



<sup>1</sup> Esra ÇELEBİ

<sup>1</sup> Safinaz ATAÖĞLU

<sup>2</sup> B. Bahar ATAÖĞLU

<sup>3</sup> Handan ANKARALI

<sup>1</sup> Mustafa ÖZŞAHİN

<sup>3</sup> Özge PASİN

<sup>1</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı.

<sup>2</sup> Düzce Üniversitesi Sağlık  
Bilimleri Enstitüsü Tıp Fakültesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı Klinik  
Psikoloji.

<sup>3</sup> Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyoistatistik Anabilim Dalı.

Submitted/Başvuru tarihi:

11. 11. 2016

Accepted/Kabul tarihi:

30. 11. 2016

Registration/Kayıt no:

16 11 468

**Corresponding Address /  
Yazışma Adresi:**

**Dr. Safinaz ATAÖĞLU**

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon  
Anabilim Dalı

E-posta:

safnazataoglu@duzce.edu.tr

© 2016 Düzce Medical Journal  
e-ISSN 1307- 671X  
www.tipdergi.duzce.edu.tr  
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

**FİBROMİYALJİLİ HASTALARDA KİŞİLİK ÖZELLİKLERİNE GÖRE  
PREGABALİN VE DULOKSETİN TEDAVİLERİNİN ETKİNLİĞİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**The Investigation Effects of Pregabalin and Duloxetine Treatment  
According to Personality Characteristics Groupe with  
Fibromyalgia Patients**

**ABSTRACT**

This study was to compare the effects of duloxetine and pregabalin on fibromyalgia(FMS) patients with different personalities.

A total of 102 female with FMS who applied to outpatient clinics of the Department of Physical Medicine and Rehabilitation in Duzce University Medical School between October (2013)-December (2014),were grouped according to their personality characteristics. Each personality group was also randomly divided in two groups. One group received 60 mg/day duloxetine and the other group received 300 mg/day pregabalin for 12 weeks.The pain intensity of the patients was evaluated with VAS,their sleep quality was evaluated with VAS–sleep score,depression was evaluated with Beck Depression Scale(BDS), quality of life was evaluated with SF-36, and functioning was evaluated with Fibromyalgia Impact Questionnaire(FIQ) before and after treatment.

Thirty of the neurotic group received duloxetine, 31 received pregabalin while 20 of the extroverts received duloxetine and 21 received pregabalin.Significant improvements were obtained in the neurotic-duloxetine and extroverted-pregabalin groups in terms of BDS and general health perceptions dimension of SF-36. Significant improvements were observed in all groups in terms of VAS,VAS–Sleep and sensitive points.The increase after treatment in physical functioning,physical role functioning, vitality,mental health and bodily pain in SF-36 was significant in all groups.The increase in emotional role functioning was significantly higher in only neurotic-duloxetine and neurotic–pregabalin groups.Whereas the effects of treatments were not found statistically significant on vitality in all groups.The decrease in FIQ scores was significant in extroverted–duloxetine and extroverted–pregabalin groups.

Treatment should be initiated with pregabalin in extroverts, and duloxetine in neurotics.

**Key words:** Fibromyalgia, personality characteristics, pregabalin, duloxetine

**ÖZET**

Çalışmamızda fibromiyalji sendromlu (FMS) hastaları kişilik özelliklerine göre ayırıp, kişiliklerde duloksetin, pregabalin tedavisinin etkinliklerini araştırmak, etkinlikleri birbirleriyle karşılaştırmak amaçlandı. FMS'li 102 kadın hasta Eysenck Kişilik Anketi kullanılarak kişilik özelliklerine göre gruplandırıldı. Her kişilik grubu kendi arasında rastgele iki gruba ayrıldı. 12 hafta süreyle gruplardan birine 60 mg/gün duloksetin, diğerine 300 mg/gün pregabalin tedavisi uygulandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ağrı şiddetleri Visual Analog Skala, uyku kaliteleri VAS-uyku skoru, depresyonları Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), yaşam kalitesi SF-36, fonksiyonel durumları Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) ile değerlendirildi.

Tedaviye alınan hastaların 61'i (%59,8) nörotik, 41'i (% 40,2) dışa dönük kişilik özelliğindedi. Nörotik grubun 30'u duloksetin, 31'i pregabalin; dışa dönüklerin 20'si duloksetin, 21'i pregabalin tedavisine alındı. Her iki ilaç SF-36'nın enerji, fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık, ağrı, mental sağlık boyutlarında kişilik özelliklerinden bağımsız düzelmeye sağladı. Fiziksel fonksiyonda duloksetin alan nörotik ve pregabalin alan dışa dönük grupta düzelmeye oldu. Emosyonel rol güçlüğünde nörotiklerde ilaçlardan bağımsız düzelmeye saptandı. Sosyal fonksiyonlarda hiçbir grupta iyileşme olmadı. FIQ skorunda düzelmeye ilaçlardan bağımsız dışa dönük grupta daha fazla görüldü. BDÖ' de düzelmeye duloksetin alan nörotikler ve pregabalin alan dışa dönüklerde oldu. Hassas noktalar ve VAS'da bütün gruplarda düzelmeye oldu. Ancak duloksetin alan nörotiklerde ve pregabalin alan dışa dönüklerde düzelmeye daha fazla oldu. VAS-uyku skorları tüm gruplarda düzelmeye gösterdi. FMS tedavisinde kişilik özellikleri önemlidir. Dışa dönükler tedaviye daha iyi cevap vermektedirler. Tedaviye öncelikle dışa dönüklerde pregabalin, nörotiklerde duloksetin başlanmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Fibromiyalji sendromu, kişilik özellikleri, pregabalin, duloksetin

