinde de artışa neden olmaktadır.

Altmış beş yaş ve üstü olarak kabul edilen yaşlı nüfusta, 65-75 yaş arası genç yaşlı, 75-85 yaş arasındakiiler yaşlı ve 85 yaş üzeri ileri yaşlı olarak değerlendirilmektedir. Hızlı artış gösteren yaşlı nüfus, toplam dünya nüfusunun 1/10'unu oluşturmaktadır. Bu oranın 2010 yılında 1/8'e kadar artacağı düşünülmektedir (1). Devlet istatistik enstitüsünün 2003 yılı verilerine göre 1990 yılındaki sonuçlarla yapılan karşılaştırmalarda 70 yaş ve üstü nüfusun genel nüfusa oranında artış olduğu bildirilmektedir. 70-74 yaş grubu nüfusu %182.7, 75-79 yaş grubu nüfusu % 152.2, 80- 84 yaş grubu nüfusunda %76.7 artış olduğu gözlenmiştir. 1993-2003 döneminde %4.3 olan yaşlı nüfus oranı %8'e çıkmıştır. Bu oranın 2015 yılında %11.4'e yükseleceği tahmin edilmektedir. Yaşlı nüfus oranları Avrupa birliği ülkelerinden İtalya'da %18.1, Yunanistan'da %17.6, İsveç'te %17.4'e kadar yükselmiştir. ABD nüfus İstatistik Bürosunun 2002 yılı verilerine göre sadece Amerikada 50 yaş üstü 76 milyon insan yaşamaktadır. Bu rakam ABD nüfusunun ortalama %28'ini oluşturmaktadır. 2015 yılında bu oranın %45'e çıkacağı tahmin edilmektedir.

Yaşlılarda kronik hastalık nedenleri incelendiğinde artrit ve işitme kusurlarının sık olduğu gözlenmektedir. Yaşlı popülasyonun %80'inde en az bir kronik hastalık olduğu göz önüne alındığında yaş etkeni dikkate alınarak yapılan epidemiyolojik araştırmaların azlığı dikkat çekicidir. Ağrı prevalansı ile ilgili araştırmalarda genellikle yaş faktörü göz ardı edilmiştir. Bunun en önemli nedeni ise ağrının genellikle yaşlanmaya eşlik etmesi sebebiyle ağrının yaşlanmanın doğal bir sonucu olduğu yargısıdır. Yapılan araştırmalarda yaş artışı ile birlikte ağrı yakınmalarında artışın olduğu görülmüştür (2). Daha sonra yapılan alan çalışmalarında ağrı prevalansının 65 yaş civarında artmış olduğu, yaşlı ve ileri yaşlı gruplarda azalma olduğu bildirilmiştir.

Yaşlılarda çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen bacak ve ayak ağrıları yaşın ilerlemesiyle artan sorunlardan birisidir. Kronik hastalıklar içerisinde %80 sıklıkla dejeneratif eklem hastalıkları ve romatoid artrit görülmektedir. Ülkemizde yapılan araştırmaların sonuçlarına bakıldığında Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri müdürlüğü verilerine göre Türkiye'de yaşayan 65 yaş üzeri insanların %89'unda kronik bir hastalık bulunduğu görülmektedir. Harkins'in gerçekleştirdiği araştırmada yaşlanma ile birlikte artrit ağrılarının, efor anjinasının, kotlarda, pelviste veya omurlarda kırıklara bağlı ağrılarının arttığı bildirilmiştir. Aynı araştırmada bel ve baş ağrılarının 3 ve 4. dekalarda arttığı ancak ileri yaşlarda gerilediği saptanmıştır. Diş ağrıları, batın ve mide yakınmaları da ileri yaşlarda azalmaktadır (3). Bel ağrıları yaşlılıktaki önemli morbidite sebeplerinden birisidir. Bel ağrıları konusundaki ortak görüş gençlere oranla daha fazla rahatsızlık ve fonksiyon bozukluğuna yol açması sebebiyle daha sık tıbbi müdahale gerektirdiği yönündedir. Kronik veya persistan ağrının diğer sebepleri iskemik kalp hastalığı, felç, gastrointestinal problemler(hiatus hernisi, hazımsızlık, gastrik ülser, konstipasyon, hemoroid, divertikül) sırt ağrısı, bel ağrısı ve baş ağrılarıdır (4).

### YAŞLILARDA AĞRI DEĞERLENDİRMESİ

Ağrının değerlendirilmesi tedavinin ilk basamağıdır. Yaşlılardaki ağrı değerlendirmesi, sağlık durumundaki bozukluklar, hafıza zayıflığı, psikososyal kaygılar, depresyon, yadsıma ve üzüntü gibi sebeplerle gençlere göre daha zor olabilir. Hastanın tarif ettiği ağrının mevcut hastalıklarının bir sonucu olmayıp, yeni bir ağrı kaynağının olabileceğine dikkat edilmelidir (5). Yaşlılardaki ağrı şikayetlerinin büyük kısmı organik veya psikolojik olmayan ağrılardır. Bununla birlikte yaşlılarda depresyona bağlı kronik ve non-malign ağrılar görülebilir (6). En iyi geriatrik ağrı değerlendirmesi, multidisipliner bir yaklaşım ile tanı ve tedavinin yapılmasını içerir. Multidisipliner takım içerisinde Ağrı uzmanı, psikolog veya psikiyatrist ve fizyoterapistler bulunur. Ağrı tedavi uzmanı, hastanın detaylı anamnezini alır, nörolojik muayeneyi de içeren fizik muayenesini yapar. Laboratuvar ve görüntüleme çalışmalarıyla birlikte değerlendirip, tedavi yönteminin seçimi ve planlamasını yapar (7). Değerlendirme yapılırken hastaların fonksiyonel düzeyleri mutlaka tayin edilmelidir. Fonksiyonel kısıtlılık hastalık derecesinden bağımsız olarak hayat kalitesinde düşme ve daha sonrasında da evde bakım gerektirebilir.

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı; Algoloji Bilim Dalı

\*\* Acıbadem Hastanesi Ağrı Tedavi Kliniği

Fonksiyonel kısıtlılık ADL(Activities of Daily Living) ve IADL(Instrumental Activities of Daily Living) skalaları ile değerlendirilir. ADL skalasında hastaların, yemek, banyo ve tuvalet ihtiyaçlarını giderip gideremediği değerlendirilir. IADL skalasında ise alışveriş, kişisel finanslar, yemek yapmak gibi daha kompleks işler ölçülür (8).

