

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

FİBROMİYALJİLİ KADIN OLGULARDA
GABAPENTİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Nalan GÜLER
UZMANLIK TEZİ

SİVAS
2009

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

FİBROMİYALJİLİ KADIN OLGULARDA
GABAPENTİNİN ETKİNLİĞİ

Dr. Nalan GÜLER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ece KAPTANOĞLU

SİVAS
2009

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma, jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2009

DEKAN

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12. 03. 2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28. 03. 2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
TABLolar.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Fibromiyalji Sendromu.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	2
2.1.4. Etyopatogenez	2
2.1.4.1. Genetik	3
2.1.4.2. İmmünolojik Bozukluk	3
2.1.4.3. Uyku Bozukluğu	3
2.1.4.4. Psikolojik Bozukluklar.....	4
2.1.4.5. Fibromiyalji Sendromunda Kas-İskelet Sistemi.....	4

2.1.4.6. Santral Teoriler.....	5
2.1.5. Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması.....	8
2.1.6. Fibromiyalji Sendromunda Tanı Kriterleri	8
2.1.7. Klinik Bulgular.....	10
2.1.8. Laboratuvar Bulguları.....	10
2.1.9. Primer Fibromiyaljide Görülen Semptomlar.....	10
2.1.10. Ayırıcı Tanı	11
2.1.11. Prognoz	12
2.1.12. Tedavi	12
OLGULAR VE YÖNTEM	19
BULGULAR	22
TARTIŞMA.....	34
SONUÇLAR.....	38
KAYNAKLAR.....	41

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yetiŐmemde büyük katkıları bulunan Ana Bilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Sami HİZMETLİ'ye ve Ana Bilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Hasan ELDEN'e ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ece KAPTANOĞLU'na uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Uzmanlık tezimde katkıları bulunan Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a ve bu süreçte manevi desteğini benden esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Biz bu çalışmada fibromiyaljili kadın hastaların tedavisinde gabapentinin etkinliğini araştırdık.

Yöntem: Fibromiyalji tanısı alan 75 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastalar rastgele üç gruba bölündü. Birinci gruba 1200-2400 mg/gün arasında gabapentin; ikinci gruba 25 mg/gün amitriptilin; üçüncü gruba ise plasebo tedavisi uygulandı. Hastalar tedaviden önce ve tedavinin onikinci haftasında aynı hekim tarafından değerlendirildiler. Hassas nokta sayısı saptandı, ağrı, yorgunluk ve sabah tutukluğu için VAS, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ), ve Fibromiyalji Etki Sorgulaması Formu (FIQ) uygulandı.

Sonuçlar: Onikinci haftadaki değerlere bakıldığında her 3 grupta da yorgunluk, sabah tutukluğu, hassas nokta sayısı, PUKİ ve FIQ değerlerindeki düzelmeler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Ayrıca amitriptilin grubunda BDÖ, gabapentin ve plasebo gruplarında ağrı değerlerinde anlamlı düzelmeler vardı ($p<0,05$). Grupların birbirleriyle karşılaştırılmalarında ise gabapentin grubunda yorgunluk değerlerindeki düzelme diğer iki gruptan daha üstün bulundu ($p<0,05$). PUKİ değerlerindeki düzelme amitriptilin grubunda plasebodan daha üstündü ($p<0,05$). Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Yorum: Çalışmamızda gabapentin yorgunluk ve ağrı, amitriptilin ise depresyon ve uyku kalitesi açısından daha etkili bulunmuştur. Ancak tedavi sonrası izlem parametrelerindeki değişiklikler her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı görünse de, sağlanan iyileşme tatmin edici olmaktan çok uzaktır. Gabapentin halen fibromiyalji tedavisinde altın standart olarak kabul edilen amitriptilin kadar etkili görünmektedir ama bu etkinlik plasebonunkinden farklı değildir. Çalışmamıza dayanarak fibromiyalji tedavisinde amitriptilinin yerini sorgulamakta ve gabapentinin yeni tedavi seçeneklerine olan ihtiyacı azaltmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Gabapentin, Amitriptilin, Fibromiyalji sendromu

SUMMARY

Objective: We aimed to search the effectiveness of gabapentin in the treatment of female fibromyalgia patients.

Patients and Methods: Seventy-five female fibromyalgia patients were included in the study. The patients were randomly assigned to three groups. First group was given gabapentin (1200-2400 mg/day); second group was given amitriptyline (25 mg/day) and the third group was given placebo. Patients were evaluated before and after the 12th week of the treatment by the same doctor. Number of the tender points were counted, VAS for pain, fatigue and morning stiffness were evaluated, and Beck Depression Scale (BDS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) were given to the patients.

Results: Considering the results at the 12th week, the improvement in fatigue, morning stiffness, tender point count, PSQI and FIQ were statistically significant in all of the groups ($p < 0.05$). There was improvement in BDS in amitriptyline group ($p < 0.05$), and pain in gabapentin and placebo groups ($p < 0.05$). On comparing the groups, there was a difference in fatigue on behalf of gabapentin ($p < 0.05$) and there was a significant difference between amitriptyline and placebo in PSQI values ($p < 0.05$). Other parameters were comparable in all of the groups.

Conclusion: Gabapentin and amitriptyline were found to be favourable regarding fatigue and pain, and depression and PSQI, respectively. Unfortunately, although there were statistically significant improvements after the treatment the overall impacts were not satisfactory. Gabapentin was found to be as effective as amitriptyline, which is still the gold standard treatment of FMS, however this effect was not different from that of placebo. Our study revealed that the effect of amitriptyline in fibromyalgia is questionable and gabapentin seems far away from meeting the needs for giving up searching new treatment modalities in FMS.

Keywords: Gabapentin, Amitriptyline, Fibromyalgia Syndrome

SİMGELER VE KISALTMALAR

- PUKİ: Pittsburg Uyku Kalite İndeksi
- BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği
- FIQ: Fibromiyalji Sendromu Etki Sorgulaması Formu
- FMS: Fibromiyalji sendromu
- ACR: American College of Rheumatology
- MR: Manyetik rezonans
- SSS: Santral Sinir Sistemi
- fMRG: Fonksiyel Manyetik Rezonans Görüntüleme
- BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
- NMDA: N-metil-D-aspartik asid
- HPA: Hipotalamo pitüiter adrenal
- IGF-1: insulin-like growth factor -1
- TCA: Trisiklik antidepresanlar
- 5-HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit
- SSRI: Selektif seratonin geri alım inhibitörleri
- NDAİİ: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
- SAM: S-adenozil-metionin
- BDT: Bilişsel Davranış Tedavisi
- TENS: Transkutan Elektriksel Sinir Uyarımı
- VAS: Vizüel Analog Skala
- TÖ: Tedavi öncesi
- TS: Tedavi sonrası
- İBS: İrritabl barsak sendromu
- FDA :Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi

TABLULAR

Tablo 1: Amerikan Romatoloji Cemiyeti Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Tablo 2: FMS'de Görülen Semptomlar ve Görülme Sıklıkları

Tablo 3: Primer FMS ile Karışabilen, Birlikte Olabilen Hastalıklar

Tablo 4: Gruplardaki Bireylerin Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 5: Gruplara ait ağrı, yorgunluk ve sabah tutukluğu VAS değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6: Gruplara ait hassas nokta sayısı ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 7: Gruplara ait baş ağrısı mevcudiyetinin karşılaştırılması

Tablo 8: Gruplara ait parestezi mevcudiyetinin karşılaştırılması

Tablo 9: Gruplara ait subjektif eklem şişliği mevcudiyetinin karşılaştırılması

Tablo 10: Gruplara ait İrritable Barsak Sendromu mevcudiyetinin karşılaştırılması

Tablo 11: Gruplara ait Fibromiyalji Sendromu Etki Sorgulaması Formu Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) karşılaştırılması

Tablo 12: Gruplara ait Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) karşılaştırılması

Tablo 13: Gruplara ait Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) karşılaştırılması

Tablo 14: Amitriptilinin TÖ ve TS 12. hafta değerlerin karşılaştırılması

Tablo 15: Gabapentin TÖ ve TS 12. hafta değerlerin karşılaştırılması

Tablo 16: Plesabonun TÖ ve TS 12. hafta değerlerin karşılaştırılması

Tablo 17: Baş Ağrısı değerlerin TÖ ve TS 12. hafta karşılaştırılması

Tablo 18: Parastezi değerlerin TÖ ve TS 12. hafta karşılaştırılması

Tablo 19: Subjektif Eklem Şişliği değerlerin TÖ ve TS 12. hafta karşılaştırılması

Tablo 20: İrritable Barsak Sendromu değerlerin TÖ ve TS 12. hafta karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS) etiyolojisi belli olmayan yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik bölgelerde hassasiyet, azalmış ağrı eşiği, uyku bozuklukları, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır (1). Başlıca orta yaşlı beyaz kadınlarda görülmektedir (2). Yaygın romatolojik bir hastalık olan osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatolojik bozukluk olarak kabul edilebilir (3).

Fibromiyaljinin patofizyolojisi bilinmemektedir, fakat kanıtlar fibromiyaljinin ağrıyı işleyen anormal santral sinir sistemi ile ilişkili olduğuna işaret eder. Nöropatik veya inflamatuvar ağrı bozukluğu olan hastalarda sıklıkla gözlendiği gibi, fibromiyalji hastaları genelde ağrı stimuluslarına karşı artmış yanıt gösterirler ve genellikle zararlı olmayan stimuluslardan ağrı hissederler. Bu durum santral sensitizasyonla karakterizedir. Fibromiyalji nöropatik veya inflamatuvar ağrı bozuklukları ile benzer patojenik mekanizmaları paylaşabilir (4).

FMS'deki temel patofizyolojik anormallikler ve altta yatan mekanizmalar bilinmediğinden tedavi de hipotetik mekanizmalara dayanmaktadır (5).

Biz bu çalışmada fibromiyaljili kadın hastaların tedavisinde gabapentinin etkinliğini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1. Tanım

Fibromiyalji sendromu; etiyolojisi belli olmayan yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik bölgelerde hassasiyet, azalmış ağrı eşiği, uyku bozuklukları, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır. Sabah sertliği, baş ağrısı, baş dönmesi, irritabl bağırsak ve mesane sendromu, karın ve göğüs ağrıları, çene ağrısı, Raynaud fenomeni, kuru göz ve ağız semptomları, retiküler deri renk değişikliği, huzursuz bacak sendromu, hipermobilité sendromu, deri duyarlılığı, dismenore, ellerde subjektif şişlik hissi, pareteziler, mitral valv prolapsusu gibi bulgu ve yakınmalar hastalığa eşlik etmektedir (1, 6, 7).

2.1.2. Tarihçe

1904 yılında Gowers tarafından ilk kez “fibrozit” terimi kullanılmış, 1920’lerde “non-artiküler romatizma”, “müsküler romatizma”, 1950-60’larda “psikojenik romatizma” şeklinde tarif edilmiştir. 1981’de Yunus ve arkadaşları “fibrozit” yerine biyopsilerde gerçek bir enflamasyon saptanamaması nedeniyle “fibromiyalji” teriminin kullanılmasının daha uygun olacağını ileri sürmüşlerdir (2,7). 1990 yılında ise Amerikan Romatizma Kolejinin (ACR) halen geçerli olan tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (8).

2.1.3. Epidemiyoloji

Prevalans yaşla birlikte artmakta ve 60-79 yaşları arasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Romatoloji kliniklerinde görülen hastaların %15-20’sini FMS oluşturmaktadır (7). Türkiye’de 20-64 yaşları arasındaki bayanlarda FMS prevalansı %3.6 olarak bulunmuştur. En yüksek prevalanslar ise 50-59 yaş aralığında %10.1, eğitim düzeyi düşük olanlarda %10.7 ve boşanan kadınlarda %8.8 olarak saptanmıştır (9).

2.1.4. Etyopatogenez

Fibromiyaljinin etiyolojisi ve mekanizmaları tam olarak anlaşılammamakla birlikte; ortaya çıkmasında nöroendokrin disfonksiyonların yanısıra santral ağrı mekanizmaları ve santral sensitizasyon en önemli faktörler olarak gözükmemektedir (4).

