



**T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANA BİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ HASTALARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN
DULOKSETİN VE PREGABALİNİN DOZ-YANIT İLİŞKİSİ**

DR. ELİF FERYAL KAZANKIRAN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ALİ FERİT PEKEL**

İSTANBUL 2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca katkılarından dolayı başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Fatış Altındaş olmak üzere; tüm Cerrahpaşa Anesteziyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve görevlilerine;

Bu süreçte her zaman yanımda olan fikirleriyle, yaşantısıyla, paylaşımıyla, anlatımıyla her zaman örnek alacağım Ferit Hocam'a;

En değer verdiğim yoldaşlarım, kardeşlerim GENÇKAN' a ve diğer asistan arkadaşlarıma;

Desteklerini her zaman hissettiğim tüm Ağrı Bilim Dalı çalışanlarına;

Bugünlere gelmemde en fazla emeği geçen AİLEM'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Elif Feryal KAZANKIRAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1 GİRİŞ	1
1.2 AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 AĞRININ TANIMI.....	4
2.3 AĞRININ OLUŞUMU (NOSİSEPSİYON)	8
2.4 AĞRININ ÖLÇÜMÜ.....	10
2.5 KRONİK AĞRI SENDROMLARI.....	12
2.6. FİBROMİYALJİ	13
2.7. KRONİK AĞRI TEDAVİSİ	15
2.7.1. FARMAKOLOJİK TEDAVİLER	16
DULOKSETİN.....	16
Farmakodinamik Özellikler.....	16
PREGABALİN.....	19
Farmakodinamik Özellikler.....	19
DİĞER FARMAKOLOJİK TEDAVİLER	22
2.7.2 FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİLER	22
3. MATERYAL VE METOT	24
İstatiksel Analiz.....	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	51
KAYNAKLAR.....	52

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Retrospektif değerlendirmenin parametreleri	25
Tablo 2: Yaşa göre cinsiyet dağılımı.....	28
Tablo 3: Olguların yaşa göre dağılımı.....	29
Tablo 4: Medeni Durum	29
Tablo 5: Çalışma durumu	30
Tablo 6: Ağrı süresi.....	30
Tablo 7: Ağrı süresi grupları	30
Tablo 8: Ağrılı bölge sayısı.....	31
Tablo 9: Ağrılı bölge sayısının cinsiyete göre dağılımı	31
Tablo 10: Ağrının lokalizasyonu.....	33
Tablo 11: Başvuru öncesinde kullanılmış olan ilaçlar	34
Tablo 12: Ağrı nedeniyle başvuru alan tedavi yöntemleri.....	34
Tablo 13: Eşlik eden hastalıklar	35
Tablo 14: Olgularda görülen ilaç yan etkileri	35
Tablo 15: Duloksetin kullanan hastalar.....	36
Tablo 16: Pregabalin kullanan hastalar	37
Tablo 17: Duloksetin ve Pregabalin birlikte kullananlar.....	37
Tablo 18: Olguların NRS_0 , NRS_1 , NRS değişim ve Ağrı yakınması azalma oranı ortalamaları	38
Tablo 19: Olguların kullanılan ilaçlar ve dozlarına göre NRS_0 , NRS_1 ve ağrı azalma oranı... 40	40
Tablo 20: Duloksetin kullanan hastaların ağrı yakınması azalma oranı	41
Tablo 21: Pregabalin kullanan hastaların ağrı yakınması azalma oranı	41
Tablo 22: Duloksetin ve Pregabalin kullananların ağrı yakınması azalma oranıaf.....	41

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Ağrının sınıflandırılması.....	5
Şekil 2: Oluşum mekanizmalarına göre ağrı tipleri	7
Şekil 3: Nosisepsiyon	9
Şekil 4: Santral sinir sisteminin ağrı ve sensoriyal işleme etkisi	10
Şekil 5: Ağrı davranış modeli.....	11
Şekil 6: Ağrı değerlendirme ölçütleri	12
Şekil 7: Santral ağrıya meyilli fenotip.....	13
Şekil 8: Analjezik basamak prensibi	15
Şekil 9: Altta yatan ağrı mekanizmasına göre kullanılan ilaçlar.....	16
Şekil 10: Duloksetinin kimyasal yapısı	17
Şekil 11: Pregabalinin kimyasal yapısı	20

KISALTMALAR

TCA	: Trisiklik Antidepresan
NRS	: Sayısal Ölçüt
VAS:	Görsel Analog Skala
VRS	: Sözel Ölçüt
SSRİ	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SNRİ	: Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri
GABA	: Gama-Aminobutirik-Asit
NSAİİ	: Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaç
MAOİ	: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
CYP 2D6	: Sitokrom P(450) 2D6
GTP	: Guanin Trifosfat
TMJD	: Temporomandibular eklem disfonksiyonu
CYP 1A2	: Sitokrom P(450) 1A2
REM	: Hızlı Göz Hareketleri
NREM	: Hızlı Olmayan Göz Hareketleri
EMDR	: Göz Hareketleri ile Duyarsızlaştırma ve Yeniden Yapılandırma

ÖZET

Yaygın ağrı, yorgunluk, dikkat ve uyku bozuklukları gibi somatik ve bilişsel belirtilerle karakterize olan fibromiyalji bir kronik ağrı hastalığıdır. Basit analjeziklere ‘yanıtsız’ kronik ağrılar arasında önemli yer tutan fibromiyaljide, duloksetin ve pregabalin değişen oranlardaki analjezik etkinlikleri ile tedavide ön plana çıkmış durumdadırlar.

Çalışmamız Ocak 2015-Eylül 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ağrı Bilim Dalı’nda fibromiyalji tanılı hastaların pregabalin ve/veya duloksetin uygulanmış hastaların tetkik ve tedavi dosyalarının retrospektif değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir.

Retrospektif dosya taramasında 334 hasta değerlendirilmiş, kullanmış oldukları ilaçlara göre üç grupta incelenmiştir.

Grup I: Pregabalin kullananlar

Grup II: Duloksetin kullananlar

Grup III: Pregabalin ve Duloksetin kullananlar

Hastalar dosyalarda kaydedilmiş olan tedavi öncesi ve sonrası ağrı şiddetlerine göre değerlendirilmişlerdir. Ağrı klinisyeninin %50 ağrı azalma oranı hedefli, bireysel özellikleri dikkate alarak belirlediği ilaç ve doz ile uyguladığı tedavi stratejisinin (GI, GII, GIII) tüm gruplarda analjezik etkinliği, genel kabul gören %30’un üzerinde sağladığı saptanmıştır. Farklı dozlar arasında analjezik etkinlik farkları, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İlaç kullanımına bağlı tedavi gerektiren yan etki görülmemiş, en sık yan etkiler; somnolans, sersemlik hali, baş dönmesi olmuştur.

Bulgularımız fibromiyalji tedavisi için pregabalin ve duloksetinin analjezik etkinlik bakımından uygun olduğunu, yan etkileri açısından iyi tolere edildiğini ortaya koymaktadır. Hastalarımızın üçüncü grupta yoğunlaşması, etkin analjezik yanıtı ulaşılmasında ağrı klinisyenin ikili tedaviyi daha sıklıkla tercih ettiğini ve bu kombinasyonun en düşük dozu - pregabalin 150 mg, duloksetin 30 mg- ile hastaların önemli bir bölümünde analjezi sağlanabildiğini göstermektedir. Retrospektif çalışmamızda ilaç dozları arasında anlamlı etkinlik farkı bulunmamış olması mevcut klinik uygulamanın hastaya ”uygun” ilacın öngörülerek tedavi düzenlenmiş olmasına bağlıdır.

ABSTRACT

Fibromyalgia is a chronic pain disease which is commonly characterized by somatic and cognitive symptoms such as pain, fatigue, attention and sleep disorders.

Duloxetine and pregabalin are outstanding and stepping forward within a group of few therapeutic options for fibromyalgia and other chronic pain disorders unresponsive to simple analgesics.

This study is retrospectively designed to evaluate the results of the management of pain with pregabalin and duloxetine in patients' diagnosed with fibromyalgia between January 2015 and September 2018 in algology clinic (Dept. of Anesthesiology) at the Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Medical Faculty.

Total number of fibromyalgia patients evaluated were 334. According to the regimen administered, patients were separated into three groups, as:

Group I: Patients on only pregabalin

Group II: Patients on only duloxetine,

Group III: Patients on both pregabalin and duloxetine

Patients' files were detected through recorded pain intensity and pain reduction rates at pre and post treatment evaluations. Targeting a 50% pain reduction in each patient, pain clinician choosed the appropriate drug and the dose in account of the patients' individual clinical pain differences. Analgesic efficacy was found to be over 30% within each of the groups. There were no statistically significant differences in the analgesic efficacy between doses of the groups. Any kind of -treatment needed- side effects were not observed through the follow up while the most commonly suffered side effects were somnolance, dizziness and vertigo.

Our results show that pregabalin and duloxetine have adequate analgesic efficacy for the treatment of fibromyalgia and well tolerated for their side effects. The large number of patients in the third group suggests the superiority of pregabalin and duloxetine combination even with the lowest doses. The lack of data concerning significant differences in analgesic efficacies of different doses and drugs is thought to be the result of the retrospective design of our study in which the pain clinician was both free to choose the appropriate drug and the dose within the responsibility to produce an expected 50% pain relief.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 GİRİŞ

Zarar göreceğimiz durumları fark edecek şekilde uyarıları ayırt edebilmemiz ve buna göre hissederek, tepki oluşturmamız evrimsel, bugünkü varoluşumuzu sağlamış önemli biyolojik özelliklerimiz arasındadır. Bu deneyimlerden ‘öğrenip’, davranışlarını planlayarak hayatta kalma becerisini geliştirmesi homo sapiens’ e üstünlük sağlamıştır. Ağrı hissi de -duyusal ve duygusal olarak hoş olmayan durumlar yaşatarak- tehlikeli durumları ayırt edebilmemizi öğretip bunlardan sakınmamızı sağlayan yaşamımızın temel unsurlarındandır. Tehlikeyi uyarıcı bir sinyal olarak ‘koruyucu’ niteliğiyle sağ kalıma hizmet eden ağrı, günümüz koşullarında bazı bireylerde yaşama kalitesini ağrı şiddeti ve/veya süresi olarak ileri derecede bozan sorun olma hali ile, ön plana çıkmaktadır. Mevcut olan koşullarda ‘koruyucu sinyal’ niteliği kalmamış tüm -akut ve kronik- ağrı ‘yaşantıları’ tedavi gerekliliği yaratmaktadır. Artık bu durumda sağ kalım yönünde bir işlevi olmaksızın nahoş bir yaşantı olarak yaşam kalitesini bozan, adaptif sorunlar oluşturan ağrı, yararlılığını yitirmiş patolojik-maladaptif bir niteliğe dönüşerek hastalık halini almış olmaktadır.

Ağrının, uyarıcının şiddeti ve niteliği ile ilişkisi zayıf olarak, bireyin geçmiş yaşantısı ve öznel yorumu ile anlamlandırılarak idrak olması; bireyin yaşamında yer alan en önemli sorun haline gelmesini sağlayabilmektedir. Bundan dolayı ağrı, bireyleri sağlık kuruluşuna getiren sebepler arasında ilk sıralarda yer almaktadır(1). Yapılan çalışmalarda erişkin bireylerin üçte ikisinin yaşamları boyunca en az bir kere ağrı yakınmasıyla hastaneye başvurdukları gösterilmektedir(2, 3).

Günümüzde ciddi bir sorun olan ağrının fizyolojik olsa (akut ağrı) bile neden bazı bireylerde ‘sorun’ olarak yaşandığı ve neden bazı bireylerde bu sorunun -doku iyileşmiş olsa bile (kronik ağrı)- atlatılmadığı henüz aydınlatılamamıştır. Akut ve kronik ağrıda tedavi başarısızlığı, ağrılı bireylerin iyileşme beklentilerinin karşılanamaması ve tedavi esnasında karşılaşılan sorunlar bireyde akut ağrıda korku ve öfkeyi, kronik ağrıda endişe ve depresyonu tetiklemekte, toplumsal uyumdan uzak bazı ‘ağrılı davranış’ modellerinin benimsenmesi ile pekişmektedir. Kronik ağrı hastasının sorduğu “Ben nasıl ve ne zaman iyileşeceğim? Ağrılarım ne zaman geçecek?” sorularına yanıtının verilememesi bireyin yaşam kalitesini daha da bozmakta, işlevi bozulmuş bireyin diğer bireyler üzerindeki ekonomik yükü artmaktadır.

Ağrının tedavisi ve önlenmesi için yapılan çalışmalar ışığında ağrının akut ya da kronik olmasına bağlı olarak ağrı tedavisi değişmekte, akut ağrının tedavisi hemen her zaman başarılı olurken kronik ağrıda benzer tedaviler aynı başarıyı sağlamadığından bu hastalarda ağırlıklı olarak yaşama kalitesi esas alınmakta, bu doğrultudaki ağrı yönetiminde hasta çok yönlü ele alınarak, multidisipliner değerlendirilmektedir (4). Ağrı yaşantısını bireyin subjektif deneyimi olarak düşündüğümüzde, uygulanan tedavilerin de kişiden kişiye, hatta aynı kişide farklı zamanlarda farklı yanıtlar oluşturması gerçekçi tedavi planlarında nöroplastisite ve sensitizasyon -periferik/santral- gibi ağrının klinik dinamiğini şekillendiren kavramların da göz önünde tutulmasını gerektirmektedir.

Kronik ağrının basit analjezikler ve opioidlere yanıtının -analjezik etkinlik ve bu etkinliğin süresi bakımından- sınırlı olması, adjuvan analjeziklere (antiepileptikler, antidepresanlar) iyi yanıt vermesi gizemi korunmakta olan bu sorunun en azından kontrol altında tutulabilmesine yardımcı olmaktadır. Farmakolojik tedavinin yanı sıra son zamanlarda bilişsel-davranışçı tedavi de giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır (5).

Ağrıya ilişkin klinik deneyimlerimiz, ağrı oluşumuna ait selüler ve moleküler bilgimizin son yıllarda artmış olması kronik ağrı kapsamındaki patolojilere ilişkin tanım ve tedavi kriterlerimizi de yeniden şekillendirmemize yol açmaktadır. Fibromiyalji, kronik ağrı patolojileri arasında bu açıdan en fazla öne çıkan hastalıktır(1). Diğer kronik ağrı hastalarında olduğu gibi fibromiyalji hastalarında da duloksetin ve pregabalin uygulanmasının ağrının kontrol altına alınabilmesinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu etkinliğin, benimsenen fibromiyalji tanımlamasına, seçilen hasta grubuna ve ilaç dozlarına göre değişmekte olduğu öngörülmektedir.

1.2 AMAÇ

Uzun süre yaşam kalitesini ciddi ölçüde azaltan kronik ağrılar arasında önemli yer tutan fibromiyaljide; primer analjezikler, opioidler ve uygulanabilen az sayıdaki girişimsel ağrı tedavileri süreli etkinlikleri olmaları nedeniyle ağrı kontrolü sağlamaya yönelik tedavi stratejileri için çoğunlukla uygun seçenek değildirler. Adjuvan analjezikler ise sürdürülebilir etkinlikleri ile fibromiyalji tedavisinde ön plana çıkmış durumdadırlar. Duloksetin ve pregabalinin, hem fibromiyalji hem de diğer kronik ağrı sorunlarında, değişen oranlarda etkinliğiyle kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

Duloksetin ve pregabalinin kronik ağrıda farklı bireylerde farklı tanı alt gruplarında farklı yanıtla yol açması yada aynı bireyde farklı zamanlarda farklı dozlarda analjezik etkinliğin sağlanıyor olması seçilecek tanı grubu, popülasyon ve dozlar konusunda çalışmalar yapılmasını teşvik etmektedir.

Çalışmamızda Ocak 2015-Ağustos 2018 tarihleri aralığında kliniğimize başvuran fibromiyalji tanısı almış, tedavi olarak pregabalin, duloksetin ya da pregabalin-duloksetin kombinasyonu uygulanmış hastaların tedaviye yanıtları irdelenmiş; kullanılan pregabalin ve duloksetinin fibromiyaljideki analjezik etkinliği ve yan etkileri, bunların uygulanan doz ile ilişkileri, değişen dozlardaki etkinlik farkları değerlendirilerek ağrı bilim dalımızın benimsediği fibromiyalji tanımlaması ile uygulamış olduğu bu tedavi stratejisinin benzer mevcut çalışmalarla kıyaslanarak varsa anlamlılığının ortaya konulması, en azından bu deneyimin bundan sonra bu alanda yapılacak çalışmalara veri ve bilgi kaynağı oluşturularak yön verebilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 AĞRININ TANIMI

Ağrı; gerçek ya da potansiyel bir doku hasarı ile ilişkili olan veya bireyce böyöletarif edilebilen, hoşö gitmeyen duyuşsal ve duygusal deneyim olarak tanımlanır (6).Asal duyuşlar arasında olduğu artık kabul edilmekle birlikte bireylerin hastalık hali olarak tanımlayıp sağlık kuruluşuna başvuru nedenleri arasında ilk sıralarda yer alır. Yapılan alışmalar ağrı yakınmasının sıklığının azalmadığını hala birinci basamak sağlık kuruluşlarına ilk başvuru nedeni olduğunu göstermektedir (7).