## GİRİŞ

Fibromiyalji sendromu (FMS); yaygın vücut ağrısı, ağrılı hassas noktalarla karakterize, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyon bozuklukları gibi semptomların eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. 1 Prevalans; %2-4 olup eğitim, sosyoekonomik düzey düştükçe artar. 2 Sıklıkla 20-50 yaşları arasında ve kadınlarda 9 kat fazla görülür. 3 FMS'nin nedeni tam bilinmemekle beraber periferik, santral mekanizmaların rol oynadığı, 4 psikolojik, nöroendokrin, immünolojik, otonom, çevresel faktörlerin etkisiyle genetik yatkınlığı olanlarda ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (2). Allodini ve hiperaljezi şeklinde algılanan, sürekli, geçmeyen ağrılar FMS'nin uzun dönem tedavisini zorlaştırmaktadır. 5 Ağrı algılanmasında; daha önceki ağrı deneyimleri, emosyonel durum, kişilik özellikleri, kognitif fonksiyonlar gibi birçok faktör etkilidir. 6 Kronik ağrılı bireylerde özgün bir kişilik tanımlanamamakla birlikte bazı kişilik tiplerinin ağrıya yatkın olduğu, benzer davranış kalıpları kullandığı, değiştirilmesi zor, çarpıtılmış düşüncelere sahip olabildiği, sıklıkla duygusal bir dil kullanmaya hazır, ağrıyı; gerginlik, korku, otonomik huzursuzluk olarak tanımladıkları bildirilmektedir (7).

FMS patogenezindeki santral mekanizmalar nedeni ile santral etkili analjezik, anksiyolitik, antikonvülzan etkilere sahip pregabalin FMS tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 8 FMS'de beyin omurilik sıvısında serotonin, noradrenalin metabolit konsantrasyonunun düşük olması, 9 kronik ağrılıların çalışma, ev, sosyal hayatta bozulmaya, itibar, iş kaybına, yaşam kalitesinde düşüklüğe, daha önce zevk alınan aktivitelerden uzak kalmaya bağlı psikiyatrik belirti ve bulgulara yol açması antidepresanların kullanılmasına neden olmuştur. Antidepresanlardan dikkat, bilişsel fonksiyon, uyku ve ağrıya etkili serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) duloksetin FMS tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmiştir (10).

Amacımız; ağrının algılanmasında etkili olan kişilik özelliklerine göre FMS hastalarını gruplandırarak, bu gruplarda tedavide onay alan pregabalin ve duloksetin etkinliğini karşılaştırmak, böylece tedavinin belirlenmesi sırasında meydana gelen zaman kaybı ve ekonomik yükün azaltılmasını sağlamaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniğine yaygın ağrı ile başvuranlardan Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) kriterlerine göre FMS tanısı konan hastalar alındı. Bütün hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, yazılı onam formu ve etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan 120 hastanın, ayrıntılı anamnez, kas iskelet ve sistemik muayenesi, hemogram, rutin biyokimya tetkikleri, 25-hidroksi vitamin D, eritrosit sedimentasyon hızı, C-Reaktif Protein, tiroid fonksiyon testleri yapıldı.

Hastalar; FMS tanısı yeni konan, FMS için daha önce ve çalışmaya başlarken medikal tedavi almayan, başka bir hastalığı, pregabalin ve duloksetin kullanım kontrendikasyonu, hamile, alkol, herhangi bir ilaç ve benzeri bağımlılığı olmayan hastalardı.

Demografik özellikleri; Fibromiyalji Sendromu Tarama Formu, ağrı şiddeti; Visual Ağrı Skala (VAS), depresyon durumu; Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), yaşam kalitesi; SF-36, uyku kalitesi; VAS-uyku skoru, fonksiyonel durum; Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) ile değerlendirildi. Bu ölçekler, hastalara hem tedavi öncesi hem de 12 haftalık tedavi sonrası uygulandı.

Hastalar, Eysenck Kişilik Anketi (EKA-GGK) Kısa Formu kullanılarak kişilik özelliklerine göre gruplandırıldı. Bu formu tercih etmemizin nedeni kısa sürede uygulanabilmesi ve kişilikleri ana hatları ile ayırmasıydı. EKA-GGK ölçeği, kişiliği 3 ana faktöre göre (dışa dönük, nörotizm, psikotizm) değerlendirir. Yalan söyleme alt ölçeği ile anketin uygulanması esnasında yanlışlık engellenir.

Kişilik özelliklerine göre ayrılan iki grup, kendi arasında da rastgele iki gruba ayrıldı. Gruplardan birine 12 hafta süre ile 300 mg/gün pregabalin (ilk hafta 2x75 mg/gün, 2. haftadan itibaren 2x150 mg/gün), diğer gruba ise 12 hafta süre ile 60 mg/gün duloksetin (ilk hafta 30 mg/gün, 2. haftadan itibaren 60 mg/gün) tedavisi uygulandı. Hastaların 12 haftalık tedavi süreleri tam doza geçilen 2. haftadan itibaren başlatıldı.

Kişiliklerine göre gruplanan hastalardan nörotik grupta 11 (7'si bulantı, kusma, kabızlık, sersemlik, 1'i hamile kalma nedeniyle