2.1.4.1. Genetik

Klinisyenler fibromiyaljililerin en az bir akrabasında ağrı semptomu veya romatolojik bir hastalık olduğunu göstermişlerdir. 17 FMS'li hasta ve onların 50 yakın akrabası üzerinde yapılan çalışmada, akrabaların %52'sinde fibromiyalji saptanmış. Analizlere dayanarak otozomal dominant geçebileceğini düşünülmüş (10).

Yunus ve arkadaşları 39 fibromiyaljili hastanın tümünün birinci derece akrabalarının en az birinde fibromiyalji saptayarak hastalıkta ailesel eğilimin olduğunu göstermişlerdir. Fibromiyalji için HLA bölgesinde muhtemel gen varlığı tespit edilmiştir, ancak bunun diğer çalışmalarla teyid edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (11, 12).

2.1.4.2. İmmünolojik Bozukluk

Son yıllarda FMS'nin immün sistemdeki bozukluklara bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. FMS'li hastaların %55'inde semptomların aniden grip benzeri ateşli bir hastalık esnasında veya hemen sonrasında başladığı bildirilmiştir. Ayrıca FMS'nin Lyme hastalığı, Cocksackie ve Parvovirus enfeksiyonları ve HIV enfeksiyonlarını takiben de gelişebileceğini bildiren yayınlar vardır (10). Bu nedenle FMS'de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün veya inflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği veya daha büyük bir olasılıkla enfeksiyonların inaktivite ve stresi tetikleyici bir mekanizma olduğu bildirilmiştir (1).

Caro ve arkadaşları FMS'li hastalarda yapılan deri biopsilerinde, dermoepidermal bileşkede %76 oranında, daha sonraki bir çalışmada da %53 oranında IgG depolanması saptamışlardır (13).

2.1.4.3. Uyku Bozukluğu

Fibromiyaljili hastalar sıklıkla rahatlatmayan ve dinlendirmeyen uykudan söz etmektedirler. Bu hastalarda uykunun en derin fazında, delta dalga uykusunda anormallik vardır. Normal elektro ensefalo grafide kaydedilen düşük frekanslı, yüksek amplitüdü delta dalga uykusunun yerini, uyanma sırasında ve hızlı göz hareketi sırasında görülen yüksek frekanslı düşük amplitüdü alfa dalgaları alır (3, 14, 15). Alfa dalgalarının uykuda yer alması rahatlatmayan uykuya sebep olmaktadır (16). Lentz ve arkadaşları sağlıklı kontrollerde uykusuzlukla delta dalga uykusunda bozukluk oluşmasının fibromiyalji benzeri semptomlara yol açtığını göstermişlerdir (17). Ancak FMS'deki semptomlardan uyku

bozuklukları mı sorumludur, yoksa ağrı ilişkili FMS mi uyku bozukluğuna yol açmaktadır bu konu tam olarak açıklanamamıştır. Ağrı, uyku bozukluğunun hem sebebi hem de sonucu gibi gözükmektedir (3).

2.1.4.4. Psikolojik Bozukluklar

FMS ile psikolojik problemlerin birlikteliği sık karşılaşılan bir durumdur. Depresyon, panik atak, anksiyete bu şikayetler içerisinde en sık karşılaşılan psikolojik problemlerdir. FMS'li hastaların %20'sinde major depresyon, %50'sinde ise depresyon öyküsü saptanmıştır. Antidepresan ilaç tedavisinin de etkili olması FMS'nin depresyon ile bağlantısını gösterebilir. Ancak FMS'de kullanılan doz, depresyonda kullanılanlardan çok daha azdır ve tedaviye yanıt çok daha kısa sürede olduğundan bu konu tartışmalıdır (7).

Yunus ve arkadaşlarına göre FMS psikolojik faktörlerden bağımsızdır, fakat psikolojik faktörler ağrı şiddetini arttırabilir (18). Depresyon ve ağrı arasındaki resiprokal ilişki ortak yollar ve nörotransmitterler ile açıklanmıştır (19).

Fibromiyalji sıklıkla, semptomların gelişimine veya kalıcı olmasına katkısı olabilecek psikiyatrik durumlarla ilişkilidir. Daha önceleri fibromiyaljinin mi psikiyatrik durumların öncüsü olduğu yoksa tersinin mi olduğunun anlaşılmasına rağmen kanıtlar psikiyatrik hastalığın sendromun gelişmesine yatkınlık oluşturduğunu bildirmektedir (19).

2.1.4.5. Fibromiyalji Sendromunda Kas-İskelet Sistemi

FMS kaslarda sertliğe ve primer olarak kasların başlangıç noktasında yer alan hassas noktalarla birlikte ağrılı kaslara yol açtığı için, FMS'li hastalarda kas ve tendonlara zorlama ile mikrotravma olasılığından söz edilmektedir. Küçük bir travmanın bile sinir sisteminde değişiklik yapıp ağrıya artmış duyarlılığa sebep olabileceği düşünülmektedir.

Pek çok kas biopsi çalışması, FMS'de nonspesifik değişiklik göstermiştir. Bu anormallikler yapısal, metabolik yapıda olabilir, ancak tipik olarak inflamatuvar özellik taşımaz. Değişiklikler kas biopsilerinde membran, mitokondri ve kas liflerindedir. Spesifik olarak, tip 2 liflerde atrofi, tip 1 liflerde eklem içi manzarası, kırmızı lifler, yağ birikimi, glikojen birikimi, subsarkolemmal mitokondrial birikim ve milimetrede azalmış kapiller sayısı olarak bulunmuştur. Bu değişiklikler pek çok tip kas hasarı ile ilişkilidir ve iskemiden basit kondüsyonsuzluğa kadar uzanmaktadır.

FMS'li hastalarda kuvvet ve endurans azalır. Çoğu objektif ölçüm FMS'li hastalarda normal kasılma gücü olduğunu göstermiştir. FMS'de MRG normaldir. P-31 manyetik rezonans spektroskopisi ile iş/enerji kullanımı oranını ölçülmüş ve FMS'de enerji metabolizmasında değişim olmadığı ortaya konulmuştur. Kas oksijen gerilimi ve yüksek enerjili fosfat bileşikler düzeyleri FMS'li hastalarda kontrollere göre düşük bulunmuştur. FMS'de kontraksiyonlar arasında gevşeme zorluğu olduğu da saptanmıştır. Hem normal, hem de anormal aerobik fonksiyonel durum rapor edilmiştir (3).

2.1.4.6. Santral Teoriler

a-Ağrının işlenmesi: Gracely ve arkadaşlarının FMS'li hastalarda yaptıkları çalışmada beyinde bazı bölgelerde artmış kan akımı olduğu görülmüştür (20). FMS'li hastaların ağrılı uyarılara daha duyarlı oldukları hem uyarılmış potansiyellerle hem de psikofiziksel testlerle gösterilmiştir (21). Yazarlar arka kök seviyesinde santral sensitizasyonun adeta bir derin doku ağrı jeneratörü gibi çalışarak FMS'de ağrıyı başlattığı ve sürdürdüğünü belirtmişlerdir (22, 23). Daha önceki çalışmalarda bildirilen kas hasarı, travma, metabolik anormallikler ya da otonomik bozuklukların santral sensitazasyonu tetikleyen periferik faktörler olabileceği düşünülmüştür (4).

b-Nöroplastisite: SSS'de yoğun ve devamlı uyarıların buradaki nöral elamanlarda yapısal, kimyasal ya da fonksiyonel bazı değişikliklere yol açabileceği öne sürülmüştür. Primer duyuşal ve arka kök nöronlarındaki plastisitenin "aktivasyon-modülasyon-modifikasyon" işlemleri ile ağrıyı arttırıp ağrı hipersensitivitesine yol açabileceği belirtilmiştir (24).

c-Santral sensitazasyon: FMS'li hastalarda ağrıya karşı duyarlılığın artması son zamanlarda daha çok santral sinir sistemindeki değişikliklere ve santral sensitazyona bağlanmaktadır. Normalde ağrı yapmayacak bir uyarının FMS'li hastalarda ağrı oluşturduğu gösterilmiştir (25). Son yıllarda yaygınlaşan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme teknikleri (fMRG) fibromiyaljinin patogeneğinde santral sensitazasyon kanıtlarını araştırmak için kullanılan çalışmalarda normal kontrollerde fMRG değişiklikleri yapmayan periferik uyarılarla FMS'li hastaların beyinlerinde somatosensoriel primer ve sekonder korteks, insula, putamen ve serebellum gibi bazı alanlarda artmış yanıt

bulunmuştur (20). Belki buradaki aktivasyon patolojik bir aktivasyon olmayabilir, ancak aktivasyonda bir artış söz konusudur (26).

Glutamat ve substans-P gibi uyarıcı nörotansmitterlerin de nöronal hiperaktivite ve santral sensitizasyondan sorumlu olabileceği öne sürülmektedir (25). Esas olarak nosiseptif afferentlerdeki bir uyarı spinal korda arka boynuzda glutamat ve substans-P salınımına neden olmakta, oluşan santral sensitizasyon sonucu da çok daha az uyarı bile kronik ağrının devam etmesine yol açmaktadır. Birçok çalışmada FMS'li hastalarda kontrollere oranla beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış substans-P, serum ve BOS'da yüksek glutamat düzeyleri saptanmıştır (27).

FMS'nin etyopatogeneze yönelik yapılan yoğun araştırmalar henüz tam netlik kazanmasa da santral sensitizasyon şu anda en çok kabul gören hipotezdir (28). Bir başka yeni veri ise FMS'li hastalarda santral mu-opioid reseptörlerinin azalmış bulunmasıdır (29).

d-Ağrı modülasyonu: Nöronal hiperaktiviteden ve ağrı modülasyonundan sorumlu glutamat ve substans-P yanında serotonin ve norepinefrin gibi başka maddelerin de ağrının modülasyonunda önemli rolleri olduğu düşünülmektedir. FMS'li hastalarda kontrollere göre serum ve BOS'da serotonin ve norepinefrin, yine BOS'da serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) düzeylerinde düşüklük tespit edilmiştir (30). Özellikle serotonin ve norepinefrin SSS'nde inen inhibitör yolların anahtar transmitterleridir. İnhibitör sistemlerdeki bu azalmalar FMS'li hastalarda santral sensitizasyona ve sonuçta da ağrı ve hiperaljeziye neden olmaktadır (31). Serotonin aynı zamanda derin uyku ve ağrı algılamasından da sorumludur ve duyuşsal uyarılarla substans-P düzeyindeki değişimleri düzenler. Bu nedenle plazma serotonin ve BOS'da 5-hidroksi indol asetik asit düzeylerinin düşük olması, FMS'li hastalarda görülen uyku bozukluğuna da katkıda bulunabilir. Serotonerjik ilaçların ve trisiklik antidepresanların ağrı ve uyku üzerine olan olumlu etkileri de bu yolların en azından etyopatogenezin bir kısmından sorumlu olduğunu desteklemektedir (32).

