

Fibromiyaljili kadın olgularda gabapentinin etkinliği

The effectiveness of gabapentine in female patients with fibromyalgia

Nalan Güler, Ece Kaptanoğlu, Özlem Şahin, Sami Hizmetli, Hasan Elden

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı (Dr. Nalan Güler, Doç. Dr. Ece Kaptanoğlu, Yrd. Doç. Dr. Özlem Şahin, Prof. Dr. Sami Hizmetli, Prof. Dr. Hasan Elden) Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Türkiye 58140-Sivas.

Özet

Amaç. Biz bu çalışmada fibromiyaljili kadın olguların 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. **Bulgular.** Onikinci haftadaki değerlere bakıldığında her üç 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 düzelmeye diğer iki gruptan daha üstün bulundu ($p<0,05$). PUKİ değerlerindeki düzelmeye amitriptilin grubunda plasebodan daha üstündü ($p<0,05$). Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. **Sonuçlar.** 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 amitriptilin yerini sorgulamakta ve gabapentinin yeni tedavi seçeneklerine olan ihtiyacı azaltmadığımızı düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Gabapentin, amitriptilin, fibromiyalji sendromu

Abstract

Aim. We aimed to search the effectiveness of gabapentin in the treatment of female fibromyalgia patients. **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. **Conclusions.** 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 standart treatment of FMS, however this effect was not different from that of placebo. Our study revealed that the effect of amytriptyline in fibromyalgia is questionable and gabapentin seems far away from meeting the needs for giving up searching new treatment modalities in FMS.

Keywords: Gabapentin, amytriptyline, fibromyalgia syndrome

Geliş Tarihi/Received: 05 Kasım 2009; **Kabul Tarihi/Accepted:** 06 Aralık 2009

İletişim adresi:

Dr. Ece Kaptanoğlu, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, TR-58140 Sivas. Eposta: ekaptan2006@gmail.com

Giriş

Fibromyalji sendromundaki (FMS) temel patofizyolojik anormallikler bilinmediğinden tedavi de hipotetik mekanizmalara dayanmaktadır [1,2]. Trisiklik antidepressanlar halen FMS’de en yaygın olarak kullanılan ilaçlardır ancak bunlar hastaların %60-70’inde etkisiz bulunmuş veya tolere edilememişlerdir [3, 4].

Son yıllarda FMS’nin etyopatogenezindeki santral mekanizmalardan yola çıkarak antiepileptikler gibi bazı santral etkili ilaçların tedavide denenebileceği düşünülmüştür. En önemlileri pregabalin ve gabapentin olan bu ilaçlardan pregabalin oldukça iyi araştırılmış ve Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından FMS tedavisi için uygun görülen ilk ajan olmuştur [5]. Gabapentin biraz daha ihmal edilmiş bir ilaçtır ve bu ajanın FMS’de kullanımı ile ilgili olarak literatürde sadece bir tane randomize plasebo kontrollü çalışma vardır [6].

Gabapentinin daha önce diyabetik nöropati, postherpetik nevralsi, migren profilaksisi ve diğer nöropatik ağrı bozukluklarında yapılan randomize, kontrollü klinik araştırmalarda güçlü etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Gabapentinin antinosiseptif özellikleri arasında allodini ve hiperaljeziyi de azalttığı ve ek olarak uyku üzerinde faydalı etkilere ve anksiyolitik etkiye sahip olduğunu gösterilmiştir [6-8].

Biz bu çalışmada fibromiyaljili kadın hastaların tedavisinde gabapentinin etkinliğini araştırdık.

Yöntem

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 [9].

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 olduğu 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 uyku durumu Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ) ile değerlendirilip hassas nokta sayısı belirlendi. Değerlendirmeler tek bir hekim tarafından tedaviden önce ve tedaviden sonra onikinci haftada yapıldı.