**Tablo 1.** Kategorik ve nümerik yapıdaki demografik ve klinik özellikler

		nörotik- duloksetin n=30		nörotik- pregabalin n=31		Dışa dönük -duloksetin n=20		Dışa dönük -pregabalin n=21		P
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
meslek	ev hanımı	23	76,7	28	90,3	13	65,0	14	66,7	0.249
	masa başı	4	13,3	1	3,2	3	15,0	2	9,5	
	beden iscisi	3	10,0	2	6,5	4	20,0	5	23,8	
Eğitim durumu	okuyazardegil	3	10,0	2	6,5	0	0,0	2	9,5	0.165
	okur-yazar	2	6,7	2	6,5	2	10,0	0	0,0	
	ilk ve ortaokul	11	36,7	20	64,5	11	55,0	14	66,7	
	lise	11	36,7	4	12,9	2	10,0	4	19,0	
	yüsekokul, Üniversite	3	10,0	3	9,7	5	25,0	1	4,8	
Medeni durum	bekar	4	13,3	2	6,5	4	20,0	2	9,5	0.734
	evli	23	76,7	27	87,1	15	75,0	16	76,2	
	bosanmış	2	6,7	0	0,0	1	5,0	2	9,5	
	esi olmuş	1	3,3	1	3,2	0	0,0	1	4,8	
	ayrı yasiyor	0	0,0	1	3,2	0	0,0	0	0,0	
Alman tedavi	hayir	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ciddi travma	hayir	30	100,0	31	100,0	20	100,0	20	95,2	0.404
	evet	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	4,8	
Ciddi enfeksiyon	hayir	30	100,0	30	96,8	20	100,0	21	100,0	0.998
	evet	0	0,0	1	3,2	0	0,0	0	0,0	
Operasyon	hayir	28	93,3	23	74,2	18	90,0	17	81,0	0.185
	evet	2	6,7	8	25,8	2	10,0	4	19,0	
Psikolojik travma	hayir	29	96,7	30	96,8	20	100,0	19	90,5	0.595
	evet	1	3,3	1	3,2	0	0,0	2	9,5	
Antidepresan kullanımı	hayir	0	0	0	0	0	0	0	0	0
YAŞ*		41,33	10,607	45,06	7,987	34,50	10,410	42,86	9,101	0.002

\* : Yaşlara ait Ortalama ±SD değerleri verilmiştir.

tedaviyi bıraktı, 3 hasta ise ilaca başlamadı), dışa dönük grupta 6 hasta (bulantı, kusma, kabızlık, sersemlik, uyku hali), psikotik grupta 1 hasta çalışma dışı bırakıldı.

İstatistik Analiz; çalışmamızda ölçülen nümerik tipteki özelliklere ait tanımlayıcı değerler ortalama ve standart sapma, kategorik yapıdaki özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler ise sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal ölçümlerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testi ile incelendi. Gruplarla kategorik yapıdaki özellikler arasındaki ilişkiler Fisher-Freeman-Halton testi ile incelendi. Her bir grupta ayrı ayrı yapılan ölçümlerde tedavi sonrası meydana gelen değişimin anlamlı olup olmadığı Wilcoxon testi ile incelendi. Gruplar arası yaş farklılığının yapılan ölçümler üzerine etkisi ANCOVA ile incelendi ancak yaş farklılığı anlamlı etki göstermediği için yaşlar modelden çıkarılarak, tedavi sonrasında meydana gelen değişim bakımından oluşturulan 4 grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, farklı grupların belirlenmesinde ise Dunn post hoc testi kullanıldı.

İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0.05 alındı,  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve hesaplamalarda SPSS (version 15) programı kullanıldı.

### BULGULAR

FMS tanımlı 120 kadın hasta çalışmaya alındı, ancak çeşitli nedenlerle 102 hasta çalışmayı tamamladı. Bunların 61'i (%59,8) nörotik kişilik özelliğinde 41'i (%40,2) ise dışa dönük kişilik özelliğindeydi. Nörotik grupta olanların 30'u duloksetin, 31'i pregabalin ile tedavi edildi. Dışa dönük kişilikte olanların 20'si

duloksetin, 21'i pregabalin ile tedavi edildi. Yan etkiler nedeniyle ayrılan bireylerin sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Kişilik özellikleri ve aldıkları ilaca göre oluşturulan gruplar demografik ve klinik özellikleriyle karşılaştırıldı (Tablo 1). Tablo incelendiğinde sadece dışa dönük kişilik özelliğinde olan ve duloksetin ile tedavi edilen kişilerin yaş ortalaması diğer gruplardan anlamlı düzeyde düşük çıktı. Diğer gruplar arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı farklılığa rastlanmadı. Söz konusu yaş farklılığının hastaların tedavi edilen özelliklerine etkisi istatistik olarak incelendi ancak çalışmadaki yaş farklılığının önemli bir etkisi olmadığı belirlendi. Bu sonuca göre tedavi edilen özellikler üzerinde yaşın etkisini gidermeye gerek kalmadığına karar verildi. Ayrıca Tablo 1' de yer alan diğer özellikler bakımından oluşturulan 4 grubun benzer olduğu görüldü.

Tedavinin iki farklı kişilik tipinde hastalar üzerindeki etkisi incelendi. Tedavi etkisi değerlendirilirken VAS, VAS-UYKU, Beck Depresyon derecesi, hassas nokta, SF-36 yaşam kalitesi alt boyutları ve FIQ puanları incelendi. Bu özelliklere ait değerlendirme sonuçları Tablo 2 ve Tablo 3'te verildi.

Tedavi sonrası nörotik-duloksetin ve dışa dönük pregabalin gruplarında BDÖ bakımından anlamlı düzelmeye sağladı. Diğer iki grupta tedavi sonrasında BDÖ'de anlamlı düzelmeye olmadı (Tablo 2).

VAS, VAS-UYKU ve hassas nokta bakımından, dört grupta da tedavi sonrasında anlamlı düzeyde iyileşme olduğu görüldü. Hassas noktalarda meydana gelen ortalama düşüş, nörotik-

