T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK AĞRI HASTALARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erbil Mert AKDEMİR

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2021

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK AĞRI HASTALARINDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Erbil Mert AKDEMİR

Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gülcan GÜLEÇ

ESKİŞEHİR
2021

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Erbil Mert AKDEMİR'e ait ''Kronik Ağrı Hastalarında Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: ..../…../……

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Gülcan GÜLEÇ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Ali Ercan ALTINÖZ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Behçet COŞAR Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun…../…../…...tarih ve ……. sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Gülcan GÜLEÇ'e, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Gökay AKSARAY'a, Sayın Prof. Dr. Çınar YENİLMEZ'e, Sayın Doç. Dr. Ferdi KÖŞGER'e, Sayın Doç Dr. Fatih KAYHAN'a ve Sayın Dr. Öğr. Üy. İ. Gökçen YILMAZ KARAMAN'a, terapist kimliği kazanma sürecimde sonsuz emekleri olan değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Ali Ercan ALTINÖZ'e, Sayın Prof. Dr. Cem KAPTANOĞLU'na ve Sayın Doç. Dr. Altan EŞSİZOĞLU'na, katılımcıların nöropsikolojik testlerinin uygulanması, sonuçların değerlendirilmesi ve tüm süreçteki kıymetli destek ve emekleri için Sayın Psikolog Nuriye ÜLKGÜN'e, çalışmanın dizaynında görüşleri ile destek olan Algoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Sacit GÜLEÇ'e, veri toplama sürecinde bana çok yardımcı olan Sayın Uz. Dr. Fırat AKBAŞ'a, sekreterlerimiz Arzu ÖZCAN'a ve Ahu Dudu GÖZET'e, değerli arkadaşlarım Araş. Gör. Dr. Cansu KAYA'ya ve Uz. Dr. Işılay BALCI'ya, uzaklarda yaşıyor olsa da desteğini yanımda hissettiğim sevgili kardeşim Arda AKDEMİR'e, hayatım boyunca her zaman yanımda olan çok değerli aileme sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Akdemir, E.M. Kronik Ağrı Hastalarında Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2021. Klinik pratikte kronik ağrıya eşlik eden bilişsel yakınmalara sık olarak rastlanmaktadır. Güncel çalışmalar farklı ağrı tiplerinde farklı bilişsel bozulmaların olduğunu düşündürmektedir. Ancak nöropsikolojik test (NPT) performansı üzerine karıştırıcı etkisi olabilecek faktörlerin dışlandığı ve farklı ağrı gruplarının kontrol grubuyla birlikte değerlendirildiği çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmanın amacı, karıştırıcı faktörler dışlanarak çalışmaya dahil edilen farklı kronik ağrı gruplarında, bilişsel işlevlerin nesnel olarak NPT performansı ile değerlendirilmesi ve kontrol grubuyla karşılaştırılmasıdır. Bu amaçla 01.10.2019-01.02.2021 tarihleri arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Algoloji (Ağrı) Bilim Dalı polikliniğine başvuran, kronik ağrı tanısı olan, araştırmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 31 fibromiyalji (FMS) tanılı, 30 nöropatik ağrı (NA) tanılı ve 30 lokalize ağrı (LA) tanılı olmak üzere toplam 91 hasta ve hasta grubuyla yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş 70 kontrolün klinik açıdan ve bilişsel işlevler açısından değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışma grubuna Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği uygulanmıştır. Bilişsel işlevler; Stroop, İz Sürme Testi A ve B, Wisconsin Kart Eşleme Testi ve Sözel Akıcılık Testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla; seçici dikkat, işlem hızı ve yürütücü işlevleri değerlendiren NPT performansında bozulmalar saptanmıştır. Ağrı şiddeti ve toplam ağrı süresi ile bilişsel işlevler arasında ilişki saptanmamıştır. Test performansında en fazla FMS grubunda bozulma saptanmıştır ve NA grubunda bozulduğu saptanan tüm alt testler FMS grubunda da bozulmuş olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız farklı kronik ağrı tiplerinde farklı düzeylerde bilişsel bozulma varlığına işaret etmektedir. Gelecek çalışmalarda özellikle FMS ve NA grubuna odaklanmak ve NPT performansı ile birlikte fonksiyonel görüntüleme ve ağrı ile ilişkili inançlar gibi ek faktörleri değerlendirmek, kronik ağrı ve bilişsel bozulma arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Kronik ağrı, fibromiyalji, nöropatik ağrı, bilişsel işlev.

ABSTRACT

Akdemir, E.M. Assessment of Cognitive Functions in Patients with Chronic Pain. Eskisehir Osmangazi University Department of Psychiatry Dissertation Thesis, Eskisehir 2021. Cognitive complaints accompanying chronic pain are frequently encountered in clinical practice. Current studies suggest that there are different cognitive impairments in different types of pain. However, there are insufficient studies that exclude factors that may have a confounding effect on neuropsychological test (NPT) performance and evaluate different pain groups together with the control group. The aim of this study is to evaluate cognitive functions objectively with NPT performance in different chronic pain groups included in the study by reviewing them in terms of confounding factors and to compare them with the control group. For this purpose, who applied to the outpatient clinic of ESOGU Faculty of Medicine Algology (Pain) Department between 01.10.2019-01.02.2021, who were diagnosed with chronic pain and met the inclusion criteria in the study; A total of 91 patients with a diagnosis of 31 fibromyalgia (FMS), 30 with a diagnosis of neuropathic pain (NA), and 30 with a diagnosis of localized pain (LA), and 70 controls matched in terms of age, gender and education level were evaluated clinically and in terms of cognitive functions. The Hospital Anxiety and Depression Scale was applied to the study group. Cognitive functions evaluated with; Stroop Test, Trail Making Test A and B, Wisconsin Card Sorting Test and Verbal Fluency Test. In our study compared to the control group in the patient group; Impairments were found in NPT performance, which evaluates selective attention, processing speed, and executive functions. There was no relationship between pain intensity and total pain duration and cognitive functions. The most deterioration in test performance was found in the FMS group, and all subtests found to be impaired in the NA group were also found to be impaired in the FMS group. Our results indicate the presence of different levels of cognitive impairment in different types of chronic pain. In future studies, focusing especially on the FMS and NA group and evaluating additional factors such as functional imaging, pain-related beliefs along with NPT performance may contribute to a better understanding of the relationship between chronic pain and cognitive impairment.

Key Words: Chronic pain, fibromyalgia, neuropathic Pain, cognitive function.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı	3
2.1.1. Giriş ve Tanımlar	3
2.1.2. Ağrı Fizyolojisi	3
2.1.3. Ağrı Sınıflandırması	5
2.2. Fibromiyalji Sendromu	5
2.3. Nöropatik Ağrı	7
2.4. Kronik Ağrının Biyopsikososyal Etkileri	8
2.5. Bilişsel İşlevler	8
2.5.1. Kronik Ağrı ve Bilişsel İşlevler	9
2.5.2. Fibromiyalji Sendromu ve Bilişsel İşlevler	10
2.5.3. Nöropatik Ağrı ve Bilişsel İşlevler	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	13
3.1 Etik Kurul	13
3.2. Örneklem Seçimi	13
3.3. Süreç	14
3.4. Kullanılan Ölçekler	15
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu	15
3.4.2. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği	15
3.4.3. Vizüel Analog Skala	15
3.4.4. Fibromiyalji Etki Anketi	16
3.4.5. Leeds Nöropatik Semptom ve Belirti Değerlendirmesi Ölçeği	16

Sayfa

3.5. Kullanılan Nöropsikolojik Testler 17

3.5.1. İz Sürme Testi 17

3.5.2. Stroop Testi TBAG Formu 17

3.5.3. Wisconsin Kart Eşleme Testi 18

3.5.4. Sözel Akıcılık Testi 19

3.6. İstatistiksel Yöntem 19

4. BULGULAR 21

5. TARTIŞMA 34

5.1. Kısıtlılıklar 43

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 44

KAYNAKLAR 45

EKLER

EK 1: Sosyodemografik Veri Formu

EK 2: Vizüel Analog Skala

EK 3: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği

EK 4: Fibromiyalji Etki Anketi

EK 5: Leeds Nöropatik Semptom ve Belirti Değerlendirmesi Ölçeği

SİMGELER VE KISALTMALAR

AD	Antidepresan
BİLNOT	Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
FEA	Fibromiyalji Etki Anketi
FMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FMS	Fibromiyalji Sendromu
İST	İz Sürme Testi
LA	Lokalize Ağrı
MoCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NA	Nöropatik Ağrı
NPT	Nöropsikolojik Test
SAT	Sözel Akıcılık Testi
SMMT	Standardize Mini Mental Test
WKET	Wisconsin Kart Eşleme Testi

TABLOLAR

		Sayfa
4.1	Hasta ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özellikler ve antidepresan kullanımı açısından karşılaştırılması.	22
4.2	Hasta grupları ve kontrol grubunun ölçel puanlarının karşılaştırılması.	24
4.3	Hasta ve kontrol gruplarının Stroop testi, İST, WKET ve SAT sonuçlarının karşılaştırılması.	27
4.4	FMS, NA, LA ve kontrol gruplarının Stroop, İST, WKET ve SAT sonuçlarının karşılaştırılması.	31
4.5	Hasta grubunda Vizüel Analog Skala puanları ile NPT sonuçlarının korelasyon analizinde saptanan anlamlı veriler.	32
4.6	Hasta gruplarında (FMS, NA ve LA) VAS puanları ile NPT sonuçları arasında yapılan korelasyon analizlerinde anlamlı olarak saptanan verilerin karşılaştırılması.	33

1.GİRİŞ

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği(IASP)'nin yılındaki tanımına göre; mevcut ya da potansiyel doku hasarına eşlik eden ya da bu hasar sonucu tanımlanan, hoş olmayan duyusal ve duygusal deneyime ağrı denir (1). Kronik ağrı, 6 aydan fazla süren ağrı olarak tanımlanır. Ağrıya neden olan nosiseptif uyaran ya ortadan kalkmıştır ya da ağrının süresini açıklayamaz. Ağrı tam olarak anlaşılamayan mekanizmalarla merkezileşmiştir (2). Kronik ağrı, hastalar ve yakınlarında fiziksel-duygusal strese yol açmakta, sosyal ve ekonomik açıdan da ciddi problemleri beraberinde getirmektedir. Dünyada kronik ağrı yaygınlığı genel olarak %7 ile 40 arasında değişmektedir. Etkilenenlerin çoğunluğunu 45 ila 65 yaşları arasındaki kadınlar oluşturmaktadır (3).

Kronik ağrısı olan hastalar sıklıkla sosyal hayatı ve günlük yaşam aktivitelerini bozan bilişsel işlevlere yönelik şikayetler belirtmektedir (4). Kronik ağrı ve bilişsel işlevler arasındaki ilişki iki yönlüdür: ağrı bilişsel işlevleri değiştirebilirken bilişsel işlevler de ağrı algısını etkileyebilir ve ağrının kronisite kazanmasın yatkınlığı arttırabilir. Araştırmacılar kronik ağrının bilişsel işlevler üzerindeki etkisini açıklamak için çeşitli mekanizmalar ortaya koymaya çalışmış olsalar da henüz ortak bir nöropsikolojik örüntü saptayamamışlardır (5).

Kronik ağrı yalnızca öznel bilişsel şikayetlerle ilişkili değildir. Bilişsel yetilere yönelik şikayetler nöropsikolojik testler (NPT) ile de nesnel olarak saptanabilmektedir (6). Kronik ağrının özellikle dikkati ve mental esnekliği bozduğu bilinmektedir (7). Ağrının, bilişsel işlevleri birçok şekilde etkileyebileceği ve farklı ağrı süreçlerinin bilişsel işlevler üzerinde farklı etkileri olabileceği de ileri sürülmektedir (8).

Kronik ağrının NPT performansına olan etkisi farklı çalışmalar ile bildirilmiştir (6, 8-11). Bu çalışmaların çoğunluğu "dikkat" ve "yürütücü işlevlerin" değerlendirilmesine odaklanmıştır. Kronik ağrı ve bilişsel işlevlerin etkileşiminin hangi mekanizmalarla gerçekleştiği henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu mekanizmaları anlamaya yönelik farklı hipotezler ortaya atılmış ve bu hipotezlere yönelik de farklı desenlerde çalışmalar yapılmıştır. Kronik ağrı çekmekte olan hastalarda dikkatin ağrılı bölgeye toplanması ve yaşanan odaklanma güçlüğü arasındaki ilişki üzerinde en çok durulan mekanizmadır (8, 10, 12).

Bilişsel işlevlere ilişkin yakınmalar kronik ağrısı olan hastalarca sık olarak dile getirilmekle birlikte, fibromiyalji sendromu (FMS) tanısı olan hastalarda bu

yakınmaların yaygınlığının %50 ile %80 arasında değiştiği bildirilmektedir. Kronik yaygın ağrı ve bilişsel yakınmalara ek olarak uyku bozuklukları ve depresif belirtiler de FMS tanısı olan hastalarda sık olarak bildirilmiştir (13, 14). Bu özellikleri ile bir kronik ağrı sendromu olarak kabul edilen ve diğer kronik ağrı ile giden hastalıklardan ayrılan FMS, son yıllarda klinisyenlerin ilgisini fazlaca çekmiş olup ağrı ve bilişsel işlevlere yönelik çalışmaların büyük bölümünde FMS hasta grupları yer almaktadır (15). Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olan FMS'nin son yıllarda nöropatik ağrının bir alt grubu olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (16, 17).

Kronik ağrının NPT performansına olan etkisi araştıran çalışmaların bazılarının FMS ya da bel ağrısı gibi belli bir ağrı grubunda yapıldığı (18-20) ya da ağrı grubunun çeşitli ağrı tipleri olan homojen olmayan bir grup olduğu (6, 11, 21, 22), bazı çalışmalarda kontrol grubunun olmadığı (5, 18, 20, 23) ve bilişsel işlevleri etkilediği bilinen ruhsal hastalık (5, 24) opioid, anti konvülzan gibi ilaç kullanımının dışlanmadığı (25, 26) saptanmıştır.

Bu çalışmada kronik ağrının nörobilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisini nesnel ölçümlerle saptamak için karıştırıcı faktörlerin olabildiğince dışlandığı kronik ağrı tanılı hasta grubunun ağrısız kontrol grubu ile nöropsikolojik test sonuçlarını karşılaştırarak analiz etmek amaçlanmıştır. Ayrıca kronik ağrı hastalarını; fibromiyalji sendromu (FMS), nöropatik ağrı (NA) ve lokalize ağrı (LA) olarak 3 alt gruba ayırıp karşılaştırarak ağrı ve nörobilişsel işlevler üzerine etkisinin tanı gruplarına göre farklılık oluşturup oluşturmadığını araştırmak da amaçlanmıştır.

