

**T.C.
KONYA ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON
ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**NON-MALİGN NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİNDE
KULLANILAN PREGABALİNİN
ETKİNLİĞİNİN, GÜVENİLİRLİĞİNİN VE YAN
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Betül OLCA Y**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ**

KONYA – 2012

İÇİNDEKİLER

	İÇİNDEKİLER	I
	KISALTMALAR	II
1	GİRİŞ VE AMAÇ	1
2	GENEL BİLGİLER	2
	2.1. Ağrının Tanımı	2
	2.2. Ağrı Sınıflaması	2
	2.2.1. Ağrının Süresine Göre Sınıflama.....	2
	2.2.2. Oluşum Mekanizmalarına Göre ağrı sınıflaması.....	3
	2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre ağrı sınıflaması.....	3
	2.3. Ağrı Nöroanatomofizyolojisi	4
	2.4. Ağrının Değerlendirilmesi	8
	2.5. Nöropatik Ağrı	10
	2.5.1. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları.....	10
	2.5.2. Nöropatik Ağrı Nedenleri.....	11
	2.5.2.1. Periferik Nöropatik Ağrı nedenleri.....	12
	2.5.2.2. Santral Nöropatik ağrı nedenleri.....	14
	2.5.3. Nöropatik Ağrı semptomları ve klinik özellikleri.....	15
	2.6. Nöropatik Sendromlar	16
	2.6.1. Polinöropatiler.....	16
	2.6.2. Diyabetik Nöropati.....	16
	2.6.3. Trigeminal Nevralji.....	17
	2.6.4. Postherpetik Nevralji.....	17
	2.6.5. Fibromiyalji Sendromu.....	17
	2.6.6. Spinal Kord Hasarlı Hastada Nöropatik Ağrı.....	17
	2.7. Nöropatik Ağrı Tedavisi	17
	2.8. Pregabalin	21
	2.8.1. Kimyasal Özellikleri.....	21
	2.8.2. Farmakodinamik Özellikleri.....	21
	2.8.3. Farmakokinetik Özellikleri.....	22
	2.8.4. Kullanım Dozu.....	22
	2.8.5. Yan Etkiler.....	23
	2.8.6. Pregabalinin Değişik Nöropatik ağrı sendromlarındaki etkinliği.....	23
3	MATERYAL VE METOD	26
4	BULGULAR	32
5	TARTIŞMA	37
6	SONUÇ	45
7	ÖZET	46
8	SUMMARY	48
9	KAYNAKLAR	50
10	TEŞEKKÜR	56

KISALTMALAR

IASP	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
TAD	Trisiklik Antidepresan
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
VAS	Vizuel Analog Skala
DPQ	Dartmouth Ağrı Anketi
MPAC	Hatırlatıcı Ağrı Değerlendirme Kartı
MOS	Medical Outcomes Study
MPQ	Mc Gili Ağrı Sorgulaması
SNRI	Selektif Serotonin Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
TENS	Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
AMPA	Alfa-Amino-3-Hidroksi-5-Metil-4-İzoxazolepropionik Asit
CGRP	Calsitonin-Gen-Related-Peptid
GABA	Gama-Aminobutirik-Asit
HADS	Hospital Anxiety And Depression Scale
SP	Substance P
Ca	Kalsiyum
NO	Nitrik Oksit
Mg	Magnezyum
MS	Medulla Spinalis
SG	Substansiya Gelatinoza
CGRP	Calcitonin Gene Related Peptid
STT	Spinotalamik Trakt
STS	Spinotalamik Sistem
PAG	Orta Beyin
RVM	Rostroventral Medulla
DLF	Dorsalateral Funikulus
T	Transmisyon
PHN	Post Herpetik Nevralji
DNP	Diyabetik Nöropati
SVO	Serebro Vasküler Olay

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nöropatik ağrı sinir sisteminin primer lezyonuna veya disfonksiyonuna bağlı gelişen kompleks bir durumdur. Hastaların ağrıları çalımıyı ve hatta hareketi bile imkansız hale getirebilecek kadar dayanılmaz olabilmektedir. Periferik nöropatik ağrı pozitif (spontan ağrı, parestezi, dizestezi, allodini, noksiyus uyarıya bağlı uzamış ve abartılmış ağrı) ve negatif (his kaybı) semptomları içeren bir ağrı sendromudur. Beyin, spinal kord veya periferik sinir sistemindeki hasarlar (travma, kompresyon, tümöral invazyon, iskemi, inflamasyon, metabolik bozukluklar, nutrisyonel defisit, sitotoksik ajanlar, dejeneratif hastalıklar) nöropatik ağrı sendromuna neden olabilmektedir (1).

Nöropatik ağrılı hastalarda, periferik ve merkezi etki gösteren geleneksel analjeziklere ve geleneksel antikonvülzan ve antidepresan tedavilerine karşı direnç yüksek oranda görülür (2). Bu nedenle geleneksel tedavi seçeneklerinden daha etkili ve daha iyi tolere edilen ilaçlar bulunması gerekmektedir.

Pregabalin, yapısal olarak GABA analogudur, yüksek bir afiniteyle ve seçici olarak, voltaja bağımlı tip 1 ve tip 2 kalsiyum kanallarının presnaptik alt birimlerine bağlanmaktadır. Yapısal benzerlik taşıdığı gabapentinin tersine, doz aralığının bütününde pregabalinin kinetik özellikleri doğrusaldır, bağırsaklardan hızlı alınır ve dolayısıyla günde iki kez uygulanması mümkündür. Pregabalin 2004 yılından günümüze, periferik ve merkezi nöropatik ağrı tedavisinde, erişkinlerde kullanımı onaylanmış ve nöropatik ağrı tedavisindeki gereksinimleri karşılayacağı umut edilen bir ajandır.

Bu çalışmada, bazı nöropatik ağrı durumlarında birinci basamak tercih haline gelen pregabalinin etkinliği, güvenilirliği ve yan etkilerinin değerlendirilmesi, ayrıca nöropatik ağrıya bağlı gelişebilecek uyku bozuklukları ve anksiyete üzerine etkilerinin retrospektif olarak araştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. AĞRININ TANIMI

Ağrı (pain) latince “poena” (ceza, intikam, iskence) kelimesinden kaynaklanan, tanımı oldukça güç bir kavramdır. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), Taksonomi Komitesi tarafından yapılan en geçerli tanımlamaya göre “Ağrı vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleri ile ilgili, sensoryal hoş olmayan bir duyum, davranış şeklidir” (3).

Ağrı her zaman subjektiftir. Her birey yaşamı boyunca karşı karşıya kaldığı ağrılı durumlar sonucu bu deneyimi kazanır. Birçok kişi doku harabiyeti ve fizyopatolojik değişiklik olmadan da ağrı duyduğunu belirtir. Bu ağrı vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan sensoryal bir duyu olarak algılanır; emosyonel komponentler taşır. Bu duyumu doku harabiyeti ile birlikte olan duyumdan ayırt etmeye olanak yoktur. Eğer hasta bir duyuyu ağrı olarak tanımlıyorsa, hekimde bunu ağrı olarak kabul etmelidir (4).

Verhaak ve arkadaşlarının yaptıkları 15 popülasyon bazlı çalışmanın derlemesinde, toplumdaki ağrı sıklığının %2 ile %40 arasında değiştiği rapor edilmiştir (5).

2.2. AĞRI SINIFLAMASI

2.2.1. Ağrının Süresine Göre Sınıflama

Akut Ağrı: Ani olarak başlayan, nosiseptif nitelikte, neden olan lezyon ile arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişki bulunan, doku hasarı ile başlayıp, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan ağrı tablosudur. Ameliyat sonrası ağrı, renal kolik ağrısı, miyokard enfarktüs ağrısı, pankreatit ağrısı gibi tablolar tekrarlayan aralıklar ile intermittan özellik taşımaktadırlar (4).

Kronik Ağrı: Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşmesinden 3 veya daha fazla ay süren ağrılı durumlarda kronik ağrıdan bahsedilir (6). Ancak son yıllarda bu kavram değişmiş ve beklenilenden daha uzun süren ağrı zaman kavramına bakılmaksızın kronik ağrı olarak kabul edilmektedir. Kronik ağrı hem nosiseptif hem de nöropatik komponentler taşıyan, uyarıcı işlevi geçtikten sonra kişinin hayat kalitesini değiştiren, gerek klinik tablo üzerinde; gerekse tedavinin etkinliğinde psikolojik etkenlerin rol oynadığı kompleks bir tablodur. Kronik ağrıda kişisel ve çevresel faktörlerin rolü vardır. Akut ağrı bir semptom olarak değerlendirilirken kronik ağrı bir sendromdur (4).

2.2.2. Oluşum Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması

Nosiseptif Ağrı: Nosiseptörler, sinir sistemi dışında tüm doku ve organlarda bulunan, periferik terminalleri ağrılı uyarılara hassas primer afferent, serbest sinir uçlarıdır. Ağrı ileten lifler ile omuriliğe, oradan da talamusa iletilen ve serebral korteks tarafından ağrı olarak algılanan uyarılar, nosiseptörler tarafından algılanır.

Somatik ve visseral ağrı olarak iki alt gruba ayrılır. Bu ikisi arasındaki temel farklılık somatik ağrının duysal liflerle, visseral ağrının ise sempatik lifler ile taşınmasıdır. Nosiseptif ağrılar opioid analjeziklere ve periferik sinir denervasyonuna iyi yanıt verirler (4, 7,8).

Nöropatik Ağrı: Nonnosiseptif ağrı için en yaygın kabul gören terminoloji nöropatik ağrıdır. Nörolojik bir yapı ve/veya ağrının değişmesi ile ortaya çıkar. Nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmamasıdır. Sinir kompresyonuna veya enflamasyona bağlı mononöropati, şimşek çakar tarzda nevrалjiler, diyabetik polinöropatiler, deafferentasyon ağrısı nöropatik ağrı modelleri arasında değerlendirilebilir (8). Genel olarak nöropatik ağrılar opioid ilaçlara, nörolitik işlemlere nosiseptif ağrıdan daha az yanıt verir. Tedavide her zaman adjuvan analjezik ilaçlar kullanılmalıdır (9).

Psikosomatik Ağrı (Psikojenik Ağrı): Anksiyete ve depresyon gibi psikişik ve psikososyal sorunların arttığı durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır. Somatizasyon, hipokondriazis bu ağrı tipine örnek oluştururlar (4).

Deafferantasyon Ağrısı: Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensoryal uyarın iletiminin merkezi sinir sistemine gidişinin kesilmesi ile ortaya çıkar. Talamik ağrılar, fantom ağrıları örnektir.

Reaktif Ağrı: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu ile nosiseptörlerin uyarılması sonucu oluşan miyofasyal ağrı örnektir.

2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı Sınıflaması

Somatik Ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanan ağrı ani başlar, keskindir, iyi lokalize edilir. Tanısı kolaydır. Sinir köklerinin yayılım bölgesinde batma, sızlama, zonklama tarzındadır (4).

Visseral Ağrı: Yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır. Visseral ağrı somatik ağrıdan daha belirsiz lokalize olur. Kolik veya kramp tarzındadır. Başka bölgelerde yansıyan ağrı şeklinde ortaya çıkabilir (10).

Sempatik Ağrı: Sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkan sempatik ağrıya; damar kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi ve kozaljiler örnek verilebilir. Hasta ağrıyan bölgede soğukluk ve üşümeden yakınır. Distrofik değişiklikler vardır (4, 10).

2.3.AĞRI NÖROANATOMOFİZYOLOJİSİ

Nosisepsiyon: Ağrı kavramı farklı şekillerde tanımlanabilmesine karşın, nörofizyolojide ağrı terimi çoğunlukla “nosisepsiyon” ile birlikte kullanılır. Yakın anlamlara sahip olmalarına karşın ağrı; bedenin herhangi bir bölgesinden kaynaklanan, hoş olmayan ve kişiyi kaçış ve panik reaksiyonuna sürükleyen bir algılama olarak tanımlanabilirken, nosisepsiyon bedenin bir bölgesinden kaynaklanan, nosiseptör adı verilen özelleşmiş sinir uçları ile santral sinir sistemine taşınan, ilgili bölge ve nöral yapıda entegre edilerek zararlı tehdit durumunun (noksiyus stimulus) algılanması ve bu duruma karşı gerekli fizyolojik, biyoşimik, psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesidir. Ağrı nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır (11).

Endojen Analjezik Sistem: İlk kez 1973’de gösterilen opiyoid reseptörleri beyin sapı, talamus, nükleus amygdalus, arka hipofiz ve medulla spinalis (MS) substansiya gelatinozasında (SG) yoğun biçimde bulunmakta ve bütün opiyoidler bu reseptörlere spesifik bir biçimde bağlanmaktadır. Bu reseptörlerin opiyoidlerle veya elektrikle uyarılması sonucu analjezi meydana gelmekte ve bu etki antagonistlerle ortadan kaldırılmaktadır. Spesifik reseptörlerin bulunuşundan sonra bunlara bağlanan endojen opiyoid peptidlerin de varlığı ortaya konmuştur (12, 13).

Dekart’ın 1664’de tarif ettiği ağrı ileti yolu bugün detayları ile bilinmektedir. Ağrı hissini, sadece impulsun kortekse iletiminden oluşmadığı, sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir (14).

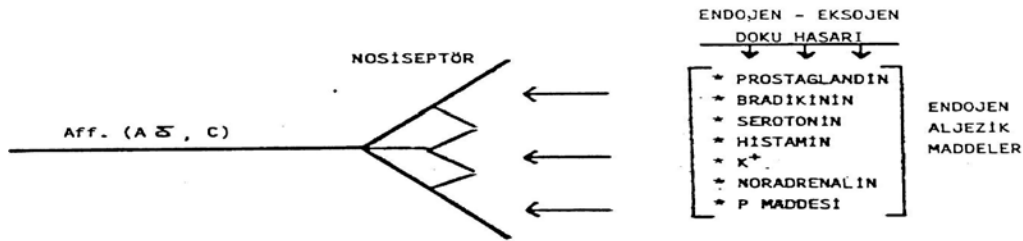
Ağrılı uyarın 4 aşamada üst merkezlere doğru bir yol izlemektedir;

1. Transdüksiyon: Ağrılı uyarının reseptörü uyarması
2. Transmisyon: Ağrı uyarısının kortekse iletilmesi
3. Modülasyon: Ağrı informasyonunun (impulsun) inhibisyonu
4. Persepsiyon: Ağrılı uyarının bu etkileşim sonucu sentez edilip algılanması

Transdüksiyon ve transmisyon dört ana grupta incelenebilir:

1) Periferik Sistem: Sensoryel sinir lifi, nosiseptif afferentler ve bunların ucundaki ağrı reseptörlerinden (nosiseptör) oluşur. Ağrı reseptörleri, en yoğun deride olmak üzere eklem kapsülü, plevra, periton, periost, kas ve tendonlarda lokalize olmuşlardır. Ağrı

reseptörlerinin uyarılmaları, endojen ve eksojen doku hasarı sonucu açığa çıkan potasyum, bradikinin, nörokinin A, Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP), serotonin, histamin, noradrenalin, P maddesi gibi endojen aljezik maddeler ile olur (*transdüksiyon*) (Şekil 1) (4,15, 16.). Nosisseptörler ile alınan ağrı bilgisi miyelinli A- delta ve myelinsiz C lifleri ile arka kökten spinal kordun arka boynuzuna gelir (1.nöron,1.sinaps). A-delta liflerinin uçları mekanik ve termal uyanlara yanıt verirken, C lifleri mekanik, kimyasal, aşırı sıcak ve soğuk uyanlarla aktive olur (4,16, 17). Visserler genel olarak A-delta ve C afferentlerine sahiptir. Kısaca A-delta liflerinin oluşturduğu ağrı, kaçınma ve refleks aktiviteye (koruyucu refleks), C liflerinin ortaya çıkardığı ağrı ise devam eden doku hasarını belirlemeye ve immobilizasyonu sağlamaya yöneliktir (Şekil 1) (13, 15).



Şekil 1: Transdüksiyon (15)

2) Spinal Kord Arka Boynuzu: A- delta ve C lifleri ile spinal kordun arka boynuzuna gelen impuls aynı segmentteki antero lateral boynuz sempatik nöronlarını uyararak sempatik reflekse, anterior boynuzdaki motor nöronları uyararak da motor reflekse neden olur (*transmisyon*). Böylece oluşan spinal refleksler nosisseptif stimulusun segmental refleks cevabını oluştururlar. Transmisyonda asıl önemli olan, arka boynuzda gelen nosisseptif impulsun aynı segmentte SG' yi çaprazlayarak karşı taraftaki anterolateral gadrant' da spinotalamik trakt (STT) boyunca ilerlemesidir (17).

3) Assendan Sistem: Nosisseptif sistemin 1. nöronunun sonlandığı spinal kord arka boynuzundaki segmentten başlayarak talamus'a gelen (2. nöron) assendan sistem, (spinotalamik sistem - STS) transmisyonun önemli bir bölümünü oluşturur. STS; filogenetik gelişimlerine, talamusta sonlanmalarına ve beynin bölgeleri ile ilişkilerine göre farklılık gösteren iki ayrı ana yoldan oluşmaktadır (18).

- *Neospinothalamik yol (nSTT)*; filogenetik olarak daha yenidir. Kalın liflerden oluşur. Talamus'un lateral çekirdeklerine gelir. Burada nosisseptif sistemin 3. nöronu ile sinaps yaparak nosisseptif bilgiyi, somatosensöriyel kortekse projekte eder. Kalın liflerden oluştuğu

için impuls hızlı iletilir. Bu sistem ağrılı uyarının şiddeti, başlangıcı, süresi ve lokalizasyonu hakkında detaylı bilgiler vermektedir.