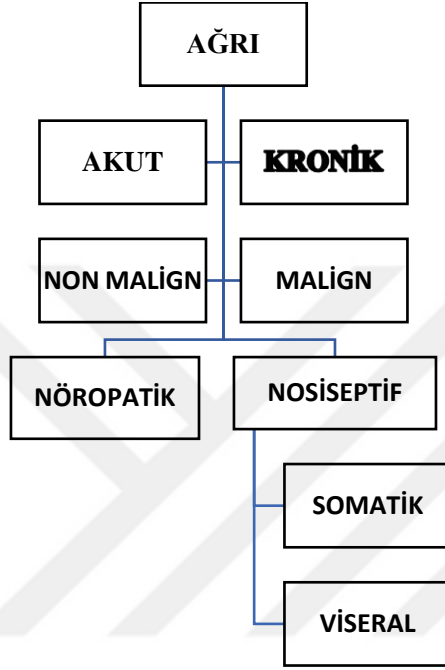
IASP' nin tanımından -ağrının emosyonel bileşeni nedeniyle-büyük ölçüde kişisel bir deneyim olduğu sonucuna varılabilir. Duyusal olduğu kadar duygusal olarak da yaşanan ağrının oluşması için zararlı bir uyarının veya organik bir neden mutlak olarak gerekmemektedir, ağrının aydınlatılamamış pek çok boyutunun olması sayısız yanlış uygulamanın tedavide yer bulmasının nedenidir ve hastaların ağrıları ile ilgili olumsuz inançlarını beslemektedir.Ağrının oluşum sürecinde ağrının nedeni olarak açıklanan durumun gerçekleştiği anda kişinin bilgi ve duyuğu durumunun da olaya dahil olduğu açıktır.Korkudan kaçınma, felaketleştirme -katastrofize etme hali-, depresyon, geçmişte yaşanmış deneyimlerin oluşturduğu bilinçli yada bilinçaltı bellek, geleceğe ilişkin beklentiler ve inançların da dahil olduğu birçok faktörün önemli olduğu öne sürülmüştür(8).

Ağrı yaşantısı ve ifadesinde bireyin yetiştiği toplumun değer, yargı ve tutumları hastalığa ilişkin rolün biçimlenmesi, ağrıdan kurtulma çabaları ve ağrıyı ifade etmeye doğrudan etki etmektedir.Ayrıca ağrının oluşmasında etkili olan biyolojik mekanizmaların tam olarak aydınlatılamamış olması, tedavi yöntemleri, bunun için kullanılan finansal kaynaklar ve ağrı nedeniyle söz konusu olan iş gücü kayıplarının olması ağrının ekonomik yükü bilim insanlarını ağrı konusunda giderek artan sayıda çalışmalar yapmasına neden olmuştur.

2.2 AĞRININ SINIFLANDIRILMASI

Mevcut sorunun çözümü için ilk aşama hemen her zaman sorunun tam olarak anlaşılmasıdır. eşitliliğin yol açtığı kavrama güçlüklerinin üstesinden gelebilmek için sınıflandırma yapmak akılcı bir yöntemdir. Sınıflandırma klinisyenler ve hastalar arasındaki iletişimi de kolaylaştırmak açısından önem teşkil etmektedir. Ağrıda da sınıflandırmaya gitmek anlamayı kolaylaştırmış olmakla birlikte bazı güçlüklerle yol açmaktadır. Zira, ağrıya ilişkin selüler ve moleküler bilgi arttıça kaçınılmaz olarak sınıflamadaki bazı klinik

durumlara ait hatalı pozitiflikler veya hatalı negatifliklerin olduğu fark edilmektedir. Ağrı yakınmasının tek bir sınıfa ait olması (deneysel ağrı) nadir olup yakınmayı oluşturan ağrı sıklıkla farklı mekanizmaların sürece katılmasıyla şekillenmektedir. Ağrılı bireylerin; ağrıyı algılama, tanımlama ve ağrıya gösterdikleri reaksiyonun farklı olması da dikkate alındığında ağrının sınıflandırılması karmaşık bir klinik durum olarak değerlendirilebilir.



Şekil 1: Ağrının sınıflandırılması

Ağrı temel olarak oluşum mekanizması -nosiseptif, nöropatik-, kaynaklandığı doku-somatik, visseral- ve süreç içerisinde hasarın iyileşmesi ile ağrı yakınmasının büyüklüğü arasındaki ilişkiesas alınarak, -akut ve kronik ağrı- sınıflandırılmaktadır. Sadece sürece dayalı sınıflama hasta odaklı (bireysel) klinik değerlendirmelerde yanıltıcı olabilmektedir. İlk başvurularında dahi hastanın anamnezi ve ağrı niteliği göz önünde bulundurulduğunda kronik ağrı gelişimi çoğunlukla öngörülebilmektedir.

Klinik olarak akut ağrı; doku hasarı ile ilişkili olarak başlayan, uyarıcı ile ağrı arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, hasarın iyileşmesi ile azalarak kaybolması beklenen ağrıdır. Bu tanımdan da anlaşılacağı gibi akut ağrı doğrudan doku hasarı ile ilişkili olduğundan, uyarıcı bir sinyal olma özelliğinde, koruyucu bir mekanizma olup tamamen fizyolojiktir. Akut ağrı hastalarına başarılı bir tedavinin uygulanmamış olması; doku hasarının iyileşmesinin gecikmesi, ağrının uzun süreli olması, komplikasyonların artması ile ilişkili bulunmuştur. Bunun en güzel örneği postoperatif akut ağrıdır. Postoperatif dönemde

iyi kontrol altına alınamamış ağrı hastalarda tromboembolik ve pulmoner komplikasyonların gelişmesine, beklenen iyileşme süresinin uzamasına, hatta bazı bireylerde kronik postoperatif ağrı gelişmesine yol açmaktadır(8, 9).

Kronik ağrı, tahmin edilen iyileşme süresinden sonra da devam eden, nosisepsiyonun akut uyarı fonksiyonundan yoksun ağrı olarak tanımlanmaktadır(10). Kronik ağrı, doğrudan akut ağrı etyolojisi ile ilişkili olmayan pek çok hastalık veya durumla birliktelik gösterebilmektedir. Geçmişte çeşitli hastalıkların bir bulgusu olarak kabul edilmekte iken günümüzde bir hastalık, bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Kronik ağrının iş gücü kaybına yol açması ve uzun süre tedavi gereksiniminin olması ekonomi üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır. Kronik ağrılı bireylerde ağrının bütünüyle ortadan kaldırılamayabileceği gerçeği kişinin günlük yaşantısına devam edebilmesini sağlayacak şekilde, fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevselliğini geliştirecek bir ağrı yönetimi planı yapmanın önüne geçmemelidir (11). Ağrı patofizyolojisine göre yapılan sınıflandırmada nosiseptif ağrı; sinir sistemi dışındaki tüm doku ve organlarda bulunan hoş olmayan uyarıyı algılayan nosiseptörler aracılığıyla ortaya çıkan ağrıdır. Nosiseptif uyarana yanıt olarak nosiseptörlerde oluşan aksiyon potansiyelielektriksel sinyal'e dönüşmekte, uyarıya ilişkin bilgi A delta ve C lifleri aracılığı ile spinal ve supraspinal merkezlere taşınmaktadır (12). Bu mekanizma sinir sisteminin normal fonksiyonunu yansıtır.

Nosiseptif ağrı somatik veya viseral nosiseptörlerden kaynağını alır. Somatik ağrıda hasar iskelet-kas sistemindedir, ağrının yeri iyi lokalize edilir ve hareketle başlar ya da artar(örn. fraktür, tendinit, artrit). İletici duysal lifler aracılığıyla olur. Visseral ağrı ise toraks ve batin içi organlarda lokalize nosiseptörlerin uyarılması ile oluşan yaygın bir ağrıdır, 'nosiseptör-ağrılı alan' ilişkisi yansımalara dayalıdır, bulantı, kusma, terleme gibi belirtiler eşlik edebilir (13). Sempatik liflerle taşınır.

Nöropatik ağrı; somatosensoryal sinir sisteminin lezyonu ile oluşan ağrıdır. Periferik ya da santral sinir sisteminde ya da her ikisinin de doğrudan/dolaylı etki altında kalmasıyla oluşur. Nosiseptif ağrıdan en temel farkı uyarandan bağımsız ve sürekli olabilmesidir. Normalde ağrılı olmayan uyaranlar da sinir dokusunun hassaslaşmasına bağlı olarak ağrı ortaya çıkarabilir (allodini) ve tekrarlayan uyaranlar ağrının daha fazla artmasına sebep olabilir (hiperaljezi).

Periferal (Nosiseptif)	Santral (Nöropatik)	Santral nöropatik ya da Santralize ağrı
Dokularda mekanik hasar ya da inflamasyon	Periferik sinirlerin hasarı ya da disfonksiyonu	Ağrı işleme mekanizmasının bozukluğu (yaygın hiperaljezi/ allodini)
Osteoartrit	Diyabetik nöropati	Fibromiyalji
Romatoid artrit	Post herpetik nevralji	İrritabl barsak sendromu
Kanser ağrısı		TMJD Tansiyon baş ağrısı

Şekil 2: Oluşum mekanizmalarına göre ağrı tipleri (14)

Kronik ağrının hala tam olarak aydınlanmamış olması, bilinen mekanizmalarla açıklanamayan ağrılı bireylerin bulunması bilim insanlarını nosiseptif ve nöropatik ağrı dışında üçüncü bir mekanizma üzerine araştırmalara yöneltmiştir. Nosiplastik (algopatik/nosipatik) ağrı kavramı nosiseptif uyarının fonksiyon değişikliği ve patolojik nosisepsiyon olarak tanımlanmaktadır(15).

Fibromiyalji, kompleks bölgesel ağrı sendromu, nonspesifik kronik bel ağrısı, iritabl barsak sendromu gibi kronik ağrının azımsanmayacak düzeyde önemli bir kısmı bu değişikliğe uğramış patolojik nosisepsiyon nedeniyle oluşmuş ağrı ile açıklanabilir. Osteoartrit gibi olgular başlangıçta nosiseptif tipte ağrı karakterinde iken daha sonra inen inhibisyon yollarının değişime uğraması ile nosiplastik özellik kazanabilmektedir. Bu olgularda iki tipte ağrı birlikte görülebilir.

Bir gruba göre ‘İdiyopatik (nedeni bilinmeyen) ağrı’ olarak nitelenen ağrı da, nosiseptif, nöropatik, veya nosiplastik kavramlarıyla açıklanamayan ağrı olarak tanımlanmaktadır (15).

Ağrının kanserle ilişkili olup olmaması göz önünde bulundurularak yapılan bir diğer sınıflandırmaya göre; kanser ağrısı, tümör ile doğrudan ilişkili (primer tümör ya da metastaz) ve/veya kanser tedavisi ile ortaya çıkan ağrıdır (16). Farklı şekilde ele alınması gereken, akut veya kronik olarak karşımıza çıkabilen, nosiseptif ve nöropatik bileşenleri barındırabilen kanser ağrısının (malign ağrı) (17) ayrıştırılmasının ilk değerlendirmeler sırasında yapılması

belirlenecek ağrı tedavisi bakımından önem arz etmektedir. Kanser ile ilişkilendirilmeyen ağrılar ise non malign ağrı olarak değerlendirilir.

Sonuçta ister malign ister nonmalign, ister akut ister kronik olsun; her ağrı yakınması periferik ve santral mekanizmalar ile nosiseptif ve nöropatik süreçleri -değişik ölçülerde de olsa- birlikte içermektedir.

2.3 AĞRININ OLUŞUMU (NOSİSEPSİYON)

Nosisepsiyon, doku hasarı ve ağrı yakınmasının oluşması arasında oluşan bir dizi elektrokimyasal olayı kapsar. Nosisepsiyon terimi travma veya zararlı uyarıya karşı uyandırılan nöral yanıtı tanımlamakta kullanılmaktadır. Normal fizyolojik koşullarda nosisepsiyonun görevi organizmayı gerçekleşmiş ya da olası hasar konusunda bilgilendirmekten ibarettir. Buna göre ağrı, doku hasarında uyarıcı niteliğiyle koruyucu olabildiği gibi hasarlı bölgeyi sakınmayı sağlayarak iyileşmeyi kolaylaştırmakta, böylece organizmanın varlığını sürdürmesine yardımcıdır.

“Nahoş uyarı-ileti-modülasyon-persepsiyon sistemi” nosisepsiyon ile tanımlanmaktadır. Uyarı, belirli bir şiddeti ve süreyi aşarak spesifik birtakım reseptörlerde aksiyon potansiyeli oluşumuna yol açabilecek büyüklüğe ulaşması halinde ‘zararlı -Latince noksiyus-’ olarak algılanmakta ve ardından tanımlanmaktadır. Depolarizasyonun başlattığı süreç dört işlevin birlikte eş zamanlı çalışması ile devam etmektedir.

1. Transdüksiyon (Algı): Sensoriyal sinir uçlarında noksiyoz uyarının elektriksel aktiviteye dönüştürülmesidir.

2. Transmisyon (İleti): Nosiseptörler tarafından algılanan bilginin santral sinir sistemine iletilmesidir. Transmisyonda nöral ileti üç bileşenden oluşur.

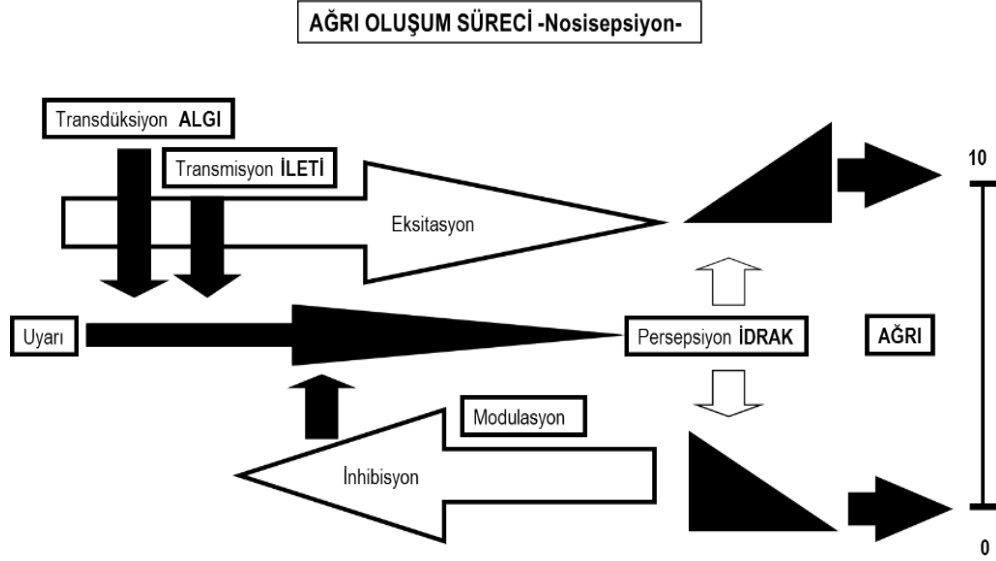
(i) Spinal korda ulaşan primer sensoryal afferent nöronlar

(ii) Spinal korddan beyin sapı ve talamusa uzanan çıkan kontrol sistemi nöronları

(iii) Talamokortikal projeksiyon

3. Modülasyon: Ağrılı uyarı spinal kord düzeyinde eksite edici ve inhibe edici ara nöronlar -internöron- etkisinde supraspinal olarak da inen inhibitör yolun etkisi ile bir değişime uğramakta ve bu değişim sonucunda şekil kazanarak üst merkezlere ulaşmaktadır.

4. Persepsiyon (İdrak): Subjektif kognitif ve emosyonel değerlendirmelerin subkortikal ve kortikal seviyelerdeki yapılar ve işlevlerle integrasyonu ile uyarı bilgisinin işlenmesidir.



Şekil 3: Nosisepsiyon (18)

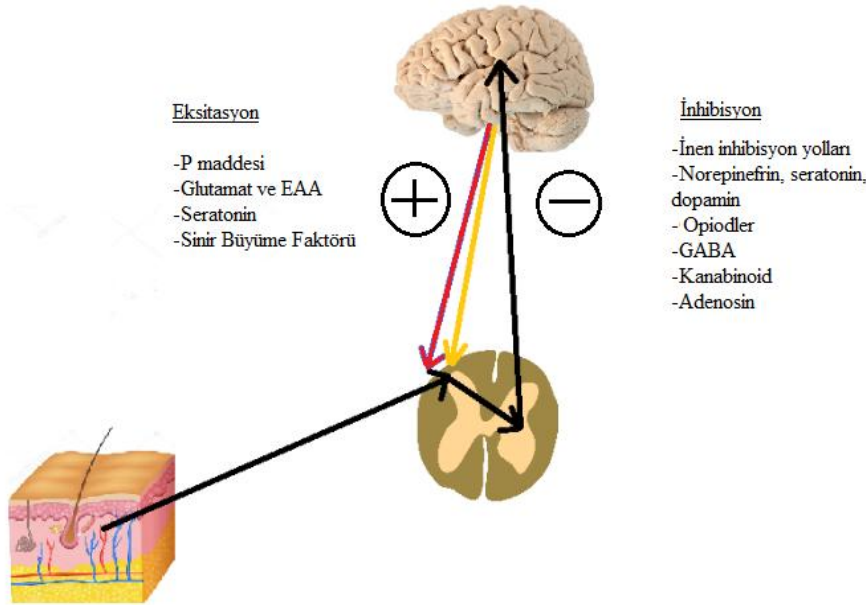
Bu model nosiseptörleri uyarabilecek şiddette bir uyarın varlığında geçerli olmaktadır. Bugün, Descartes' in tanımladığı bu ileti sisteminin tüm aşamaları bilinmekte ve ağrının sadece bir uyarın iletiminden oluşmadığı, bu sürecin bir sentezi olduğu kabul edilmektedir. Ancak kronik ağrının oluşumuna açıklık getirememekte ve diğerleriyle eşit şartlar altındaymış gibi tanımlanabilen bazı bireylerin hastalık halini alan (fibromiyalji) ağrı yakınmalarının nedenini hala açıklayamamaktadır.