Çalışmanın hipotezleri aşağıda sıralanmıştır:

1) Kronik Ağrı hasta gruplarında bilişsel bozulma kontrol grubuna kıyasla daha fazladır.
2) FMS grubundaki bilişsel bozulma diğer hasta grupları ve kontrol grubuna kıyasla daha fazladır.
3) Hastalar tarafından bildirilen ağrı şiddeti ve ağrı süresi ile bilişsel bozulma arasında ilişki vardır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Ağrı

2.1.1 Giriş ve Tanımlar

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği(IASP)'nin tanımına göre; mevcut ya da potansiyel doku hasarına eşlik eden ya da bu hasar sonucu tanımlanan, hoş olmayan duyusal ve duygusal deneyime ağrı denir (1). Halen birçok kaynakta IASP'nin tanımı kullanılmasına karşın, güncel yayınlarda alternatif tanımlar da kullanılmaktadır. Örneğin bir başka tanıma göre ağrı; bir kişinin bedensel veya varoluşsal bütünlüğüne yönelik tehdit endişesini yansıtan somatik bir deneyimdir (27). Tanımlardan da anlaşılacağı üzere ağrı algısı özneldir ve kişiye özgü farklılıklar içerdiği çok açıktır (28, 29).

Nosisepsiyon, ağrılı bilgiyi ileten duyusal yolaklarda zararlı uyaranlarla ilgili bilgilerin tespiti ve iletilmesidir. Özetle doku hasarı ile ağrının algılanması arasındaki karmaşık iletim sürecidir. Bu bilinçten bağımsız gerçekleşir, ağrı ise bilinçli bir deneyimdir (30, 31).

Kişinin ağrıyı tanımladığı en düşük uyaran şiddetine ağrı eşiği; en yüksek uyaran şiddetine ise ağrı toleransı adı verilir. Ağrı eşiği ve ağrı toleransı kişiden kişiye değişiklik gösterir. Ağrısı olan kişinin ağrı nedeni ile davranışları, bilişsel işlevleri ve duygulanımı etkilenir (2). Bütün bu etkenler nedeniyle ağrılı bir hastanın değerlendirilmesi çok yönlü olarak gerçekleştirilir (32).

2.1.2 Ağrı Fizyolojisi

Ağrı reseptörlerinin tümü serbest sinir sonlanmalarıdır ve nosiseptör olarak adlandırılır. Üç ana gruptan uyaran nosiseptörleri uyarır; termal, mekanik ve kimyasal uyaranlar. Nosiseptörler tarafından algılanan uyaranın periferden merkeze doğru iletilmesi dört aşamada meydana gelmektedir. İlk olarak nosiseptörler termal, mekanik ya da kimyasal uyaranları elektriksel sinyallere dönüştürmektedir ve bu aşamaya "transdüksiyon" aşaması denir. Elektriksel aktivitenin merkezi sinir sistemine iletilmesi aşaması "transmisyon" olarak adlandırılmaktadır. Bu ileti miyelinli A-delta ve miyelinsiz C tipi liflerle gerçekleşmektedir. Üçüncü aşama olan "modülasyon" yüksek oranda spinal kordun arka boynuzunda gerçekleşir ve genel olarak inen nöral yolların inhibitör etkisini tanımlamaktadır. Son aşama olan "persepsiyon" ağrılı

uyaranın üst merkezlerce algılanmasını içerir (33). Bazı kaynaklarda beşinci bir aşama olarak "ekspresyon" da yer almaktadır. Bu aşama kortekste değerlendirilen nöral iletinin hasarın olduğu bölgeye yansıtılması ve kişi tarafından dile getirilmesini içeren, "ağrı davranışı" olarak da tanımlanmıştır (34).

Hızlı-keskin ağrı sinyalleri A-delta tipi miyelinli lifler ile iletilirler. Spinal kord arka boynuzda lamina marjinalis'te sonlanan bu ileti burada spinotalamik yolun ikinci nöronlarını uyarır. Bu nöronlar da spinal kord içinde çapraz yaparak talamusa projekte olurlar ve oradan da primer somatosensoriyel kortekse ulaşan ileti ağrının hızla algılanması ve iyi lokalize edilmesini sağlar. Yavaş ağrı sinyalleri C tipi miyelinsiz lifler ile iletilirler. Spinal kord arka boynuzdaki substansiya jelatinoza'da sonlanan bu liflerin taşıdığı ileti, sonrasında spinal kord içinde çapraz yaparak üst merkezlere taşınır. Ağrının rahatsızlık hissi bu iletinin sonucudur. (35, 36).

Nosiseptörlerin, başlıca mekanik ve termal uyaran açısından vücuttaki diğer duyusal reseptörlere kıyasla uyarılma eşikleri yüksektir ve yine diğer duyusal reseptörlerden farklı olarak düzenli uyarana karşılık ya çok az ya da hiç adapte olmazlar. Hatta diğer reseptörlerin aksine ağrılı uyaran devam ettiğinde, bu reseptörlerin duyarlılığında da artış meydana gelir. Bu özel durumun klinik belirti olarak karşılığına "hiperaljezi" adı verilir (36, 37).

İnflamasyon varlığında nosiseptörlerin uyarılma eşiği belirgin olarak düşer ve normalde eşik altında kalacak uyaranlar nöronları aktive etmeye başlar. Bunun yanında, inflamasyonun etkisiyle pasif konumda olan reseptörler de duyarlılaşır ve zararlı uyaran varlığında nöronları aktive eder. İnflamasyonun etkilerine benzer şekilde, bir sinir lifi hasarlandığında da patolojik ektopik deşarjlar ortaya çıkmaktadır. İnflamasyonun etkileri ve sinir hasarında periferde ortaya çıkan ektopik deşarjlar, ağrının kronisite kazanması ve nöropatik ağrının oluşumundaki periferik mekanizmalardır (37).

Periferik sinir hasarı sonrası spinal korda devamlı olarak gelen sinyal girdisi, nöronların aşırı uyarılmış hale gelmesinden sorumludur. Bu şekilde spontan aksiyon potansiyelleri de oluşur ve yüksek frekanslı hale gelen nöral ileti ağrıyı arttırıcı bir etkide bulunur. Santral duyarlılaşma denilen bu aşamada, yoğun ileti esnasında nörotransmitter salgısında da artış gerçekleşir. Bir diğer santral mekanizma da ağrı üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkmasıdır (disinhibisyon). İnen yollar ile üst

merkezlerin denetimi altında olan nosiseptif ileti üzerindeki inhibisyonun ortadan kalkması, normalde ağrı oluşturmayan uyarıların ağrılı uyaranlara dönüşmesine ya da ortada bir uyaran olmaksızın ağrı algısının ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Santral sensitizasyon ve disinhibisyon da ağrının kronisite kazanması ve nöropatik ağrının oluşumunda yer alan santral mekanizmalardır (34).

2.1.3 Ağrı Sınıflandırması

Klinisyenler ve araştırmacılar açısından uluslararası geçerli tek bir ağrı sınıflandırması bulunmamaktadır. Ağrıyı; süresi, lokalizasyonu, etiyolojisi, patofizyolojisi ve şiddeti gibi parametrelere göre farklı gruplarda incelemek mümkündür (38). Süreye göre; akut ve kronik, etkilenen bölgeye göre; bel ağrısı, sırt ağrısı vb., patofizyolojiye göre; nosiseptif ağrı ve nöropatik ağrı, etiyolojisine göre; artrit ağrısı, kanser ağrısı gibi farklı gruplara ayrılabilir.

Akut ağrı önemli bir uyarı işlevi olan, travma, inflamasyon ya da enfeksiyon gibi doku harabiyeti sebebiyle ortaya çıkan, ani başlangıçlı, kısa süreli, şiddetli ve genellikle nosiseptif karakterde olan ağrıdır. İyileşme süreci sonrası kaybolan akut ağrı, koruyucu ve uyarıcı işleve sahiptir, analjezik tedavi ile kontrol altına alınabilir (39).

Kronik ağrı için son dönemde kabul edilen gerekli süre kriteri altı aydan uzun sürmesidir. İyileşme süreçlerinden bağımsız olarak devam eden, beraberinde bilişsel, affektif ve motivasyonel bozulmanın da görülebildiği, işlevsellikte bozulmaya yol açan kronik ağrı, maladaptif bir durumdur. Kronik ağrı, nosiseptif, nöropatik ya da karışık karakterde olabilir. Kronik ağrıya sebep olan hastalıklar periferal, santral ya da mikst kaynaklı olabilir. Periferal kronik ağrıya kanser ağrıları ve osteoartrit kaynaklı ağrılar örnek gösterilebilirken; santral kronik ağrının en önemli örneğini Fibromiyalji Sendromu (FMS) oluşturur ve kompleks mekanizmasıyla diyabetik nöropati de mikst kaynaklı kronik ağrının iyi bilinen bir sebebidir (29, 40).

2.2 Fibromiyalji

Fibromiyalji (FMS), yaygın kas-iskelet ağrısı ve palpasyona özgü hassas noktalar ile karakterize, genellikle uyku bozuklukları, yorgunluk, somatik ve bilişsel belirtilerle ilişkili, karmaşık, çok faktörlü ve psikiyatrik bozukluklara benzer şekilde etiyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış olan bir kronik ağrı sendromudur (15).

Yaygın ağrı, FMS hastalarında ortak belirti olmakla birlikte, eşlik eden diğer belirtiler kişiden kişiye değişmektedir (41). Tanı kriterleri yıllar içinde değişiklikler gösteren FMS, kendine has bulguları ve etiyolojisindeki belirsizliklerle diğer kronik yaygın ağrı durumlarından ayrılmaktadır (42, 43). FMS tanısı koymak için uygulanan herhangi bir laboratuvar testi ya da görüntüleme yöntemi bulunmamakta, hastalar klinik değerlendirmeyle tanı almaktadır (44).

Romatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %20-%30'unun FMS tanısı aldığı, bu grubu da büyük ölçüde 40-60 yaş arası kadınların oluşturduğu saptanmıştır (45, 46). FMS ile ilgili farklı kıtalarda yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonuçları farklılıklar içeriyor olsa da son dönemde ortalama yaygınlığının kadınlarda % 4,2 ve erkeklerde % 1,4 olup, kadın erkek oranının 3:1 olduğu bildirilmektedir (46, 47). FMS tanılı hastaların ailelerini içeren araştırmalarda, aile öyküsü olanlarda tanı alma sıklığının daha fazla görülmesi genetik faktörlerin varlığını düşündürmektedir (48). FMS hastalarının tanı alması genellikle 2 yıldan fazla sürmekte ve ortalama 3,7 konsültasyon sonrası hastaların tanı alabildiği bildirilmektedir (49). FMS için tanımlanmış risk faktörleri; kadın cinsiyet, düşük eğitim seviyesi, düşük gelir düzeyi, orta yaş, boşanmış olmak şeklindedir (50, 51).

FMS hastaları ile yapılan çalışmalarda, psikiyatrik eş tanı sıklığı belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Türkiye'de 2011 yılında yapılan bir çalışmada FMS hastalarının %76,5'inde en az bir psikiyatrik bozukluk için DSM-IV-TR kriterlerinin karşılandığı saptanmıştır (52). Depresyon tanısının FMS hastalarında en sık görülen psikiyatrik eş tanı olduğu, birlikteliğin %20-%80 arasında değiştiği, depresyona ek olarak obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluk, anksiyete bozukluğu eş tanılarının da sık saptandığı bildirilmiştir (41, 53-56). Bu hasta grubunda FMS'nin başlangıcından önce de psikiyatrik bozuklukların var olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (56, 57).

FMS tedavisinde farmakolojik olarak klasik analjezik tedavileri, antidepresanlar ve antikonvülzanlar kullanılmaktadır. Son yıllarda farmakoterapiye ek olarak bilişsel davranışçı terapi, egzersiz terapileri ve tamamlayıcı tıp yöntemleri uygulanmaktadır (58-60). Tedavide kullanılan antikonvülzanların, hem ağrıya hem de eşlik eden depresif belirtilere, anksiyete belirtilerine yararlı olduğu gösterilmiştir (61). Antidepresanların tedavideki etkinliğinin doğrudan FMS'nin etiyopatogenezi

üzerinden ya da depresif belirtileri düzeltmesi üzerinden olduğu da tartışmalıdır (62-65).

2.3 Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı (NA), nosiseptif ağrı'dan farklı olarak; termal, mekanik ve kimyasal bir uyarandan bağımsız olarak, ağrı duyusunun iletimi, işlenmesi ve algılanmasında görev alan santral veya periferik sinir sisteminin herhangi bir yerindeki hasarın veya işlev bozukluğunun sonucu ortaya çıkan ağrı olarak tanımlanmıştır (2, 29, 31). Nöropatik ağrının başlıca sebepleri arasında; diyabetik nöropati, post-herpetik nevralji, trigeminal nevralji, multipl skleroz, travma sonrası ya da cerrahi sonrası olan sinir yaralanmaları, kanserler, kemoterapi sonrası sinir hasarı ve B grubu vitamin eksiklikleri gösterilmektedir (35, 66). Nöropatik ağrı yaygınlığının %0,5 ve %2,0 arasında değiştiği bildirilmektedir (67).

Nöropatik ağrının patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Periferik veya santral sinir sistemindeki hasar sonrası ortaya çıkan adaptasyon süreçlerinin sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Bu adaptasyon süreçlerinin çok farklı mekanizmaları içerdiği düşünülmekle birlikte, ortak görüş; sinir uçlarında bulunan voltaj kapılı sodyum kanallarının önemli rolü olduğu şeklindedir. Bu kanalların özellikle tetradoksine dirençli izoformlarının süreçte rol oynadığı, A-delta ve C tipi nosiseptörlerin sensitizasyonundan sorumlu olduğu ve bunun sonucunda spontan ağrı ve duyusal bozuklukların oluştuğu gösterilmiştir. Santral duyarlılaşmanın ise P maddesi ve nörokinin A kaynaklı olduğunu saptayan çalışmalar mevcuttur (68, 69).

NA hastalarında, sinir sisteminde ortaya çıkan hasar ve işlev bozukluğu neticesinde farklı duyusal bozukluklar ortaya çıkmaktadır. Allodini, hiperestezi, hiparaljezi, parestezi, dizestesi gibi duyusal bozuklukların tümü nöropatik ağrı seyrinde görülebilir (29, 68, 69). NA tanısı almış bir hastada farklı duyusal bozukluk belirtileri de bulunabilmekte ve bu belirtiler hastalık seyrinde değişim gösterebilmektedir. Nöropatik ağrının iyi tedavi edilemediğinde uyku bozukluğuna ve duygudurum bozukluğuna yol açabildiği gösterilmiş olup, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (48, 70).

