



**T.C.**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**

**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**PREGABALİNİN KANSER OLMAYAN KRONİK AĞRI  
TEDAVİSİNDEKİ ETKİNLİĞİ VE YAN ETKİLERİ**

**DR. ZİYA HASANOV**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Doç. Dr. Ali Ferit Pekel**

**İSTANBUL – 2017**

## ÖNSÖZ

*Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalındaki eğitim sürem boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, yetişmemde emekleri olan Sayın Prof . Dr. Fatış Altındaş ve tüm öğretim üyelerine;*

*Tez çalışmamda beni yönlendiren ve her aşamasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç.Dr.Ali Ferit Pekel'e*

*Eğitimim boyunca yetişmemde her yönden katkıları ve emekleri olan, desteklerini her zaman hissettiğim uzmanlarıma;*

*Birlikte uyum içerisinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına;*

*Tez çalışması süresince yardımlarını esirgemeyen Ağrı Bilim Dalı çalışanlarına;*

*Bu günlere gelmemde en büyük destekçilerim olan annem, babama ve kardeşlerime;*

*Sevgili eşime;*

*En içten teşekkürlerimi, saygı ve sevgilerimi sunarım.*

*Dr.Ziya Hasanov*

*Mayıs 2017, İstanbul*

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1 Giriş.....	1
1.2 Amaç .....	2
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 AĞRININ TANIMI .....	3
2.2 AĞRININ SINIFLANMASI.....	3
2.3 AĞRININ OLUŞUMU (Nosisepsiyon).....	5
2.4 KRONİK AĞRI TEDAVİSİ .....	7
3. MATERYAL ve METOT.....	13
4. BULGULAR.....	17
5. TARTIŞMA .....	31
6. SONUÇ.....	38
7. ÖZET .....	39
8. SUMMARY .....	42
9. KAYNAKLAR .....	45

## KISALTMALAR

<b>TAD</b>	: Trisiklik Antidepresan
<b>NRS</b>	: Numerical Rating Scales
<b>SSRI</b>	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
<b>SNRI</b>	: Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri
<b>GABA</b>	: Gama-Aminobutirik-Asit
<b>DPN</b>	: Diyabetik Nöropati
<b>PHN</b>	: Post Herpetik Nevralji
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaç
<b>MAOI</b>	: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
<b>MOR</b>	: Mü Opiod Reseptör
<b>VRS</b>	: Verbal Rating Scales
<b>HIV</b>	: Human İmmunodeficiency Virus
<b>CYPD26</b>	: Sitokrom P450 D26

# TABLolar LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1: Retrospektif değerlendirmenin parametreleri.....	14
Tablo 2: Cinsiyet dağılımı .....	17
Tablo 3: Olguların medeni durumu .....	17
Tablo 4: Eğitim d¼zeyi .....	18
Tablo 5: Yaş ortalamalarının gruplar arası dağılımı.....	18
Tablo 6: Ağrı Şekli .....	19
Tablo 7: Ağrı süreleri.....	19
Tablo 8: Tanılar .....	21
Tablo 9: Hastaların pregabalin kullanımı öncesi ve sonrası NRS değerleri dağılımı.....	22
Tablo 10: Eşlik eden hastalıklar.....	24
Tablo 11: Hastaların pregabaline ek olarak kullandığı ilaçların dağılımı. ....	25
Tablo 12: Pregabalin kullanımına bağlı gelişen yan etkilerin dağılımı .....	27
Tablo 13: İlaç kesilme nedenleri.....	28
Tablo 14: Ağrıya yol açan neden.....	29
Tablo 15: Girişimsel işlem yapılan hastalar ve etkileri .....	29
Tablo 16: His bozuklukları. ....	30

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1: Ağrı'da sınıflandırma .....	3
Şekil 2: Ağrı oluşum süreci-nosisepsiyon .....	6
Şekil 3: Modülasyon .....	7
Şekil 4: Analjezik Basamak Prensipleri .....	15
Şekil 5: Ağrı değerlendirme ölçütleri .....	16
Şekil 6: Tedavi öncesi ve sonrası NRS değerleri.....	22



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

## 1.1 Giriş

Ağrı yaşantısı, insanoğlunun ve filogenetik yakınlığına bağlı olarak diğer birçok canlının hayatta kalabilme başarısının esasını teşkil etmektedir. Canlıyı yaşamının tehdit altında olduğundan haberdar ederek sağ kalabilmesine yönelik yanıtlar geliştirmesine yol açmış olan, “koruyucu” işlevi ile varoluşun temelini oluşturan önemli unsurlardan bir tanesidir. İşlevi sağkalım doğrultusunda ‘olumlu’ olan bu nahoş deneyim, çevre şartlarımızı kendimiz şekillendirebilmeye başlamamız ve onbinlerce yılda öğrenmiş olduğumuz tehlikeler tehdit olmaktan çıktıktan sonra olumlu etkileri yanında bazı olumsuz etkileri ile yaşama kalitemizi bozan bir sorun haline dönüşmeye başlamıştır.

Bilim ve teknoloji insan yaşantısının süre ve kalitesini artırmaya yönelik çaba göstermektedir. Bu doğrultuda üretkenliğin önemi fark edilmiş, yaşam kalitesini düşürerek insan üretkenliğini bozan durumlar, hastalıklar ayırt edilmeye çalışılmıştır. Günümüz bu durumların tedavilerinin oluşturulması, ya da en azından ‘önlenebilir-yönetilebilir’ duruma indirgenmesi çalışmaları ile şekillenmektedir.

Ağrı sorunu yaşama kalitesini hafif-ileri düzeylerde bozucu etkisi sebebi ile 2001 yılından itibaren resmi olarak mercek altına alınmaya başlanmış, 2004 yılında “Küresel ağrıyla savaş yılı” adı altında topyekün bir mücadelenin öneminin altı çizilmiştir.

Günümüze değin sürdürülmekte olan çaba ağrının önlenebilir, tedavi edilebilir, kontrol altında tutulup yönetilebilir bir nahoş deneyim olarak sınırlanmasını amaçlamaktadır. Katedilen yol azımsanabilecek boyutta olmamakla birlikte ağrı biliminde öğrenilenler arttıkça bilinmezlerin çokluğu fark edilmekte, aydınlatılmayı bekleyen yeni karanlık odalarda cevap arayan yeni sorularla tanışılmaktadır.

Yeryüzündeki yaklaşık 3,5 milyar yıllık varoluşun ‘canlı’ yaşamına etkileri olumlu-olumsuz yönlerin insani bakış açıları ile izah çabası bilimsel yeni çalışmaların önünü açmaktadır. Ağrı sorununa yol açan, bu sorunun büyüklüğünü artıran ya da azaltan mekanizmaların fark edilmesi, ağrı azaltıcı yöntem ve maddelerin keşfi ile devam edecektir.

Pregabalin'in belirli bir popülasyonda belirli bir üslupla uygulanmışlığının kronik ağrı şiddetini azaltmadaki değerliliğini irdeleyen çalışmamız, bu yönde bazı sorulara yanıt bulabilmek ya da mevcutlara yeni sorular eklemek doğrultusunda atılmış bir adımdır.

## **1.2 Amaç**

Doku hasarı bir gerçeklik ya da risk olarak fark edildiğinde ortaya çıkan akut ağrının nasıl olup da -hasar iyileşmiş ya da tehditten kaçılmış olmasına rağmen- bazı bireylerde kronikleşebildiği izah edilmeyi bekleyen bir durumdur. Bu durumdaki bireylerde primer analjezikler ağrı kontrolü sağlamada çoğunlukla etkin olmamakta, adjuvan analjezikler kişiden kişiye değişebilen analjezik etkinlikleri ve istenilen-istenilmeyen yan etkileri ile tedavi seçeneği olmaktadır.

Adjuvan analjezik olarak kullanılmakta olan pregabalin'in kronik ağrıdaki etkinliği, yan etkileri, seçilen hasta grubuna (yaş, tanı, cins, ağrı süresi, ağrı karakteri vb.) ve değerlendirmenin klinik tasarımına göre değişkenlik göstermektedir. Bu konuda, değişik popülasyonlardan, değişik merkezlerin farklı bakış açıları ile değişik çalışma tasarımlarıyla elde edilmiş sonuçlar ancak bir havuzda toplanıp değerlendirilirse bilimsel kazanım için anlamlı yorumlara ulaşabilmek mümkün olacaktır.

Bu çalışmada kronik ağrı tanımımıza uygun olduğu değerlendirilen hastalarda, pregabalin'e yer vermiş olduğumuz kronik ağrı tedavisi stratejilerinde, pregabalin'in olumlu/olumsuz etkileri retrospektif olarak incelenmiş, veriler analjezik etkinlik ve yan etkiler olarak yorumlanmış, pregabalinin klinik etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

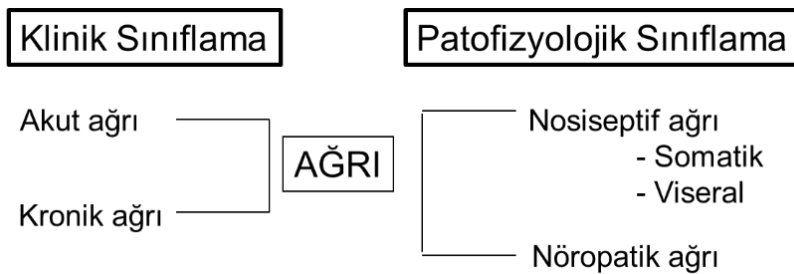
### 2.1 AĞRININ TANIMI

Ağrı, ‘oluşmuş ya da ileride oluşması muhtemel bir doku hasarına dayandırılarak birey tarafından zarar görme ile ilişkilendirilen, ya da bunlar gerçekleşmiş olmasa bile bireyin böyleymiş gibi tanımlayıp tarif ettiği nahoş; duyu, duygu ve bilişsel içerikle örülmüş olan yaşantı’ olarak tanımlamaktadır (1) (2). Bu tanıma göre ağrı; yaşantıların anlamını yorumlama -“uyaran”ın niteliği, süresi, şiddeti, zarar görme, hasar”-, bunları -doğru ya da yanlış- ilişkilendirme ve buna yanıt geliştirerek işlevimizi şekillendirme önemine sahiptir (1). Ortama uyum (adaptasyon) sağlama doğrultusunda canlıların en büyük öğretilerinden biridir. Uyum sağlama çabaları sağkalmayı amaçlıyor olsa da tümünün bu doğrultuda işlev görmekte olduğunu söylemek güçtür. Ağrının inatçı bir karaktere bürünerek süregelenleşmesi, bazı koşullarda insanın yaşam kalitesini sürekli bozmakta üstelik sağkalım doğrultusunda bir yararı olmamaktadır. Bu tipte, bedensel hasarla ilişkilendirilemeyecek büyüklük ve süregelenlikte ağrıdan yakınanların durumu hastalık olarak nitelenmekte, kronik ağrı olarak tanımlanmaktadır (3).

### 2.2 AĞRININ SINIFLANMASI

Ağrı yaşantısının sürecine ve içerdiği anlama dayalı olarak ‘akut ağrı’ ve ‘kronik ağrı’ olarak ayrıştırılan durumlar klinik sınıflamayı, bu yaşantının sinir sisteminde yarattığı değişimin ilk yeri ve niteliğine dayalı olarak ayrıştırılan durumlar ise nosiseptif ağrı ve nöropatik ağrı olarak patofizyolojik sınıflamayı oluşturmaktadır (1) (Şekil 1).

Ağrı’da sınıflandırma:



Şekil 1: Ağrı’da sınıflandırma

Akut ağrı, yaralanma sonucu bedensel hasarın habercisi olarak adeta normal addedilmektedir. Zira, zarara yol açacak tehdit edici unsurdan kaçıp kurtulmayı ya da hasarı azaltacak/iyileşmesini sağlayacak olan “kaçma” davranışını tetiklemektedir. Koruyucu niteliktedir. Hasar oluşmuş ise iyileşmesine yönelik olarak aktiviteyi sınırlandırıcıdır. Akut ağrının şiddet ve süresi, oluşmuş hasarın büyüklüğü, ‘sağkalım’ı tehdit etme potansiyeli ve hasarın iyileşme oranı ile ilişkilidir. Sağ kalıp iyileşme sürecinde tehdit ortadan kalktıkça akut ağrının şiddeti ve sınırlandırıcılığı azalacak, ‘iyileşmiş’ olma halinde bu süreç yani akut ağrı sonlanacaktır.

Kronik ağrı, öngörülen iyileşme sürecinde ağrıya yol açmış olan tehdit ortadan kalkmış ya da hasar iyileşmiş olmasına karşın devam eden ağrıdır. Ağrıyı izah edebilen makul bir nedene makul bir süre ve inceleme sonrasında ulaşılamamış olması durumudur. Kronik ağrı, ağrının koruyucu amaçtan yoksun olan patolojik durumudur. Farklı mekanizmalardan ya da aynı mekanizmaların farklı oranlarda işlerlik kazanmasıyla oluşabilen, ağrı ve ağrı şiddetini aşan ölçüde yaşam kalitesi bozulmasıyla karakterize kronik hastalık halindedir (1) (4). Kronik ağrı fibromiyalji, bel ağrıları, nöropatik ağrı, vulvodini, koksigodini ve postoperatif kronik ağrı gibi çeşitli klinik form ve etiyojilerde ortaya çıkabilmektedir.

Örneğin nöropatik ağrı kapsamında çok sayıda, farklı klinik sorunlardan oluşan birçok kronik ağrı sendromları yer almaktadır. “Somatosensoryel sistemdeki bir lezyon ya da hastalığın oluşturduğu ağrı” olarak tanımlanmaktadır (2). Servikal ya da lumbal radikülopatiler, diyabetik nöropati, kanser ile ilişkili nöropatiler, postherpetik nevralji, HIV-nöropatisi, omurilik hasarlanması (SCI) ağrısı, multipl skleroz, ‘stroke’ sonrası santral ağrı, trigeminal nevralji, travma/ameliyata bağlı nöropatik ağrı, kompleks bölgesel ağrı sendromu tip II (CRPS II) bu grupta yer alırlar (5).

Bir diğer kronik ağrı sendromu olan fibromiyalji ise karmaşık yapılanmış, bir’den fazla sistemin bozukluğu ile oluşmuş kronik ağrı çeşididir (6). Kronik yaygın ağrı, uyku bozukluğu, halsizlik, “irritabl barsak sendromu”, çöküntü hissi, bilişsel işlev bozulması semptomlarının biraraya gelmesi ile şekillenmiş yaşam kalitesi bozulması halindedir. Nüfusun %3-5’inde görülen, kronik ağrı sendromları arasında yüksek prevalansı olan bir bozukluktur (7).