Ağrının değerlendirilmesinde ortaya çıkan en büyük sorun ağrının subjektif olmasıdır. Bu nedenle ağrı şiddeti sadece hastanın kendi ifadesine dayanılarak değerlendirilebilir. Ancak özellikle yaşlı hastalar için tek ideal bir ağrı değerlendirme yöntemi bulunmamaktadır. Ağrı değerlendirmede en sık kullanılan ölçüm yöntemleri Visüel Analog Skala (VAS), Sayısal Skala (NRS) (10 veya 5 nokta skalası), Sözlü Tanımlatıcı Skala (VDS) ve Davranışsal Değerlendirme Skalası (BRS)dır. Yaşlılarda VAS kullanımında dikkatli olmak gerekmektedir. Yaşın artmasıyla birlikte VAS yetersiz kalmakta, VDS, NRS ve BRS kullanımı tavsiye edilmektedir (9).

Bu skalaların tek bir zaman dilimi için kullanılmasının fazla bir değeri yoktur. Değerlendirme skalaları ile ağrının en şiddetli ve en hafif anındaki ağrı şiddeti sorgulanmalıdır. Bu şekilde karşılaştırmalı sorgulama ile skalalar daha kullanışlı hale getirilebilir. Ağrının en şiddetli olduğu andaki VAS değerlendirilmesinde ağrının hangi şartlarda, ne sıklıkla şiddetlendiği hakkında bilgi edinilir ve ağrıyı tetikleyen potansiyel faktörler belirlenmiş olur. Ağrının en az olduğu dönemdeki VAS değerlendirilmesiyle de hastanın tamamen ağrısız dönemleri olup olmadığı veya ağrının zaman zaman önemli ölçüde azalıp azalmadığı konusunda bilgi edinilmiş olur. Bu hasta ve doktora ağrıyı azaltan faktör veya ortamları tespit etmek ve bunları uzatmak ve ya artırmak bakımından yardımcı olur.

Ağrının şiddeti, lokalizasyonu ve etkisinin saptanması, ağrının hastada nasıl bir duyguya neden olduğunun belirlenmesi için çok boyutlu ağrı sorgulama formları kullanılmaktadır. Bu formların kullanılması zor da olsa özellikle kronik ağrılı hastalarda önerilir. Mc Gill Ağrı Sorgulaması bu düşünce ile tasarlanmış verbal ağrı tanımlamalarının listesini içermektedir (8).

### PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Normal yaşlanma süreci bir hastalığın eşlik etmediği durumlarda selim bir oluşum olarak seyreder. Bu süreçte patofizyolojik yaşlanma denilen vücut sistemlerinin fonksiyonlarında ve homeostazisin kontrolünde azalma görülmektedir. Organ fonksiyonlarında azalma sadece aşırı yüklenme durumlarında gözlenir. Yaşlanma ile organ sistemleri minimum hasarı karşılayamayacak şekilde kritik bir noktaya gelir ve sonuçta bu süreç ölümle biter. Bunun sonucu olarak, normal yaşlanma süreci içinde morbiditenin yaşamın son periyoduna sıkışmış olduğu gözlenmiştir (8). Biyolojik sistemlerde ve organ sistemlerinde yaşlanma süreci farklı hızlarda ortaya çıkar ve bunun sonucunda her organizma kendine özgü olan bir yaşlanma sürecinden geçer (8).

Yaşlanma ile birlikte organ sistemlerinde birçok değişimler olmaktadır. Yaşlılıkta beyin ve santral sinir sistemi yetişkin çağa kıyasla göreceli olarak, yavaş seyirli atrofi bulguları dışında stabil kalır. Genel olarak farklılaşmış nöronlar öldüklerinde yerine yenileri oluşmaz, ancak glial hücre proliferasyonu olabilir. Bu konuda ortaya konan bulgular sonucunda, normal yaşlanma ile nöron ve dentritik kalıntı kaybı ile beyin nörotransmisyon sistemi içinde bazı reseptör ve enzimlerde kayıplar olduğu gösterilmiştir. Normal yaşlanma süreci ile birlikte nöron kaybının artarak sürmesi ile ilgili araştırmalarda bir görüş birliği olmasına karşın, beynin bölümleri arasında nöron kaybı bakımından farklılıklar olduğu kesin olarak ortaya konmuştur. Yaşlanma ile ilişkili sinir iletimi ve duysal, motor fonksiyonlarda değişiklikler oluştuğunun saptanmasına karşın, bu bulguların çoğunun bir hastalık ya da çevresel hasardan oluşup oluşmadığının ayırımını ortaya koyabilmek zordur (8).

Ağrı algılamasında yaşlanmaya bağlı gelişebilecek farklılıklar konusu araştırmacıların dikkatini yıllardır çekmektedir. Yaşlı hastalarda sessiz seyirli miyokard infarktüsü gibi genel seyrin dışında hastalık bulguları olmaktadır (10). Ancak bu bulguların ağrı algılaması ile ilgili değişikliklere bağlı olduğuna ilişkin kesin deliller yoktur. Ağrı algılaması üzerine etkili olan sensoryal, otonomik ve hipotalamik sistem gibi birçok sistemde yaşlanma sürecine bağlı farklılıklar oluşmaktadır. Bu konuda yapılan deneysel ağrı araştırmalarında görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Bu deneyler genellikle ısı algılaması veya elektrik duyarlılığının ölçümü ile yapılmaktadır. Yaşlılarda kutanöz ağrı duyarlılığının azaldığı gözlenmiştir. Ancak bu bulgunun nöronal iletime bağlı olmadığı cilt kalınlığı değişimlerinden kaynaklanmış olabileceği ileri sürülmüştür. Dişlere elektriksel uyarı ile yapılan ve sadece ağrı duyarlılığına yönelik bir değerlendirme olan araştırmalarda ise yaşlanmaya bağlı farklılık saptanmamıştır. Bu konuda en seçkin yayınlardan biri olan Harkins'in araştırmasında da yaşlanma ile ağrı algılamasında bir farklılık oluşmadığı sonucuna varılmıştır (3).

Birçok canlı türünde böbreklerde yaşlanma ile fonksiyonel nefron sayısı azalır. Çok sayıda insanı kapsayan geniş populasyon araştırmalarında yaşlanmaya bağlı olarak kreatinin klirensinin azaldığı saptanmıştır. Bu konudaki son bulgular yaşlanma ile kreatinin klirensi arasındaki bu ilişkinin doğrusal olmadığını ve çok ileri yaşlarda düşüşün daha hızlı seyrettiğini göstermiştir. Renal plazma akımı, tübuler sekresyon ve reabsorbsiyon, hidrojen iyon sekresyonu, su absorpsiyon ve salınımı gibi diğer böbrek fonksiyonları da yaşlanma sürecinde düşüş gösterir (11). Böbrek fonksiyonlarında azalma hem doğrudan böbrek salınımı olan ilaçların hem de böbrek üzerine toksik etkili ilaçların kullanımları sırasında dikkatli olmayı gerektirir. Örneğin böbrek salınımı olan meperidinin toksik metaboliti olan normeperidinin birikimine yol açacağından yaşlılarda kullanılması risklidir. Ayrıca nonsteroid antienflamatuar ilaçlar özellikle yaşlılarda daha sık gözlenen böbrek üzerine

toksik etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (12).