2.4 Kronik Ağrının Biyopsikososyal Etkileri

Kronik ağrı kişilerarası ilişkileri, işlevselliği, ruhsal durumu ve hepsinin bir sonucu olarak da yaşam kalitesini etkiler (4, 10, 48, 71). Biyopsikososyal ağrı hipotezi, ağrının ve sonuçlarının biyolojik, psikolojik ve sosyal etkenlerin karşılıklı etkileşimini içerdiğini varsayar (72, 73). Farklı kıtalarda yapılan geniş örneklem grubunu içeren çalışmalarda kronik ağrı hastalarının, ağrısız kontrollere göre daha düşük yaşam kalitesi, daha fazla anksiyete ve depresyon belirtileri ve daha kötü uyku kalitesi olduğu gösterilmiştir (74-77).

Kronik ağrısı olan bireylerin fiziksel ve psikolojik işlevleriyle ilişkili çalışmaların büyük çoğunluğu, sosyal desteğin etkisini incelemiş ve sosyal desteği iyi olan kronik ağrı hastalarında düşük düzeyde sosyal işlev kaybı ve daha az depresif belirti olduğu gösterilmiştir (78, 79). Güncel bir başka çalışma, algılanan sosyal desteğin, kronik ağrısı olan yaşlı bireylerden oluşan bir örneklemde, ağrı şiddeti ve depresif belirtiler arasındaki karşılıklı etkileşimi azalttığını göstermiştir (80). Sosyal desteğin zıttı olarak sosyal içe çekilmenin kronik ağrı gelişimiyle ve ağrının artmış etkileriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Kronik ağrı seyrinde ortaya çıkabilen bilişsel bozulmalar da sosyal hayatı olumsuz etkilemekte ve sosyal içe çekilmeye zemin hazırlamaktadır (81, 82).

2.5 Bilişsel İşlevler

Bilişsel işlevler; anlamaya, kavramaya ve tanımaya yönelik zihinsel işlemlerin bütününü kapsamaktadır. Başlıca alt grupları arasında bilinç (farkındalık) ve uyanıklık, oryantasyon, dikkat, konsantrasyon, bellek, zeka, duyusal-motor işlevler, dil becerisi, görsel-mekansal işlevler ve yürütücü işlevler yer almaktadır (83, 84). Bilinç, bireyin kendisinin ve çevresinin farkında olma hali olarak tanımlanmaktadır, bilişsel işlevlerin temelini oluşturur. Başlıca retiküler aktive edici sistem olmak üzere birçok beyin bölgesi bilinçlilik halinden sorumludur. Sinirbilim alanındaki gelişmeler, bilişsel işlevlerin izole beyin bölgelerinden değil, karmaşık nöral devrelerinin birleşimiyle kontrol edildiğini göstermektedir. Korteks, beyin hemisferleri, limbik sistem ve beyin sapı bilişsel işlevlerin kontrolünde rol almaktadır. Bilişsel işlevler, nöropsikolojik test bataryaları, zeka testleri gibi ölçüm araçları ile nesnel olarak; klinik görüşme, detaylı anamnez, işlevsellik öyküsü ile öznel olarak değerlendirilebilmektedir (85, 86).

Dikkat, bilişsel olarak bir hedefe odaklanırken, zihne gelen ve hedef ile ilgili olmayan uyaranlara karşı koyabilme becerisidir. Konsantrasyon da dikkatin bir hedef üzerinde belirli bir sürede sabit tutulabilme kapasitesidir. Diğer bilişsel alanların iyi işlev gösterebilmesi için dikkatin ve konsantrasyonun korunmuş olması gerekir. Birçok farklı nöral yapının kontrolünde olan dikkat işlevlerinden, başlıca posterior parietal lob, anterior singulat korteks ve ilişkili alanların sorumlu olduğu düşünülmektedir (87).

Yürütücü işlevler birbiriyle ilişkili olmayan aktivitelerin planlanması ve başlatılması, kişinin kendi üzerindeki gözlemi, uygunsuz yanıtların baskılanması, farklı görevler arasında geçiş yapabilme, karmaşık motor yanıtların planlanması ve problem çözmenin planlanmasında rol alırlar. Çalışma belleği de yürütücü işlevlerin ana bileşenlerinden biridir ve kısa süreli hafızanın kontrolünü sağlamaktadır. Başlıca frontal ve prefrontal korteks olmak üzere, kortikal ve subkortikal alanlar da yürütücü işlevleri kontrol etmektedir (88).

İşlem hızı öğrenilmiş, kompleks olmayan bir görevin hızlı ve uygun şekilde yerine getirilmesi becerisidir. İşlem hızı, normal gelişim sürecinde 15 yaşında en yüksek seviyesine ulaşır. Frontal lob, striatum ve ilişkili beyaz cevher alanlarının kontrolündedir (89).

2.5.1 Kronik Ağrı ve Bilişsel İşlevler

Kronik ağrının nörobilişsel performans üzerindeki etkisi uzun süredir bilinmektedir (6, 8, 9). Birçok çalışma kronik ağrı hastalarında yürütücü işlevlerin ve dikkatin etkilendiğini bildirmiştir. Kronik ağrı ve bilişsel işlevlerin etkileşiminin hangi mekanizmalarla olduğu henüz netleştirilememiştir. Bazı teoriler üzerinden süreç anlaşılmaya çalışılmaktadır. Ağrının dikkati üzerine toplamak konusundaki baskınlığı uzun yıllardır süreçten sorumlu olarak görülmektedir (8, 10, 12). Dikkatin ağrılı bölgeye toplanması, istemsizce gerçekleşir ve bir alarm işlevine sahiptir (90). Ağrı ve dikkat arasındaki bu etkileşim, sınırlı kaynak teorisi ile açıklanmaktadır. Bu teoriye göre üst merkezlere devamlı olarak gelen ağrı uyaranı, yarışmalı olarak ağrı ile ilgili olmayan uyarıları baskılamaktadır (12, 21, 91).

Yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile somatosensoriyel korteksteki 1 ve 2 numaralı alan, insular korteks, talamus, prefrontal korteks ve anterior singulat korteks, ağrı duyusunun işlenmesi esnasında en yaygın olarak aktive olan beyin

bölgeleri olarak tanımlanmıştır. Periakuaduktal gri cevher, bazal ganglionlar, serebellum, amigdala ve hipokampus da ağrı duyusunun işlenmesi sırasında aktivasyon göstermiştir (92). Ağrı deneyiminde görev alan bu entegre sinir ağına nöromatriks adı verilmiştir (93). Ağrı nöromatriksinin bileşenleri, bilişsel bilgilerin işlenmesinde de kritik öneme sahiptir. Anterior singulat korteks; talamus, hipokampus ve amigdala gibi limbik bölgelerden girdi alır ve bu yapının seçici dikkat, çalışma belleğindeki önemi fMRI kullanılarak gösterilmiştir (94-96). Ağrının kronikleşmesi ve nöropatik karakter kazanması gibi süreçlerin, önemli ölçüde ağrı nöromatriksinde ortaya çıkan patolojilerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Farklı kronik ağrı hasta gruplarında saptanan farklı düzeylerdeki bilişsel bozulmaları açıklayan nöroplastisite ve nöromediatör teorileri; ağrı nöromatriksinde meydana gelen adaptif ve nörokimyasal değişikliklerden kaynağını almıştır (8, 97).

Ferreira ve ark. çalışmalarında; kronik ağrı hasta grubunda dikkati ve yanıt inhibisyonunu değerlendiren NPT sonuçlarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede bozulmalar bildirilmiştir (6). Oosterman ve ark. ise çalışmalarında kronik ağrı hasta grubunda sürekli dikkati ve işlem hızını değerlendiren NPT sonuçlarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede bozulma saptamıştır. Aynı çalışmada yanıt inhibisyonunu, mental esnekliği ve planlamayı değerlendiren test performansları açısından ise hasta ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır (22). Moriarty ve ark. tarafından 2011 yılında yapılan derlemede, 2010 yılı ve öncesinde kronik ağrı hastalarında bilişsel işlevleri değerlendiren 30 farklı klinik çalışma ve buna ek olarak bu hasta grubunda kullanılan analjezik tedaviler ile bilişsel işlevlerin ilişkisini değerlendiren 35 klinik ve preklinik çalışmanın sonuçları gözden geçirilmiştir. Bilişsel işlevlerde saptanan değişik nitelikteki bozulmalar, çalışma grupları arasındaki yaş, eğitim, kullanılan analjezik tedavi ve psikiyatrik komorbidite farklılıklarıyla ilişkilendirilmiştir (8).

2.5.2 Fibromiyalji Sendromu ve Bilişsel İşlevler

FMS hastalarında kronik yaygın ağrı ve hassasiyete ek olarak bilişsel işlevlerle ilişkili yakınmalara çok sık rastlanmaktadır. Hastalar tarafından puslu bir zihin varlığı tanımlanmakta olup bu duruma bilişsel olarak “tanımlayamama” hali denir. Nöropsikolojik testlerle nesnel olarak da FMS hastalarında yürütücü işlevlerde, çalışma belleğinde ve dikkatte bozulmaların varlığı saptanmıştır (11, 13, 14, 98). FMS

hastalarında dikkatin yoğun olarak verilmesi ve konsantrasyonun sürdürülmesini gerektiren testlerde bozulmanın varlığı daha belirgindir (11, 19).

FMS hastalarında kısa süreli bellek işlevlerinin test edildiği testlerde nadiren kontrol gruplarına göre düşük performans sergilerken, yürütücü işlevleri kullanmaları gereken görevleri içeren testlerde bozulmaların belirginleştiği ileri sürülmektedir. Bu durum baskın ve alışılmış tepki engelleme becerisindeki bozulmanın dikkate olumsuz etkisi ile açıklanmaktadır (11, 14).

Yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, spesifik olarak, ağrı işlemede yer alan kortikal bölgelerdeki nöronal aktivasyon, FMS hastalarında aynı yoğunlukta uyarı verilen kontrollere kıyasla daha büyüktür. Ağrı işlemede yer alan anterior singulat korteks ve prefrontal korteks gibi kortikal alanlar, aynı zamanda bilişsel işlevlerin kontrolünde de görev almaktadır (94, 96, 99). Glass ve ark. tarafından 2011 yılında yayınlanan çalışmada; 18 FMS hastası ve hastalarla yaş açısından eşitlenmiş 14 kontrol fMRI esnasında uygulanan basit bir Yap/Yapma Testi (Go/Nogo task) ile değerlendirilmiştir. İki grup arasında, yanıt inhibisyonunu değerlendiren bu testin sonuçları açısından anlamlı fark saptanmazken; fMRI ile FMS hastalarında sağ premotor korteks, orta singulat korteks, putamen, sağ insular korteks ve sağ inferior frontal girusta daha düşük aktivasyon olduğu bildirilmiştir (11).

Bell ve ark. 2018 yılında yayınladıkları meta analiz çalışmalarında; FMS hasta grupları ve bu gruplarla yaş açısından eşleştirilmiş kontrol grupları arasında bilişsel işlevleri değerlendiren 37 çalışmanın sonuçlarını incelemişlerdir. Toplamda 964 FMS tanılı hastayı ve 1025 kontrolü kapsayan bu meta analiz çalışmasında, FMS hastalarında kontrol grubuna göre bilişsel işlevlerin tüm alt kategorilerinde bozulma varlığı saptanmıştır (100).

2.5.3 Nöropatik Ağrı ve Bilişsel İşlevler

Somatosensoriyel sistemde hasara sebep olan yaralanma ya da hastalık sonucu ortaya çıkan nöropatik ağrı; anksiyete, depresyon ve bilişsel bozuklukların gelişimi ile ilişkilidir (70).

NA seyrinde ortaya çıkan bilişsel bozulmalara ilişkin az sayıda çalışma vardır. Povedano ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; 1459 hasta ağrı özelliklerine göre NA ve mikst ağrı (nöropatik + nosiseptif) olarak iki gruba ayrılarak bilişsel işlevler açısından NPT performansı ile değerlendirilmiş ve NA grubundaki bilişsel bozulma

sıklığı, mikst ağrı grubunda ve genel popülasyondaki benzer yaş gruplarında saptanan bilişsel bozulma sıklığından belirgin olarak yüksek bulunmuştur (18). Landrø ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada toplam 72 kronik ağrı hastası, komorbiditeler dışlandıktan sonra; FMS, NA ve LA olarak gruplara ayrılmış ve NPT performansı açısından gruplar karşılaştırılmıştır. FMS ve NA grubunda; LA grubuna kıyasla test performanslarında bozulmalar saptanmıştır (5). NA seyrinde bilişsel bozulma varlığını ortaya koyan bu çalışmalarda, bu grup hastaların tanı ve tedavi süreçlerinde bilişsel işlevlere yönelik değerlendirmelerin de yapılması önerilmiştir (5, 18).

Apkarian ve ark. tarafından yapılan bir görüntüleme çalışmasında, 26 kronik ağrı tanılı hasta, ağrının karakterine göre; nöropatik ağrı ve nosiseptif ağrı şeklinde iki gruba ayrılmış ve eşleştirilmiş kontrol grubuyla kortikal gri madde hacimleri açısından karşılaştırılmıştır. Kortikal gri madde hacimlerinin, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşük olduğu ve 3 grup içerisinde en düşük hacimlerin nöropatik ağrı grubunda olduğu saptanmıştır. Kronik ağrı hastalarında saptanan düşük kortikal hacimler; bilişsel işlevlerdeki bozulma ilişkilendirilmiş olup, ağrı süresi ile kortikal gri madde hacimleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. (101). Cauda ve ark. tarafından yapılan bir fonksiyonel görüntüleme çalışmasında; diyabete bağlı nöropatik ağrı tanısı olan hasta grubu ile eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunda dinlenme durumunda dikkate ilişkin sinirsel aktivite değerlendirilmiş ve hasta grubunda anlamlı düzeyde azalmış aktivite saptanmıştır. Alzheimer, depresyon, şizofreni ve epilepsi gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda da azalmış olduğu gösterilen dinlenim durumunda dikkate ilişkin sinirsel aktivite; bilişsel işlevlerdeki bozulmaya işaret etmektedir (102).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Kurul

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'na yapılan başvuru sonucunda "Kronik Ağrı Hastalarında Bilişsel İşlevlerin Değerlendirilmesi" isimli tez çalışmasının 24.09.2019 tarih ve 25 sayılı etik kurul kararı ile uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

3.2 Örneklem Seçimi

Çalışmamıza 01.10.2019-01.02.2021 tarihleri arasında ESOGÜ Tıp Fakültesi Algoloji (Ağrı) Bilim Dalı polikliniğine başvuran, ayaktan ya da serviste yatırılarak tedavi alan hastalar dahil edilmiştir. Kronik ağrı tanısıyla takip edilmekte olan bu hasta grubu, ilgili bilim dalı tarafından kendilerine konulan tanılara göre, Fibromiyalji grubu 31 hasta, Nöropatik Ağrı grubu 30 hasta ve Lokalize Ağrı grubu 30 hasta olmak üzere toplam 91 hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubuna; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışan hastane personeli ve yakınlarından yaş, cinsiyet ve eğitim açısından hasta grubuna benzerliği gözetilerek 70 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam çalışma grubu 91 hasta ve 70 kontrol grubu olmak üzere 161 kişiden oluşmaktadır.