Bundan başka FMS'li hastalarda glisin ve taurin konsantrasyonlarının da ağrı şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30). Glisin hem bir inhibitör transmitterdir, hem de N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün pozitif modülatörüdür. NMDA reseptörü ise sinir sisteminin reorganizasyonunda yer alan çok önemli bir reseptördür ve kronik ağrının

süregelmesinde anahtar rol oynar. FMS’de NMDA reseptörlerinin aktivasyonunda bozukluklar olduğu, yeterli şiddet ve frekansta bir nosiseptif uyarı ile NMDA reseptörlerindeki magnezyum bloğunun kalkarak hücre içine kalsiyum iyonu girişi ile reseptörünün aktive olduğu bilinmektedir. Gelişen bu ikincil nöronlardaki sensitizasyon postsinaptik galanin, somatostatin ve “calcitonin-gene related peptid” gibi maddelerin artmasına neden olur, aynı zamanda bu nöronlarda periferik stimuluslara karşı cevap eşiği düşer ve periferdeki reseptif alanlar genişler. Böylece primer afferent C liflerinden gelen devamlı ve tekrarlayıcı uyarılara ikincil nöronlar giderek artan ve şiddetlenen bir yanıt verir. Bir kere santral sensitazasyon başladıktan sonra da minimal uyarı ile bile ağrı ortaya çıkmaktadır (30).

e-Otonomik ve nöroendokrin disfonksiyon: FMS’de hem sempatik sinir sistemi hem de hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aks aktivitesinde strese bağlı değişiklikler olduğu bilinmektedir (33). Bu hastalarda adrenokortikotropik hormon ve follikül-stimüle edici hormon bazal düzeylerinde artma, insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)”, serbest tiroidotironin, büyüme hormonu, östrojen ve üriner kortizol seviyelerinde azalma bulunmuştur. Serotonin sistemi HPA aksını belirgin olarak etkilediğinden, FMS’de görülen endokrin bozuklukların en azından bir kısmından azalmış serotonin düzeyleri sorumlu tutulabilir. FMS’nin stere se bir yanıt şeklinde ortaya çıkması ve alevlenmesi sık görülür. Bu nedenle FMS ”stresle ilişkili hastalıklar” olarak tanımlanan spekturumun bir parçası olarak da kabul edilebilir. Strese karşı yanıtta büyük önemi olan HPA aksın basal ve dinamik fonksiyonları ile FMS’nin klinik bulguları arasında muhtemelen bir ilişki bulunmaktadır (34). Strese karşı normal cevapta bir regülasyon bozukluğu FMS’nin bazı klinik semptomlarına benzeyen hem fiziksel hem de davranışsal bozukluklar yaratabilir.

FMS’li hastalardaki HPA amormallikleri otonom sinir sistemi fonksiyonlarındaki azalma ile de beraber olabilir (30). Sempatik sinir sisteminde fonksiyon gören bir peptid olan nöropeptid-Y’nin plazma düzeylerinin FMS’de azaldığı gösterilmiştir. Akustik stimülasyon ya da soğuk basınç testine FMS’li hastalarda azalmış sempatik sinir sistemi cevabı rapor edilmiştir. FMS’de otonomik disfonksiyon hastalığın miltisistem bulgularını teorik olarak açıklayabilir; örneğin uyku bölünmesi noktural sempatik hiperaktivite; yorgunluk stere se karşı sempatik yanıtta bozulma; kuru göz-kuru ağız, Raynaud ve iritabl bağırsak sendromu artmış adrenerjik aktivite; yaygın ağrı sempatik disfonksiyon ile ilişkili

olabilir. Bütün bunlara rağmen FMS'de otonom sinir sistemi ile HPA aks arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Günümüzde FMS'deki anormal hormonal ve otonomik yanıtların pituiter ya da periferik endokrin bezler seviyesinde primer bir defektten ziyade stilumusa karşı SSS veya hipotalamus cevaplarındaki bozukluğu yansıttığı kabul edilmektedir (30).

2.1.5. Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması

a- Primer FMS: Neden olabilecek başka bir hastalığın olmaması halidir.

b- Sekonder FMS: Bilinen bir nedene veya hastalığa bağlı olarak ortaya çıkar.

c- Reaktif FMS: Ani başlangıçlı ve koşullara bağımlı olarak stresli durumlarda görülür. Stresin azalması ile rahatlar.

d- Yaşlılarda FMS: Primer ve/veya sekonder FMS özelliklerini taşır.

e- Lokalize Bölgesel FMS: Miyofasial ağrı sendromuna benzerlik gösterir ve kas zorlanması sonucu ortaya çıkar.

f- Juvenil FMS: 16 yaşın altında ortaya çıkar ve primer FMS'ye benzer (35).

Fibromiyaljinin primer ve sekonder şeklindeki sınıflandırılması bugün için kabul görmemektedir. Çünkü eşlik eden diğer hastalığın uygun ve yeterli tedavisi ile FMS semptom ve bulguları düzelmemektedir (4).

2.1.6. Fibromiyalji Sendromunda Tanı Kriterleri

FMS tanısında; 1990 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından tanımlanan kriterler kabul görmüştür (8) (Tablo 1).

Tablo 1. Amerikan Romatoloji Cemiyeti Fibromiyalji Sınıflama Kriterleri

1. Yaygın ağrı öyküsü: Ağrının yaygın kabul edilebilmesi için vücudun sol ve sağ yarısında, belin alt ve üst tarafında ağrı olması gereklidir. Ayrıca aksiyel iskelet (servikal omurga, göğüs kafesi, torasik omurga veya bel) ağrısı olmalıdır.

2. Parmak ile palpasyonda 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı olması.

Oksiput: Suboksipital kas yapışma yerinde, iki taraflı

Alt servikal: C5-C7'de intertransvers aralığın ön yüzleri, iki taraflı

Trapezius: Üst kenarının orta noktası, iki taraflı

Supraspinatus: Skapula diken üstünde medyal kenara yakın, iki taraflı

İkinci kot: 2. kostakondral bileşkede, iki taraflı

Lateral Epikondil: Epikondillerin 2 cm distalinde, iki taraflı

Gluteal: Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranında, iki taraflı

Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntı arkası, iki taraflı

Diz: Medyal yağ yastığında, iki taraflı

Yukarıdaki iki kriteri de taşıyan olgu FMS olarak kabul edilir. Yaygın ağrı süresi en az 3 ay olmalıdır. İkinci bir klinik hastalığın varlığı FMS tanısını dışlatmaz (8).

Duyarlı nokta muayenesi hastayı bilgilendirme ile başlar. Ağrı ile duyarlılığın ayırt edilmesi gerekir. Parmak ile palpasyon yaklaşık 4 kg'lık bir güçle uygulanmalıdır. Bu, başparmak tırnağında beyazlaşmaya yetecek kadar bir bası uygulanmasını gerektirir. Hassas noktanın ağrılı sayılması için hasta palpasyonun ağrılı olduğunu vurgulamalıdır, duyarlılık ağrı olarak algılanmamalıdır. FMS'li olgular genelde daha duyarlıdır; yaygın duyarlılığı diğer nedenlerinden ayırmada 10 kontrol noktası kullanılır;

- Alın iki taraflı
- Ön kol dorsali 1/3 bölüm, iki taraflı
- El başparmak tırnağı, iki taraflı

- Üçüncü metatars dorsali, iki taraflı

- Ayak başparmak tırnağı, iki taraflı

Üçden fazla kontrol noktasının bulunması durumunda FMS tanısına şüphe ile bakılmalıdır (36).

2.1.7. Klinik Bulgular

a- Hassas noktalar: FMS'nin en karakteristik fiziksel bulgusu dijital palpasyonla gösterilen hassas noktaların varlığıdır. Kantitatif değerlendirmede dolorimetre kullanılır. Hassas noktaların FMS için gerek duyarlılığı gerekse de özgüllüğü yüksek bulunmuştur.

b- Deri kıvrım hassasiyeti: Cilt ve cilt altı dokusunun sıkılması ile elde edilen hassasiyettir. Hassas nokta ile çok kuvvetli bir korelasyon gösterir.

c- Kutanöz hiperemi: Hassas nokta bölgelerinde görülür. Palpasyonla muayeneden iki dakika sonra bu bölgelerde eritem görülmesidir.

d- Retiküler deri renk değişikliği: %15-24 sıklıkta görülür. Kol ve bacakların iç yüzünde ve belde de görülebilen balık ağı şeklinde kırmızı, mavi ya da mor noktalarla karakterize bir bulgudur (8, 37).

2.1.8. Laboratuvar Bulguları

FMS'de tam kan sayımı, kas enzimleri, sedimentasyon hızı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum kalsiyum, romatoid faktör, antinükleer antikor, tiroid fonksiyon testleri, eklemlerin radyografik tetkikleri normal bulunmuştur. Deri biyopsilerinde dermoepidermal bileşkede IgG depolanması tespit edilmiştir (1, 4). Son yıllarda FMS hastalarında birçok laboratuvar anormalliği rapor edilmişse de bunların hiç biri FMS tanısı için test olarak kullanılabilecek düzeyde duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir (4).

2.1.9. Primer Fibromiyaljide Görülen Semptomlar

FMS'na eşlik eden semptomlar hastadan hastaya değişkenlik göstermekte olup geniş serilerden elde edilen ortalama semptom sıklıkları Tablo 2'de gösterilmektedir (4).

Tablo 2. FMS’de Görülen Semptomlar ve Görülme Sıklıkları

Semptom Görülme sıklığı (%)
Kas-İskelet Sistemi
Çok sayıda anatomik bölgede ağrı (100)
Katılık (76)
Tüm vücutta acı (62)
Yumuşak dokularda subjektif şişlik (52)
Kas-İskelet Sistemi Dışı
Halsizlik (87)
Sabah yorgunluğu (75)
Uyku bozukluğu (72)
Kognitif disfonksiyon (61)
Anksiyete (60)
Parestezi (54)
Baş ağrısı (54)
Sersemlik/baş dönmesi (59)
Dismenore (43)
Depresyon (37)
Sicca semptomları (15)
Raynaud fenomeni (14)
Eşlik eden sendromlar
İrritabl barsak sendromu (38)
Huzursuz bacak sendromu (31)
Kadın üretral sendromu (15)

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Yaygın ağrı ve yorgunluk birçok romatizmal veya romatizma dışı hastalıkta sık rastlanan bulgulardır.

Tablo3’de primer fibromyalji sendromu ile karışabilen ve birlikte olabilen hastalıklar gösterilmiştir.

Tablo 3. Primer FMS ile karışabilen, birlikte olabilen hastalıklar

Romatoid Artrit
Sistemik Lupus Eritematozus
Hipotroidizm
Polimyaljiya Romatika
Miyozitis
Miyofasiyal Ağrı Sendromu
İrritabl Kolon Sendromu
Nöropatiler
Nöromusküler hastalıklar
Migren
Deprasyon
Kronik yorgunluk sendromu

2.1.11. Prognoz

Fibromiyalji kronik kas hastalıklarından olup alevlenme ve iyileşmelerle süren bir hastalıktır. FMS ayrıca ağrı ve yorgunluğa sebep olması nedeniyle büyük oranda hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve mesleki performansı düşüren bir hastalıktır. Bu nedenle fonksiyon kaybının yanı sıra önemli iş gücü kaybına neden olur. Fonksiyon açısından fibromiyaljik hastalarda çeşitli araştırmalarda disabilite oranının %9 ile %44 arasında olduğu bildirilmektedir (6).

2.1.12. Tedavi

FMS'de etkinliği kanıtlanmış spesifik tedavi yaklaşımları bulunmamaktadır. FMS'de sorunların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeni ile karmaşık bir spektrum vardır. Bu da tüm hastalara etkili bir tedavi stratejisi belirlenmesini zorlaştıran bir faktördür.

FMS'deki temel patofizyolojik anormallikler ve altta yatan mekanizmalar bilinmediğinden tedavi de hipotetik mekanizmalara dayanmaktadır (5).

a- Medikal Tedavi Yöntemleri

1-Amitriptilin ve Siklobenzaprin:

Trisiklik andepresan (TCA) ajanlar FMS tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır. Düşük doz TCA'nın kısa süreli kullanımı migren, gerilim tipi baş ağrıları, kardiyak olmayan göğüs ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, uykusuzluk ve diğer kronik ağrılı durumlarda semptomlara karşı etkili bulunmuştur (38).