Ağrı iletimini açıklamaya yönelik öne sürülen teorilerden en çok bilinenleri *spesifite teorisi*, *pattern teorisi*, *kapı-kontrol teorisidir*. 1965' te Melzack ve Wall tarafından ileri sürülen kapı kontrol teorisine göre; ağırlı uyarının spinal kordda kontrolü ve buradan üst merkezlere geçişi söz konusudur. Periferden gelen afferent nosiseptif uyarılarla eksitan ara nöronlar aktive olmakta inhibitör ara nöronlar ise inhibe olmaktadır ve böylece projeksiyon nöronu eksite ederek, ağırlı impulsların santral sinir sistemine geçmesine yol açmaktadır. A ve B grubu geniş miyelinli liflerin aktivasyonu, inhibitör ara nöronları aktive ederek projeksiyon nöronlarını inhibe etmekte ve ağırlı sinyallerin geçişini durdurmaktadır.

Periferik ve spinal nörondaki patolojik değişimlerin talamus ve subkortikal bölgede de gözlenmesi ile supraspinal yapıların da ağrı oluşumuna katıldığı bilinmektedir. Periferik inflamasyon, spinal modülasyon, orta beyin inen inhibisyon mekanizması dışında dördüncü bir mekanizma *-nöromatriks teorisi-* 1999 yılında yine Melzak ve Wall tarafından öne sürülmüştür. Korteks ile limbik sistem ve talamus ile korteks arasında bulunan nöral ağın başlangıçta genetik olarak belirlendiğini, daha sonra sensoriyel uyarınlarla şekil verildiğini

ifade etmiş ve bu sisteme “nöromatriks” adını vermiştir. Bu nöral ağ nöromatriksin farklı bileşenlerinde paralel işlem yapılmasını ve işlem sonucunda ortaya çıkan çıktıların birbiriyle etkileşmesini sağlar. Tekrarlayan dairesel işlemler ve nöromatriks boyunca sinir impulslarının sentezi, karakteristik ‘nöral imza’ yı oluşturur. Nöral imza tüm nöromatriks içinde sinaptik bağlantıların örnekleri ile oluşturulur. Buna göre oluşan ağrı bireyin cinsiyet, yaş, kültür gibi faktörlerden etkilenmekle birlikte, nöromatriksin eksitator ve inhibitör nörotransmitterlerin, sitokinlerin genetik farklılığı nedeni ile öznel bir deneyimdir(19).

Bireyin yaş, cinsiyet, sosyokültürel ve ekonomik durumu, ağrı ile başa çıkma yöntemleri ya da ağrıyı beklenilenden daha abartılı yaşaması, ağrının dışı vurumu olan ekspresyonu etkilemektedir.

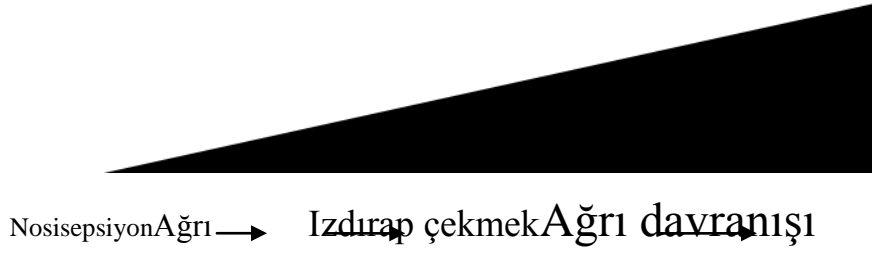


Şekil 4: Santral sinir sisteminin ağrı ve sensoriyal işleme etkisi (14)

2.4 AĞRININ ÖLÇÜMÜ

Kişisel bir deneyim olarak tanımladığımız ağrı; algılama, idrak ve ağrıya karşı ortaya çıkan davranışsal tepkileri göz önünde bulunduran bir şekilde değerlendirilmelidir. Ağrılı hastanın ağrıya ilişkin -ağrının şiddeti, karakteri, lokalizasyonu, süresi, sıklığı- yorumu değerlendirilmelidir. Ağrıyı arttıran ya da azaltan faktörler, daha önce uygulanmış olan tedaviler ve etkinlikleri, ağrıya eşlik eden belirtiler, ağrının günlük aktiviteler üzerine etkisi, uyku bozukluğunun olup olmadığı sorgulanmalıdır. Ağrı değerlendirmesinde hastanın ifadesi esas alınır. Ancak bazı durumlarda; örneğin hastanın ağrısını ifade edebilecek zihinsel

yeterliliğe sahip olmaması durumunda doğrudan subjektif hasta ifadesi yerine dolaylı -hasta yakınının ya da hekimin kendisinin- değerlendirme yapılabilir. Hekim hastanın ifadesini, fizyolojik belirtilerini, duygusal ve davranışsal özelliklerini, kişilik yapılanmasını dikkate alarak ağrı belirtileri yanında hastanın kendini sunuşunun toplamını göz önünde bulundurmalıdır.



Şekil 5: Ağrı davranış modeli

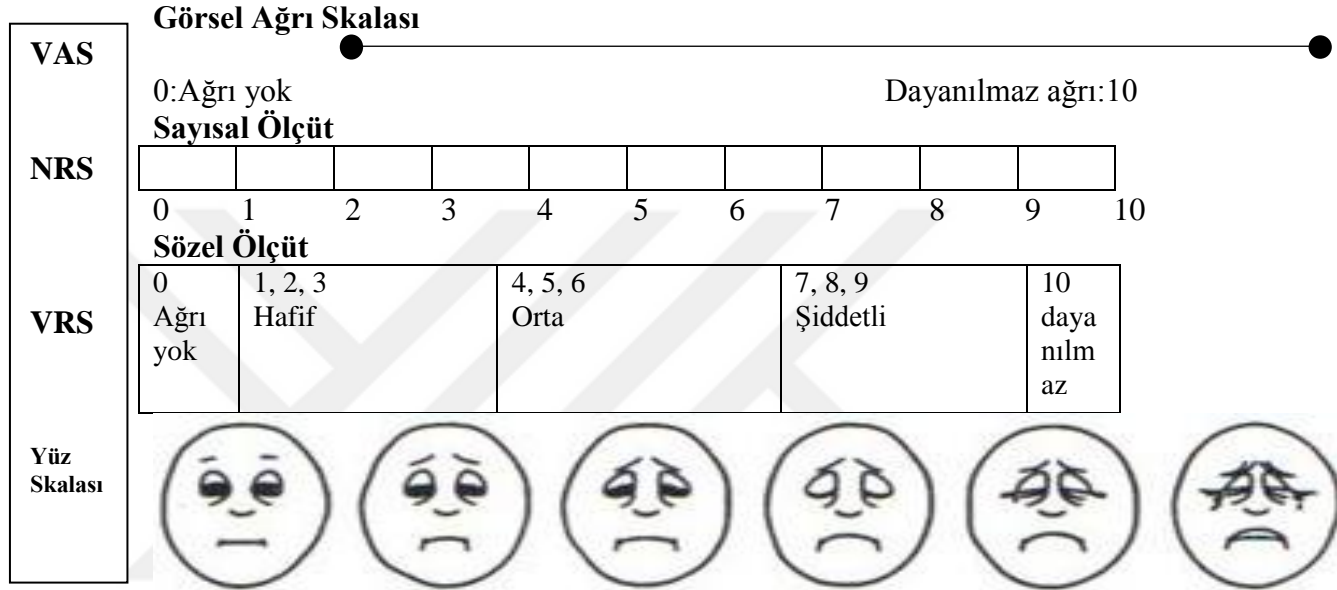
Ağrı değerlendirmesinde hastanın bulgularına ilişkin ortak ölçeklerin kullanımı ağrının şiddetinin hekim tarafından mümkün olduğunca objektif bir şekilde değerlendirilmesini farklı yorumları ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. En sık başvuru olan ölçüm yöntemi sayısal ölçütlerdir. Ölçek olarak 11 puan üzerinden “0, Ağrı yok” ve “10, Dayanılmaz ağrı” olarak belirlendiğinde hastanın ağrı şiddetinin ifade edilen skalada hangi sayıya denk geldiği sorulur. Sayısal Ölçüt’ ün (NRS: Numeric Rating Scale) avantajları basit, kolay anlaşılabilir ve uygulanabilir olmasıdır.

Sözel ölçüt kullanıldığında; (VRS: Verbal Rating Scale) hastanın ağrı yok- hafif ağrı- orta şiddette ağrı- şiddetli ağrı- dayanılmaz ağrı ifadelerinden ağrısına karşılık gelen en iyi ifadeyi seçer. Öğrenim düzeyinin de etkisiyle kültürel farklılıklara dayalı olarak bir kısım toplumların sayısal ölçütlerde zorlandığı ancak sözel ölçütleri çok daha kolay kullandığı saptanmıştır (20, 21). Sözel ölçütlerin kullanımının basit olması, uygulama ve puanlanmasının kolay olması avantajı yanında ‘hassasiyet’ inin daha düşük olması dezavantajı vardır.

Vizüel Analog Skala (VAS) uçlarında ‘ağrı yok’ ve ‘olabilecek en şiddetli ağrı’ ifadelerinin bulunduğu ancak sayısal hiçbir referansın verilmediği 10 cm lik bir çizgiden oluşur. Hastanın hissettiği ağrıya denk gelen noktayı çizgi üzerinde işaret etmesi istenir. Bu çizginin ‘ağrı yok’ noktasına uzaklığı bir cetvel yardımıyla sayısal olarak ölçülür. VAS, ağrı şiddetini değerlendirmede diğer yöntemlere görece duyarlılığı en yüksek olanıdır. Ancak son

yıllarda bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmı NRS nin VAS a üstünlüğünü göstermiştir (22).

Ayrıca çocuklarda, yoğun bakım hastalarında ve ağrısını ifade edemeyecek durumda olan hastalarda ağrı şiddetini değerlendirmek için de yüz ifadelerini değerlendirme skalası (Wong-Baker Skalası) kullanılabilir.



Şekil 6: Ağrı değerlendirme ölçütleri

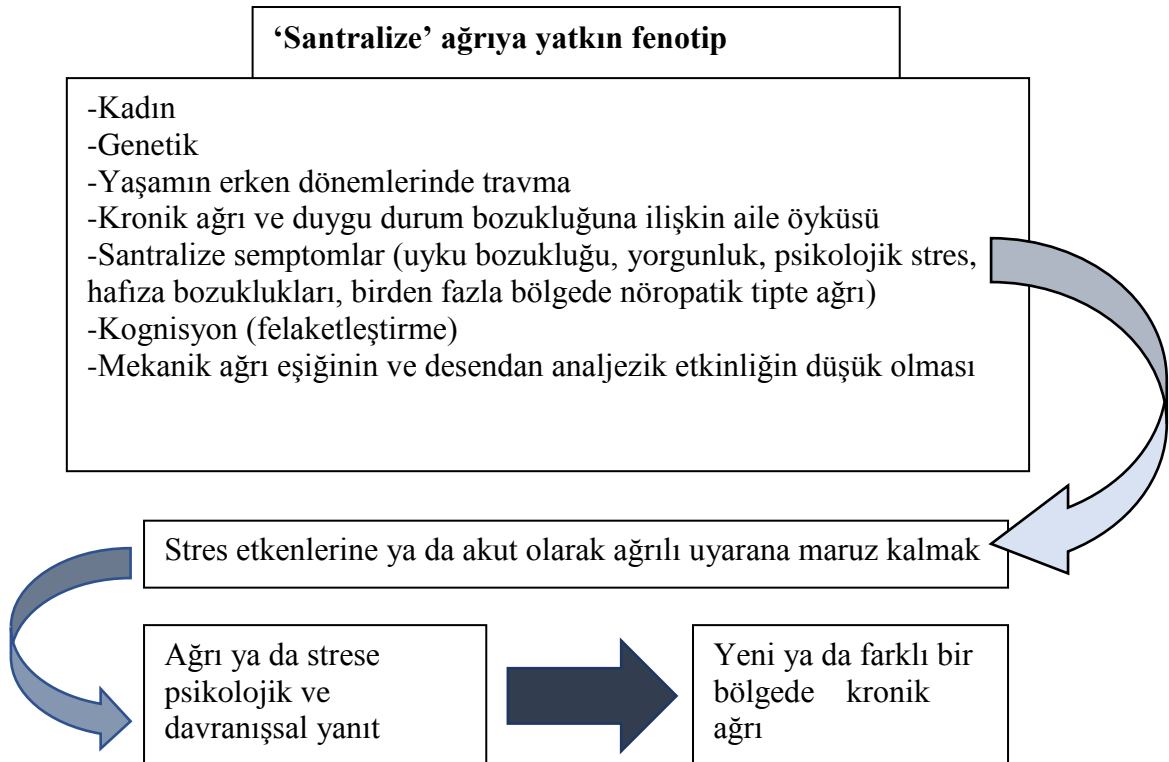
2.5 KRONİK AĞRI SENDROMLARI

Beklenilenin ötesinde devam edip bir bölümü süreklilik kazanan ağrının şekillendirdiği sendromlardır. Kronik ağrı, akut ağrıdan farklı olarak bireyin sağ kalımına katkıda bulunmamakta, bununla birlikte bireyin yaşamını da tehdit etmemektedir. Akut ağrının 'tehlikeyi uyarma' işlevinden yoksundur. Sıklıkla 'uyarı'dan da yoksundur. Bazı durumlarda doku hasarı ile ilişkilendirilip beklenen iyileşme süresinden sonra da ağrı yakınmasının devam etmesi halidir. Kronik ağrı da nosiseptif ve nöropatik komponentleri birlikte barındırabilen, kişinin hayat kalitesini düşüren, mevcut klinik tablonun şiddeti ve tedavinin etkinliğinde psikolojik komorbiditelerin önemli etkisinin olduğu kompleks bir tablodur(23). Klinik anlamda akut ağrı bir semptom olarak ele alınıp yönetilebilirken kronik ağrı bir 'ağrı hastalığı' halidir ve sendrom olarak değerlendirilebilmektedir.

Kronik ağrı yakınması ile başvuran hastalar sıklıkla ağrılarını; ağrı kesicilere ve girişimsel ağrı tedavilerine tam ve kalıcı olarak yanıt vermeyen bir ağrı olarak tanımlarlar.

Bu hastaların geçmişte yaşamlarının herhangi bir -ya da birkaç- zamanında kronik ağrıdan yakınmış olmaları onların 'ağrıya meyilli -pain prone' fenotipinde olduğunun göstergesi olabilir (24). Bu gözlem kronik ağrı hastalarının değerlendirilmesinde önemli bir role sahiptir. Santralize ağrıya meyilli fenotip için kadın cinsiyet, genetik, yaşamın erken dönemlerinde travma, kronik ağrılı ya da duygu durum bozukluğu yönünden aile öyküsünün olması, katastrofizasyona yatkın bir emosyonel-kognitif yapılanma, mekanik ağrı eşiğinin düşük, analjezik etkinliğin az olması risk faktörleri arasında sıralanabilir. Bu bireylerin akut ağrılı uyarana ya da stres etkenlerine maruz kalması, ağrıya ya da strese psikolojik ve davranışsal yanıt olarak yeni ya da farklı bölgede ağrı olarak karşımıza çıkabilir (24).

Kronik ağrıyla kendini gösteren klinik tablolar; fibromiyalji, baş ağrısı, dismenore, temporomandibular eklem hastalıkları, kronik yorgunluk, irritable barsak sendromu ve diğer fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar, intersitisiyel sistit (ağrılı üriner sendrom), endometriozis, vulvodini, huzursuz bacak sendromu, primer dismenore, posttraumatik stres bozukluğu ve diğer bölgesel ağrılı bozukluklar olup santralize ağrı durumları şeklinde tanımlanmaktadır (25).



Şekil 7: Santral ağrıya meyilli fenotip (14)

2.6. FİBROMİYALJİ

Fibromiyalji; yaygın ağrı, yorgunluk, dikkat ve uyku bozuklukları gibi somatik ve bilişsel belirtilerle karakterize bir kronik ağrı hastalığıdır. Fibromiyaljiye ilişkin yapılan birçok prevalans çalışmalarında toplumun %2,1' inde görüldüğü, kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmekte olduğu bildirilmektedir (26). Türkiye'de de diğer ülkelere benzer şekilde prevalans %3,6' dır (27). Geriatrik hastalarda ise artan sıklıkla görüldüğünü bildiren çalışmalar olsa da (28) en fazla 40-60 yaş aralığında görülmektedir (29).

Semptomlarının tetiklenmesi, gelişmesi ve kronikleşmesinde biyolojik ve psikososyal değişkenler rol almaktadır (30). Depresyon (31), genetik (32), obezite, fiziksel inaktivite (33), çocuklukta fiziksel ve cinsel istismar (34), uyku problemleri (33) ve sigara içimi (35) fibromiyalji gelişmesi ile ilişkili bulunmuştur. Psikososyal stres (çalışma yeri ve aile içi sorunlar) ile fiziksel stres (enfeksiyon, cerrahi tedavi ve kaza öyküleri) kronik yaygın ağrı ve yorgunluğun başlamasına yol açabilir(35). Depresyon ve travma sonrası stres bozukluğu, fibromiyalji semptomlarını kötüleştirir(36).

Bazı genlere ait özelliklerin bireylerin ağrıya olan hassasiyetini değiştirdiği bilinmekte, fibromiyalji etyolojisinde bunların da rolü olduğu düşünülmektedir. Bunlar; COMT - kadınlarda daha fazla öneme sahip östrojen duyarlı bir enzim-, bazı sodyum ve potasyum kanal gen mutasyonları, GTP siklohidroksilaz, tip 2 ve 3 adrenerjik reseptörlerdir (24).