- *Paleospinothalamik yol (pSTT)*; paramedial assendan sistem olarak da adlandırılmaktadır. Filogenetik olarak daha yaşlı olup, ince liflerden meydana gelmektedir. nSTT' nin medialinde seyrederek yukarı çıkar. Multisinaptik yapı gösterir.

4) Supraspinal Sistem: pSTT' nin taşıdığı impulsu formasyo reticularis'e, periaquaduktal gri maddeye, hipotalamus'a, limbik sisteme ve medial talamus'a projekte ederek nosiseptif impulsun supraspinal refleks cevabını oluşturur.

Ağrılı uyarının devam etmesi, şiddetine göre nosiseptif sistemde değişikliğe neden olur. Nosiseptif sistemde aşırı uyarın, hem transdüksiyon aşamasında ağrılı uyarının olduğu yakın çevresinde (periferik sensitizasyon), hem de transmisyon aşamasında santralde sensitizasyona ve hipereksitasyona neden olur (19, 20).

Periferik sensitizasyon: Ağrılı uyarının olduğu bölgede artarak devam eden stimulus, doku mediyatörlerinin çok fazla açığa çıkmasına ve aşırı enflamatuar yanıtı neden olur. Bu da hasar bölgesinde nosiseptör uyarılabilirliğinin artmasına, düşük şiddetteki uyarıların algılanmasına neden olur (primer hiperaljezi).

Santral sensitizasyon: Periferden meydana gelen aşırı stimulus santraldeki 1. sinapsta çok sayıda enflamatuar nörotransmitterlerin salınmasına neden olur. Bunun sonucunda aşırı miktarda ortaya çıkan glutamat, nöronal hücrelerden çok fazla kalsiyum salınımına neden olur (hipereksitasyon). Bu reaksiyonlar, spinal nöronda ağrı genlerinin ekspresyonuna neden olarak nosiseptif olmayan düşük mekanik uyarı eşikli A-beta stimulusları da algılar haline getirir. Sonuçta ağrılı uyarının olduğu bölgenin çevresindeki ağrısız bölge de ağrılı hale gelir (sekonder hiperaljezi) (20).

Modülasyon: Bu şekilde santral sinir sistemi içinde iletilen ağrı bilgisi, yine santral sinir sistemi içerisinde yer alan başka bir sistem ile selektif olarak inhibe edilmektedir.

Ağrının modülasyonu denilen bu olay santral sinir sisteminde yer alan 3 major anatomik oluşumdan kaynağını almaktadır (12):

1. Orta beyin (PAG)
2. Pons: Lateral ve dorsal pontin tegmentum
3. Rostroventral medulla (RVM): Nukleus raphe magnus ve formatio retukularis

Bu üç bölgeden kaynaklanan inhibe edici impulslar dorsolateral funikulus (DLF) içinde spinal korda iner ve nosiseptif nöronu inhibe ettiği yer olan spinal kord arka boynuzunun yüzeyel laminalarında (Lamina I, II, V) sonlanır (inen inhibe edici sistem).

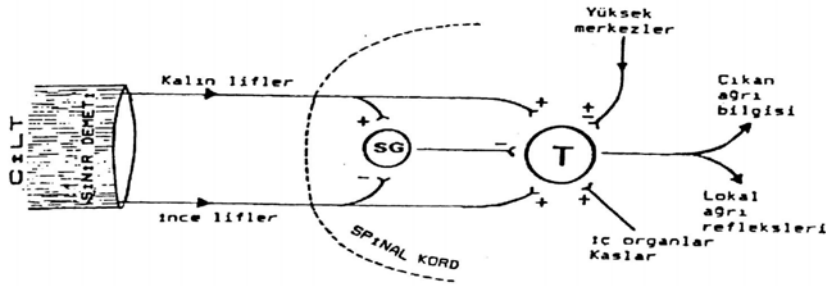
DLF içerisinde spinal korda inen inhibe edici sistem liflerinin doğrudan PAG dan projekte olanları önemsiz kabul edilebilecek kadar azdır. Esas olan, pons ve RVM' den gelen inhibisyon bilgisidir. Bu bilgi, RVM' den serotonerjik nöronlarla (nörotransmitter olarak serotonin kullanılarak), pons' dan da nöroadrenerjik nöronlarla (noradrenalin ile) spinal korda projekte olmaktadır. Serotonin spinotalamik hücrelere doğrudan ya da enkefalinerjik inhibe edici ara nöronlar aracılığıyla etki ederek nosiseptif bilgiyi inhibe eder. Noradrenerjik inhibisyon ise spinal kord arka boynuzundaki alfa- 2 adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir (12).

Algılama: Ağrı bilgisinin duyumsanmasında son işlem algılamadır. Ağrı bilgisi, periferdeki reseptörden kortekse kadar iletilmekte, arka boynuz, talamus ve korteks'deki nöronlar uygulanan ağırlı uyarın şiddeti ile orantılı yanıtlar vermektedir. Psikofizik laboratuarlarda yapılan deneysel çalışmalarda uyarın şiddeti ile tanımlanan ağrı arasında ileri derecede korelasyon olduğu vurgulanırken, sosyal ortamlarda çok benzer ağrı şiddetleri karşısında tanımlanan ağrı aynı korelasyonu göstermemekte kişiden kişiye, ortama ve duruma göre farklılık göstermektedir (21).

Wall ve Melzack tarafından 1965 yılında ortaya atılan “Kapı Kontrol Teorisi”, ağırlı uyarının spinal kordda kontrolü ve buradan üst merkezlere geçişi konusunda bugün de geçerliliğini sürdüren bir teoridir (17, 21).

Kapı Kontrol Teorisi: Bu teoriye göre, ağırlı uyarınlar algılanmadan önce kapı kontrol mekanizması ile karşılaşmaktadırlar. Ağrı yollarının ilk nöronunun uzantıları spinal kord arka boynuz hücreleri ile sinaps yapmaktadır. Bu lifler Rexed tarafından 10 laminaya ayrılan gri cevher içine çeşitli seviyelerden girerek laminalar arasında ilerlemektedir. Bu laminaların kapı kontrol teorisinin açıklanmasında en önemli olanları 2, 3 ve 5. laminalardır. 2. ve 3. laminalardaki küçük hücreler, SG' yı oluşturmakta ve ciltten gelen afferent liflerin çoğu burada sonlanmaktadır. Bu hücreler 5. laminaya gidecek uyarıları modüle ve regüle etmektedirler. Bunu da 5. laminada bulunan ve sensoryal bilgiyi beyne iletmekten sorumlu olan transmisyon (T) hücrelerini frenleyerek yapmaktadır. Buna göre SG hücrelerinin uyarılması frenleyici etkiyi artırmakta inhibe edilmesi ise azaltmaktadır.

Bu bilgilere dayanarak Kapı Kontrol Teorisi şu aşamalarda toplanabilir (Şekil 2) (22):



Şekil 2. Kapı kontrol teorisine göre ağrılı uyarıların iletimi (SG, T) (22)

1. Afferent sinirlerle taşınan uyarıların 5. laminaya ulaşması SG hücrelerince düzenlenmekte ve SG hücreleri T hücrelerini frenleyici etki yapmaktadır.
2. Kapı; kalın ve ince liflerin rölatif aktivitesince kontrol edilmektedir. Kalın lifler (A beta) SG hücrelerini uyararak iletimi inhibe etmekte (kapıyı kapatmakta), ince lifler (A delta ve C) ise SG hücrelerini inhibe ederek iletimi kolaylaştırmaktadır (kapıyı açmakta).
3. T hücreleri ağrı hakkında bilginin iletilmesinde en önemli görevi yapmaktadır. Dokunma ve ısı duyularını taşıyan kalın lifler hem SG hem de T hücrelerini uyarır. Bu şekilde uyarılan SG hücreleri T hücrelerini inhibe eder, dolayısıyla T hücrelerinin doğrudan uyarılması kısa sürer. Aksine ağrılı uyarıyı taşıyan ince lifler SG hücrelerini inhibe ederken, T hücrelerini uyarır. Bu uyarılar daha şiddetli olup, uzun sürer. Ağrının periferik sinir stimülasyonu ve akupunktur ile kontrol yöntemi bu teorinin direkt sonucu olup amaç, ağrının yukarı iletilmesini önleyici kalın lifler boyunca uyarıları arttırmaktır.
4. Kalın liflerce iletilen uyarıların bir kısmı da dorsal kolon içinde ilerleyerek, neospinotalamik yolla talamusa ulaşır. Bu yol ağrının niteliği, yeri ve uyarının şiddeti hakkında kesin bilgi oluşturur ve kısa sürede uyum sağlar (22).

2.4.AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastanın optimal tedavisi, ağrı sorunlarının ortak bir dil ile doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve ölçülmesine bağlıdır. Ağrı, hastanın kendisi tarafından veya bir gözlemci tarafından izlenebilir. Gözlemlerde hareket yeteneği, yüz ifadesi, davranış ve renk değişikliği önemlidir. Ağrı ölçümünde çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Bu ölçümlerden tek birini alarak global ağrı değerlendirmesi yapmak genelde yetersizdir (23-25).

Tip 1 ölçümler: Objektif izleme dayanan yöntemlerdir. Tip 1 yöntemler üç grupta incelenir (24);

1. Fizyolojik yöntemler: Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme.
2. Nörofarmakolojik yöntemler: Plazma beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme termografi.
3. Nörolojik yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografisidir (PET).

Tip 2 ölçümler: Ağrıyı doğrudan ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. 2 grupta incelenir;

1) Tek boyutlu yöntemler: Kategori skalaları (sözel skalalar), sayısal skalalar, vizuel analog skala (VAS)' ları hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir. Günümüzde bu yöntemler, ağrı şiddetinin yanında ağrının azalışı, hastanın memnuniyeti ve bulantı gibi diğer subjektif parametrelerinin ölçümünde de kullanılmaktadır.

• Kategori skalası; Kategori skalalarından olan sözel tanımlayıcı skalalar, artan şiddette ağrıyı ifade eden bir dizi basit tanımlayıcı kelimedenden oluşur. Örneğin tanımlayıcı kelime olarak hafif, huzursuz edici, rahatsız edici, korkunç, çok şiddetli gibi kelimeleri sıralanır. Bu skalaların en fazla eleştirilen yönü tanımlayıcı kelimelere eşit aralıkta numara verilmesidir (23, 25,26).

• Sayısal skalası; 0 (ağrı yok) - 100 (olabilecek en şiddetli ağrı)

• VAS; Basit etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir yöntemdir. VAS'ın en önemli avantajı oran skalası özelliği taşımasıdır. Ancak postoperatif dönemde uykulu iken koopere olamayan hastalarda güvenilirliği yeterli değildir. Değerlendirmelerin anlık oluşu da bir dezavantajdır. Bu problem, aralıklı tekrarlarla bir miktar azaltılabilir (25, 26).

• Yüz ifadesi skalası (face skala-FS): Sıklıkla çocuklar için kullanılır.

2) Çok boyutlu yöntemler: En çok kullanılan yöntem Mc Gill Ağrı Sorgulaması (MPQ) olup, ağrıyı sensoriyel ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir.

LANSS Ağrı anketi: Hastaya yatak başı uygulanabilecek, kısa süreli anket verilerinin analizine dayanan çok boyutlu bir ölçek olup, nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrının ayrımını yapmakta oldukça faydalıdır.

Dartmouth ağrı anketi (DPQ), hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (MPAC) diğer yöntemlerdir.

2.5.NÖROPATİK AĞRI

Nöropatik ağrı, 1994'de IASP tarafından, sinir sistemindeki primer bir lezyondan ya da fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanmıştır. Fakat fonksiyon bozukluğu terimi etyolojik açıdan sınırların net çizilmesine engel olduğundan bugün için Treede ve arkadaşlarının yaptığı tanım daha çok kabul görmektedir ve nöropatik ağrıyı; somatosensoryal sistemde bir lezyon ya da hastalık sonucu gelişen ağrı olarak tanımlamışlardır. Nöropatik ağrının toplumda görülme sıklığında farklı oranlar verilmekle birlikte A.B.D.'de prevalansının %0.6-1.5 arasında değiştiği bildirilmiştir (27-29).

2.5.1.Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

Nöropatik ağrı oluşmasında periferik ve santral mekanizmalar rol oynar.

Periferik Mekanizmalar

Ağrılı uyarılar primer afferent nosiseptörler olan miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleriyle spinal korda iletilirler. Bu lifler spinal kordun arka boynuzunda lamina 1 ve 2'de sonlanırlar. Normalde ağrı iletiminde rol oynamayan, dokunma duyusu taşıyan A-beta lifleri de nöropatik ağrı oluştuğunda, ağrılı stimulus iletimine ve allodininin ortaya çıkmasına neden olur.

Periferik sinir hasarı sonrası, inflamatuvar hücrelerin devreye girmesiyle nosiseptörlerin uyarılabilirliği artar. Doku hasarı olan bölgede meydana gelen vazodilatasyon, plazma proteinlerinin damar dışına çıkmasına sebep olur. Hasarlı bölgeye serotonin, bradikinin, histamin gibi kimyasal mediatörler salgılanır. Böylece nosiseptörler normalde yüksek şiddette ağrılı stimülasyonla uyarılabilirken, sensitize olarak düşük şiddette ağrılı stimulusları da iletmeye başlar. Sonuç olarak termal ve mekanik uyarılar ile hasar bölgesinde hiperaljezi ortaya çıkar. Periferik sinir hasarı sonrası spinal kordda kısa ve uzun süreli değişiklikler görülür. Arka boynuzda yoğun nosiseptif uyarı girişi olur. Sinir hasarından sonra oluşan demyelinizasyonla sinir lifi boyunca ektojik uyarılar meydana gelir. Hasar bölgesinde nöroma oluşarak ektojik deşarjlara neden olabilir. Periferik sensitizasyon ile zararsız uyarılarda dahi ağrı (allodini) oluşturabilir. Periferik sinir hasarı sonrası sempatik sinir sistemi de etkilenebilir (30,31).

Santral Mekanizmalar

Periferik sinir hasarı sonrası aşırı miktarda duyuusal uyarılar santral sinir sistemine ulaşarak dorsal boynuz reseptif alanında değişikliklere ve nöroplastik reorganizasyona neden olur (32, 33). Bunun sonuçlarından biri de primer hiperaljezi bölgesinin etrafında

sekonder hiperaleji bölgesi oluşmasıdır (34). Bu reseptif alanda genişlik, uyarıya verilen cevabın şiddet ve süresinde artışa, ağrı eşiğinin düşmesine sebep olur. Böylece normalde ağrısız bir uyarı, ağrı şeklinde algılanabilir. Santral sensitizasyonda substance-P (SP), glutamat gibi çeşitli nörotransmitterler rol oynamaktadır. Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoxazolepropionik asit (AMPA) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri aktive olur. Nöreseptörlerin uyarılabilirliği artar. Calsitonin-gene-related-peptid (CGRP), gama-aminobutirik-asit (GABA) ve nörokinin A gibi nörotransmitterler salgılanır. Primer afferent stimülasyon sonucu presinaptik SP, glutamat ve CGRP salgılanması başlar. Post sinaptikmembranda glutamat, AMPA reseptörlerine, SP ise nörokinin reseptörlerine bağlanır ve intrasellüler kalsiyum (Ca) iyonları salınımı başlar. N-metil-D-aspartat reseptörünün uyarılmasıyla magnezyum (Mg) blokajı ortadan kalkar ve hücre içine Ca girmeye başlar. Kalsiyum iyonları ikincil mesajlar yolu ile proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit (NO) sentetaz aktivasyonuna yol açar. Proteinkinaz C, NMDA reseptörünü fosforilize ederek Mg blokajını tamamen ortadan kaldırır ve NO presinaptik membrana geri dönerek diğer reseptörleri sensitize eder. Artan fosfolipaz C, prostoglandinlerin artışına yol açar, komşu nöronlarda eksitabilite artışı, reseptif alanların genişlemesi, sekonder hiperalejinin oluşması gibi olaylara yardım eder. Santral mekanizmalardan biri de wind-up fenomenidir. Periferik nöreseptörlerden sürekli gelen uyarı C lifleri boyunca tekrarlayıcı impuls iletimine neden olur. Sonuçta arka boynuz nöronları aktive olur, impulsları yaymaya devam eder. Arka boynuz nöronları tarafından yayılan impulsların amplitudu gelen her uyarıyla artış gösterir. Amplitüdün giderek yükseldiği bu olaya wind-up fenomeni denir. İmpuls kesilse bile arka boynuz nöronları uyarı yaymaya devam ederek beyne giderek artan yoğunluktaki uyarıyı iletirler (35). Nöropatik ağrının sürmesinde diğer bir neden, duyuşal liflerin fonksiyon değişikliğidir. Lamina 3 ve 4'te sonlanan liflerin dorsal boynuzdaki lamina 2'ye tomurcuklanmasıyla, A- beta liflerinin uyarılması da ağrı şeklinde algılanabilir.

Nöropatik ağrıda santral mekanizmalardan bir diğeri de inhibitör kontrollerin kaybıdır (36).

2.5.2.Nöropatik Ağrı Nedenleri

Nöropatik ağrıyı öncelikle anatomik olarak sinir sistemi patolojisinin kaynaklandığı yere göre santral ve periferik olmak üzere ikiye ayırıp etyolojik sınıflama yapmak daha uygundur. Bu hem mevcut nöropatinin ayırıcı tanısını yapmakta, hem de eğer mümkünse etyolojiye yönelik tedavi kararı almakta yol gösterici olacaktır (9, 37).