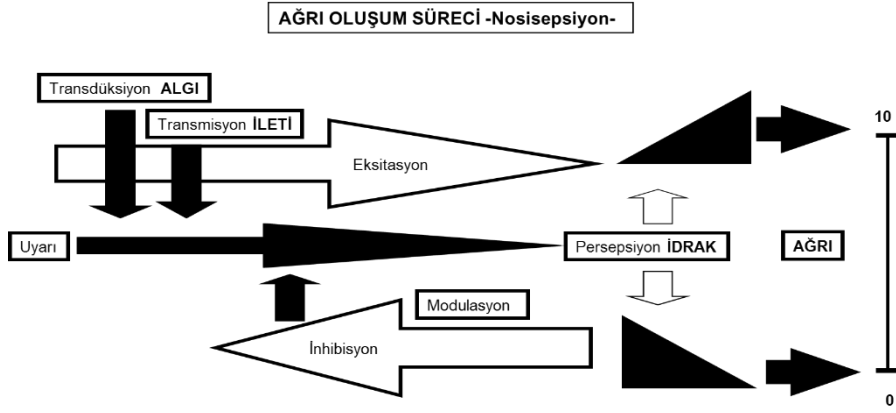
Ekonominin dayattığı koşulların bireylerin üzerindeki yükü artırması ve verimlilik kaygılarının belirginleşmesi iş gücü üzerindeki taleplerin artmasına yol açmış; akut ve kronik ağrı kavramları da ‘sağlıklı toplum’ hezeyanının bir parçası haline gelmiştir. Kurumlar ve bireylerin bu konuda artan talepleri, akut ağrı sorununda oldukça başarılı tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmış olmasına karşın, kronik ağrı sorunu ağrının “karanlık oda”sı olma özelliğini korumaktadır. Bu belirsizliğin belki de en önemli nedeni kronik ağrı tanımı ve oluşumu üzerinde tartışmaların devam ediyor olmasıdır. Bu belirsizliğin en belirgin yansıması değişik merkezlerce farklı yapılandırılan kronik ağrı tedavi stratejilerinde görülmektedir. Kronik ağrı tedavisinde aynı sınıftan farklı maddelerle farklı stratejilerin farklı sonuçlar sağlamaları kabul edilebilir ise de aynı gözükten benzer stratejilerin farklı sonuçlar sağlıyor olması kronik ağrı hastalığını tam olarak aydınlatmaktan henüz uzakta olduğumuzu göstermektedir.

### **2.3 AĞRININ OLUŞUMU (Nosisepsiyon).**

Birey içerisinde bulunduğu ortamın (iç ve dış) koşullarına uyum sağlayabilmesi çabası ile evrimlenmiştir. Sinir sistemi ağrı ile algıladıklarına sağkalım içgüdüsünü esas alarak beyinsel yanıtlar geliştirmektedir. Beyin dışarıdan aldığı uyarıları işlemekte, anlamlandırmakta, yanıt vermektedir. Bu yanıtlar organizmanın ‘sağkalım’ını temin edecek doğrultuda şekillenmekte değişen koşullara uyum (adaptasyon) sağlanması ve yaşamının sürdürülmesi amaçlanmaktadır. Şartların değişmesine karşı geliştirilen bu uyum sağlama yanıtı (adaptasyon), beyinde yapısal ve işlevsel değişikliklerle sağlanmaktadır/sürmektedir (nöroadaptasyon) (8). Ağrılı bir durumun oluşumu her zaman değilse bile birçok durumda, periferik sinir sisteminin uyarılmasına yol açacak şiddette -ya da sürede- etkin olan bir ‘uyaran’a ihtiyaç duyar. Bazı koşullarda ise mevcut olan ağrıyı meşrulaştıracak nitelik ve büyüklükte uyarandan yoksun bir deneyim dahi ağrı olarak yaşanılmaktadır.

Rahatsız edici nitelikli bir ‘uyaran’ varlığında ağrının oluşumu nosisepsiyon olarak adlandırılmaktadır. Bu döngü (uyarının ağrıya dönüşümü); bir zararlı uyarı, o zararlı uyarının belirli bir şiddet/süre eşliğini aşmasıyla özgün reseptörlerce algılanmasını, algılanan zararlı-nahoş durumun bir mesaj olarak iletilmesini, ileti sürecinde mesaj içeriğinin değiştirilebilirliğini ve nihai olarak da durumun

değerlendirilerek anlamlandırılmasını içermektedir (şekil 2). İnsan, bu süreç ardından yaptığı yoruma göre uyarıyı anlamlandırmakta ve tepki (ekspresyon) vermektedir.

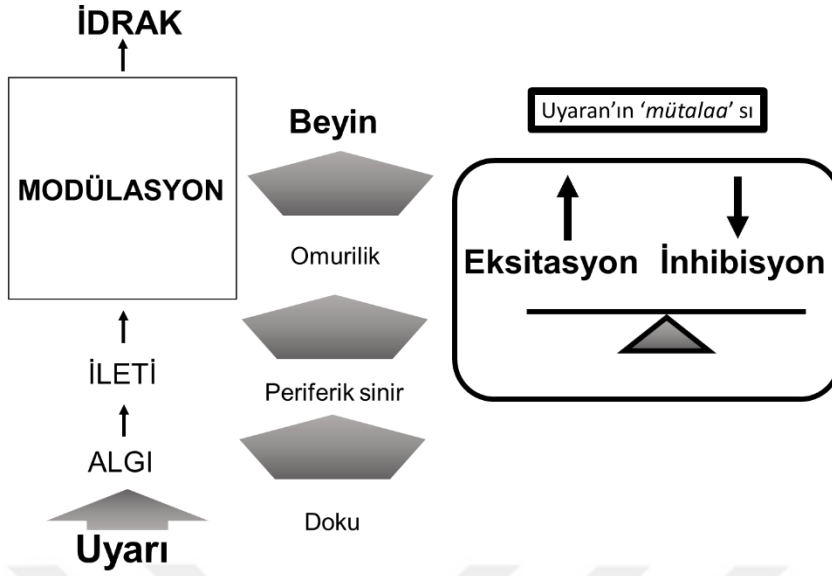


**Şekil 2:** Ağrı oluşum süreci-nosisepsiyon (1).

Bu temel yapı nosiseptif ağrıyı esas almakta, şiddeti bakımından ağrı reseptörlerini (nosiseptör) uyarabilecek büyüklükte gerçek bir “zararlı uyaran” varlığını gerektirmektedir. Akut ağrı oluşumunda geçerliliğini sıklıkla koruyan bu mekanizma kronik ağrı söz konusu olduğunda ağrı oluşumunu açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Birçok kronik ağrı örneklerinde nosiseptif nitelikte bir ‘uyaran’ mevcut değildir. Yani ağrı oluşması için bir uyaran olması elzem değildir, herhangi bir uyaran olmadan da ağrı oluşabilmektedir. Bunun tersi de geçerlidir, her nosiseptif uyaran mutlaka ağrı ile sonuçlanmamaktadır.

Kronik ağrı hastalarında, saptanabilen nosiseptif uyaran büyüklüğü ile ortaya çıkmış yakınma düzeyinin ilişkilendirilmesi güçtür. Bunun nedeni nosisepsiyon unsurlarındaki işlevsel farklılaşmadır. Esas olarak tehdit karşısında nosisepsiyonda yer alan periferik ve santral sinir sisteminin işlevsel olarak farklılaşması nöroadaptif nitelikte fizyolojik bir katkıdır. Nosiseptör -periferik sinir ağı duyarlılaşması (periferik sensitizasyon), ve spinal/supraspinal duyarlılaşma'nın (santral sensitizasyon) nasıl olup da koruyucu/kollayıcı amaçtan yoksun olarak yıkıcı bir sarmal'a dönüştüğü ve kronik ağrıyla sonuçlandığı henüz tümüyle açıklık kazanabilmiş değildir.

Kronik ağrıdaki örüntüyü açıklamaya yönelik çalışmalarda nosisepsiyon sürecinde yer alan eksite edici yapı ve fonksiyonların duyarlılığının arttığı; inhibe edici yapı ve fonksiyonların da zafiyet göstermekte olduğu fikri genel kabul görmektedir (9) (Şekil 3).



**Şekil 3:** Modülasyon (10).

Sonuçta, kronik ağrıyı bir hastalık olarak ele aldığımızda kronik ağrıdaki periferik ve santral sinir ağı'nın sağlıklı olduğu kabul edilen popülasyona göre yapısal ve işlevsel olarak farklı olduğu görülmektedir (11). Nosisseptif farklılaşmaya yol açmış olması muhtemel olan bu değişim (nöroplastisite), nöroadaptif becerinin maladaptif örüntü çerçevesinde şekillenmesi olarak değerlendirilebilir. Zira, bu kronik ağrılı bireyler popülasyonunun çocukluktan itibaren dikkatli alınacak öykülerinde periferik ve santral duyarlılaşmışlıklarına özgü duyusal ve duygusal farklılıklarına dayalı adaptasyon güçlükleri yaşamış oldukları ayırt edilebilmektedir. Pregabalin santral sensitizasyon'da önemli rolü olan presinaptik 'voltage-gated' kalsiyum kanallarını bloke edebilme becerisi nedeniyle kronik ağrı fenomeni ile ilişkili klinik sorunlarda tedavi edici olmasa da santral sensitizasyonu -ve dolayısı ile ağrıyı da- azaltarak yaşama kalitesini geliştirmekte, santral duyarlılaşmışlıkla ilişkilendirilen çeşitli ağrı patolojilerinde de etkinliği irdelenmektedir (12).

## 2.4 KRONİK AĞRI TEDAVİSİ

Ağrı tedavi stratejileri ister farmakolojik, ister girişimsel ve isterse de diğer alternatif tedavi seçeneklerini benimsemiş olsun; incelendiğinde görülecektir ki, daima ağrı oluşumundaki (nosisepsiyon) belirli evreleri hedef alarak, sonuçta ağrı idrakının oluşmasına engel olacak şekilde yapılandırılmaktadırlar (10). Tanıya dayalı, spesifik bir tedavi planı ile etkin ağrı kontrolü öngörebilmek şu an için mümkün gözükmemektedir.

Ağrı sorununda tanı'dan çok, ağrı oluşumunda etkili olmuş mekanizmaların önemsenmesi gerektiği düşünölmektedir. Bireyin ve ağrısının öznel detayları o bireydeki 'ağrı hastalığının' sorumlu mekanizmalarını ortaya koymak ve bir tedavi stratejisini oluşturmak için günümüzde önem kazanmaktadır (11). Ağrı tedavisi analizlerinin incelenmesinden de anlaşılacaktır ki, aynı isim (tanı) altında toplanmış olmalarına karşın farklı mekanizmaların ağrının oluşmasından sorumlu olduğu hallerde aynı tanıda çokça tedavi seğeneğinden bahsedilmekte, farklı tanılarda ise aynı tedavi seğeneği önerilen tedavi olmaktadır.

Kronik ağrı sorununda 'periferden gelen afferent veri artışı' yanında, ağrıya ilişkin santral değerlendirmelerde de değişimler gelişmekte, bunda santral nöroimmün etkileşimler -mikroglia-nöron 'karşıt etkileşimi'- rol oynamaktadır. Omurilik arka boynuzunda mikroglia aktivitesinin 'ağrı aşırı-duyarlılığı' patolojisi ile ilişkili olduğu öngörölmekle birlikte bu mikroglial yanıtın -deneysel ağrı modelleri ile sınıandığında- periferik sinir hasarı ağrısında belirgin olmakla birlikte inflamatuvar veya kemotoksik ağrı modellerinde daha düşük düzeyde gözlenmektedir (13) (14). Bugün mikroglial aktivitenin nöropatik ağrıyla nedensellik ilişkisi olmasa da, sinirdeki hasarın anlamlılığı doğrultusunda değerliliği tartışılmamaktadır (15) (16). Ağrı oluşum sürecinde (nosisepsiyon) nöroimmün etkileşimin santral sinir sisteminde ilk ve en kolay izlenebildiği yer omurilik olduğu için kronik ağrı tedavisindeki konvansiyonel veya girişimsel yöntemlerin de etki yeri -en azından hedefi- ağırlıklı olarak spinal kord olmaktadır (1).

Kronik ağrı yelpazesinde birçok tanı (nöropatik ağrı, fibromiyalji, belağrısı) yer almakta ise de bir veya birkaç mekanizmanın ağrıdan sorumlu olabildiği görölmektedir. Aynı tanı altında toplanan farklı hastalarda bu mekanizmaların ağrıdaki sorumluluk oranı da değerismekte; bu durum tedavide etkin olacak seğeneğin de farklı olmasına yol açmaktadır.

Kronik ağrı da sorumlu mekanizmaların (nosiseptif, nöropatik-periferik, santral) özelliğine göre basit analjeziklerden (parasetamol, NSAİİ'lar) opioidlere, antiepileptiklerden antidepresanlara, periferik sinir bloklarından nöraksiyel sinir bloklarına, ya da spinal kord ve derin beyin stimölasyonlarına kadar, geniş bir yelpazeden yararlanılabilir. Ablatif girişimlere ve cerrahi tedavilere artık geçmişte olduğu kadar günümüzde yer verilmiyor olması kronik ağrı bilgisinin artması ile tedavi

seçeneklerinin artması ve ‘hasar verme’ yoluyla ağrı tedavisinin -kazanım ve kayıplar göz önünde tutulduğunda- tercih edilmiyor olması yüzündendir.

### **Antidepresanlar ve Antiepileptikler**

Yarım yüzyılı aşan bir süredir antidepresanların analjezik etkinliği gözlenmektedir. Daha sonra yapılan çalışmalar bu hastaların klinik düzeyde depresyon sorunları olmadığını ortaya koymuştur (17). Antidepresanların analjezik etkinliklerinin antidepresan etkilerinden bağımsız olduğunun ortaya konulmasıyla anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ’ler), opioidler ardından ağrı tedavisinde en yaygın kullanılan üçüncü grup olarak yer almışlardır (18) (19). Trisiklik antidepresanlar (TSA’lar), selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI’leri), serotonin ve noradrenalin reuptake inhibitörleri (SNRI’leri), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI’leri) ve diğerleri olarak sıralayabileceğimiz antidepresanlar her birisine özgün moleküler mekanizmaları ayrı tutulduğunda kronik ağrıda kullanım gerekçeleri ağrıyı dindirmenin yanısıra komorbid depresyon ve uyku bozukluğunu da kontrol altına alabilmek olmuştur (20). Antidepresanların ağrı kontrolünde etkinliklerini açıklayan birçok mekanizma söz konusudur. Bunlar arasında; desendan bulbospinal inhibitör kontrolde önem taşıyan noradrenalinin supraspinal düzeyinde artışa yol açmaları, endojen mu- ve delta-opioid reseptörlerini aktive etmeleri, sodyum kanalı blokajı, N-metil-D-aspartat reseptör inhibisyonu öne çıkanlardır (21).