Ayrıntılı araştırmalarda sitokrom P-450 mikrozomal oksidaz sistemlerinin, yaşlanmayla etkinliğinin azaldığı gösterilmiştir. Mikrozomal oksidasyonun yaşlanmayla değişmediği buna karşın, benzodiazepinlerin, klordiazepin ve diazepamın karaciğer metabolizmasını sağlayan demetilasyonun azaldığı ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalardaki değişimler, yaşlılarda ilaç dozu ayarlamaları yapılırken göz önünde bulundurulmalıdır. Oksazepam, lorazepam gibi ilaçların metabolizmasında rol oynayan asetilasyon gibi hepatik konjugasyon reaksiyonları da yaşlanmayla değişim göstermez. Hepatik ilk geçiş etkisi olan ilaçların klirensi yaşlılarda hepatik kan akımı azalmasına bağlı olarak değişir (13).

### YAŞLILARDA AĞRI KONTROL YÖNTEMLERİ

Akut ağrı, doku hasarı olan durumlarda uyarıcı değer taşımaktadır. Akut ağrı birçok klinik şartta, tanıya götürücü anahtar semptom olmasına karşılık, yaşlılarda primer semptom olmayabilir. Kronik ağrı, akut hastalığın seyrinden sonra en az bir ay daha devam eden veya kronik patolojik gidiş ile birlikte görülen sürekli veya belli aralıklarla tekrarlayan ağrılardır. Yaşlılarda kronik ağrı tedavisinde dikkat edilmesi gereken ilk konu, sebep olan faktörün araştırılmasıdır. Yaşlılarda kronik ağrının tedavisi büyük oranda semptom ve bulguların ortaya çıktığı psikososyal şartlara bağlıdır. Yaşlı ve kronik ağrılı hastalarda ağrı kontrolünde psikososyal şartlar genç hastalara göre çok daha önemli rol oynar. Ağrı şikayeti olan yaşlı hastalar psikolojik uyum bozukluğu, başka hastalıkların varlığına bağlı komorbidite artışı, aile ve arkadaşların kaybı, sosyal ve ekonomik kaynakların azalması riski ile karşı karşıyadır. Böylece sosyal izolasyondan kaynaklanan yalnızlık, dikkatin ağırdaki odaklaşmasına neden olmaktadır. Aile ve doktorlar farkında olmadan bu "hasta rolünü" teşvik etmektedirler (6).

Yaşlı hastalarda alınması gereken en önemli klinik önlem ilaç alışkanlığını ve ilaçların istenmeyen etkilerini önlemektir. Yaşlı hastalarda ilaca bağlı en sık görülen sorunlar; aşırı miktarda ilaç alma, ilaç etkileşimleri ve beklenmeyen yan etkilerdir.

#### Farmakolojik tedavi

Yaşlı hastalarda yan etki profili en az olan analjezik ilaçlar seçilmelidir. Yaşlı hastaların analjezik ilaç kullanımı sırasında ilaç etkileşimlerine daha sık rastlanır. Bunun yanı sıra yaşlı hastalarda eşlik eden başka bir hastalığın da kullanılan analjeziklerle etkileşiminin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Yaşlılıkla birlikte ilaçların metabolizma, emilim, eliminasyon, ve dağılım hacimleri ile ilgili tüm farmakokinetik fazlar etkilenebilir. Bu nedenle verilen ilaç dozları göreceli olarak yüksek kan düzeylerine çıkabileceğinden başlangıçta düşük doz önerilmektedir. Ayrıca aynı nedenlerden ilaçların yarılanma ömürleri de etkileneceğinden yarı ömrü kısa ilaçlar tercih edilir. İlaçların veya metabolitlerinin birikimlerinin artacağı da göz önün-

de bulundurulmalıdır (14). Yaşlı hastalarda doz artırılması ya da ilaç değişimleri sırasında daha dikkatli izlem gerekir. İlaç araştırmalarının genellikle 18-65 yaş arasında yapılmış olması yaşlı hastalarda ilaç kullanımı ile ilgili bilgilerimizi kısıtlamaktadır.

Kronik ağrılı hastalarda tedavide uygulanan algoritmalar nedeniyle hastaya uygulanacak ilk ağrı kontrol yöntemi analjeziklerin verilmesidir. İdeal bir analjezik ilacın, oral yoldan kullanıldığında etkili olabilmesi, yeterli analjezik etkiye sahip olması, tolerans ve addiksiyon yapmaması, yüksek merkezlerde spesifik etki göstermesi ve antidotunun bulunması beklenir. Ancak günümüzde kullanılan analjeziklerin hiçbiri bu özelliklere sahip değildir. Bu nedenle uygun analjezik seçiminde, ilacın farmakolojik özellikleri, ağrının şiddeti ve hastanın psikososyal özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır (15).

Analjezikler en basit olarak şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Nonopioid analjezikler
2. Opioid analjezikler
  - Zayıf etkili opioid analjezikler
  - Güçlü etkili opioid analjezikler

**Nonopioid analjezikler:** Bu gruptaki ilaçların analjezik etkileri opioid analjeziklerden daha zayıftır. Bu grup ilaçların büyük bir bölümü analjezik, antipiretik, antienflamatuvar etkilerin üçüne de sahiptir. Bazılarında ise sadece analjezik ve antipiretik etkiler vardır. Hafif ve orta şiddetteki ağrılarda kullanılan bu ilaçlar periferde siklooksijenaz enzimi üzerinden prostaglandin sentezine inhibe ederek etki gösterirler. Nonopioid analjeziklerin santral sinir sisteminde, ağrı ile ilgili yollarda ve merkezlerdeki inhibitör mekanizmaya etkileri de saptanmıştır. Subkortikal düzeyde olduğu gösterilmiş olan bu etkilerinin mekanizması tam olarak aydınlanmamıştır. Yalnız başlarına kullanıldıkları gibi çeşitli adjuvan ilaçlar ve/veya opioid ilaçlarla birlikte kullanılabilirler. Analjezide tavan etkisi "ceiling effect" görülmektedir. Tolerans ve fizik veya psikolojik bağımlılık görülmez. Ayrıca bu ilaçlar kullanılırken, yan etkilerinin de göz önüne alınması gerekmektedir (15).