2.5.2.1.Periferik Nöropatik Ağrı Nedenleri

a) Metabolik ve endokrin hastalıklar

Diabetes mellitus

Hipotiroidizm

Üremi

Karaciğer hastalığı

b) Beslenme yetersizliği, emilim bozuklukları ve alkolizm

Alkolizm

B1(tiamin),B6(pridoksin)ve diğer vitamin eksiklikleri

Çölyak hastalığı

c)İlaçlar/toksinler

İzoniazid (piridoksin eksikliği)

Vinkristin

Sisplatin

Nitrofurantoin

Disulfiram

Kloramfenikol

Metronidazol

Arsenik

Talyum

Kurşun

Civa

d)Enfeksiyonlar

Herpes zoster ve postherpetik nevralji

HIV

HBV ve HCV

HTLV-1

Lepra

Lyme hastalığı

e)İnflamatuvar demiyelinizan hastalıklar

Akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati(Guillain-Barre sendromu)

f)Kollojen doku hastalıkları ve vaskülitler

Romatoid artrit
Sjögren sendromu
Sistemik lupus eritematozus
Sarkoidoz
Poliarteritis nodoza
Churg-strauss vasküliti
Wegener granulomatozu
Temporal arterit

g)Paraproteinemiler

Monoklonal gammopatiler: Multiple Miyelom, MGUS(anlamı belirsiz monoklonal gamapati),WM (Waldenstrom makroglobülinemi)
Primer ve sekonder amiloidoz kriyoglobulinemi

h) Kanser direkt etki ya da paraneoplastik(küçük hücreli akciğer kanseri,lenfoma)

ı)Kalıtımsal

charcot-Marie-Tooth Tip 5,tip 2B
HSAN tip 1(herediter duysal otonomik nöropati)
Fabry hastalığı
Familyal amiloid polinöropati
Porfirik nöropati

i)Diğer nedenler

Kompleks bölgesel ağrı sendromları
Fantom ağrısı
Trigeminal ve glassofarengial nevraljiler
Tuzak nöropatiler
Radikülopleksopatiler
İdyopatik küçük lif nöropatisi

2.5.2.2.Santral Nöropatik Ağrı Nedenleri

a)Spinal Kök / Dorsal Kök Gangliyonu

Prolabe disk, Araknoidit, Postherpetik nevralsi
Trigeminal nevralsi, Kök avulsiyonu, Cerrahi rizotomi
Tümör

b)Spinal Kord

Travmaya bağlı kompresyon Stryngomiyeli ve intrinsik tümörler
Multiple skleroz Vasküler: AVM, infarkt, hemoraji
Vitamin B12 eksikligi, HIV, Syphilis
Anterolateral kordotomi

c)Beyin Kökü

Lateral medullar sendrom, Tümörler
Multiple skleroz, Tüberküloma

d)Talamus İnfarkt

Hemoraji
Tümör, Cerrahi lezyonlar

Klinik olarak periferik nöropati ve santral nöropati keskin sınırlar ile birbirlerinden ayrılamamaktadır. Zaman içerisinde periferik nöropatiler santralize olabilmektedir. Bu klinik saptama periferik sinir hasarı ile oluşan patofizyolojik değisikliklerin santral sinir sistemini direkt olarak etkilediğini ve sekonder periferik olaylara yol açtığını göstermektedir (38).

Treede ve arkadaşları, nöropatik ağrısı olan her hastada nöropatik ağrısı değerlendirirken aşağıdaki kriterlerin uygulanması gerektiğini söylemişlerdir.

1. Kesin nöroanatomik dağılımı bulunan ağrı (periferik sinir dağılımına uyan bir bölge veya santral sinir sisteminde gövdenin bir parçasının topografik reprezentasyonuna uyan bölge).

2. Periferik veya santral somatosensoryal sistemi etkileyen hastalık veya lezyonu düşündüren hikaye (şüphelenilen hastalık veya lezyonun ağrı ile birlikte olması veya en azından geçici bir süre beraberlik göstermesi)
3. Kesin nöroanatomik dağılım en az bir teyit edici testle gösterilmesi (Nörolojik muayenenin bir parçası olarak bu testler ağrının dağılımına uygun olarak pozitif veya negatif nörolojik belirtilerin mevcudiyetini göstermeli. Klinik sensoriyal muayene altta yatabilecek subklinik anormallikleri de ortaya çıkarabilecek testlerle desteklenmelidir)
4. Nöropatik ağrı yapabilecek hastalık veya lezyonu en az bir teyit edici testle gösterilmesi (Nörolojik muayenenin bir parçası olarak bu testler, şüphelenilen lezyon veya hastalığın teşhisini doğrulamalıdır. Bu doğrulayıcı testler nöropatik ağrıya neden olan lezyon veya hastalığa yönelik olmalıdır).

Dört kriterin birlikte olması kesin nöropatik ağrıyı, 1. ve 2. kriterler ile 3. veya 4. kriterlerden birinin olması muhtemel nöropatik ağrıyı, 1. ve 2. kriterlerin olması 3. ve 4. kriterlerin olmaması ihtimal dahilinde nöropatik ağrıyı düşündürür (28).

2.5.3. Nöropatik Ağrı Semptomları ve Klinik Özellikleri (39).

-Kalite

Sıklıkla yanıcı, bıçak saplanır tarzda, elektrik çarpar gibi veya daha seyrek olarak künt, sızlayıcı, zonklayıcı, derin ağrı

-Şiddet

Hafiften çok şiddetli ağrıya dek değişken şiddette.

-Ağrının paterni

Sürekli, uzun-kısa süreli, saplanıcı-şimşek çakar tarzda anlık veya saniyeler süren ağrı, keskin ağrı.

-Negatif sensoriel semptomlar

Duyu kaybı ile giden; hipoestezi, hipoaljezi, uyuşma

-Pozitif sensoriel semptomlar

Spontan ağrı

Paresteziler, dizesteziler, iğnelenme, yanıcı ağrı, keskin ağrı, elektrik çarpar gibi ağrı

Uyarılmış ağrı

Allodini: Alt grupları; mekanik (statik, punktat, dinamik, basınç), termal (sıcak-soğuk)

Hiperalejezi: Alt grupları; mekanik (statik, punktat, dinamik, basınç), kimyasal, termal

Parestezi; karıncalanma, iğnelenme gibi anormal duyulardır. Disestezi; herhangi bir uyarandan olmaksızın oluşan yanma gibi ağrılı his, nahoş duyu algılanmasıdır. Hiperalejezi;

ağrılı uyarana verilen cevabın olması gerektiğinden ya da normal bölgelere kıyasla daha şiddetli ağrı uyandırmasıdır. Allodini; normalde ağrı yanıtı uyandırmayan bir uyarının ağrı uyandırmasıdır. Hiperpati; uyarının gecikmiş olarak algılanması, eş değer uyarının giderek artan bir ağrı şeklinde hissedilmesi ve uyarın ortadan kalktıktan sonra da devam etmesidir. Allodini, hiperaljezi ve hiperpati uyarınla ortaya çıkan nöropatik ağrı semptomlarıdır (39).

Nöropatik ağrı uyku ve duygu durum bozukluklarına yol açmaktadır, bu da ekonomik ve sosyal hayatta kayıplara yol açarak, hastaların yaşam kalitelerini belirgin olarak etkilemektedir (40).

2.6.NÖROPATİK SENDROMLAR

2.6.1.POLİNÖROPATİLER

Bunlar periferik sinir sistemini etkileyen enflamatuar ve dejeneratif hastalıklardır. Temel özelliklerini periferik sinirlerdeki motor ve duyu bozuklukları oluşturmaktadır. Hastalar genellikle ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma ve paresteziden, sıklıkla da hem yüzeysel hem de derin yapıları tutan ve şiddetli olabilen ekstremitelerde ağrılarından şikayetçi olmaktadır. Bazı hastalar geceleri daha sık olmak üzere, baldır kaslarında kramplar bildirmektedir. Bu tip bozukluklar tipik olarak uzuvlarda güçsüzlüğe yol açmaktadır (41-43).

2.6.2.DİYABETİK NÖROPATİ

Türkiyede erişkin diyabetlilerde %16 oranında diyabete bağlı nöropatik ağrı görülmektedir (44).

Mikroanjyopatının bir sonucu olduğuna inanılmaktadır. Mikroanjyopatının ise mikrovasküler enfarktler ve sinir gövdeleri içerisindeki sinir liflerinin kaybı sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ancak patogenezinin belli metabolik değişikliklerle (miyoinositol düzeyinde ve membrana bağlı Na-K-ATPaz aktivitesinde azalmaya yol açan aşırı sorbitol) bağlantılı olabileceğinden şüphe edilmektedir. Tipik olarak nöropati daha yavaş bir sinir iletim hızına sahip olmasıyla kendini göstermektedir. Klinik bulguların içerisinde distal propriyosepsiyonda simetrik bozulma, dokunma ve vibrasyon duyularının kaybı ve osteotendinöz reflekslerin yitilmesi yer almaktadır. Bu değişiklikler genellikle disestezi ve hiperesteziyle bağlantılı olarak görülmektedir. Ayakta yaşanan duyu kaybı kronik ülserlerin ve charcot eklemine gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Simetrik polinöropatiye ek olarak diyabetiklerde kranial mononöropatiler ve radikülopatiler de

gelişebilmektedir. Otonom nöropatide gastroparezis, diyare, ortostatik hipotansiyon, mesane disfonksiyonu, impotans yaşanmaktadır (43, 45). Semptomatik diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde gabapentin, pregabalin ve amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar kullanılabilir (46, 47).

2.6.3.TRİGEMİNAL NEVRALJİ

Trigeminal sinirin bir ya da daha fazla dalının innerve ettiği alanda gelişen, ani, genellikle tek taraflı, şiddetli, kısa süreli, şimşek gibi saplanan bir ağrıdır (43). İdiyopatik tipte sodyum kanal blokerleri olan karbamazepin ve okskarbazepin tedavide ilk sırada önerilmektedir. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan gabapentin, pregabalin ya da SNRI'ların etkisi bilinmemektedir.

2.6.4.POSTHERPETİK NEVRALJİ

Herpes zoster (zona) başlangıcından en az bir ay sonrasında duyusal semptomların (ağrı, parestezi, allodini) süregelmesidir (42). Bu enfeksiyonun en sık karşılaşılan semptomudur. Tedavide, gabapentin, pregabalin, opioidler, trisiklik antidepresan (TAD)'lar kullanılabilir.

2.6.5.FİBROMİYALJİ SENDROMU

Yaygın vücut ağrısı (3 aydan daha uzun süreli, bel üst ya da alt yarısında, vücut sağ ya da sol tarafında), 18 spesifik noktanın en az 11'nde basınç uygulandığında ağrı oluşması ile seyreden sendromdur (48). Pregabalin, duloksetin, minasipran, amitriptilin tedavide önerilen ilaçlardır.

2.6.6.SPİNAL KORD HASARLI HASTADA NÖROPATİK AĞRI

Bu ağrı tipinde multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. İlaçlardan ilk sırada pregabalin, gabapentin, TAD'lar önerilmektedir. İkinci sırada Serotonin noradrenalin gerilim inhibitörleri (SNRI), üçüncü sırada tramadol, opioidler, lamotrijin önerilmektedir. Bu ilaçların yanı sıra fizik tedavi modaliteleri, algolijik girişimler, cerrahi de önerilebilir.

İnme sonrası görülen nöropatik ağrı, kompleks bölgesel ağrı sendromu, kansere bağlı nöropatik ağrı, postop nöropatik ağrı, fantom ağrısı, radiküler ağrı, tuzak nöropatileri de nöropatik sendromlar arasında yer alır.

2.7.NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİ

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçlar öncelik sırasına göre 4 gruba ayrılabilir (49).

Birinci sıra analjezikler:

Trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, imipramin, desipramin, nortriptilin) ve antikonvülzanlar (gabapentin, pregabalin). Antikonvülzan olan karbamazepin yalnızca trigeminal nevralji tedavisinde ilk sıra ilaçtır, diğer nöropatik ağrı türlerinde önerilmez.

İkinci sıra analjezikler:

Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) (Venlafaksin, duloksetin) ve topikal lidokain (postherpetik nevralji için).

Üçüncü sıra analjezikler:

Tramadol ve opioid analjezikler.

Dördüncü sıra analjezikler:

Kannabinoidler (dronabinol, tetrahidrokannabinol, kannabidiol), metadon, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) (sitalopram, paroksetin), diğer antikonvülzanlar (lamotrijin, topiramet, valproik asit), meksiletin, intravenöz lidokain, klonidin.

Farmakolojik tedavilerin çoğunluğu nöropatik ağrının oluşumundan sorumlu hızlı Na⁺ kanalları ve ektojik desarjları azaltmaya odaklanmıştır. Literatürde nöropatik ağrı tedavisini gösteren bir algoritma bulunmamaktadır ve mevcut kanıtlar bir ilacın diğerine üstünlüğünü desteklememektedir. İlaç seçimi deneyime ve beklenen yan etkilere göre yapılmalıdır (50).

Trisiklik Antidepresanlar (TAD)

Plasebo kontrollü çalışmalarda nöropatik ağrı tedavisinde etkili olduğu kanıtlanan ilk ilaç grubudur. Nöropatik ağrıya yanıt depresyondan daha hızlıdır ve depresyon için alınan dozlardan daha düşük dozlarda ortaya çıkmaktadır. Amitriptilin en yaygın kullanılan antidepresandır, özellikle diyabet ve postherpetik nevraljide ağrıyı azaltır. TAD'ların en sık görülen yan etkileri antikolinergik etkiler, postural hipotansiyon, refleks taşikardi, sedasyon, kilo alma, denge ve bilişsel bozukluklardır. Genelde yan etkileri yaşlı hastalarda daha yüksek sıklıktadır (50).

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Nöropatik ağrı tedavisinde TAD'lar kadar etkili değildir. Ancak yan etkileri daha azdır. Diyabetik nöropati ve radikuler ağrıda yararlı olduğu gösterilmiştir. Venlafaksin, fluoksetin, paroksetin, sitalopram en çok kullanılanlardır. En sık yan etkileri ajitasyon, sersemlik, terleme, sedasyon, gastrointestinal sistem yakınmalarıdır (50).

Selektif Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitorleri

Stahl ve arkadaşları, SNRI grubundaki venlafaksin, duloksetin ve milnasipramın ağrı tedavisinde SSRI grubu ilaçlardan daha etkili olduğunu bildirmiştir (51).

Lokal Anestezikler

Lokal anestezikler, Na⁺ kanallarını bloke edip akson membranındaki aksiyon potansiyelini inhibe ederek analjezik etki oluşturan, santral ve periferik nöropatik ağrılarda kullanılan ilaçlardır. Lidokain ve diğer lokal anestezikler (markain, bupivakain, meksiletin ve diğerleri) akut nöropatik ağrıda etkilidir. Oral formlarının olmaması nedeniyle nöropatik ağrı tedavisinde kullanımları sınırlıdır.

Tramadol

Akut ve kronik ağrıda uygun santral etkili bir analjeziktir. Noradrenalin ve serotonin geri alım inhibitörüdür ve major metaboliti bir μ opioid agonistidir.

Diyabetik nöropatili hastalarda yapılan bir çalışmada ağrının giderilmesinde, allodini ve yaşam kalitesi üzerinde yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (52).

Opioidler

Santral ve periferik sinir yaralanmalarına bağlı kronik ağrılı hastalarda kullanılır. En sık yan etkileri konstipasyon, sedasyon, bulantı ve kimyasal bağımlılıktır. Madde kötüye kullanımı ya da intihar girişimi öyküsü olan hastalarda opioid analjezikler dikkatle kullanılmalıdır. Alternatif yaklaşımlarla tedavide başarısız olduğunda uzun etkili opioid analjeziklerin kullanımı düşünülmelidir (53).

Alfa-2 Adrenerjik Agonistler (Klonidin ve tizanidin)

Analjezik etkileri infra ve supraspinal düzeyde alfa adrenerjik reseptörleri bloke ederek noradrenerjik inhibisyonu stimule etmelerine bağlıdır. Klonidin en sık kullanılan α_2 adrenerjik agonisttir. Ancak istenmeyen sedatif etki, ağız kuruluğu, postural hipotansiyon sık görülür. Morfinin yetersiz kaldığı nörojenik ağrılarda, nöropatik kanser ağrısında kullanılmaktadır (54).

Antiepileptikler

Etki mekanizmaları Na kanallarının blokajı, Ca iletiminin etkilenmesi, GABA sisteminin aktive edilmesi, glutamatın etkinliğinin azaltılmasıdır. Şimdiye kadar 5 adet antiepileptik ilaç randomize kontrollü çift kör çalışmalarla değerlendirilmiştir; bu ilaçlar fenitoin, karbamazepin, gabapentin, pregabalin, lamotrijindir. (54).

- 1. Karbamazepin:** En önemli nöropatik ağrı endikasyonu trigeminal nevraljidir, etkinliğini gösteren 4 plasebo kontrollü çalışma mevcuttur. Campbell ve arkadaşlarının 1966 yılında yaptığı çalışmada 400-800mg günlük dozlarda karbamazepinle ağrı azalması %58, plaseboda % 26 olarak saptanmıştır (55). En sık gözlenen yan etkileri sersemlik, bulantı, baş dönmesi, bulanık görme ve ataksidir. Daha nadiren karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hiponatremi gözlenir. Yan etkileri azaltmanın yolu düşük dozda başlanıp yavaş doz artırmaktır (55).
- 2. Gabapentin:** Kesin etki mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamış olsa da, etkinliğinin Ca kanallarının 2-alt ünitesine bağlanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. P maddesi ve glutamat transmisyonunun olası baskılanması daha az önem taşıyan mekanizmalardır.