Örneklem seçiminde aşağıdaki dahil edilme kriterleri uygulanmıştır:

1) 18-60 yaş aralığında, okur-yazar olmak,
2) Araştırmaya katılan psikiyatri asistanı tarafından alınan ayrıntılı anamnez sonucunda DSM-IV'e göre 1. eksen bozukluk tanısının olmaması ve buna ek olarak uygulanan Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğinde alt ölçek kesme puanlarının altında puan almış olmak,
3) En az 6 aydır ağrı şikayetine sahip olmak,
4) Nöromodülasyon tedavisi almamış olmak, bilişsel işlevleri etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmıyor olmak,
5) Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak.

Kontrol grubunun seçiminde aşağıdaki dahil edilme kriterleri uygulanmıştır:

1) 18-60 yaş arasında, okur-yazar olmak,
2) Araştırmaya katılan psikiyatri asistanı tarafından alınan ayrıntılı anamnez sonucunda DSM-IV'e göre 1. eksen bozukluk tanısının olmaması ve buna ek

olarak uygulanan Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğinde alt ölçek kesme puanlarının altında puan almış olmak,

3) Bilişsel işlevleri etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmama,
4) Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak,
5) Günlük gelip geçici ağrılar dışında herhangi bir uzun süreli ağrı yakınmasının olmaması

Örneklem seçiminde göz önünde bulundurulan dışlama kriterleri:

1) Mental retardasyon tanısının olması,
2) Geçmiş öyküsünde bilinç yitimine sebep olacak kafa travması öyküsünün olması,
3) Narkotik analjezik ve antikonvulzan ilaç kullanımının olmasıdır.

Çalışma gruplarının katılımcı sayılarını belirlemek amacıyla ESOGÜ Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'nda güç analizi yapılmıştır. Güç analizinde PASS – II paket programı kullanılmıştır. Güç analizinde "Response inhibition, set shifting, and complex executive function in patients with chronic lower back pain" (4), "the extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning" (5) ve "Cognitive deficits in chronic pain patients, in a brief screening test, are independent of comorbidities and medication use" (6) isimli çalışmalar kullanılmıştır. Güç analizi tek yönlü varyans analizi kullanılarak 0,85 güç ile tip 1 hata 0,05 kabul edilerek hesaplanmış ve sonucunda grupların en az 20şer kişiden oluşturulması gerektiği saptanmıştır.

3.3 Süreç

ESOGÜ Tıp Fakültesi Algoloji Bilim Dalı'na ağrı yakınmasıyla başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar ve kontrol grubu Psikiyatri polikliniğinde araştırmaya katılan Psikiyatri asistanı tarafından ayrıntılı anamnez ile değerlendirilmiştir. Alınan ayrıntılı anamnez sonrası hasta ve kontrol grubuna Sosyodemografik Veri Formu, Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) uygulanmıştır. Kronik ağrı tanılı hasta grubu, takip edildiği klinik tarafından konmuş olan tanılarına göre; Fibromiyalji Sendromu (FMS), Nöropatik Ağrı (NA) ve Lokalize Ağrı (LA) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Her gruba Vizüel Ağrı Skalası (VAS), Nöropatik

Ağrı grubuna s-Leeds Nöropatik Semptom ve Belirti Değerlendirmesi Ölçeği (s-LANNS), Fibromiyalji Sendromu grubuna Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) uygulanmıştır. Çalışma grubunun tamamına eğitimli psikolog tarafından Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop Testi TBAG Formu (Stroop TBAG), İz Sürme Testi A ve B (İST-A ve B) ve Sözel Akıcılık Testi (SAT) uygulanmıştır.

3.4 Kullanılan Ölçekler

3.4.1 Sosyodemografik Veri Formu

Bu form, katılımcıların yaş, cinsiyet, tamamlanan eğitim yılı, medeni durum gibi sosyodemografik verilerin ve hasta grubunda antidepresan kullanımı, ağrı süresi, ek hastalık varlığı gibi klinik verilerin kaydedilmesi amacıyla araştırma ekibi tarafından düzenlenmiştir.

3.4.2 Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ)

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ), hastaneye başvuran ve bedensel hastalığı olan kişilerde anksiyete ve depresyon varlığını ortaya koyma, varsa şiddetini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş öz bildirime dayalı bir ölçektir. Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması 1997 yılında yapılmıştır (103). Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada, bedensel hastalığı olmayanlarda da anksiyete ve depresyon değerlendirilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (104). On dört maddeden oluşan 3'lü likert tipli ölçekte 7 madde depresyon alt ölçeği, 7 madde de anksiyete alt ölçeğini oluşturur. Her alt ölçeğin en düşük puanı 0, en yüksek puanı 21dir. Türkçe formu için kesme puanları, anksiyete alt ölçeği için 10 puan, depresyon alt ölçeği için 7 puan olarak saptanmıştır (103).

3.4.3 Vizüel Analog Skala (VAS)

Vizüel Analog Skala (VAS), sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için tüm dünyada yaygın olarak kullanılan yarı kantitatif bir yöntemdir. Ağrının ölçümü için de kullanımı yaygındır ve özellikle kronik ağrının ölçümü için geçerli ve güvenli bir yöntemdir (105, 106). Yüz (100) mm'lik bir çizginin bir ucunda ağrı yok (0 puan), diğer ucunda en şiddetli ağrı (10 puan) yazmakta ve arada 1den 9a kadar rakamlar eşit aralıklarla bulunmaktadır. Ölçek hasta tarafından doldurulmadan önce 0 puan ve 10 puanı tanımlayan açıklamaların hastaya aktarılması önemli bir aşamadır. Çalışmamızda hastalardan ölçeği doldurdukları anda mevcut olan ağrı

düzeylerini, son bir haftanın ve son bir ayın ortalama ağrı düzeylerini ayrı ayrı puanlamaları istenmiştir.

3.4.4 Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)

Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), FMS hastalarının genel işlevsellik düzeylerinin değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Türkçeye uyarlanmış ve geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır (107). Hasta tarafından doldurulan bu ölçekle; ağrı çekmekte olan hastanın gündelik hayatta yaptığı fiziksel güç gerektiren işlerin ne düzeyde etkilendiği, çalışmakta ne düzeyde zorlandığı, yorgunluk düzeyinin, sabah tutukluğu düzeyinin ne seviyede olduğu kaydedilir. Ayrıca ruhsal iyilik hali de puanlanır. Her kategoriden en yüksek 10 puan alınmaktadır. Ölçekte toplam 10 kategori bulunmaktadır ve olası en yüksek puan 100 puandır. Yüksek puan hastanın günlük hayatının olumsuz etkilendiği anlamına gelmektedir. Günlük hayatı orta düzeyde etkilenmiş FMS hastalarında ölçek ortalaması 50 puan düzeyinde iken, daha şiddetli etkilenmiş hastalarda ortalama 70 puanın üzerindedir (108).

3.4.5 s-Leeds Nöropatik Semptom ve Belirti Değerlendirmesi Ölçeği (s-LANNS)

Bu ölçek LANNS ağrı skalasının hastanın kendisini değerlendirebileceği (özbildirim) çeşididir. S-LANNS, belirtileri sorgulayarak nöropatik ve nosiseptif ağrı ayrımının yapılması için kullanılmaktadır. Bu ölçekte, LANNS ağrı skalasında doktor tarafından yapılan klinik muayene ile ilgili iki madde yerine hastanın kendini değerlendirebileceği aynı puanda iki madde yer almaktadır. Toplam 7 maddeden oluşan ve farklı ağrı belirtilerini sorgulayan ölçekte her madde için evet ya da hayır seçenekleri mevcut olup, hayır seçenekleri her maddede 0 puan iken, evet seçeneğinin her madde için puanı 1 ile 5 arasında değişmektedir. Alınabilecek en yüksek puan 24 olup, 12 puan ve üzeri nöropatik ağrı olarak kabul edilirken, 11 ve altındaki puan nosiseptif ağrı olarak kabul edilir (109-111). Ölçeğin orijinal formunun ve çalışmamızda kullandığımız “özbildirim” çeşidinin Türkçe güvenirlik ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır (112, 113).

3.5 Kullanılan Nöropsikolojik Testler

3.5.1 İz Sürme Testi (İST)

İz Sürme Testi motor hız, dikkat, mental esneklik, görsel tarama, yanıt inhibisyonu gibi bilişsel işlevleri değerlendirmektedir (114). Türkiye'de erişkin yaş grubunda geçerli ve güvenilir bir ölçme aracı olduğu gösterilmiştir (115).

Test A ve B isimli iki ayrı bölümden oluşmakta olup, A bölümünde sembol olarak sadece sayılar yer almaktadır. Sayfa üzerine düzensiz olarak yerleştirilmiş daireler içerisinde 1 den 25 e kadar sayılar yerleştirilmiştir ve katılımcıdan bu daireleri 1 den 25 e doğru olacak şekilde kalemi kaldırmadan çizgiler çizerek birleştirmesi istenir. B bölümünde ise sembol olarak sayılar ve harfler bulunmaktadır. Bu bölümde de toplam 25 daire bulunmakta, dairelerin 13 ünde 1 den 13 e kadar sayılar, 12sinde A'dan, İ'ye kadar sırasıyla alfabedeki büyük harfler bulunmaktadır. Testin B bölümünde katılımcıdan sırasıyla bir sayı ve bir harfi içeren daireleri sayısal ve alfabetik sırayla kalemini kaldırmadan çizgiler çizerek birleştirmesi istenir (1-A-2-B şeklinde). Her iki bölümden önce 8 daireden oluşan deneme testleri uygulanarak katılımcının pratik yapması sağlanır. Çalışmamızda İz Sürme A ve B testlerinin tamamlanma süreleri ve hata sayıları değerlendirilmiştir.

3.5.2 Stroop Testi TBAG Formu (Stroop TBAG)

Bir nesne ya da renk isminin tanınıp söylenmesi ile, okunması arasındaki hız farkı ilk olarak James McKeen Cattell tarafından 1886 yılında ortaya konmuştur(116). Bu durumun bir "renk-kelime bozucu etkisi" olduğu 1935 yılında John Ridley Stroop tarafından gösterilerek Stroop testinin orijinal formu geliştirilmiştir (117). Türk toplumu için araştırma-geliştirme çalışması yapılmış ilk nöropsikolojik test bataryası olan BİLNOT (Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test) bataryası testlerinden biridir. BİLNOT bataryasında kullanılan TBAG (Temel Bilimler Araştırma Grubu) formu, orijinal Stroop testi ile Victoria Formunun birleşiminden oluşturulmuştur (118). Türkçeye uygunluk ve standardizasyon çalışması yapılmıştır (119).

Stroop Testi TBAG formunda 4 farklı kart ve 5 aşama bulunmaktadır. Katılımcılardan sırasıyla ilk aşamada siyah olarak basılmış ilk kart üzerindeki farklı renk isimlerini okumaları, ikinci aşamada renkli olarak basılmış ikinci karttaki renk isimlerini okumaları, üçüncü aşamada, üstünde yazı olmayan renkli şekillerden oluşan

üçüncü karttaki renklerin isimleri söylemeleri, dördüncü aşamada renkli olarak basılmış, renk ismi olmayan kelimelerden oluşan dördüncü karttaki renkleri söylemeleri ve son aşama olan beşinci aşamada tekrar ikinci karta dönerek, bu kez renkli olarak basılmış renk isimlerinin renklerini söylemeleri istenir (119).

Karmaşık dikkat; konsantrasyon, dikkatin sürdürülmesi, bozucu etkilere karşı koyma, kategori değiştirme, amaca yönelik davranışı sürdürme ve rutin bir uyaranı bastırma gibi farklı becerileri içermektedir ve Stroop Testi ile karmaşık dikkat değerlendirilebilmektedir. Stroop Testi uygunsuz uyaranın bastırılması ve dikkatle ilgili en seçici testlerden birisi olarak kabul edilmektedir. Frontal işlevleri değerlendiren bu testin frontal lobda patolojiye sebep olabilen psikiyatrik bozukluklar ve nörolojik hastalıklar ile bozulduğu birçok farklı çalışmada gösterilmiştir (120, 121). Çalışmamızda Stroop testi TBAG formunun tüm aşamaları kullanılmış ve tamamlama süreleri ve hata kategorileri değerlendirilmiştir.

3.5.3Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

Wisconsin Kart Eşleme Testinin ilk şekli 1948 yılında Grant ve Berg tarafından geliştirilmiştir (122). Testin güncel hali Robert K. Heaton tarafından 1981 yılında düzenlenmiştir (123). BİLNOT bataryası testlerinden biridir (118).

WKET'nin ölçtüğü bilişsel işlev alt grupları ile ilgili çeşitli görüşler vardır, bu farklı görüşler, dikkat işlevleri, kavram oluşturma ve soyut irdeleme etrafında kümelenmiştir. Kavram oluşturma, bir kavramı temsil eden özelliklerin soyutlanması anlamına gelirken, soyut irdeleme mantıksal düşünme, problem çözme ve sonuç çıkartmayı kapsar. WKET ile ayrıca çalışma belleği ve yürütücü işlevler de değerlendirilebilmektedir (124, 125). Frontol lob tutulumu olan nörolojik hastalıklarda ve psikiyatrik bozukluklarda ve doğrudan Frontal lob ilişkili yaralanmalarda WKET'nin bozulduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur (126, 127).

WKET 4 adet uyarıcı kart ve 64 adet test kartından oluşan iki kart destesi ile yaklaşık olarak 20 dakikada uygulanabilmektedir. Katılımcının önüne, birinin üzerinde bir kırmızı üçgen, ikincisinde iki yeşil yıldız, üçüncüsünde üç sarı artı işareti ve dördüncüsünde dört mavi daire bulunan toplam 4 adet uyarıcı kart konur, ayrıca katılımcının önünde bulunan 64 test kartından oluşan 2 deste kart bulunmaktadır.

Katılımcının görevi, her bir test kartını sırayla eline almak ve bu kartların uyarıcı kartlardan hangisi ile eşleştiğini düşünüyorsa onun altına koymaktır. Kartların hangi kural doğrultusunda eşleştiğinin bilgisi verilmez, katılımcı her bir kartı kendince eşleştirdikten sonra test uygulayıcı tarafından yalnızca "doğru" veya "yanlış" olarak geri bildirim verilir. Katılımcının aynı kategoride 10 kez arka arkaya doğru eşleştirme yapması durumunda doğru kategori bir sonraki kategoriye değişmektedir. Katılımcı 6 kategorinin hepsini tamamladığında ya da kartların tümü eşleştirildiğinde test sona ermektedir (118).