**Tablo 2.** Bazı klinik özellikler üzerinde tedavi etkisi ve bu etki açısından gruplar arası farklılıklar

Özellikler ve ölçek alt boyutları	Gruplar	Her bir grupta ayrı ayrı tedavi öncesi ve sonrası arasındaki farkların karşılaştırılması (Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi)					Tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasındaki farklar (Tedavi etkinliği) bakımından 6 grubun karşılaştırılması		
		TÖ		TS		P	TÖ-TS Arasındaki Farklara ait tanımlayıcı değerler		P
		Ort.	SD	Ort.	SD		Ort.	SD	
VAS UYKU	Nörotik-duloksetin (n=30)	8,03	1,16	5,33	1,03	<0.001	2,70	0,88	0,938
	Nörotik-pregabalin (n=30)	7,97	1,14	5,39	0,88	<0.001	2,58	0,81	
	Dışa dönük duloksetin (n=20)	8,15	1,14	5,50	0,95	<0.001	2,65	0,88	
	Dışa dönük pregabalin (n=21)	7,81	1,33	5,24	1,09	<0.001	2,57	0,60	
VAS	Nörotik-duloksetin (n=30)	74,50	16,99	51,17	13,69	<0.001	23,33 <sup>a</sup>	11,77	0,001
	Nörotik-pregabalin (n=30)	73,55	20,62	59,19	17,61	<0.001	14,35 <sup>b</sup>	13,15	
	Dışa dönük duloksetin (n=20)	74,75	14,73	58,50	15,40	<0.001	16,25 <sup>b</sup>	8,25	
	Dışa dönük pregabalin (n=21)	80,24	14,70	44,52	18,02	<0.001	35,71 <sup>c</sup>	17,20	
hassasnokta	Nörotik-duloksetin (n=30)	14,90	2,35	10,70	2,04	<0.001	4,20 <sup>a</sup>	2,44	0,027
	Nörotik-pregabalin (n=30)	14,26	2,32	11,61	2,28	<0.001	2,65 <sup>b</sup>	2,68	
	Dışa dönük duloksetin (n=20)	14,35	2,01	11,65	2,58	<0.001	2,70 <sup>b</sup>	2,49	
	Dışa dönük pregabalin (n=21)	15,05	2,50	10,76	3,63	<0.001	4,29 <sup>a</sup>	2,65	
Beck Dep	Nörotik-duloksetin (n=30)	2,57	1,01	2,07	0,98	0,003	0,50 <sup>a</sup>	0,78	0,042
	Nörotik-pregabalin (n=30)	2,68	0,79	2,45	0,81	0,090	0,23 <sup>b</sup>	0,72	
	Dışa dönük duloksetin (n=20)	1,80	0,70	1,80	0,62	0,998	0,00 <sup>b</sup>	0,32	
	Dışa dönük pregabalin (n=21)	2,29	0,90	1,81	0,81	0,009	0,48 <sup>a</sup>	0,75	

**Tablo 3.** SF-36 ve Fibromiyalji etki anketi skorları üzerinde tedavi etkisi ve bu etki açısından gruplar arası farklılıklar.

Özellikler ve ölçek alt boyutları	Gruplar	Her bir grupta ayrı ayrı tedavi öncesi ve sonrası arasındaki farkların karşılaştırılması (Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi)						Tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasındaki farklar (Tedavi etkinliği bakımından 6 grubun karşılaştırılması TÖ-TS Arasındaki Farklara ait tanımlayıcı değerler)			P
		TÖ			TS			Ort.	SD	P	
		Ort	SD	P	Ort	SD	P				
Fiziksel fonksiyon	Nörotik-çuloksetin (n=30)	50,00	20,34	45,33	21,57	0,157	4,67*	18,19	0,002		
	Nörotik-pregabalin (n=30)	40,81	17,52	52,58	20,45	<0,001	-11,77*	16,41			
	Dışa dönük duloksetin (n=20)	55,00	17,24	58,75	15,46	0,201	-3,75*	10,99			
Fiziksel rol	Dışa dönük pregabalin (n=21)	45,71	26,38	54,76	24,67	0,013	-9,05*	16,40	0,146		
	Nörotik-çuloksetin (n=30)	26,67	35,92	39,17	37,53	0,016	-12,50	26,87			
	Nörotik-pregabalin (n=30)	22,58	30,52	50,00	38,73	<0,001	-27,42	31,86			
Emosyonel	Dışa dönük duloksetin (n=20)	16,25	28,42	37,50	31,93	<0,001	-21,25	23,33	0,644		
	Dışa dönük pregabalin (n=21)	10,71	26,89	35,71	38,38	0,002	-25,00	31,62			
	Nörotik-çuloksetin (n=30)	24,44	36,02	35,56	37,07	0,047	-11,11	33,14			
Genel sağlık	Nörotik-pregabalin (n=30)	29,03	33,05	43,01	36,71	0,013	-13,98	29,53	0,634		
	Dışa dönük duloksetin (n=20)	63,33	38,84	68,33	35,00	0,362	-5,00	37,89			
	Dışa dönük pregabalin (n=21)	49,21	42,97	57,14	41,02	0,382	-7,94	40,70			
Enerji	Nörotik-çuloksetin (n=30)	54,17	13,07	53,83	13,43	0,868	0,33	10,90	0,320		
	Nörotik-pregabalin (n=30)	45,48	15,02	47,90	12,70	0,150	-2,42	9,12			
	Dışa dönük duloksetin (n=20)	56,75	9,50	59,25	10,92	0,096	-2,50	6,18			
Sosyal fonksiyon	Dışa dönük pregabalin (n=21)	48,81	8,20	52,86	9,82	0,027	-4,05	11,14	0,050		
	Nörotik-çuloksetin (n=30)	29,00	13,61	35,83	17,86	0,043	-6,83	17,64			
	Nörotik-pregabalin (n=30)	32,90	16,52	38,06	13,89	0,050	-5,16	14,17			
Mental sağlık	Dışa dönük duloksetin (n=20)	42,50	19,43	51,50	16,71	0,015	-9,00	13,53	0,040		
	Dışa dönük pregabalin (n=21)	35,24	19,78	48,81	16,87	0,028	-13,57	27,48			
	Nörotik-çuloksetin (n=30)	55,83	21,96	63,33	17,35	0,045	-7,50*	19,59			
Ağrı	Nörotik-pregabalin (n=30)	47,98	15,84	50,40	16,61	0,395	-2,42**	15,62	0,325		
	Dışa dönük duloksetin (n=20)	46,88	15,11	50,00	14,05	0,204	-3,13**	10,63			
	Dışa dönük pregabalin (n=21)	53,57	17,29	51,79	18,66	0,379	1,79*	9,09			
FIQ	Nörotik-çuloksetin (n=30)	50,80	17,20	52,27	16,14	0,387	-1,47*	14,61	0,049		
	Nörotik-pregabalin (n=30)	51,23	17,96	52,00	12,52	0,733	-7,77*	12,50			
	Dışa dönük duloksetin (n=20)	62,60	15,09	70,20	14,01	0,008	-7,60*	10,21			
Ağrı	Dışa dönük pregabalin (n=21)	59,43	17,17	68,19	15,31	0,026	-8,76*	19,00	0,049		
	Nörotik-çuloksetin (n=30)	39,57	11,12	41,83	12,44	0,194	-2,27	9,34			
	Nörotik-pregabalin (n=30)	43,26	10,83	45,87	12,23	0,250	-2,61	12,41			
FIQ	Dışa dönük duloksetin (n=20)	44,80	7,45	45,85	7,91	0,442	-1,05	5,98	0,049		
	Dışa dönük pregabalin (n=21)	42,05	8,16	47,05	9,86	0,049	-5,00	11,48			
	Nörotik-çuloksetin (n=30)	68,93	16,21	65,43	14,17	0,185	3,50**	13,29			
FIQ	Nörotik-pregabalin (n=30)	66,68	17,15	63,97	16,22	0,073	2,71*	12,04	0,049		
	Dışa dönük duloksetin (n=20)	62,30	15,38	55,80	14,15	0,011	6,50*	9,85			
	Dışa dönük pregabalin (n=21)	68,57	15,11	58,57	16,75	0,026	10,00*	15,93			