Antikonvülsan ilaçlar ise 1900’lerin başlarından itibaren epilepsi tedavisi için klinik kullanıma sunulmaya başlanmış olmakla birlikte fenitoin’in trigeminal nevralji tedavisindeki etkinliğinin ortaya çıkması ile ağrı tedavisindeki etkinliklerini irdeleyen çalışmalar yaygınlaşmaya başlamıştır (22) (23). 1910-1970 arasında geliştirilmiş olanlar (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, valproik asid ve benzodiazepinler) “birinci nesil” antikonvülsanlar; daha sonra geliştirilenler (gabapentin, lamotrijin, okskarbazepin, pregabalın, topiramet, vigabatrin ve zonisamid) ise “ikinci nesil” olarak sınıflandırılmışlardır (24).

Antikonvülsanların bazılarında ağrı şiddetini azaltmak dışında kronik ağrıda değeri olan anksiyeteyi azaltma (25) ve uykuyu düzenleme (26) etkinliği vardır. Bu etkinliklerinin sodyum ve kalsiyum kanallarının blokajı, glutamaterjik iletinin

baskılanması, gama-amino-butirik asid (GABA)erjik modülasyon gibi çeşitli mekanizmalar üzerinden sağlandığı öngörülmektedir (27)

Pregabalin ve gabapentin yapısal olarak bir nörotransmitter olan gama amino bütirik asid (GABA) analogudurlar. Voltaja dayalı kalsiyum kanallarına bağlanarak etkinlik sağlayan Alfa-2-Delta ligandlardır. Sinir uçlarında kalsiyum geçişini azaltarak, glutamat, P-maddesi, noradrenalin'i de içeren birçok nörotransmitterin salınmasını sınırlamakta, analjezik, antiepileptik ve anksiyolitik etkilerini bu yolla oluşturmaktadırlar (28) (29). Gabapentinoidlerin (gabapentin, pregabalin), kronik ağrı sendromlarında ağrı yakınmasının azalmasına, 'uyku sorunu'nun düzelmesine ve yaşam kalitesinin artmasına yol açtığı gösterilmektedir (30) (31) (32) (33). Gabapentinoidlerin karaciğer enzim inhibisyonu-indüksiyonu yapmıyor olması ve klinik anlamlılığı olan bir ilaç karşıt etkileşimlerinin olmaması en önemli avantajları olarak değerlendirilmektedir. Etanol ve benzodiazepinler gibi santral sinir sistemini deprese eden ilaçların etkilerini artırır ve uzatırlar. Hastaların en sık yakındıkları konular sedasyon, sersemleme hali, kilo artışı, periferik ödem ve görme bulanıklığıdır. Pregabalin'in gabapentin'e göre oral emiliminin daha hızlı olması, gabapentinin yükselen dozların biyoyararlanımının düşmesi yüzünden büyük doz aralıklarında yapılan doz artışlarının doz arttıkça plazma ilaç konsantrasyonunda daha düşük artışları sağlayabiliyor olması (nonlinear farmakokinetik), kanser nedenli olmayan kronik ağrılarının bir bölümü için pregabalin'i ön plana çıkarmaktadır (34).

**Opioidler:** Opioidler, farmakolojileri derinlikli olarak dikkate alınıp akıllıca kullanıldıklarında ağrı tedavisinde hala etkin ve güvenli analjezikler olarak önem taşımaktadırlar. Akut ağrı ve kanser ağrısında 'esas' analjezik olarak yer almalarına karşın kronik ağrı tedavisi stratejilerinde ancak belirli sınırlar içerisinde kullanılabilmeleri mümkündür. Bu sınırlılığa karşın dünya opioid tüketimindeki artışın büyük kısmı kanser olmayan kronik ağrılardaki opioid kullanımına ilişkindir (35). Zayıf opioidlerin ve güçlü opioidlerin tüm kronik ağrılarda ağrı ve işlev bozukluğunu gidermede plaseboya üstün oldukları gösterilmiştir (36). Opioidlerin kısa süre (3 aya kadar) ile kısıtlanmış olarak osteoartrit ilişkili ve nöropati ilişkili kronik ağrılarda kullanımında %30 düzeyinde analjezik etkinliklerinden bahsedilmektedir (37). Yine uzun süreye ilişkin etkinliği belirsiz olmakla birlikte bel ağrılarında da kısıtlanmış sürelerde opioidlerin yararlı etkileri olduğu gösterilmektedir (38) (39). Kronik ağrı

tedavilerinde opioidlerin rolüne ve uyulması önerilen kullanım ilkelerine dair uzmanlık yönergeleri kazanılmış deneyimleri dikkate alarak derlenmiştir (40). Kronik opioid tedavisinin uzun vadeli risk/kazanım analizini yapmayı mümkün kılacak güvenilir kanıtlardan yoksun oluşumuz, opioid ‘kötü-kullanımı’nın reçetelenmesine alet olunduğuna ilişkin artmakta olan kaygılar dikkatli olmamızı gerektirir değerlidir (41).

**Opioidlerin temel farmakolojisi:** Morfin, oksikodon ve fentanyl klinik olarak ağrı kontrolü için kullanımlarında mü opioid reseptör (MOR) agonistidirler. Lakin, beyin ve omurilikte MOR lerini aktive etme kapasiteleri bakımından ayrışmaktadırlar.

Tramadol bir ‘*rasemik karışım*’ olarak iş görür, ana bileşiğin MOR affinitesi çok düşüktür. Zayıf opioid olan M1 metaboliti (O-desmetiltramadol)’nin MOR affinitesi 200 kat yüksektir. Tramadol analjezisi farmokogenetik özellik itibarı ile ‘*kötü metabolize eden birey*’lerde ve paroksetin yada başka bir potent CYP2D6 inhibitörü kullanıyor olanlarda azalmaktadır. Noradrenalin ve serotonin geri emilimini engellediğinden fluoksetin ve paroksetin gibi uzun yarılanma ömürleri olan potent CYP2D6 inhibitörleri ile birlikte kullanıldıklarında tramadol metabolizması yavaşlamakla kalmayacak potansiyel olarak serotonerjik sendroma yol açacak şekilde serotonerjik aktivitede de artışa yol açacaktır.

Oksikodon morfine kıyasla daha zayıf MOR agonisti olmasına karşın morfin ile karşılaştırıldığında beyindeki oksikodon konsantrasyonu kan-beyin bariyerinden aktif transport üstünlüğü nedeniyle plazmadaki değerine göre yüksektir ve bu nedenle de analjezik etkinliği iyidir (42). CYP2D6 aktivitesinin oksikodon metabolizması üzerinde etkileri olduğu deneysel olarak gösterilmiş olsa bile çok düşüktür (43). Oksikodon pregabalin kombinasyonunun her bir ilacın tek başına uygulanmış olmasına göre üstünlük taşıdığı gösterilmiştir (44). Fentanil lipofilik bir opioid olarak cilt ve mukozadan emilime uygundur. Transdermal uygulanımı, etki başlama süresini yavaşlatır ve yaklaşık 3 gün süre ile stabil plazma konsantrasyonu sağlar. Opioid dozunun önceden hesaplanabildiği ve analjezik konsantrasyonun stabil seyrettiği klinik koşullar için uygundur. Morfin, oksikodon ve tramadol için de günde iki kez kullanmaya imkan veren ancak maksimum plazma ilaç konsantrasyonların 2-4 saatte ulaşılabilirdiği salınımı kontrollü formülasyonlar mevcuttur (45). Opioidlerin istenmeyen etkileri arasında klinik olarak en önemli sayılanlar solunum depresyonu, sedasyon,

bulantı ve kusmadır. Kanser dışındaki kronik ağrılarda gastrointestinal sisteme, endokrin ve immün sisteme etkilerinin gözardı edilmemesi gereklidir.

**Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ):** Etki mekanizmaları siklooksijenaz enzim inhibisyonuna dayalı olarak prostanooidlerin -özellikle prostaglandinler- oluşumunun azalmasına dayanmakta olan, steroid olmayan ancak antiinflamatuvar etkinlikleri olan ilaçlardır. Prostaglandinler doku hasarını izleyen dönemde inflamasyon ve periferik sensitizasyon gelişmesinde rol oynamaktadırlar. Bu, nosiseptif kaynağı olan akut, kanser ve kronik ağrılarda NSAİİ'lerin analjezik ve anti-inflamatuvar etkinlikleri ile yararlı olmasını sağlamaktadır. Siklooksijenaz enziminin inhibisyonu NSAİİ'lerin intestinal mukozaya, böbrekler, ve trombosit fonksiyonu üzerinde olumsuz etkilere de yol açmaktadır. Bu olumsuz etkiler dikkate alındığında, nosiseptif patoloji ile korelasyonu düşük olan kronik ağrı formlarında NSAİİ'lerin uzun süreli uygun tedavi seçeneği olmadıkları anlaşılmaktadır. Hastanın yaşama örüntüsündeki yapısal aktiviteye dayalı olarak, yaşam kalitesini artırmak doğrultusunda kısıtlı olarak kullanımları söz konusudur.

### 3. MATERYAL ve METOT

Çalışmamız Ocak 2010-Mart 2015 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ağrı Bilim Dalı'na ağrı yakınması ile başvurmuş, değerlendirildiklerinde klinik olarak kronik ağrı tanısı konulmuş, pregabalin uygulanmış ve ağrı fizyopatolojileri doğrudan kanserle ilişkilendirilmemiş hastaların tetkik ve tedavi dosyalarının 04/02/2016 tarih, 44241 no'lu fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir.

Hasta dosyalarında gereksinilen verilerde eksiklik saptanması durumunda hastalarla telefon yoluyla iletişim kurulmuş, bilgilere doğrudan ulaşılmaya çalışılmıştır. Hasta dosyalarının taranmasında kronik ağrı tanısı almış ve pregabalin tedavisi uygulanmış olmasına karşın klinik takip süreçlerinde tedavi etkinliğinin belirlenmesine imkan verecek düzeyde veri kaydı tesbit edilmemiş ve telefon yoluyla da bu eksik bilgilere ulaşılamayan hastalar değerlendirilme dışında bırakılmıştır.

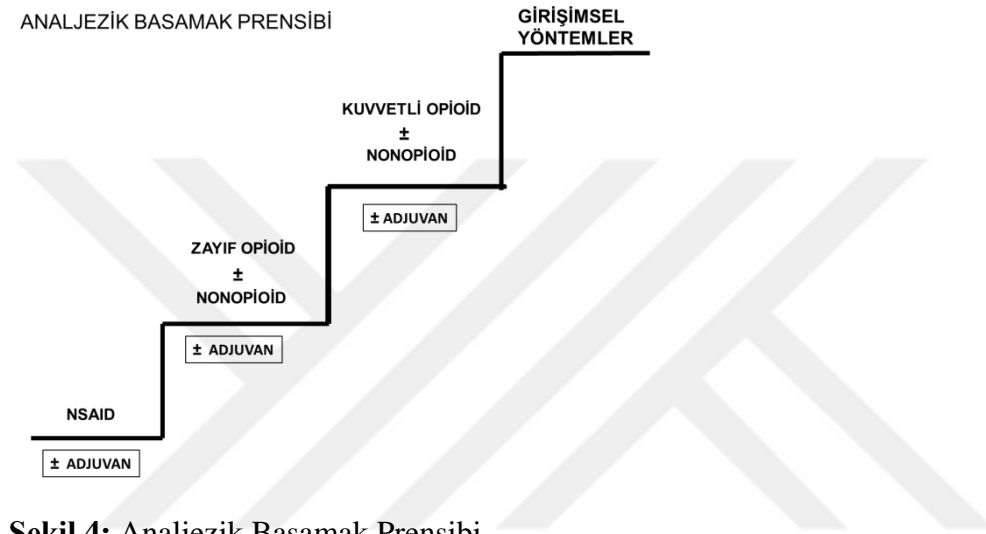
Yapılan retrospektif dosya taramasında olguların; anamnezleri (yaş, cinsiyet, tanı, yakınmalarının geçmişine ilişkin süre, geçmiş tedavileri ve bu tedavilerin etkinlikleri), yakınmaları (ağrının karakteri, şiddeti, komorbid nöropsikiyatrik patolojileri) uygulanan tedavi (sistemik ve girişimsel tedaviler, pregabalin tedavileri, kullanım süresi, dozları, sağlanan analjezik etkinlik), yan etkiler (pregabalin uygulaması ile eş zamanlı gözlemlenen), tedavi kesilmiş ise nedeni, ağrı kontrolünü geliştirmek için kullanılmış diğer ilaçlar, bu tedavi öncesinde-sırasında-ardında gerçekleştirilmiş girişimsel tedaviler ve etkinlikleri değerlendirilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1:** Retrospektif değerlendirmenin parametreleri.

Anamnez	yaş cinsiyet tanı yakınma süreleri geçmiş tedaviler ve etkinlikleri
Yakınma	ağrının karakteri ağrı şiddeti komorbid nöropsikiyatrik patolojiler
Uygulanan tedaviler	pregabalin kullanım süresi dozları ilaç kombinasyonları sağlanan analjezik etkinlik girişimsel tedaviler ve etkinlikleri
Yan etkiler	pregabalin kullanımı ile ilişkili yakınmalar pregabalin kesilme nedenleri -pregabalin etkisizliği -pregabalin yan etkilerine tahamülsüzlük

Çalışmamız hasta tetkik tedavi dosyalarındaki değerlendirme kayıtlarına ve buna göre uygulanmış tedavi sonuçlarına dayanmaktadır. Anesteziyoloji, Ağrı Bilim Dalında tüm ağrılarda –akut ağrı, kronik ağrı ve kanser ağrıları- ağrı kontrolüne yönelik strateji oluşturulurken Dünya Sağlık Örgütü’nce 1989’da kanser ağrısı esas alınarak önerilmiş basamak sistemi etik olarak önemsenmekte, analjezik uygulanması bu prensiplere özen gösterilerek uygulanmakta ve ancak olguya dayalı özel klinik koşulların gerektirmesi durumunda revize edilmektedir. Buna göre, basit analjeziklere hastanın yanıtı öğrenilmeden zayıf ya da kuvvetli opioidler uygulamasına geçilmemektedir. Kanserle doğrudan ilişkili olmadığı belirlenmiş olan kronik ağrı hastalarında basit analjeziklere ve NSAİİ’lara yanıt alınamamış olması yada analjezik etkinlik saptanmış olmasına karşın bu basamakta -NSAİİ- süreğen ilaç kullanımının potansiyel yan etkileri risk yaratmakta ise zayıf opioidlerin ve ardından güçlü opioidlerin etkinliği irdelenmektedir.