Yaşlılardaki kronik NSAİİ kullanımı sırasında yan etkilerin dikkatli takibi gereklidir. Bu takip, karaciğer fonksiyon testleri, hematokrit, renal fonksiyon testleri ve gaitada gizli kan araştırmalarını içermektedir. NSAİİ'lara bağlı ülserler insidansının azaltılabilmesi için H2 reseptör blokerleri, sukralfat, antasitler, H+ pompa inhibitörleri kullanılabilir (12).

**Opioid analjezikler:** Birçok şekilde sınıflandırılan opioid analjezikler, morfine benzer agonist etkililer, agonist-antagonist etkililer ve parsiyel agonistler olarak da sınıflandırılabilir (16). Ayrıca opioid analjezikler, klinik olarak hafif ve orta şiddetli ağrılarda kullanılan, zayıf etkililer ve şiddetli ağrılarda kullanılan, güçlü etkililer olarak ikiye ayrılarak incelenebilir. Bu gruptaki ilaçlar, güçlü bir analjezik etki ile birlikte, santral sinir sistemi üzerinde depres-

yon ile birlikte az veya çok tolerans ve bağımlılık yapma özelliklerine sahiptirler. İnanılanın aksine, ağrılı hastalarda opioidlere fiziksel bağımlılık gelişmesi yok denecek kadar azdır. WHO tarafından yayınlanan prospektif bir çalışmada 12.000 kronik ağrılı hastanın sadece 4'ünde fiziksel bağımlılık ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu bulgu opioidlerin yalnız kanser ağrılarında değil, kanser dışı ağrılarda da kullanılabileceği görüşünü gündeme getirmiştir. İlacın kesilmesine bağlı fiziksel bağımlılık semptomları kanserli hastalarda çok seyrek olarak görülmektedir. Bu nedenle kronik ağrılı hastalarda fiziksel bağımlılıktan endişelenmek yersizdir. Kanserli hastalarda psikolojik bağımlılık da çok seyrek olarak ortaya çıkmaktadır.

**Adjuvan (Sekonder) analjezikler:** Bu ajanlar, analjezik etkiyi potansiyelize eder veya ağrıya eşlik eden sorunları düzelterek ağrı kontrolünde dolaylı rol alırlar. Genellikle antidepresanlar, antikönsülanslar, oral lokal anestetikler, nöroleptikler, kas gevşeticiler, antihistaminikler, psikostimulanlar, kortikosteroidler ve kalsiyum kanal blokerleri adjuvan tedavide kullanılmaktadır. Alfa adrenerejik blokerler, alfa 2 agonistleri, kalsiyum kanal blokerleri gibi başka hastalıklar için kullanılan ilaçların ağrı kesici özelliklerinin keşfi yanı sıra, kapsaisin gibi deneysel çalışmalarla elde edilen adjuvan analjezikler de mevcuttur.

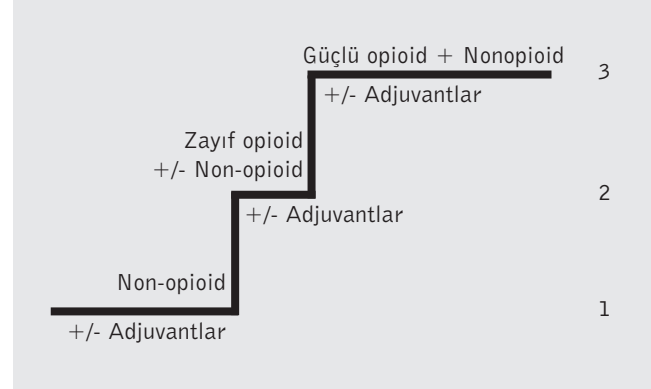
Analjeziklerin uygun seçimi kadar önemli bir başka nokta da kullanımı ile ilgili ilkelerin bilinmesi ve bu ilaçların doğru kullanılmasıdır. Analjezik kullanım ilkelerini, Dünya Sağlık Teşkilatı (DST) 1986 yılında kanser ağrısına yönelik broşürde tanımlamıştır. Analjezik kullanım ilkeleri günümüzde kanser dışı ağrılar için de kullanılmaktadır.

Bu ilkeler şöyle sıralanabilir;

1. Analjezik dozu hastaya göre ayarlanır
2. Analjezikler belirli zaman aralıkları ile verilmelidir.
3. Analjezikler ağrı başlamadan verilmelidir.
4. Analjezik kullanımında önce oral yol tercih edilmelidir.

Başlangıçta kanser ağrısında uygulanan tedavi stratejisi Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından ayrıntılı olarak belirlenmiştir. Günümüzde kanser dışı ağrılarda da uygulanan merdiven sistemi adı verilen bu stratejiye göre basit analjeziklerle başlayarak daha karmaşık yöntemlere geçilmektedir (Şekil 1). Bu sistem hastadan hastaya ve ağrının yerine göre farklılık göstermekle birlikte bütün hastalarda uygulanabilir.

İlk basamakta aspirin, parasetamol ve diğer nonsteroid ajanlar gibi nonopioidler yeterli olacaktır. Ağrı şiddetlenir ve bu ilaçlar yetersiz hale gelir ise bu ajanlara ek olarak kodein, tramadol gibi zayıf etkili opioidler verilebilir. İkinci basamak ilaçlarının verilmesine rağmen ağrı süren veya şiddetlenen hastalarda güçlü opioidlere geçilmesi gereklidir. Opioid ve nonopioid ilaçların yanı sıra adjuvanların da kullanılmasında yarar vardır.



Şekil-1: DST tarafından belirlenen merdiven sistemi

### Minimal invazif tedaviler

Kronik ağrılı hastalarda, fizik ve psikolojik muayene bulguları, radyolojik ve laboratuvar tetkiklerin sonuçları ile birlikte değerlendirilerek invazif yöntemlere karar verilir. Uygulama öncesi hasta hazırlığı önemlidir. Hastanın eşlik eden rahatsızlıkları sorgulanmalı, ilaçlarını girişim öncesi de almasına özen göstermelidir. Hastaların sistemik veya girişim bölgesinde enfeksiyonu, kanama diyatezine ilişkin bir rahatsızlığı bulunmamalıdır. Psikolojik yönden tetkik edilmeli, ciddi psikiyatrik bir sorunu ve ilaç, madde bağımlılığı olmamalıdır. Bu uygulamalar temelde nöroablatif ve nöroomentif teknikler olarak iki gruba ayrılır. Nöroomentif tekniklerde sinir hasarı oluşmaz. Tekniklerin etkisi uygulama sonlandırıldığında kesilir. Bu yöntemler ilaç pompaları veya port sistemleri ile santral ilaç uygulamalarını ve spinal veya periferik sinir stimülasyon tekniklerini içerir. Nörolitik bloklarda sinir iletilisinin geri dönüşsüz olarak kesilmesi söz konusudur. Komplikasyonlar sinir hasarına bağlı gelişebileceğinden kalıcı olması bu tekniklerin önemli bir dezavantajıdır.