Bu genetik zeminin üzerine fibromiyaljinin -ya da diğer santral ağrı durumlarının- tetiklenmesinde çevresel stresörlerin de belirgin katkısı olmaktadır. Erken yaşta ruhsal veya fiziksel travma (özellikle gövde), bazı enfeksiyon hastalıkları (Hepatit C, Epstein Barr virüs, parvovirüs, Lyme hastalığı) ve emosyonel stres bunlar arasında sayılabilir. Ancak bu stresörlerin her biri, maruz kalan kişilerin sadece %5-10'unda fibromiyalji gelişiminden sorumludur; aynı stresörlere maruz kalan bireylerin büyük çoğunluğu temel sağlık durumlarını yeniden kazanmakta, bu hastalarda fibromiyalji gelişmemektedir (24).

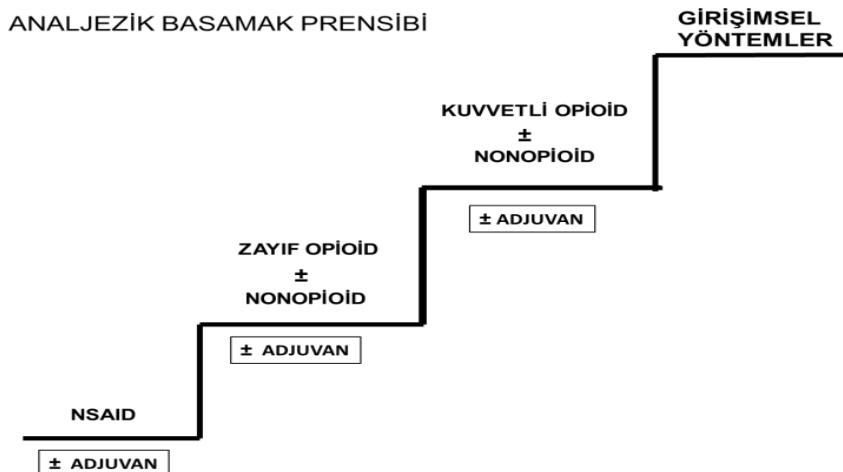
Fibromiyalji izole olarak görülebilmekle beraber, otoimmün bozukluklar ve osteoartrit gibi periferik inflamatuvar hastalıklarla ve patofizyolojik olarak benzer mekanizmalarla açıklanan diğer santralize ağrılı durumlarla birliktelik gösterebilir. Bu ağrılı durumlar arasında irritabl barsak sendromu, ağrılı üriner sendrom, kronik yorgunluk, migren baş ağrıları, depresyon, huzursuz bacak sendromu, soğuk intoleransı, Raynaud fenomeni, premenstrüel sendrom(37, 38)vulvodini, temporomandibular hassasiyet sayılabilir(39).

Santralize ağrı terimi, periferel faktörlerin neden olabileceği ağrıya ilaveten, kronik ağrıya koşut olarak merkezi sinir sisteminde meydana gelen işlevsel ve yapısal değişime paralel ortaya çıkan ağrı oluşumunu açıklamaktadır(40). Bu fenomeni tanımak önemlidir; çünkü santralize ağrılı bireyler, akut -periferel- ağrı tedavisinde etkili olan analjeziklere ve periferi hedef almakta olan girişimsel tedavilere neredeyse hiç cevap vermezler. Santral etkileri olan analjezikler ve non farmakolojik yöntemler -bilişsel davranışsal tedaviler- ile baş etme stratejilerinin yaşam kalitesinde düzelmeye sağladığı bildirilmektedir (38).

Günümüzde fibromiyalji hastalığında kullanılan ilaçlar yapılan klinik araştırmalar ışığında değişiklik göstermekte olup, geçmişte kullanılan steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar, steroidler ve kas gevşeticilerin etkin olmadığı bilgisine ulaşılmıştır(41). Etkinliği kanıtlanmış olan ilaçlar arasında serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri, α 2- δ ligandlar, trisiklik antidepresanlar, etkinliği orta düzeyde kanıtlanmış ilaçlar arasında selektif serotonin geri alım inhibitörleri, tramadol, dopamin agonistleri ve γ -hidroksibütirat yer almaktadır.

2.7. KRONİK AĞRI TEDAVİSİ

Kronik ağrı tedavisi farmakolojik olan ve farmakolojik olmayan olacak şekilde iki grupta toplanabilir. Ağrının etyolojisi düşünüldüğünde uygulanması gereken tedavi stratejisi değişkenlik göstermektedir. Kansere bağlı kronik ağrı olgularında tedavi yöntemi için Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) tarafından belirlenen “WHO Analjezik Basamağı” model alınmaktadır. Bu modele göre; 1. Basamak parasetamol ve nonsteroid anti inflamatuvar ilaçların hafif ağrılar için, 2. Basamak zayıf opioidlerin (tramadol ve kodein) orta düzeyde ağrılar için, 3. Basamak güçlü opioidlerin (morfin, fentanil, oksikodon) şiddetli ağrılar için kullanımı önerilmektedir.



Şekil 8: Analjezik basamak prensibi

Kanserle ilişkilendirilmemiş olan kronik ağrı hastalarında basit analjezik ve non steroid anti inflamatuvar ilaçlara yanıt alınamamış olması ya da yanıt alınmasına rağmen uzun süreli kullanımda oluşabilecek yan etkiler göz önünde bulundurularak, kuvvetli ya da zayıf opioidler ve adjuvan ilaçların kullanımı ön plana çıkmaktadır. Mevcut kliniği, ağrı davranışı, bağımlılık gelişimi dikkate alınarak hastaya özgü tedavi planlanmalıdır. Ayrıca periferik sinir blokları, nöroaksiyel bloklar, spinal kord ya da derin beyin stimülasyonu da invazif tedavi yöntemleri arasında yerini bulmuştur. Ablatif girişimler ve cerrahi tedaviler kazanım ve kayıplar göz önünde bulundurulduğunda geçmişteki popülerliğini kaybetmiştir.

Kronik ağrı sendromları arasında değerlendirilen fibromiyaljinin ağrı tedavisinin zor olduğu bilinmekte, herhangi bir müdahaleden klinik yarar sağlanan bireylerin azınlıkta olduğuna inanılmaktadır. Son yıllarda ortaya çıkan kanıta dayalı rehberlerde, fiziksel veya bilişsel olarak veya her ikisiyle birlikte farmakolojik tedavi -multidisipliner yaklaşım- önerilmektedir (42).

Periferal		Nöropatik	
Non-inflamatuvar	İnflamatuvar	Periferal	Santral
Opioidler			
NSAİDs/Asetaminofen			
	İmmunosupresanlar, Anti-inflamatuvarlar		
Trisiklik antidepresanlar SNRİ ilaçlar		Alfa-2-delta ligand antikonvülsanlar Trisiklik antidepresanlar SNRİ ilaçlar	

Şekil 9: Altta yatan ağrı mekanizmasına göre kullanılan ilaçlar(14)

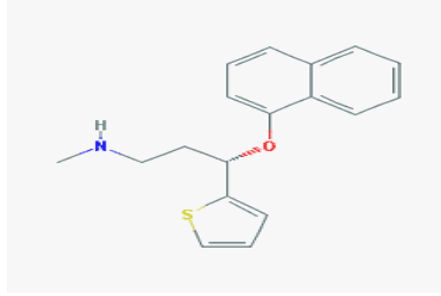
2.7.1. FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

DULOKSETİN

Farmakodinamik Özellikler

Duloksetin beyaz renkte, kristal katı olup kimyasal olarak (+)-N-metil-3-(1-naftaleniloksi)-3-(2-tiofen) propanamin yapısındadır. Serotonin ve norepinefrinin geri emilimini dengeli bir şekilde bloke eder. Antidepresan etkisinin insanda neye bağlı olduğu

tam olarak bilinmemekle birlikte bu özelliğe bağlı olduğu, ağrı inhibe edici etkisinin de merkezi sinir sistemindeki redükte haldeki inhibitör gücü potansiyelize etmesine bağlı olduğu düşünülmektedir (43).



Şekil 10: Duloksetinin kimyasal yapısı

Hayvanlarda EEG kayıtlarında REM uykusunu ve 'yavaş dalga' uykusunu azaltır, uyanıklık dönemlerini ise artırır (44).

Duloksetin frontal kortikal alanlarda dopaminin hücre dışı düzeyini artırır. Prefrontal kortekste dopamin norepinefrin tarafından uzaklaştırılmaktadır. Bu taşıyıcının duloksetinle inhibisyonu hücre dışı norepinefrinin yanı sıra dopamin artışına da sebep olmaktadır. Dopamin düzeyindeki bu artış bilişsel işlevleri ve duygu durumunu olumlu yönde etkilemektedir (45).

Bununla birlikte serotonin geri alımı üzerindeki etkisi norepinefrin üzerindeki etkisinden fazladır. İki nörotransmitter üzerinden etki eden antidepressanlar beyin sapından inen serotonerjik ve noradrenerjik yollarla bağlantılı olarak kronik ağrı sendromlarında ilk tercih edilen ilaçlar arasında yer almaktadır (45).

Kalp işlevlerini etkilemez, kan basıncını yükseltmez ya da minimal etki eder. Strese bağlı üriner inkontinans tedavisinde de olumlu etkisi vardır.

Farmakokinetik Özellikler

Kararlı durum plazma konsantrasyonlarına genellikle 3 günlük alımın ardından ulaşılır. Duloksetin büyük oranda karaciğerde metabolize olur. Metabolizmadan sorumlu olan iki sitokrom P450 izoenzimi CYP2D6 ve CYP1A2'dir.

Emilim:

Oral yolla uygulanan duloksetinin gastrointestinal sistemden emilimi iyidir. Emilim başlayana kadar ortalama 2 saatlik bir gecikme söz konusudur ve maksimum plazma konsantrasyonlarına (Cmaks) doz alındıktan 6 saat sonra ulaşılır. Yiyecekler duloksetinin

Cmaks değerini etkilemese de doruk konsantrasyona kadar geçen süreyi 6 saatten 10 saate çıkarır ve emilim miktarını yaklaşık %10 oranında azaltır. Sabah saatleriyle karşılaştırıldığında, akşam saatlerinde duloksetinin emiliminde 3 saatlik bir gecikme, görünürdeki klerensinde ise üçte bir oranında artış görülür (43).

Dağılım:

Dağılım hacmi yaklaşık 1640 L'dir. Duloksetin insanlarda başta albumin ve alfa-1 asit glikoprotein olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda (> %90) bağlanır. Duloksetinin proteine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla arasındaki etkileşimi tam olarak değerlendirilmemiştir. Böbrek ya da karaciğer yetmezliği duloksetinin plazma proteinlerine bağlanma düzeyini etkilemez(43).

Biyotransformasyon:

¹⁴C işaretili duloksetinin oral uygulanmasını takiben yapılan çalışmalarda, duloksetinin insanlardaki biyotransformasyonu ve dispozyonu belirlenmiştir. Duloksetin, plazmadaki toplam radyoaktif işaretili materyalin yaklaşık %3'n oluşturur; bu oran, duloksetinin yoğun metabolizmaya uğrayarak çok sayıda metabolite dönüştüğünü gösterir. Duloksetinin başlica biyotransformasyon yolu, konjugasyon ve tekrar oksidasyonu takiben naftil halkasının oksidasyonudur. İn vitro deneylerde hem CYP2D6 hem de CYP1A2, naftil halkasının oksidasyonunu katalizler. Plazmada bulunan metabolitler 4-hidroksi duloksetin glukuronat ve 5-hidroksi, 6-metoksi duloksetin sülfattır(43).

Eliminasyon:

Duloksetinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir (8-17 saat arası) ve farmakokinetik özellikleri cinsiyete göre değişmemekle birlikte, terapötik aralıktaki dozla orantılıdır. Yaşlılarda ve sirotik hastalarda atılımı azalır ancak klinik açıdan anlamlı değildir. İdrarda, bazıları yalnızca minör atılım yollarıyla elimine edilen birçok ilave metabolit de tanımlanmıştır. İdrarda yalnızca eser miktarda (dozun <%1'i) değişikliğe uğramamış duloksetin bulunur. Radyoaktif işaretleme yöntemi ile yapılan çalışmalarda ilacın %91'inin atılımının 312 saat süre aldığı grlmştir. Duloksetin dozunun çoğu (%70) idrarda duloksetin metaboliti olarak bulunur; ilacın %20 kadarı dışkıyla atılır (43).

Kullanım Dozu

Duloksetinin nerilen doz aralığı 20-120 mg/gün' dür. Olağan klinik dozlarda kinetiği izgiseldir. Duloksetinin tek doz uygulamalarında plazma en yüksek düzeyi değişiklik göstermez. Ancak yaşlı kadınlarda doz konsantrasyon eğrisinde eğrinin altında kalan alan

%25 kadar artmaktadır. Atılım yarı ömrü de uzamaktadır. Genel olarak atılımın 25-75 yaşları arasında her yıl yaklaşık %1 kadar azaldığı kabul edilir. Ayrıca sigara içenlerde eğrinin altında kalan alan 1/3 oranında azalmakta ancak sigara içenler için bir doz ayarlaması gerekmemektedir (46).

Yan Etkiler

Gastrointestinal yan etkiler arasında bulantı, ağız kuruluğu, kabızlık, ishal, kusma, hazımsızlık görülür. İştahta azalma da önemli bir yan etkidir. Buna bağlı olarak kilo kaybı görülebilir. Yorgunluk, kas krampları, miyaljiye de neden olabilmektedir. Baş dönmesi, baş ağrısı, uyuşukluk, tremor gözlenebilir. Terlemede artma, sıcak basmaları, görme bulanıklığı diğer yan etkileri arasında sayılabilir.

Psikiyatrik yan etkiler arasında uykusuzluk, bunaltı, libidoda azalma orgazm bozuklukları görülebilmekte, ajitasyona neden olabilmektedir. Özellikle erkek hastalarda erektil disfonksiyon, ejakülasyonda gecikme, ejakülatuar disfonksiyon nedeni ile ilaç kullanımı terk edilebilmektedir.

Duloksetin kullanımı midriazise neden olabilmekte bundan dolayı dar açılı glokomda kullanımı önerilmemektedir.

Duloksetin sistolik ve diyastolik kan basıncında 2 mmHg kadar bir artışa yol açabilir, kalp hızında ise 3/dakika artış görülebilir.

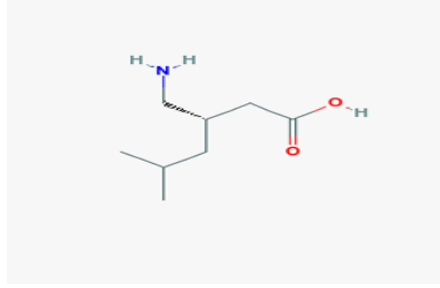
Bunların dışında anafilaktik reaksiyon, anjionörotik ödem, eritema multiforme, ekstrapiramidal sendrom, varsanılar, aşırı duyarlılık, ürtiker de bildirilmiştir(43).

PREGABALİN

Farmakodinamik Özellikler

Pregabalin beyaz ve kirli beyaz arası renkte, pKa₁'i 4.2 ve pKa₂'si 10.6 olan kristal bir katıdır. Serbestçe suda ve hem bazik hem de asidik sulu solüsyonlarda eriyebilir. Kimyasal olarak S-(+)-3-(aminometil)-5-metilheksanoik asit olan pregabalin 3-isobutil δ-aminobutirik asidin (GABA) S-(+)- izomeridir(47).GABA gibi kalsiyum kanallarının alfa-2 delta alt ünitesine bağlanarak depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum girişini azaltır ve uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını azaltır, nöronal GABA düzeylerini artırır (48).Pregabalin glutamat, noradrenalin ve P maddesi dahil olmak üzere çok sayıda nörotransmitterin sinaptik aralığa salınımını azaltmaktadır. Böylece post sinaptik reseptörlerin stimülasyonunda azalma olur ve nöronlar normal fizyolojik durumuna döner. Bu yolla antikonvülzan, analjezik ve

anksiyolitik etkilerini gösterir. Çeşitli nöropatik ağrı modellerinde antiallodinik ve antihiperaljzik aktivitesi de gösterilmiştir (47).



Şekil 11: Pregabalinin kimyasal yapısı

Pregabalin sıçanlarda yüksek oral biyoyararlanım'a (%83) sahiptir; önemli oranda metabolize olmamakta, maksimum etkisini 2-4 saatte göstermektedir (49).

Pregabalinin uykuya etkisi olduğu gözlenmiştir. Hayvan modellerinde, karanlık ya da aydınlık uygulamasından sonra hızlı olmayan göz hareketi (NREM) uyku süresinde artış ve hızlı göz hareketi (REM) uykusunda azalma göstermiştir. Bu etki kronik ağrı yakınması olan hastalarda sıklıkla eşlik eden uyku sorununun düzelmesini sağlamaktadır.

Pregabalinin farmakokinetiği dozla orantılıdır. Plazma proteinlerine bağlanmadığı ve ihmal edilebilir metabolize olduğundan, in vivo ve in vitro çalışmalar anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin olmadığını göstermiştir.

Farmakokinetik Özellikler

Emilim:

Pregabalin aç olarak uygulandığı zaman süratle emilip, hem tek hem de çoklu doz uygulama sonrasında doruk plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Pregabalinin oral biyoyararlanım'ı \geq %90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24 ila 48 saat içinde ulaşılır. Pregabalin emilim hızı gıdalarla birlikte alındığında düşer ve C_{maks} 'ta yaklaşık %25-30 bir azalmaya, T_{maks} 'ta ise yaklaşık 2,5 saatlik bir gecikmeye yol açar. Yine de pregabalinin gıdalarla birlikte alınmasının emilen pregabalin miktarı üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi bulunmamaktadır(50).

Dağılım:

Preklinik çalışmalarda, pregabalinin fareler, sıçanlar ve maymunlarda kan beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir. Pregabalinin sıçanlarda plasentayı geçtiği ve laktasyon

dönemindeki sıçanların sütünde var olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda, pregabalinin oral uygulama sonrasındaki görünen dağılım hacmi yaklaşık 0.56 L/kg'dır. Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz (50).