Amitriptilin ve siklobenzaprin toleransı artırmak için yatmadan birkaç saat önce verilebilir. 10 mg veya daha düşük dozlarda başlayıp maksimum etki elde edilinceye dek haftada 10 mg artırılarak devam edilebilir. Depresyon tedavisinde kullanılan çok daha düşük dozlarda başarı elde edilmesi FMS tedavisinde farklı bir mekanizma üzerinden etkili olduklarını göstermektedir. Ayrıca fibromyalji hastalarında ilaçlara klinik yanıt depresyonda görülenden daha hızlıdır. TCA grubu ajanlar ayrıca analjezik etkiye de sahiptir. Bu etkinin en azından bir kısmı endojen opioidlerin etkisini potansiyele ederek ortaya çıkar. Hatta hafif düzeyde antienflamatuar etki bile oluşturabilirler. Özellikle amitriptilin; serotonin, noradrenalin geri alım inhibisyonu, alfa adrenerjik reseptör blokajı ile muskarinik, kolinerjik, histamin reseptör antagonizmasını da içeren geniş farmakolojik bir etkiye sahiptir. Siklobenzaprin, 10-40 mg bölünmüş dozlarda verildiğinde ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve hassas nokta sayısının azalmasında olumlu etkiye sahiptir. Bu ilaçlar santral ve periferel mekanizmalarla etkili olurlar. Bu etkiler, serotoninin 5H1AA'e oksidatif metabolizmasını inhibe ederek beyinde serotonin veya öteki aminleri arttırmak, endojen opioidler ve uykunun IV. fazına direk etki, santral sinir sisteminde motor aktivitenin ve dolayısıyla kas spazmının azaltılması, antikolinerjik etkiler ve depresyonun düzeltilmesi yoluyla olur (5, 6).

Trisiklik antidepresanlar, antidepresan etkileri bağımsız olan ve sodyum kanallarında sekonder aktivite ile spinal dorsal boynuz sinapslarında primer olarak norepinefrin geri-alınımının inhibisyonu nedeniyle olduğu düşünülen bir analjezik etkiye sahiptir (39).

Bir meta-analiz; bu ilaçların ağrıyı azaltma, uykuyu düzeltme ve genel mutluluk bakımından fazla fayda sağlamadığını, yorgunluğu azaltmada biraz etkili olduğunu ve hassas nokta skorları üzerine faydalı bir etkiye sahip olabileceğini bulmuştur (39).

2. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI): Bu ilaçlar trisiklik antidepresanlardan daha az etkili bulunmuştur. Ancak randomize çift kör bir çalışmada FMS’de fluoksetin (SSRI), amitriptilin ve plasebo karşılaştırılmış ve hem amitriptilin hem de fluoksetinin FMS’li hastalarda semptomları azaltmada etkin olduğunu ve aynı anda verildiğinde ayrı ayrı verilmesine oranla daha etkili olduklarını göstermiştir (38).

3. Non Steroid Antiinflatuvar İlaçlar (NSAİİ) ve Glukokortikoidler: NSAİİ’lerin FMS’de sınırlı kullanımı mevcuttur. FMS’li hastaların tedavisinde ağrı yakınmaları için NSAİİ başlanmasına rağmen, uzun dönem tedavisinde FMS ile ilişkili ağrıda çok ümit vaat etmez. Benzer olarak glukokortikoidler de FMS tedavisinde etkisizdir (3).

4. Duyarlı Nokta Enjeksiyonu: Tartışmalı bir tedavi şeklidir. Lezyon içine lokal anestezi ve metilprednizolon kombinasyonunun başlangıçta etkisi dramatiktir. Bu dönemde hasta egzersiz programını sorunsuz sürdürebilir. Ağrı ve tutukluğun giderilmesi hastada hekime karşı güven sağlar. Ancak bu etki 1-2 hafta sürer. Her bir duyarlı noktaya 0,5-1 ml prokain/metilprednizolon karışımı enjekte edilir ama steroid total dozu 40-60 mg’ı aşmamalıdır. Anestezi ve steroidle birlikte anestezi etkilerini karşılaştıran kontrollü çalışma olmamasına rağmen steroid eklenmesinin daha etkili bir tedavi sağladığı düşünülmektedir. Enjeksiyonlar 2-3 ay geçmeden tekrarlanmamalıdır (36).

5. Sempatik Blokaj: Fibromiyalji hastalarında bupivakainle stellat gangliyonun bölgesel sempatetik blokajının tetik nokta ve etkilenen alanda istirahat ağrısını azalttığı gösterilmiştir. Guanetidinle intravenöz bölgesel sempatetik blokaj, tetik noktaları azaltmıştır. Patofizyolojik bakış açısıyla bu bulgular ilginç olmakla birlikte FMS’de pratik tedavi seçeneği değildir (3).

6. Diğer Medikasyonlar: S-adenozil-methionin (SAM) beyinde bazı metilasyon reaksiyonları için bir metil donörü olup antidepresan özellikleri de vardır. SAM fibromiyaljili hastalarda plasebodan daha etkili bulunmuştur (5).

FMS tedavisinde büyüme hormonu da denenmiş ancak bu tedavi şekli pek kabul görmemiştir (3).

Son yıllarda santral analjezik etkili tramadol 200-300 mg/gün dozunda FMS tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Etkinliği konusunda orta düzeyde kanıt bulunmaktadır.

7. Gabapentin

Gabapentin (1-[aminometil] sikloheksanasetik asit) çeşitli hayvan modellerinde etkili olan ve plasebo kontrollü birkaç klinik çalışmada kombine ve monoterapi şeklinde parsiyel nöbetleri ve jeneralize tonik klonik nöbetleri önleyen yeni bir antikonvulsan ilaçtır. Gabapentinin klinik kullanımı birkaç yan etki ile ilişkilidir, fakat genellikle iyi tolere edilir. Gabapentin orijinal olarak spastisiteyi tedavi etmek ve polisinaptik spinal refleksleri azaltmak için sentez edilmiştir (40).

Gabapentin bir inhibitör nörotransmitter olan gama-aminobutirik asitin (GABA) yapısal analogu olarak tasarlanmıştır. Gabapentin orijinal olarak GABA yapısından örnek alınarak yapılmasına rağmen, konvansiyonel GABAerjik ilaçlar gibi GABA reseptör fonksiyonunu değiştirmez ve GABA reseptörlerinde etkisizdir (40).

Gabapentinin analjezik özelliklerine artan ilgiye karşın etki mekanizması bilinmemektedir. Bir GABA analogu olmasına rağmen, gabapentin $GABA_A$ veya $GABA_B$ reseptörlerine bağlanmaz veya GABA taşıyıcıları ile etkileşimde bulunmaz. Ancak gabapentinin sıçanlarda ve insanlarda beynin ekstrasellüler GABA seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu artmış ekstrasellüler GABA seviyelerinin direkt olarak stimüle edilmiş GABA salınımı veya glutamik asit dekarboksilaz ve/veya GABA transaminaz üzerine etkileri aracılığıyla oluşan GABA metabolizmasındaki değişiklikler nedeniyle olması muhtemeldir. Patoloji tonik inhibitör GABAerjik transmisyonun aksamasından oluşan bu rahatsızlık ile ilişkili olduğu için gabapentinin $GABA$ 'yi arttırdığı görüşü gabapentinin nöropatik ağrı için etkinliğiyle uyumludur (41).

Gabapentinin yüksek-afiniteli bir bağlanma bölgesi olan voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha_2\text{-}\delta$ alt biriminin bulunması antinosiseptif etkisinde voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının rolünü desteklemiştir (40).

GABAerjik transmisyonun geliştirilmesine ek olarak, gabapentinin nörotransmitter salınımının azalmasıyla sonuçlanan voltaj-kapılı kalsiyum kanallarını modüle ettiği hipotez edilmiştir. Gabapentin ayrıca neokortikal ve trigeminal nükleusta K^+ uyarıcı eksitatör aminoasit nörotransmitter salınımını inhibe eder. Ek olarak, gabapentinin dorsal kök gangliyon nöronlarında voltaj-kapılı kalsiyum akımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının gabapentin aracılı inhibisyonu, spinal kord dorsal boynuzunda spinal nosiseptif transmisyonun inhibisyonu ile uyumlu şekilde eksitatör transmisyonunun azalması ile sonuçlanır (41).

Son zamanlarda, hayvan modellerinde gabapentinin hiperaljeziden kaynaklanan nosiseptif yanıtları önlediği ve klinik yayınlarda analjezik etkileri olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalar gabapentinin hayvan modellerinde anksiyolitik-benzeri etkilere sahip olduğunu göstermiştir (40).

Preklinik ağrı modellerinde gabapentin ağrı yanıtlarının sensitizasyonuna sekonder sendromlarda analjezik ve anti-allodiniik etkiler gösterir, fakat akut ve geçici ağrı modellerinde minimal etkilere sahiptir. Taylor ve arkadaşları gabapentinin hasardan kaynaklanan orta dereceli ağrıyı azaltmadığını fakat inflamatuvar yanıtlar veya sinir hasarı nedeniyle oluşan anormal hipersensitiviteyi (allodini ve hiperaljezi) azaltmada etkili olduğunu gösterdi (42). Gabapentinin nosiseptif etkilerinin α_2 - δ bağlanma, GABA transmisyonunun modülasyonu ve diğer olası ek tanımlanmamış mekanizmalar vasıtasıyla kalsiyum kanallarının modülasyonu aracılığıyla olabileceği hipotez edildi. Bazı araştırmacılar gabapentinin post-sinaptik dorsal boynuz nöronlarında α_2 - δ alt-birimine bağlanmasının GABAerjik, glutaminerjik ve monoaminerjik fonksiyonun modülasyonunda ve nöropatik ağrı gelişiminde yer alan birkaç sürecin engellenmesinde bir rol oynayabileceğini göstermiştir (43).

Günümüzde birkaç laboratuvar çalışması gabapentin tedavisinin beyin dokularında glutamat, glutamin veya GABA'nın metabolizmasını veya konsantrasyonlarını değiştirdiğini göstermiştir (40).

Diyabetik nöropati, postherpetik nevralji, migren profilaksisi ve diğer nöropatik ağrı bozukluklarında yapılan randomize, kontrollü klinik araştırmalarda gabapentinin güçlü etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Gabapentinin antinosiseptif özelliklerine ek olarak,

plasebo kontrollü randomize çalışmalardan elde edilen veriler gabapentinin uyku üzerinde de faydalı etkilere ve anksiyolitik etkiye sahip olduğunu gösterir (43).

8.Pregabalin

Pregabalin FMS tedavisinde efektif olan diğer bir antiepileptik ilaçtır (44). Pregabalinin analjezik etkisi tanımlanmıştır, santral sinir sistemindeki voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının α_2 - δ alt birimi içeren ağrı transmisyonunun moleküler mediatörleri üzerine etkili olduğu düşünülmüştür. (39).

Altıyüztümüşüç fibromiyalji hastasında yapılan daha güncel bir çalışmadan elde edilen veriler fibromiyaljili hastalarda pregabalinin uzun dönemde (32 hafta) faydalı etkilerini doğrulamıştır. Pregabalini fibromiyaljili hastalar için ilk basamak farmakolojik tedavi seçeneği olarak öneren EULAR 2006 talimatnamesi tarafından onaylanan bu çalışmanın sonuçları fibromiyalji tedavisi için pregabalin kullanılmasına destek sağlar (45). Haziran 2007’de pregabalin fibromiyaljinin tedavisi için bir Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi uygunluk göstergesi alan ilk ajan olmuştur (39).

9. Diyet: Vejeteryan diyet ve L-triptofan ve fenilalanin oral alımı denemiş ancak olumlu sonuç alınamamıştır. Magnezyumla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

b- Non-Medikal Tedavi Yöntemleri

1- Eğitim: FMS tedavisinde hasta eğitimi önemli bir yer tutmaktadır. Hastaya hastalığın gidişatı ve doğası açıklanmalı ve güven verilmelidir. Ayrıca hasta eğitimi ile anksiyeteyi azaltmak, tedavi programlarına uyumu arttırmak, başa çıkma davranışlarını ve öz-yeterliği geliştirmek, dikkati semptomlardan iyileşen işlevlere ve yaşam kalitesine çevirmek hedeflenmektedir (46).

2- Bilişsel Davranış Tedavisi (BDT): BDT, bir hastanın deneyimlere verdiği reaksiyon ve maladaptif baş etme alışkanlıklarının onarıma yollarını ve bunları etkin baş etme alışkanlıklarına dönüştürmeyi hedefler. Fibromiyaljide BDT ile ilgili birkaç çalışma yapılmıştır ve çoğunda düzelme görülmüştür. BDT’nin semptomları ve hastaların kendi hastalıklarını daha iyi kontrol edebilmelerini sağladığı öne sürülmüştür. Egzersiz programları gibi diğer tedavi yöntemlerine de katılımlarını arttırdığı gösterilmiştir (3).