Analjezik basamağında uygulanan ilaçla %30'u aşan düzeylerde ağrı azalması o ilaca dair analjezik etkinlik olarak kabul edilmekte, analjezi kalitesini artırmak için doz artırımı ve/veya adjuvanlar kombine edilmektedirler. En düşük yan etki ve optimal analjezi ile yaşama kalitesini artırabilmek için güçlü opioid ve girişimsel tedaviler basamağı tolerans, fiziksel/psikolojik bağımlılık, müptelalık (addiction) gelişimi dikkate alınarak ve girişime ilişkin risk/yararlanım değerlendirilmesi yapılarak sınırlı sayıda hasta için gerekli görülmektedir.



**Şekil 4:** Analjezik Basamak Prensibi

Bu çalışmaya dahil edilen 418 hasta, kronik ağrı tedavileri sürecinde pregabalinden yararlanılması uygun görülmüş hastalardır. Hastalar dosyalarından sağlanan bilgiler doğrultusunda uygulanmış olan pregabalin dozlarına göre 3 gruba ayrılmıştır;

Grup I: 0-150 mg/gün pregabalin uygulanmış olan hastalar,

Grup II: 150-300 mg/gün pregabalin uygulanmış olan hastalar,

Grup III: 300 mg/gün ve üzeri pregabalin uygulanmış olan hastalar.

Hastaların başvuru anındaki ağrı şiddeti, uygulanmış olan pregabalin tedavisi sürecinde tedavinin etkinliğine/etkisizliğine koşut şekillenecek ağrı şiddeti, gerçeğe en yakın yansıtacak şekilde hastanın kültürel düzey ve eğitsel becerisine göre “sayısal/sözel ağrı ölçütleri” kullanılarak belirlenmektedir. Hastaların ağrı şiddetlerinin subjektif ölçütü olarak sayısal ölçüt (NRS) kullanılmıştır

**SAYISAL ÖLÇÜT "Numerical rating scales" (NRS)**



**SÖZEL ÖLÇÜTLER  
Verbal rating scales (VRS)**

- 0 : Yok
- 1 : Hafif
- 2 : Orta
- 3 : Şiddetli
- 4 : Dayanılmaz

**Şekil 5: Ağrı Değerlendirme Ölçütleri**

Çalışmamıza ilişkin yaptığımız değerlendirmede hastaların ağrı şiddetini belirlemek için az sayıda yararlanılmış olduğu saptadığımız ‘Sözel ölçüt’ün (VRS) sayısal karşılıklığı yaklaşık olarak aşağıdaki gibidir (10). Hasta kayıtlarında ağrı şiddetini belirlemekte sözel ölçüt tercih edilmiş ise biz bu ifadeye yansıtmaya yönelik olarak karşılık gelen sayısal dizinin en yüksek değerini ağrı şiddeti olarak benimsemeyi yeğledik (örn. Hafif ağrı: 3, Orta şiddette ağrı: 6, Şiddetli ağrı: 9). Bu değerlendirme şekli istatistiğin değerini azaltmadan kronik ağrıda kliniğin anlamını öne çıkartmayı amaçlamaktadır.

Ağrı yok	: 0
Hafif ağrı	: 1 (>0.5-1.5), 2 (>1.5-2.5), 3 (>2.5-3.5)
Orta şiddette ağrı	: 4 (>3.5-4.5), 5 (>4.6-5.5), 6 (>5.5-6.5)
Şiddetli ağrı	: 7 (>6.5-7.5), 8 (>7.5-8.5), 9 (>8.5-9.5)
Dayanılmaz ağrı	: 10

**İstatistik analiz**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek yönlü Varyans Analizi (F testi) kullanıldı. Farklılığa neden olan grubun tespitinde Bonferroni testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Kronik ağrı yakınması sebebi ile tetkik/tedavisi yapılmış 2482 hasta dosyası incelenmiştir. Bu hastalardan 586'sının ağrı tedavi programlarında pregabalin'in yer aldığı tespit edilerek bu hastaların dosya bilgileri ve telefon görüşmesi ile doğrudan kendilerinden elde edilen bilgiler değerlendirmeye alınmıştır. Dosya bilgileri ve telefon görüşmesi ile pregabalin tedavi etkinliği ve yan etkilerine ait bilgilere ulaşamayan hastalar çalışma dışında tutuldu. Toplam 418 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

**Demografik değerlendirme:** Hastaların demografik özellikleri, cinsiyetleri, yaşları ve eğitim düzeyleri ile medeni durumlarına ilişkin bildirimleri dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde; çalışmaya alınan hastaların 269'u (%64,35) kadın, 149'u (35,6) ise erkek idi. Gruplara göre incelendiğinde Grup I'deki kadın sayısının Grup II ve Grup III'e göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Eğitim düzeyi açısından hastaların %59,3'ünün (248) ilköğretim, %18,4'ünün (77) lise, %11'inin (46) yüksek eğitim almış oldukları, 44 hastanın (%10,5) okul eğitimi olmadığı saptandı. Medeni durumları incelendiğinde hastaların %77,5 i evli olduğunu bildirmiş olan bireylerden oluşmaktadır (Tablo 2,3,4).

**Tablo 2:** Cinsiyet dağılımı

		Grup I		Grup II		Grup III		P
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	88	75,9	117	62,2	64	56,1	$X^2=10,418$ $p=0,005$
	Erkek	28	24,1	71	37,8	50	43,9	

**Tablo 3:** Olguların medeni durumu

		Grup I		Grup II		Grup III		P
		n	%	n	%	n	%	
Medeni Durum	Bekar	7	6,0	15	8,0	10	8,8	$X^2=6,344$ $p=0,386$
	Evli	86	74,1	145	77,1	93	81,6	
	Boşanmış	0	0,0	1	0,5	0	0,0	

**Tablo 4:** Eğitim düzeyi

		Grup I		Grup II		Grup III		P
		n	%	n	%	n	%	
Eğitim Düzeyi	Yok	16	13,9	17	9,1	11	9,6	$\chi^2=3,449$ p=0,751
	İlk/orta	69	60,0	112	60,2	67	58,8	
	Lise	18	15,7	34	18,3	25	21,9	
	Yüksekokul	12	10,4	23	12,4	11	9,6	

Hastaların yaş ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $F=4,828$ ;  $p=0,008<0.05$ ). Farklılıkların kaynaklarını belirlemek amacıyla tamamlayıcı post-hoc analizi yapılmıştır. Grup 1'deki hastaların yaş puanları ( $56,520 \pm 15,676$ ), Grup 3'deki hastaların yaş puanlarından ( $50,910 \pm 14,084$ ) yüksek bulunmuştur. Grup 2'deki hastaların yaş puanları ( $55,630 \pm 15,044$ ), Grup 3'deki hastaların yaş puanlarından ( $50,910 \pm 14,084$ ) yüksek bulunmuştur (Tablo 5).

Tüm olgularımızı dikkate aldığımızda yaş ortalamasının  $54,59 \pm 15,10$  olduğu görülmektedir. Kadınların yaş ortalaması  $54,99 \pm 14,26$ , Erkeklerin yaş ortalaması  $53,53 \pm 16,75$  olduğu görüldü.

**Tablo 5:** Yaş ortalamalarının gruplar arası dağılımı

	Grup I		Grup II		Grup III		F	p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
Yaş	56,520	15,676	55,630	15,044	50,910	14,084	4,828	<b>0,008</b>

**Ağrının yayılımı:** Ağrı şekli açısından veriler incelendiğinde, tüm gruplarda en sık görülen ağrının lokalize ağrılar 248 (%49) olduğu, bunu 'radiküler' 131 (%25,8) ve 'yaygın' 127 (%25,09) ağrı tiplerinin takip ettiği görülmektedir. Ağrı tipleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Ağrı Şekli

	Grup I		Grup II		Grup III		P
	n	%	n	%	n	%	
Radiküler	36	31,0	56	29,8	39	34,2	$X^2=0,652$ $p=0,722$
Lokalize	44	37,9	84	44,7	42	36,8	$X^2=2,306$ $p=0,316$
Yaygın	37	31,9	54	28,7	36	31,6	$X^2=0,448$ $p=0,800$

**Ağrılı yaşamın süresi (kronisite):** Hastalar ağrı süreleri açısından değerlendirildiğinde, tüm gruplarda 12 aydan uzun süredir ağrıdan yakınmış olma geçmişi olanlar en fazladır. Grup I'de 79 (68,7), Grup II'de 122 (%64,9), Grup III'te 68 (%60,7) hastada 12 aydan uzun ağrı süresi mevcuttu. Grup I'deki hastaların 10'unun (%8,7) 0-3 ay, 9'unun (%7,8) 3-6 ay, 17'si (%14,8) 6-12 ay; Grup II'deki hastaların 15'i (%8,0) 0-3 ay, 22'si (%11,7) 3-6 ay, 29'unun (%15,4) 6-12 ay; Grup III'deki hastaların 10'unun (%8,9) 0-3 ay, 16'sının (%14,3) 3-6 ay, 18'i (%16,1) 6-12 ay olduğu görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ( $p=0,829$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7:** Ağrı süreleri

		Grup I		Grup II		Grup III		p
		n	%	n	%	n	%	
Ağrı Süresi	0-3 Ay	10	8,7	15	8,0	10	8,9	$X^2=2,841$ $p=0,829$
	3-6 Ay	9	7,8	22	11,7	16	14,3	
	6-12 Ay	17	14,8	29	15,4	18	16,1	
	12 Aydan Uzun	79	68,7	122	64,9	68	60,7	

**Ağrı tanısı:** alışmaya dahil edilen 418 hastanın kronik ağrı nedenleri tanılarına dayalı olarak incelendiğinde; en sık görülen ağrı nedenin bel ağrısı olduğu (Grup I'de %46, Grup III'te % 34,2 ve Grup II'de ise nöropatik ağrı %30,9) görülmektedir.

Grup I'de, proksimal alt ekstremite ağrı tanısı Grup II ve Grup III'e göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,002$ ) (Tablo 8).

Grup I'de, nöropatik ağrı tanısı Grup II ve Grup III'e göre anlamlı derecede azdı ( $p=0,002$ ) (Tablo 8).

Diğerleri (omuz dejeneratif artrit, dirsek ve bilek ağrısı, pelvis ve genital ağrı, ayak bileği, ayak ağrısı, KBAS, fantom ekstremite ağrısı, vasküler ağrı) başlığı altında toplanan hastalar Grup I'de 11 (%9,48), Grup II'de 8 (4,25), Grup III'te 10 (%8,77) oranında görüldü. Gruplar arasından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ( $p=0,145$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8:** Tanılar

	Grup I		Grup II		Grup III		P
	n	%	n	%	n	%	
Baş Ağrısı	4	3,4	5	2,7	0	0,0	$X^2=3,661$ p=0,160
Yüz Ağrısı	5	4,3	11	5,9	7	6,2	$X^2=0,464$ p=0,793
Boyun Ağrısı	3	2,6	5	2,7	2	1,8	$X^2=0,275$ p=0,872
Postherpetik Nevralji	2	1,7	7	3,7	4	3,5	$X^2=1,034$ p=0,596
Bel Ağrısı	46	39,7	55	29,3	39	34,2	$X^2=3,519$ p=0,172
Kalça ağrısı	4	3,4	6	3,2	3	2,6	$X^2=0,135$ p=0,935
Proksimal Alt Ekstremitte (Bacak ağrısı)	9	7,8*	4	2,1	0	0,0	$X^2=12,580$ p=0,002
Diz ağrısı	6	5,2	9	4,8	1	0,9	$X^2=3,761$ p=0,153
Kronik Postoperatif Ağrı	2	1,7	2	1,1	3	2,6	$X^2=1,060$ p=0,589
Nöropatik Ağrı	17	14,7*	58	30,9	37	32,5	$X^2=12,155$ p=0,002
Fibromiyalji	27	23,3	44	23,4	22	19,3	$X^2=0,790$ p=0,674
Diğerleri	11	9,48	8	4,25	10	8,77	$X^2=3,85$ p=0,145
SSS	5	4,3	11	5,9	9	7,9	$X^2=1,324$ p=0,516

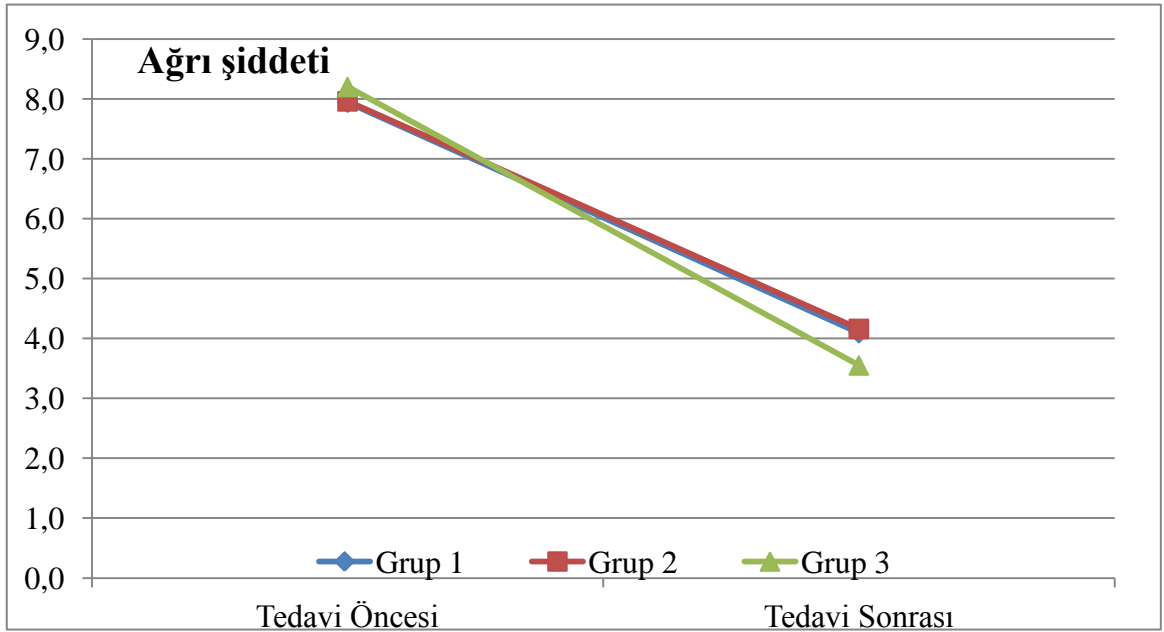
\*P<0.05, Grup II ve III ile karşılaştırıldığında

**Ağrı şiddeti:** Hastaların tümünde pregabalin kullanımı öncesi NRS değerleri (NRS 1) ve kullanım sonrası NRS değerleri (NRS 2) sorgulandı. Grup içinde pregabalin tedavisi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında, NRS değerlerinde anlamlı derecede azalma vardı ( $p<0,05$ ). Gruplar arası değerlendirmede, yapılan tek yönlü varyans analizi (Anova) sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 9) (şekil 6).