Gabapentinin GABA-erjik nörotransmisyon üzerine bir etkisi olmadığı açıktır. Büyük ölçekli kontrollü klinik çalışmalar gabapentinin ağrılı diyabetik nöropati, postherpetik nevralji ve hiperaljeziyle seyreden diğer nöropatik ağrılı durumlardaki etkinliğine ilişkin kanıtlar sağlamıştır. Bu çalışmalar, gabapentini ağrıyla ilişkili uyku bozuklukları ve fonksiyonlar gibi diğer önemli parametreler üzerinde de etkili olduğunu göstermiştir. Gabapentinin yan etki profilinin düşük olması, diğer ilaçlarla etkileşime girmemesi en önemli avantajıdır. Diğer antikonvulsanların aksine sodyum kanalları üzerine etkisi yoktur. Gabapentinin diğer ilaçlara olan üstünlükleri arasında idame dozunun ayarlanması ve gerektiğinde yükseltilmesinin hızla yapılabilmesi, karaciğer enzimlerini indüklememesi ve inhibe etmemesi, diğer ilaçlarla etkileşime girmemesi sayılabilir. Yan etki profilinin az olması bir diğer üstünlüğüdür. Ortaya çıkabilecek yan etkiler somnolans, vertigo, baş ağrısı, konfüzyon ve bulantıdır. 900-3600 mg/gün doz aralığında kullanılabilir. Diabetik nöropatilerde, postherpetik nevraljide, trigeminal nevraljide ve kansere bağlı ağrılarda etkili olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir.

Nöropatik ağrı tedavisi, farmakolojik, girişimsel, bilişsel-davranışsal tedavi ile Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon yöntemlerini içerir.

Fizik tedavi ve rehabilitasyon, kronik ağrı için önemli bir tedavi modalitesidir. Yüzeysel ve derin ısıtıcılar, soğuk tedavi, başta transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) olmak üzere analjezik elektrik akımları ve masaj sık kullanılan fizik tedavi seçenekleridir. Hastanın fiziksel kapasitesini artırmak için yaşam stili değişiklikleri ve çevre modifikasyonu gerekebilir. Mobilite ve bağımsızlığı artırmak için egzersiz programları uygulanabilir (54).

Gevşeme, aktivite-istirahat siklusu, dikkati başka yöne çekme teknikleri, meditasyon gibi bilişsel-davranışsal tedavi yöntemleri kullanılabilir (56).

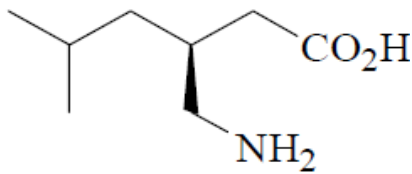
Girişimsel tedavi olarak; periferik sinir blokları, alkol ve fenolle olduğu gibi kimyasal nöroliz, kriyoanaljezi, radyofrekans uygulaması gibi fiziksel nöroliz uygulanabilir. Baklofen, sufentanil, fentanil, metadon, bupivakain gibi ilaçlar intratekal olarak uygulanabilir. Spinal kord stimülasyonu, periferik sinir stimülasyonu, dekompressif laminektomi, mikrovasküler dekompresyon, foraminotomi spinal cerrahi teknikler kullanılabilir (50,57).

2.8.PREGABALİN

Nörobilim konusundaki bilgiler arttıkça, pek çok nörotransmitter ve reseptör mekanizmaları antikonvülzan ajanlar için muhtemel hedefler olarak tanımlanmaktadır. Pregabalin, santral sinir sisteminde epilepsi, anksiyete, nöropatik ağrı gibi durumlarda aktivite gösteren, yeni tanımlanmış etki mekanizması olan bir bileşiktir (58). Pregabalin pek çok ülkede periferik nöropatik ağrı durumlarında ve parsiyel başlangıçlı epilepsisi olan yetişkinlerde ek tedavi olarak ve aynı zamanda Avrupa ülkelerinde santral nöropatik ağrı ve yaygın anksiyete bozukluğu endikasyonlarında kullanılmaktadır (59).

2.8.1.Kimyasal Özellikleri

Pregabalin beyaz ve kirli beyaz arası renkte, pKa1'i 4.2 ve pKa2'si 10.6 olan kristal bir soliddir. Serbestçe suda ve hem bazik hem de asidik sulu solüsyonlarda eriyebilir (59). 3-isobutil δ -aminobutirik asidin (GABA) S-(+)- izomeri olan pregabalin (Şekil 5), kimyasal olarak S-(+)-3-(aminometil)-5-metilheksanoik asit olarak tanımlanmaktadır. Moleküler formülü C₈H₁₇NO₂'dir ve moleküler ağırlığı 159,23'tur (60).



Şekil 3. Pregabalinin kimyasal yapısı (60)

2.8.2.Farmakodinamik Özellikleri

Etki mekanizması:

Yapılan *in vitro* çalışmalar, Pregabalinin santral sinir sistemindeki voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının yardımcı alt ünitesine ($\alpha 2$ - δ proteini) bağlanarak [3H]- gabapentinin

yerini aldığını göstermektedir. Elde edilen kanıtlar, hayvan modellerinde analjezik ve antikonvülsan aktivite için pregabalinin $\alpha 2\text{-}\delta$ bölgesine bağlanması gerektiğini göstermektedir. Ancak gabapentine göre daha yüksek affinite göstermektedir. Buna ek olarak, pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin sinaptik aralığa salınımını da azaltmaktadır (61). Böylece postsinaptik reseptörlerin stimülasyonunda azalma oluşur ve nöronlar normal fizyolojik durumuna döner. Pregabalinin bağlanması ile ilgili önemli bir nokta, normal sinir fonksiyonu değişmezken ektopik aktivitenin azalmasıdır (59).

Pregabalin reseptör bölgelerine afinite göstermez veya konvülsiyon ya da ağrı tedavisinde kullanılan birçok yaygın ilacın etkisine bağlı yanıtlarda değişikliğe yol açmaz. Pregabalin GABA-A veya GABA-B reseptörleriyle etkileşime girmez; metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez; GABA geri alınımı veya yıkımının inhibitörü değildir.

Pregabalin, hiperaljezi ve allodini de dahil olmak üzere nöropatik ve cerrahi sonrası ağrı bulunan hayvan modellerinde ağrıyla ilgili davranışları önler (60).

2.8.3.Farmakokinetik Özellikleri

Absorpsiyon:

Pregabalin aç olarak uygulandığı zaman süratle absorbe edilip, hem tek hem de çoklu uygulama sonrasında doruk plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır.

Pregabalinin oral biyoyararlanımı $\geq 90\%$ olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24-48 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin absorpsiyon hızı gıdayla birlikte alındığında düşer ve C_{maks} 'ta yaklaşık %25-30 bir azalmaya, T_{maks} 'ta ise yaklaşık 2,5 saatlik bir gecikmeye yol açar. Yine de pregabalinin gıdayla birlikte alınmasının pregabalinin biyoyararlanım derecesi üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi bulunmamaktadır (62).

Dağılım:

İnsanlarda, pregabalinin oral uygulama sonrasındaki görünen dağılım hacmi yaklaşık 0.56 L/kg'dır. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz (62).

Metabolizma:

Pregabalin insanlarda gözardı edilebilir bir metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin dozu sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş pregabalinidir. Pregabalinin idrarda bulunan ana metaboliti olan N-metillenmiş türevi, dozun %0.9'unu oluşturur (59,62).

Atılım:

Pregabalin sistemik dolaşımdan esas olarak renal yolla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Pregabalinin ortalama eliminasyon yarı ömrü 6.3 saattir. Pregabalinin plazma klerensi ve renal klerensi kreatinin klerensine doğrudan orantılıdır (63).

Böbrek fonksiyonlarında azalma olan veya hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir. Hemodiyalizle kan konsantrasyonu %50 azalır. Bu nedenle hemodiyaliz hastaları pregabalin alıyorsa, hemodializden hemen sonra 25-100 mg'lık bir ek doz verilmelidir (63).

Lineerlik/non-lineerlik:

Pregabalinin farmakokinetiği, tavsiye edilen günlük doz aralığında lineerdir. Pregabalinin gönüllüler arasındaki farmakokinetik değişkenliği düşüktür (<%20). Çoklu doz farmakokinetiği tekli doz verilerinden tahmin edilebilir (62).

2.8.4.Kullanım Dozu

Nöropatik ağrı tedavisinde başlangıç dozu günde 2 kez 75 mg dır.3-7 gün içinde 2x150 mg ve 1 hafta sonra 2x300 mg/gün'e çıkılabilir (63).

Pregabalinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur. Pregabalinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir; ancak sıçan sütünde mevcuttur. Bu nedenle, emzirme tavsiye edilmez.

2.8.5.Yan Etkiler

En yaygın şekilde bildirilen advers reaksiyonlar baş dönmesi ve sersemlik, daha sonra ağız kuruluğu ve periferik ödemdir (61). Bunun yanında iştah artışı, öfori hali, konfüzyon, libidoda azalma, iritabilite, ataksi, dikkat kaybı, koordinasyon bozukluğu, hafıza bozukluğu, tremor, dizartri, parestezi, bulanık görme, diplopi, vertigo, konstipasyon, kusma, gaz, erektil disfonksiyon, yorgunluk, sarhoşluk hissi, yürüyüşte anormallik ve kilo artışı da bildirilmiştir.

Yan etkiler genellikle doza bağımlı olup, hastaların %14'ü yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmak zorunda kalmıştır. Bu oran plasebo grubunda % 7'dir (63).

2.8.6.Pregabalinin Değişik Nöropatik Ağrı Sendromlarındaki Etkinliği

Pregabalinin nöropatik ağrı tedavisinde etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Postherpetik nevraljili 370 hastada Van Sevanter ve arkadaşları; plasebo ile pregabalinin 150-300 ve 600 mg dozlarının analjezik etkisini karşılaştırmış, pregabalinin doza bağlı etkisi gözlenmiş ve doz artışı ile ağrıdaki azalmanın korele olduğunu saptamıştır. Aynı zamanda hastaların uyku skorlarında da düzelmeye gözlenmiştir (64).

Bir diğer çalışmada, gabapentine dirençli 238 postherpetik nevraljili hastada, pregabalinin 150 mg/gün, 300 mg/günlük dozları, plasebo ile karşılaştırılmıştır. 150 ve 300

mg'lık dozlarda, hastaların %26 ve %28'inde, ağrı skorlarında %50'den fazla azalma gözlenirken, bu oran plaseboda %10'da kalmıştır. İyilik hali ilk haftada ortaya çıkmış ve 8 haftalık çalışma boyunca devam etmiştir. Hastaların uyku skorları da pregabalin grubunda plasebodan farklı şekilde düzelmiştir (65).

Bir diğer randomize kontrollü çalışmada, pregabalinin dozu böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanmış, kreatinin klirensi >60 ml olanlar 600 mg/gün, 30-60 ml olanlar 300 mg/gün pregabalin kullanmıştır. Bu çalışmada da pregabalin grubunda daha çok hastada ağrı skorlarında %30-50 düşüş sağlanmıştır. Pregabalinin etkisi ilk günden sonra hemen başlamıştır (66).

Pregabalinin ağrılı diyabetik nöropatideki etkinliğini araştıran aşağıdaki çalışmalarda, tip 1 ve 2 diyabete bağlı 1-5 yıllık, simetrik distal, polinöropati tanılı hastalar alınmış ve ağrı şiddetinin 11 dereceli ağrı skalasına göre en az 4 olmasına dikkat edilmiştir (63).

İlk çalışma, ağrılı diyabetik nöropatili 246 hastada yapılan 6 hafta süreli bir çalışmadır ve pregabalinin 150-600 mg/günlük dozları plasebo ile karşılaştırılmıştır. 600 mg/günlük dozda pregabalin alan hastalarda, % 50 den fazla ağrı azalması olanların sayısı, plasebo grubuna göre belirgin şekilde yüksek çıkmıştır. Pregabalin grubundaki anlamlı derecede ağrı azalması olup (ağrı skoru:4.3), bu skor plasebo grubunda 5.6 bulunmuştur. Ayrıca 600 mg/gün pregabalin grubundaki hastaların uyku bozuklukları da düzelmiştir. Ancak bu sonuçlar 600 mg/gün pregabalin için geçerli olup, 150 mg/gün pregabalinle sonuçlar plasebodan farklı bulunmamıştır (67).

Bir diğer plasebo kontrollü, çift kör çalışmada ise pregabalinin 75, 300, 600 mg/gün lük dozları plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 338 hasta alınmıştır. 300-600 mg/gün pregabalin alan hastalarda ağrı skorundaki azalma plasebo grubuna göre, belirgin şekilde fazla olmuştur. Yine bu hastalarda ağrı şiddeti %50'den fazla azalan hastaların oranı, plaseboya göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. 300-600 mg pregabalin grubundaki hastaların uyku, yaşam kalitesi ve ruhsal durumlarında belirgin düzelmeler olmuştur (68).

Üçüncü randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli çalışmada, 300 mg/gün pregabalin, benzer şekilde ağrı ve uyku bozukluğu üzerinde belirgin düzelmeler sağladığı gözlenmiştir (69).

Freyenhagen ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer randomize, çift kör, çok merkezli, paralel grup çalışmasında pregabalin haftalık artışlarla 150, 300, 450, 600 mg/günlük dozlarda, bir diğer grup ise ilk 1 hafta 300 mg/gün, sonra 11 hafta boyunca 600 mg/gün dozda verilmiştir. Postherpetik nevralji ve ağrılı diyabetik nöropatili hastalarda

ayırım yapılmadan sonuçlar incelenmiştir. Fiks ve esnek doz gruplarının ikisinde de iyileşmenin 300 mg/gün dozunda başladığı gözlenmiştir (70).

Spinal kord yaralanmasına sekonder nöropatik ağrı tedavisinde pregabalinle yapılmış iki randomize kontrollü çalışmadan aşağıda bahsedilmiştir. 2006 yılında Siddall tarafından 137 komplet ve inkomplet spinal kord yaralanmalı hasta üzerinde yapılan çalışmada ortalama ağrı skorlarında, yaşam kalite ölçütlerinde, uyku kalitesinde ve anksiyete skorlarında pregabalin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır. En sık gözlenen yan etkiler uyku hali, sersemlik, ağız kuruluğu, yorgunluk, konstipasyon ve unutkanlık olmuş. Yine periferik ödem ve kilo artışında plasebo grubuna göre daha yüksek oranda gözlenmiştir (71).

Vranken ve arkadaşlarının, yaptığı plasebo kontrollü çalışmada ise 21 Spinal kord yaralanmalı hastada ortalama VAS ağrı skorlarında ve SF-36 vücut ağrı parametrelerinde plasebo grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzelme saptanmış. Ancak engellilik değerlendirilmesinde 2 grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (72).

3. MATERYAL ve METOD

Retrospektif olarak planlanan bu çalışma, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul (2010/008) onayı alınarak Ocak 2006-Mart 2011 tarihleri arasında Fakültemiz Ağrı (Algoloji) Bilim Dalı tarafından nöropatik ağrı tanısı ile takip edilen olgu dosyaları taranarak gerçekleştirildi.

En az 6 aydır nöropatik ağrısı olan ve non-malign nöropatik ağrı nedeniyle pregabalin kullanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışmada, pregabalin dışında adjuvan tedavi alan, pregabalin tedavisi başlandığında nosiseptif ağrısı kontrol altında olmayan, kullandığı diğer analjeziklere bağlı olarak ağrısı kontrol altına alınamayan veya yan etkileri olan, şiddetli karaciğer-böbrek yetmezliği, epilepsi, bipolar bozukluk, psikoz, madde kullanımı hikayesi olan hastalar değerlendirme dışında bırakıldı.

Yapılan dosya taramasında olguların; demografik verileri, primer tanıları, semptom süreleri, pregabalin kullanım süreleri ve dozları, yan etkileri, nosiseptif ağrılarının kontrolü için pregabalin dışında kullandıkları diğer analjezikler (nonopioid ve/veya opioid), pregabalin kullanmadan önceki ve kullandıktan sonraki VAS değerleri dosyalarından kaydedildi.

Pregabalin tedavisi devam eden hastalarda kontrol vizitlerinde, tedavisi tamamlanmış hastalarda ise telefon viziti yapılarak; hastalardan pregabalin tedavisi sonrası Likert Skalası (LS), Hospital Anxiety And Depression Scale (HADS) ve Medical Outcomes Study Sleep Scala (MOS Uyku Skalası) sorgulanarak kaydedildi. VAS, LS, HADS ve MOS skalaları hakkında aşağıda bilgi verilmiştir.

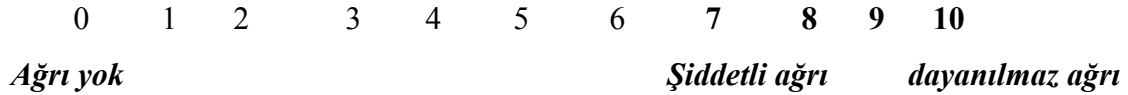
Kliniğimizde nöropatik ağrı tedavisinde pregabalin, 2x75 mg/gün olarak başlanmakta, etkin ağrı sağaltımı sağlayan ve tolere edilebilen doza kadar titre edilerek maksimum doz 600mg/gün olacak şekilde artırılmaktadır.

Hasta dosyaları incelenerek olgular, titre edilerek arttırılan pregabalin doz yöntemine göre 3 gruba ayrıldı; 0-150 mg/gün pregabalin kullanmış hastalar Grup I, 150-300 mg/gün pregabalin kullanmış hastalar Grup II, 300mg gün/ve üzeri kullanmış hastalar Grup III olarak değerlendirildi.