3- Egzersiz: Egzersizlerin fibromiyalji tedavisinde genel olarak mikro travmalardan koruyucu, kuvvet ve dayanıklılık artırıcı etkilerinin yanı sıra gevşeme ve ağrı modülasyonu etkilerinden de yararlanılmaktadır. Kardiyovasküler kondüsyon egzersizlerinin olumlu etkileri kaslarda kan akımı artışına yol açması ve santral sinir sistemine etki eden endojen opioidlerin aktivasyonu yolu ile hipoaljeziye yol açmasından kaynaklanır. Egzersiz aynı zamanda adrenokortikotropik hormon ve kortizol düzeylerinde artışa yol açar ve bu yolla yine analjezi sağlanır. Ancak çoğu fibromiyalji hastasında olduğu gibi hastaları egzersiz programına başlatmak oldukça zordur. Hastalar tedavinin başlangıcında egzersizle birlikte ağrılarının arttığından sıklıkla yakınmaktadırlar. Hastaların birçoğu da formsuzdurlar, bu yüzden hastaları egzersiz programına almadan önce kardiyovasküler kondüsyon programının prensipleri ve metodu hakkında bilgilendirmek gerekir. Düşük yoğunluklu yürümek, bisiklete binmek, yüzmek ve su aerobiği gibi aktiviteler yararlıdır. Egzersizin tipi ve şiddeti kişiye göre ayarlanmalıdır. Genellikle kardiyovasküler kondüsyon programında hedeflenen kalp hızına haftada 3 kez ve 30 dakikadan az olmamak kaydıyla yapılan aerobik egzersizle ulaşılır (6).

4- Fizik Tedavi Yöntemleri: FMS'nun tedavisinde çeşitli tedavi yaklaşımları yanında fizik tedavi modaliteleri de uygulanmaktadır. Tedavi genellikle ağrının giderilmesine yönelik olmaktadır (47). Bu amaçla başta TENS olmak üzere ultrason, lazer, diğer alçak frekanslı akımlar, buz masajı, lokal sıcak uygulamaları, masaj ve manipulasyonlar kullanılmaktadır (6, 36). Bu tedavi yöntemlerinin etki mekanizması Melzack ve Wall tarafından ortaya atılan “kapı kontrol teorisi” ile açıklanabilir. Buna göre, A alfa, beta ve gama lifleri gibi kalın çaplı dokunma ve derin duyuyu taşıyan lifler seçici olarak uyarılarak omurilik düzeyinde inhibitör T hücrelerinin devreye girerek ağrı duyusunu taşıyan liflere karşı geçiş kapatılması sağlanır. Dolayısıyla, kalın çaplı sinir uçlarını uyaran birçok fizik tedavi ajanı ile (TENS, interferansiyel akım, manipulasyon, masaj, ısı, buz vs.) bu etki mekanizması devreye girecektir. Ayrıca talamusa ve serebral kortekse çıkan uyarıların, inen ağrı supresyon sistemindeki nöronlardan substansia jelatinozaya endojen opiyat niteliğinde bir madde salgılanmasına neden olduğu kabul edilir. Bu maddenin nosiseptif sinapslardaki iletimi inhibe edici özellik gösterdiği ve bu yolla da analjezi sağlandığı düşünülmektedir (7,48).

OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulunun 07. 10. 2008 tarihli onayı alınmıştır. Ayrıca olgular çalışmaya alınmadan önce konu hakkında bilgilendirilip gerekli izinleri sağlanmıştır.

Bu araştırmaya 2008 yılı Ekim ayından 2009 yılı Nisan ayına kadar CÜTF Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, ACR 1990 sınıflama kriterlerine göre FMS tanısı almış 75 bayan hasta kabul edildi (8).

Tüm olgulara rutin olarak tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri, elektrolitler, tiroid fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki yapıldı. Bu tetkiklerden herhangi birinde anormallik olanlar çalışmaya alınmadı. Ayrıca çalışma sonuçlarını etkileyebilecek yeni veya geçirilmiş psikiyatrik hastalık öyküsü (majör depresyon, alkol bağımlılığı, madde kötüye kullanımı, şizofreni veya paranoid bozukluklar, kişilik bozukluğu, somatoform bozukluk), immünolojik problemi, endokrin, nörolojik, inflamatuvar veya klinik olarak belirgin kronik hastalığı olanlar (Diabetes mellitus, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve organik beyin hastalıkları gibi) ve gebe olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan bütün olguların en az iki hafta öncesine kadar enfeksiyon, inflamasyon veya allerjik reaksiyon geçirmemiş, immün ve endokrin sisteme etkili bilinen ilaçlar ve hormonal preparatlar ve psikotropik ilaçlar almamış olmalarına dikkat edildi.

Çalışmaya alınan hastalar rastgele yirmibeşer kişilik üç gruba bölündü. Birinci gruba üç ay süre ile 1200-2400mg/gün arasında gabapentin tedavisi; ikinci gruba 25 mg amitriptilin tedavisi; üçüncü gruba ise plasebo tedavisi uygulandı. Her üç hasta grubuna da gerekli durumlarda parasetamol 500 mg verildi.

Hastalara verilen plasebo ilaçlar için herhangi bir aktif madde içermeyen tabletler özel bir ilaç şirketi tarafından karşılıksız olarak temin edildi. Medikal marketten alınan boş ilaç şişelerine belli sayılarda bu tabletlerden konup üzerine etiket yapıştırılarak oluşturulan plasebolar tek bir hekim tarafından kullanım şekli anlatılarak hastaya parasız temin edildi.

Hastaların fonksiyonel durumları Fibromiyalji Etkilenme Anketi ile duyu durumları Beck Depresyon Skalası ile ağrı, yorgunluk ve sabah tutukluğu VAS ile uyku durumu Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKI) ile değerlendirilip hassas nokta sayısı

belirlendi. Değerlendirmeler tek bir hekim tarafından tedaviden önce ve tedaviden sonra onikinci haftada yapıldı.

Vizüel analog skala: Olguların ağrı, yorgunluk ve sabah tutukluğu değerlendirilmesi vizüel analog skala (VAS) ile yapıldı. Bunun için 10 cm'lik cetvel kullanıldı. Hastalara 10 cm'lik bir çizgi üzerinde 0'dan 10'a kadar yerleştirilen rakamların ne anlama geldiği anlatıldı. Hiç ağrı, yorgunluk veya sabah tutukluğunun olmamasının 0, karşılaşılan en şiddetli ağrı, yorgunluk veya sabah tutukluğunun 10'a uyduğu anlatılarak hastaların buna göre ağrı, yorgunluk veya sabah tutukluklarını tanımlamaları istendi (49).

Hassas nokta sayısının tayini: Hassas nokta sayısının belirlenmesinde FMS klasifikasyon kriterlerinde belirtilen 18 noktaya başparmak ile tırnak yatağı solacak şekilde yaklaşık 4 kg'lık kuvvet uygulandı.

Fibromyalji Etki Sorgulama Formu (FIQ): Hastaların fonksiyonel değerlendirimi FIQ kullanılarak yapıldı. Bu ölçek 10 maddeden ibaret olup, ülkemizde 2000 yılında Sarmer ve arkadaşları tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (50). Bu formda her 10 alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10'dur. Böylece toplam maksimum skor da 100'dür. Ortalama değer 50 civarındadır, ağır etkilenmiş hastalar 70 ve üzeri skora sahiptir (8). İlk madde her biri 0-3 arası puanlanan Likert tipi 11 sorudan oluşmuştur ve fiziksel fonksiyon skalasını oluşturur. Onbir soru skorlanır ve 1 fiziksel engellilik toplam skoru elde edilir. Her alt başlık 0 (her zaman), - 3 (hiçbir zaman) arası puanlanır ve en yüksek toplam puan 33 olabilir. Tüm alt başlıkların değerleri toplanıp cevap verilen soru sayısına bölünür ve 0-3 arası bir ortalama sonuç elde edilir ve bu sonuç 3,33 ile çarpılır. İkinci madde hastaların haftanın kaç gününde kendini iyi hissetme hali ile ilgilidir. Düşük skorlar hastalıktan daha az etkilenildiğini veya iyileşmeyi gösterir. Ters olarak skorlanır. Verilen puan 7'ye tamamlanır. Böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur. (Örnek: 0=7; 1=6; 2=5; 3=4; 4=3; 5=2; 6=1; 7=0). Ortalama skor 0-7 arasıdır ve maksimum puan 10 olduğu için 1, 43 ile çarpılır. Üçüncü başlık ise işe gidememe ile ilgilidir. Doğru orantılı olarak hesaplanır.(0=0; 7=7). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Bu sonuç 1,43 ile çarpılır. 4-10 arası sorular işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon ile ilgilidir. Her bir soru için 0-10 arasında puan verilir. Eğer hasta tüm soruları yanıtlamamışsa elde edilen toplam sonuç 10 ile çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür (51).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Hastaların ruhsal durumları BDÖ ile değerlendirildi. BDÖ 21 maddeden oluşmuştur. Hastalardan her bir maddedeki dört seçenektan kendisine en uygun olanı son bir haftadaki durumunu düşünerek işaretlemesi istenir. Bu ölçeğe göre Türk toplumunda 0-12 puan minimal, 13-18 puan hafif, 19-28 puan orta ve 29-63 puan şiddetli depresyonu göstermektedir (52).

Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ): Hastaların uyku durumu PUKİ ile değerlendirildi. PUKİ son bir ay içerisindeki uyku kalitesi ve uyku bozukluğunun tipi ve şiddeti konusunda ayrıntılı bilgi sağlayan öz bildirime dayalı bir tarama ve değerlendirme testidir (53). Toplam 24 sorudan oluşan formda 7 bileşene ait skorlar elde edilir. Bunlar, öznel uyku kalitesi, uykuya dalma süresi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğudur. Ölçekte teste katılan kişinin eş ya da oda arkadaşı tarafından yanıtlanacak olan son beş skor değerlendirmede kullanılmamakta yalnız klinik bilgi için kullanılmaktadır. Her bir soru 0'dan 3'e kadar bir sayı ile değerlendirilmektedir. Yedi bileşene ait skorların toplamı ise toplam PUKİ skorunu vermektedir. Toplam PUKİ skoru 0-21 arasında bir değer alabilir. Toplam skoru 5 ve altında olanların uyku kalitesi "iyi"; 5'in üzerinde olanların ise uyku kalitesi "kötü" olarak değerlendirilir. PUKİ'nin iyi ve kötü uyuyanları ayırt edebilmede tanı duyarlılığı ve özgünlüğü (sırasıyla %89.6 ve %86.5) oldukça yüksek bulunmuştur (53,54). PUKİ skorunun 5'in üzerinde olması o kişinin uykusu ile ilgili en az iki alanda ciddi sıkıntı çektiğini ya da üç alandan daha fazla alanda hafif ya da orta şiddette sıkıntı çektiğini göstermektedir. Bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (55).

Baş ağrısı, parestezi, subjektif eklem şişliği ve irritabl barsak sendromu değerlendirilmesi ise var-yok şeklinde saptanmıştır.

İstatistik Yöntemleri: Çalışmamızın verileri SPSS (ver:14,0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi, Mann Whitney-U Testi, çok gözlü düzenlerde ki-kare Testi, Wilcoxon testi ve Mc Nemar testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama \pm standart sapma, denek sayısı ve yüzde şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Yetmişbeş hastanın 9 tanesi çeşitli sebeplerle çalışmadan çıkarılmak zorunda kalınmış ve istatistik çalışmaları toplam 66 hastanın verileri ile yapılabilmektedir. Gabapentin grubunda 1 hasta kilo artışı şikayeti, 1 hasta baş dönmesi ve uyuşukluk şikayeti nedeniyle ilaç kullanmayı bırakmıştır. Bir hasta ise kontrollere gelmediği için çalışmadan çıkarılmıştır. Amitriptilin grubunda ise 2 hasta aşırı uyuma, uyuşukluk şikayeti ile ilaç kullanmayı bırakmıştır. Bir hasta şehir dışına gittiği için kontrollere gelememiştir. Plasebo grubunda ise 3 hasta kontrollere gelmediği için çalışmadan çıkarılmıştır.