Grup 1’de hastaların % 52,58’de, Grup 2’de % 57,97’de, Grup 3’te ise % 72,8’de ağrı şiddetinde % 50 ve üzeri azalma görülmektedir.Çalışmaya dahil edilen hastaların % 60,52’de ağrı şiddeti % 50 ve üzeri azalmıştır.

**Tablo 9:** Hastaların pregabalin kullanımı öncesi ve sonrası NRS değerleri dağılımı.

	Grup I		Grup II		Grup III		F	P
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss		
NRS 1	7,940	1,464	7,960	1,521	8,200	1,673	1,069	0,344
NRS 2	4,090	2,680	4,160	2,281	3,550	2,162	2,533	0,081



**Şekil 6:** Tedavi öncesi ve sonrası NRS değerleri.

**Eşlik eden hastalıklar:** Hasta bildirimleri ve beyan olunana göre kayıtlar incelendiğinde gruplar arasında en sık eşlik eden hastalık olarak hipertansiyon tesbit edilmiştir. Hipertansiyon Grup I'de 41 (%35,3), Grup II'de 52 (%27,7) ve Grup III'te 22 (19,3%) kronik ağrıya en sık eşlik eden hastalık konumundadır (Tablo 10).

“Diğerleri” (Serebrovasküler hastalık, Kronik böbrek yetmezliği, demans, romatolojik hastalık, karaciğer hastalığı, Huzursuz bacak sendromu, HIV, Prostat hastalığı, Skolyoz, Endometriozis, Kronik pankreatit) başlığı altında toplanan hastalıklar, Grup I'de 8 (%6,89) ve Grup III'te 8 (%7,01) oranında görülürken, Grup II'de 27 (%14,36) oranında görüldü. Grup II'de diğerleri başlığı altındaki hastalıkların görülme oranı anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,046$ ) (Tablo 10).

Eşlik eden hastalık olarak hipertansiyon incelendiğinde Grup III'te 22 (%19,3) görülme oranı Grup II 52 (%27,7) ve Grup I 41 (%35,3) ile mukayesede anlamlı derece düşüktü ( $p=0,024$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:** Eşlik eden hastalıklar

	Grup I		Grup II		Grup III		P
	n	%	n	%	n	%	
Diyabet	24	20,7	39	20,7	18	15,8	$X^2=1,292$ $p=0,524$
Hipertansiyon	41	35,3	52	27,7	22	19,3*	$X^2=7,427$ $p=0,024$
Koroner Arter Hastalığı	4	3,4	9	4,8	7	6,1	$X^2=0,915$ $p=0,633$
Konjestif Kalp Yetmezliği	11	9,5	11	5,9	5	4,4	$X^2=2,681$ $p=0,262$
Obstruktif Akciğer Hastalığı	3	2,6	6	3,2	4	3,5	$X^2=0,170$ $p=0,919$
Depresyon	1	0,9	2	1,1	3	2,6	$X^2=2,681$ $p=0,262$
Periferik arter hastalığı	3	2,6	4	2,1	1	0,9	$X^2=0,978$ $p=0,613$
Tiroid Hastalığı	9	7,8	12	6,4	7	6,1	$X^2=0,295$ $p=0,863$
Eşlik eden hastalığı olmayanlar	51	44,0	78	41,5	62	54,4	$X^2=4,950$ $p=0,084$
Diğerleri	8	6,89	27	14,36#	8	7,01	$X^2=6,147$ $p=0,046$

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

\*\* $p<0,05$  Grup I ve III ile karşılaştırıldığında

Pregabalin'e ek olarak kullanılan ilaçların dağılımı değerlendirilmeye alındığında:

Tramadol+parasetamol: Grup I 40 (%34,5) ve Grup II'de 64 (%34,0), Grup III'te 41 (%36)

Duloksetin: Grup III'te 49 (%43), daha sonra Grup I ve Grup II'de 46 (%24,5).

Grup III'te pregabaline ek olarak duloksetin 49 (%43) kullanım oranı anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,002$ ) (Tablo 11). Diğerleri (Karbamazepin, NSAİ, Milnasipram, oksikodon, venlafaksin) başlığı altında toplanan ilaçlar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemektedir ( $p=0,65$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11:** Hastaların pregabaline ek olarak kullandığı ilaçların dağılımı.

	Grup I		Grup II		Grup II		P
	n	%	n	%	n	%	
Tramadol	12	10,3	33	17,6	22	19,3	$X^2=4,014$ $p=0,134$
Tramadol + parasetamol	40	34,5	64	34,0	41	36,0	$X^2=0,119$ $p=0,942$
Parasetamol	8	6,9	10	5,3	4	3,5	$X^2=1,326$ $p=0,515$
SNRİ (Duloksetin)	32	27,6	46	24,5	49	43,0*	$X^2=12,094$ $p=0,002$
SSRİ	27	23,3	34	18,1	13	11,4	$X^2=5,597$ $p=0,061$
TSA (Amitriptilin)	6	5,2	13	6,9	10	8,8	$X^2=1,154$ $p=0,562$
Diğerleri	8	6,89	17	9,04	8	6,14	$X^2=0,837$ $p=0,658$

**Yan etki:** Pregabalin kullanımından sonra ortaya çıkan yan etkiler değerlendirildiğinde, başdönmesi tüm gruplarda toplamda en sık görülen yan etkidir 38 (%9,09), daha sonra sersemleme 33 (%7,89) ve uyku hali 31 (%7,41) gelmektedir (Tablo 12).

Az karşılaşılan diğer yan etkiler (tremor, başağrısı, cinsel isteksizlik, kilo alımı) istatistiksel olarak karşılaştırmada kolaylık sağlamak amacı ile diğer yan etkiler başlığı altında toplandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,739$ ) (Tablo 12).

Grup I'de görülen diğer yan etkiler değerlendirildiğinde; kilo alımı ve cinsel isteksizlik 1 (%50) hastada mevcut idi. Grup II'deki diğer yan etkilere bakıldığında, tremor 2 (%33,3), kabızlık 2 (%33,3), kilo alımı ve baş ağrısı 1 (%16,6)'er hastada mevcut idi. Grup III'teki diğer yan etkiler değerlendirildiğinde; kilo alımı 1 (%33,3), baş ağrısı 2 (%66,6) hastada görülmektedir (Tablo 12).

**Sersemleme** açısından gruplar değerlendirildiğinde; Grup I'de sersemleme 13 (%11,2) görülme oranı diğer gruplara göre anlamlı derecede fazla idi ( $p=0,002$ ) (Tablo 12).

**Baş dönmesi** açısından gruplara bakıldığında; Grup I'de baş dönmesi 18 (%15,5) görülme olasılığı Grup II ve Grup III'e göre anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,002$ ) (Tablo 12).

**Uyku hali, periferiyal ödem, dengesizlik ve ağız kuruluğu** açısından bakıldığında; gruplar arası istatistiksel olarak açıdan fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12:** Pregabalin kullanımına bağı gelişen yan etkilerin dağılımı

	Grup I		Grup II		Grup III		P
	n	%	n	%	n	%	
Sersemleme	13	11,2*	9	4,8	1	0,9	$X^2=12,135$ $p=0,002$
Baş Dönmesi	18	15,5*	9	4,8	11	9,6	$X^2=10,053$ $p=0,007$
Uyku Hali	10	8,6	13	6,9	8	7,0	$X^2=0,340$ $p=0,844$
Dengesizlik	1	0,9	3	1,6	3	2,6	$X^2=1,106$ $p=0,575$
Ağız kuruluğu	2	1,7	11	5,9	9	7,9	$X^2=4,627$ $p=0,099$
Periferyal ödem	2	1,7	1	0,5	0	0,0	$X^2=2,564$ $p=0,277$
Diğerleri	2	1,72	6	3,19	3	2,63	$X^2=0,602$ $p=0,739$

\*  $P<0,05$  Grup II ve III ile karşılaştırıldığında

**Pregabalin tedavisinin durdurulması sebepleri:** Hastalar ilaç kesilme nedenlerine göre değerlendirildiğinde, etkisizlik tüm gruplarda en sık görülen nedendir 109 (% 26). Bunu, yan etkilerine bağı ilaç kesilmiş olması 41 (%9,8) izlemektedir (Tablo 3).

İlaç kesilme nedeni olarak kendi isteğı ile Grup I'de 2 (%1,7), Grup II'de 5 (%2,7) hasta görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,218$ ) (Tablo 13).

Diğer (gebelik, hasta ölümü) başlığı altında toplananlar Grup I'de 1( %0,86), Grup II'de 1(%0,5) hasta görülmektedir. Grup I'de 1 hastada gebelik, Grup II'de de 1 hasta ölmüştür. Burada gruplar arası istatikselsel olarak anlamlı fark söz konusu değildir (p=0,631) (Tablo 13).

**İlaç bırakma nedeni olarak etkisizlik için gruplar incelendiğinde;** Grup III'te 20 (%17,5), Grup I 36 (%31) ve Grup II'ye 53 (%28,2) göre anlamlı derecede azdı (p=0,045) (Tablo 13).

**Yan etki nedeni ile ilaç bırakanlar incelendiğinde,** Grup III'te 1 (%0,9) olguda görülmektedir. Grup III'te yan etki nedeni ile ilaç bırakma, Grup I 22 (%19) ve Grup II'ye 18 (%9,6) göre anlamlı derecede azdı (p=0,000) (Tablo 13).

**Tablo 13:** İlaç kesilme nedenleri

	Grup I		Grup II		Grup III		P
	n	%	n	%	n	%	
Yan Etkiler	22	19,0	18	9,6	1	0,9*	X <sup>2</sup> =21,286 p=0,000
Etkisizlik	36	31,0	53	28,2	20	17,5*	X <sup>2</sup> =6,221 p=0,045
Kendi İsteği	2	1,7	5	2,7	0	0,0	X <sup>2</sup> =3,051 p=0,218
Diğer	1	0,86	1	0,5	0	0,0	X <sup>2</sup> =0,917 p=0,631

\*P<0,05 Grup I ve II ile karşılaştırıldığında

**Ağrıya yol açan nedenler** incelendiğinde; hastanın ağrısını açıklayan bir durum olarak herhangi bir neden göstermemiş olması 268 (%64,11) tüm gruplarda en sık görülen ifade olmuştur. Bunu, ağrısını herhangi bir hastalık ile ilişkilendirmiş olanlar 97 (%2,32) ve ağrısını ilaç kullanma ile ilişkilendirmiş (1 hasta) olanlar izlemektedir. Burada gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,504) (Tablo 14).

**Tablo 14:** Ağrıya yol açan neden

		Grup I		Grup II		Grup III		P
		n	%	n	%	n	%	
Ağrıya yol açan neden	Bir neden yok	81	69,8	122	64,9	65	57,0	$X^2=7,307$ $p=0,504$
	Ameliyat	7	6,0	16	8,5	12	10,5	
	Hastalık	23	19,8	44	23,4	30	26,3	
	Travma	5	4,3	5	2,7	7	6,1	
	İlaç Kullanımı	0	0,0	1	0,5	0	0,0	

**Yapılan girişimsel işlemler ve etkinliği:** Grup I'de 16 (%13,8), Grup II'de 30 (%16) ve Grup III'te 19 (%16,7) hastada girişim yapıldığı görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0,817$ ) (Tablo 15).

Girişimsel işlemin etkinliğini değerlendirmek için hastalar 3 başlıkta (kısa süreli yarar, uzun süreli yarar, hiç yarar yok) incelendi. Yapılan girişimsel işlemin tüm gruplarda en fazla kısa süreli yararlı 27 (%41,53) olduğu görülmektedir. Uzun süreli yarar ( $\geq 20$  gün) Grup I'de 5 (%31,2), Grup II'de 13 (%43,3), Grup III'te 5 (%26,3) hastada görülmektedir. Hiç yararın olmaması Grup I'de 4 (%25,0), Grup II'de 5 (%16,7), Grup III'te 6 (%31,6) hastada görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ( $p=0,690$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15:** Girişimsel işlem yapılan hastalar ve etkileri

		Grup I		Grup II		Grup III		P
		n	%	n	%	n	%	
Girişim uygulanan hastalar		16	13,8	30	16,0	19	16,7	$X^2=0,405$ $p=0,817$
Girişimin etkisi	Kısa süreli yarar	7	43,8	12	40,0	8	42,1	$X^2=2,247$ $p=0,690$
	Uzun süreli yarar $\geq 20$ Gün	5	31,2	13	43,3	5	26,3	
	Hiç yarar yok	4	25,0	5	16,7	6	31,6	

His bozuklukları incelendiğinde, parestezi tüm gruplarda toplamda en sık görülmüştür 272 (%65,07). Grup I'de 76 (%65,5), Grup II'de 124 (%66,0), Grup III'te 72 (%63,2) hastada görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ( $p=0,879$ ) (Tablo 16).

Allodini Grup I'de 3 (%2,6), Grup II'de 9 (4,8), Grup III'te 6 (%5,3) hastada görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ( $p=0,551$ ) (Tablo 16).

Hipoestezi Grup I'de 2 (%1,7), Grup II'de 8 (%4,3), Grup III'te 8 (%7,0) hastada görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ( $p=0,141$ ) (Tablo 16).

Hiperaleji Grup I'de 4 (%3,4), Grup II'de 5 (%2,7), Grup III'te 6 (%5,3) hastada görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ( $p=0,497$ ) (Tablo 16).