Tüm hastalarda hassas nokta sayısı belirlendi. Ağrı, sabah tutukluğu ve yorgunluk için vizüel analog skala (VAS) kullanıldı. Tüm hastalara Fibromyalji Etki Sorgulama Formu (FIQ) [9-11], Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) [12], Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) [13, 14] skalaları uygulandı. Çalışmadaki verilerin değerlendirilmesinde, Kruskal Wallis, Mann Whitney-U, çok gözlü düzenlerde ki-kare, Wilcoxon ve Mc Nemar testleri kullanılmıştır

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

Bulgular

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

Olguların yaş ortalamaları amitriptilin, gabapentin ve plasebo gruplarında sırasıyla 41,2±11,5, 42,4±8,3 ve 38,1±7,1 yıl idi ve gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur (KW: 4,5, p>0,05).

Gruplara ait tedavi öncesi VAS ağrı ve tedavi sonrası 12. hafta VAS ağrı değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık istatistiksel olarak anlamsız 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 bulunmamıştır (p>0,05). Tedavi öncesi sabah yorgunluğu ve 12. haftadaki sabah yorgunluğu değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05) (Tablo 1). 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 2). Gruplara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. haftadaki FIQ karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05) (Tablo 2). Gruplara ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. haftadaki Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05) (Tablo 2). 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

Tablo1. Gruplara ait ağrı, yorgunluk ve sabah tutukluğu VAS değerlerinin karşılaştırılması.

	Amitriptilin (Ort±SS)	Gabapentin (Ort±SS)	Plasebo (Ort±SS)	Sonuç
Ağrı VAS	TÖ 8,1±1,5 TS 7,7±1,8	8,1±2,1 6,8±2,2	8,2±1,8 7,5±1,7	p=0,879 p=0,389
Yorgunluk VAS	TÖ 8,7±1,1 TS 8,0±1,7	8,3±1,8 6,6±2,0	9,1±0,7 8,2±1,5	p=0,464 p<0,05
Sabah tutukluğu VAS	TÖ 8,6±1,3 TS 7,9±1,7	8,4±1,8 7,2±1,8	8,8±1,2 7,6±1,8	p=0,899 p=0,505

VAS: Vizuel analog skala, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası 12. hafta

Tablo 2. Gruplara ait hassas nokta sayısı, FIQ, BDÖ ve PUKİ ortalamalarının karşılaştırılması.

	Amitriptilin (Ort±SS)	Gabapentin (Ort±SS)	Plasebo (Ort±SS)	Sonuç
Hassas nokta sayısı	TÖ 13.8±1,8 TS 12.1±2,6	14.0±2,0 12.7±2,3	13,9±2,6 11.8±1,6	p=0,955 p=0,414
FIQ	TÖ 75.5±9,8 TS 67.3±13,0	72.3±12,8 61.3±14,7	72,0±17,5 67.6±12,6	p=0,745 p=0,193
BDÖ	TÖ 17.5±7,1 TS 15.1±6,1	18.5±9,7 17.5±8,5	20,7±13,9 18.7±8,7	p=0,902 p=0,481
PUKİ	TÖ 8.3±2,8 TS 7.4±2,5	9.8±3,4 8.7±3,1	10,0±2,6 9.5±2,9	p=0,100 p<0,05

FIQ:Fibromiyalji etki sorgulama formu, BDÖ: Beck depresyon ölçeği, PUKİ:Pittsburg uyku kalite indeksi, TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası 12. Hafta

Tablo 3. Amitriptilinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. hafta değerlerinin karşılaştırılması.

	TÖ (Ort±SS)	TS (Ort±SS)	Sonuç
Ağrı VAS	8,1±1,5	7,7±1,9	p=0,104
Yorgunluk VAS	8,7±1,1	8,00±1,7	p=0,011
Sabah Tutukluğu VAS	8,6±1,3	7,95±1,7	p=0,011
Hassas Nokta Sayısı	13,7±1,7	12,18±2,6	p=0,004
FIQ	75,5±0,8	67,77±13,0	p=0,002
BDÖ	17,5±7,1	15,18±6,1	p=0,001
PUKİ	8,3±2,8	7,45±2,5	p=0,002

FIQ:Fibromiyalji etki sorgulama formu, BDÖ: Beck depresyon ölçeği, PUKİ:Pittsburg uyku kalite indeksi,TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası 12. Hafta

Tablo 4. Gabapentinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. hafta değerlerinin karşılaştırılması.