Hastaların yaş dağılımları incelendiğinde gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo-4).

Tablo 4: Gruplardaki Hastaların Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması

Gruplar	Yaş Ort.±SS
Amitriptilin N=22	41,18±11,50
Gabapentin N=22	42,40±8,30
Plasebo N=22	38,13±7,05
Sonuç	KW=4,58 P=0,101

Tablo 5: Gruplara ait ağrı, yorgunluk ve sabah tutukluğu VAS değerlerinin karşılaştırılması.

		Amitriptilin Ort±SS, n=22	Gabapentin Ort±SS, n=22	Plasebo Ort±SS, n=22	Sonuç
AĞRI VAS	Tedavi öncesi	8,13±1,52	8,09±2,11	8,22±1,77	KW=0,25 p=0,879
	Tedavi sonrası 12. hafta	7,72±1,85	6,81±2,23	7,50±1,79	KW=1,88 p=0,389
YORGUNLUK VAS	Tedavi öncesi	8,77±1,19	8,36±1,83	9,18±0,79	KW=1,53 p=0,464
	Tedavi sonrası 12. hafta	8,00±1,71	6,68±2,07	8,22±1,54	KW=7,68 p=0,021*
SABAH TUTUKLUĞU VAS	Tedavi öncesi	8,68±1,35	8,45±1,89	8,86±1,24	KW=0,21 p=0,899
	Tedavi sonrası 12. hafta	7,95±1,73	7,27±1,88	7,63±1,86	KW=1,36 p=0,505

*p<0,05

Gruplara ait tedavi öncesi VAS ağrı ve tedavi sonrası 12. hafta VAS ağrı değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Gruplara ait VAS yorgunluk değerleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi gruplar arası fark önemsiz (p>0,05) bulunurken, 12. hafta VAS yorgunluk değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur (p<0,05). Gruplara ait VAS yorgunluk değerleri ikişerli karşılaştırıldığında, Amitriptilin ile Gabapentin, Gabapentin ile plasebo arasındaki fark anlamlı bulunurken (p<0,05), Amitriptilin ile plasebo arasında fark bulunamamıştır (p>0,05).

Tedavi öncesi sabah yorgunluğu ve 12. haftalardaki sabah yorgunluğu değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Tablo 6: Gruplara ait hassas nokta sayısı ortalamalarının karşılaştırılması.

	Amitriptilin Ort±SS, n=22	Gabapentin Ort±SS, n=22	Plasebo Ort±SS, n=22	Sonuç
TÖ Hassas nokta sayısı	13.77±1,79	13.95±2,01	13,86±2,62	KW=0,09 p=0,955
TS 12. Hafta hassas nokta sayısı	12.18±2,68	12.77±2,30	11.8±1,68	KW=1,76 p=0,414

Gruplara ait tedavi öncesi hassas nokta sayısı ve tedavi sonrası 12. haftadaki hassas nokta sayıları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 7: Gruplara ait baş ağrısı mevcudiyetinin karşılaştırılması.

Gruplar		Amitriptilin N=22		Gabapentin N=22		Plasebo N=22		Sonuç
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	
TÖ Baş ağrısı	S	20	2	20	2	18	4	$X^2=1,13$ $P=0,566$
	%	90,9	9,1	90,9	9,1	81,8	18,2	
T.S. 12. hafta Baş ağrısı	S	19	3	17	5	17	5	$X^2=0,76$ $P=0,682$
	%	86,4	13,6	77,3	22,7	77,3	22,7	

Gruplara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. haftadaki baş ağrısı mevcudiyetinin karşılaştırılmasında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 8: Gruplara ait parestezi mevcudiyetinin karşılaştırılması.

Gruplar		Amitriptilin N=22		Gabapentin N=22		Plasebo N=22		Sonuç
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	
TÖ Parestezi	S	20	2	20	2	19	3	X ² =0,32 P=0,852
	%	99,9	9,1	99,9	9,1	86,4	13,6	
TS 12. Hafta parestezi	S	20	2	15	7	19	3	X ² =4,27 P=0,118
	%	99,9	9,1	68,2	31,8	86,4	13,6	

Gruplara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. haftadaki parestezi mevcudiyetinin karşılaştırılmasında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 9: Gruplara ait subjektif eklem şişliği mevcudiyetinin karşılaştırılması.

Gruplar		Amitriptilin N=22		Gabapentin N=22		Plasebo N=22		Sonuç
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	
TÖ Subjektif eklem şişliği	S	14	8	16	6	15	7	X ² =0,42 P=0,811
	%	63,6	36,4	72,7	27,3	68,2	31,8	
TS 12. Hafta subjektif eklem şişliği	S	13	9	13	7	14	8	X ² =0,34 P=0,822
	%	59,1	40,9	68,2	31,8	63,6	36,4	

Gruplara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. haftadaki subjektif eklem şişliği mevcudiyeti karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 10: Gruplara ait İrritable Barsak Sendromu mevcudiyetinin karşılaştırılması.

Gruplar		Amitriptilin N=22		Gabapentin N=22		Plasebo N=22		Sonuç
		Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	
TÖ İBS	S	11	11	9	13	10	12	X ² =0, 37 P=0, 832
	%	50, 0	50, 0	40, 9	59, 1	45, 5	54, 5	
TS 12. hafta İBS	S	10	12	8	14	8	14	X ² =0, 51 P=0, 829
	%	45, 5	54, 5	36, 4	63, 6	36, 4	63, 6	

Gruplara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. haftadaki İrritable Barsak Sendromu mevcudiyeti karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Tablo 11: Gruplara ait Fibromiyalji Etki Sorgulaması Formu (FIQ) karşılaştırılması.

	Amitriptilin Ort±SS, n=22	Gabapentin Ort±SS, n=22	Plasebo Ort±SS, n=22	Sonuç
TÖ FIQ	75.50±9,84	72.36±12,86	72,04±17,57	KW=0,58 p=0,745
TS 12. Hafta FIQ	67.37±13,05	61.36±14,70	67.68±12,61	KW=3,28 p=0,193

Gruplara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. haftadaki FIQ karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

Tablo 12: Gruplara ait Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) karşılaştırılması.

	Amitriptilin Ort±SS, n=22	Gabapentin Ort±SS, n=22	Plasebo Ort±SS, n=22	Sonuç
TÖ BDÖ	17.50±7,13	18.50±9,79	20,77±13,95	KW=0,21 p=0,902
TS 12. hafta BDÖ	15.18±6,18	17.54±8,52	18.72±8,73	KW=1,46 p=0,481

Gruplara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. haftadaki Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 13: Gruplara ait Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) karşılaştırılması.

	Amitriptilin Ort±SS, n=22	Gabapentin Ort±SS, n=22	Plasebo Ort±SS, n=22	Sonuç
TÖ PUKİ	8.36±2,80	9.81±3,40	10,04±2,68	KW=4,61 p=0,100
TS 12. Hafta PUKİ	7.45±2,50	8.72±3,13	9.50±2,92	KW=5,79 p=0,049*

* $p<0,05$

Gruplara ait tedavi öncesi PUKİ karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Gruplara ait 12. hafta PUKİ değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası fark önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ait PUKİ değerleri ikişerli karşılaştırıldığında Amitriptilin ile plasebo arasında fark anlamlı bulunurken ($p<0,05$), Amitriptilin ile Gabapentin ve Gabapentin ile plasebo arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 14: Amitriptilinin TÖ ve TS 12. hafta değerlerin karşılaştırılması

	TÖ Ort±SS, n=22	TS 12. Hafta Ort±SS, n=22	Sonuç
Ağrı	8,13±1,52	7,72±1,85	p=0,104
Yorgunluk	8,77±1,11	8,00±1,71	p=0,011*
Sabah Tutukluğu	8,68±1,35	7,95±1,73	p=0,011*
Hassas Nokta Sayısı	13,77±1,79	12,18±2,68	p=0,004*
FIQ	75,50±0,84	67,77±13,05	p=0,002*
BDÖ	17,50±7,14	15,18±6,18	p=0,001*
PUKİ	8,36±2,80	7,45±2,50	p=0,002*

*p<0.05

Amitriptilin grubundaki bireylerin TÖ ve TS 12. haftaya ait ölçümleri karşılaştırıldığında ağrı değerleri arasında fark bulunmazken ($p>0,05$), diğer parametreler arasındaki farklar önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 15: Gabapentin TÖ ve TS 12. hafta değerlerin karşılaştırılması.

	TÖ Ort±SS, n=22	TS 12.hf Ort±SS, n=22	Sonuç
Ağrı VAS	8,09±2,11	6,81±2,23	p=0,004 p<0,05
Yorgunluk VAS	8,36±1,83	6,68±2,07	p=0,001 p<0,05
Sabah tutukluğu VAS	8,45±1,89	7,27±1,88	p=0,001 p<0,05
Hassas nokta sayısı	13,95±2,01	12,77±2,30	p=0,012 p<0,05
FIQ	72,36±12,86	66,36±14,70	p=0,001 p<0,05
BDÖ	18,50±9,79	17,54±8,52	p=0,332 p>0,05
PUKİ	9,81±3,40	8,72±3,13	p=0,028 p<0,05

Gabapentin grubundaki bireylerin TÖ ve TS 12 haftaya ait ölçümleri karşılaştırıldığında BDÖ yönünden ölçümler arası fark bulunmazken ($p>0,05$) diğerleri yönünden fark önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 16: Plasebonun TÖ ve TS 12. hafta değerlerin karşılaştırılması.

	TÖ Ort±SS, n=22	TS 12.hafta Ort±SS, n=22	Sonuç
Ağrı VAS	8,22±1,77	7,50±1,79	p=0,013 p<0,05
Yorgunluk VAS	9,18±0,79	8,22±1,54	p=0,003 p<0,05
Sabah tutukluğu VAS	8,86±1,24	7,63±1,86	p=0,002 p<0,05
Hassas nokta sayısı	13,86±2,62	11,81±1,68	p=0,002 p<0,05
FIQ	72,04±1,57	67,68±12,61	p=0,009 p<0,05
BDÖ	22,77±1,95	18,72±8,73	p=0,762 p>0,05
PUKİ	10,04±2,68	9,50±2,92	p=0,013 p<0,05

Plasebo grubundaki bireylerin TÖ ve TS 12 hafta ait ölçümleri karşılaştırıldığında BDÖ değerleri yönünden fark bulunmazken ($p>0,05$), diğerleri yönünden fark önemli bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 17: Başağrısı değerlerin TÖ ve TS 12. hafta karşılaştırılması

	Amitriptilin TS		Gabapentin TS		Plasebo TS		
	var	yok	var	yok	var	yok	
TÖ	var	19 %86,4	1 %4,6	17 %72,3	3 %18,7	19 %86,3	-
	yok	-	2 %9,0	-	2 %9,0	-	4 %23,1
Sonuç	p=1,00 p>0,05		p=1,00 p>0,05		p=1,00 p>0,05		

Tüm gruplarda TÖ ve TS 12 hafta değerleri arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 18: Parastezi değerlerin TÖ ve TS 12. hafta karşılaştırılması

	Amitriptilin TS		Gabapentin TS		Plasebo TS		
	var	yok	var	yok	var	yok	
TÖ	var	20 % 59,1	- %4,5	15 %68,2	5 %22,8	19 %86,3	-
	yok	-	8 %36,4	-	2 %9,0	-	3 %13,7
Sonuç	p=1,00 p>0,05		p=1,00 p>0,05		p=1,00 p>0,05		

Tüm gruplarda TÖ ve TS 12 hafta değerleri arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 19: Subjektif Eklem Şişliği değerlerin TÖ ve TS 12. haftada karşılaştırılması.