duloksetin ve dışa dönük pregabalin gruplarında, diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde daha fazla idi. Tedavi sonrası VAS şiddetinde meydana gelen düşüş, 4 grupta da anlamlı bulunsa da bu düşüşün en fazla dışa dönük-pregabalin grubunda, bunu takiben nörotik-duloksetin grubunda olduğu ve diğer gruplardan daha fazla anlamlı iyileşmeye neden olduğu belirlendi. Ayrıca tedavi sonrasında VAS-UYKU puanında meydana gelen iyileşme 4 grupta da anlamlı bulundu ancak bu iyileşme 4 grupta da benzer çıktı (Tablo 2).

SF-36'nın fiziksel fonksiyonlardaki artışı nörotik-duloksetin ve dışa dönük-pregabalin gruplarında anlamlı idi. Ancak bu iki grup arasında değişim bakımından anlamlı farka rastlanmadı. Diğer iki grupta ise iyileşme görülmedi. Fiziksel rol güçlüğü, genel sağlık, enerji, ağrı, mental sağlık boyutlarında meydana gelen artış 4 grupta da anlamlı bulundu ancak bu artış 4 grupta da benzer çıktı. Emosyonel puanda meydana gelen artış nörotik-duloksetin ve nörotik-pregabalin gruplarında anlamlı düzeyde yüksekti. Ancak puandaki artış miktarı bakımından gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı. Sosyal fonksiyon puanı tüm gruplarda iyileşme göstermedi (Tablo 3).

FIQ puanındaki düşüş dışa dönük-duloksetin ve dışa dönük-pregabalin gruplarında anlamlı bulundu, üstelik bu iki gruptaki düşüş diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde daha fazla idi (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Kronik ağrılı sendrom olan FMS'de; yüksek beklenti düzeyi, mükemmeliyetçilik, iş merkezli yaşam, gevşeyememe, hayattan zevk alamama, öfke ve düşmanlık duyguları ile başa çıkamama gibi bulguların sık görülmesi (11) bize etyolojide 'ağrıya eğilimli kişiliği' düşündürdü.

Malin ve ark.(2012) kişilik özelliklerinin FMS semptomları ve psikolojik komorbiditelerle ilişkisini 27 FMS ve 29 sağlıklı kontrolle karşılaştırmışlardır. Yorgunluk, ağrı, konfüzyon, uyku bozuklukları gibi semptomlar ile, depresyon, stres, anksiyete ve nörotik kişiliğin kontrol grubuna göre FMS'de daha fazla olduğunu, nörotizm ile ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk, konfüzyon, depresyon, stres, anksiyete düzeylerinin korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (11).

Martinez ve ark. (2011) FMS'de fonksiyonel bozukluk, ağrıdan kaçınma, korkuyla ilgili bilişsel-duygusal faktörleri ve 5 büyük kişilik modelini inceledikleri çalışmalarında, 74 FMS'li hastayı NEO PI-R kişilik envanteri ile değerlendirmişler. Ağrının bilişsel ve duygusal nedenlerinin farklı şekillerde kişilik özellikleri ile ilişkisini bulmuşlar. Nörotik, içe dönük, her işin ayrıntısına kadar giden kişilik yapılarında ağrının daha kötü ve daha fazla algılandığı, kişilik özelliklerinin ağrıya karşı duyarlılığı anlamlı arttırmadığı, nörotik kişiliğin ağrıya bağlı oluşan anksiyete nedeni ile ağrının daha şiddetli algılanmasına neden olduğunu saptamışlardır (12).

Eysenck, kişilik özelliklerinin dışa dönük, nörotik ve psikotik olmak üzere üç temel boyutta toplandığını savunmaktadır. Nörotizm; duygusal tutarsızlığın, aşırı tepkiselliğin göstergesi olup kaygılı, depresif, gergin, çekingen, aşırı duygusal, düşük özgüveni olan kişilerdir. Dışa dönük kişilik, sosyalliği ve dürtüsellliği temsil eder, insanlarla iletişimi sever, girişken, yalnız olmaktansa insanlarla olmayı tercih eder. Psikotik kişilik; soğuk, mesafeli, saldırgan, güvensiz, duygusuz, tuhaf, empati kuramayan, suçluluk, diğer insanlara karşı duyarlılık gibi daha çok sıra dışı kişilik özelliklerine sahiptir (13).