VİSUAL ANALOGUE SCALA (VAS)

Çoğunlukla 10 cm uzunluğunda, yatay ya da dikey “Ağrı Yok” ile başlayıp “Dayanılmaz Ağrı” ile biten bir hatır. Bu hat sadece düz bir hat olabileceği gibi, eşit aralıklar halinde bölünmüş ya da ağrı tanımlamada, hat üzerine konan tanımlama

kelimelerine de sahip olabilir. Hasta bu hat üzerinde ağrısının şiddetini işaretler ya da ifade eder. Basit etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir yöntemdir (Şekil 4) Duyusal ağrı şiddetinin bir ölçümü olarak VAS kullanılmasının en önemli avantajı, birçok ölçüm yönteminden farklı olarak bir oran skalası özelliği taşımasıdır. Bu özellik sayesinde değişik zaman dilimlerindeki VAS ölçümleri arasındaki yüzde (%) farktan söz edilebilmesi mümkün olabilmektedir (25, 73).



Şekil 4. Visual Analogue Scala (25, 73).

LİKERT SKALASI (LS):

Likert ölçeği iki yönlü olarak da uygulanabilir. Bu tür uygulamada seçenek harflerinin sayısal değeri olumlu yargılarda 5' ten 1' e doğru gelişirken, olumsuz yargılarda 1' den 5' e doğru gelişecektir. Bu çalışmada 5' li soru sistemi ile pregabalın tedavisinin etkinliği sorgulanmıştır ve hastalardan alınan cevaplar kaydedilmiştir (74).

Likert Skalası

- 1- Etkisiz
- 2- Hafif etkili
- 3- Orta etkili
- 4- İyi etkili
- 5- Çok iyi etkili

HOSPİTAL ANXIETY and DEPRESSION SCALE (HADS):

Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilmiş, hastada kaygı ve depresyon yönünden riski belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla uygulanan kendini değerlendirme ölçeğidir (75).

HADS 14 soru içerir, bunlardan 7'si (A harfi olanlar) anksiyeteyi, diğer 7'si ise (D harfi olanlar) depresyonu ölçmektedir (76). Burada da iki alt ölçek ayrı ayrı puanlanmaktadır. Türkiye'de anksiyete alt ölçeği için kesme puanı 10/11, depresyon alt ölçeği için kesme puanı 7/8 olarak bulunmuştur. Buna göre bu puanların üzerinde alanlar risk altında olarak değerlendirilirler (77).

Testin uygulamasında, okuma yazma bilen hastalara, bu ölçek verilerek kendilerine en uygun şıkları işaretlemesi istenmiştir. Okuma yazma bilmeyen hastalara ise sözel olarak okunarak, şıklardan birini seçmesi istenmiştir. Test sonrası seçilen şıklar, puan olarak toplanmış, anksiyete için ve depresyon için ayrı ayrı toplam puanlar elde edilmiştir. Buna göre kesme puanlarının üstünde puan alanlar, risk altında olarak belirlenmiştir.

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (75):

A Kendimi gergin “patlayacak gibi” hissediyorum.

- 3- Çoğu zaman
- 2- Birçok zaman
- 1- Zaman zaman, bazen
- 0- Hiçbir zaman

D Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- 0- Aynı eskisi kadar
- 1- Pek eskisi kadar değil
- 2- Yalnızca biraz eskisi kadar
- 3- Neredeyse hiç eskisi kadar değil

A Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- 3- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- 2- Evet, ama çok da şiddetli değil
- 1- Biraz, ama beni endişelendiriyor
- 0- Hayır, hiç de öyle değil

D Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- 0- Her zaman olduğu kadar
- 1- Şimdi pek o kadar değil
- 2- Şimdi kesinlikle o kadar değil
- 3- Artık hiç değil

A Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- 3- Çoğu zaman
- 2- Birçok zaman
- 1- Zaman zaman, ama çok sık değil
- 0- Yalnızca bazen

D Kendimi neşeli hissediyorum.

- 3- Hiçbir zaman
- 2- Sık değil
- 1- Bazen
- 0- Çoğu zaman

A Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- 0- Kesinlikle
- 1- Genellikle
- 2- Sık değil
- 3- Hiçbir zaman

D Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- 3- Hemen hemen her zaman
- 2- Çok sık
- 1- Bazen
- 0- Hiçbir zaman

A Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- 0- Hiçbir zaman
- 1- Bazen
- 2- Oldukça sık
- 3- Çok sık

D Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- 3- Kesinlikle
- 2- Gerektiği kadar özen göstermiyorum
- 1- Pek o kadar özen göstermeyebilirim
- 0- Her zamanki kadar özen gösteriyorum

A Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- 3- Gerçekten de çok fazla
- 2- Oldukça fazla
- 1- Çok fazla değil
- 0- Hiç değil

D Olacakları zevkle bekliyorum.

- 0- Her zaman olduğu kadar
- 1- Her zamankinden biraz daha az
- 2- Her zamankinden kesinlikle daha az
- 3- Hemen hemen hiç

A Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- 3- Gerçekten de çok sık
- 2- Oldukça sık
- 1- Çok sık değil
- 0- Hiçbir zaman

D İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- 0- Sıklıkla
- 1- Bazen
- 2- Pek sık değil
- 3- Çok seyrek

MEDICAL OUTCOMES STUDY SLEEP SCALA (MOS Uyku Skalası)

Bu skalanın amacı, uykunun kalitesini ve miktarını değerlendirmektir (78). Skala içinde başlıca 6 soru başlığı olup, bazılarının kendi içinde detaylı sorgulamaları bulunmaktadır. Gün içindeki toplam uyku miktarı, saat olarak kaydedilmektedir. Bunun dışında diğer 5 soru başlığında, hastalar sorulara (%) olarak cevap vermektedirler. Bu skala, nöropatik ağrısı olan hastaların ruhsal özelliklerini iyi yansıtmaktadır (79).

Bu çalışmada, hastalara, skalanın başlıca 6 sorusu sorulmuş olup, alt başlıklara değinilmemiştir. Hastaların verdiği (%) puanlar ne kadar fazlaysa, uyku durumları o kadar fazla etkilenmiş demektir. Sadece uykunun yeterliliği başlığında, puan yüzdesi arttıkça, uykunun iyiye gittiği sonucuna varılır (80).

MOS Uyku Skalası (78)

1. Uykuda sıkıntı

- a- Kaç dakika da uykuya dalıyor?
- b- Uykuya dalış çok kötü:
- c- Uyku huzurlu değil
- d- Uyandıktan sonra tekrar çok kötü dalıyor

2. Uykunun yeterliliği

- a- Dinlenmiş gibi hissedecek kadar yeterli uyumuş mu?
- b- İhtiyacı olan uykuyu almış mı?

3. Gündüz sersemleme

- a- Gün içinde mayışmak
- b- Gün içinde kötü bir halde uyanık kalmak
- c- Kestirmek, uyuklamak

4. Horlamak

5. Nefes darlığı ya da baş ağrısı ile uyanmak

6. Uykunun miktarı (Ortalama ne kadar saat)

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Windows 16 programı ile yapıldı. Veriler, ortalama \pm standart sapma ve sayı n (%) olarak sunuldu. Hastaların yaş ve MOS uyku skala değerlerinde, gruplar arası karşılaştırma için One-Way Anova Varyans analizi uygulandı. VAS, HADS ve Likert Skalası değerlerinde, Kruskal Wallis Varyans analizi yapıldı. Cinsiyet, nöropatik ağrı nedenleri, semptom süreleri, ilacı kullanım süreleri, yan etkiler ve ek kullanılan ilaçların değerlendirilmesinde Chi-Square Test kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Nonmalign hastalıklar nedeniyle nöropatik ağrı tanısı almış ve pregabalin tedavisi alan, toplam 516 hasta dosyası incelendi. Dışlama kriterleri göz önüne alındığında, 240 hasta çalışmaya dahil edildi.

Olguların demografik özelliklerine göre dağılımı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların demografik dağılımı \pm SD.

	Grup I (n=90)	Grup II (n=90)	Grup III (n=60)	P
Yaş	57,63 \pm 16,216	56,29 \pm 13,892	55,67 \pm 13,439	0,69
Cinsiyet (E/K)	29(%32,2)/61(%67,8)	37(%41,1)/53(%58,9)	39(%65,0)/21(%35,0)*	0,00

* p<0,05 Grup I ve II ile karşılaştırıldığında.

Çalışmaya dahil edilen 240 hastanın nöropatik ağrı nedenleri incelendiğinde; en sık nedenin Grup I' de 33 (%36,7) ve Grup II' de 31 (%34,4) hastada lomber radikülopati iken, Grup III' te 14 (%23,3) hasta ile postoperatif vakalar olduğu görüldü. Diyabetik nöropati nedeniyle başvuran hastalar, Grup' II ve Grup III' te % 6,7 oranında görülürken, Grup I' de görülme oranı % 0 idi (p=0,04). Diğerleri (periferik arter hastalığı, donuk omuz, gullian barre sendromu, kompleks rejyonel ağrı sendromu, SVO, travma sonrası yaralanmalar, osteoporoz) başlığı altında toplanan hastalar, Grup I' de %11,1 ve Grup III' te %15 oranında görülürken, Grup II' de % 3,3 oranında görüldü. Grup II' de, diğerleri başlığı altındaki hastaların görülme oranı anlamlı derecede düşük idi (p=0,03) (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların nöropatik ağrı nedenleri (%).

	Grup I (n=90)	Grup II (n=90)	Grup III (n=60)	P
Lomber radikülopati	33 (%36,7)	31 (%34,4)	13 (%21,7)	0,13
Postherpetik nevralji	14 (%15,6)	18 (%20,0)	13 (%21,7)	0,59
Fantom	1 (%1,1)	4 (%4,4)	1 (%1,7)	0,32
Postoperatif vaka	20 (%22,2)	18 (%20,0)	14 (%23,3)	0,87
Fibromyalji	1 (%1,1)	5 (%5,6)	1 (%1,7)	0,16
Diabetik nöropati	0 (%0,0)*	6 (%6,7)	4 (%6,7)	0,04
Servikal radikülopati	11 (%12,2)	5 (%5,6)	5 (%8,3)	0,28
Diğerleri	10 (%11,1)	3 %3,3)#	9 (%15,0)	0,03

* p<0,05 Grup II ve III ile karşılaştırıldığında.

p<0,05 Grup I ve III ile karşılaştırıldığında.

Hastaların tümünde pregabalin kullanımı öncesi VAS değerleri (VAS 1) ve kullanım sonrası VAS değerleri (VAS 2) sorgulandı. Grup içinde pregabalin tedavisi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında, VAS değerlerinde anlamlı derecede azalma vardı ($p<0,05$). Gruplar arası değerlendirmede ise, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların pregabalin kullanımı öncesi ve sonrası VAS değerleri dağılımı.

	Grup I (n=90)	Grup II (n=90)	Grup III (n=60)	P
VAS 1	8,02±1,66*	8,28±1,96*	8,28±1,80*	0,25
VAS 2	2,78±2,18	3,06±1,88	3,15±1,83	0,34

* $p<0,05$ Grup içi karşılaştırıldığında.

Gruplar arası LS incelendiğinde fark yoktu ($p=0,41$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Likert skalası dağılımı.

	Grup I (n=90)	Grup II (n=90)	Grup III (n=60)	P
Likert Skala	3,91±1,21	3,84±0,91	3,98±0,98	0,41

Hastalar HADS açısından değerlendirildiğinde; HADS Anksiyete skoru (HADS A) ortalama değerleri Grup I’de 7,74±3,89, Grup II’de 7,28±3,26, Grup III’te 7,26±3,12 olup, kesme puanı olan 10/11’ un altında olduğu için, hastaların anksiyete açısından risk altında olmadığı kanaatine varıldı. (Tablo 5).

HADS Depresyon skoru (HADS D) ortalama değerleri ise, Grup I’de 7,61±4,01, Grup II’de 7,70±3,05, Grup III’te 7,68±3,33 olup, kesme puanı 7/8 olduğu için, hastaların depresyon açısından risk altında olabileceği kanaatine varıldı. Her 3 Grup, HADS A ve HADS D değerleri açısından değerlendirildiğinde Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,94$ ve $p=0,80$) (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların HADS A ve HADS D ölçeği dağılımı.

	Grup I (n=90)	Grup II (n=90)	Grup III (n=60)	P
HADS A	7,74±3,89	7,28±3,26	7,26±3,12	0,94
HADS D	7,61±4,01	7,70±3,05	7,68±3,33	0,80

Hastalar MOS uyku skalaları açısından değerlendirildiğinde, uykuda sıkıntı, uykunun yeterliliği, gündüz sersemleme, horlama, nefes darlığı / baş ağrısı ile uyanma başlıklarında, hastaların verdiği puanlar (%) değerlerinde Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Uykuda sıkıntı, gündüz sersemleme, horlama, nefes darlığı / baş ağrısı ile uyanma başlıklarının (%) değerlerine bakıldığında, oldukça düşük olduğunu görüldü. Pregabalin kullanan her 3 Grupta da, uykuya olan problemlerinin kalmadığı kanaatine varıldı. Uykunun yeterliliği başlığına bakıldığında (%) değerlerinin bir o kadar yüksek olduğu görüldü.

Gün içindeki toplam uyku miktarı ortalama değerleri, Grup I' de $7,01\pm 1,61$ ve Grup II' de $7,46\pm 1,76$ iken, Grup III' de $7,75\pm 1,78$ idi. Grup III' teki uyku miktarı, Grup I ve Grup II' ye göre anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,02$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların MOS uyku skalası dağılımı.

	Grup I (n=90)	Grup II (n=90)	Grup III (n=60)	P
Uykuda sıkıntı(%)	14,88±19,32	12,77±17,61	15,66±19,16	0,60
Uykunun yeterliliği(%)	72,88±22,09	79,33±17,66	75,30±18,57	0,08
Gündüz sersemleme(%)	12,55±12,32	9,00±6,87	10,83±9,61	0,05
Horlama(%)	5,44±8,88	5,55±6,37	4,16±5,90	0,47
Nefes darlığı/baş ağrısı ile uyanma(%)	2,88±7,38	3,00±5,89	1,66±3,75	0,36
Uykunun miktarı(saat)	7,01±1,61	7,46±1,76	7,75±1,78*	0,02

* $p<0,05$ Grup I ve II ile karşılaştırıldığında.

Hastalar semptom süreleri açısından değerlendirildiğinde, Grup I' de 41 (%45.6) olgu ile 0-6 ay arası ağrısı olanlar daha fazla iken, Grup II' de 47 (%52.2) olgu ve Grup III' te 30 (%50) olgu ile 18 ay ve üstü ağrı çekenler daha fazladır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların semptom sürelerine (ay) göre dağılımı.

	Grup I (n=90)	Grup II (n=90)	Grup III (n=60)	P
0-6 ay	41(%45,6)	31(%34,4)	21(%35,0)	0,24
6-12 ay	8(%8,9)	10(%11,1)	7(%11,7)	0,83
12-18 ay	4(%4,4)	2(%2,2)	2(%3,3)	0,70
18-↑ ay	37(%41,1)	47(%52,2)	30(%50,0)	0,29

İlacı kullanma süreleri Gruplar arası karşılaştırıldığında, Grup III' te 0-3 ay arası kullanım, diğer Gruplara göre anlamlı derecede azdı ($p=0,00$) (Tablo 8).

Gruplar arasında, 3-6 ay arasında kullanımda, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,76$).

Grup III' te, 6-9 ay arası kullanım Grup I ve Grup II' ye göre, anlamlı derecede yüksekti ($p=0,00$).

9-12 ay arası kullanım, Grup I' de, Grup II ve Grup III' e göre anlamlı derecede azdı. ($p=0,03$).

12-18 ay arası kullanım Grup III' de, Grup I ve Grup II' ye göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,04$).

18-24 ay arası kullanım, Grup III' de, Grup I ve Grup II' ye göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,00$).

Tablo 8. Hastaların pregabalin kullanım sürelerine (ay) göre dağılımı.

	Grup I (n=90)	Grup II (n=90)	Grup III (n=60)	P
0-3 ay	59(%65,6)	47(%52,2)	10(%16,7)*	0,00
3-6 ay	22(%24,4)	18(%20,0)	13(%21,7)	0,76
6-9 ay	2(%2,2)	3(%3,3)	9(%15,0)*	0,00
9-12 ay	3(%3,3)#	13(%14,4)	7(%11,7)	0,03
12-18 ay	2(%2,2)	1(%1,1)	5(%8,3)*	0,04
18-24 ay	2(%2,2)	8(%8,9)	16(%26,7)*	0,00

* $p<0,05$ Grup I ve II ile karşılaştırıldığında.

$p<0,05$ Grup II ve III ile karşılaştırıldığında.

Pregabalin kullanımından sonra ortaya çıkan yan etkiler açısından değerlendirildiğinde, sersemlik tüm Gruplarda toplamda en sık görülen yan etkidir 33(%13,8), daha sonra baş dönmesi 25 (%10,4) ve uyku hali 22 (%9,2) gelmektedir. Bu yan etkiler açısından Gruplar karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 9).

Az karşılaşılan diğer yan etkiler (kaşıntı, kabızlık, midede rahatsızlık, idrar kaçırma, bulantı, başağrısı, impotens, sıcak basması, cilt altı kanama) istatistiksel olarak karşılaştırmada kolaylık sağlamak amacı ile diğer yan etkiler başlığı altında toplandı ve Grup I' deki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla idi ($p=0,02$).