	Amitriptilin TS		Gabapentin TS		Plasebo TS		
	var	yok	var	yok	var	yok	
TÖ	var	13 %59,1	1 %4,5	15 %68,2	1 %4,5	14 %63,6	1 %4,5
	yok	-	8 %36,4	-	6 %27,2	-	7 %31,9
Sonuç		p=1,00 p>0,05		p=1,00 p>0,05		p=1,00 p>0,05	

Tüm gruplarda TÖ ve TS 12 hafta değerleri arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

Tablo 20: İrritable Barsak Sendromu değerlerin TÖ ve TS 12. Haftada karşılaştırılması

	Amitriptilin TS		Gabapentin TS		Plasebo TS		
	var	yok	var	yok	var	yok	
TÖ	var	10 %45,5	1 %4,5	8 %36,4	1 %4,5	8 %36,4	2 %9,0
	yok	-	11 %50,0	-	13 %59,1	-	12 %5,4
Sonuç		p=1,00 p>0,05		p=1,00 p>0,05		p=1,00 p>0,05	

Tüm gruplarda TÖ ve TS 12 hafta değerleri arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromunun etiyolojisi tam olarak belli değildir ve büyük ölçüde bu nedenle bütün hastalarda etkili bir tedavi stratejisi yoktur.

Trisiklik antidepresanlar, antidepresan etkilerinden bağımsız olarak sodyum kanallarında sekonder aktivite ile ve spinal dorsal boynuz sinapslarında primer olarak norepinefrin geri alınımının engellenmesi nedeniyle olduğu düşünülen bir analjezik etkiye sahiptir. FMS’de en yaygın olarak kullanılan ve araştırılan ilaçlar amitriptilin ve siklobenzaprindir. Bu ilaçlar hastaların %60-70’inde etkisiz bulunmuş veya tolere edilememişlerdir. Ancak uykunun düzelmesi ve sabah tutukluğunun azalmasına yardım etmektedirler. Bir meta-analizde bu ilaçların ağrıyı azaltma, uykuyu düzeltme ve genel mutluluk bakımından çok fayda sağlamadığı, yorgunluğu azaltmada biraz etkili olduğu ve hassas nokta skorları üzerine faydalı bir etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir (44). Dolayısı ile FMS tedavisinde yeni tedavi ajanlarına ihtiyaç vardır.

Son yıllarda FMS’nin etyopatogenezinde santral mekanizmalar üzerinde durulmuş ve buradan yola çıkarak antiepileptikler gibi bazı santral etkili ilaçların tedavide denenebileceği düşünülmüştür. En önemlileri pregabalın ve gabapentin olan bu ilaçlardan pregabalın oldukça iyi araştırılmış ve hatta 2007’de fibromiyaljinin tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) uygunluk göstergesi alan ilk ajan olmuştur (39). Yine EULAR FMS tedavisinde pregabalini onaylamıştır (45). Gabapentin ise FDA ve EULAR tarafından kabul görmemiştir, üstelik literatürde sadece bir tane randomize plasebo kontrollü çalışma vardır (43).

Fibromiyaljinin patofizyolojisi tam olarak bilinmese de ağrıyı işleyen anormal santral sinir sistemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Nöropatik veya inflamatuvar ağrı bozukluğu olan hastalarda sıklıkla gözleendiği gibi, fibromiyalji hastaları genelde ağrı stimuluslarına karşı artmış yanıt gösterirler ve genellikle zararlı olmayan stimuluslardan ağrı hissederler. Bu durum santral sensitizasyonla ilişkilidir. Rowbotham 2005 yılında yayınladığı makalesinde; fibromiyalji sendromunu nöropatik ağrı olarak sınıflandırmak için henüz çok erken olduğunu ifade etmiştir. Periferik ve santral sinir sisteminde hiçbir tutarlı patoloji tanımlanmamıştır ve tanı kriterleri nispeten nonspesifiktir. Bu nedenle, FMS’yi bir nöropatik ağrı olarak düşünmek için yeni gözlemlere veya bir primer nörolojik sendromu

nelerin meydana getirdiğinin tanımlanmasında esaslı değişikliklere ihtiyaç olduğu ileri sürülmüştür. Henüz hastalık için gerekli olan veya FMS'ye spesifik olan komponentlerin kesin olarak gösterilememiş olmasına rağmen bir çok araştırma FMS'nin yaygın ağrısının ve hassasiyetinin santral sinir sisteminde ağrıyı ileten yolların sensitizasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (28). Fibromiyalji nöropatik veya inflamatuvar ağrı bozuklukları ile patojenik mekanizmaları paylaşıyor olabilir (43).

Gabapentinin daha önce diyabetik nöropati, postherpetik nevralji, migren profilaksisi ve diğer nöropatik ağrı bozukluklarında yapılan randomize, kontrollü klinik araştırmalarda güçlü etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Gabapentinin antinosiseptif özelliklerine ek olarak, plasebo kontrollü randomize çalışmalardan elde edilen veriler uyku üzerinde de faydalı etkilere ve anksiyolitik etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir (43). Pande ve arkadaşları plasebo kontrollü bir çalışmada gabapentinin sosyal fobisi olan hastalarda etkili olduğu gösterilmişlerdir. Sosyal fobi, major depresyonla birlikte olabilir ve gabapentinin anksiyolitik benzeri etkileri bu çalışmada da onaylanmıştır (56).

Taylor ve arkadaşları gabapentinin inflamatuvar yanıtlar veya sinir hasarı nedeniyle oluşan anormal hipersensitiviteyi (allodini ve hiperaljezi) azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Gabapentinin nosiseptif etkilerinin α_2 - δ bağlanma, GABA transmisyonunun modülasyonu ve diğer olası ek tanımlanmamış mekanizmalar vasıtasıyla kalsiyum kanallarının modülasyonu aracılığıyla olabileceği hipotez edilmiştir (42).

Biz bu çalışmada fibromiyalji sendromunun tedavisinde gabapentinin etkisini araştırmayı planladık. Gabapentini karşılaştırmak için 2 farklı kontrol grubu oluşturduk. Burada amacımız çok etkin olmasa da halen FMS tedavisinde en yaygın olarak kabul gören amitriptilin etkileri ile karşılaştırma yapabilmektir. Ayrıca her iki ilacın plasebo etkilerini ayırmak için de plasebo tedavisi alan bir grup oluşturduk. Tedavi süresini 12 hafta olarak belirledik. Bu her iki ilaç için de uygun etki süresi sağlamaktaydı. Fizik muayene ve sorgulama formlarının uygulanması gözlemciler arası farklılık oluşturmaması amacı ile aynı hekim tarafından yapıldı.

Çalışmamızda oniki haftalık tedaviden sonra amitriptilin grubunda yorgunluk (TÖ: 8.7, TS: 8), sabah tutukluğu (TÖ: 8.6, TS: 7.9), hassas nokta sayısı (TÖ: 13.7, TS: 12.1), FIQ (TÖ: 75, TS: 67) BDÖ (TÖ: 17.5, TS:15.1) ve PUKİ (TÖ: 8.3, TS: 7.45) değerlerindeki

olumlu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak burada istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler gösterilmiş olsa da, klinik olarak kabul edilebilir bir iyileşme söz konusu değildir. Örneğin FIQ değerleri amitriptilin tedavisi ile 75'den 67'ye gerilemiştir. Oysa zaten ortalama bir FMS hastasının FIQ değeri 50'dir ve bu değer 70 olduğunda ağır FMS'den bahsedilmektedir (8). Benzer şekilde BDÖ ve PUKİ ve hassas nokta sayısı değerleri de tedavi sonrası hala patolojik sınırlardadır. Tedavi ile başağrısı, parestezi, subjektif eklem şişliği hissi ve iritabil barsak sendromu yakınımalarında değişiklik olmamıştır. Amitriptilin grubu gabapentin ve plasebo grubu ile karşılaştırıldığında ise PUKİ değerlerinde amitriptilin plaseboya göre daha üstün bulunmuş ancak yorgunluk söz konusu olduğunda gabapentinden ve ağrı söz konusu olduğunda da hem gabapentin hem de plasebodan daha az etkili olduğu görülmüştür.

Bir meta analizde FMS tedavisinde antidepresanların orta derecede etkili olduğu sonucuna varılmıştır. En belirgin etkilerinin % 25-37 oranında uyku kalitesi üzerine olduğu gösterilmiştir (57). Çalışmamızda da amitriptilin uyku kalitesi üzerine etkisi ön plandadır.

Amitriptilin fibromyalji tedavisinde altın standart olduğu düşünülse de antidepresanlar özellikle erken dönemde etkilidir. Klinik deneyimler antidepresanların etkinliğinin zamanla azaldığı göstermiştir (58, 59). Cariate ve arkadaşları siklobenzaprin, amitriptilin ve plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında birinci ay sonunda her 2 ilacın da plasebodan üstün olduklarını ancak altıncı ayda plasebodan farklı etkilerinin kalmadığını bulmuşlardır (60). Dört-altı hafta gibi kısa süreli takip yapılan çalışmalarda amitriptilin pek çok FMS semptomu üzerinde etkili olduğu ve başarısının plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir (61, 62). Çalışmamız genel olarak literatürle uyumlu olsa da, amitriptilin bu kısa süreli çalışmalara göre daha az başarılı olmasını sebebi çalışmamızın 12 haftalık bir izlem süresi olması ve bu sürede amitriptilin etkinliğinin azalmaya başlaması olabilir. Bu bilgiler ve çalışmamızın da sonuçları ışığında, FMS'nin kronik bir hastalık olduğu dikkate alınır, antidepresan tedavisinin de çok yüz güldürücü olmadığını kabul etmek gerekir.

Çalışmamızda 12 haftalık tedavi sonucunda hem gabapentin hem de plasebo grubunda ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu, hassas nokta sayısı, FIQ ve BDÖ'de istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Ancak her iki grup arasında sadece VAS ile değerlendirilen yorgunluk değerleri açısından gabapentin lehine anlamlı farklılık görülmüştür. Ayrıca burada da hem yorgunluk hem de diğer parametrelerdeki düzelmeler

yukarıda belirtildiği gibi klinik olarak dikkate değer düzeyde değildir. Ağrı parametresini örnek olarak vermek gerekirse, gabapentin tedavisi ile ağrı VAS değeri 8'den 6.8'e düşmüştür ve bu %15'lik bir ağrı azalması anlamına gelmektedir. Tedavi ile başağrısı, parestezi, subjektif eklem şişliği hissi ve irritabil barsak sendromu yakınımalarının mevcudiyetinde ne gabapentin ne de plasebo grubunda değişiklik olmamıştır.

Gabapentinin FMS'de kullanımı ile ilgili literatürde ulaşabildiğimiz tek randomize kontrollü çalışma Arnold ve arkadaşlarının çalışmasıdır (43). Yüzelli FMS'li kadın hastanın alındığı çalışmada gabapentin plasebo ile karşılaştırılmıştır ve tedavi 12 hafta sürmüştür. Kullanılan gabapentin dozu aynıdır. Burada çalışma 3 ayrı merkezde yürütülmüştür, bizde ise tek bir hekim tarafından tüm değerlendirmelerin yapılmış olması gözlemciler arası yanılma payını azaltma açısından daha güvenilirdir. Arnold ve arkadaşları tedavi sonucunda gabapentin tedavisinin ağrı, FIQ, uyku problemleri gibi çoğu parametrede plaseodan üstün bulmuşlardır. Örneğin FIQ değerleri tedavi öncesi 46 iken, tedaviden sonra 26'ya düşmüş, ortalama ağrı 5.7'den 3.2'ye gerilemiştir ve bu %43'lük bir ağrı azalmasını göstermektedir. Depresyon ve hassas nokta ağrı şiddetinde ise plasebo ile benzer iyileşmeler saptanmıştır. Bizim çalışmamızda böyle ümit vaadeden sonuçlar alınamamasının bir sebebi olarak, her ne kadar plasebo kontrollü olması bu izahın gücünü azaltsa da, FMS olgularımızın daha ağır tutulumlu ve olgu sayısı açısından daha az olmaları gösterilebilir.