Bizde çalışmamızda FMS'de nörotik kişiliği daha fazla bulduk. Nörotik kişiliğin daha fazla görülmesinin nedeni; bu kişiliğin sorunlarına gerçekçi ve sağlıklı çözümler üretememeleri ve sorunlarının üstesinden gelmenin bir yolu olarak ağrıyı kullanmaları olabilir. Ayrıca ağrıya duyarlılıkları fazla veya kendilerini, düşünce ve duygularını göstermede abartılı olmaları da bir neden olabilir.

Çalışmamızda FMS'de dışa dönük kişilik özelliklerini daha az görmemizin nedeni; bu kişilerin düşünce ve duygularını kolayca paylaşmaları, böylece gerginlikten kurtulmaları ve dikkatlerini kendilerinden çok dış dünyaya odaklamalarına bağlanabilir.

FMS'de psikotik grubun olmasını ise bu kişilerin ağrı gibi semptomları düşünce bozuklukları nedeniyle değerlendirilememesi ve ifade edememelerine bağladık.

Günümüzde FMS tedavisinde kullanımına FDA tarafından onay verilmiş olan ilaçlar; duloksetin, milnasipran ve pregabalin'dir.

Duloksetin, FMS tedavisinde FIQ, Kısa Ağrı Anketi (BPI), Hasta Global İyi Hissedilme Skoru (PGIC) ile değerlendirilmiş ve ağrı üzerinde anlamlı düzelmeye sağlamış, tedavinin başladığı ilk haftalarda semptomlarda iyileşme göstermiş ve tedavi süresince de iyileşme devam etmiştir (14).

Yapılan bir çalışmada, FMS'li 18 yaş üstü 530 hasta rastgele iki gruba ayrılmış, 263 hastaya 60mg, 90mg, 120mg duloksetin, 267 kişiye plasebo verilmiş. 12. haftada duloksetin alan grupta PGIC'de daha fazla iyileşme saptanmış, hastalar daha iyi ve çok daha iyi hissettiklerini ifade etmişler. Ağrı, anksiyete, yorgunluk, özellikle fiziksel rol güçlüğü, fiziksel fonksiyon olmak üzere SF-36 yaşam kalite ölçeğinin tüm parametrelerinde düzelmeye bulunmuştur. Hastaların uyku bozukluğu, ağrıdan daha az yakındıkları gözlenmiştir. Tedavi sırasında en sık görülen yan etkiler ise bulantı, baş ağrısı, konstipasyon, ağız kuruluğu, ishal, sersemlik ve terlemede artmadır (15).

Arnold ve ark. depresyonu olan ve olmayan 207 FMS'li hastayı rastgele iki gruba ayırmışlar, 104 hastaya 60 mg/gün duloksetin, 103 hastaya plasebo uygulamışlardır. 12. haftada duloksetinin FIQ total skorunda plaseboya göre düzelmeye sağladığı, FIQ ağrı skorunda belirgin iyileşmenin olmadığını bulmuşlardır. Hassas nokta sayısı, BPI, FIQ yorgunluk skorunda azalmanın olduğunu, hassas nokta ağrı eşik değerinin yükseldiğini, yaşam kalitesinin arttığını saptamışlardır (16).

Chappell ve ark. 60mg ve 120mg/gün duloksetin tedavisi alan 162 hasta ile 168 plasebo alan FMS'li hastayı karşılaştırmışlardır. 6 ay sonra ilaç grubu ve plasebo grubu karşılaştırıldığında, tedavi başında ve sonunda değerlendirilen BPI, PGIC, SF-36, FIQ ve BDÖ skorlarında plaseboya göre iyileşme saptamıştır. İki doz arasında ise fark bulunmadığı bildirilmiştir (17).

Pregabalinin etkinliğini araştırmak için yapılan çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 748 FMS'li hasta rastgele olarak, 300mg, 450mg, 600mg/gün pregabalin ve plasebo olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. 13. haftada kullanılan bütün doz gruplarında ortalama ağrı skorları, PGIC plasebo grubuna göre anlamlı iyileşme göstermiştir. FIQ total skorunda ise düzelmeye görülmüş ancak plasebo grubuna göre istatistiksel fark saptanmamıştır. Pregabalin bütün doz gruplarında uyku bozukluğu, hastanın iyilik halinde belirgin düzelmeye sağlamıştır. En sık görülen yan etkiler ise sersemlik, baş dönmesi olarak bildirilmiştir (18).

Ohta ve ark. 498 FMS'li hastaya, 300mg, 450mg/gün pregabalin ve plasebo vermişler ve 15. haftada pregabalin verilenlerde ağrı, PGIC, FIQ, uyku kalitesinde plasebo grubuna göre anlamlı iyileşme saptamışlardır. SF-36 ölçeğinin; fiziksel fonksiyon, vitalite parametrelerinde plasebo grubuna göre anlamlı iyileşme, mental sağlık, ağrı, genel sağlık, fiziksel rol güçlüğü, sosyal fonksiyonlarda düzelmeye olduğu, ancak istatistiksel fark olmadığını saptamışlar. Emosyonel rol güçlüğü parametresinde ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmamışlardır (19).

Arnold ve ark. pregabalinin etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak için 750 FMS hastasını rastgele olarak, 300mg, 450mg, 600mg/gün pregabalin ve plasebo gruplarına ayırmıştır. 14. haftada plasebo ve pregabalin grubu karşılaştırıldığında, ağrı ve PCIG skorunda tüm pregabalin gruplarında plaseboya göre anlamlı düzelmeye olduğu, FIQ ve SF-36'nın vitalite parametresinde ise 450mg ve 600mg/gün pregabalin tedavisi

alanlarda placebo grubuna göre anlamlı iyileşme olduğunu, SF-36'nın diğer parametrelerinde ise tüm dozlarda düzelme olmadığını bildirmiştir (20).