İnvazif girişimlerin temelini oluşturan sinir blokları, klinik olarak diagnostik, prognostik, terapötik amaçlar için uygulanır (17). Diagnostik blok, ağrının mekanizmasının ortaya konmasını, ağrıyı oluşturan spesifik yolağın araştırılmasını ve ağrının lokalizasyonunun belirlenmesini sağlar. Prognostik bloklar, tedavi uygulaması olarak yapılacak kalıcı blok veya cerrahi sinir kesisinden önce yapılır. Hastaların bu kalıcı uygulamaların etkilerini, oluşabilecek his kaybı, motor kayıp gibi yan etkilerini önceden algılayıp tolere edip edemeyeceklerini anlamaları amacıyla yapılır. Prognostik blok uygulamalarında, plasebo etki, injeksiyon yerinde hata, verilen ilaç volümünün fazla olması gibi nedenlerden yanıt farklılıkları oluşabilir. Bu nedenle terapötik blok öncesi mutlaka 2-3 kez diagnostik/prognostik blok yapılması önerilir. Terapötik bloklar ise ağrının uzun süreli geçirilmesine yönelik girişimlerdir. Bunun için lokal anestetik ajanlarla tekrarlanan injeksiyonlar, nörolitik ajanlarla ya da ısı (radyofrekans termokoagülasyon, laser)



veya soğuk (kriyoterapi) uygulamaları ile kalıcı bloklar yapılmaktadır.

#### Diagnostik sinir blokları

Konservatif tedaviye yanıt vermeyen ağrı problemlerinde diağnoz ve prognozu belirlemede önemli bir rol oynar(17). Uygulama radyoopak madde kullanılarak skopi altında yapılmalıdır. Böylece iğnenin pozisyonu kontrol edilir. Blok sonrası yalancı pozitif cevap (plasebo etkisi) tanıda yanılgılara yol açabilir. Bu etkinin % 30-40 hastada olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle şüpheli bir cevabın tanıyı etkilemesini önlemek için bloğun tekrarlanarak yapılması önerilir. Düşük dozda lokal anestetikle hatalı negatif yanıt ortaya çıkabilir. Kalıcı blok sadece diağnostik blok sonrası pozitif yanıt alındığında uygulanır (18).

#### Tetik nokta injeksiyonu

Yaşlı hastalarda da sık rastlanan miyofasyal ağrı sendromlarında ağrı adale kaynaklı olup, basınç uygulandığında aşırı hassasiyet ve ağrı şiddetinde artma mevcuttur(18). Miyofasyal ağrı sendromuna özgün bir tanı yöntemi ya da laboratuvar bulgusu yoktur. Palpasyonla, adale liflerinde bantlar saptanır. Bu bölgeye lokal anestetik injeksiyonu ile ağrı ve diğer bulgular ortadan kaldırılabilir. Hastalarda, hareket kısıtlılığı, sempatik sinir sistemi disfonksiyonu ve azalmış fonksiyonel kapasite sık görülür. Bu durumlarda tetik nokta injeksiyonunun ayırıcı tanıda rolü önemlidir. Çeşitli araştırmacılar tarafından, tetik nokta injeksiyonlarında serum fizyolojik, steroid, lokal anestetikler (% 1 lidokain veya % 0.25 bupivakain) ya da bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Ayrıca hiçbir ilaç kullanmadan sadece iğne ile girişimin de yararlı olduğunu ileri süren araştırmalar bulunmaktadır. Gunn tarafından geliştirilen kuru-iğneleme tekniği sık uygulanan tedavi yöntemlerindedir (19). Son yıllarda tetik noktalara botilismus toksini injeksiyonunun da yararlılığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır (19). Bu injeksiyonlarla adale spazminin azaltılması sağlanarak hem hareket kısıtlanması hem de ağrı şikayetleri tedavi edilebilir.

#### Epidural steroid injeksiyonu

Günümüzde halen yaygın olarak uygulanan bu yöntemin etki mekanizmasını açıklamaya yönelik birçok araştırma bulunmaktadır. Ancak bu uygulamaya ait mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi için önce radiküler ağrının oluşum nedenlerinin irdelenmesi gerekir. Radiküler ağrının oluşmasında en yaygın nedenin sinir basısı olduğunun bilinmesine karşın buradaki mekanizma tam olarak açıklanamamaktadır. Ağrı genellikle basıyı gösteren ilk bulgu değildir. Enflamasyon başlayınca kadar sinir kökünün duyarlılaşmayacağını ve ağrı sinyallerini iletilmeyeceği gösterilmiştir. Bu konudaki güncel teoriler, disk hernisi veya sinir basısının yol açtığı bacak, kol ağrısından enflamatuvar ve nörokimyasal medyatörlerin sorumlu olduğunu ileri sürmektedir (17). Epidural steroid injeksiyonu kaudal, interlaminal aralıktan ve transforaminal yoldan uygulanabilir ve skopi kontrolü altında yapılması önerilir.

#### Epidural nöroplastisi

1989'da Racz tarafından yeni bir yöntem olarak tanımlanmıştır (20). Uygulamada ağrının yerleşimine göre uygun aralıktan girişimle yerleştirilen kateterden deposteroid ve 3 gün süreyle hipertonic salin uygulaması yapılmaktadır. Hiyaluronidaz ekleyerek etkinliğin artırılacağı de ileri sürülmektedir.

#### Eklem içi injeksiyonlar

Yaşlı hastalarda eklem sorunlarına sık rastlanır. Bu nedenle eklem içi injeksiyon uygulamaları yaygın olarak uygulanır. Eklem içine steroid lokal anestetik kombinasyonları uygulamaları yaygındır. Ayrıca son yıllarda hiyaluronik asidin diz, ayak bileği, omuz, temporomandibüler eklem gibi bazı eklemlere injeksiyonu yaygın olarak uygulanmaktadır. Eklem yüzeyini sıvayarak kondrositleri uyarıp kırık dokunun rejenerasyonunu sağlayarak etki ettiği ileri sürülen hiyaluronik asit injeksiyonu ile aynı zamanda ağrı yakınmalarında da olumlu sonuçlar alınmaktadır. Eklem içi injeksiyon uygulamaları en sık, temporomandibüler eklem, faset eklemler (servikal, torakal, lomber), omuz eklemi, diz eklemi ve sakroiliyak eklem gerçekleştirilir (19). Enfeksiyon en çok kaçınılması gereken komplikasyondur.