Biyotransformasyon:

Pregabalin insanlarda göz ardı edilebilir bir metabolizmaya uğrar. Radyoaktif işaretli pregabalin dozu sonrasında, idrardaki radyoaktivitenin yaklaşık %98'i değişmemiş pregabalindir. Pregabalinin idrarda bulunan ana metaboliti olan N-metillenmiş türevi, dozun %0,9'unu oluşturur. İn vivo ve in vitro çalışmalar anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin olmadığını göstermiştir(50).

Eliminasyon:

Pregabalin sistemik dolaşımdan esas olarak renal eliminasyon yoluyla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Pregabalinin ortalama eliminasyon yarı ömrü 6.3 saattir. Pregabalinin plazma klirensi ve renal klirensi kreatinin klirensi ile doğru orantılıdır. Böbrek fonksiyonlarında azalma olan veya hemodiyaliz gören hastalarda doz ayarlaması gereklidir

Pregabalinin farmakokinetiği dozla orantılıdır, tavsiye edilen günlük doz aralığında doğrusaldır(50).

Kullanım Dozu

Pregabalinin önerilen doz aralığı 150-600 mg/gün' dür. Genellikle günde 2 defa 75 mg ile başlanarak doz tedricen arttırılır. Etkinlik ve tolerabiliteye göre 1 hafta içinde doz günde iki kez 150 mg'a (300 mg/gün) çıkartılabilir. 300 mg'lık günlük dozdan yeterli fayda sağlayamayan hastalar dozu, günde iki kez 225 mg (450 mg/gün) şeklinde arttırabilir.

Pregabalin sıçanlarda oral uygulamanın ardından maksimum plazma ilaç konsantrasyonu, artan dozlarda lineer bir tarzda yükselmiştir(51). Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Ancak böbrek yetmezliğinde ve böbrek fonksiyonları azalan yaşlı hastalarda pregabalinin dozunun azaltılması gerekebilir.

Yan Etkiler

En sık görülen yan etkiler sırayla baş dönmesi, sersemlik hissi, uyku hali, ağız kuruluğu ve periferik ödemdir. Ayrıca kilo artışı, iştah artışı, bulanık görme, konsantrasyon ve dikkat bozuklukları da bildirilmiştir (52).

Literatürde kısa ve uzun süreli pregabalın tedavisi sonrası, ilacın kesilmesinin ardından bazı hastalarda kesilme semptomları olduğunu bildiren olgu sunumları mevcuttur.Ölümcül vakalar tarif edilmesine rağmen, yüksek dozlarda pregabalın, şaşırtıcı derecede az toksikolojik sonuçla tolere edilebildiği gözlenmiştir (53). Bu semptomlar; insomnia, baş ağrısı, bulantı, anksiyete, titreme, sinirlilik, arteriyel hipertansiyon, depresyon, ağrı, hiperhidroz görülebilir. Özellikle de uyuşturucu ve alkol bağımlılığı geçmişi olan hastalar tedaviye başlamadan bu durum konusunda bilgilendirilmelidir(54).

DİĞER FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Kronik ağrı tedavisinde yer alan diğer farmakolojik ajanlar; antidepresanlar (trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri, duloksetin harici serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri, monoamino oksidaz inhibitörleri), antikonvülzanlar (karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, valproik asit, lamotrijin, topiramet, gabapentin, vigabatrin), opioidler (tramadol, kodein, oksikodon, fentanil, morfin), nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlardır. Hastanın kliniği göz önünde bulundurularak hastaya özgü uygun tedavi planlanmalıdır.

2.7.2 FARMAKOLOJİK OLMAYAN TEDAVİLER

Fibromiyaljinin klinik heterojenliği, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler dahil olmak üzere çoklu terapötik seçeneklerin geliştirilmesine yol açmıştır (55, 56). Bilişsel Davranışçı Terapi öncelikli tercihler arasında olup giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır (57).

Diğer aktif tedavilere kıyasla Bilişsel Davranışçı Terapi' nin fibromiyaljili bireyler arasında ağrı şiddetini, fiziksel kısıtlılık halini ve emosyonel sorunları azalttığı gösterilmiştir (58).

Ayrıca göz hareketleri ile duyarsızlaştırma ve yeniden yapılandırma (Eye Movement Desensitization and Reprocessing-EMDR), psikodinamik, bilişsel, davranışçı ve hasta merkezli yaklaşımlar gibi farklı yaklaşımların öğelerini bir araya getiren bir yöntem olarak az sayıda fibromiyalji hastasında uygulanmıştır (59).

Bunların dışında bireyin kültürel ve sosyoekonomik durumuna ve inançlarına, yaşadığı toplumun inanışlarına göre ağrının giderilmesine yönelik bilimsel kanıtlara dayanmayan çeşitli uygulamaların da olduğu bilinmektedir.



3. MATERYAL VE METOT

Çalışmamız Ocak 2015-Eylül 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ağrı Bilim Dalı'na ağrı yakınması ile başvurmuş klinik olarak non-malign kronik ağrı olarak değerlendirilmiş, fibromiyalji tanısı konulmuş hastaların tetkik ve tedavi dosyalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Fakülte etik kurul onayı (10/05/2018 tarih, 172207 no.) alındıktan sonra retrospektif olarak dosyalar taranmış, olguların; klinik yakınmalarına yol açmış olan ağrı öyküleri; yaş, cinsiyet, medeni hal (hastaların yalnız yada biri ile birlikte yaşama durumu), fibromiyalji hastalarında sıklıkla eşlik eden komorbid patolojiler (astım, diyabetes mellitus, migren, irritabl barsak sendromu, depresyon, huzursuz bacak sendromu, lomber disk hernisi, servikal disk hernisi) yakınma süreleri, yakınma konusu edilen ağrılı bölgeler -yer ve sayısı-, geçmiş tedavi deneyimleri konusunda bilgi edinilmeye çalışılmıştır. Hastaların fibromiyalji öntanısı ile değerlendirilmeleri sonrası saptanmış olan ağrı şiddetleri ile duloksetin ve pregabalin tedavisi sürecinde beyan ettikleri ağrı şiddetleri tesbit edilerek hekim tarafından ulaşılan ve hasta tarafından yetinilen pregabalin, duloksetin, pregabalin-duloksetin dozları, ilaç kullanımı sırasında gözlenen yan etkiler kayıt edilip değerlendirilmiştir (Tablo 1).

Fibromiyalji tanısı almış hasta dosyalarında pregabalin, duloksetin veya pregabalin-duloksetin tedavisi uygulanmış olmasına karşın gereksinilen verilerde eksiklik saptanması durumunda hastalara telefon edilerek iletişim kurulmuş, bilgilere doğrudan ulaşılmaya çalışılmıştır. Gereksinilen verilere dosyalarında ulaşılamamış, telefon yoluyla bilgi edinilememiş hastalar değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Tablo 1: Retrospektif değerlendirmenin parametreleri

Anamnez	Yaş Cinsiyet Medeni hal Eşlik eden hastalıklar (Astm, DM, Migren, IBS, Depresyon, Huzursuz bacak sendromu, LDH) Ağrıya yönelik uygulanan geçmiş tedaviler (Farmakolojik, Operasyonel tedaviler ve Fizik tedavi uygulamaları)
Yakınma	Ağrının süresi Ağrı şiddeti Ağrılı bölge sayısı
Uygulanan tedaviler	Pregabalin kullanım Duloksetin kullanım Pregabalin-Duloksetin kombinasyonları Sağlanan analjezik etkinlik
Yan etkiler	Pregabalin ve Duloksetin kullanımı ile oluşan (Sersemleme, Baş dönmesi, Somnolans, Dengesizlik, Periferel ödem, Ağız kuruluğu, Kilo alımı, Cinsel isteksizlik, İnkontinans, Görme bozukluğu, Tremor, Kabızlık)

Günümüzde fibromiyalji hastalığında kullanılan ilaçlar yapılan klinik araştırmalar ışığında değişiklik göstermiş olup, geçmişte kullanılan steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar, steroidler ve kas gevşeticilerin etkin olmadığı bilgisine ulaşılmıştır. Etkinliği kanıtlanmış olan ilaçlar arasında serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri, $\alpha 2$ - δ ligandlar, trisiklik antidepressanlar, etkinliği orta düzeyde kanıtlanmış ilaçlar arasında selektif serotonin geri alım inhibitörleri, tramadol, dopamin agonistleri ve γ -hidroksibütirat yer almaktadır. Büyüme hormonu, 5-hidroksitriptamin, tropisetron ve S-adenozil-L-metionin ise etkinliği zayıf olarak kanıtlanmış ilaçlar arasındadır.

Bu çalışmaya dahil edilen 334 hasta klinik olarak fibromiyalji tanısı almış olup tedavi için pregabalin ve/veya duloksetin kullanımı uygun görülmüştür. Hasta dosyalarından elde

edilen veriler doğrultusunda uygulanan duloksetin ve pregabalin dozları aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir.

Grup I: Pregabalin uygulanmış olan hastalar,

Ia:0-150 mg

Ib:151-300mg

Ic:301-450 mg

Id:451-600 mg

Grup II: Duloksetin uygulanmış olan hastalar,

IIa: 30 mg

IIb:60 mg

IIc:>60 mg

Grup III: Pregabalin ve Duloksetin uygulanmış olan hastalar

IIIa: Duloksetin 30 mg + Pregabalin 0-150 mg

IIIb: Duloksetin 60 mg + Pregabalin 0-150 mg

IIIc: Duloksetin 30 mg + Pregabalin 151-300 mg

IIId: Duloksetin 60 mg + Pregabalin 151-300 mg

IIIe: Duloksetin 30 mg + Pregabalin >300 mg

IIIf: Duloksetin 60 mg + Pregabalin >300 mg

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ağrı Bilim Dalı'nda hekimler, tedavi stratejileri oluştururken, kanserle ilişkilendirilmemiş kronik ağrı hastalarında NSAİİ'lara yanıt alınmamış olması ya da yanıt alınmış olsa da sürekli kullanımda yan etkileri nedeniyle risk oluşturması, opioidlerin potansiyel 'kötü kullanım/bağımlılık' yan etkilerini göz önünde bulundurarak, adjuvan analjezikleri tercih edilmiştir. Uygun ilaç seçimi için hastaların ağrı oluşumunu etkileyen durumlar, hastanın bireysel özellikleri, ağrının karakteri, ağrıya eşlik eden diğer semptomlar göz önünde bulundurularak hastaya özgü bireysel tedavi planı oluşturulmuştur. Hastaların ilk başvurularında ve takibi sırasında tedavinin etkinliğinin belirlenmesi açısından Sayısal Ölçüt (NRS) kullanılmıştır. Hastaların bir grubunun sosyokültürel ve eğitim durumu Sözel Ölçüt (VRS) kullanımını da zorunlu kılmıştır.

Sözel Ölçüt'ün (VRS) sayısal karşılığı;

Ağrı yok: 0

Hafif ağrı: 1,2,3

Orta şiddette ağrı: 4,5,6

Şiddetli ağrı: 7,8,9

Dayanılmaz ağrı: 10

şeklinde değerlendirildi. Hasta kayıtlarında sözel ölçüt ile değerlendirme yapılmış ise, buna karşılık gelen en yüksek sayısal ölçüt kullanıldı.

Hastaların takipleri sırasında analjezik etkinlik; ulaşılan NRS değerinin ilk NRS değerine oranlanması ile elde edilmiştir. (Ağrı yakınması azalma oranı= $\frac{NRS_0 - NRS_1}{NRS_0} \times 100$)

İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak değerlendirildi. Oluşturulan grupların NRS değişimi bakımından karşılaştırılması için T-test ve Tek yönlü Varyans Analizi (F testi/ ANOVA) kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Ocak 2015- Eylül 2018 tarihleri arasında ağrı yakınması ile başvuran 3411 hasta dosyası incelenmiştir. Bunlardan 1212 tanesi malign, 2199 tanesi non malign hastadır. Non malign hastaların klinik olarak değerlendirilmesinde fibromiyalji tanısı alan 447 hastanın, 391 tanesinin tedavisinde duloksetine ve/ veya pregabaline yer verildiği tespit edilmiştir. Tüm başvuruların %13,10' u, non malign kronik ağrılı hastaların ise %20,32' sini oluşturmaktadır. Hasta dosyalarında istenilen verilere ulaşılamadığında hastalar ile telefon yoluyla iletişim kuruldu. Yapılan görüşmelerde 9 hastanın önerilen tedaviyi hiç kullanmadığı, 15 hastanın ise kullanımı takiben ilk 3 günde ortaya çıkan yan etkileri nedeniyle kullanımı bıraktığı öğrenilmiştir. 33 hastaya ise ulaşılamamıştır. 57 hasta çalışma dışı bırakılarak çalışmaya toplam 334 hasta dahil edilmiştir.

Demografik değerlendirme: Hastaların demografik özellikleri cinsiyet, yaş, çalışma durumu, medeni hali (yalnız ya da birileri ile birlikte yaşıyor olma durumu) dikkate alınarak değerlendirilmiştir.

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde; çalışmaya dahil edilen hastaların 261'inin (%78,15) kadın, 73'ünün (%21,85) erkek olduğu görülmüştür. Yaş ortalaması 49,08 (+/-12,42) olup median değer ise 50'dir. (18, 82) Yaşa göre cinsiyet dağılımında ise kadın hastalarda ortalama 50,32 (+/- 12,01) median değer 50 (18, 82) iken erkek hastalarda ortalama 44,63 (+/- 12,93) median 44 (21, 67) olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 2: Yaşa göre cinsiyet dağılımı

	Yaş			
	Ortalama	Standart sapma	Median	Min, max
Kadın	50,32	12,01	50	18, 82
Erkek	44,63	12,93	44	21, 67
Toplam	49,08	12,42	50	18,82

Çalışmaya alınan hastaların yaşa göre dağılımı incelendiğinde fibromiyaljinin 41-60 yaş aralığındaki kadınlarda daha sık görüldüğü, en yüksek payı oluşturmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Olguların yaşa göre dağılımı

	Cinsiyet						Toplam	
	Kadın			Erkek				
	n	% G. içi	% Genel	n	% G. içi	% Genel		
<40 yaş	51	19,54	15,26	33	45,20	9,88	84	25,1
41-60 yaş	157	60,15	47,00	29	39,72	8,68	186	55,7
>60 yaş	53	20,30	15,86	11	15,06	3,29	64	19,2
Toplam	261	100	78,14	73	100	21,85	334	100

Olguların medeni hali değerlendirilirken özellikle biri ile birlikte yaşama ya da yalnız yaşama durumları kaydedilmiştir. 210 kadın hastanın (tüm kadın hastaların %80,45' i) 62 erkek hastanın ise (tüm erkek hastaların %84,93' ü) yalnız yaşamadığı bilgisine ulaşılmıştır (Tablo 4).

Tablo 4: Medeni Durum

	Kadın(n=261)			Erkek(n=73)			Toplam(n=334)	
	n	% G. içi	% Genel	n	% G. içi	% Genel	n	% Genel
Evli (birlikte yaşama)	210	80,45	62,87	62	84,93	18,56	272	81,43
Bekar (yalnız yaşama)	51	19,54	15,26	11	15,06	3,29	62	18,56

Olguların çalışma durumu göz önünde bulundurulduğunda; çalışmaya dahil edilen 140 (%41,91) hastanın aktif olarak çalışmakta olduğu, 194 (%58,08) hastanın ise emekli ya da çalışmıyor olduğu görülmüştür. Cinsiyet dağılımına göre çalışma durumu incelendiğinde ise

aktif çalışmayan hastaların büyük çoğunluğunun kadınlardan oluştuğu görüldü. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar ile kıyaslandığında bu oran %55,38' dir (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma durumu

	Kadın(n=261)			Erkek(n=73)			Toplam(n=334)	
	n	% G. içi	% Genel	n	% G. içi	% Genel	n	%
Aktif Çalışan	76	29,11	22,75	64	87,67	19,16	140	41,91
Çalışmayan	185	70,88	55,38	9	12,32	2,69	194	58,08

Ağrı süresi ay olarak hesaplanarak ortalamanın kadınlarda 86,75 erkeklerde 71,3'tür. Median değer ise her iki cinste de eşit olup 48' dir. (Tablo 6) Ağrı süresi 1yıl, 3-5 yıl, 5-10 yıl aralıklarında benzer şekilde dağılmıştır (Tablo 7).