Çalışmamızda WKET'nin tamamlanan kategori sayısı, toplam doğru sayısı, toplam yanlış sayısı, perseveratif hata sayısı ve perseveratif olmayan hata sayısı değerlendirilmiştir.

3.5.4 Sözel Akıcılık Testi (SAT)

Sözel Akıcılık Testi, klinik ve deneysel nöropsikolojide kullanılmaktadır. Kategori akıcılığı ve harf akıcılığı olarak iki alt bölümden oluşmaktadır. Kategori akıcılığı alt testi 1968 yılında Arthur Lester Benton tarafından geliştirilmiştir (128). Harf akıcılığı alt testi ise 1969 yılında Freda Newcombe tarafından geliştirilmiştir (129).

Kategori akıcılığı, kategori oluşturma, inhibisyon ve perseverasyon gibi bilişsel işlevleri değerlendirilmek için kullanılmaktadır. Harf akıcılığı alt testinin ülkemizde yapılan standardizasyon çalışmasında K, A, S harfleri kullanılmıştır (118). Katılımcıya her harf için 60 saniye verilerek K, A, S ile başlayan kelimeler söylemesi istenir ve bu isimler test uygulayıcı tarafından not edilir. Kategori akıcılığı alt testinde, katılımcıya 60 saniye verilerek hayvan-meyve-yiyecek gibi bir kategoride aklına gelen isimleri söylemesi istenir. Çalışmamızda hayvan kategorisi kullanılmıştır.

3.6 İstatistiksel Yöntem

Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesi Shapiro Wilk testi aracılığıyla yapılmıştır.

Yapılan analizler sonucunda HADÖ puanları ve Sözel Akıcılık testi puanlarının normal dağılım gösterdiği, diğer ölçeklerin ve nöropsikolojik test sonuçlarının normal dağılım göstermediği saptanmıştır. Normal dağılım gösteren HADÖ ve Sözel Akıcılık Testi sonuçlarının hasta ve kontrol grubu ayrılarak iki grup

şeklinde karşılaştırılmasında T test, normal dağılım göstermeyen ölçek ve test sonuçlarının iki grup olarak karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren verilerin 4 farklı grup olarak karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen verilerin 4 farklı grup olarak karşılaştırmasında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Post Hoc karşılaştırmalarda Tukey testinden yararlanılmıştır.

Nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında (çapraz tablolarda) Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır.

Verilerin birbirleri ile ilişkisini değerlendirmek için Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır.

Değerlendirmeler IBM SPSS Statistics 21 programı aracılığıyla yapılmıştır ve istatistiksel anlamlılık oranı $p<0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

LA grubundaki 30 hastanın 13'ü kronik bel ağrısı, 8'i kronik diz ağrısı, 6'sı kronik boyun ağrısı ve 3'ü kronik omuz ağrısı nedeniyle takip edilmekteydi. Hasta gruplarındaki cinsiyet dağılımı sırasıyla FMS grubundaki 31 hastanın 26'sı kadın (% 83,9), 5'i erkek (% 16,1), NA grubundaki 30 hastanın 19'u kadın (% 63,3), 11'i erkek (% 36,7), LA grubundaki 30 hastanın 18'i kadın (% 60,0), 12'si erkek (% 40,0), toplam hasta grubundaki 91 hastanın 63'ü kadın (% 69,2), 28'i erkek (% 30,8); kontrol grubundaki 70 kişinin 48'i kadın (% 68,6), 22'si erkek (% 31,4) şeklindedir. FMS grubunun yaş ortalaması 40,71±8,58, NA grubunun yaş ortalaması 42,93±9,76, LA grubunun yaş ortalaması 42,27±10,52 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 39,44±9,43dür. Çalışma grubunun eğitim düzeyi, tamamladıkları eğitim yılı olarak kaydedilmiştir. Buna göre FMS grubunun ortalama eğitim yılı 10,97±4,02, NA grubunun ortalama eğitim yılı 10,60±4,17, LA grubunun ortalama eğitim yılı 10,53±4,72 ve kontrol grubunun ortalama eğitim yılı 10,57±4,23 olarak saptanmıştır. Çalışma gruplarının medeni durumu; FMS grubunda 22 evli (% 71,0), 9 bekar (% 29,0), NA grubunda 20 evli (% 66,7), 10 bekar (% 33,3) ve LA grubunda 24 evli (% 80,0), 6 bekar (% 20,0) ve kontrol grubunda 50 evli (% 71,4), 20 bekar (% 28,6)dır. Hasta grupları ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, eğitim ve medeni durum açısından istatistiksel düzeyde farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,188, p=0,310, p=0,974, p=0,704).

Hasta gruplarından FMS grubunda 17 çalışan (% 54,8), 14 çalışmayan (% 45,2), NA grubunda 14 çalışan (% 46,7), 16 çalışmayan (% 53,3), LA grubunda 14 çalışan (% 46,7), 16 çalışmayan (% 53,3) ve kontrol grubunda 51 çalışan (% 72,9), 19 çalışmayan (% 27,1) kişi olduğu, kontrol grubunda hasta gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla çalışan katılımcı olduğu saptanmıştır (p= 0,023).

Hasta grubundaki (n=91) toplam 39 katılımcı ağrı tedavisi amacıyla AD kullanmaktaydı. AD tedavilerin dağılımına bakıldığında; 28 hastanın duloksetin 30mg/gün, 7 hastanın duloksetin 60mg/gün ve 4 hastanın da venlafaksin 75mg/gün dozunda tedaviler kullandığı saptandı. Çalışmamızda yer alan kontrol grubunda antidepresan (AD) ilaç kullanan katılımcı bulunmamaktaydı. AD kullanımının hasta gruplarındaki dağılımına bakıldığında; FMS grubunda 22 hasta (%71,0) AD

kullanıyor, 9 hasta (%29,0) AD kullanmıyordu, NA grubunda 9 hasta (%30,0) AD kullanıyor, 21 hasta (%70,0) AD kullanmıyordu, LA grubunda 8 hasta (%26,7) AD kullanıyor, 22 hasta (%73,3) AD kullanmıyordu. Hasta gruplarından FMS grubundaki AD kullanan hasta sayısı, NA, LA gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (p=0,001).

Çalışmada yer alan hasta gruplarının ve kontrol grubunun sosyodemografik verileri ve antidepresan kullanımı açısından karşılaştırılması Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Hasta ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özellikler ve antidepresan kullanımı açısından karşılaştırılması.

	Fibromiyalji (n=31)	**Nöropatik Ağrı** (n=30)	**Lokalize Ağrı** (n=30)	**Kontrol** (n=70)	χ^{2**}	**p değeri**
Cinsiyet						
Kadın	26 (%83,9)	19 (%63,3)	18 (%60,0)	48 (%68,6)	4,79	0,188
Erkek	5 (%16,1)	11 (%36,7)	12 (%40,0)	22 (%31,4)		
Medeni Durum						
Evli	22 (%71,0)	20 (%66,7)	24 (%80,0)	50 (%71,4)	1,41	0,704
Bekar	9 (%29,0)	10 (%33,3)	6 (%20,0)	20 (%28,6)		
Çalışma Durumu						
Çalışıyor	17 (%54,8)	14 (%46,7)	14 (%46,7)	51 (%72,9)	9,57	0,023
Çalışmıyor	14 (%45,2)	16 (%53,3)	16 (%53,3)	19 (%27,1)		
Antidepresan						
Var	22 (%71,0)	9 (%30,0)	8 (%26,7)	0 (%0)	15,24	0,001*
Yok	9 (%29,0)	21 (%70,0)	22 (%73,3)	70 (%100)		
					F^{***}	**p**
Yaş	40,71±8,58	42,93±9,76	42,27±10,52	39,44±9,43	1,20	0,310
Eğitim Yılı	10,97±4,02	10,60±4,17	10,53±4,73	10,57±4.23	0,07	0,974

****χ^2: Ki kare / Fisher's Exact Test, F^{***}: ANOVA**
***pairwise karşılaştırma sonuçları: FMS > NA p<0,001, FMS > LA p<0,001**

Çalışma grubunun Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği (HADÖ)'nin anksiyete ve depresyon alt ölçek puanları değerlendirildiğinde; FMS grubu için anksiyete puanı ortalaması 4,10±1,60, NA grubu için anksiyete puanı ortalaması 3,93±1,57, LA grubu için anksiyete puanı ortalaması 3,23±1,61 ve kontrol grubu için

ise 2,90±1,54 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında HADÖ anksiyete puanı ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0,01). FMS grubunda kontrol grubuna kıyasla (p< 0,001), NA grubunda kontrol grubuna kıyasla (p< 0,001) ve LA grubunda kontrol grubuna kıyasla (p= 0,001) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek HADÖ anksiyete puanları olduğu saptanmıştır. FMS grubu için depresyon puanı ortalaması 4,74±1,00, NA grubu için depresyon puanı ortalaması 3,83±1,37, LA grubu için depresyon puanı ortalaması 3,80±1,52 ve kontrol grubu için ise 2,67±1,11 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında HADÖ depresyon puanı ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p<0,01). FMS grubunda kontrol grubuna kıyasla (p= 0,008) ve NA grubunda kontrol grubuna kıyasla (p= 0,026) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek HADÖ Depresyon puanları olduğu saptanmıştır.

FMS grubu için ağrı süresi ortalaması 6,74±5,57 yıl, NA grubu için ağrı süresi ortalaması 6,03±5,08 yıl ve LA grubu için ağrı süresi ortalaması 6,97±5,16 yıl olarak saptanmıştır. Gruplar arasında ağrı süresi ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,676).

FMS grubu için VAS şimdiki ağrı şiddeti ortalaması 5,16±1,90, NA grubu için VAS şimdiki ağrı şiddeti ortalaması 5,33±1,84 ve LA grubu için VAS şimdiki ağrı şiddeti ortalaması 4,87±2,10 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında VAS şimdiki ağrı şiddeti ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,09). FMS grubu için VAS son bir hafta ağrı şiddeti ortalaması 6,25±1,79, NA grubu için VAS son bir hafta ağrı şiddeti ortalaması 5,93±1,70 ve LA grubu için VAS son bir hafta ağrı şiddeti ortalaması 5,80±1,81 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında VAS son bir hafta ağrı şiddeti ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,756). FMS grubu için VAS son bir ay ağrı şiddeti ortalaması 6,35±1,82, NA grubu için VAS son bir ay ağrı şiddeti ortalaması 6,97±1,92 ve LA grubu için VAS son bir ay ağrı şiddeti ortalaması 6,27±1,78 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında VAS son bir ay ağrı şiddeti ortalamaları açısından da anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,941).

Fibromiyalji grubuna uygulanan, ağrının işlevselliği etkileme düzeyini ölçen Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) ortalama puanı 56,19±11,35 olarak hesaplanmıştır.

Nöropatik ağrı grubuna uygulanan, Leeds Nöropatik Semptom ve Belirti Değerlendirmesi Ölçeği (s-LANNS) ortalama puanı 16,93±3,68 olarak hesaplanmıştır.

Hasta grupları ve kontrol grubunun ölçek puanlarının karşılaştırılması, Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Hasta grupları ve kontrol grubunun ölçek puanlarının karşılaştırılması.

	Fibromiyalji (n=31)	**Nöropatik Ağrı** (n=30)	**Lokalize Ağrı** (n=30)	**Kontrol** (n=70)	**F****	**p değeri**
HADÖ						
Anksiyete	4,10±1,60	3,93±1,57	3,23±1,61	2,90±1,54	5,66	0,001*
Depresyon	4,74±1,00	3,83±1,37	3,80±1,52	2,67±1,11	22,56	0,000*
Ağrı Süresi (Yıl)	6,74±5,57	6,03±5,08	6,97±5,16	-	0,40	0,676
VAS						
Şimdiki	5,16±1,90	5,33±1,84	4,87±2,10	-	2,91	0,090
Son hafta	6,25±1,79	5,93±1,70	5,80±1,81	-	0,37	0,756
Son ay	6,35±1,82	6,97±1,92	6,27±1,78	-	0,12	0,941
FEA	56,19±11,35	-	-	-	-	-
s-LANNS	-	16,93±3,68	-	-	-	-

HADÖ: Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, VAS: Vizüel Analog Skala, FMS: Fibromiyalji Sendromu, NA: Nöropatik Ağrı, LA: Lokalize Ağrı, FEA: Fibromiyalji Etki Anketi, s-LANNS: Leeds Nöropatik Semptom ve Belirti Değerlendirmesi Ölçeği
****: ANOVA**
***pairwise karşılaştırma sonuçları:**
HADÖ anksiyete puanı: kontrol<FMS p=0,003, kontrol<NA p=0,016
HADÖ depresyon puanı: kontrol<FMS p<0,001, NA<FMS p=0,022, LA<FMS p=0,017, kontrol<NA p<0,001, kontrol<LA p<0,001

Öncelikle hasta grupları tanılarına göre gruplandırılmadan bir bütün olarak (n=91) kontrol grubu ile (n=70) nöropsikolojik test performansları açısından karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun Stroop 1 süre ortancası 11 saniye (%25-75=10-13), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun Stroop 1 süre ortancası 10 saniye (%25-75=8-12), hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve Stroop 1 tamamlanma süresi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olarak saptanmıştır (p<0,01; Z=-3,46). Gruplar arasında Stroop 1 hata sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,00). Hasta grubunun Stroop 2 süre ortancası 12 saniye (%25-75=10-15), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun Stroop 2 süre ortancası 11 saniye (%25-75=9-12), hata ortancası 0 (%25-

75=0-0), olarak hesaplanmış ve Stroop 2 tamamlanma süresi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olarak saptanmıştır (p<0,01; Z=-3,87). Gruplar arasında Stroop 2 hata sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,75). Hasta grubunun Stroop 3 süre ortancası 14 saniye (%25-75=12-16), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun Stroop 3 süre ortancası 12 saniye (%25-75=11-15), hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve Stroop 3 tamamlanma süresi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olarak saptanmıştır (p=0,02; Z=-2,31). Gruplar arasında Stroop 3 hata sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,43). Hasta grubunun Stroop 4 süre ortancası 19 saniye (%25-75=16-24), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun Stroop 4 süre ortancası 16 saniye (%25-75=14-20), hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve Stroop 4 tamamlanma süresi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olarak saptanmıştır (p<0,01; Z=-3,19). Gruplar arasında Stroop 4 hata sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,78). Hasta grubunun Stroop 5 süre ortancası 28 saniye (%25-75=22-35), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun Stroop 5 süre ortancası 25 saniye (%25-75=21-30), hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,09; Z=-1,70). Gruplar arasında Stroop 5 hata sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,98).