#### Disk içi injeksiyonlar

Zengin bir sinir ağına sahip olmadığından, diskte ağrıya hassas alanlar fazla değildir. Ancak buna karşın anulus fibrozusun 1/3 dış alanı, kısmen de 1/3 orta alanı, rekurren meningeal sinir, anterior primer ramus, sinuvertebral sinirler ve ramus kommunikans ve sempatik sinirler tarafından inerve edilmektedir. Disk distrubsiyonu sonucunda, intradiskal basıncın artışına bağlı olarak, aynı tarafta diz doğru yansıyan bel ve bacak ağrısı gelişir ve bu durum internal disk distrubsiyonu veya intrensek disk ağrısı olarak adlandırılır. Bu ağrının kök basısına bağlı oluşan ve tüm bacağa da yayılan ağrıdan ayırımı fizik muayenede siyatik germe testleri ve elektrofizyolojik testler ile ortaya konabilir. Ayrıca diske bağlı ağrının ayırıcı tanısında sık başvurulan yöntemlerden birisi de diskografidir (19). Bazı klinisyenler günümüzde, geleneksel yöntemlerin, diskojen ağrı tedavisinde başarılı olmadığı durumlarda, cerrahi girişimden önce, maliyetinin daha düşük olması, komplikasyonların daha az olması ve kolay uygulanabilmesi nedeni ile disk içi girişimleri önermektedir. Bu uygulamalarda amaç, ağrı oluşturan diskin stabilize edilmesi ve güçlendirilmesidir. Bu amaçla uygulanan disk içine steroid injeksiyonu ilk kez 1956'da Feffer tarafından tanımlanmıştır. Son yıllarda disk içine RF uygulamaları da yeni bir teknik olarak geliştirilmiştir.

#### Nörolitik Ajanlar ve Nöroliz Uygulamaları

Sinir iletiliminde uzun süreli veya kalıcı kesinti oluşturmak amacıyla kimyasal ajanlar ya da fiziksel uygulamalarla yapılan girişimlere nöroliz adı verilir. Nöroliz uygulamaları daha çok kanser ağrılarında kısmen de, diabetik nöropati, periferik vasküler hastalığa bağlı ağrılar, trigeminal nevralji, küme baş ağrısı, atipik nevralji, faset eklem sendromuna bağlı vertebral bölge ağrıları gibi kanser dışı kronik

ağrılarda uygulanır. Değişik anatomik seviyelerde yapılan nöroliz uygulamaları için farklı endikasyonlar ve dezavantajlar bulunmaktadır (21). Kimyasal ajanlarla nöroliz, 120 yılı aşkın bir süredir uygulanmaktadır. Bu uygulamalarda, distile su, sıcak/soğuk serum fizyolojik, hipertonic sodyum klorür, serapin, amonium tuzları, gümüş nitrat, kloroform, osmik asit, fenol, alkol, alkol esterleri, gliserol, klorokresol, risin gibi çeşitli ajanlar kullanılmıştır (21). Nörolitik ajanlarla yapılan sinir blokları, anestezi amaçlı sinir bloklarından teknik açıdan farklılıklar içerir. Teknik zorlukların yanı sıra olası komplikasyonların önlenmesi ve kontrolü bakımından da deneyimli olunmalıdır (21). Bloğun uygulandığı seviyeye göre injeksiyon yerinde ağrı parastezi, dizestezi, sistemik hipotansiyon, barsak ve mesane disfonksiyonu ve motor kayıp gibi komplikasyonlar oluşabilir (21). Nörolitik bir blok uygulanmadan önce, hastanın bu uygulamadan yararlanıp yararlanmayacağını belirlemesi çok önemlidir. Bu amaçla önce lokal anestetiklerle diagnostik ve prognostik bloklar yapılmalı ve bu blokların sonucuna göre terapötik blok uygulanmalıdır. Blok sonrası hastanın izlenmesi, olası yan etkilerin ve bloğun etkinliğinin değerlendirilmesi için gereklidir. Nörolitik blok uygulamak amacıyla günümüzde en yaygın olarak fenol, gliserol, alkol kullanılmaktadır. Kanseri ve kanser dışı kronik ağrılarda sempatik ve somatik nörolitik bloklar günümüzde giderek daha yaygın olarak uygulanan ağrı kontrol yöntemlerindedir (21).

#### Somatik sinir blokları

Değişik ağırlı durumlarda somatik sinirlerin lokal anestetiklerle bloğu sık kullanılmasına rağmen nörolitik ajanlarla blok fazla yaygınlaşmamıştır. Bunun birinci nedeni, neuralji olasılığının yüksek olması ve motor paralizinin eklenmesi sonucu hastanın girişim uygulanan ekstremitelerini kullanamamasıdır. Sıklıkla kullanılan somatik sinir blokları arasında, interkostal blok, kranyal sinir blokları, obturator sinir bloğu, brakial pleksus bloğu, kol ve bacakta değişik sinir blokları sayılabilir (21).

#### Sempatik sinir blokları

Periferik sempatik yollar subaraknoid boşlukta, epidural boşlukta, paravertebral bölgede, periferik sinirlerde ya da postganglionik aksonlarda kesilebilir. Baş, üst ekstremiteler ve torakal ağrılar ile damar hastalıkları için sfenopalatin blok ve stellar ganglion bloğu, batin içi viseral organlardan kaynaklanan ağrılar için çölyak pleksus bloğu veya splanknik blok, alt ekstremiteler ağrısı ve damar hastalıkları için lomber sempatik blok; perine bölgesinde ağrı ve te-nezm duygusunu gidermek için süperior hipogastrik ve im-par ganglion bloğu uygulanır (21).

#### Radyofrekans Termokoagülasyon (RF) Uygulamaları

Radyofrekans ısı lezyonu, kriolezyon, laser, kimyasal destrüksiyon, yoğunlaştırılmış ultrason, mekanik cerrahi teknikler, iyonize radyasyon ve direkt akımla ısıtma tekniği gibi periferde veya santralde sinir doku hasarı oluşturmayı dayanan nöroablatif yöntemler içinde en güvenlisi, en etkin ve kolay uygulananıdır. Radyofrekans ısı lezyonu

teknikleri 20 yıldan daha uzun bir süreden beri kronik ağrı kontrolünde başarı ile kullanılmaktadır. Radyofrekans ısı lezyonu oluşturan modern jeneratörler, sinir stimülasyonu, impedans ve ısı kontrolü olanağına sahiptir. Uygulamanın temeli, elektrot ucundaki ısı ile hasar oluşturulmasıdır. Radyofrekans akımı, standart fizik kanunlarına uygun olarak, aktif elektrot ucu ile hastanın cildine yerleştirilen topraklama levhası arasında seyrederek. Bu uygulamanın, sinir dokusu üzerine gerçek etkisinin ne olduğu, henüz tartışmalı bir konudur. Bu konuda yapılan ilk araştırmalarda bu şekilde oluşan lezyonun C ve A-delta lifleri üzerinde seçici bir etkisi olduğu ileri sürülmüştür. Radyofrekans uygulamasının başarısında hasta seçiminin rolü büyüktür. Hastaya uygulamadan önce, 2-3 kez diagnostik-prognostik blok yapılmalıdır. Bu şekilde yöntemin başarılı olup olmayacağı ve oluşabilecek sorunlar önceden gözlenmelidir. Hastaya yonteme ait oluşabilecek tüm sorunlar açıklanmalıdır.