Dizestezi Grup 1'de 2 (%1,7), Grup 2'de 3 (%1,6), Grup 3'te 1 (0,9%) hastada görülmektedir. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ( $p=0,838$ ) (Tablo 16)

**Tablo 16:** His bozuklukları.

	Grup I		Grup II		Grup III		P
	n	%	n	%	n	%	
His Bozuklukları-Parestezi	76	65,5	124	66,0	72	63,2	$X^2=0,259$ $p=0,879$
His Bozuklukları-Allodini	3	2,6	9	4,8	6	5,3	$X^2=1,192$ $p=0,551$
His Bozuklukları-Hipoestezi	2	1,7	8	4,3	8	7,0	$X^2=3,912$ $p=0,141$
His Bozuklukları-Hiperaleji	4	3,4	5	2,7	6	5,3	$X^2=1,400$ $p=0,497$

## 5. TARTIŞMA

Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ağrı Bilim Dalı'nda ağrı yakınmaları nedeniyle kendiliğinden başvuran ya da çeşitli kliniklerde primer başka bir hastalık nedeniyle tedavi görmekte iken ağrı yakınmasının kontrol altına alınmasında güçlük çekilmesi üzerine sevk edilmiş hastalar değerlendirilmektedir. Hastanın ağrı yakınmasının klinik özelliklerine göre ağrı sorunu akut, kronik ve kanser ağrısı tanıları altında sınıflandırılmakta, buna göre bireysel tedavi planı oluşturulmaktadır

Akut ağrı doku hasarına ilişkin bir öyküsü, kanser ağrısı maligniteyi tanımlayan patofizyolojisi, bunun kliniği, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile sınıflandırılmalarında büyük güçlük çekilmeyen ağrı sorunlarıdır. Kronik ağrı ise sadece 3 aydan uzun süredir kontrol altına alınamamış olmakla ayırt edilmesi beklenen; ancak öyküsü, mekanizması, tedavisi birbirlerinden birçok farklı ağrı formlarını topluca tanımlayan bir fenomendir. Cerrahpaşa Tıp fakültesi Anesteziyoloji Ağrı Bilim Dalı'nda kronik ağrı tanımlaması yaparken primer olarak ağrı sürecinin sadece uzunluğu değil anlamı da kriter olarak alınmakta ağrıya sekonder sonuçlar tanı koymada önem taşımaktadır. Yani, doku hasarı ardından hasar düzeyi ve doku yaralanmışlığı ile korele olmayan ağrı şiddet ve kliniği, periferik ve santral mekanizmaları içeren bir adaptasyon kusuru olarak şekillenmekte ve kronik ağrı sınıflaması içinde değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme tarzının kronik ağrı özelliğine uygun şekillenen ağrı kliniğinin bir kronik ağrı hastalığına dönüşmesinin önüne geçebilecek preventif stratejilerin harekete geçirilmesine yardımcı olacağı, kronik ağrı hastalığı oluşması durumunda ise terapötik yaklaşımların prognostik etkinliğini artıracığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda periferik vasküler hastalıklar, nevraljiler, bel ağrıları, kol ya da bacağı yayılan radiküler nitelikte ağrılar, baş ağrıları, bir'den fazla alanda yaygın ağrılar gibi çeşitli ağrılı durumlarda pregabalinin etkinlik ve yan etkileri ele alınmıştır. Bir tedavinin etkinliğinin incelenmesi randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerden NNT (number needed to treat -en az %50 ağrısı azalan bir hastaya kaç tedavi edilmiş hastada ulaşılabilir) değerine ulaşarak, yada ortak bir sürekli kazanım ölçütü doğrultusunda olan çok sayıda çalışmalardan elde edilmiş plasebo ve tedavi arasındaki fark ortalamasını (46) olarak yapılabilmektedir. Bu değerlendirmelerin

yorumlanması ve klinik genelleştirmeye kalkışılmasında da belirli ölçülerde hata ve sapmalar oluşmaktadır. Zira, çalışmalar heterojen yapılarda tasarlanmakta; ağrı tipi, popülasyonun ölçütleri, kontrol gruplarının özellikleri, tedaviden kazanım ölçütleri, okuyucu ve yayımcı talepleri her çalışma için ayrı ölçüde kaygı konusu olarak çalışmayı şekillendirmekte etkili olmaktadır. Ağrı azalmasını değerlendirmede analjezi etkinliği ölçütü olarak %30'u anlamlı görenler olduğu gibi %50'yi benimseyenler mevcuttur (47). Bu çalışmada %50 ağrı azalmasını analjezik etkinlik olarak değerlendirdik. Ancak, bazı hastalarda ağrı azalması %30-40 olmasına karşın bireyin bu tedavinin sürdürülmesini talep etmesinden yola çıkılarak derinleştirilen değerlendirmelerden de anlaşılmaktadır ki birçok durumda ağrı şiddetindeki mütevazı sayılan azalmalar yaşama kalitesindeki önemseneni artışları sağlamaktadırlar. Çalışmamızda %30 analjezik etkinliğe karşın tedavi etkinliğini %50 ve üzerinde tanımlayan hastalar azımsanmayacak sayılardadır. Retrospektif veri değerlendirmesine dayalı bir tasarımla çalışıldığından bu örnekler fikir verici anektodlar olmanın ötesinde ele alınamamışlardır.

Çalışmalar her 5 erişkinden birinin kronik ağrıdan etkilendiğini göstermektedir (48,49). Kronik ağrının yaşlı popülasyonlarda daha yaygın olduğunu, ve büyük oranda osteoartrit ve diğer muskuloskeletal koşullarla tahrik edildiğine dair açık kanıtlar vardır (50). Diğer araştırmalar prevalansın yaşla birlikte azaldığını göstermektedir (64). Kronik ağrılı bireylerin çoğunda (66%) 5 yıldan uzun süredir ağrı yakınması olduğu görülmektedir (50). Ağrı sıklığı, cinsiyet açısından araştırıldığında, kadınlarda erkeklere oranla, ağrının 1,32 kez daha fazla görüldüğü veya ağrılı hastaların %56'sının kadın olduğu belirtilmektedir (51,52). İsviçre'de 1993 yılında yapılan bir çalışmada, her iki cinsten de ağrı 50-59 yaşları arasında daha sık görüldüğü ortaya konulmuştur (53). Yine aynı çalışmada, 45-64 yaş arasındaki hastalar, cinsiyet açısından kıyaslandığında, ağrının kadınlar ve erkeklerde eşit olduğu saptanmıştır. Yu ve arkadaşlarının (54) çalışmasında kadın katılımcıların %60,9'una, erkek katılımcıların %39,1'ine kronik ağrı tanısı konmuş ve aradaki farkın anlamlı olduğu, 'kadın cinsiyet'in kronik ağrı riskini 2,1 kat arttırdığı saptanmıştır. Ülkemizde, 1999 yılında Erdine ve arkadaşlarının (55) çalışmasında, cinsiyete göre özel prevalansın kadınlarda (%70,8), erkeklere (%56,8) kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, fibromiyalji, migren ve kronik gerilim tipi baş ağrısı, irritable bağırsak sendromu, temporomandibular eklem bozuklukları ve interstisyel sistit gibi birçok yaygın kronik ağrı durumunun popülasyon prevalansı kadınlar için erkeklerden daha fazladır (56,57).

Erkekleri ve kadınları ağrının farklı şekilde etkilemesinin antropolojik, sosyolojik nedenleri de şüphesiz vardır. Ancak bu değişkenliğin önemli bir kaynağını, muhtemelen cinsiyet hormonlarının etkisi temsil eder. Cinsiyet hormonlarının ve reseptörlerinin, nosiseptif iletim ile ilişkili periferik ve santral sinir sistemlerinin alanlarında dağılımı göz önüne alındığında bu şaşırtıcı değildir (58,59). Testosteronun, özellikle azaltılmış androjen konsantrasyonları ile kronik ağrı arasındaki ilişkisine bakıldığında, daha antinosiseptif ve koruyucu nitelik taşıdığı görülmektedir (60). Cinsiyet hormonlarının ağrı üzerine etkilerini destekleyen araştırmaların çoğu, menstrüel siklus boyunca klinik ağrının alevlenmesini gösteren çalışmalara dayanmaktadır (61,62). Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi kullanımı çeşitli patolojik ağrı durumlarına yol açmaktadır (63). Çalışmamızda değerlendirilen, pregabalin tedavisi alan kronik ağrılı hastaların %64,35'i kadınlar teşkil etmektedir. Tüm olgularımızı dikkate aldığımızda yaş ortalamasının  $54,59 \pm 15,10$  olduğu görülmektedir. Kadınların yaş ortalaması  $54,99 \pm 14,26$ , Erkeklerin yaş ortalaması  $53,53 \pm 16,75$  olduğu görüldü.

Kronik ağrı öyküsünde ağrı süresinin hastaların % 64.8'inde 12 aydan daha uzun olduğu ve bütün gruplarda 12 ay ve üzeri semptom sürelerinin en çok görülmekte olduğu dikkat çekmektedir. Bunun kronik ağrı hastalığı hali ile ilişkili olduğu görüşündeyiz. Zira akut yada kronik ağrı yakınmaları her birey için yaşamın belirli evrelerinde ve belirli şiddetlerde sınırlı kalması durumunda o birey için yaşam değişmekte ancak bu değişime birey adapte olabilmektedir. Ağrıya ilişkin şiddet semptomatoloji değişkenliği ve öyküsel süreğenliğin kronik ağrı hastalığı için patognomonik özellikte olduğu kanısındayız.

Kronik ağrı tedavisinde uygulanan 'tedavi' ile ağrıda gözlemlenen %50'lik bir azalmanın klinik açıdan anlamlı bir düzelmeye karşılık geldiği bilinmektedir (65). Freynhagen ve arkadaşları (66), ağrı şiddetinde % 50'lik azalmayı, esnek doz pregabalin grubunda hastaların % 48'inde ve sabit doz pregabalin grubunda hastaların %52,3'ünde sağladıklarını göstermişlerdir. Tölle ve arkadaşları (67), plasebo grubunun %30'u ve pregabalin grubunun %46'sında %50 ve üzerinde azalma tespit etmişler. Spinal kord yaralanması, talamik infarkt, beyin sapı infarktı gibi sebeplere bağlı santral ağrı tarifleyen 40 hasta ile yapılan bir çalışmada pregabalin grubunda ağrı şiddeti (NRS) ortalamasının başlangıçta  $7,6 \pm 0,8$ , tedavi sonunda ise  $5,1 \pm 2,9$  olduğu, pregabalinin

ortalama olarak ağrıyı %25 oranında azalttığı saptanmıştır (68). Tedavi etkinliğinin kullanılan doza göre değiştiği, DNP'li hastalarda 300mg/gün pregabalın alan hastaların %29,1'nde, 600 mg/gün pregabalın alan hastaların %35,6'sın da, ortalama ağrı skorlarında %50' den fazla değişim olduğu ifade edilmektedir (69). Yine PHN'li hastalarda yapılan bir çalışmada, 150mg/gün pregabalın alanlarda %26,4, 300mg/gün alanlarda %26,5, 600mg/gün alanlarda %37,5'inde, ortalama ağrı skorlarında %50' den fazla azalma olduğu belirtilmiştir (70). Moon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, %50' den fazla ağrı sağaltımı, pregabalınle tedavi olan grupta %26,1 iken, plasebo grubunda %14,3'tür (71).

Bizim çalışmamızda Grup 1'de hastaların %52,58'de, Grup 2'de %57,97'de, Grup 3'te ise %72,8'de ağrı şiddetinde %50 ve üzeri azalma görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %60,52'de ağrı şiddeti %50 ve üzeri azalmıştır.

Çalışmamızda, pregabalın tedavisi öncesi ağrı şiddeti Grup 1'de  $7,94 \pm 1,464$ , Grup 2'de  $7,96 \pm 1,521$ , Grup 3'te  $8,200 \pm 1,673$  iken, tedavi sonrası değerleri Grup 1'de  $4,090 \pm 2,680$ , Grup 2'de  $4,160 \pm 2,281$ , Grup 3'te  $3,550 \pm 2,162$  olarak bulundu.

Grup içi bakıldığında her 3 grupta tedavi sonrası NRS değerlerinde anlamlı derecede düşme olduğu görülmektedir ( $p < 0,05$ ). Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu ( $p > 0,05$ ) (Tablo 9) (Şekil 6). Retrospektif çalışmamızda ağrı şiddeti değerlerinde pregabalın ile tedavi sonrası saptadığımız %50 ve üzerinde olan düşme, bizim hastalarımızın geçmişte Ağrı Bilim Dalı'na başvurmuş ve kronik ağrı yakınmalarının geçerli yöntemler kullanılarak en ileri düzeyde tedavi edilmeleri amaçlanmış hastalar olmalarıdır. Bu hastalara pregabalın uygulanırken pregabalın etkinliğini artıracak doğrultuda ilaç kombinasyonları, kognitif destek daha yüksek kazanım (outcome) doğrultusunda uygulanmıştır. Bu sonuçlar hastalara sağlanmış farmakolojik ve bilişsel desteğin amaç doğrultusunda pregabalın'ın etkinliğinin artmasına yol açmış olabilir.

Bu çalışmaya dahil edilen 418 hastanın kronik ağrı nedenleri incelendiğinde; en sık nedenin Grup I'de 46 (%46) ve Grup III'te 39 (%34,2) hastada bel ağrısı iken Grup II'de 58 (%30,9) ile nöropatik ağrı olduğu görülmektedir (Tablo 8). Verhaak ve arkadaşlarının (72) yaptığı epidemiyolojik çalışmada da bel ağrısı kronik ağrının en sık

sebebi olarak görülmektedir. Bazı çalışmalarda genel popülasyonda bel ağrısı prevalansı %15-45 olarak gösterilmektedir (73,74).

Diğer kronik ağrı türlerinde olduğu gibi bel ağrısı olan hastalar da önemli komorbiditeleri yaşamakla kalmazlar (75,76), sıklıkla belirgin uyku bozuklukları (77) ile kaygı ve duygudurum bozuklukları yaşamaktadırlar (78,79). Çalışmamızdaki hastaların kayıtlarında uyku kaliteleri ve duygudurum bozuklukları standardize ölçütlerle ve hastaların tümünde belirlenmiş olmadığı için bu popülasyonla ilgili yorum yapabilmeye olanak tanıyacak veriden yoksunuz. Ancak hastaların uyku kaliteleri, ağrı şiddetleri, yaşama kaliteleri arasındaki ilişkiyi ayırt etmekte zorluk çekerek adeta 'içiçe' yaşanmışlıklar olarak tanımlıyor olmaları bu durumun -psikiyatrik komorbiditelerden farklı olarak- bir kronik ağrı beyni ve kronik ağrı hastalığı hali ile ilgili olduğunu düşünmemize yol açmaktadır (10).