Grup I' de görülen diğer yan etkiler değerlendirildiğinde; bulantı 3 (%23), kabızlık 2 (%15), midede rahatsızlık 2 (%15) hastada mevcutken; kaşıntı, idrar kaçırma, başağrısı, sıcak basması, terleme, impotens, bilinç değişikliği, cilt altı kanama, iştahsızlık 1 (%7)'er

hastada mevcut idi. Grup II' de ki diğer yan etkilere bakıldığında; üre kreatinin yükselmesi 2 (%40), midede rahatsızlık, unutkanlık, dikkatsizlik 1 (%20)'er hastada mevcut idi. Grup III' teki diğer yan etkiler ise kabızlık ve dengesizlikti.

Yan etkilerden dolayı ilacı bırakma, toplam 18 (%7,5) hastada görüldü ve yan etki nedeni ile ilacı bırakma oranı Grup I' de diğer Gruplara göre anlamlı derecede fazla idi (p=0,00).

Tablo 9. Hastaların yan etkiler ve yan etkilerden dolayı ilacı bırakma dağılımları

	Grup I (n=90)	Grup II (n=90)	Grup III (n=60)	P
Sersemlik	14(%15,6)	12(%13,3)	7(%11,7)	0,78
Baş dönmesi	13(%14,4)	8(%8,9)	4(%6,7)	0,26
Uyku hali	12(%13,3)	8(%8,9)	2(%3,3)	0,11
Halsizlik	1(%1,1)	0(%0,0)	0(%0,0)	0,43
Ağız kuruluğu	6(%6,7)	5(%5,6)	4(%6,7)	0,94
Kilo artışı	6(%6,7)	5(%5,6)	1(%1,7)	0,37
Periferik ödem	3(%3,3)	2(%2,2)	1(%1,7)	0,79
Diğer yan etkiler	13(%14,4)*	5(%5,6)	2(%3,3)	0,02
Yan etkiden dolayı ilacı bırakma	13(%14,4)*	3(%3,3)	2(%3,3)	0,00

* p<0,05 Grup II ve III ile karşılaştırıldığında.

Değerlendirmeye alınan hastalarda, ağrı tedavisinde, kliniğimizde pregabaline beraber zayıf opioidler, güçlü opioidler, NSAİ'ler, parasetamol, B vitamin kompleksi, miyorelaksan, vb. ilaçların da kullanıldığı görülmüştür. Bu ilaçlar değerlendirmeye alındığında, en çok kullanılan zayıf opioidlerdir 86 (%35,8). Daha sonra NSAİ' ler 31 (%12,9), parasetamol 22 (%9,2) ve diğer ilaçlar (B vit. kompleksi, miyorelaksan, vb.) 22 (%9,2) gelmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların pregabaline ek olarak kullandığı ilaçların dağılımı.

	Grup I (n=90)	Grup II (n=90)	Grup III (n=60)	P
Zayıf opioid	34(%37,7)	30(%33,3)	22(%36,6)	0,43
Güçlü opioid	2(%2,2)	4(%4,4)	6(%10,0)	0,09
NSAI	9(%10,0)	16(%17,8)	6(%10,0)	0,22
Parasetamol	11(%12,2)	5(%5,6)	6(%10,0)	0,29
Diğer ilaçlar	11(%12,2)	5(%5,6)	6(%10,0)	0,29

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, non-malign nöropatik ağrısı olan hastalarda, pregabalin tedavisinin etkinliği, tolerabilitesi ve yan etkileri, retrospektif olarak incelenmiştir. Pregabalinin, çeşitli nöropatik ağrı tiplerinin tedavisinde etkili olduğu, ağrının giderilmesinin yanı sıra, ağrıya bağlı uyku bozukluğu ve anksiyetede düzelme kaydedildiği, kullanılan doz aralıklarında iyi tolere edildiği görülmüştür.

Ağrı sıklığı, cinsiyet açısından araştırıldığında, kadınlarda erkeklere oranla, ağrının 1,32 kez daha fazla görüldüğü veya ağrılı hastaların %56'sının kadın olduğu belirtilmektedir. (81, 82). Kronik ağrının Amerika'da kadınlarda daha fazla görüldüğü ve bu ağrıların yaşla birlikte arttığı saptanmıştır (83). İsviçre'de 1993 yılında yapılan bir çalışmada, her iki cinsde de ağrı 50-59 yaşları arasında daha sık görülmektedir (84). Yine aynı ülkede, 45-64 yaş arasındaki hastalar, cinsiyet açısından kıyaslandığında, ağrının kadınlar ve erkeklerde eşit olduğu saptanmıştır. Yu ve arkadaşlarının (85) çalışmasında kadın katılımcıların %60,9'una, erkek katılımcıların %39,1'ine kronik ağrı tanısı konmuş ve aradaki farkın anlamlı olduğu, kadın cinsiyetin kronik ağrı riskini 2,1 kat arttırdığı saptanmıştır. Ülkemizde, 1999 yılında Erdine ve arkadaşlarının (86) çalışmasında, cinsiyete göre özel prevalans açısından kadınların (%70,8), erkeklere (%56,8) kıyasla daha fazla ağrı çekmekte olduğu bildirilmiştir.

Kronik nöropatik ağrılı hastalarda, Lampl ve arkadaşları (87), kadın cinsiyetinin (%56) daha fazla olduğunu, ortalama yaşın pregabalin ile tedavi edilen grupta 61,33 iken, pregabalin dışı grupta 64,79 olduğunu bildirmişlerdir.

Bu çalışmada değerlendirilen, pregabalin tedavisi alan kronik nöropatik ağrılı hastaların %56,3'ü kadın iken, yaş ortalaması 56,64 bulundu. Bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu gözlemlendi.

Lampl ve arkadaşları (87), nonmalign kronik nöropatik ağrılı hastaların %30' unda diyabetik nöropati, %19'unda lomber radikülopati ya da siyatik ağrı, %11'inde postherpetik nevralji, %11'inde trigeminal nevralji, %8'inde mono ya da polinöropati, %5'inde santral kaynaklı nöropatik ağrı olduğunu belirtmişlerdir. Yine 2011 yılında yapılan bir başka çalışmada, hastaların %24,1' inde bel boyun ağrısı, %14' ünde polinöropatiler, %11' inde nörit ya da radikülit, %7,5' inde karpal tünel sendromu, %6,5' inde kozaljiler, %5' inde otonomik nöropatiler, %0,3' ünde atipik başağrıları, %0,1' inde fantom ağrısı olduğu bildirilmiştir (88). Akut postoperatif nöropatik ağrının yarısından fazlası kronik nöropatik ağrıya dönüşebilmektedir (89). Postoperatif ağrılı vakaların %78'i postoperatif altı ay, %56'sı da bir yıldan uzun süre nöropatik ağrı tanımlamaktadırlar (90).

Bu çalışmada, en sık nöropatik ağrı sebebi, lomber radikülopati (%32,1) olarak bulundu. Bel ağrısı yaşam kalitesini oldukça düşüren bir şikayettir. Buna bağlı olarak bel ağrısı çeken hastalar, ağrıları için doktora daha çabuk başvuruyor olabilirler. İkinci sırada %21,7 oranında görülen, postoperatif vakalar varken, daha sonra sırasıyla postherpetik nevralji (%18,8), diğerleri (SVO sonrası, travma sonrası, periferik arter hastalığı, vs.) (%9,2), servikal radikülopati (%8,8), DNP (%4,2), fibromiyalji (%2,9), fantom ağrısı (%2,5) gelmektedir.

Ağrılı diyabetik nöropatisi olan hastalarda günlük 600mg pregabalin tedavisinin hem ağrıyı azaltmada etkili olduğu, hem de iyi tolere edildiği ifade edilmektedir (91). Roy Freeman ve arkadaşlarının (92), diyabetik nöropatileri değerlendirdikleri 7 randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmadan elde edilen verilere göre, 600 mg/gün doz ile ağrı sağaltımı 4 günde sağlanırken, 300mg/gün ile 5 günde, 150mg/günlük dozla 13 günde, plasebo grubunda ise 60 günde sağlanabildiği ifade edilmiştir.

Bu çalışmada, Grup I'de diyabetik nöropatili hastaya rastlanmaz iken, diğer gruplarda görülmesi, daha çok orta ve yüksek doz pregabalinle tedavi oldukları sonucunu doğrulamaktadır. Diyabetik nöropati grubunun, Grup I'de, diğer gruplara göre, anlamlı olarak düşük olması, literatürle uyumludur.

Ağrı tedavisinde verilen tedavi ile hastaların ağrılarında gözlemlenen %50'lik bir azalmanın klinik açıdan anlamlı bir düzelmeye karşılık geldiği bilinmektedir (93). Freynhagen ve arkadaşları (94), ağrı puanında % 50'lik azalmayı, esnek doz pregabalin grubunda % 48 ve sabit doz pregabalin grubunda % 52,3 olarak bulmuşlardır. Tölle ve arkadaşları (95), plasebo grubunun % 30'u ve pregabalin grubunun %46'sında % 50 ve üzerinde azalma tespit etmişler. Lesser ve arkadaşları (96) ise bu oranı % 48 bulmuşlardır. PHN'li ve DPN'li 217 hastada pregabalin ile başlangıç ve çalışma sonu ağrı skalaları arasında % 40 azalma tespit edilmiştir (97). Ağrı tedavisi etkinliği çoğu zaman ağrı nedenine göre değişmektedir. Nöropatik ağrısı olan 137 spinal kord yaralanmalı hastada pregabalinin etkinliği 12 hafta boyunca takip edilmiş, tedavi sonunda pregabalin ağrı şiddetini başlangıca göre %29,3 oranında azalttığı, plasebonun ise %6,8 etkili olduğu bildirilmiştir (71). Spinal kord yaralanması, talamik infarkt, beyin sapı infarktı gibi sebeplere bağlı santral ağrı tarifleyen 40 hasta ile yapılan bir çalışmada pregabalin grubunda VAS ağrı şiddet ortalamasının başlangıçta $7,6 \pm 0,8$, tedavi sonunda ise $5,1 \pm 2,9$ olduğu, pregabalinin ortalama olarak ağrıyı % 25 oranında azalttığı saptanmıştır (72). Tedavi etkinliğinin kullanılan doza göre değiştiği DNP' li hastalarda 300mg/gün pregabalin alan hastaların %29,1' nde, 600 mg/gün pregabalin alan hastaların %35,6' sını

da, ortalama ağrı skorlarında %50' den fazla değişim olduğu ifade edilmektedir (98). Yine PHN'li hastalarda yapılan bir çalışmada, 150mg/gün pregabalin alanlarda %26,4, 300mg/gün alanlarda %26,5, 600mg/gün alanlarda %37,5'inde, ortalama ağrı skorlarında %50' den fazla azalma olduğu belirtilmiştir (64). Posttravmatik periferik nöropatik ağrısı olan hastalarda yapılan çalışmada, %30'dan fazla ağrı sağaltımı olduğunu ifade eden hastalar pregabalin grubunda %39,7 iken, plasebo grubunda %25,4'tür (99). Moon ve arkadaşlarının (100), yaptığı çalışmada, %50' den fazla ağrı sağaltımı sonuçlarına bakılırsa, pregabalinle tedavi olan grupta %26,1 iken, plasebo grubunda %14,3'tür.

Bu çalışmada, pregabalin tedavisi öncesi VAS değerlerinin ortalaması $8,18 \pm 1,8$ iken, tedavi sonrası $2,98 \pm 1,98$ olarak bulundu. Ağrı skorlarındaki %50'den fazla olan bu düşme, bizim hastalarımıza ilave analjezik olarak daha fazla oranda parasetamol ve tramadol kombinasyonunu vermemizden dolayı olabilir.

Farklı çalışmalarda nöropatik ağrıları nedeni ile pregabalinle tedavi edilen olguların tedavi memnuniyet skorlarının, pregabalin dışı tedavi alan olgulara göre daha iyi olduğu belirtilmektedir (87,99). Mallison ve arkadaşları (101), gözlemsel çalışmasında, olguların %50.5'i pregabalinle tedaviyi çok tatmin edici; %44.7'si tatmin edici; %3.4'ü orta düzeyde tatmin edici bulmuştur.

Bu çalışmada, pregabalinin etkinlik düzeyi, likert skalasına göre sorgulanmış ve ortalama sonuç, tüm gruplarda orta derecede ama iyiye yakın etkili olarak çıkmıştır. Çalışmamızda etik kaygısı ile plasebo grubu olmadığından ve nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan plasebo veya diğer ilaçlar ile kıyaslama yapılamadığı için memnuniyet skorları plasebo veya diğer ilaçlarla kıyaslanmamış, düşük, orta ve yüksek doz grupları kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

Kronik ağrılı hastalarla günlük hayatta üzüntü ve endişe duyma, hareketliliğin kısıtlanması, iş performansının azalması, uyku düzeninin ve konsantrasyon yeteneğinin bozulması sık karşılaşılan durumlardandır (81). Nöropatik ağrı genellikle şiddetlidir. Sıklıkla uyku bozukluğu, anksiyete ve depresyon (ağrı triadı) gibi komorbiditelerle birlikte görülür. Hastalık ve sakatlıkta artış ve hastaların yaşam kalitelerinde önemli ölçüde düşüş ile ilişkili olabilir (97).

Amerika'da kronik ağrılı hastalarda uyku kalitesinin araştırıldığı bir çalışmada; 5750 hastanın %71,1'inde uykuya dalmada, %78,3'ünde ise uykuyu sürdürmede zorluk çektikleri, 7 puanlı Likert Skala'sı kullanarak değerlendirdikleri (0=hiç uyuyamıyorum, 6=en iyi uyku kalitesi) uyku kalitesi ise ortalama $2,0 \pm 1,3$ olarak bulunmuştur (102).

Pregabalin ile tedaviye alınan değişik nöropatik ağrılı hastalarda pregabalinin uyku bozuklukları ve uykudaki sıkıntıları azalttığı bilinmektedir (64,91,98).

Diyabetik nöropatide ağrının yaşam kalitesi üzerine etkisi belirgindir. Özellikle uyku ve yaşamdan zevk alma etkilenir (103). Benow ve arkadaşlarının (104), diyabetik ağrı ile yaşam kalitesi ilişkisine baktıkları bir çalışmada, tip 1 ve tip 2 diyabetik 79 hasta ve 37 diyabetik olmayan hasta Nottingham Sağlık Profili'yle değerlendirilmiştir. Ağrılı diyabetik hastalarda skorların ağrısız olanlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiş ve ağrılı diyabetik nöropatinin yaşam kalitesi üzerine önemli etkisi olduğu gösterilmiştir.

Pregabalin DPN ve PHN' de ağrı ile ilişkili uyku bozukluğunda anlamlı düzelme sağladığı gibi, depresyon ve anksiyete gibi komorbid semptomlarda da düzelme sağlamıştır. 2005 yılında yayınlanan nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların randomize klinik çalışmalarının metanalizinde; hem ağrı azalması hem de yaşam kalitesi ölçümlerini içeren bir etkinlik kriter olarak alındığında, pregabalin ve gabapentin birinci seçenek ilaç olarak önerilmektedir (105).

Çalışmalarda olguların anksiyete ve depresyon durumları genellikle HADS ile takip edilmiştir. Bu ölçek ile Siddall çalışmasında depresyon skorlarında belirgin fark saptamaz iken, anksiyete skorlarında pregabalin tedavisi ile anlamlı düzelme olduğunu saptamıştır. Aynı çalışmada MOS uyku skalasında pregabalin grubunda plaseboya oranla anlamlı düzelme gösterilmiştir. Bu düzelme özellikle alt gruplardan uyku miktarı ve uyku kalitesinde gözlenmiştir (71)

DPN' li hastalarda, günlük 150mg, 300mg, 600mg' lık dozlarda kullanılan pregabalinin, plaseboya göre ortalama uykunun etkilenme skorunu anlamlı derecede azalttığı ve doz korelasyonu olduğu gösterilmiştir (92).

Lampl ve arkadaşlarının (87), kronik nöropatik ağrılı hastalarda yaptıkları çalışmada, uyku kalitesindeki gelişim pregabalin alan grupta %77 iken, pregabalin dışı tedavi alan grupta %67 idi. Depresyon gibi psikiyatrik semptomlardaki gelişim pregabalin grubunda %57 iken, pregabalin dışı tedavi alanlarda %29 idi.

Moon ve arkadaşlarının (100), 2010'da yaptıkları çalışmaya göre, periferik nöropatik ağrısı olan ve pregabalin tedavisi alan grupta, MOS uyku skalasının alt gruplarından uykuda sıkıntı, uykunun niteliği ve HADS anksiyete skorlarında, tedavinin başı ile sonu arasındaki farklılık, plasebo grubuna göre daha anlamlıdır. Plasebo grubunda sersemleme daha fazla iken, horlama, başağrısı-nefes darlığı ile uyanma, uykunun yeterliliği, ortalama uyku miktarı, HADS depresyon skorlarında, gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, Mos uyku skalasının her bir alt maddesinin ortalama yüzde değerlerine bakıldığında (gün içindeki toplam uyku miktarı hariç), gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 6). Uykuda sıkıntı ortalaması $14,29 \pm 1,86$, uykunun yeterliliği ortalaması $75,9 \pm 19,7$, gündüz sersemleme ortalaması $10,7 \pm 9,9$, horlama ortalaması $5,1 \pm 7,3$, başağrısı-nefes darlığı ile uyanma ortalaması $2,6 \pm 6,08$ 'dir. Bu düşük yüzdelere bakılınca, pregabalin tedavisi sonrası hastaların genel manada uyku problemlerini çözmüş oldukları kanaatine varabiliriz. Gün içindeki toplam uyku miktarı ortalaması $7,36 \pm 1,73$ 'tür. Gruplar arasında ise Grup III'te bu oran ($7,75 \pm 1,78$), grup I ve grup II'ye göre, anlamlı olarak yüksek idi. Yani kullanılan pregabalin dozu arttıkça ortalama uyku miktarı da artmıştır.