Tablo 6: Ağrı süresi (Ay)

	Ağrı Süresi (Ay)			
	Ortalama	Standart sapma	Median	Min, max
Kadın	86,75	98,28	48	1, 480
Erkek	71,3	83,93	48	2, 420
Toplam	83,37	95,42	48	1, 480

Tablo 7: Ağrı süresi grupları

Ağrı Süresi (Ay)	Cinsiyet						Toplam	
	Kadın			Erkek				
	n	% G.içi	% Genel	n	% G.içi	% Genel	n	%
≤12	59	22,60	17,66	17	23,28	5,08	76	22,75
13-36	59	22,60	17,66	19	26,02	5,68	78	23,35
37-60	33	12,64	9,88	12	16,43	3,59	45	13,47
61-120	63	29,16	18,86	13	17,80	3,89	76	22,75
>120	47	18,00	14,07	12	16,43	3,59	59	17,66
Toplam	261	100	78,14	73	100	21,85	334	100

Tablo 8: Ağrılı bölge sayısı

	Ağrılı Bölge Sayısı			
	Ortalama	Standart sapma	Median	Min, max
Kadın	6,29	3,91	4	1, 12
Erkek	4,27	2,79	4	1, 12
Toplam	5,85	3,78	4	1, 12

Ağrıya ilişkin edinilen bilgilere göre; kadınların erkeklere oranla daha fazla bölgelerinde hissetmekte. Yaygın vücut ağrısı olan hastalar dışlandıktan sonra kalan hastaların ağrılı bölge sayılarının ortalamasının 5,85 olduğu görüldü (Tablo 8). Ağrılı bölge sayısı gruplandırıldığında <4, 4-6, >6 gruplarının dağılımının benzer olduğu görüldü (Tablo9). Bunlar arasında her iki cinste de en sık görülen bel ağrısıdır. Ardından sırt, bacak, kalça ağrıları gelmektedir. Sadece yaygın ağrının cinsiyete göre dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 10).(p<0,01)

Tablo 9: Ağrılı bölge sayısının cinsiyete göre dağılımı

Ağırlı bölge sayısı	Kadın			Erkek			Toplam	
	n	% G.ıçı	% Genel	N	% G.ıçı	% Genel	n	%
<4	79	30,3	23,7	34	46,6	10,2	113	33,8
4-6	97	37,16	29,04	32	43,8	9,6	129	38,6
>6	85	32,56	25,44	7	9,6	2,1	92	27,5
Toplam	261	100	78,1	73	100	21,9	334	100



Tablo 10: Ağrının lokalizasyonu

	Kadın(n=261)			Erkek(n=73)			Toplam(n=334)		p
	n	% G.İçi	% Genel	N	% G.İçi	% Genel	n	% Genel	
Yaygın	78	29,58	23,35	7	9,58	2,09	85	25,44	0,00
Baş	24	9,19	7,18	6	8,21	1,79	30	8,98	0,79
Boyun	51	19,54	15,26	16	21,91	4,79	67	20,05	0,65
Omuz	56	21,45	16,76	16	21,91	4,79	72	21,55	0,93
Kol	44	16,85	13,17	15	20,54	4,49	59	17,66	0,46
El	13	4,98	3,89	6	8,21	1,79	19	5,68	0,29
Göğüs- Batın	16	6,13	4,79	5	6,84	1,49	21	6,28	0,82
Sırt	89	34,09	26,64	30	41,09	8,98	119	35,62	0,27
Bel	106	40,61	31,73	38	52,05	11,37	144	43,11	0,08
Kalça	80	30,65	23,95	29	39,72	8,68	109	32,63	0,14
Uyluk	73	27,96	21,85	24	32,87	7,18	97	29,04	0,41
Diz	39	14,94	11,67	9	12,32	2,69	48	14,37	0,57
Bacak	86	32,95	25,74	31	42,46	9,28	117	35,02	0,13
Ayak	13	4,98	3,89	4	5,47	1,19	17	5,08	0,86

Olguların ilk başvurularında daha önceden ağrının giderilmesine ilişkin olarak kullanmış oldukları ilaçlar da beş grup halinde düzenlenmiştir. Bunlar; non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİD), serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), diğer antidepresanlar (SNRI dışında kalanlar), gabapentinoidler ve opioidlerdir. Hastaların %90' ı daha önceden en az bir ilaç kullanmış olup tüm olgular dikkate alındığında en sık kullanılan non steroid anti inflamatuvar ilaçlar olduğu görülmüştür (Tablo 11).

Tablo 11: Başvuru öncesinde kullanılmış olan ilaçlar

	Kadın(n=261)			Erkek(n=73)			Toplam(n=334)	
	n	% G.içi	% Genel	n	% G.içi	% Genel	n	% Genel
NSAİD	211	80,84	63,17	57	78,08	17,06	268	80,23
SNRİ	41	15,70	12,27	14	19,17	4,19	55	16,46
Diğer Antidepresanlar	24	9,19	7,18	6	8,21	1,79	30	8,98
Gabapentinoidler	71	27,20	21,25	26	35,61	7,78	97	29,04
Opioidler	31	11,87	9,28	11	15,06	3,29	42	12,57
Toplam	236	90,42	70,65	65	89,04	19,46	301	90,11

Başvuran hastaların ağrı nedeniyle %36,52' sinin önceden fizik tedavi uygulamalarından faydalanmış olduğu %17,66' sının ise operasyon öyküsü olduğu görülmüştür. Operasyon geçirmiş hastaların büyük çoğunluğunu lomber disk herni tamiri oluşturmaktadır (Tablo 12).

Tablo 12: Ağrı nedeniyle başvuru alan tedavi yöntemleri

	Kadın(n=261)			Erkek(n=73)			Toplam(n=334)	
	n	% G.içi	% Genel	n	% G.içi	% Genel	n	% genel
Fizik Tedavi	96	36,78	28,74	26	35,61	7,78	122	36,52
Operasyon Öyküsü	45	17,24	13,47	14	19,17	4,19	59	17,66

Fibromiyalji ile birlikteliği sorgulanmış olan hastalıklar kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmüştür. En az bir komorbiditenin bulunduğu hasta sayısı 174' tür. (%52,09) Cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde kadınlarda erkeklere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (p<0,05) En sık görülen komorbite; lomber disk hernisi (%21,25) olup,

bunu takiben diyabetes mellitus, migren ve depresyon gelmektedir. Migren için de benzer şekilde kadın cinsiyetin baskınlığı bulunmaktadır. ($p<0,05$) farklı olarak erkek hastalarda servikal disk daha fazla görülmüştür (Tablo 13). ($p<0,05$)

Tablo 13: Eşlik eden hastalıklar

	Kadın (n=261)			Erkek (n=73)			Toplam (n=334)		p
	n	% G.İçi	% Genel	n	% G.İçi	% Genel	n	%	
Komorbidite	144	55,17	43,11	30	41,09	8,98	174	52,09	0,03
Astım	24	9,19	7,18	4	5,47	1,19	28	8,38	0,31
Diyabetes Mellitus	41	15,70	12,27	4	5,47	1,19	45	13,47	0,02
Migren	37	14,17	11,07	3	4,10	0,89	40	11,97	0,01
İrritabl Barsak Sendromu	9	3,44	2,69	1	1,26	0,29	10	2,99	0,35
Depresyon	28	10,72	8,38	7	9,58	2,09	35	10,47	0,77
Huzursuz Bacak Sendromu	4	1,53	1,19	1	1,26	0,29	5	1,49	0,91
Lomber Disk Hernisi	58	22,22	17,36	13	17,80	3,89	71	21,25	0,41
Servikal Disk Hernisi	6	2,29	1,79	7	9,58	2,09	13	3,89	0,04

Kullanılan ilaçlara bağlı görülen yan etkiler arasında somnolans birinci sırada yer almaktadır (Tablo 14). Ayrıca 1 hastada glokom atağı, 5 hastada hipertansiyon nedeni sağlık kuruluşuna başvuru görüldüğü bildirilmiştir.

Tablo 14: Olgularda görülen ilaç yan etkileri

	Kadın(n=261)			Erkek(n=73)			Toplam(n=334)	
	n	% G.içi	% Genel	n	% G.içi	% Genel	n	% Genel
Sersemlik	16	6,13	6,13	2	2,73	0,59	18	5,38
Baş Dönmesi	10	3,83	3,83	2	2,73	0,59	12	3,59
Somnolans	18	6,89	6,89	6	8,21	1,79	24	7,18
Dengesizlik	0	0	0	0	0	0	0	0
Periferel Ödem	3	1,14	1,14	0	0	0	3	0,89
Ağız Kuruluğu	2	0,76	0,76	1	1,36	0,29	3	0,89
Kilo Alımı	4	1,53	1,53	0	0	0	4	1,53
Cinsel İsteksizlik	0	0	0	4	5,47	1,53	4	1,53
Üriner İnkontinans	0	0	0	1	1,36	0,29	1	0,29
Görme Bozukluğu	1	0,38	0,29	0	0	0	1	0,29
Tremor	4	1,53	1,53	0	0	0	4	1,53
Kabızlık	3	1,14	0,89	1	1,36	0,29	4	1,53

Çalışmaya dahil edilen 334 hastanın 57'si duloksetin, 64'ü pregabalın, 213'ü ise değışen doz kombinasyonları ile duloksetin ve pregabalın kullanmaktadır.

Duloksetin kullanımı 30 mg, 60 mg ve >60 mg olmak üzere 3 grupta toplanmıştır. Bu hastaların %49,12' si 30 mg, %45,61' i 60 mg kullanmıştır. Grupların cinsiyete göre dağılımları tablo 15' te gösterilmiştir.

Tablo 15: Duloksetin kullanan hastalar

	Kadın(n=261)			Erkek(n=73)			Toplam(n=334)		
	n	% G.içi	% Genel	n	% G.içi	% Genel	n	%* G.içi	% Genel
Duloksetin 30	24	9,19	7,18	4	5,47	1,19	28	49,12	8,38
Duloksetin 60	20	7,66	5,98	6	8,21	1,79	26	45,61	7,78
Duloksetin >60	2	0,76	0,59	1	1,36	0,29	3	5,26	0,89

(*Duloksetin kullananlar arasındaki yüzdesi)

Pregabalin kullanımı ≤ 150 mg, 151-300 mg, 301-450 mg ve 451-600 mg olmak üzere 4 grupta toplanmıştır. Bu hastaların %62,5' ini 300 mg kullananlar oluşturmaktadır. İkinci sırada ise; %28,12' si ise 301-450 mg dozunda kullananlardır (Tablo 16).

Tablo 16: Pregabalin kullanan hastalar

	Kadın(n=261)			Erkek(n=73)			Toplam(n=334)		
	n	% G.içi	% Genel	n	% G.içi	% Genel	n	%* G.içi	% Genel
Pregabalin 0-150	4	1,53	1,19	1	1,36	0,29	5	7,81	1,49
Pregabalin 151-300	33	12,64	9,88	7	9,58	2,09	40	62,5	11,97
Pregabalin 301-450	14	5,36	4,19	4	5,47	1,19	18	28,12	5,38
Pregabalin 451-600	0	0	0	1	1,36	0,29	1	1,56	0,29

(*Pregabalin kullananlar arasındaki yüzdesi)

Pregabalin ve duloksetin kombinasyonunu kullananlar arasında ise birinci sırada %45,53 ile duloksetin 30 mg + pregabalin 0-150 mg dozları yer almaktadır (Tablo 17).

Tablo 17: Duloksetin ve Pregabalin birlikte kullananlar

	Kadın(n=261)			Erkek(n=73)			Toplam(n=334)		
	n	% G.içi	% Genel	n	% G.içi	% Genel	n	%* G.içi	% Genel
Duloksetin 30 mg Pregabalin 0-150 mg	78	36,61	23,35	19	8,92	5,68	97	45,53	29,04
Duloksetin 60 mg Pregabalin 0-150 mg	20	9,38	5,98	2	0,93	0,59	22	10,32	6,58
Duloksetin 30 mg Pregabalin 151-300 mg	23	10,79	6,88	15	7,04	4,49	38	17,84	11,37
Duloksetin 60 mg Pregabalin 151-300 mg	29	13,61	8,68	7	3,28	2,09	36	16,9	10,77
Duloksetin 30 mg Pregabalin >300 mg	2	0,93	0,59	0	0	0	2	0,93	0,59
Duloksetin 60 mg Pregabalin >300 mg	12	5,63	3,59	6	2,81	1,79	18	8,45	5,38

(*Duloksetin ve Pregabalin birlikte kullananlar arasındaki yüzdesi)

Tüm hastalar değerlendirildiğinde ilk değerlendirmede beyan ettikleri NRS değerlerinin ortalaması 8,20 ve tedavi ile elde edilen NRS değerlerinin ortalaması 4 bulunmuştur. Genel toplamda ağrı yakınması azalma oranı %51,45'tir (Tablo 18)

Tablo 18: Olguların NRS₀, NRS₁, NRS değişim ve Ağrı yakınması azalma oranı ortalamaları

	NRS₀	NRS₁	NRS Değişimi	Ağrı Yakınması Azalma Oranı Ortalaması
Ort	8,20	4,00	4,21	51,45
Ss	1,32	2,37	2,30	26,82
Max	10	10	10	100
Min	5	0	0	0

Yapılan değerlendirmeye göre elde edilen NRS değişim oranlarının ortalamaları hesaplandığında, Duloksetin 30 mg, Pregabalin 0-150 mg, duloksetin 30 mg+ pregabalin 150 mg ve duloksetin 30 mg+ pregabalin >300 mg kullanan hastaların NRS değişimlerinin %50 nin altında olduğu görüldü (Tablo 19).

	n	NRS ₀			NRS ₁			Ağrı yakınması azalma oranı		
		Ort	Ss	m, M	Ort	Ss	m, M	Ort	Ss	m, M
D30	28	8,25	1,32	5, 10	4,28	2,49	1, 10	48,08	28,13	0, 88
D60	26	8,23	1,55	5, 10	4,03	2,50	0, 10	52,91	25,96	0, 100
D>60	3	8,00	0,00	8, 8	3,66	3,78	1, 8	54,16	47,16	0, 87
P 0-150	5	7,2	1,78	5, 10	4,2	1,78	3, 7	39,14	27,02	0, 70
P151-300	40	8,32	1,43	5, 10	3,85	2,79	0, 10	54,69	29,52	0, 100
P301-450	18	8,83	1,20	6, 10	4,38	2,78	1, 10	50,22	30,37	0, 90
P451-600	1	7,00	0,00	7, 7	2,00	0,00	2, 2	71	0,00	71, 71
D30 ve P 0-150	97	7,96	1,30	5, 10	3,96	1,97	0, 9	49,62	24,40	0, 100
D60 veP 0-150	22	8,00	1,41	5, 10	3,31	2,60	0, 8	57,83	32,17	0, 100
D 30 ve P 151-300	38	7,92	1,07	5, 10	3,68	2,42	0, 10	54,24	27,89	0, 100
D 60 ve P151-300	36	8,5	1,20	6,10	3,88	2,02	1, 8	54,59	21,92	12, 87
D 30 ve P >300	2	10,00	0,00	10, 10	6,5	2,12	5,8	35	21,21	20, 50
D60 ve P>300	18	8,83	0,98	7, 10	5,16	2,79	1, 10	42,27	28,07	0, 90

Tablo 19: Olguların kullanılan ilaçlar ve dozlarına göre NRS₀, NRS₁ ve ağrı azalma oranı

NRS değişimi bakımından Duloksetin 30 mg kullanan hastalar ile Duloksetin 60 mg kullanan hastalar T test ile karşılaştırıldığında ortalamaların birbirine yakın olduğu ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 20). (p=0,516)

Tablo 20: Duloksetin kullanan hastaların ağrı yakınması azalma oranı

	Duloksetin 30 (n=28)				Duloksetin 60 (n=26)				p
	Ort	Ss	m	M	Ort	Ss	m	M	
Ağrı yakınması azalma oranı	48,08	28,13	0	88	52,91	25,96	0	100	0,516

NRS değişimi bakımından Pregabalın 300 mg kullanan hastalar ile Pregabalın 450 mg kullanan hastalar T test ile karşılaştırıldığında ortalamaların birbirine yakın olduğu ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 21). (p=0,599)

Tablo 21: Pregabalın kullanan hastaların ağrı yakınması azalma oranı

	Pregabalın300 mg (n=40)				Pregabalın 450 mg (n=18)				p
	Ort	Ss	m	M	Ort	Ss	m	M	
Ağrı yakınması azalma oranı	54,69	29,52	0	100	50,22	30,37	0	90	0,599

Duloksetin ve pregabalın' i birlikte kullanan hastaların NRS değişimi bakımından değerlendirilmesinde ise; Duloksetin 30 mg+ Pregabalın 0-150 mg, Duloksetin 60 mg+ Pregabalın 151-300 mg, Duloksetin 30 mg+ Pregabalın 151-300 mg, Duloksetin 60 mg+ Pregabalın >300 mg, Duloksetin 60 mg+ Pregabalın >300 mg grupları karşılaştırılmıştır. Farklı dozlarla ikili ilaç kullanımında gruplar arası NRS değişimi açısından anlamlı fark bulunamamıştır(Tablo 22). (p=0,285)

Tablo 22: Duloksetin ve Pregabalın kullananların ağrı yakınması azalma oranı

	NRS Değişimi					p
	n	Ort	Ss	m	M	
D30+P150	97	49,62	24,40	0	100	0,285
D60+P150	22	57,83	32,17	0	100	
D30+P300	38	54,24	27,89	0	100	
D60+P300	36	54,59	21,92	12	87	

D60+P>300	18	42,27	28,07	0	90	
---------------------	----	-------	-------	---	----	--



5. TARTIŞMA

Fibromiyaljinin bir kronik ağrı sendromu olarak bireye, ailesine ve topluma maliyetinin giderek artması, ağrı tedavisi ile doğrudan/dolaylı ilgili tüm bilimlerin soruna çözüm arama gayretlerinin yoğunlaşmasına yol açmıştır. Fibromiyalji, farklı disiplinlerin (romatoloji, fiziksel tıp, algoloji, nöroloji) klinisyenlerinin farklı perspektifleri ve çoğunlukla değişik tanı kriterleri ile toplum içindeki farklı topluluklarda, değişen prevalanslarda görülmektedir. Kronik ağrı sorununun neden olduğu, hangi mekanizmalarla geliştiği, neden bazı ilaçların bazı bireylerde ağrı kontrolü sağlıyor olmasına rağmen diğer bazı bireylerin aynı özelliklerdeki ağrı yakınmalarına neden çözüm olamadığının henüz ortaya konulamamış olması mevcut bilgilerimizle bir kronik ağrı sorunu olarak kabul edilen fibromiyaljinin de açıklanmasında güçlük yaratmakta, olası mekanizmalar üzerinden olası tedavi stratejileri oluşturulmaya çalışılmaktadır. En yaygın kabul gören strateji; santral sensitizasyon artışı ve inhibisyon etkinliğinin azalışı teorisinin dayandırıldığı -çoklukla hayvan modelleri üzerinden edinilmiş selüler/moleküler bilgiler üzerinden- GABA, noradrenalin ve serotonin üzerinden eksitasyonu,/inhibisyonu etkilemeye yöneliktir.