Biz hastaları kişilik özelliklerine göre gruplandırdıktan sonra tedaviye başladık, ancak diğer çalışmalarda FMS'li hastalar kişiliklere göre gruplandırılmadan tedaviye başlandığı için sonuçlarımızı diğer çalışmalarla doğru bir biçimde karşılaştıramadık.

Her iki ilacın ağrı tedavisinde tüm kişiliklerde etkili olmasına karşılık, nörotik grupta duloksetinin ağrıyı daha fazla geçirmesinin nedeni; bu kişiliklerde depresyon ağırlıklı olduğu için duloksetin analjezik etkisi yanında nörotiklerde depresyonda düzelterek algılanan ağrının daha fazla azalmasına neden olmuş olabilir. Çünkü uzun süreli stres yaşanması nörotiklerde strese karşı tolerans eşiğini düşürmekte algıladıkları ağrıyı da daha şiddetli yaşamalarına neden olmaktadır. Böylece duloksetin hem depresif duygu durumunu düzelterek hem de stres tolerans eşiğini yükselterek algılanan ağrının daha fazla azalmasına neden olmuş olabilir. Dışa dönüklerde ise pregabalinin ağrıyı daha fazla geçirmesini analjezik etkisi dışında anksiyolitik etkisine bağlayabiliriz. Çünkü dışa dönükler strese baş etmek için dışa dönük davranışlar gösterirken strese karşı duyarlılıkları devam eder. Biyolojimiz içinde ağrı bir streştir, stres de anksiyeteye neden olur, pregabalinde anksiyolitik etkisi ile ağrıyı dışa dönüklerde daha fazla geçirmiş olabilir. Çalışmalarda da her iki ilaç ağrı üzerine etkili bulunmuştur, ancak biz kişilik gruplarına göre hastaları ayırdığımız için ilaçların hangisinin hangi kişilikte daha etli olduğunu bulduk.

Nörotiklerde duloksetinin, dışa dönüklerde ise pregabalinin diğer gruplara göre hassas noktalara daha fazla etkili olması ağrıya benzer mekanizmalarla açıklayabiliriz. Sonuçlarımız literatürle uyumluydu.

Duloksetin nörotik grupta depresyonu düzeltti. Bunun etkiyi, bu hastaların uzun süre strese maruz kalmaları ve strese baş edememeleri sonucunda santral sinir sisteminde kortikotropin releasing hormonun aşırı salgılanmasına ve başta norepinefrin, serotonin gibi nörotransmitterlerin azalması sonucu ortaya çıkan depresyonu duloksetinin düzeltmesine bağlandı. Nörotik grupta depresyon üzerine pregabalinin etki etmemesini ise pregabalinin antidepresan etkisinin olmamasına bağladık.

Dışa dönüklerde antidepresan etkisi olmayan pregabalinin depresyonu düzeltmesine karşılık, antidepresan etkisi olan duloksetinin etkili olmamasını; dışa dönük grubun gerçek bir depresyondan çok yaşadıkları ağrıyı depresyona benzer semptomlarla ifade etmelerine bağladık. Bu nedenle dışa dönüklerdeki ağrının pregabaline düzelmesi ağrının neden olduğu depresyon semptomlarının düzelmesini sağladığını düşünmekteyiz. Çalışmalarda tedavi kişilik gruplarına ayrılmadan yapıldığı için hastaların depresyondaki iyileşmeleri global olmuş olabilir. Bizim hasta sayımızın az olması da sonucu etkilemiş olabilir.

Uyku bozukluğunda ki iyileşmeyi tüm çalışmalarda olduğu gibi bizde bütün gruplarda bulduk. Bunu da uyku bozukluğunun kişilik özelliklerinden bağımsız ağrı gibi semptomlara bağlı olarak sekonder oluştuğunu ve bu semptomların iyileşmesiyle de uykunun düzelmiş olabileceğini düşündük.

Dışa dönük kişilerde tedavi etkinliğinin ilaçlardan bağımsız daha iyi olmasını, bu kişilerin hastalığı hastalık gibi yaşadıkları ve bu nedenle de hastalıktan bir an önce kurtulmak istemelerine bağladık. Nörotik kişiliği olanlarda ise her iki ilaçta etkili olmadı. Nörotikler sorunlarının üstesinden gelebilmek için gerçekçi ve sağlıklı çözümler üretmezler. Olayları gerçekçi yönleriyle değerlendirmekten çok duygusal yönleri ve ilişkili bağlantılarıyla değerlendirirler. Sorunlarının üstesinden gelemedikleri için de strese baş etme yolu bulamazlar. Stresle baş edemedikleri için de tedaviye cevap vermeleri daha zor olabilir. Duloksetinle yapılan çalışmalarda FIQ total skorunda iyileşme saptanmasına karşılık,

çalışmamızda sadece dışa dönüklerde her iki ilacında etkili olmasını sonuçların total skoruna bağlanabilir. Ayrıca hasta sayımızın az olmasına veya dozun yetersiz olmasına da bağlanabilir. Mease ve ark.'nın pregabalinin FIQ skorlarında iyileşme saptanamamaları bizim sonuçlarımızı desteklemektedir (18). Ancak Ohta ve ark. FIQ skorlarında iyileşme saptamışlardır (19). Bu nedenle pregabaline daha fazla çalışmalar yapılmalıdır.

FMS'de uzun süredir devam eden yaygın ağrı, uyku bozukluğu gibi semptomlar fiziksel ve psikolojik bozukluğa yol açabilmekte ve hastanın yaşam kalitesini etkileyebilmektedir (21).