Sık olarak uygulanan RF girişimleri; Faset eklem denervasyonu, dorsal kök ganglion bloğu, disk lezyonu, kommunikan ramus bloğu, sakroiliyak eklem bloğu, sempatik ganglion bloğudur (19). Bu yöntemler, her biri için ayrı belirlenmiş tedavi endikasyonlarını, sınırlarını ve teknik özelliklerini ayrıntılı olarak bilen deneyimli kişiler tarafından uygulanmalıdır. Son yıllarda yeni bir yöntem olarak dikkati çeken Pulse-RF (PRF) uygulaması günümüzde giderek daha fazla klinisyen tarafından denenmektedir. Bu uygulamada elektrot ucundan, bir saniyede iki kere, her biri 20 milisaniye süren akım, 120 saniye süreyle sürdürülür. Bu sırada ısı 42°C'yi geçmez. Etkinin elektrot ucunda bu şekilde oluşan elektromanyetik akım sayesinde olduğu ileri sürülmektedir. Hasar oluşturmadan uygulanabilen yöntemin, nöropatik ağrıda etkili olduğu bildirilmiştir (19).

#### Kriolezyon uygulamaları

Kriolezyon uygulamasının temeli, hedef dokuya skopi kontrolü altında yerleştirilen bir probun ucunda, hızlı soğuma sağlanarak lezyon oluşturulmasıdır (19). Diagnostik blokta etkili sonuç alınmasını takiben uygulanması önerilir. En yaygın endikasyonları, ağrılı nöromalar, interkostal neuralji, faset artropati, ilioinguinal, genitofemoral ve iliohipogastrik nöropatidir (19). Koksikodinia, supraorbital, infraorbital, mandibüler sinirleri kapsayan kranyal ağrılarda daha az sıklıkta uygulanabilir. Ayrıca yöntemin bir diğer dezavantajı da, henüz tek kullanımlık krioprobların bulunmamasıdır.

#### Vertebroplasti

Perkütan girişimle vertebra gövdesine polimetilmetakrilat (PMMA) injeksiyonuna dayanan vertebroplasti uygulaması ilk kez 1970 yılında uygulanmıştır (19). Endikasyonları, benign veya metastatik tümörlere ve osteoporozla bağlı vertebral çökme kırıklarını içerir. Özellikle yaşlanmaya bağlı osteoporoz sonucu gelişen hastalarda yaygın olarak uygulanır. Rejyonel girişimlere ait kesin kontrendikasyonlardan başka vertebra büyüklüğünün 1/3'ünden daha az seviyeye kadar çökmenin bulunduğu ileri vertebral kollaps-

larda, alt ekstremitede radikülopati olması durumunda, hastanın yüzüstü uzanamaması halinde, T4 seviyesi üzerinde lezyon varlığında göreceli kontrendikasyonlar olduğu ileri sürülmüştür. Girişim sırasında solüsyonun epidural aralığa veya foraminal alana dağılım göstermemesi gerekir. Yarım veya tam paraplejiye yol açabilecek bu durumda hastanın acil dekompresyon operasyonu geçirmesini gerektirir. Lamina veya pedikül hasarı oluşabilir. Ayrıca iğne geri çekilirken solüsyonun yayılmaması gerekir. Aksi halde örneğin psoas adale içinde yayılım sonucu femoral nöropati oluşabilir. Bu riskleri taşımasına karşın yaşlı hastalarda osteoporoza veya tümörlere bağlı vertebra ağrılarında etkili bir yöntem olarak önerilmektedir (19).

### Spinal kord stimülasyonu(SKS)

Stimülasyon uygulaması ile analjezik etkinin, spinal kord seviyesinde endojen opioid sistemin, serotonin gibi bazı nöromodülatör nörotransmitterlerin artması ve sinaptik kapı sisteminin aktivasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir (19). Yaşlı hastalarda da uygulanabilen SKS için hasta seçim kriterleri, yöntemin başarısı için çok önemlidir. Hasta seçim kriterlerinde en önemli noktalardan biri de hastalık tanılarıdır. Hastanın ağrısının organik bir nedeni bulunmalıdır. Ağrı şikayetleri çok sık ve şiddetli olmalı, diğer tedavi yöntemlerinden yeterli yanıt alınmamış olmalıdır. SKS uygulanması düşünülen hastalar psikiyatrik açıdan kontrol edilmeli ve major psikiyatrik sorunlarının veya ilaç bağımlılıklarının olmadığı ortaya konmalıdır. TENS uygulanan ve olumlu yanıt alınan hastalarda SKS uygulamasından da iyi sonuç alınabilir. Spinal kord lezyonu, fantom ağrısı, periferik nöropati ve periferik vasküler hastalık, lomber radikülopati, başarısız bel cerrahisi sendromu SKS uygulamasının özgün endikasyonlarıdır. Elektrotlar, perkütan olarak yerleştirilmektedir.

### Spinal opioid (SO) uygulamaları

Ağrı kontrolünde opioid analjezik kullanımı genellikle kanser ağrısı için kabul edilen bir yöntemdir (22). Kanser dışı ağrıda opioid kullanımı günümüzde de tartışmalı bir konudur. Burada dikkat edilecek en önemli nokta hasta seçimi kriterlerine uygunluktur. Yaşlılık spinal opioid uygulamaları için özel bir kontrendikasyon nedeni değildir. Daha önce uygulanan tıbbi tedaviye ve daha az invazif uygulamalara yanıtız olan hastalar, oral opioid kullanımı yetersiz olanlar veya kullanılan yüksek doz ilaç nedeniyle oluşan yan etkileri tolere edemeyen hastalar spinal opioid uygulaması için aday olabilir. Ancak bu hastaların psikiyatrik değerlendirmeleri yapılmış olmalıdır. Buna göre hastalar, ilaç veya alkol bağımlısı olmamalı ve hastaların aktif psikoz, ciddi depresyon, somatizasyon gibi major psikiyatrik bir rahatsızlığı bulunmamalıdır. Bu kriterlere uygun olan hastalarda geçici olarak sistemik veya spinal opioid uygulanır (22). Bu uygulamaya başarılı yanıt alınması halinde, bu hastalara kalıcı sistem yerleştirilir.