Çalışmamız kliniğimize başvuran fibromiyalji hastaları arasında duloksetin ve pregabalin kullanmış olanların tedaviden kazanımlarını irdeleyip ele aldığımız popülasyon uyarınca sağlanmış verilerin anlamlılığını değerlendirerek bir sonuç elde etmeye yönelik tasarlanmıştı. Ancak retrospektif değerlendirme olması, genellemenin yol açacağı hata ve sapmalardan kaçınmayı gerektirmekte, bulgulardan kesin hükümler çıkartmayı güçleştirmektedir. Elde edilen bulgulardan ağrı şiddetinin değişimi esas alınarak kronik ağrı tedavisinin etkinliği yorumlanmaya çalışılmıştır. Gruplar arasında farkın istatistiksel ve klinik olarak anlamlılığı bir arada değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kliniğimize başvuran hastalar arasında fibromiyalji sıklığı, tüm kronik ağrı hastaları içerisinde %13,10 dur. Kanser hastaları dışlanırsa -non malign kronik ağrılı hastalar arasında- fibromiyalji sıklığı %20,32' dir. Türkiye' de fibromiyalji prevalansının %3,8 olduğu dikkate alınırsa kliniğimize başvuran hastalar arasında fibromiyalji tanılıların oranı ülkemizdeki fibromiyalji prevalansı ile uyumludur.

Çalışmamızda cinsiyete göre dağılım değerlendirildiğinde dahil edilen hastaların %78,1' i kadın, %21,9' u erkektir. Bu dağılım yapılan fibromiyalji ve kronik ağrı çalışmaları ile benzerlik göstermekle birlikte saptanan farklı prevalans ve cinsiyet oranı, kullanılan tanı kriterleri ve metodoloji ile açıklanabilir. Fibromiyalji sıklığı (%0,4-%11) ve kadınların tüm

fibromiyalji hastalarına oranı (>%90, <%61) değişiklik göstermektedir (60). Fibromiyaljiye ilişkin yapılan iki büyük popülasyon çalışmasında, hastaların ağırlıklı olarak (%60,8 ve %60,5) kadın olduğunu bildirilmiştir (26, 61). Wolfe ve ark. çalışmasında genel popülasyonda fibromiyalji, kadınlarda %2,4 ve erkeklerde %1,8 saptanmış (%57,5' i kadın), ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (26). Benzer şekilde Nakamura ve ark. yaptığı anket çalışmasında da fibromiyalji ile uyumlu olan kişilerin %61' inin kadın olduğu belirtilmektedir (61). Deneysel olarak noksiyoz uyarılara verilen cevaplarda yapılan çalışmaların kadınların daha fazla duyarlılık gösterdiği sonucuna varılmış olması da bu bulguları destekler niteliktedir (62).

Wolfe ve ark. çalışmasında romatizmal hastalık veri tabanı kullanılmış, fibromiyalji tanısı alanların %58,7- %90 oranında kadınlardan oluştuğu gösterilmiştir ancak genel olarak bu oran \leq %60 olarak saptanmıştır (60). Yine de fibromiyaljinin sadece bir kadın hastalığı olarak algılanması tarafsız çalışmalarda desteklenmemektedir. Yapılan diğer bir meta analizde, fibromiyalji insidansı kadınlarda %3,98, erkeklerde %2,40 ile %4,80 arasında değişen oranlarda bulunmuştur(63).

Fibromiyaljinin cinsiyete göre dağılımının değişmesi çalışmaya dahil edilen popülasyonun demografik özelliklerinin farklılığı ile açıklanabilir. Aroust ve ark. çalışmasında erkek gazilerde fibromiyalji görülme sıklığı %74,5 saptanmıştır(64).

Çalışmamızda yaş ortalaması 49,08' dir. Cinsiyete göre yaş dağılımı yapıldığında kadın hastalarda ortalama 50,32 (\pm 12,01) iken erkek hastalarda ise 44,63 (\pm 12,93) bulunmuştur. 41-60 yaş aralığındaki kadınların %47 ile en büyük payı oluşturduğu görülmüştür. Birçok fibromiyalji çalışmasında da 41-60 yaş aralığında bir yığılma olduğu görülmektedir(65, 66). Diğer yandan fibromiyalji ve bileşenlerinin prevalansının yaşla birlikte arttığını, daha yaşlı hasta grubunda da (>65 yaş) görülebildiğini öne süren çalışmalar mevcuttur (26, 28).

Çalışmamızda fibromiyalji hastalarının -Türkiye genelindeki demografik bulgularına benzer şekilde-%81,50' si evlidir. Bu oran kadın hastalarda %80,45, erkek hastalarda %84,93' tür. Güven ve ark. Türkiye'de yaptıkları çalışmada hastaların %69,8' si evli olduğu görülmüştür (67). Muraleetharan ve ark. da evlilik oranını %60,2 olarak belirtmektedirler (68). Yalnız yaşamanın depresyon ve fibromiyalji riskini, uyum problemlerini arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (69).

Çalışmaya dahil edilen hastaların %58'i çalışmıyordu. Emekli olan hastalar da çalışmayan grubuna dahil edildi. Hastaların çalışma durumu sorgulandığında kadınların

erkeklere oranla büyük bir kısmının aktif iş hayatında olmadığı görüldü (%95). Bu gruplandırmayı yaparken amacımız fiziksel ve zihinsel olarak devam eden bir çalışma sürecinin fibromiyalji hastalığına etkisini gözlemlemektir. Türkiye'nin demografik yapısı göz önünde bulundurulduğunda, kadınların erkeklere oranla belirgin şekilde daha az istihdam edildiği bilinmektedir. Çalışma durumu ve cinsiyeti birlikte değerlendirdiğimizde, fibromiyaljinin aktif çalışma oranının düşük olduğu kadın cinsiyetinde daha yaygın görülmesi şaşırtıcı değildir.

Yapılan bir çalışmada ağrı şiddeti ve fibromiyalji ile işsizliğin ilişkili bulunmuştur(1). Düşük sosyoekonomik düzey ve işsizlik fibromiyalji için risk oluşturmakla birlikte semptom şiddetini de arttırabilir (1, 70). Diğer yandan Muller ve ark. çalışmasında işsizlik ile semptom şiddeti arasında anlamlı ilişkiden söz etmemektedir. Ancak, tam zamanlı istihdama sahip katılımcıların, istihdam edilmeyen katılımcılardan daha fazla yaşam memnuniyetine sahip olduğu saptanmış olup (71), istihdamın doğası gereği terapötik olduğu sonucuna varılmıştır (72).

Hastalar ağrı yakınma süresine göre değerlendirildiğinde süre kadınlarda daha fazla olmak üzere ortalama 83,37 aydır. İlk başvuruda bir yıldan kısa süredir ağrı yakınması olan fibromiyalji hastaları tüm grubun %22,75'ini oluşturmaktadır. Fibromiyaljinin diğer ülkelere kıyasla daha fazla görülmesine rağmen semptomları bir yıldan kısa süredir olanların oranının düşük saptanması(1), sağlık kuruluşuna başvuruda gecikme ile açıklanabilir. Dorner ve ark. bir yıl süreli şiddetli ağrı prevalansını erkeklerde % 35,4 ve kadınlarda % 41,5 (1) ve Gerdle ve arkadaşları bir aylık ağrı prevalansını erkeklerde % 57,2 kadınlarda % 68,2 saptamışlardır (73).

Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak kadınlar, erkeklere oranla ağrıyı daha fazla bölgede hissetmekteydi. En az bir komorbidite varlığı çalışmamızda anlamlı derecede kadın ağırlıklı idi. Baş ağrısı, Dorner ve ark. çalışmasında olduğu gibi kadınlarda anlamlı derecede yüksek bulundu (1). Diğer ağrılar cinsiyet açısından her iki cinste de benzer dağılım göstermekteydi.

Olguların başvurularında daha önce kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde en yüksek oranın non steroid anti inflamatuvar ilaçlar olduğu gözlemlendi. Derry ve ark.'ın 2017 yılına kadar olan randomize kontrollü çalışmaları incelemeleri sonucunda oral NSAİİ' ların fibromiyaljide etkinliğinin olmadığına bilinmesine rağmen yaygın olarak kullanılmakta olduğu gösterilmiştir (41).

Çalışmamızda ilaç yan etkilerinden uyku hali birinci sıradaydı. Gerardi ve ark. pregabalin çalışmasında benzer olarak kaydedilen yan etkiler arasında baş dönmesi, uyku hali, ağırlık artışı ve periferal ödemin sık olduğu saptanmıştır (74). Lunn ve ark. duloksetin derlemesinde en sık görülen yan etki bulantı olarak saptanmış, diğer yan etkiler arasında ağız kuruluğu, baş dönmesi, uyku hali, yorgunluk, uykusuzluk, kabızlık, iştah azalması, terleme ve burun iltihabı yer almaktadır (75).

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların ilk başvurularındaki NRS değerinin ortalaması 8,20 iken tedavi sonrası ulaşılan NRS değerlerinin ortalaması 4'tü. Ağrı yakınması azalma oranının %51,45 olduğu görüldü.

Çalışmamızda pregabalin 150 mg/gün (n:5), pregabalin 300 mg/gün (n:40), 450 mg/gün (n:18) ve pregabalin >450 mg/gün (n:1) kullanan hastaların tedavi ile elde edilen ağrı yakınması azalma oranı sırasıyla %39,14, %54,69, %50,22 ve %71 şeklindeydi. Pregabalin 300 mg/gün ve 450 mg/gün grupları mukayese edildiğinde literatür ile uyumlu olarak, iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,59). Pregabalin 150 mg ve >450 mg gruplarında yeterli sayıda hasta bulunmadığından istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Crofford ve ark. çalışmalarında fibromiyalji semptomlarının tedavisinde pregabalin 450 mg/gün grubunun plaseboya göre daha etkin olduğu saptanmıştır. Ancak 150 mg/gün ve 300 mg/gün dozlarının plaseboya göre ağrı yakınması açısından üstün olmadığı görülmüştür. Fibromiyaljiye sıklıkla eşlik eden uyku bozukluklarının değerlendirilmesinde 300mg/gün ve 450 mg/gün gruplarında plaseboya göre anlamlı azalma saptanmıştır(76). Mease ve ark. ise 300 mg pregabalinin plasebodan etkin olduğu sonucuna ulaşılmıştır(77). Biz de çalışmamızda benzer şekilde, ağrı yakınması bakımından, 300 mg/gün pregabalinin etkili olduğu sonucuna ulaştık.

Arnold ve ark. pregabalinin uyku hali ve sersemleme yan etkilerinin artan dozlarla daha sık görüldüğünü ortaya koymuşlardır (78). Çalışmamızda da pregabalin kullanımına bağlı görülen en sık yan etkilerin sersemlik ve uyku hali olduğu tespit edilmiştir. Bu durum sıklıkla hastaların ilaç kullanımını kendi isteği ile bırakması, doz azaltması ile sonuçlanmıştır. Duruma farklı açıdan baktığımızda, pregabalinin uyku etkisinin, fibromiyaljinin uyku bozukluğu bileşeninin tedavide hedef alınması durumunda bir yan etkiden çok kazanca dönüşmüştür. Ohta ve arkadaşları fibromiyalji hastalarında pregabalinin uyku kalitesini arttırdığını ve bu durumun ağrı yakınmasında azalma ile birliktelik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (79).

Moldofsky ve ark. uykunun 4. evresini seçici olarak bozduklarında, sağlıklı bireylerde fibromiyalji semptomlarını taklit eden kas iskelet hassasiyetinin olduğunu gözlemlemiş olmaları (80) uyku ile fibromiyalji ilişkisi için kanıt oluşturmaktadır. Bizim gözlemlerimiz de, hastaların bir grubunda bu etki sonucunda semptomların azaldığı yönünde olmuştur.

Pregabalinine yönelik yapılan bir diğer çalışmada ise adölesan yaş grubu fibromiyalji hastalarında tedavisinde pregabalinin etkili olmadığını ancak uyku kalitesinin artmasında önemli rol aldığı sonucuna varmışlardır (81).

Depresyon nedeniyle çeşitli antidepresan kullanan fibromiyalji hastalarının tedavilerine 150 ile 450 mg/gün aralığında değişen dozlarda pregabalin eklenip plaseboya karşı yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada elde edilen sonuçlar pregabalin grubunda sağlanan analjezik etkinin daha fazla olduğunu (82).

Hasta tarafından yan etki belirtildiğinde; klinik durumu değerlendirilerek doz azaltmak ya da tedaviyi değiştirmek nadiren söz konusu olmuştur. Sersemlik uyku hali yan etkilerinin ardından kilo alımı, periferik ödemden de yakınan hastalar görüldü. Literatürde de benzer durumu açıklar çalışmalar mevcuttur(76, 77, 79, 82).

Çalışmamızda duloksetin 30 mg (n:24), duloksetin 60 mg (n:20) ve duloksetin >60mg/gün (n:3) kullanan hastaların tedavi ile elde edilen ağrı yakınması azalma oranı sırasıyla %48,08, %52,91, %54,16 şeklindedir. Duloksetin 30 mg ve 60 mg grupları mukayese edildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,516). Duloksetin > 60 mg (n:3) grubundaki hastalar psikiyatrik komorbiditeleri nedeniyle liyazon ve konsültasyon polikliniği tarafından dozu 60 mg üzerine çıkılmış olan hastalardır. Duloksetin' in Türkiye' de fibromiyalji tanısı ile uygulanan dozları 30-60 mg' dır. Literatürde bulunan çalışmalarda duloksetin çoğunlukla 30-60-120 mg arasında değişen doz aralığında uygulanmaktadır. Başlangıç dozu olarak 30 mg ile başlanılmakta yanıtı (yararlanım/yan etki) göre 60 ve 120 mg dozları uygulanabilmektedir.

Russel ve ark. çalışmasında duloksetin 20 mg, 60 mg, 120 mg, plasebo kullanan hastalar karşılaştırılmış. 60 mg ve 120 mg kullanan hastalarda 20 mg ve plasebo kullananlara oranla anlamlı bir ağrı şiddeti azalması gözlenmiştir (83).

Arnold ve ark, fibromiyalji hastalarında majör depresyonun eşlik etmesi ve etmemesi durumunda, duloksetin 120 mg/gün ile plasebonun kullanımının tedavi yanıtını değerlendirmişlerdir. Çalışmada ağrı yakınması azalma oranı, fibromiyalji etki anketi, Beck depresyon envanteri değişimi gruplar arasında farklı bulunmuştur. Duloksetin kullanımı,

fibromiyalji semptomlarının azalmasına, hastalarda majör depresyon bulunmasından bağımsız olarak katkı sunmaktadır sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada ilginç olarak erkek hastalardan duloksetin kullananlar ile plasebo kullananlar arasında etkinlik farkı saptanmamış olmasıdır (84). Biz verilen ilaç gruplarının cinsiyete göre etkinliğine bakmadık. Ancak bu fark cinsiyete bağımlı olarak fibromiyalji oluşum mekanizmasının değişik gösterebileceği sorusunu akla getirmektedir.

Diğer bir çalışmalarında ise duloksetin 120 mg/gün' ün etkili olduğunun saptanmasının ardından 60 mg/gün dozunun etkinliği de plasebo ile karşılaştırılmış. Duloksetinin majör depresif bozukluğu olan veya olmayan kadın hastalarda fibromiyaljinin tedavisinde etkili ve güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (85). Duloksetin 60 mg/gün ve 120 mg/gün kullanan gruplar arasında tedavi etkinliği açısından anlamlı fark bulunamamış. Çalışmada yan etki nedeniyle ilaç kullanımını bırakan hasta sayısı 120 mg/gün grubunda daha fazla bulunmuştur. Bu iki çalışma arasındaki fark Arnold tarafından yapılan değerlendirmede, bir grup hastanın daha düşük duloksetin başlangıç dozundan ve daha yavaş titrasyondan yararlanabileceği, şeklinde belirtilmiştir (86).Chappell ve ark. duloksetinin 60 mg/gün, 120 mg/gün dozlarının plaseboya üstün olduğu, ancak iki duloksetin grubu arasında fark saptanmadığı sonucuna ulaşılmıştır(87). Geçmiş yıllarda 120 mg ile yapılan çalışmalar, daha sonraları 90 mg ve 60 mg'a düşüldüğünde de duloksetinin etkin olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bizim çalışmamızda 30 mg duloksetin ile de fibromiyalji hastalarının ağrı semptomlarında kayda değer bir azalma saptanmıştır.

Duloksetinin fibromiyaljide 90 mg/gün etkinliğine ilişkin yapılan çalışmada ise duloxetine 60 mg ile yapılan 4 haftalık tedaviden sonra ağrı şiddetinde %50 azalma olan hastalarda, 90 mg' a çıkarılması daha fazla ağrı yakınmasının azalması ile sonuçlanmış. 4 hafta sonunda ağrı şiddetinde azalma olmayan hastalarda doz 120 mg/gün' e yükseltildiğinde ağrı şiddetinde azalma gözlenmiş. Çalışmanın sonucu olarak fibromiyaljide etkinliği arttırmak için 90 mg/gün' ün uygun bir dozaj olduğunu belirtilmiştir (88).

Duloksetin kullanımına bağlı olarak görülen yan etkiler değerlendirildiğinde en sık yan etkinin baş dönmesi olduğu görüldü. Ayrıca ağız kuruluğu, seksüel disfonksiyon, görme bozukluğu üriner inkontinans, tremor, kabızlık da görülmüştür. Çalışmamızda doz arttırmaya bağlı yan etki şiddetinde artış gözlenmemiştir. Duloksetin yan etkisi nedeniyle tedavisi sonlandırılan ya da dozu azaltılan hasta olmamıştır.