Ülkemizde bel ve boyun ağrılı hastalarda anksiyete, depresyon ve yaşam kalitesi ile ilgili yapılan bir çalışmada, ortalama anksiyete ve depresyon için HADS kullanılmıştır. Bel ağrılı hastalarda HADS depresyon skoru $7,6 \pm 4,2$, boyun ağrılı hastalarda $7,4 \pm 4,1$, kontrol grubunda $6,7 \pm 3,9$ bulunmuştur. HADS anksiyete skoru bel ağrılı hastalarda $9,1 \pm 4,4$, boyun ağrılı hastalarda $9,8 \pm 4,7$, kontrol grubunda $8,2 \pm 4$ olarak ifade edilmiştir (106).

Bu çalışmada ortalama HADS anksiyete skoru $7,45 \pm 3,4$ 'tür ve tüm gruplarda, pregabalin tedavisi sonrası hastaların anksiyete yönünden risk altında olmadığı kanaatine varılmıştır. Çalışma retrospektif bir araştırma olduğu için hastalarımızın başlangıç HADS anksiyete ve depresyon skorları sorgulanamamış sadece ilaç kullanımı sonrası skorları sorgulanmıştır. Hastalarımızın büyük popülasyonu bel ve boyun ağrılı hastalar olduğu için, Yazıcı ve arkadaşlarının (106) yaptığı çalışma ile karşılaştırıldığında, HADS anksiyete skorları, kullanılan pregabalin sonrası, ortalama 7 civarında olup; anksiyeteyi azalttığı yönünde vurgulanabilir. Rickels ve arkadaşları (107), ise pregabalinin, anksiyete tedavisinde en etkili ve tolere edilebilen dozunun en az 300mg/gün olduğunu belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, ortalama HADS depresyon skoru $7,66 \pm 3,49$ 'dur. Bu sonuç, kesme puanı olan 7'nin üzerindedir ve hastaların pregabalin tedavisi sonrası depresyon açısından az da olsa risk altında oldukları kanaatine varılmış olup; Yazıcı ve arkadaşlarının (106) çalışması ile karşılaştırıldığında pregabalin tedavisinin depresyon üzerine olumlu yönde değişim olmadığı söylenebilir. Bulgularımız Moon ve arkadaşlarının (100) yaptığı çalışma ile uyumludur.

HADS A ve HADS D skorları açısından çalışmamızda gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Nöropatik ağrılı hastalarda semptom süreleri değişken olup % 19.2'si 5 yıldan uzun süredir, %40'ı 1-5 yıl arası, %24'ü 4-12 ay arasında,%17 'si en az 3 aydır ağrısı olduğu belirtilmiştir (87). Ağrı sebebine göre de semptom süreleri değişmektedir, PHN' li hastalarda ortalama semptom süresinin 40.7 ay olduğu ifade edilirken (64), Saldana ve arkadaşlarının (80), servikal ya da lomber radikulopatili hastalarda yaptığı çalışmada, ortalama olarak semptom süresinin 24 ay olduğu belirtilmiştir.

Bu çalışmadan çıkan sonuçlara göre, hastaların % 47.5'u 18 ay ve üstü ağrı çekerken, %38.8'i 0-6 ay arası ağrı çekmektedir. Grup I'de 0-6 ay arası ağrısı olanlar daha fazla iken 41(%45.6), Grup II'de 47(%52.2) ve Grup III'te 30(%50) olgu ile 18 ay ve üstü ağrı çekenler daha fazladır. Yani semptom süresi uzadıkça, kullanım dozu da artmaktadır.

Bu çalışmada, ilacı kullanma süreleri açısından değerlendirildiğinde, 0-3 ay arası ilaç kullanımı, Grup III'te 10(%16.7) olgu ile daha az çıkmıştır. 12-18 ay arası kullanım ve 18-24 ay arası kullanım, Grup III'te, diğer gruplara göre daha fazladır, yani kullanım süresi, dozla beraber artmaktadır.

Pregabalinin yan etki sıklığı düşük, diğer ilaçlarla etkileşimi az, iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Çalışmalarda somnolans, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı, ataksi ve kilo artışı gibi yan etkiler bildirilmiştir (108). Çeşitli nöropatik ağrısı olan hastalarda 9 pregabalin çalışmasının değerlendirildiği bir araştırmada pregabalin tedavisi alan 2512 hastanın sonuçları yayınlanmıştır (109). Bu araştırmaya göre yan etki nedeniyle ilacı bırakma oranı %14, uykuya eğilim %20 ve başdönmesi %29, etkisizlik nedeniyle ilacı bırakma oranı %6 bulunmuştur. Vranken ve arkadaşlarının (72), çalışmasında somnolans (%45), sersemlik (%40), konfüzyon (%35), kognitif fonksiyonlarda bozulma (%30), bulantı (%20) en sık gözlenen yan etkilerdir ve sıklıkları plasebo ile benzer bulunmuştur. Siddall ve arkadaşlarının (71), çalışmasında da benzer şekilde somnolans (%41) en sık gözlenen yan etki olmuş, bunu sersemlik (%24.3), ödem (%20), yorgunluk (%15.7) ve ağız kuruluğu (%15.7) izlemiştir. DPN'li hastalarda, pregabalinin iyi tolere edildiği, en sık yan etkilerin sersemlik (%26), baş dönmesi (%24), periferik ödem(%13) ve kilo artışı (%11) olduğu ifade edilmiştir (98) PHN'li hastalarda, pregabalin tedavisi alanların %13.5'nin yan etkilerden dolayı tedaviyi bıraktıkları, en sık yan etkilerin baş dönmesi (%5.8), sersemlik (%2.9), dengesizlik (%2.5) olduğu belirtilmiştir (64). Kronik nöropatik ağrılı hastalarda, en sık yan etkilerin baş dönmesi, sersemleme ve uyku hali olduğu belirtilen bir çalışmada, tüm dozlarda pregabalinin iyi tolere edildiği, yan etkilerden dolayı ilacı bırakmanın pregabalin grubunda %3.2 iken, pregabalin dışı ilaç kullanan grupta %6.9 olduğu ifade edilmiştir (87). DPN'li hastalarda, pregabalinin genel olarak iyi tolere edildiğini belirten

bir çalışmada, yan etkilerin pregabalin ve plasebo grubunda sırasıyla, periferik ödem (%37, %32), baş dönmesi (%33, %6), kilo artışı (%15,%1), uyku hali (%13,%6) oranında görüldüğü, yan etkilerin çoğunun hafif ve orta şiddette olup, yan etkilerden dolayı ilacı bırakma oranlarının iki grupta da benzer olduğu ifade edilmiştir (91). Freeman ve arkadaşlarının (92), DPN' li hastalarda yaptıkları metaanalizde, yan etkiler hafif ya da orta şiddette olup, yan etkilerden dolayı ilacı bırakma oranı en çok 600mg/gün doz alanlarda görülmektedir. Yan etkiler doz bağımlı olarak artmaktadır.

Anksiyete bozukluğunun tedavisinde pregabalinin günlük 300mg, 450mg, 600mg'lık dozlarda kullanımının iyi tolere edildiği, yan etkilerden dolayı ilacı bırakmanın, 300 mg'lık grupta %3(n=3), 450 mg'lık grupta %8(n=7), 600mg'lık grupta %15(n=13) olduğunu, yani doz arttıkça ilacı bırakma oranının da arttığı, en sık yan etkilerin, sersemleme, baş dönmesi ve ağız kuruluğu olduğu ve bunların orta ya da hafif şiddette olduğu belirtilmektedir (107). Bir başka çalışmada, pregabalin grubunda hafif ya da orta derecede sersemlik ve baş dönmesi en sık görülen yan etkiler iken, yan etkilerden dolayı ilacı bırakma oranı pregabalin grubunda %19.7, plasebo grubunda %7.1 olarak belirtilmiştir (99). Moon ve arkadaşlarının (100), çalışmasında pregabalin grubunda görülen yan etkiler, baş dönmesi (%21), sersemlik (%13.6), yüzde ödem (%6.2), periferik ödem (%6.2) ve kilo artışı (%5.6) dır.

Bu çalışmada, en sık görülen yan etkiler, sersemlik 33 (%13.8), baş dönmesi 25 (%10.4) ve uyku hali 22 (%9.2) dir. Daha sonra diğerleri başlığı altındaki grup (%8.3), ağız kuruluğu (%6.3), kilo artışı (%5), periferik ödem (%2.5) ve halsizlik (%0.4) gelmektedir.

Diğerleri başlığı altında toplanan grubun (kaşıntı, kabızlık, midede rahatsızlık, idrar kaçırma, bulantı, başağrısı, impotens, sıcak basması, cilt altı kanama) Grup I'de daha fazla görülmesi tamamen tesadüfidir.

Bu çalışmada, yan etkilerden dolayı ilacı bırakma oranı 18(%7.5) dir. Bu hastaların çoğu düşük doz (Grup I) pregabalin kullanan gruptandır (%14.4).Yan etkilerden dolayı ilacı bırakma oranımız literatürle uyumludur. Fakat diğer çalışmalarda pregabalin kullanım dozu arttıkça ilacı bırakma oranı artmakta iken, bu çalışmada düşük doz grubunda ilacı bırakma oranı daha fazladır. Bu çalışmada doz arttıkça hastaların yan etkilere adaptasyonunun ve tolere edebilme yetilerinin arttığı ve yüksek dozlarda daha az ilaç bırakma oranı olduğu kanaatine varılmıştır.

Pregabalinle ilgili yakın tarihli çalışmalardan elde edilen bulgular, EFNS önerileri (47) ve Amerikan Nöroloji Akademisi'nin tavsiyeleri (110) nöropatik ağrının halen genellikle etkisi zayıf olan farmakolojik tedavisinde gabapentin ve pregabalinin değerli bir ilk

seçenek tedavi olabileceği görüşünü desteklemektedir. Örneğin; nöropatik ağrının tedavisinde TAD'lar kullanılmaktadır. Ancak bunlar uzun süreli doz titrasyonu gerektirmektedir. Güvenlik kaygıları ve istenmeyen etkiler nedeniyle özellikle yaşlılarda kullanımları sınırlı olabilir. Nöropatik ağrı tedavisinde etkinlikleri gösterilmiş olan opioidlerin kullanımı sıklıkla düşük yanıt oranları nedeniyle sınırlıdır ve önemli istenmeyen etkiler açısından risk taşır. Karbamazepin ve lamotrijin gibi antiepileptik ilaçlar nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmıştır. Ancak kullanımlarını destekleyecek randomize klinik çalışma verisi çok azdır. Tüm hastalarda etkili değildir. Ve önemli istenmeyen etkiler ve düşük tolerabilite düzeyi gibi sınırlılıkları vardır (111).

Van Seventer ve arkadaşlarının (64), PHN' li hastalarda yaptığı çalışmada, hastaların %53' nün ağrısı için ek ilaçlar aldığını, bunlar içinde en sık parasetamol (%23), sonra amitriptirilin (%12) ve tramadol (%6) geldiğini ifade etmişlerdir. Saldana ve arkadaşları (80), servikal ya da lomber radikulopati hastalarda yaptığı çalışmada, pregabaline beraber başka tedaviler de alan grupta, kullanılan ek ilaçlara bakıldığında, en sık parasetamol (%42), sonra sırasıyla ibuprofen (%21), tramadol (%20), diklofenak (%13), metamizol (%11), fentanil (%3) geldiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda da, pregabalin tedavisi yanında ek ilaçlar kullanılmıştır. En çok kullanılan zayıf opioidlerdir. 86 (%35.8) olguda zayıf opioid olarak sıklıkla parasetamol+tramadol preparatı tercih edilmiştir. Daha sonra NSAİ' ler 31 (%12.9) olguda, parasetamol 22 (%9.2) olguda ve diğer ilaçlar (B vit. kompleksi, miyorelaksan, vb) 22 (%9.2) olguda kullanılmıştır. Pregabaline ek olarak, kliniğimizde daha çok parasetamol+tramadol tercihinin sebebi, tramadolun nöropatik ağrıda etkinliğinin gösterilmiş olması (112) ve additif etki ile nöropatik ağrı tedavisinde daha başarılı olunacağı düşüncesidir.

6. SONUÇ

Pregabalin tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine kullanımı sonrasında, önemli derecede ağrı sağaltımı sağlamanın yanı sıra, hastaların uyku, duyu durum bozuklukları ve anksiyetesinde de olumlu etki sağlamıştır.

Sonuç olarak pregabalinin malign olmayan kronik nöropatik ağrı tedavisinde, etkin, güvenilir ve tolere edilebilen, minimal yan etkiler ile iyi bir tedavi seçeneği olduğu kanaatine varılmıştır.

7. ÖZET

Geçmiste sadece çeşitli hastalıkların bir bulgusu olarak kabul edilen ağrı, aslında kendisi tek başına bir hastalık, hatta bir sendrom olarak görülmeye başlanmıştır.

Nöropatik ağrılı hastalarda, periferik ve merkezi etki gösteren geleneksel analjeziklere ve geleneksel antikonvülzan ve antidepresan tedavilerine karşı direnç yüksek oranda görülür. Bu nedenle geleneksel tedavi seçeneklerinden daha etkili ve daha iyi tolere edilen ilaçlar bulunması gerekmektedir. Pregabalinle ilgili deneyimler, bu gereksinimi karşılayacağını göstermektedir.

Retrospektif olarak planlanan çalışmamızda, Ocak 2006-Mart 2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Ağrı (Algoloji) Bilim Dalı tarafından takip edilen, nöropatik ağrıları nedeniyle pregabalin kullanan non-malign hastalar değerlendirilmeye alındı.

Olguların demografik verileri, primer tanıları, semptom süreleri, pregabalin kullanım süreleri ve dozları, yan etkileri, ağrı kontrolü için pregabalin dışında kullandıkları diğer analjezikler (nonopioid ve/veya opioid) pregabalin kullanmadan önceki ve kullandıktan sonraki VAS değerleri, pregabalin tedavisi sonrası Likert skalası, HADS, MOS uyku skalası değerleri kaydedildi.

Hasta dosyaları, kliniğimizde sıklıkla uygulanan titre edilerek artırılan doz yöntemine göre 3 gruba ayrıldı: 0-150 mg/gün pregabalin kullanmış hastalar Grup I, 150-300 mg/gün pregabalin kullanmış hastalar Grup II, 300mg gün/ve üzeri kullanmış hastalar Grup III olarak değerlendirildi.

Gruplar arasında yaş ortalaması açısından bir fark yoktu, ortalama $56,64 \pm 14,66$ idi. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, kadınlar çoğunlukta idi. En sık nöropatik ağrı nedeni, lomber radikülopati iken, daha sonra postoperatif vakalar, postherpetik nevraljiler, diğerleri (SVO sonrası, travma sonrası, periferik arter hastalığı, vs.), servikal radikülopatiler, DNP, fibromiyalji ve fantom ağrısı gelmektedir. Grup I ve II'de lomber radikülopati çoğunlukta iken, Grup III'te postoperatif vakalar çoğunlukta idi. Ortalama VAS değerleri, ilaç tedavisinden önce $8,18 \pm 1,81$ iken, sonrasında $2,98 \pm 1,98$ idi. İlaç etkinliğini değerlendiren, Likert skalası ortalaması $3,90 \pm 1,04$ olarak bulundu. Hastalar ilacı iyiye yakın derecede etkili buldular. Hastalar, ilaç tedavisinden sonra, anksiyete yönünden risk altında değildiler, depresyon yönünden ise az da olsa risk altındaydılar. İlaç tedavisi sonrası hastalarda uyku bozuklukları olumlu yönde tedavi olurken, iyi yönde ilerlerken, gruplar arasında sadece günlük uyku miktarı yönünden bir fark vardır. Grup III'te toplam uyku miktarı daha fazla bulundu.

En sık görülen yan etkiler, sersemlik, başdönmesi, uyku hali olarak değerlendirilirken, yan etki şiddeti hafif veya orta şiddette idi. Yan etkilerden dolayı ilacı bırakma, Grup I'de daha fazla idi.

Sonuç olarak pregabalinin malign olmayan kronik nöropatik ağrı tedavisinde, etkin, güvenilir ve tolere edilebilen, minimal yan etkiler ile iyi bir tedavi seçeneği olduğu kanaatine varılmıştır.

8. SUMMARY

The pain which is previously accepted only as a symptom of various diseases, is in fact a disease separately by itself, even started to be seen as a syndrome in recent years.

Patients with neuropathic pain, show resistance to peripheral and central acting analgesics and conventional anticonvulsant and antidepressant treatments, at higher rate. For this reason, there should be more effective and better tolerated drugs than the traditional treatment options. The experiences related to pregabalin show that will meet this requirement. In the study that planned retrospectively, pregabalin for neuropathic pain were evaluated using the non-malignant patients is followed by the Algology Department, between January 2006 and March 2011 at the Selçuk University Meram Faculty of Medicine.

Demographic data of facts, primary diagnosis, symptom duration, doses and usage time of pregabalin, adverse effects, analgesics that are used with pregabalin for the control of pain (nonopioid and/or opioids), VAS values of after and before usage of pregabalin, Likert Scale, HADS and MOS sleep scale values, after treatment with pregabalin, were recorded.

Patient files were divided into 3 groups according to the method in which increased doses were titrated is often applied in our clinic: patients who used pregabalin 0-150 mg / day are evaluated as group I, 150-300 mg / day as group II and 300mg day / and above as group III.