	TÖ (Ort±SS)	TS (Ort±SS)	Sonuç
Ağrı VAS	8,1±2,1	6,8±2,2	p<0,05
Yorgunluk VAS	8,3±1,8	6,6±2,0	p<0,05
Sabah tutukluğu VAS	8,4±1,8	7,2±1,8	p<0,05
Hassas nokta sayısı	13,9±2,0	12,7±2,3	p<0,05
FIQ	72,3±12,8	66,3±14,7	p<0,05
BDÖ	18,5±9,7	17,5±8,5	p>0,05
PUKİ	9,8±3,4	8,7±3,1	p<0,05

FIQ:Fibromiyalji etki sorgulama formu, BDÖ: Beck depresyon ölçeği, PUKİ:Pittsburg uyku kalite indeksi,TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası 12. Hafta

bulunmuştur (p>0,05) (Tablo 2). 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 3).

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 4).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 5).

Tablo 5. Plasebonun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 12. hafta değerlerinin karşılaştırılması.

	TÖ (Ort±SS)	TS (Ort±SS)	Sonuç
Ağrı VAS	8,2±1,8	7,5±1,8	$p<0,05$
Yorgunluk VAS	9,1±0,7	8,2±1,5	$p<0,05$
Sabah tutukluğu VAS	8,8±1,2	7,6±1,8	$p<0,05$
Hassas nokta sayısı	13,8±2,6	11,8±1,6	$p<0,05$
FIQ	72,0±1,5	67,6±12,6	$p<0,05$
BDÖ	22,7±1,9	18,7±8,7	$p>0,05$
PUKİ	10,0±2,6	9,5±2,9	$p<0,05$

FIQ:Fibromiyalji etki sorgulama formu, BDÖ: Beck depresyon ölçeği, PUKİ:Pittsburg uyku kalite indeksi,TÖ: Tedavi öncesi, TS: Tedavi sonrası 12. Hafta

Tartışma

Çalışmamızda 12 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: 7.4) 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 [9]. Benzer şekilde BDÖ ve PUKİ ve hassas nokta sayısı değerleri de tedavi sonrası hala patolojik sınırlardadır [12, 13]. 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 [15]. Çalışmamızda da amitriptilin uyku kalitesi üzerine etkisi ön plandadır.

Amitriptilin fibromiyalji tedavisinde altın standart olduğu düşünülse de antidepresanlar özellikle erken dönemde etkilidir. Klinik deneyimler antidepresanların etkinliğinin zamanla azaldığı göstermiştir [16, 17]. Carette ve ark. [18] siklobenzaprin, amitriptilin ve plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında birinci ay sonunda her iki ilacın da plasebodan üstün olduklarını ancak altıncı ayda plasebodan farklı etkilerinin kalmadığını bulmuşlardır. Dört-altı hafta gibi kısa süreli takip yapılan çalışmalarda amitriptilin pek çok FMS semptomu üzerinde etkili olduğu ve başarısının plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir [19, 20]. Çalışmamız genel olarak litaretürle 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 alınırsa, antidepresan tedavisinin de çok yüz güldürücü olmadığını kabul etmek gerekir.

Gabapentin (1-[aminometil] sikloheksanasetik asit) bir antikonvülzan ilaçtır ve analjezik özelliklerine artan ilgiye karşın etki mekanizması bilinmemektedir [21]. Ancak gabapentinin beyin ekstrasellüler GABA seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Gabapentin neokortikal ve trigeminal nükleusta K⁺ uyarıcı eksitator aminoasit nörotransmitter salınımını inhibe ettiği ve dorsal kök gangliyon nöronlarında voltaj-kapılı kalsiyum akımını inhibe ettiği de gösterilmiştir [21, 22].