Kalıcı sistemler epidural veya intratekal olarak uygulanabilir. Rezervuarlı port sistemli cihazların, genellikle epidural yerleşimi tercih edilir. Bu sistemlerle epidural alana

daha yüksek volümde (5-10 ml) ilaç injeksiyonu yapılabilir. Ayrıca lokal anestetik opioid karışımı injeksiyonu gibi uygulamalar epidural yoldan daha güvenli olarak kullanılabilir. Ancak epidural uygulamada dermatomal analjezi nedeniyle yetersiz analjezi oluşabilir. Bunun yanı sıra epidural fibrozis oluşumu ve injeksiyonda yanma gibi sorunlar bazen uygulamayı sonlandırma nedeni olabilir. Manuel, basınçlı veya elektronik pompalı cihazların ise intratekal kullanımı uygundur. Bu yolla düşük volümle dahi (0.1-2 ml) geniş alanda analjezi sağlanır. Bu uygulamaların en belirgin klinik üstünlüğü doz tasarrufu sağlanmasıdır. Buna göre örneğin, 300 mg oral morfin kullanımı, 100 mg parenteral morfine, 10 mg epidural morfine ve 1 mg intratekal morfine eşit analjezi sağlar.

Sinir hasarı oluşturmaması ve his kaybına yol açmaması, spinal opioid uygulamalarının bir üstünlüğüdür (22).

### SONUÇ

Giderek uzayan yaşam süreleri ile birlikte dünya nüfusunun yaşlı nüfus lehine artmakta olduğu görülmektedir. Bu yaş grubuna özel sağlık sorunları ve tedavilerinin düzenlenmesi konularında yapılan yüksek harcamalar ülke ekonomilerinde önemli paylara sahip olmaktadır. Yaşlılarda ağrı yaygın bir problem olarak görüldüğünden yaşlanmayla ortaya çıkan patofizyolojik değişiklikler, bunların farmakokinetik ve farmakodinamik etkileri ve uygun ağrı tedavi yöntemlerinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu popülasyonda en önemli sorunlardan biri olan güvenilir ağrı ölçüm teknikleri, skalalar, fonksiyon ve davranış değerlendirme yöntemleri geliştirilmelidir. İlaç dışı tedavi yöntemleri geliştirilmeli, yan etkileri az olan etkili analjezikler araştırılmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Andersson HI, Ejlertsson G, Leden I, Rosenberg C. Chronic pain in a geographically defined general population: Studies of differences in age, gender, social class, and pain localization. Clin J Pain 1993; 9: 174-182.
2. Dellarozza MS., Pimenta CA., Matsuo T. Prevalence and characterization of chronic pain among the elderly living in the community. Cad Saude Publica 2007; May; 23(5): 1151-1160.
3. Harkins S.W. Geriatric pain. Pain perceptions in the old. Clin. Geriatr. Med. 1996; 12(3): 435-459.
4. Özyalçın S. Yaşlılık epidemiyolojisi ve yaşlı hastalarda ağrı prevalansı. Özyalçın S. Editör. Yaşlılık çağında ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2003. 1-8.
5. Gagliese L., Melzack R. Pain in the elderly. In: McMahon SB., Koltzenburg M. (Eds). Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5th ed. New York: Churchill Livingstone; 2006. 1169-1180.
6. Sorkin BA., Rudy TE., Hanlon RB., et al. Chronic pain in old and young patients: Differences appear less important than similarities. J Gerontol 1990; 45:

- 64-68.
7. Gibson SJ., Farrell MJ., Katz B. Multidisciplinary management of chronic nonmalignant pain in older adults. In Ferrell BR., Ferrell BA. Editors. Pain in elderly. Seattle: IASP Pres; 1996. 91-100.
  8. Daniel L. Geriatric Pain. In: Raj PP. (Eds). Practical management of Pain 4th ed. St. Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto: Mosby; 2000. 270-295.
  9. Gloth FM. Geriatric pain. In: Wallace MS., Staats PS., (Eds). Pain medicine and management. London, Newyork, Chicago, San Francisco, Lisbon, London, Madrid, Mexico City, Milan, New Delhi, San Juan, Seoul, Singapore, Sydney, Toronto: McGraw-Hill; 2005. 200-203.
  10. Özyalçın S. Ağrı nörofizyolojisi ve yaşlanma. Ed. Özyalçın S. Yaşlılık çağında ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2003. 9-37.
  11. Gurkowski MA. Physiological changes with aging in the kidney and liver. In Smith R., et al, Editors. Anesthesia and Pain Control in the Geriatric Patient. New York: McGraw-Hill; 1995. 97-112.
  12. Popp B., Portenoy R. Management of chronic pain in the elderly: Pharmacology of opioids and other analgesic drugs. In Ferrel BR., Ferrel BA. Editors. Pain in the elderly. Seattle: IASP Pres; 1996. 21-34.
  13. Schmucker DL. Aging and the liver: An update. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1998; 53: B315-B320.
  14. Jones DJ., Glasser DW. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in elderly patients. In Smith R., Bracken CA., Smith B., editors. Anesthesia and Pain control in the Geriatric Patient. New York: McGraw-Hill; 1995. 113-128.
  15. Özyalçın S., Baran İ. Yaşlılık çağında akut ağrı kontrolü. Özyalçın S. Editör. Akut ağrı. İstanbul: Güneş kitabevi; 2005. 239-250.
  16. Özyalçın S., Dinçer S. Yaşlılık çağında akut ağrı kontrolü. Özyalçın S. Editör. Akut ağrı. İstanbul: Güneş kitabevi; 2005. 65-72.
  17. Manning D.C., Rowlingson J.C. Back pain and the role of neural blockade. In: Cousins M.J. and Bridenbaugh P.O. Editors. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. 879-914.
  18. Winnie A. Differential Neural Blockade for the Diagnosis of Pain Mechanisms. In: Waldman S. And Winnie A. Editors. Interventional Pain Management. London: W. B. Saunders Company; 1996. 129-136.
  19. Özyalçın S. Ağrı kontrolünde minimal invazif girişimler. Özyalçın S. Editör. Yaşlılık çağında ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2003. 215-237.
  20. Raj P.P., Lou L., Erdine S., Staats P.S. Decompressive neuroplasty. In: Raj P.P., Lou L., Erdine S., Staats P.S. Editors. Radiologic Imaging for Regional Anesthesia and Pain Management. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. 254-271.
  21. Raj P., Patt R.B. Peripheral Neurolysis. In: Raj P.P. Editors. Pain Medicine: A Comprehensive Review. St. Louis: Mosby Year Book; 1996. 288-296.
  22. Deer T., Winkelmüller W., Erdine S., Bedder M., Burchiel K. Intrathecal Therapy for Cancer and Nonmalignant Pain: Patient Selection and Patient Management, Neuromodulation. Journal of The International Neuromodulation Society 1999; Apr. 2(2).