Gore ve arkadaşları gabapentin kullanılan hastalarda yüksek oranda komorbidite ve bu fazla ilaç kullanımı olduğunu belirtmişlerdir (63). Yine ilaçla ilgili önemli bir başka nokta, FDA tarafından gabapentini de içeren bazı antiepileptik ilaçların suisid riskini arttırdığının belirtilmesidir (64). Bizim çalışmamızda eşlik eden ciddi sağlık problemi ve ilaç kullanımı olan hastalar zaten çalışma dışında bırakıldıkları için böyle bir gözlemimiz olmadı. Ayrıca ilaç bıraktırmayı gerektirecek ciddi bir yan etki ile de karşılaşılmadı. Gabapentinin kolay tolere edildiğini Arnold ve arkadaşları da belirtmişlerdir (43).

Çalışmamızın zayıf yönlerinden bahsetmek gerekirse, bir tanesi çalışmanın çift-kör olmamasıdır. Çalışmamıza grupların homojen olmasını sağlamak amacıyla ve erkek hasta sayısının az olması nedeniyle sadece kadın hastalar alınmıştır. Bu yüzden sonuçlarımızı erkek hastalar için genellemek mümkün değildir. Hasta sayısı ve izlem süresinin bundan sonra yapılacak olan çalışmalarda arttırılması bu tedavilerin uzun dönem etkinliği hakkında fikir verecektir. Yine ileride yapılacak benzer çalışmalarda pozitif kontrol grubu olarak tek

başına amitriptilin yerine etki mekanizmaları farklı 2 gruptan seçilmiş kombine antidepresan tedavisinin ya da pregabalin (39, 65) tedavisinin tercih edilmesi daha iyi sonuçlar verebilir.

Sonuç olarak çalışmamız gabapentinin FMS tedavisinde çok etkin olmadığını göstermiştir. Ancak mevcut literatürün yetersizliği düşünülünce bu konunun çok sayıda hasta ve uzun dönemli takiplerle yapılacak başka çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiği görülmektedir. Çalışmamızda FMS’de yaygın olarak kullanılan amitriptilin tedavisinin de plasebodan çok farklı olmadığı ortaya çıkmıştır. FMS oldukça sık görülen ve hastanın ve ailesinin yaşamını kısıtlayabilen kronik bir hastalıktır ve halen etkin bir medikal tedavisi yoktur. Gabapentin de dahil olmak üzere FMS’de yeni ajanların araştırılması gereklidir.

SONUÇLAR

- 1) Her üç grup yaş ortalamaları ve tedavi öncesi izlem parametreleri açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).
- 2) Tedavi öncesi ve tedavi sonrası izlem değerleri karşılaştırıldığında amitriptilin grubunda yorgunluk (TÖ: 8.7, TS: 8), sabah tutukluğu (TÖ: 8.6, TS: 7.9), hassas nokta sayısı (TÖ: 13.7, TS: 12.1), FIQ (TÖ: 75, TS: 67) BDÖ (TÖ: 17.5, TS:15.1) ve PUKİ (TÖ: 8.3, TS: 7.45) değerlerindeki olumlu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulundu.
- 3) Tedavi öncesi ve tedavi sonrası izlem değerleri karşılaştırıldığında gabapentin grubunda ağrı (TÖ: 8.0, TS: 6.8), yorgunluk (TÖ: 8.3, TS: 6.6), sabah tutukluğu (TÖ: 8.4, TS: 7.2), hassas nokta sayısı (TÖ: 13.9, TS: 12.7), FIQ (TÖ: 72.3, TS: 66.3) ve PUKİ (TÖ: 9.8, TS: 8.7) değerlerindeki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulundu.
- 4) Tedavi öncesi ve tedavi sonrası izlem değerleri karşılaştırıldığında plasebo grubunda ağrı (TÖ: 8.2, TS: 7.5), yorgunluk (TÖ: 9.1, TS: 8.2), sabah tutukluğu (TÖ: 8.8, TS: 7.6), hassas nokta sayısı (TÖ: 13.8, TS: 11.8), FIQ (TÖ: 72, TS: 67.6) ve PUKİ (TÖ: 10, TS: 9.5) değerlerindeki olumlu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bulundu.
- 5) Her üç grupta da başağrısı, parestezi, subjektif eklem şişliği hissi ve irritabil barsak sendromu yakınımalarına ait tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında bir fark saptanmadı.
- 6) Tedavi sonrası grupların birbirleri ile karşılaştırılmalarında yorgunluk değerlerinde gabapentin grubu amitriptilin ve plasebodan daha üstün ($p<0.05$), ağrı değerlerinde gabapentin ve plasebo amitriptilinden daha faydalı ve PUKİ değerlerinde ise amitriptilin plasebodan daha etkili bulunmuştur ($p<0.05$).
- 7) Sonuç olarak her ne kadar tedavi sonrası izlem parametrelerinde anlamlı değişiklikler gözlene de iyileşme seviyeleri yeterli değildir. Gabapentin halen fibromiyalji tedavisinde altın standart olarak kabul edilen amitriptilin kadar etkili

bulunmuştur ama bu etkinlik plasebonunkinden farklı değildir. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak fibromiyalji tedavisinde amitriptilinin yerini de sorgulamakta ve gabapentinin yeni tedavi seçeneklerine olan ihtiyacı azaltmadığını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Cantürk F. Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editör). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2000. Cilt 2, 7 (12): 1654-1681.
2. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. İn: Koopman WJ, McCarty DJ (eds) Arthritis and Allied Conditions. Williams&Wilkins. Baltimore: 1996. 1619-40.
3. Ünlü E. Fibromiyalji: Bir Kronik Ağrı Sendromu. In. Harris DE, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS (Editör). Çeviri Ed: Arasıl T. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2006. Cilt 1, 36: 522-536.
4. İnanıcı F. Fibromiyalji ve Miyofasial Ağrı Sendromları. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2005; 10: 11-18.
5. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu. Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1999; 5: 73-82.
6. Şendur ÖF. Ağrılı Kas Sendromları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (Editör.). Tıbbi Rehabilitasyon. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul: 2004, 1221-1238
7. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu Etiyopatogenez. Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998; 4 :219-225.
8. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1990; 33:160-72.
9. Topbaş M, Çakırbay H, Gulec H, Hebert L. The prevalance of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. Scand J Rheumatol 2005; 34:140-144.
10. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia section of Miscellaneous rheumatic diseases. In WJ Koopman, LW Moreland (eds). Arthritis and Allied Conditions. Williams&Wilkins. Philadelphia: 2005. 1869-1910.
11. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. J Rheumatol 1999; 26: 408-1.

12. Yunus MB. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol* 1998; 12: 61.
13. Caro XJ, Wolfe F, Johnston WH, Smith AL. A controlled and blinded study of immunoreactant deposition at the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1986; 13: 1086-92.
14. Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994 ; 21: 1113-7.
15. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 222-30.
16. Anch AM, Lue FA, MacLean AW, Moldofsky H. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis syndrome. *Can J Psychol* 1991 ; 45: 179-84.
17. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol* 1999 ; 26: 1586-92.
18. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 15-21.
19. Abeles M. A, Pillinger M. H, Solitar M. B, Abeles M. Pathophysiology of Fibromyalgia. Narrative Review *Annals Internal Med* 2007 ; 146 : 726-34.
20. Gracely RH, Petzke F, Wolfe JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1333-1343.
21. Crofford LJ. The relationship of fibromyalgia to neuropathic pain syndromes. *J Rheumatol* 2005; 75:41-45.
22. Staud R, Sapeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS* 2008 ;13:12-7.

23. Staud R, Robinson ME, Price DD. Temporal summation of second pain and its maintenance are useful for characterizing widespread central sensitization of fibromyalgia patients. *J Pain* 2007; 8:893-901.

24. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288:1765-9.

25. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:90-98.

26. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, et al. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1577-1584.

27. Dworkin RH, Fields HL. Fibromyalgia from the perspective of neuropathic pain. *J Rheumatol* 2005; 75:1-5.

28. Rowbotham MC. Is fibromyalgia a neuropathic pain syndrome? *J Rheumatol* 2005; 75:38-40.

29. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, et al. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci* 2007 ; 27:10000-6.

30. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol* 2005; 75:6-21.

31. Desantana JM, Sluka KA. Central mechanisms in the maintenance of chronic widespread noninflammatory muscle pain. *Curr Pain Headache Rep* 2008; 12:3383-43.

32. Ayşen AT. Fibromyalji Nöropatik Ağrı mıdır? Tan E (Eds). *Nöropatik Ağrı*. Nobel Tıp Kitabevi Ltd Şti . Ankara: 2009. 15:153-166.

33. Carrasco GA, van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 463:235-272.

34. Kivimaki M, Leino-Arjas P, Virtanen M, et al. Work stress and incidence of newly diagnosed fibromyalgia: prospective cohort study. *J Psychosom Res.* 2004; 57:417-22.
35. Tüzün Ş. Fibromiyalji. *Lokomotor Dergisi.*1997; 1: 6-11.
36. Koçanaoğulları H. Fibromiyalji Sendromu. *Klinik Romatoloji* 1999; 10:549-554.
37. Gençosmanoğlu E. B, Eryavuz M. Fibromiyalji Sendromu. *Sendrom Dergisi* 1999; 4: 98-106.
38. Godfrey RG. A guide to the understanding and use of tricyclic antidepressants in the overall management of fibromyalgia and other chronic pain syndromes. *Arch Intern Med* 1996; 156:1047.
39. Perrot S, Concas V, Allaert F, Laroche F. Fibromyalgia: harmonizing science with clinical practice considerations. *Presse Med* 2008; 37:14-20.
40. Woolf CJ. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management . *Ann Intern Med* 2004; 140:441–51.
41. Urban MO, Ren K, Park KT, Campbell B, Anker N, Stearns B et al. Comparison of the antinociceptive profiles of gabapentin and 3-methylgabapentin in rat models of acute and persistent pain. *J Pharmacol Exp* 2005; 313:1209–16.
42. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology . *Epilepsy Res* 1998; 29:233–49.
43. Arnold LM, Goldenberg DL , Stanford SB, LalondeJK , Sandhu HS, Keck PE et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1336-44.
44. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Semin Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Arthritis Rheum* 2008 ; 37:353-65.
45. Dawn A. Marcus. Fibromyalgia: Diagnosis and Treatment Options. *Gender Medicine* 2009; 2:139-51.

46. Zinnuroğlu M. Fibromiyalji Tedavisi: Rehabilitatif Yaklaşım. Romatizma Dergisi 2007; 22 : 104-109.
47. Oltulu H, Cantürk F. Primer Fibromiyalji Sendromunda Ultrason ve Lazer Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 1998; 1:25-29.
48. Karaoğlan B, Özel S. Bel Ağrısında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yöntemleri. Modern Tıp Seminerleri Dizisi; Bel Ağrısı 2000; 11:108-121.
49. Moldofsky H, Lue FA, Mously C. The effect of Zolpidem in patients with fibromyalgia; a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. J Rheumatol 1996; 23:3,529
50. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. Rheumatol Int 2000; 20:9-12.
51. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. Clin Exp Rheumatol 2005; 23:154-62.
52. Kapci EG, Uslu R, Turkcapar H, Karaoglan A. Beck Depression Inventory II: evaluation of the psychometric properties and cut-off points in a Turkish adult population. Depress Anxiety 2007.
53. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. 1989; 28:193-213.
54. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Sleep 1991; 14:331-338.
55. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 1996; 7:107-115.
56. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 1999; 19:341-8.

57. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000; 41:104–13.
58. Kenpenaers C, Simenon G, Vander Elst M. Effect of an antidienecephalon immune serum on pain and sleep in primary fibromyalgia. *Neuropsychobiology* 1994; 30:66-72.
59. Blotman TE. Are antidepressants effective in fibromyalgia? *Joint Bone Spine* 2002 ; 69:531-3.
60. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine and placebo in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994; 37:32.
61. Goldenber D, Matyskiy M, Mossey C. Fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *J Fam Pract* 1997; 44:128-30.
62. George R. Bergus. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1852-9.
63. Gore M, Pharm B, Sadosky AB, Zlateva G, Clauw DJ. Clinical characteristics, pharmacotherapy and healthcare resource use among patients with fibromyalgia newly prescribed gabapentin or pregabalin. *Pain Practice* 2009; 363–374
64. US Food and Drug Administration. Information for Healthcare Professionals: Suicidality and Antiepileptic Drugs 2008.
65. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1264-73.