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 iritabil 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 ark.’nın [6] çalışmasıdır. Yüzelli FMS’li kadın hastanın alındığı çalışmada gabapentin plasebo ile karşılaştırılmıştır ve tedavi 12 hafta sürmüştür. Kullanılan gabapentin dozu aynıdır. Burada çalışma üç 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 plasebodan 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 ark. [23] gabapentin kullanılan hastalarda yüksek oranda komorbidite ve bu fazla ilaç kullanımı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda eşlik eden ciddi sağlık problemi ve ilaç kullanımı olan hastalar zaten çalışma dışında bırakıldıkları için böyle bir gözlemimiz olmadı. Ayrıca ilaç bırakılmayı gerektirecek ciddi bir yan etki ile de karşılaşılma. Gabapentinin kolay tolere edildiğini Arnold ve ark. [6] da belirtmişlerdir.

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 artırılması bu tedavilerin uzun dönem etkinliği hakkında fikir verecektir. Yine ileride yapılacak benzer çalışmalarda pozitif kontrol grubu olarak tek başına amitriptilin yerine etki mekanizmaları farklı iki gruptan seçilmiş kombine antidepresan tedavisinin ya da pregabalin [5, 24] tedavisinin tercih edilmesi daha iyi sonuçlar verebilir.

Sonuç olarak çalışmamız gabapentinin FMS tedavisinde 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 tedavi ajanlarının araştırılması gereklidir.

Kaynaklar

1. Çapacı K, Hepgüler S . Fibromyalji sendromu : etiopatogenez. Ege Fiz Tıp Reh Der.1998; 4 : 219-25.
2. İnanıcı F. Fibromiyalji ve Miyofasial Ağrı Sendromları. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 11-8.

3. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu. Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1999; 5 : 73-82.
4. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? Semin Arthritis Rheum 2008; 37: 353-65.
5. Perrot S, Dickenson AH, Bennett RM. Fibromyalgia: harmonizing science with clinical practice considerations. Pain Pract 2008; 8: 177-89.
6. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, Welge JA, Bishop F, Stanford KE, Hess EV, Hudson JI. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arthritis Rheum 2007; 56: 1336-44.
7. Pande AC, Davidson JR, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, Greist JH, Sutherland SM. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol 1999; 19: 341-8.
8. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP, Dooley DJ, Boden P, Singh L. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. Epilepsy Res 1998; 29: 233-49.
9. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1990; 33: 160-72.
10. 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.
11. 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.
12. 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 2008; 25: E104-10.
13. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989; 28: 193-213.
14. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. Türk Psikiyatri Dergisi 1996; 7: 107-15.
15. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. Psychosomatics 2000; 41: 104-13.
16. Kempenaers C, Simenon G, Vander Elst M, Fransolet L, Mingard P, de Maertelaer V, Appelboom T, Mendlewicz J. Effect of an antidiuretic immune serum on pain and sleep in primary fibromyalgia. Neuropsychobiology 1994; 30: 66-72.
17. Thomas E, Blotman F. Are antidepressants effective in fibromyalgia? Joint Bone Spine 2002; 69: 531-3.
18. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, Edworthy SM, Baron M, Koehler BE, Fam AG. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine and placebo in the treatment of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1994; 37: 32-40.
19. Johnson SP. Fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. J Fam Pract 1997; 44: 128-30.
20. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. Arthritis Rheum 1996; 39: 1852-9.
21. Woolf CJ. Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. Ann Intern Med 2004; 140: 441-51.
22. Urban MO, Ren K, Park KT, Campbell B, Anker N, Stearns B, Aiyar J, Belley M, Cohen C, Bristow L. 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.
23. 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; 9: 363-74.
24. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U; Pregabalin 1008-105 Study Group Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264-73.