Hasta grubunun İST-A süre ortancası 45 saniye (%25-75=36-58), İST-A hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun İST-A süre ortancası 36 saniye (%25-75=29-53), İST-A hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve İST-A tamamlanma süresi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olarak saptanmıştır (p<0,01; Z=-3,38). Gruplar arasında İST-A hata sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,00). Hasta grubunun İST-B süre ortancası 93 saniye (%25-75=72-119), İST-B hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun İST-B süre ortancası 78 saniye (%25-75=67-102), İST-B hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve İST-B tamamlanma süresi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olarak saptanmıştır (p=0,02; Z=-2,44). Gruplar arasında İST-B hata sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,66).

Hasta grubunun WKET yanlış sayısı ortancası 46 (%25-75=28-60), kontrol grubunun WKET yanlış sayısı ortancası ortancası 36 (%25-75=14-62), hasta grubunun

WKET doğru sayısı ortancası 70 (%25-75=64-78), kontrol grubunun WKET doğru sayısı ortancası ortancası 67 (%25-75=62-76), hasta grubunun WKET tamamlanan kategori sayısı ortancası 5 (%25-75=3-6), kontrol grubunun WKET tamamlanan kategori sayısı ortancası ortancası 5,50 (%25-75=3-6), hasta grubunun WKET perseveratif hata sayısı ortancası 25 (%25-75=15-36), kontrol grubunun WKET perseveratif hata sayısı ortancası ortancası 18 (%25-75=8-35), hasta grubunun WKET perseveratif olmayan hata sayısı ortancası 17 (%25-75=10-23), kontrol grubunun WKET perseveratif olmayan hata sayısı ortancası ortancası 15 (%25-75=7-25) olarak hesaplanmıştır. WKET yanlış sayısı, WKET doğru sayısı, WKET tamamlanan kategori sayısı ve WKET perveratif olmayan hata sayısı kategorilerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken (sırasıyla p=0,16, p=0,17, p=0,69 ve p=0,42) hasta grubunda WKET perseveratif hata sayısının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptanmıştır (p=0,03; Z=-2,20).

Sözel Akıcılık Testi (SAT)'nin kategori akıcılığı alt testinde hasta grubunun puan ortalaması 19,13±4,56, kontrol grubunun kategori akıcılğı puan ortalaması 20,13±4,37 olarak hesaplanmış ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,16). Hasta grubunun harf akıcılığı kategorisinden aldığı toplam puan ortalaması 30,16±11,64, kontrol grubunun harf akıcılığı kategorisinden aldığı toplam puan ortalaması 37,94±14,25 olarak hesaplanmış ve kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek harf akıcılığı puanı olduğu saptanmıştır (p<0,01, T=-3,81). Hasta grubunun SAT toplam puan ortalaması 49,24±14,21, kontrol grubunun SAT toplam puan ortalaması 58,07±17,07 olarak hesaplanmış ve kontrol grubunda SAT toplam puanının hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,01, T=-3,58).

Hasta ve kontrol grubunun nöropsikolojik test sonuçları karşılaştırması Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3 Hasta ve kontrol gruplarının Stroop testi, İST, WKET ve SAT sonuçlarının karşılaştırılması.

	Hasta Grubu (n=91) Ortanca (%25-75)	**Kontrol Grubu** (n=70) Ortanca (%25-75)	**U****	**p**	**Z**
Stroop-1 süre	11 (10-13)	10 (8-12)	2178,50	0,00*	-3,46
Stroop-1 hata	0 (0-0)	0 (0-0)	3185,00	1,00	0,00
Stroop-2 süre	12 (10-15)	11 (9-12)	2055,50	0,00*	-3,87
Stroop-2 hata	0 (0-0)	0 (0-0)	3136,00	0,75	-0,31
Stroop-3 süre	14 (12-16)	12 (11-15)	2510,50	0,02*	-2,31
Stroop-3 hata	0 (0-0)	0 (0-0)	3076,50	0,43	-0,78
Stroop-4 süre	19 (16-24)	16 (14-20)	2251,50	0,00*	-3,19
Stroop-4 hata	0 (0-0)	0 (0-0)	3043,00	0,78	-0,28
Stroop-5 süre	28 (22-35)	25 (21-30)	2686,00	0,09	-1,70
Stroop-5 hata	0 (0-0)	0 (0-0)	3180,50	0,98	-0,26
İST-A süre	45 (36-58)	36 (29-53)	2194,00	0,00*	-3,38
İST-A hata	0 (0-0)	0 (0-0)	3185,00	1,00	0,00
İST-B süre	93 (72-119)	78 (67-102)	2470,50	0,02*	-2,44
İST-B hata	0 (0-0)	0 (0-0)	3109,00	0,66	-0,44
WKET-Y	46 (28-60)	36 (14-62)	2768,00	0,16	-1,42
WKET-D	70 (64-78)	67 (62-76)	2784,00	0,17	-1,37
WKET-TK	5 (3-6)	5,5 (3-6)	3072,00	0,69	-0,40
WKET-P	25 (15-36)	18 (8-35)	2541,00	0,03*	-2,20
WKET-PO	17 (10-23)	15 (7-25)	2950,50	0,42	-0,80
	ort±ss	**ort±ss**	**t*****	**p**	
SAT-K	19,13±4,56	20,13±4,37	-1,40	0,16	
SAT-H	30,16±11,64	37,94±14,25	-3,81	0,00*	
SAT-Toplam	49,24±14,21	58,07±17,07	-3,58	0,00*	

***=p<0,05, **Mann Whitney U test, *** T-Test, WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi (Y: yanlış sayısı, D: doğru sayısı, TK: tamamlanan kategori, P: perseveratif hata, PO: perseveratif olmayan hata), İST: İz Sürme Testi, SAT: Sözel Akıcılık Testi, SAT-K: Sözel Akıclık Testi Kategori Akıcılığı alt ölçeği, SAT-H: Sözel Akıcılık Testi Harf Akıcılığı (K, A, S) alt ölçeği**

Çalışmaya katılan kronik ağrı hastaları tanılarına göre 3 gruba ayrılıp nöropsikolojik test performansları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. FMS grubunun Stroop 1 süre ortancası 11 saniye (%25-75=9-13), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), NA grubunun Stroop 1 süre ortancası 11 saniye (%25-75=10-13), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), LA grubunun Stroop 1 süre ortancası 11 saniye (%25-75=9-16), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun Stroop 1 süre ortancası 10 saniye (%25-75=8-12), hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve grupların Stroop 1 süreleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmıştır (p= 0,01). Stroop 1 tamamlanma süresi FMS grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundur (p=0,04). Gruplar arasında Stroop 1 hata sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,00). FMS grubunun Stroop 2 süre ortancası 12 saniye (%25-75=11-14), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), NA grubunun Stroop 2 süre ortancası 13 saniye (%25-75=10-15), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), LA grubunun Stroop 2 süre ortancası 12 saniye (%25-75=10-15), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun Stroop 2 süre ortancası 11 saniye (%25-75=9-12), hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve grupların Stroop 2 süreleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmıştır (p<0,01). Stroop 2 tamamlanma süresi FMS grubunda kontrol grubuna kıyasla (p= 0,027) ve NA grubunda kontrol grubuna kıyasla (p= 0,014) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundur. Gruplar arasında Stroop 2 hata sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,92). FMS grubunun Stroop 3 süre ortancası 14 saniye (%25-75=12-16), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), NA grubunun Stroop 3 süre ortancası 14 saniye (%25-75=12-15), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), LA grubunun Stroop 3 süre ortancası 13 saniye (%25-75=11-17), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun Stroop 3 süre ortancası 12 saniye (%25-75=11-15), hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve grupların Stroop 3 süre ve hata sonuçları arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,12, p=0,67). Gruplar arasında Stroop 3 hata sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,67). FMS grubunun Stroop 4 süre ortancası 20 saniye (%25-75=18-26), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), NA grubunun Stroop 4 süre ortancası 19 saniye (%25-75=17-22), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), LA grubunun Stroop 4 süre ortancası 17 saniye (%25-75=14-27), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun Stroop 4 süre ortancası 16 saniye (%25-75=14-20), hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve grupların Stroop 4 süreleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmıştır (p<0,01). Stroop 4 tamamlanma süresi FMS grubunda kontrol

grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundur (p=0,003). Gruplar arasında Stroop 4 hata sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,99). FMS grubunun Stroop 5 süre ortancası 31 saniye (%25-75=26-37), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), NA grubunun Stroop 5 süre ortancası 26,50 saniye (%25-75=21-33), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), LA grubunun Stroop 5 süre ortancası 24,50 saniye (%25-75=20-39), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun Stroop 5 süre ortancası 25 saniye (%25-75=21-30), hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve grupların Stroop 5 süreleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmıştır (p=0,03). Stroop 5 tamamlanma süresi FMS grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundur (p=0,024). Gruplar arasında Stroop 5 hata sayısı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,00).

FMS grubunun İST-A süre ortancası 49 saniye (%25-75=40-60), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), NA grubunun İST-A süre ortancası 47,50 saniye (%25-75=35-63), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), LA grubunun İST-A süre ortancası 42 saniye (%25-75=35-49), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun İST-A süre ortancası 36 saniye (%25-75=29-53), hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve grupların İST-A süreleri arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmıştır (p<0,01). İST-A süresi FMS grubunda kontrol grubuna kıyasla (p= 0,010) ve NA grubunda kontrol grubuna kıyasla (p= 0,020) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzundur. FMS grubunun İST-B süre ortancası 98 saniye (%25-75=73-127), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), NA grubunun İST-B süre ortancası 90 saniye (%25-75=72-105), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), LA grubunun İST-B süre ortancası 93 saniye (%25-75=72-143), hata ortancası 0 (%25-75=0-0), kontrol grubunun İST-B süre ortancası 78 saniye (%25-75=67-102), hata ortancası 0 (%25-75=0-0) olarak hesaplanmış ve grupların İST-B süre ve hataları arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (sırasıyla p=0,08 ve p=0,94).

FMS grubunun WKET yanlış sayısı ortancası 55 (%25-75=23-62), NA grubunun WKET yanlış sayısı ortancası 43,50 (%25-75=34-60), LA grubunun WKET yanlış sayısı ortancası 45 (%25-75=25-58), kontrol grubunun WKET yanlış sayısı ortancası 36 (%25-75=14-62) olup gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (p=0,32). FMS grubunun WKET doğru sayısı ortancası 69 (%25-75=65-77), NA grubunun WKET doğru sayısı ortancası 70,50 (%25-75=64-83), LA grubunun WKET doğru sayısı ortancası 73 (%25-75=63-79), kontrol grubunun WKET

doğru sayısı ortancası 67 (%25-75=62-76) olup gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (p=0,32). FMS grubunun WKET tamamlanan kategori sayısı ortancası 4 (%25-75=3-6), NA grubunun WKET tamamlanan kategori sayısı ortancası 4,50 (%25-75=3-6), LA grubunun WKET tamamlanan kategori sayısı ortancası 5 (%25-75=4-6), kontrol grubunun WKET tamamlanan kategori sayısı ortancası 5,50 (%25-75=3-6) olup gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (p=0,48). FMS grubunun WKET perseveratif hata sayısı ortancası 30 (%25-75=11-39), NA grubunun WKET perseveratif hata sayısı ortancası 26,50 (%25-75=16-35), LA grubunun WKET perseveratif hata sayısı ortancası 19,50 (%25-75=15-31), kontrol grubunun WKET perseveratif hata sayısı ortancası 18 (%25-75=8-35) olup gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (p=0,09). FMS grubunun WKET perseveratif olmayan hata sayısı ortancası 21 (%25-75=13-25), NA grubunun WKET perseveratif olmayan hata sayısı ortancası 15 (%25-75=12-20), LA grubunun WKET perseveratif olmayan hata sayısı ortancası 14,50 (%25-75=8-23), kontrol grubunun WKET perseveratif olmayan hata sayısı ortancası 15 (%25-75=7-25) olup gruplar arasında anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır (p=0,32).

SAT kategori akıcılığı puan ortalaması FMS grubunda 18,71±4,37, NA grubunda18,87±4,74, LA grubunda 19,83±4,63, kontrol grubunda ise 20,13±4,37 olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,385). SAT harf akıcılığı puan ortalaması FMS grubunda 30,94±11,32, NA grubunda 29,50±10,61, LA grubunda 30,03±13,20, kontrol grubunda ise 37,94±14,25 olarak hesaplanmış ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,003). SAT kategori akıcılığı puan ortalaması kontrol grubunda FMS grubuna kıyasla (p= 0,030), kontrol grubunda NA grubuna kıyasla (p= 0,019) ve kontrol grubunda LA grubuna kıyasla (p= 0,038) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir. SAT toplam puan ortalaması FMS grubunda 49,65±13,00, NA grubunda 48,37±14,15, LA grubunda 49,70±15,81, kontrol grubunda ise 58,07±17,07 olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,006). SAT toplam puan ortalaması kontrol grubunda FMS grubuna kıyasla (p= 0,039), kontrol grubunda NA grubuna kıyasla (p= 0,030) ve kontrol grubunda LA grubuna kıyasla (p= 0,043) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Hasta gruplarının ve kontrol grubunun, nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırması Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4 FMS, NA, LA ve kontrol gruplarının Stroop testi, İST, WKET ve SAT sonuçlarının karşılaştırılması.