Pregabalin 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 (80). Çeşitli nöropatik ağrısı olan hastalarda 9 pregabalin çalışmasının değerlendirildiği bir araştırmada pregabalin tedavisi alan 2512 hastanın sonuçları yayınlanmıştır (81). 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 (82) çalışmasında somnolans (%45), sersemlik hissi (%40), konfüzyon (%35), kognitif fonksiyonlarda bozulma (%30), bulantı (%20) en sık gözlenen yan etkilerdir ve sıklıkları plasebo ile benzer bulunmuştur. Siddall ve arkadaşlarının (83) 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 (84). PHN'li hastalarda, pregabalin tedavisi alanların %13,5'inin yan etkilerden dolayı tedaviyi bıraktıkları, en sık yan etkilerin baş dönmesi (%5,8), sersemlik (%2,9), dengesizlik (%2,5) olduğu belirtilmiştir (70). Kronik 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 (85). 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 veya orta şiddette olup, yan etkilerden dolayı ilacı bırakma oranlarının iki grupta da benzer olduğu ifade edilmiştir (86). Freeman ve arkadaşlarının (87), DPN'li hastalarda yaptıkları meta-analizde, yan etkiler hafif ya da orta şiddette olup, yan etkilerden dolayı ilacı bırakma oranı en çok 600mg/gün doz alanlarda görülmekte, yan etkiler doz bağımlı olarak artmaktadır. Bizim değerlendirdiğimiz kronik ağrı popülasyonundaki 'yan etki yakınmaları' 'ağrı şiddetinden yakınma' ile ilişkiliymiş gibi gözükmemekte, adeta bir "yakınma" fenomeni ile karşı karşıyaymışız izlenimi edinilmektedir. Burada yakınmacı örüntüyü besleyen, kronik ağrıya yatkınlık oluşturan örüntü ile örtüşmekte olduğu söylenebilir. Katastrofize edici, pasif, baş etme becerisinden yoksun kişilik yapısı, hastalık halinde olduğu gibi tedavi başarısında da sorumluluğunu gözardı etmekte, biran evvel girişimsel tedavi aşamasına ulaşılarak hastalığın tedavisini sağlamaya çalışmaktadır. Bu profil dışındaki bireylerde, ağrının rahatsız ediciliğine rağmen belirli ölçüde de olsa bireyin başedebilme becerisini yansıtan ağrı şiddeti tanımlamaları söz konusudur. Bu bireylerin ağrı şiddetini tanımlamakta kullandıkları 'makul' üslup tedavi yan etkilerini yorumlamakta kullandıkları üslupla benzeşmekte, doz artışlarının oluşturduğu yan etkilere de kısa süreli (1-3 gün) uyum güçlüğü yaşamakta, doz artışından doğan kazanımlarını yaşanan yan etkilere üstün tutarak uyum becerisi göstermektedirler (10).

Anksiyete bozukluğunun tedavisinde pregabalinin günlük 300 mg, 450 mg, 600 mg'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), 600 mg'lık grupta %15 (n=13) olduğu, 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 (88). 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 (89). Moon ve arkadaşlarının (71), 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) dir.

Bu çalışmada ise, en sık görülen yan etkiler baş dönmesi 38 (%9,09), sersemleme 33 (%7,89), uyku hali 31 (%7,41) ve ağız kuruluğu 22 (%5,26) dir. Daha az oranla diğerleri başlığı altında toplanan grup; 11 (%2,63), dengesizlik 7 (%1,67) ve periferik ödem 3 (%0,71) gelmektedir (Tablo 12).

Diğerleri başlığı altında toplanan yan etkiler (tremor, baş ağrısı, cinsel isteksizlik, baş ağrısı, kilo alımı) açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur.

Grup I ve Grup II’de sersemleme ve baş dönmesi Grup III’e nazaran istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha fazla görülmektedir. Bu fark yan etki görülmeyen hastalarda doz artışına gidilmiş olması ile açıklanabilir.

Bu çalışmada ilaç bırakma nedeni olarak etkisizlik 109 (% 26) tüm gruplarda en fazla, yan etkileri nedeni ilaç bırakma 41 (%9,8) hastada görülmektedir. Diğer (gebelik, ölüm) başlığı altında toplananlar Grup I’de 1 (%0,86), Grup II’de 1 (%0,5) hasta görülmektedir. Grup I’ de 1 hastada gebelik, Grup II’de de 1 hastada ölüm söz konusu olmuştur. Yan etki nedeni ile ilaç bırakanlar incelendiğinde, Grup III’te 1 (%0,9) olgu görülmektedir. Grup III’te yan etki nedeni ile ilaç bırakma, Grup I 22 (%19) ve Grup II’ye 18 (%9,6) göre anlamlı derecede az olduğu görülmektedir. Aynı zamanda etkisizlik nedeni ile ilaç kesilmesi Grup III’de diğer gruplara nazaran anlamlı derecede azdır. 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 hastaların yan etkilere adaptasyonunun ve ilacı tolere edebilme yeteneklerinin doz artırabilme imkanı sağladığı ve bu yüzden yüksek dozlarda daha az ilaç bırakma oranı olduğu kanaatine varılmıştır.

Bizim elde ettiğimiz verilerden yola çıkarak yaptığımız yorum ile ulaştığımız sonuçlara benzer bir şekilde pregabalin’in kronik ağrı sendromlarında ağrı yakınmasının azalmasına, uyku sorunu’nun düzelmesine, ve yaşam kalitesinin artmasına yol açtığı gösteren çalışmalar bu nahoş durumların -pregabalin ile- tedavi ortaklığını ortaya koymaktadır (77,78,79,80). Tedavide etkin olan madde ile ortaya çıkan bu ortaklığa tersten bakılabilmesi halinde söz konusu ‘nahoş’ durumların patofizyolojilerini açıklamak daha kolay olabilecektir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada, ağrı yakınması ile başvurmuş, değerlendirildiklerinde ağrı fizyopatolojileri doğrudan kanserle ilişkilendirilmemiş, ve kronik ağrı tanısı konulmuş, uygulanmış ağrı tedavisi sürecinde pregabalin kullanılmış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Pregabalinin ilaç kombinasyonları uygulanan ve kognitif destek sağlanan kronik ağrı hastalarında etkin ağrı kontrolü sağlamaya katkıda bulunduğu görülmektedir. Pregabalin uygulaması ile ilişkilendirilen yan etkilerin dozla ilişkili olduğu ancak bu yan etkilerin tedaviyi sınırlayıcı olumsuzluğunun pregabalin dozundan ziyade kronik ağrı paradigmasını da şekillendiren bireysel bilgi işleme ağı ve nosiseptif süreçlerin dinamiği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışma süreci boyunca kronik ağrılı hastalarımıza ilişkin yaptığımız gözlemler, bu gözlemleri yorumlayabilmek için incelediğimiz çalışma literatürü, ve bulgularımız pregabalin'in kronik ağrıda analjeziye katkılı olduğunu, yan etkileri açısından genellikle iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır. Çalışmamız diğer çalışmalar ile birlikte, pregabalin'in santral sensitizasyon bozukluğunun rol oynadığı kronik ağrı gibi hastalıklarda, çoğunlukla etkin analjezinin de içerisinde yer aldığı yaşam kalitesi iyileştirmeleri sağlarken neden bazı koşullarda ve bazı bireylerde etkisiz olduğu sorusunu belirginleştirmekte, buna yanıt bulmaya yönelik tasarımı, prospektif çalışmalar yapılması gereğini ortaya koymaktadır.

## 7. ÖZET

Ağrı yaşantısı, insanoğlunun ve filogenetik yakınlığına bağlı olarak diğer birçok canlının sağ kalabilme başarısının esasını teşkil etmektedir. Sağkalım doğrultusundaki gerekliliği yüzünden ‘olumlu’ işlev gören bu nahoş deneyim, çevre şartlarımızı kendimiz şekillendirebilmeye başladıktan sonra bazı koşullarda olumsuz etkileri ile yaşama kalitemizi bozan bir sorun haline dönüşmeye başlamıştır. Bu tipte, bedensel hasarla ilişkilendirilemeyecek büyüklükte süregen ağrıdan yakınların durumu hastalık olarak nitelenmekte kronik ağrı olarak tanımlanmaktadır.

Günümüze değin sürdürülmekte olan çaba ağrının önlenabilir, tedavi edilebilir, kontrol altında tutulup yönetilebilir bir nahoş deneyim olarak sınırlandırılması amaçlanmaktadır. Tanıya dayalı spesifik bir tedavi planı ile etkin ağrı kontrolü öngörebilmek şu an için mümkün gözükmemektedir. Ağrı sorunda tanı’dan çok, ağrı oluşumunda etkili olmuş mekanizmaların önemsenmesi gerektiği düşünülmektedir. Pregabalin santral sensitizasyon’da önemli rolü olan presinaptik ‘voltage-gated’ kalsiyum kanallarını bloke edebilme becerisi nedeniyle kronik ağrı fenomeni ile ilişkili klinik sorunlarda tedavi edici olmasa da duyarlılığı -ve dolayısı ile ağrıyı- azaltarak yaşama kalitesini geliştirmekte yardımcı olması beklenmekte, santral duyarlılaşmışlıkla ilişkilendirilen ağrı patolojilerindeki etkinliği irdelenmektedir.

Çalışmamız ocak 2010-mart 2015 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ağrı Bilim Dalı’na ağrı yakınması ile başvurmuş, değerlendirildiklerinde klinik olarak kronik ağrı tanısı konulmuş, pregabalin uygulanmış ve ağrı fizyopatolojileri doğrudan kanserle ilişkilendirilmemiş hastaların tetkik ve tedavi dosyalarının fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra retrospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir.

Yapılan retrospektif dosya taramasında olguların; anamnezleri (yaş, cinsiyet, primer tanı, yakınmalarının geçmişine ilişkin süre), tanıları (ağrının karakteri, şiddeti, komorbid nöropsikiyatrik patolojileri) uygulanmış pregabalin tedavileri (kullanım süresi, dozları, sağlanan analjezik etkinlik, karşılaşılan yan etkiler, bu tedavi kesildi ise nedeni), ağrı kontrolünü geliştirmek için kullanılmış diğer ilaçlar, bu tedavi öncesinde-sırasında-ardında gerçekleştirilmiş girişimsel tedaviler ve etkinlikleri değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 418 hasta, dosyalarından sağlanan bilgiler doğrultusunda uygulanmış pregabalin dozlarına göre 3 grupta değerlendirildi;

Grup I: 0-150 mg/gün pregabalin uygulanmış olan hastalar,

Grup II: 150-300 mg/gün pregabalin uygulanmış olan hastalar,

Grup III: 300 mg/gün ve üzeri pregabalin uygulanmış olan hastalar.

Tüm olgularımızı dikkate aldığımızda yaş ortalamasının  $54,59 \pm 15,10$  olduğu görülmektedir. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, kronik ağrılı hastaların %64,35'i kadınlar teşkil etmektedir. Kadınların yaş ortalaması  $54,99 \pm 14,26$ , Erkeklerin yaş ortalaması  $53,53 \pm 16,75$  olduğu görüldü. Grup 1'deki hastaların yaş puanları ( $56,520 \pm 15,676$ ), Grup 2'deki hastaların yaş puanlarından ( $50,910 \pm 14,084$ ) yüksek bulunmuştur. Grup 2'deki hastaların yaş puanları ( $55,630 \pm 15,044$ ), Grup 3'deki hastaların yaş puanlarından ( $50,910 \pm 14,084$ ) yüksek bulunmuştur (Tablo 2,5). Kronik ağrı nedenleri tanılara dayalı incelendiğinde Grup 1 'de ve Grup 3'te en sık bel ağrısı, Grup 2'de ise nöropatik ağrı görülmektedir (Tablo 8).

Pregabalin tedavisi öncesi ağrı şiddeti Grup 1'de  $7,94 \pm 1,464$ , Grup 2'de  $7,96 \pm 1,521$ , Grup 3'te  $8,200 \pm 1,673$  iken, tedavi sonrası değerleri Grup 1'de  $4,090 \pm 2,680$ , Grup 2'de  $4,160 \pm 2,281$ , Grup 3 'te  $3,550 \pm 2,162$  olarak bulundu (Tablo 9) (Şekil 6). Grup içi bakıldığında her 3 grupta tedavi sonrası ağrı şiddetinde anlamlı derecede düşme olduğu görülmektedir ( $p < 0,05$ ). Grup 1'de hastaların %52,58'de, Grup 2'de %57,97'de, Grup 3'te ise %72,8'de ağrı şiddetinde %50 ve üzeri azalma görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların %60,52'de ağrı şiddeti %50 ve üzeri azalmıştır.

En sık görülen yan etkiler baş dönmesi 38 (%9,09), sersemleme 33 (%7,89), uyku hali 31 (%7,41) ve ağız kuruluğu 22 (%5,26) dir. Daha az oranla diğerleri başlığı altında toplanan grup; 11 (%2,63), dengesizlik 7 (%1,67) ve periferik ödem 3 (%0,71) gelmektedir (Tablo 12).

Diğerleri başlığı altında toplanan yan etkiler (tremor, baş ağrısı, cinsel isteksizlik, baş ağrısı, kilo alımı) açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur (Tablo 12).

Grup I ve Grup II’de sersemleme ve baş dönmesi Grup III’e nazaran istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde daha fazla görülmektedir. Bu fark yan etki görülmeyen hastalarda doz artışına gidilmiş olması ile açıklanabilir.

İlaç bırakma nedeni olarak etkisizlik 109 (% 26) tüm gruplarda en fazla, yan etkileri nedeni ilaç bırakma 41 (%9,8) hastada görülmektedir. Yan etki nedeni ile ilaç bırakanlar incelendiğinde, Grup III’te 1 (%0,9) olgu görülmektedir. Grup III’te yan etki nedeni ile ilaç bırakma, Grup I 22(%19) ve Grup II’ye 18 (%9,6) göre anlamlı derecede az olduğu görülmektedir (Tablo 13). Aynı zamanda etkisizlik nedeni ile ilaç kesilmesi Grup III’de diğer gruplara nazaran anlamlı derecede azdı. Bu çalışmada hastaların yan etkilere adaptasyonunun ve ilacı tolere edebilme yeteneklerinin doz artırabilme imkanı sağladığı ve bu yüzden yüksek dozlarda daha az ilaç bırakma oranı olduğu kanaatine varılmıştır.

Sonuç olarak ilaç kombinasyonlarının ve bilişsel desteğin nihai etkiyi artırma yönünde birleşmesiyle, pregabalin’in klinik olarak etkili olduğunu düşündüğümüz en az %50 veya daha fazla ağrı azalttığı görülmüştür. Bulgularımız, pregabalinin yan etkileri açısından iyi tolere edildiği, hastaların yan etkilere adaptasyonun, ilacı tolere edebilme yeteneklerinin doz artırabilme imkanı sağladığı ve bu yüzden yüksek dozlarda daha az ilacı bırakma oranı olduğu kanaatine varılmıştır.

## 8. SUMMARY

The experience of pain is the main issue of survival, for humans and many others depending on their phylogenetic proximity. After we have been able to shape our environment, this unpleasant experience, previously functioning 'positive' because of its necessity in survival, turned to be a problem which disrupts the quality of life with its negative effects. This negative experience of those who complain of progressive pain which is not related with the extend of damage has been characterized as a disease and defined as chronic pain.