There was no difference between groups in terms of average age, average age was 56.64 ± 14.66 . When we looked at the sex distribution, the majority were the women. While the most common cause of neuropathic pain was lumbar radiculopathy, later come postoperative cases, post-herpetic neuralgias, others (post CVA, post trauma, peripheral artery disease, etc.), Cervical radiculopathy, DNP, fibromyalgia and phantom pain. While majority of the cases in group I and II were lumbar radiculopathy, in group III the postoperative cases were the majority. Mean VAS values before drug therapy was 8.18 ± 1.81 , and 2.98 ± 1.98 , after the therapy. The average Likert scale was found to be 3.90 ± 1.04 . The patients found the drug effective better close to the desired degree. They were not under the risk of anxiety after the medication, but were under risk of depression even if it was at a low degree. While the patients with sleep disorders were treated positively, there was a difference between the groups only in the amount of daily sleep. The total amount of sleeping time was higher in Group III.

The most common side effects were somnolence, dizziness, lethargy. The severity of side effects were mild or moderate in intensity. The discontinuation of drugs due to side effects was higher in group I.

As a result, pregabalin was assessed as efficient, reliable and tolerable way of treatment with minimal side effects in non-malign chronic neuropathic pain treatment.

9. KAYNAKLAR

1. Woolf CJ, Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: Implications for diagnosis and therapy. *Life Sciences* 2004; 74: 2605-10.
2. Namaka M., Gramlich C.R., Ruhlen D., Melanson M., Sutton I., Major J. A treatment algorithm for neuropathic pain. *Clin. Ther.* 2004; 26: 951-979.
3. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. 2nd ed. IASP Press Seattle: 1994, S:394.
4. Raj PP. Ağrı: Ağrı Taksonomisi. Erdine S (ed). Alemdar Ofset Nobel Tıp, İstanbul, 2000; S:12-19.
5. Verhaak PFM, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: A review of the literature. *Pain* 1998; 77: 231-9.
6. Warren KA, Rothenberg R: The Nature of Pain: Pathophysiology. *JCR: J Clin Rheumatol* 2005; 11(2): 11-15.
7. Galluzzi KE. Management of Neuropathic Pain. *J Am Osteopath Assoc* 2005; 105: 12-19.
8. Harden RN. Chronic Neuropathic Pain Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Neurologist* 2005; 11: 111-122.
9. Woolf CJ, Mannion RJ: Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 2005; 353: 1959-1964.
10. Melzack R, Wall PD (ed). (Çeviri ed. Erdine S) A Clinical Companion to Wall and Melzack's *Textbook of Pain (Ağrı Tedavisi El Kitabı)*. (Güneş Kitabevi) 2006; 13-27.
11. Bonica JJ. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain: The management of pain. Second edition. Bonica JJ (ed), Lea & Febiger, Philadelphia, 1990, p 28-94.
12. Moskowitz A, Goodman RR. Autoradiographic distribution of MU1 and MU, and Delta Opioid binding in the central nervous system of C- 57 BL/6 BY and CYBK (Opioid receptor deficient) mice brain, *Res* 1985; 360: 108-29.
13. Collins VJ (ed.) Mechanisms of pain and control. In: Principles of anesthesiology general and regional anesthesia. Lea and Febiger, Philadelphia 1993; 1317-49.
14. Erdine S. Postoperatif analjezi. Ağrı sendromları ve tedavisi. İstanbul 2003: 33-43.
15. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM. Acute pain mechanisms and management. *Mosby year book*, Boston 1992: 8-28.
16. Erdine S. Ağrının Nörofizyolojisi. Sinir blokları. Emre Matbaacılık, İstanbul 1993: 25-48.
17. Akerman B, Arweström E. Post C: Local anesthetics potentiate spinal morphine antinociception. *Anesthesia Analgesia*: 1988; 67: 943-948.
18. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesthesia Analgesia* 1993; 77: 1048-56.
19. Nagy I, Rice ASC. Applied physiology of inflammatory pain. *Clinical Pain Management Acute Pain*, DJ Rowbotham, PE Macintyre. Arnold, London, 2003; 17-47.
20. Woolf CJ, Cheong MS. Preemptive analgesia treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia Analgesia* 1993; 77: 362-63.
21. Kantor TG: Physiology and treatment of pain and inflammation, *American Journal of Medicine* 1980; 80: 3-9.
22. Kayhan Z. Ağrı, Klinik Anestezi (2. Baskı) İstanbul 1997.

23. Paige D, Cioffi AM, et al: Pain assesment and measurement. In: Acute pain mechanisms and management. Sinatra RS, Hord AH, Ginsberg B, Preble LM (ed.). Mosby Year Book, Boston 1992: 70- 77.
24. Önal A. Algoloji. Ağrılı hastanın ve ağrı tedavisinin değerlendirilmesi. Yücel A; (ed) Nobel Matbaa, İstanbul, 2004; 21- 29.
25. Türkoğlu M. Ağrının tanımlanması ve ölçülmesi. Ağrı tedavisi. Yeğül İ, (ed.) Yapım matbaa, İzmir 1993; 19- 27.
26. Katz J, Melzack R, et al: Measurement of pain. Surg Clin North Am 1999; 79: 231- 252.
27. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain: International Association for the Study of Pain. IASP pain terminology. In: (2nd edition). IASP Press, Seattle 1994;209-14.
28. Trede RD, Jensen TS, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008; 70(18):1630-5.
29. Davis MP. What is new in neuropathic pain? Support Care Cancer 2007;15:363-372.
30. Tan E. Nöropatik ağrı ve tedavisi. Türk Nöroloji Dergisi 2004;(10)5:390-400.
31. Blumberg H, Hanig W. Discharge patterns of afferent fibers from a neuroma. Pain 1984;20:335-53.
32. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. Acta Neurol Scand 2000;101:359-71.
33. Myers RR. 1994 ASRA Lecture. The pathogenesis of neuropathic pain. Regional Anesthesia 1995;20:173-84.
34. Siddall PJ, Cousins MJ. Spine update: Spinal pain mechanisms. Spine 1997; 22: 98-104.
35. Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA. Wind-up of spinal cord neurons and pain sensation: much ado about something? Progress in Neurobiology 2000; 61: 169-203.
36. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall E. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. Nature 1992;355:75-8.
37. Scadding J. Neuropathic pain. ACNR 2003;3(2):8-14.
38. Erdine S: Ağrı (Nobel Tıp, İstanbul). 2000. S:372-378.
39. Schafers M. Clinical charactersites of neuropathic pain In: Pain in Peripheral Nerve Diseases. Sommer C (ed).Basel, Karger 2001; 13,32-36.
40. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. Diabetes Res Clin Prac 2000; 47:123-8.
41. Cecil R, Bennett C, Goldman L editores. Cecil Textbook of Medicine, 21 st. ed. W.B.Saunders Company,2000; S: 919.
42. Kost RG, Straus SE: Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. N Engl J Med 1996;335:32-42.
43. Cecil R, Bennett C, Goldman L editores. Cecil Textbook of Medicine,21st. ed.,Philadelphia:WB.Saunders,2000; S;817-23.
44. Erbas T, Ertaş M, Yücel A, Keskinaslan A, Senocak M, TURNEP Study Group.Assessment of Severity of Neuropathy by Electromyography among Diabetic Neuropathy Patient Population Attending to the Turkish University Hospital Outpatient Clinics. Poster presented at World Congress of Neurology 2005.
45. Noble J, Textbook of Primary Care Medicine. 3rd. ed. St.Lous: Mosby Inc.,2001.
46. American Diabetes Association Position Statement. Standarts of Medical Care in Diabetes-2008.Diabetes Care 2008;31(Suppl.1):12-54.

47. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al: Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006; 13:1153-69.
48. Wolfe F, Smyte HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172.
49. 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;12:13-21.
50. İrdesel J. Nöropatik ağrı tedavisi. *International Journal of Medical Sciences* 2005; 1:41-52.
51. Chong MS, Brandner B. Neuropathic agents and pain. New strategies. *Biomed Pharmacoter* 2006;60:318-322.
52. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al: Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-6.
53. Baron R. Neuropathic pain the long path from mechanisms to mechanism-based treatment. *International Journal of Pain Medicine and Palliative Care* 2001;1:2-14.
54. Ahmad M, Goucke CR. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging* 2002;19:929-45.
55. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepin in trigeminal neuralgia. *JNNP* 1966;29:265-267.
56. Ferrell BR. Patient education and nondrug interventions. In: Ferrell BR, Ferrell BA.(Eds). *Pain In The Elderly*. IASP Press, Seattle, 1996:35-44.
57. Nandi D, Smith H, Owen S et al: Peri-ventricular grey stimulation versus motor cortex stimulation for post stroke neuropathic pain. *J Clin Neuroscience* 2002;9(5):557-61.
58. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. *Euro Neuropsychopharmacol* 2006;16(suppl 2): S128-33.
59. Ceyhan M. Yeni Bir Antikonvülsan Pregabalin: Preklinik Veriler, Türk Nöroloji Dergisi. Yıl:2008 Cilt:14 Sayı:3 161-71.
60. Guay DRP. Pregabalin in Neuropathic Pain: A More "Pharmaceutically Elegant" Gabapentin? *Am Geriatr Pharmacother* 2005;3:274-87.
61. Eisenberg E, River Y, Shiffirin A, Norberto K. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *Drugs* 2007;67:1265-1289.
62. Lyrica ürün prospektüsü. New York: Pfizer Inc; Ağustos 2005.
63. Araç N, Nöropatik Ağrıda Tedavisinde antiepileptik ilaçların Yeri. *Nöropatik Ağrı*. İç: Tan E, (editörler). Nobel Tıp Kitabevleri 2009:311-328.
64. Van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, et al. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin*. 2006 Feb;22(2):375-84.
65. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, et al. 1008-045 study group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomized, placebo controlled trial. *Pain* 2004;109:26-35.
66. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-1283.

67. Richter RW, Portenoy R, Shama U, et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo controlled trial. *J Pain* 2005;6:253-260.
68. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, et al. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-2110.
69. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic neuropathy: a double blind placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-638.
70. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12 week, randomized, double blind, multicenter, placebo controlled trial of flexible and fixed dose regimens. *Pain* 2005;115:254-256.
71. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67:1792-1800.
72. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2008;136(1-2):150-157.
73. Miller MD, Ferris DG. Measurement of subjective phenomena in primary care research: the Visual Analogue Scale *Fam Pract Res J.* 1993 Mar;13(1):15-24.
74. Benlidayı İÇ, Başaran S, Sarpel T. Nöropatik Ağrı Tedavisinde Gabapentin Kullanımı ve Etkinliği *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2009;31(1):031-036.
75. Zigmond AS, Snaith RP (1983) The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 67(6):361-370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716..
76. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 1997;8:280-7.
77. Aydemir Ö, Köroğlu E, eds. *Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 2000;138-42.
78. Hays RD, Stewart AL (1992) Sleep measures. In: Stewart AL, Ware JE (eds) *Measuring functioning and well-being: The Medical Outcomes Study approach*. Duke University Press, Durham, NC, pp 235-259
79. Rejas J, Ribera MV, Ruiz M, Masramon X (2007) Psychometric properties of the MOS (Medical Outcomes Study) Sleep Scale in patients with neuropathic pain. *Eur J Pain* 11(3):329-340. doi:10.1016/j.ejpain.2006.05.002
80. Saldaña MS, Navarro A, Pérez C, Masramón X, Javier Rejas Patient-reported-outcomes in subjects with painful lumbar or cervical radiculopathy treated with pregabalin: evidence from medical practice in primary care settings *Rheumatol Int* 2010; 30:1005-1015.
81. Chung JWY, Wong TKS. Prevalence of Pain in a Community Population. *Pain Medicine* 2007; 8(3): 235-42.
82. Watkins EA, Wollan PC, Melton LJ, Yawn BP. A population in pain: report from the olmsted county health study. *Pain Medicine* 2008; 9(2): 166-74.
83. Magni G, Caldieron C, Rigatti-Luchini S, Merskey H. Chronic musculoskeletal pain and depressive symptoms in the general population. An analysis of the 1st National Health and Nutrition Examination Survey data. *Pain* 1990; 43(3): 299-307.
84. 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(3): 174-82.
85. Yu H, Tang F, Kuo BI, Yu S. Prevalence, interference, and risk factors for chronic pain among taiwanese community older people. *Pain Management Nursing* 2006; 7(1): 2-11.

86. Erdine S, Hamzaoglu O, Özkan Ö, Balta E, Domaç M. Türkiye’de eriskinlerin ağrı prevalansı. *Ağrı Dergisi* 2001; 13(2): 22–30.
87. Lampl C, Schweiger C, Haider B, Lechner A. Pregabalin as mono- or add-on therapy for patients with refractory chronic neuropathic pain: a post-marketing prescription-event monitoring study *J Neurol* DOI 10.1007/s00415-010-5504-9. March 2010.
88. Gore M, Tai KS, Zlateva G, Chandran AB, Leslie D. Clinical Characteristics, Pharmacotherapy, and Healthcare Resource Use among Patients with Diabetic Neuropathy Newly Prescribed Pregabalin or Gabapentin *Pain Practice* _ World Institute of Pain, 2011; 1530-7085.
89. Hayes C, Brownw S, Lantry G, Burstal R. Neuropathic pain in the acute pain service: a prospective survey. *Acute Pain* 2002;4(2):45-8.
90. Ceyhan D, Güleç MS. Postoperatif ağrı sadece nosiseptif ağrı mıdır? *AĞRI* 2010;22(2):47-52
91. Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L and Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial *BMC Neurology* 2008, 8:33
92. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B, Efficacy, Safety, and Tolerability of Pregabalin Treatment for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy *Diabetes Care* 2008; 31:1448–1454.
93. Forouzanfar T, Weber WE, Kemler M, van Kleef M. What is a meaningful pain reduction in patients with complex regional pain syndrome type 1? *Clin J Pain*. 2003; 19(5): 281-5.
94. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double –blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose regimens. *Pain* 2005; 115: 254-63.
95. Tölle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain*. 2008 Feb; 12(2): 203-13.
96. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 14; 63(11): 2104-10.
97. Baron R, Brunnmüller U, Brassler M, May M, Binder A. Efficacy and safety of pregabalin in patients with diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: Open-label, non-comparative, flexible-dose study. *Eur J Pain* 2008 Oct; 12(7): 850-8.
98. Satoh J, Yagihashi S, Baba M, Suzuki M, Arakawa A, Yoshiyama T, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet. Med.* 2011; 28: 109–116.
99. Van Seventera R, Bachb FW, Tothc CC, Serpellid M, Templee J, Murphyf TK, et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial *European Journal of Neurology* 2010.
100. Moon DE, Lee DI, Lee SC, Song SO, Yoon DM, Yoon MH, et al. Efficacy and Tolerability of Pregabalin Using a Flexible, Optimized Dose Schedule in Korean Patients With Peripheral Neuropathic Pain: A 10-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study *Clinical Therapeutics*/Volume 32, Number 14, 2010.
101. Mallison R, Tilke C, Brassler M, Pittrow D. Efficacy and tolerability of pregabalin in patients with neuropathic pain. Observational study under clinical practice conditions *MMW Fortschr Med.* 2007 Apr 5;149(14):46.
102. Green C, Lin X, Ndao S. Pain epidemiology. Sleep quality in Black and Caucasian Americans with chronic pain. *The Journal of Pain.* 2004; 5(3): 119.

103. Ziegler D. Polyneuropathy in the diabetic patient update on pathogenesis and management. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2170-5.
104. Benow SJ, Wallymahed ME, Mafarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *QJM* 1998;1:733-7.
105. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005; 118(3): 289-305.
106. Yazıcı K, Tot Ş, Biçer A, Yazıcı A, Buturak V, Bel ve Boyun Ağrısı Hastalarında Anksiyete, Depresyon ve Yaşam Kalitesi KLİNİK PSİKIYATRİ 2003;6:95-101
107. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbhoff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for Treatment of Generalized Anxiety Disorder A 4-Week, Multicenter, Double-blind, Placebo-Controlled Trial of Pregabalin and Alprazolam *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:1022-1030.
108. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-response study in patients with partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:20-7.
109. Straube S, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Enriched enrollment: definition and effects of enrichment and dose in trials of pregabalin and gabapentin in neuropathic pain. A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 ; 66(2): 266-75
110. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004; 63(6): 959-65)
111. Attal N. Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. *Clin J Pain*. 2000;16(3 Suppl): S118-30)
112. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR, Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3.

10. TEŞEKKÜR

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD' daki eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli öğretim üyelerim; Prof. Dr. Şeref OTELCİOĞLU, Prof. Dr. Selmin ÖKESLİ, Prof. Dr. Sema TUNCER UZUN, Prof. Dr. Alper YOSUNKAYA, Prof. Dr. Cemile ÖZTİN ÖĞÜN, Prof. Dr. Jale Bengi ÇELİK, Prof. Dr. Ateş DUMAN, Doç. Dr. Aybars TAVLAN, Doç. Dr. Atilla EROL, Yrd. Doç. Dr. Ahmet TOPAL, Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR, Yrd. Doç. Dr. Tuba Berra ERDEM SARITAŞ, Yrd. Doç. Dr. Hale BORAZAN, Yrd. Doç. Dr. Alper KILIÇASLAN ve Yrd. Doç. Dr. Funda GÖK'e; bu çalışmanın yürütülmesinde yol gösterici, yardımcı ve destekleyici tutumlarından dolayı tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Ruhiye REİSLİ'ye teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anestezi teknisyeni, reanimasyon ünitesi ve ağrı bilim dalı hemşire-personellerine, kütüphane uzmanı Yusuf KÜÇÜKDOĞRU'ya destek ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

İhtisasım süresince desteklerinden dolayı sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Betül OLCAY