	Fibromiyalji (n=31) Ortanca (%25-75)	**Nöropatik Ağrı** (n=30) Ortanca (%25-75)	**Lokalize Ağrı** (n=30) Ortanca (%25-75)	**Kontrol** (n=70) Ortanca (%25-75)	**KW**	**p değeri**
Stroop-1 süre	11 (9-13)	11 (10-13)	11 (9-16)	10 (8-12)	11,95	0,01*
Stroop-1 hata	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,00	1,00
Stroop-2 süre	12 (11-14)	13 (10-15)	12 (10-15)	11 (9-12)	15,13	0,00*
Stroop-2 hata	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,10	0,92
Stroop-3 süre	14 (12-16)	14 (12-15)	13 (11-17)	12 (11-15)	5,94	0,12
Stroop-3 hata	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	1,56	0,67
Stroop-4 süre	20 (18-26)	19 (17-22)	17 (14-27)	16 (14-20)	13,35	0,00*
Stroop-4 hata	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,08	0,99
Stroop-5 süre	31 (26-37)	26,5 (21-33)	24,5 (20-39)	25 (21-30)	8,69	0,03*
Stroop-5 hata	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,01	1,00
İST-A süre	49 (40-60)	47,5 (35-63)	42 (35-49)	36 (29-53)	14,25	0,00*
İST-A hata	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,00	1,00
İST-B süre	98 (73-127)	90 (72-105)	93 (72-143)	78 (67-102)	6,69	0,08
İST-B hata	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,39	0,94
WKET-Y	55 (23-62)	43,5 (34-60)	45 (25-58)	36 (14-62)	3,51	0,32
WKET-D	69 (65-77)	70,5 (64-83)	73 (63-79)	67 (62-76)	3,48	0,32
WKET-TK	4 (3-6)	4,5 (3-6)	5 (4-6)	5,5 (3-6)	2,50	0,48
WKET-P	30 (11-39)	26,5 (16-35)	19,5 (15-31)	18 (8-35)	6,44	0,09
WKET-PO	21 (13-25)	15 (12-20)	14,5 (8-23)	15 (7-25)	3,49	0,32
	ort±ss	**ort±ss**	**ort±ss**	**ort±ss**	**F**	**p**
SAT-K	18,71±4,37	18,87±4,74	19,83±4,63	20,13±4,37	1,02	0,39
SAT-H	30,94±11,32	29,50±10,61	30,03±13,20	37,94±14,25	4,85	0,00*
SAT-Toplam	49,65±13,00	48,37±14,15	49,70±15,81	58,07±17,07	4,27	0,01*

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi(Y: yanlış sayısı, D: doğru sayısı, TK: tamamlanan kategori, P: perseveratif hata, PO: perseveratif olmayan hata), İST: İz Sürme Testi, SAT: Sözel Akıcılık Testi, SAT-K: Sözel Akıclık Testi Kategori Akıcılığı alt ölçeği, SAT-H: Sözel Akıcılık Testi Harf Akıcılığı alt ölçeği, KW: Kruskal Wallis

***pairwise karşılaştırma sonuçları:**

Stroop-1 süre: FMS>kontrol p=0,04, Stroop-2 süre: FMS>kontrol p=0,027, NA>kontrol p=0,014

Stroop-4 süre: FMS>kontrol p=0,003, Stroop-5 süre: FMS>kontrol p=0,024

İz Sürme A süre: FMS>kontrol p=0,010, NA>kontrol p=0,020

SAT-H: kontrol>FMS p=0,030, kontrol>NA p=0,019, kontrol>LA p=0,038

SAT-Toplam: kontrol>FMS p=0,039, kontrol>NA p=0,030, kontrol>LA p=0,043

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan nöropsikolojik testler ile ağrı şiddeti ve ağrı süresinin ilişkilerini incelemek için korelasyon analizleri yapılmıştır. Toplam ağrı süresi ile nöropsikolojik test sonuçlarının korelasyon analizlerinde anlamlı ilişki saptanmamıştır (tüm analizlerde p>0,05).

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan nöropsikolojik testler ile VAS puanları arasındaki korelasyon analizleri değerlendirildiğinde; VAS şimdiki puanları ile WKET perseveratif hata sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0,023, r=0,238). VAS şimdiki puanları ile SAT toplam puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır (p=0,040, r=-0,216).

VAS son bir hafta puanları ile WKET perseveratif hata sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0,030, r=0,228). VAS son bir hafta puanları ile İST-B tamamlanma süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0,018, r=0,248).

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan nöropsikolojik testler ile VAS puanları arasındaki anlamlı korelasyonlar tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Hasta grubunda Vizüel Analog Skala (VAS) puanları ile NPT sonuçlarının korelasyon analizinde saptanan anlamlı (p<0,05) veriler (n=91).

VAS	Nöropsikolojik Test	r	p
Şimdiki	WKET P	0,238	0,023
	SAT-Toplam	-0,216	0,040
Son bir hafta	WKET P	0,228	0,030
	İST-B süre	0,248	0,018

VAS: Vizüel Analog Skala
WKET: Wisconsin Kart Eşleme Testi (Y: yanlış sayısı, D: doğru sayısı, TK: tamamlanan kategori, P: perseveratif hata, PO: perseveratif olmayan hata), İST: İz Sürme Testi, SAT: Sözel Akıcılık Testi

Kronik ağrı grubu tanılarına göre gruplara ayrılarak, her grubun VAS puanları ile nöropsikolojik test sonuçlarının ilişkisi korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

FMS grubunda ağrı süresi, VAS şimdiki ve VAS son bir ay puanları ile nöropsikolojik test sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (tüm analizlerde p>0,05). VAS son bir hafta puanları ile Stroop-5 süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0,032, r=0,387). FEA puanları ile de nöropsikolojik test sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (tüm analizlerde p>0,05).

NA grubunda ağrı süresi, VAS puanları ve s-LANNS puanları ile nöropsikolojik test sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (tüm analizlerde p>0,05).

LA grubunda ağrı süresi ile nöropsikolojik test sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (tüm analizlerde p>0,05). Tüm VAS puanları ile Stroop testi süreleri ve İST süreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (tüm analizlerde p>0,05). VAS şimdiki puanları ile SAT harf akıcılığı ve SAT toplam puanları arasında negatif korelasyonlar saptanmıştır (sırasıyla p=0,010, r=-0,452 ve p=0,012, r=-0,460).

Hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan nöropsikolojik testler ile VAS puanları arasındaki anlamlı korelasyonlar tablo 4.6da gösterilmiştir.

Tablo 4.6 Hasta gruplarında (FMS, NA ve LA) VAS puanları ile NPT sonuçları arasında yapılan korelasyon analizlerinde anlamlı olarak saptanan verilerin karşılaştırılması.

Hasta Grubu	NPT	VAS şimdiki		VAS son hafta	
		r	p	r	p
FMS (n=31)	Stroop-5 süre	-	-	0,387	0,032
LA (n=30)	SAT-H	-0,460	0,010	-	-
	SAT-Toplam	-0,452	0,012	-	-

FMS: Fibromiyalji Sendromu, LA: Lokalize Ağrı
VAS: Vizüel Analog Skala
NPT: Nöropsikolojik Test, SAT: Sözel Akıcılık Testi
SAT-H: Sözel Akıcılık Testi Harf Akıcılığı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hasta grubunun (n=91) %69,2'si kadın, %30,8'i erkek, kontrol grubunun (n=70) %68,6'sı kadın, %31,4'ü erkektir. Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet farkı saptanmamış olmakla birlikte tüm çalışma grubunda kadın oranının yüksek olması kronik ağrı epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalarla uyumludur. Munce ve ark. tarafından Kanada'da yapılan kronik ağrı alanındaki epidemiyoloji çalışmasında; kronik ağrı tanısı alan hastaların %60,0'ı kadın ve %40,0'ı erkek olarak saptanmıştır. Sözü geçen çalışmada FMS tanısı alan hastaların ise %85,7si kadın ve %14,3ü erkek olarak saptanmıştır (130). Çalışmamızda da FMS grubundaki kadın oranı %83,9 ve FMS dışındaki kronik ağrı gruplarındaki kadın oranı %61,7dir. Verilerimiz Munce ve ark. çalışmasının sonuçları ile örtüşmektedir.

Çalışma durumu açısından, kontrol grubundaki çalışan kişi sayısı, hasta gruplarına kıyasla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,023). Bu durum kontrol grubunun ağırlıkla ESOGÜ Tıp Fakültesi çalışanlarından seçilmesiyle ilişkilidir. Üç hasta grubu arasında, çalışan oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05).

Çalışmamızda hasta grubu (n=91) ve kontrol grubunun (n=70) NPT sonuçları açısından karşılaştırılmasıyla elde edilen bulguları değerlendirdiğimizde; hasta grubunda Stroop bölüm 1-2-3-4 ve İST-A ve B tamamlama sürelerinde, WKET-perseveratif hata sayısında ve SAT harf alt kategorisi puanı ile SAT toplam puanında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozulmalar saptanmıştır. Çalışmamızda hasta grubunda bozulduğu saptanmış olan bu testler, bilişsel işlevlerin; seçici dikkat, yanıt inhibisyonu, işlem hızı ve mental esneklik alt kategorilerini değerlendirmektedir. Ferreira ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan, ilaç kullanımı ve komorbiditeler dışlanarak dahil edilen 45 kronik ağrı hastasının ve 45 kontrolün bilişsel işlevler açısından Stroop testi, Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MoCA)'nin saat çizme ve sözel akıcılık alt testleri ile değerlendirildiği çalışmada; hasta grubunda dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendiren Stroop bölüm 1-2-3 tamamlanma sürelerinde ve MoCA alt testlerinde kontrol grubuna kıyasla bozulmalar saptanmıştır (6). Ferreira ve ark.'nın çalışmasında hasta grubunda bozulmuş olan testlerden, Stroop 1-2-3 testi tamamlama süreleri çalışmamızda da hasta grubunda bozulmuştur, seçici dikkat ve yanıt inhibisyonunu değerlendiren bu testlerin yanı sıra çalışmamızda işlem hızı ve seçici dikkati değerlendiren İST-A ve B

tamamlama sürelerinde ve yürütücü işlevlerin önemli bir bileşeni olan mental esnekliği değerlendiren WKET perseveratif hata sayısı da bozulmuştur. Ayrıca iki çalışmada farklı sözel akıcılık testleri uygulanmış ve sonucunda hasta gruplarında bozulmalar saptanmıştır. Kontrol grubuna sahip olması, katılımcıların ilaç kullanımı ve komorbiditeler dışlanarak dahil edilmiş olması ve bozulduğu saptanan bilişsel işlev alt kategorilerinin ortaklığı göz önüne alındığında, Ferreira ve ark'nın çalışma sonuçları ile sonuçlarımız uyumlu görünmektedir.

Masiliūnas ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan bir başka çalışmada yaş ve eğitim açısından aralarında anlamlı fark olmayan 29 kronik ağrı tanılı hasta ve 30 kontrol NPT performansı açısından Stroop, İST-A ve B uygulanarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hasta grubunda tüm testlerin tamamlanma süreleri kontrol grubundan fazla olarak bulunsa da, çalışmamızdan farklı olarak test sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (4). Masiliūnas ve ark. çalışmasında hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla 59,60±6,0 ve 60,70±7,0 olarak bildirilmiştir, çalışmamızda ise hasta grubunun yaş ortalaması 41,96±9,43 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 39,44±9,55 şeklindedir. NPT performansına yaşın etkisi bilinmektedir (131-133). Ooseterman ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışma ile genç ve orta yaş hastalarda ağrının bilişsel işlevler üzerine etkisinin incelenmesinin uygun olduğu önerilmiş; ileri yaşlarda ortaya çıkan bilişsel bozulmanın, ağrı ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiyi etkilediği gösterilmiştir (134). Masiliūnas ve ark. çalışması ile bizim çalışmamızın bulguları arasındaki fark örneklem gruplarının toplam sayıları ve yaş ortalamaları arasındaki fark ile ilişkili olabilir.

Oosterman ve ark. tarafından 2012 yılında çalışmada, komorbiditeleri olan hastaları çalışma dışında bırakılarak 34 kronik ağrı hastası ve 32 kontrol bilişsel işlevler açısından karşılaştırılmıştır. Çalışma grubu Stroop testi, İST-A ve B, sürekli dikkati değerlendiren Bourdon-Vos testi ve planlamayı değerlendiren Zoo Map testi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışma İST-A ve B tamamlama süreleri ve Bourdon-Vos testi tamamlama süreleri hasta grubunda kontrol grubuna istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamıştır. Aynı çalışmada yanıt inhibisyonunu ve planlamayı değerlendiren Stroop testi ve Zoo Map testi performansları açısından ise hasta ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır (22). Çalışmamızda da hasta grubunda işlem hızını, seçici ve sürekli dikkati değerlendiren Stroop testi 1, 2, 3, 4 bölümleri, İST-A ve B tamamlama süreleri, SAT sonuçları ve mental esnekliği değerlendiren WKET

perseveratif hata sayısında bozulma saptanmıştır. Çalışmamızda kullandığımız yanıt inhibisyonunu değerlendiren Stroop testi 5. bölümü ile perseveratif hata dışındaki planlama ve yürütücü işlevleri değerlendiren WKET alt testlerinde hasta ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır. Farklı bilişsel işlev alt kategorilerinde farklı sonuçların saptandığı bu çalışma ile çalışmamızın bulguları arasında benzerlikler mevcuttur. Oosterman ve ark'ın çalışmasında hasta grubunun yaş ortalaması 51,50, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 55,40 olarak saptanmış, kontrol grubunda hasta grubuna kıyasla Stroop bölümleri tamamlama sürelerinde, testin normatif değerleri açısından daha fazla bozulma saptanmıştır. Çalışmamızda yer alan kontrol grubunda ise Stroop bölümleri tamamlama süreleri, Karakaş ve ark. tarafından yapılan ve testin Türkiye'deki normatif değerlerini belirleyen çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur (119). Bu durum iki çalışma arasındaki Stroop testi sonuçlarındaki farklılığı açıklıyor olabilir.

Van der Leeuw ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan popülasyon temelli bir çalışmada; 765 kronik ağrı tanılı hastada dikkat, yürütücü işlevler ve bellek işlevleri SAT, İST-A ve B tamamlama süreleri, Saat Çizme Testi ve Sözel Öğrenme Testi ile değerlendirilmiş ve kronik ağrı hastalarında tüm testlerde, test sonuçlarının normatif değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bozulmalar saptanmıştır (135). Kontrol grubu içermeyen ve katılımcıların ilaç kullanımı, psikiyatrik eş tanılar açısından gözden geçirilmeden dahil edildiği bu çalışmada, sonuçlarımızdan farklı olarak; bilişsel işlevleri değerlendiren tüm testlerde bozulmalar saptanmıştır. Ayrıca ağırlıkla orta yaş grubu kişilerden oluşan çalışmamızdan farklı olarak; Van der Leeuw ve ark.'nın çalışmasında hasta grubunun yaş ortalamasının 78,10 olması da iki çalışma arasındaki farklılıkları açıklamaktadır.