The ongoing effort to date is intended to limit pain as an unpleasant experience that can be prevented, treated, controlled or managed. It is currently not feasible to envisage effective pain control with a specific diagnosis-based treatment plan. It is thought that the mechanisms responsible for the pain formation should be considered more important than the diagnosis itself. Pregabalin because of its ability to block presynaptic 'voltage-gated' calcium channels, which play an important role in central sensitization, is expected to improve the quality of life by reducing sensitivity and therefore relieve pain. Its efficacy in pain pathologies associated with central sensitization is being examined.

In this study within a retrospective design, pregabalin and its analgesic efficacy for chronic pain were evaluated through the 'Patient examination and treatment files' on chronic pain patients of non-cancer origine, followed by the Algology division of the Department of Anesthesiology, between January 2010 and March 2015 at the İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty.

In retrospective file scanning, patients' anamnesis (age, gender, primary diagnosis, duration of past complaints), diagnoses (character of pain, severity, comorbid neuropsychiatric pathologies), applied pregabalin treatments (duration of use, doses, provided analgesic efficacy, side effects encountered ,the reason for drug withdrawal), other medications used to improve pain control, interventional therapies and efficacy performed before- during- and after this treatment were evaluated.

418 patients were evaluated in 3 groups according to the administered pregabalin doses;

Group I: Patients who received 0-150 mg / day pregabalin,

Group II: Patients who received 150-300 mg / day pregabalin,

Group III: Patients who received pregabalin over 300 mg / day.

When we consider all our cases, the average age was  $54.59 \pm 15.10$ . Gender distribution shows that 64,35% of chronic pain patients are female. The mean age of the women was  $54.99 \pm 14.26$ , and the men was  $53.53 \pm 16.75$ . The age scores of the patients in Group 1 ( $56.520 \pm 15.676$ ) were higher than those of the patients in Group 3 ( $50.910 \pm 14.084$ ). The age scores of the patients in Group 2 ( $55.630 \pm 15.044$ ) were higher than those of the patients in Group 3 ( $50.910 \pm 14.084$ ). When the causes of chronic pain were examined based on the diagnosis, the most common lumbar pain was seen in Group 1 and Group 3, and neuropathic pain was seen in Group 2.

Pain intensity before pregabalin treatment was  $7.94 \pm 1.464$  in Group 1,  $7.96 \pm 1.521$  in Group 2,  $8.200 \pm 1,673$  in Group 3 and after treatment values were found as  $4.090 \pm 2.680$  in Group 1,  $4.160 \pm 2.281$  in Group 2 and  $3.550 \pm 2.162$  in Group 3 There was a significant decrease in pain severity after treatment in all 3 groups ( $p < 0,05$ ). 52.58% of patients in Group 1, 57.97% in Group 2, 72.8% in Group 3 showed a reduction of 50% or more in pain intensity. In 60.52% of the patients included in the study, the severity of pain decreased by 50% and over.

The most frequent side effects were dizziness 38 (9.09%), stunning 33 (7.89%), sleepiness 31 (7.41%) and dryness of the mouth 22 (5.26%).

In Group I and Group II, stunning and dizziness were significantly more than Group III. This difference can be explained by the fact that the dose was increased in patients without side effects.

Drug discontinuation due to ineffectiveness in 109 (26%) and side effects in 41 (9.8%) patients in all groups.

Drug discontinuation due to adverse events was in 1 (0.9%) case in Group III. In Group III, drug withdrawal due to adverse events appears to be significantly less than Group I 22 (19%) and Group II (18%). At the same time, drug discontinuation due to ineffectiveness was significantly less in Group III than in the other groups.

In this study, it was concluded that adaptation of patients to side effects allows the dose to be increased, which means that there is a lower drug discontinuation rate at higher doses. In general terms, pregabalin was good-tolerated. Adaptation to pregabalin side-effects allowed dose escalation during treatment and drug termination due to adverse effects and ineffectiveness at higher doses were less frequent than were at the lower doses. Lower doses were more opt to drug termination and frequent than seen at higher doses

As a result, with the combination of drugs and cognitive support in a direction supposingly to increase the final effect, pregabalin was seen to reduce pain by at least %50 or over, that we consider clinically effective. Our results show that more trials aiming some clues to reveal the issues hidden behind the central sensitization and the pregabalin's effect are needed



## 9. KAYNAKLAR

1. Pekel AF. Kronik omurilik yaralanmasında algolojik yaklaşım. İn: Erhan B, Hancı M (ed). OF (Omurilik felci ile) Yaşlanmak, İstanbul: İntertıp Yayınevi; 2016, 379-423
2. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Task Force on Taxonomy. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994, 209-14
3. Marcus DA. Pathogenesis of chronic pain. İn: Skolnik SN (ed). Chronic Pain. New Jersey: Humana Press; 2005, 17-32
4. Pekel AF. Medulla spinalis hasarında ağrı. İn: Hancı M, Aydıngöz Ö (ed). Medulla spinalis yaralanmaları. İstanbul: Logos yayıncılık; 2000, 245-61
5. Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. CMAJ 2006; 175: 265-75
6. Gilron I. Clinical pharmacology of antidepressants and anticonvulsants for the management of pain. İn: Tracey I (ed). Pain 2012: Refresher courses, 14th World congress on pain. Seattle: IASP Press; 2012, 237-344
7. Wolfe F. Fibromyalgia wars. J Rheumatol 2009; 36: 671-8
8. Sjogren P, Kurita GP, Hojted J. Assessment of addiction in chronic pain patients treated with opioids. İn: Sommer L, Wallace SM, Cohen SP, Kress M (eds). Pain 2016: Refresher courses, 16th World congress on pain. Seattle: IASP Press; 2016, 365-70
9. Ossipov MH, Porreca F. Central mechanisms of pain. İn: Raja SN, Sommer CL (eds). Pain 2014: Refresher courses, 15th World congress on pain. Seattle: IASP Press; 2014, 2: 13-8
10. Pekel AF. Ağrı patogenezi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ağrı ders notları, 2017. <http://cerrahpasa.istanbul.edu.tr/ders-notlari/>

11. Wanigasekera VA. Neuroimaging as a biomarker for analgesic drug development and pharmacotherapy. In: Sommer L, Wallace SM, Cohen SP, Kress M (eds). Pain 2016: Refresher courses, 16th World congress on pain. Seattle: IASP Press; 2016, 39-47
12. Harris RE, Napadow V, Huggins JP, Pauer L, Kim J, Hampson J, et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology* 2013; 119: 1453-64
13. Beggs S, Salter MW. The known knowns of microglia-neuronal signaling in neuropathic pain. *Neurosci Lett* 2013; 557: 37-42
14. Clark AK, Staniland AA, Marchand F, Kaan TK, MacMahon SB, Malcangio M. P2X7 dependent release of interleukin-1 $\beta$  and nociception in the spinal cord following lipopolysaccharide. *J Neurosci* 2010; 30: 573-82
15. Beggs S, Salter MW. Stereological and somatotopic analysis of the spinal microglial response to peripheral nerve injury. *Brain Behav Immun* 2007; 21: 624-33
16. Pocock JM, Kettenmann H. Neurotransmitter receptors on microglia. *Trends Neurosci* 2007; 30: 527-35
17. Watson CP, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32: 671-3
18. Max MB, Gilron I. Antidepressants, muscle relaxants, and NMDA receptor antagonists. In: Loeser JD, Turk D, Chapman CR, Butler S (eds). *Bonica's management of pain*. 3rd edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 2001, 1710-26.
19. Watson CP, Chipman ML, Monks RC. Antidepressants analgesics: a systematic review and comparative study. In: McMahon SB, Koltzenburg M (eds). *Wall and Melzack's textbook of pain*. London: Elsevier; 2006, 481-500
20. Sullivan MD, Robinson JP. Antidepressant and anticonvulsant medication for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006; 17: 381-400

21. Pmica JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A. Antidepressants and pain. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 348-54
22. Dickenson AH, Matthews EA, Suzuki R. Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants. *Eur J Pain* 2002; 6(Suppl A): 51-60
23. Wiffen PJ, Collins S, McQuay HJ, Carroll D, Jadad A, Moore RA. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, (3): Art. no: CD001133. DOI:10.1002/14651858.CD001133.pub2.
24. Loscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 113-8
25. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 533-40
26. Placidi F, Diomedi M, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Gigli GL. Effect of anticonvulsants on nocturnal sleep in epilepsy. *Neurology* 2000; 54: 25-32
27. Dickenson AH, Matthews EA, Suzuki R. Neurobiology of neuropathic pain: mode of action of anticonvulsants. *Eur J Pain* 2002; 6 (Suppl A): 51-60
28. Spaeth M. Is pregabalin a safe and effective treatment for patients with fibromyalgia? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 514-5
29. Mease PJ, Choy EH. Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35: 359-72
30. Hauser W, Bernardy K, Uceyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin -a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2009; 145: 69-81
31. Romano CL, Romano D, Bonora C, Mineo G. Pregabalin, celecoxib, and their combination for treatment of chronic low-back pain. *J Orthop Traumatol* 2009; 10: 185-91
32. Carragee EJ. Clinical practice. Persistent low back pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1891-8

33. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20: 456-72
34. McLean MJ, Gidal BE. Gabapentin dosing in the treatment of epilepsy. *Clin Ther* 2003; 25: 1382-406
35. Kalso E. Clinical pharmacology of opioids in the treatment of pain. In: Tracey I (ed). *Pain Refresher courses, 14<sup>th</sup> world congress on pain*. Seattle: IASP Press; 2012, 31: 345-54
36. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174(11): 1589-94
37. Kalso E, Edwards J, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain. A systematic review. *Pain* 2004; 112: 372-80
38. Kalso E. Clinical pharmacology of opioids in the treatment of pain. In: Tracey I (ed). *Pain Refresher Courses, 14<sup>th</sup> World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press; 2012, 345-54
39. Martell BA, O'Connor PG, Kerns RD, Becker WC, Morales KH, Kosten TR et al. Systematic review: opioid treatment for chronic back pain: Prevalence, efficacy and association with addiction. *Ann Intern Med* 2007; 146: 116-27
40. Kalso E, Allan L, DelleMijn PLI, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS et al. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2003; 7: 381-6
41. McCracken LM, Boichat C, Eccleston C. Training for general practitioners in opioid prescribing for chronic pain based on practice guidelines: a randomized pilot study and feasibility trial. *Pain* 2012; 13: 32-40
42. Bostrom E, Simonsson USH, Hammarlund-Udenaes M. In vivo blood-brain barrier transport of oxycodone in the rat: indications for active influx and implications for pharmacokinetics /pharmacodynamics. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1624-3

43. Zwisler ST, Enggaard TP, Noehr-Jensen L et al. The hypoalgesic effect of oxycodone in human experimental pain models in relation to the CYP2D6 oxidation polymorphism. *Basic Clin Pharmacol Ther* 2009; 104: 335-44
44. Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, Baldeschi GC, Reale C. Controlled release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicentre Italian study. *Eur Neurol* 2009; 61: 129-37
45. Gourlay GK. Sustained pain relief of chronic pain: pharmacokinetics of SR morphine. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 173-90
46. Moore RA, Barden J, Derry S, McQuay HJ. Managing potential publication bias. In: McQuay HJ, Kalso E, Moore RA (eds). *Systematic Reviews in Pain Research: Methodology Refined*. Seattle: IASP Press; 2008, 15–23
47. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11 point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94: 149-58
48. Moore RA, Derry S, Taylor RS, Straube S, Phillips CJ. The costs and consequences of adequately managed chronic non-cancer pain and chronic neuropathic pain. *Pain Pract* 2014; 14: 79–94
49. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014; 155: 654–62
50. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287–333
51. Chung JWY, Wong TKS. Prevalence of Pain in a Community Population. *Pain Med* 2007; 8(3): 235–42
52. Watkins EA, Wollan PC, Melton LJ, Yawn BP. A population in pain: report from the olmsted county health study. *Pain Med* 2008; 9(2): 166–74

53. 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
54. 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
55. Erdine S, Hamzaoglu O, Özkan Ö, Balta E, Domaç M. Türkiye’de eriskinlerin agrı prevalansı. *Ağrı* 2001; 13(2): 22–30
56. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *Pain* 2009; 10: 447–85
57. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 859–66
58. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. *Pain* 2007; 132: 3–12
59. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain* 2004; 8(5): 397-411.
60. Cairns BE, Gazerani P. Sex-related differences in pain. *Maturitas* 2009; 63: 292–6.
61. LeResche L, Mancl L, Sherman JJ, Gandara B, Dworkin SF. Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle. *Pain* 2003; 106(3): 253-61
62. Huerta-Franco MR, Malacara JM. Association of physical and emotional symptoms with the menstrual cycle and life-style. *J Reprod Med* 1993; 38: 448–54.
63. LeResche L. Epidemiologic perspectives on sex differences in pain. In: Fillingim RB (ed). *Sex, gender and pain*. Seattle: IASP Press; 2000, 233–49
64. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354: 1248–52

65. 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
66. 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
67. Tölle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008; 12(2): 203-13
68. 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): 150-57
69. 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: 109–16
70. Van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, Stoker M, Versavel M, Riguarde L, 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; 22(2): 375-84
71. 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. *Clin Ther* 2010; 32(14): 2370-85
72. Verhaak PF, Kerssens JJ, Dekker J, Sorbi MJ, Bensing JM. Prevalence of chronic benign pain disorder among adults: a review of the literature. *Pain* 1998; 77(3): 231-9

73. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998; 41(5): 778–99
74. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354(9186): 1248–52
75. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *Pain* 2004; 5(3): 143–9
76. Lachaine J, Gordon A, Choiniere M, Collet JP, Dion D, Tarride JE. Painful neuropathic disorders: an analysis of the Regie de l'Assurance Maladie du Quebec database. *Pain Res Manag* 2007; 12(1): 31-7
77. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain interrelate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev* 2004; 8(2): 119–32
78. Rush AJ, Polatin P, Gatchel RJ. Depression and chronic low back pain: establishing priorities in treatment. *Spine* 2000; 25(20): 2566-71
79. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004; 111(1–2): 77–83
80. 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
81. 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
82. 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): 150-7

83. 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: 1792–800
84. 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
85. 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* 2010; 257(8): 1265-73
86. 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 Neurol* 2008; 16: 8-33
87. Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy. *diabetes care* 2008; 31: 1448–54
88. 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, PlaceboControlled Trial of Pregabalin and Alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1022-30
89. Van Seventera R, Bachb FW, Tothc CC, Serpelld M, Templee J, Murphyf TK, et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized doubleblind trial. *European Journal of Neurology* 2010; 17(8): 1082-9