Çalışmamızda duloksetin ve pregabalinin birlikteliği, tedavi için önerilen doz miktarlarına göre farklı kombinasyonlarda gruplandırılmıştır.Duloksetin 30

mg/gün+pregabalin 150 mg/gün (n:97), duloksetin 60 mg/gün+ pregabalin 150 mg/gün (n:22), duloksetin 30 mg/gün+ pregabalin 300 mg/gün (n:38), duloksetin 60 mg/gün+ pregabalin 300 mg/gün (n:36), duloksetin 30 mg/gün+ pregabalin >300 mg/gün (n:2), duloksetin 60 mg/gün+ pregabalin >300 mg/gün (n:18) kullanan hastaların tedavi ile elde edilen ağrı yakınması azalma oranı sırasıyla %49,62, %57,83, %54,24, %54,59, %35, %42,27 şeklindedir. Duloksetin 30 mg/gün+ pregabalin >300 mg/gün grubunda yeterli sayıda hasta bulunmadığı için istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır. Mukayese edilen diğer beş grup arasında ağrı yakınması azalma oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,28)

Gilron ve ark. fibromiyalji hastalarında duloksetin 120 mg/gün, pregabalin 450 mg/gün, duloksetin 120 mg/gün + pregabalin 450 mg/gün ve plasebo gruplarını karşılaştırdıklarında duloksetin-pregabalin kombinasyonunun tedavide pregabaline üstün olduğunu saptamışlardır. Ancak kombinasyonun duloksetin monoterapisine üstünlüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Duloksetin ve pregabalin gruplarının karşılaştırılmasında ise anlamlı fark bulunamamış (89).

Çalışmamızda dahil edilen hastalara uygun görülen farmakolojik ajanlar tedricen arttırılmış olup, tedavi edici en düşük doz ile başlanmış ve istenilen tedavi düzeyine ulaşılamama halinde bir sonraki yüksek doza geçilmiştir. Ancak hastanın beyanına göre ağrı yakınması azalma oranı \geq %50 olması durumunda “etkin ağrı kontrolü” olarak kabul edilerek aynı dozda devam edilmiştir. Bulunan tüm gruplar için doz arttırma ile daha fazla ağrı yakınması azalması elde edilememesinin nedeni olarak yüksek doz kullanan hastaların tedaviye dirençli olmalarını düşündük.

Bu çalışmada gördük ki, toplam 334 hastanın 213’ünde (Grup III) %50 hedeflenen analjezik etkinliğe ulaşılması için duloksetin ve pregabalin kombinasyonu kullanılması gerekmiştir. Bu durum diğer çalışmalardaki deneyimlerle uyumludur. Duloksetin veya pregabalin tek başına kullanıldıklarında -Grup I ve Grup II- analjezik etkinlik sağlanan hasta sayıları daha düşük orandadır. Çalışmamızın ve diğer çalışmaların vardığı bu sonuç, gerek ağrı oluşumu (nosisepsiyon) fizyolojisi, gerek ağrı hastalığı (kronik ağrı) patolojisi ile uyumludur. Zira nosiseptör eksitasyonu, nöronal ileti, santral değerlendirme süreçlerinin tam bilmediğimiz nedenlerle -çoğu kez uyarı bile yok iken- abartılı sensitizasyonu, noradrenalin, serotonin, GABA mediyatörleri yoluyla -az bildiğimiz bir şekilde- açıklanabilmektedir. Bu mekanizmaya etki eden iki maddenin işbirliğinin fibromiyaljide daha üstün yanıt vermesi şaşırtıcı değildir.

Fibromiyalji hastaları içerisinde ağırlıklı bir kısmın (97 hasta) en düşük dozlar ile (Grup IIIa) etkin analjezi düzeyine erişkin olmaları; diğer gruplarda ise eşit sayılabilecek oranlarla serpişme olması, bireysel farklılıkları yansıtır bir fibromiyalji ‘düzeyi’ sınıflandırması yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.



6. SONUÇ

Kronik ağrı sendromları içerisinde kabul ettiğimiz birçok hastalık için geçerli olduğu gibi fibromiyalji de “ağrının kontrolü”nün -ağrı tedavisi yerine- benimsenmesi ve yaşam kalitesinin geliştirilmeye çalışılması hem gerçekçi hem de mevcut bilgilerimiz uyarınca en doğru yöntemdir. Adjuvan analjezikler bu konuda etkindirler. Çalışmamızda ağrı kliniğinde uygulanmış olan iki maddenin fibromiyaljideki etkinliği gösterilmiş, duloksetin-pregabalin kombinasyonunun üstünlüğü ortaya konulmuştur. Her iki ilacın ılımlı dozları (Duloksetin 30 ve pregabalin 150) hastaların önemli bir kısmında hedeflenen düzeyde analjezi kalitesini sağlamayı mümkün kılmıştır. Fibromiyalji hastaları topluluğu genetik, epigenetik farklılaşmaları doğrultusunda olduğunu düşündüğümüz bir ayrışma içerisinde daha az sayılardan oluşan gruplar halinde daha yüksek dozlara gereksinim gösterebilmekte yada bu maddelere hiç yanıt vermemektedirler. Bireye özgü ilaç tasarımları gerekliliği belkide en çok fibromiyalji için elzemdir.

KAYNAKLAR

1. Dorner TE, Stein KV, Hahne J, Wepner F, Friedrich M, Mittendorfer-Rutz E. How are socio-demographic and psycho-social factors associated with the prevalence and chronicity of severe pain in 14 different body sites? A cross-sectional population-based survey. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2018;130(1-2):14-22.
2. Brattberg G, Thorslund M, Wikman A. The prevalence of pain in a general population. The results of a postal survey in a county of Sweden. *Pain*. 1989;37(2):215-22.
3. Aslan FE. AĞRI, Doğası ve Kontrolü. 2014 (Ağrı Kontrolünün Önemi):15-23.
4. Loeser JD, Turk DC, editors. *Multidisciplinary pain management. Seminars in Neurosurgery*; 2004: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
5. Yoshino A, Okamoto Y, Okada G, Takamura M, Ichikawa N, Shibasaki C, et al. Changes in resting-state brain networks after cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Psychological medicine*. 2018;48(7):1148-56.
6. Merskey HE. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. 1994.
7. Foster NE, Bishop A, Thomas E, Main C, Horne R, Weinman J, et al. Illness perceptions of low back pain patients in primary care: what are they, do they change and are they associated with outcome? *Pain*. 2008;136(1-2):177-87.
8. Lewis KS, Whipple JK, Michael KA, Quebbeman EJ. Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 1994;51(12):1539-54.
9. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *The Lancet*. 2006;367(9522):1618-25.
10. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003.
11. Langford RM. Pain management today—what have we learned? *Clinical rheumatology*. 2006;25(1):2-8.
12. Markenson JA. Mechanisms of chronic pain. *The American journal of medicine*. 1996;101:S6-S18.
13. Felice VD, Moloney RD, Cryan JF, Dinan TG, O'Mahony SM. Visceral pain and psychiatric disorders. *Pain in Psychiatric Disorders*. 30: Karger Publishers; 2015. p. 103-19.

14. Clauw DJ. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism (s). *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2015;29(1):6-19.
15. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico J-A, Rice AS, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157(7):1382-6.
16. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *Journal of clinical oncology*. 2014;32(16):1647-54.
17. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015 Jun;156(6):1003-7. PubMed PMID: 25844555. Pubmed Central PMCID: PMC4450869.
18. Pekel AF. Kronik omurilik yaralanmasında algolojik yaklaşım. in:Erhan B, Hancı M (ed).OF (Omurilik felci) ile Yaşlanmak, İstanbul Yayınevi; İntertıp Yayınevi; . 2016:379-423.
19. Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *Journal of dental education*. 2001;65(12):1378-82.
20. Pathak A, Sharma S, Jensen MP. The utility and validity of pain intensity rating scales for use in developing countries. *Pain reports*. 2018;3(5).
21. Sayin YY, Akyolcu N. Comparison of pain scale preferences and pain intensity according to pain scales among Turkish Patients: a descriptive study. *Pain Management Nursing*. 2014;15(1):156-64.
22. Lee JJ, Lee MK, Kim JE, Kim HZ, Park SH, Tae JH, et al. Pain relief scale is more highly correlated with numerical rating scale than with visual analogue scale in chronic pain patients. *Pain physician*. 2015;18(2):E195-200.
23. Zortea M, Antunes LdC, Segabinazi JD, Serrano GVB, Elkfury JL, Carvalho F, et al. Distinct aspects of pain catastrophizing according to chronic pain syndromes. *Clinical and biomedical research Porto Alegre Vol 38, n 1 (2018), p 42-49*. 2018.
24. Clauw D. Diagnosing and treating chronic pain on the basis of the underlying mechanisms: fibromyalgia, osteoarthritis, and chronic low back pain as models. *Pain*. 2014:163-76.
25. Chad Brummett DJC. <Fibromyalgia and Centralized Pain States.pdf>. 2005 (26).
26. Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis care & research*. 2013;65(5):777-85.
27. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(2):140-4.

28. Leblebici B, Turhan N, Adam M, Çetin N, Bağış S. Geriatrik Populasyonda Fibromiyalji Sendromu. *Turkish Journal of Rheumatology*. 2009;24(1).
29. DÖNMEZ A, ERDOĞAN N. Fibromiyalji sendromu. *Klinik Gelişim*. 2010;22(3):60-4.
30. Sommer C, Häuser W, Burgmer M, Engelhardt R, Gerhold K, Petzke F, et al. Ätiologie und Pathophysiologie des Fibromyalgiesyndroms. *Der Schmerz*. 2012;26(3):259-67.
31. Forseth KO, Husby G, Gran J, Førre O. Prognostic factors for the development of fibromyalgia in women with self-reported musculoskeletal pain. A prospective study. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(11):2458-67.
32. Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, et al. The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(4):1122-8.
33. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. Association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: Longitudinal data from the Norwegian Nord- Trøndelag Health Study. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):611-7.
34. Häuser W, Kosseva M, Üceyler N, Klose P, Sommer C. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Arthritis care & research*. 2011;63(6):808-20.
35. Choi C-J, Knutsen R, Oda K, Fraser GE, Knutsen SF. The association between incident self-reported fibromyalgia and nonpsychiatric factors: 25-years follow-up of the Adventist Health Study. *The Journal of Pain*. 2010;11(10):994-1003.
36. Häuser W, Galek A, Erbslöh-Möller B, Köllner V, Kühn-Becker H, Langhorst J, et al. Posttraumatic stress disorder in fibromyalgia syndrome: prevalence, temporal relationship between posttraumatic stress and fibromyalgia symptoms, and impact on clinical outcome. *PAIN®*. 2013;154(8):1216-23.
37. Bennett RM. Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheumatic Disease Clinics*. 1996;22(2):351-67.
38. Clauw DJ, editor *Fibromyalgia and related conditions*. Mayo Clinic Proceedings; 2015: Elsevier.
39. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human molecular genetics*. 2004;14(1):135-43.

40. Robert D. Gerwin MAG, William Maixner Fibromyalgia and Myofascial Pain Mechanisms. Pain 2018, Refresher Courses, 17th World Congress. 2018;10:109-21.
41. Derry S, Wiffen PJ, Häuser W, Mücke M, Tölle TR, Bell RF, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 (3).
42. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017 (1).
43. Yüksel N. Duloksetin: Farmakolojisi. Klinik Psikiyatri. 2009;12(1):3-8.
44. Kluge M, Schüssler P, Steiger A. Duloxetine increases stage 3 sleep and suppresses rapid eye movement (REM) sleep in patients with major depression. European neuropsychopharmacology. 2007;17(8):527-31.
45. Yüksel N. Duloksetin: Klinik Kullanımı. Klinik Psikiyatri Dergisi.12(Supp: 1):9-16.
46. Özten E, Sayar GH, Dilbaz N, Kağan G, Sağlam E, Tarhan N. Major Depresyonda Duloksetinin Tedavisel Kan Düzeyini Etkileyen Etkenler.
47. Ceyhan M, Tan E. Yeni Bir Antikonvülsan Pregabalin: Preklinik Veriler. 2008.
48. Martinez JA, Kasamatsu M, Rosales-Hernandez A, Hanson LR, Frey WH, Toth CC. Retracted: Comparison of central versus peripheral delivery of pregabalin in neuropathic pain states. Molecular pain. 2012;8(1):3.
49. Welty D. Pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics of CI-1008 (pregabalin) and gabapentin in rats with maximal electroshocks. Epilepsia. 1997;38(8):35.
50. <LYRICA© 225 mg kapsül Kısa Ürün Bilgisi.>. 2014.
51. Vartanian MG, Radulovic LL, Kinsora JJ, Serpa KA, Vergnes M, Bertram E, et al. Activity profile of pregabalin in rodent models of epilepsy and ataxia. Epilepsy research. 2006;68(3):189-205.
52. Tan E. Nöropatik Ağrı. 2009;28(Nöropatik Ağrı Tedavisinde Antiepileptik İlaçların Yeri):311-29.
53. Nordgaard J, Jürgens G. Pregabalin can cause addiction and withdrawal symptoms. Ugeskrift for laeger. 2015;177(2A):38-9.
54. Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, Klein O, Dressing H, Kiefer F, et al. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. American Journal of Psychiatry. 2010;167(7):869-.
55. Häuser W, Walitt B, Fitzcharles M-A, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. Arthritis research & therapy. 2014;16(1):201.

56. Lauche R, Cramer H, Häuser W, Dobos G, Langhorst J. A systematic overview of reviews for complementary and alternative therapies in the treatment of the fibromyalgia syndrome. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015.
57. ÖZÇETİN A. Fibromiyalji; Bir Psikiyatrik Bozukluk Mu, Yoksa Birliktelik Mi? *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2014;4(3):34-44.
58. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013 (9).
59. Kavakcı Ö, Semiz M, Kaptanoğlu E, Özer Z. Fibromiyaljide EMDR'nin etkinliğinin araştırılması: Yedi olguyu içeren bir klinik çalışma. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2012;13:75-81.
60. Wolfe F, Walitt B, Perrot S, Rasker JJ, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PloS one*. 2018;13(9):e0203755.
61. Nakamura I, Nishioka K, Usui C, Osada K, Ichibayashi H, Ishida M, et al. An epidemiologic internet survey of fibromyalgia and chronic pain in Japan. *Arthritis care & research*. 2014;66(7):1093-101.
62. Riley III JL, Robinson ME, Wise EA, Myers CD, Fillingim RB. Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: a meta-analysis. *Pain*. 1998;74(2-3):181-7.
63. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international*. 2017;37(9):1527-39.
64. Arout CA, Sofuoglu M, Bastian LA, Rosenheck RA. Gender Differences in the Prevalence of Fibromyalgia and in Concomitant Medical and Psychiatric Disorders: A National Veterans Health Administration Study. *Journal of Women's Health*. 2018.
65. Russek L, Gardner S, Maguire K, Stevens C, Brown EZ, Jayawardana V, et al. A cross-sectional survey assessing sources of movement-related fear among people with fibromyalgia syndrome. *Clinical rheumatology*. 2015;34(6):1109-19.
66. Jiao J, Vincent A, Cha SS, Luedtke CA, Oh TH, editors. Relation of age with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings*; 2014: Elsevier.
67. Güven A, Panza EK, Gündüz O. Depression and psychosocial factors in Turkish women with fibromyalgia syndrome. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2005;41(4):309.
68. Muraleetharan D, Fadich A, Stephenson C, Garney W. Understanding the Impact of Fibromyalgia on Men: Findings From a Nationwide Survey. *American journal of men's health*. 2018:1557988317753242.

69. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *The Journal of rheumatology*. 2000;27(1):212-9.
70. Kang J, Park D, Kim S, Nah S, Lee J, Kim S, et al. Severity of fibromyalgia symptoms is associated with socioeconomic status and not obesity in Korean patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(2 Suppl 96):S83-8.
71. Muller V, Peebles MC, Chiu C-Y, Iwanaga K, Tang X, Brooks J, et al. Association of Employment and Health and Well-Being in People with Fibromyalgia. *Journal of Rehabilitation*. 2017;83(3):37-43.
72. Waddell G, Burton AK. *Is work good for your health and well-being?: The Stationery Office*; 2006.
73. Gerdle B, Björk J, Henriksson C, Bengtsson A. Prevalence of current and chronic pain and their influences upon work and healthcare-seeking: a population study. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(7):1399-406.
74. Gerardi MC, Atzeni F, Batticciotto A, Di Franco M, Rizzi M, Sarzi-Puttini P. The safety of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Expert opinion on drug safety*. 2016;15(11):1541-8.
75. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014 (1).
76. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(4):1264-73.
77. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*. 2008;35(3):502-14.
78. Arnold LM, Russell IJ, Diri E, Duan WR, Young Jr JP, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *The Journal of Pain*. 2008;9(9):792-805.
79. Ohta H, Oka H, Usui C, Ohkura M, Suzuki M, Nishioka K. An open-label long-term phase III extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Modern rheumatology*. 2013;23(6):1108-15.
80. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosomatic medicine*. 1976.

81. Arnold LM, Schikler KN, Bateman L, Khan T, Pauer L, Bhadra-Brown P, et al. Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatric Rheumatology*. 2016;14(1):46.
82. Arnold LM, Sarzi-Puttini P, Arsenault P, Khan T, Brown PB, Clair A, et al. Efficacy and safety of pregabalin in patients with fibromyalgia and comorbid depression taking concurrent antidepressant medication: a randomized, placebo-controlled study. *The Journal of rheumatology*. 2015;jrheum. 141196.
83. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*. 2008;136(3):432-44.
84. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(9):2974-84.
85. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*. 2005;119(1-3):5-15.
86. Arnold LM. Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain medicine*. 2007;8(suppl_2):S63-S74.
87. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *International journal of general medicine*. 2008;1:91.
88. Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology*. 2010;jrheum. 100365.
89. Gilron I, Chaparro LE, Tu D, Holden RR, Milev R, Towheed T, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*. 2016;157(7):1532-40.