Çalışmamızda SF-36'nın fiziksel rol gücü, genel sağlık, mental sağlık, ağrı, enerji boyutlarında kişiliklerden bağımsız iyileşme sağlanması yapılan çalışmalarla benzerdi. Ancak diğer boyutlarda farklı sonuçlar elde ettik. Fiziksel fonksiyonda duloksetin alan nörotiklerde ve pregabaline alan dışa dönüklerde iyileşmenin olmasını her iki kişilikte de ilaçların semptomları iyileştirmesi sonucu düzelmesine bağladık. Diğer iki grupta düzelme olmamasını ise semptomlarda iyileşme olmamasına bağladık. Nörotiklerde ilaçlardan bağımsız emosyonel rol gücünde düzelme olmasını; nörotiklerdeki ağrı ve içsel çatışmanın neden olduğu duygu durumlarının düzelmesine bağladık. Dışa dönüklerde iyileşme olmamasını ise yapılarının özellikleri nedeni ile duygularını yeteri kadar dışa vurdukları ve daha fazla yapamadıklarına bağladık. Çalışmamızda sosyal fonksiyonlarda bütün gruplarda iyileşme olmadı. Bu durumu dışa dönük kişilerde FMS'nin daha fazla yaşam kalitesini bozmasına, bu kişilerin sosyal alışkanlıkları nedeniyle hastalıktan daha fazla etkilenmesine ve hastalığın sosyal uyumunu bozmasına bağladık. Nörotiklerin sosyal fonksiyonlardaki düzelmeyi ise bunların kaygılı, depresif, gergin, çekingen, aşırı duygusal ve düşük özgüven özellikleri ile açıklayabiliriz. SF-36'nın alt boyutlarında pregabaline yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Duloksetinle ise düzelme saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise fiziksel rol gücü ve emosyonel rol gücünde farklı sonuçlar elde etmemizin nedeni diğer çalışmaların kişiliğe göre gruplanmaması ve sonuçların total skora yansımaya bağlanabilir. Yine hasta sayımızın az olmasına veya tedavi süresinin kısa olmasına da bağlanabilir. Sosyal fonksiyonda ise farklı sonuçların olmasını bu özelliğin daha çok kişilik yapısı olduğundan ilaçların kişilik özelliklerini değiştirememesine bağladık.

Çalışmamızda Duloksetinin en sık görülen yan etkileri bulantı, baş dönmesi, sersemlik hissi, pregabalinin ise baş dönmesi ve sersemlikti. Her iki ilacın yan etkileri literatürle uyumluydu, hastaların ilaçlara toleransı iyiydi.

Sonuç olarak; tedavisi zor bir hastalık olan FMS'de polikliniklerde Eysenck Kişilik Anketi gibi fazla zaman almayan anketlerin doldurulup, öncelikle hastanın kişiliği belirlenmelidir. Çünkü FMS tedavisinde kişilik özellikleri önemlidir. Tedaviye dışa dönük kişiliği olanlar daha iyi cevap vermektedirler. Dışa dönük kişiliklerde öncelikle pregabaline, nörotik kişiliklerde ise duloksetin tedavisi başlanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Akiko Okufuci, Bradford D. Hare management of fibromyalgia syndrome: review of evidence. *Pain Ther.* 2013; 2(2) :87-104.
- 2- Lera S, Gelman SM, Lopez MJ, Abenoza M, Zorrilla SG, Castro-Formieles J, et all. Multidisciplinary treatment of fibromyalgia: does cognitive behaviour therapy increase the response to treatment? *J Psychosom res.* 2009; 67(5) :433-41.
- 3- Di Tella M, Castelli L. Alexithymia and fibromyalgia: clinical evidence. *Front Psychol.* 2013; 4 :909.
- 4- Unbol İyiyapıcı A, Bozbaş Taşçı G, Unbol M, Gurer G. An evaluation of mean platelet volume and serum lipid profile in patients with fibromyalgia syndrome. *Archives of Rheumatology.* 2013; 28(4) :251-55.

- 5- Goldenberg L. Using multidisciplinary care to treat fibromyalgia. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70(5) :e13.
- 6- Korkan Akin E, Uyar M. Evidence-based approach to pain control: reflexology. *ACU Health Sci Journal*. 2014 (1) :9-14.
- 7- Tutuncu R, Gunay H. Chronic pain, psychological factors and depression. *Dicle Medical Journal*. 2011; 38 (2): 257-62.
- 8- Guler N, Kaptanoglu E, Sahin O, Hizmetli S, Elden H. The effectiveness of gabapentine in female patients with fibromyalgia. *Cumhuriyet Med J*. 2010; 32 :40-7.
- 9- Romeyke K, Scheuer HC, Stummer H. Fibromyalgia with severe forms of progression in a multidisciplinary therapy setting with emphasis on hyperthermia therapy – a prospective controlled study. *Clin Interv Aging*. 2014; 10 :69-79.
- 10- Malemud CJ. Focus on pain mechanisms and pharmacotherapy in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27(56) :86-91.
- 11- Malin K, Littlejohn GO. Neuroticism in young women with fibromyalgia links to key clinical features. *Pain research and treatment*. 2012; doi:10.1155/2012/730741.
- 12- Martinez MP, Sanchez AI, Miro E, Medina A, Lami MJ. The relationship between the Fear-Avoidance model of pain and personality traits in fibromyalgia patients. *J. Clin Psychol Med*. 2011; 18 :380-91.
- 13- Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med*. 2009; 122(12) :3-13.
- 14- Wright A, Luedtke KE, Vandenberg C. Duloxetine in the treatment of chronic pain due to fibromyalgia and diabetic neuropathy. *J Pain Res*. 2010; 4 :1-10.
- 15- Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wollreich MM. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of Rheumatology* 2010; 37(12) :2578-86.
- 16- Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheumatism* 2004; 50(9) :2974-84.
- 17- 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. *Int J Gen Med*. 2008; 1 :91-102.
- 18- Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP, Martin SA, Sharma U. 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.
- 19- Ohta H, Oka H, Usui C, Ohkura M, Suzuki M, Nishioka K. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2012; 14(5) :217.
- 20- Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP, Sharma U, Martin SA, Barrett JA, Haig G. 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.
- 21- Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med*. 2009; 122(12) :3-13.