Walitt ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; 45 kronik kas iskelet ağrı tanılı hasta ve 27 kontrol, bilişsel işlevler açısından Stroop bölümleri tamamlama süreleri ve İST-A ve B tamamlama süreleri ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda; hasta ve kontrol grubu arasında Stroop bölümleri ve İST-A ve B tamamlama süreleri açısından anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır (136). Çalışmamızda FMS, NA ve LA gibi farklı tanı gruplarından heterojen şekilde dağılmış hasta gruplarına karşılık, Walitt ve ark.'nın çalışmasında yazarlar kronik ağrı hasta grubunun 27sinin FMS tanı kriterlerini karşıladığını ve 17sinin de karşılamadığını bildirmiştir. İlgili çalışmadaki tüm hastalar ağrı sınıflandırmasında ortak bir grup olan kas iskelet ağrıları içerisinde

yer almaktadır. İki çalışmanın bulguları arasındaki fark, hasta gruplarının tanısal çeşitliliği ve katılımcı sayılarındaki farkla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda kronik ağrı hasta grubunu (n=91) tanısal özellikleri ve belirti karakterlerine göre; FMS, NA ve LA şeklinde 3 gruba ayırarak analizlerimizi tekrarladık. Fibromiyalji tanı kriterlerini karşılayan ve yaygın karakterde ağrıları olan hastalar FMS grubunu (n=31), nöropatik karakterde ağrıları olan hastalar NA grubunu (n=30) ve ağrıları nöropatik ya da yaygın karakterde olmayan hastalar LA grubunu (n=30) oluşturdu. Ağrı gruplarını oluşturmaktaki temel amacımız, farklı ağrı süreçlerinin bilişsel işlevlere yansımalarını değerlendirmekti. Yaptığımız analizler sonucu herhangi iki hasta grubu arasında NPT performansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (tüm analizlerde $p>0,05$). Üç hasta grubunu, kontrol grubuyla birlikte NPT performansı açısından karşılaştırdığımızda; hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla test performanslarında farklı düzeyde bozulmalar olduğunu ve bozulmanın en fazla olduğu hasta grubunun FMS grubu olduğunu saptadık. Bununla birlikte toplam hasta grubunda (n=91), kontrol grubuna kıyasla bozulduğunu saptadığımız test kategorileri Stroop bölüm 3 tamamlama süresi, İST-B tamamlama süresi ve WKET perseveratif hata sayısı; hasta gruplarının herhangi birinde kontrol grubuna karşı bozulmuş olarak saptanmadı ve Stroop bölüm 5 tamamlama süresi sadece FMS grubunda kontrol grubuna kıyasla bozulmuş olarak saptandı. Bu durum hasta gruplarının homojen ve heterojen olarak ele alınmasının önemini göstermektedir.

Çalışmamızda FMS grubunda Stroop bölüm 1-2-4-5 ve İST-A tamamlama sürelerinde, SAT harf akıcılığı ve SAT toplam puanlarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde bozulmalar saptanmıştır. Çalışmamızın hipotezlerinden biri FMS grubunun diğer hasta gruplarına kıyasla bilişsel işlevler açısından daha düşük performans göstereceği şeklindedir. Bulgularımız bu hipotezi desteklemektedir.

FMS grubunda, NA ve LA grubundan farklı olarak Stroop bölüm 1, 4, 5 ve İST-B tamamlama sürelerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak bozulma saptanmıştır. Bu testler ortak olarak seçici dikkat ve işlem hızını ölçmektedir. Ayrıca toplam hasta grubunda (n=91) kontrol grubuna kıyasla farklılık göstermeyen Stroop bölüm 5 tamamlama süresi de FMS grubunda kontrol grubuna istatistiksel olarak farklı saptanmıştır. Stroop bölüm 5, Stroop testinde yanıt inhibisyonunu değerlendiren en önemli bölümdür. Stroop bölüm 1, 4, 5 ve İST-B tamamlama sürelerinde hasta grupları arasında farklılık saptanmadığı gibi NA ve LA gruplarında kontrol grubuna göre de

farklılık saptanmamıştır. FMS, diğer hasta gruplarımızdan ağrı karakteri olarak yaygın ağrıya sahip olması ile de ayrılmaktadır. FMS hastalarında aynı anda farklı bölgelerde ya da bir bölgedeki birçok farklı noktada ağrı belirtisi olabilmektedir. Bu durum dikkatin ağrılı bölgeye-bölgelere toplanması hipotezi üzerinden, çalışmamızdaki seçici dikkat ve işlem hızının en fazla FMS grubunda bozuk olarak saptanmasını açıklıyor olabilir. Glass tarafından yapılmış olan, FMS hasta grubu ve kontrol grubunu; bilişsel işlevler açısından karşılaştıran literatürü ele alan derlemede, bulgularımızla uyumlu şekilde dikkat ve işlem hızındaki bozulmaların FMS hasta gruplarında ortak olarak saptandığı bildirilmiştir (98).

FMS hastaları ile Kanada'da yapılmış bir çalışmada 30 hasta ve 30 kontrolden oluşan bir grupta dikkat ve işlem belleği Günlük Dikkat Testi, İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralama Testi ve Okuma Süresi Testi aracılığıyla değerlendirilmiştir. Katılımcılara ayrıca HADÖ ve McGill Ağrı Anketi uygulanmıştır. Yüksek ağrı şiddeti ortalamasına sahip bir hasta grubu olduğu belirtilen bu çalışmada ağrı skorunun test sonuçlarına etkisi ileri analizlerle ortadan kaldırıldığında, çalışmamızdan farklı olarak FMS grubu ile kontrol grubu arasında test sonuçları açısından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir (19). Çalışmamızda FMS hastalarının FEA ortalama skoru 56,19±11,35 olarak saptanmıştır, ayrıca VAS skorları da 10 üzerinden ortalama 5-6 bandında saptanmıştır. FEA skorlarının analizini değerlendirmeyi amaçlayan bir çalışmada 39-59 arasındaki puanların orta şiddette hastalık varlığını gösterdiği saptanmıştır (137). Hasta grubumuzun FEA ve VAS skorları itibariyle ortalama şiddette bir grubu temsil ettiği düşünülmektedir. Çalışmamızda FMS grubunda toplam ağrı süresi, VAS puanları ve FEA puanları ile, kontrol grubuna kıyasla bozulduğu saptanan NPT performansları arasındaki korelasyon analizlerinde de anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kanada'da yapılmış olan bu çalışma ile çalışmamız arasındaki bulguların farklılığı; hasta gruplarındaki hastalık şiddetleri arasındaki farkla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda NA grubunda Stroop bölüm 2 ve İST-A tamamlama sürelerinde, SAT harf akıcılığı ve SAT toplam puanlarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde bozulmalar saptanmıştır. Moriarty ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada bilişsel işlevleri etkileyecek komorbiditeler dışlandıktan sonra 38 NA hastası ve 38 kontrol: dikkat, zeka puanı ve yürütücü işlevler açısından sırasıyla Conners Sürekli Performans Testi, Weschler Erişkin Zeka Ölçeği-III (WAIS-III) ve WKET kullanılarak değerlendirilmiştir. Hasta grubunda ortalama zeka puanı toplum

normallerinde bulunmakla birlikte kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur ve Conners Sürekli Performans Testi ile ölçülen dikkat işlevlerinde hafif düzeyde bozulmalar saptanmıştır. Çalışmamızda değerlendirilen farklı WKET sonuçlarının tümü (WKET-D, WKET-Y, WKET-P, WKET-PO ve WKET-TK) bu çalışmada da değerlendirilmiş ve hiçbirinde kontrol grubuna göre bozulma saptanmamıştır (97). Çalışmamızda dikkatte bozulma özellikle Stroop bölümleri ve İST-B tamamlama süreleri ile değerlendirilmiştir, NA grubunda sadece Stroop bölüm 2 süresinde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde bozulma saptanmış ayrıca Moriarty ve ark.'ın çalışmasına benzer şekilde WKET alt kategorilerinde bozulma saptanmamıştır. Bu çalışmanın verileri; NA grubunda dikkat işlevlerinde hafif düzeyde bozulmaların olması ve WKET sonuçlarının sağlam olması ile çalışmamızın verileriyle uyumlu görünmektedir. İki çalışma arasındaki en önemli fark; Moriarty ve ark.'ın çalışmasında hasta ve kontrol grubu arasında test performansına etki edebilecek zeka düzeyi farkı saptanmış olması ve çalışmamızda zeka testinin uygulanmamış olmasıdır.

Çalışmamızda NA hastalarında kontrol grubuna göre bozulma saptanan testlerde FMS hastaları da kontrol grubuna göre daha kötü performans göstermiş, FMS ve NA grupları arasında ise farklılık saptanmamıştır. FMS ve NA etiyopatogenezi üzerine birçok çalışma yapılmıştır, bu alandaki güncel çalışmalarda elde edilen verilerde iki farklı tanının da etiyolojisinde ağrının kronikleşmesi ve nöropatik karakter kazanmasında da rol oynadığı bilinen; hasarlanmış nöronlardan kaynaklı ektopik deşarjlar, periferik ve santral duyarlılaşma gibi mekanizmaların varlığı saptanmıştır (17, 48). FMS hastalarında son yıllarda küçük lif nöropatisinin varlığı ortaya konmuş ve bu durum FMS'nin bir NA alt grubu olarak tanımlanması hipotezini güçlendirmiştir (16, 17, 138, 139). Çalışmamızda yaş, eğitim düzeyi, toplam ağrı süresi ve ortalama VAS puanları açısından benzer seviyede olan FMS ve NA hasta gruplarında NPT performansında görülen benzerlikler, güncel literatürdeki bu iki tanı grubunun ilişkisini desteklemektedir. FMS ve NA hasta gruplarının NPT performansları açısından karşılaştırıldığı literatür kısıtlıdır. Landrø ve ark. tarafından 2013 yılında Norveç'te yapılan bir çalışmada toplam 72 kronik ağrı hastası, komorbiditeler dışlandıktan sonra; FMS, NA ve LA olarak gruplara ayrılmış ve bilişsel işlevler açısından Günlük Hafıza Anketi, Weschler Erişkin Zeka Ölçeği-III (WAIS-III), Stroop Testi ve Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi ile değerlendirilmiştir. Kontrol

grubu olmayan bu çalışmada, test performansları, testlerin normatif sonuçları ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir. FMS grubunda Stroop 1, 3 ve 4 bölümleri tamamlama sürelerinde bozulma saptanırken, NA grubunda sadece Stroop bölüm 3 tamamlama süresinde bozulma saptanmış ve LA grubunda ise herhangi bir test sonucunda bozulma saptanmamıştır. Ayrıca FMS ve NA grubu arasında ise test sonuçları açısından farklılık saptanmamıştır. (5). Çalışmamızda ise FMS grubunda Stroop 1, 2, 4 ve 5 bölümleri tamamlama sürelerinde bozulma saptanırken, NA grubunda sadece Stroop bölüm 2 tamamlama süresinde bozulma saptanmış ve LA grubunda ise herhangi Stroop testi sonucunda bozulma saptanmamıştır. NPT performansında FMS ve NA gruplarında LA grubuna göre daha fazla bozulma saptanmış olması, NA grubunda bozulan testin FMS grubunda da bozulmuş olması ve LA grubunda herhangi bir Stroop bölümü tamamlama süresinde bozulma saptanmamış olması açısından, Landrø ve ark.'ın çalışmasının sonuçları ile bulgularımız uyumludur. Dikkati çeken en önemli fark, bu çalışmada bulunan Stroop bölüm 3 süresindeki bozulmanın, çalışmamızda hiçbir hasta grubunda bozulmamış olmasıdır. Landrø'nun çalışmasında kontrol grubunun olmaması çalışmamız ile temel farkıdır, bu durum iki çalışma arasındaki Stroop testi sonuç farkını açıklıyor olabilir. Ek olarak çalışmamızda zeka testi uygulanmamıştır. İki çalışmanın hasta grupları ise benzer bir şekilde dahil edilmiştir.

Çalışmamızda LA grubunda sadece SAT harf akıcılığı ve SAT toplam puanlarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde bozulmalar saptanmıştır. Stroop testi bölümleri, İST-A ve B ve WKET sonuçları LA grubunda sağlam olarak bulunmuştur. Povedano ve ark. tarafından 2007 yılında İspanya'da yapılan geniş hasta grubunu değerlendiren bir çalışmada; 1459 hasta ağrı özelliklerine göre NA ve mikst ağrı (nöropatik + nosiseptif) olarak iki gruba ayrılmış ve bilişsel işlevler açısından Standardize Mini Mental Test (SMMT) ile değerlendirilmiştir. NA grubunda, mikst ağrı grubuna göre SMMT sonuçlarında açısından anlamlı düzeyde bozulmalar saptanmıştır (18). Çalışmamıza benzer şekilde izole NA grubu içeren ve LA grubuna benzer nitelikle mikst ağrı grubu içeren bu çalışmada, farklı olarak FMS ve kontrol grubu bulunmamaktadır ve test performansındaki bozulma normatif değerler üzerinden değerlendirilmektedir. NA, ağrının reseptör düzeyinde algılanmasından, belirti olarak dile getirilmesi dahil tüm nöral ileti ve yorumlama süreçlerinin herhangi bir noktasındaki patolojinin sonucu ortaya çıkmakta ve bu sebeple duyusal bozukluk

belirtilerinin bir ya da birkaçını birlikte içermektedir (66). Çalışmamızda tanımlanan LA grubunun NA grubundan en önemli farkı, LA grubundaki hastaların ağrı belirtisinin nöropatik karakterde olmamasıdır. İki kronik ağrı grubundaki ağrı belirtilerinde gözlenen bu fark, farklı nöral ileti patolojilerinin sonucu oluşabilmektedir. Bu durum, NA grubunda bilişsel bozulmanın daha yüksek oranda saptandığı çalışmamızın ve Poveda ve ark.'larının çalışmasının sonuçlarını açıklıyor olabilir.

Ağrının şiddeti çalışmamızda hastalar tarafından doldurulan Vizüel Analog Skala (VAS) ile ölçülmüştür. Öznel bir yakınma olan ağrının değerlendirilmesinde VAS'ın kullanımı çok yaygındır, çalışmamızla ilişkili literatürde de en fazla kullanılan ağrı şiddeti değerlendirme ölçeği konumundadır (8, 105). Çalışmamızda kullanılan VAS ölçeğinin 3 alt kategorisinde hastalardan; "şimdiki", "son bir haftanın ortalaması" ve "son bir ayın ortalaması" şeklinde 3 farklı ağrı puanını bildirmelerini istedik. Bu sayede hastaların yakın dönemdeki ağrı şiddetlerini kaydettik. Hasta grubumuzun tamamında (n=91) ve üç ayrı hasta grubunda ayrı ayrı VAS sonuçları ile NPT sonuçları arasındaki ilişkiyi inceledik (tablo 4.5 ve tablo 4.6). VAS puanları ile NPT sonuçları arasında az sayıda ve büyük çoğunluğu düşük düzeyde olan korelasyonlar saptadık. Çalışmamızdaki 3 hasta grubu arasında VAS puan ortalamaları en düşük olan ve NPT performansı kontrol grubuna göre en az bozulmuş olan LA grubunda; ağrı şiddeti ile NPT performansı arasında daha fazla sayıda ve daha yüksek düzeyde korelasyonların saptanmış olması önemli görünmektedir. Bu durum, LA grubumuzu oluşturan hastalarda ağrılı bölgede ağrıya sebep olan somut patolojilerin varlığıyla ilişkili olabilir. Periferde patoloji olmadan da ağrının ortaya çıkabildiği FMS ve NA gruplarının LA grubundan önemli bir farkı da budur. Van der Leeuw ve ark. tarafından 2018 yılında yayınlanan bir çalışmada; yaşlı bir örneklem grubunda kronik ağrı hastalarında ağrı şiddetindeki artış ile, değerlendirilen seçici dikkatteki bozulmanın da arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ağrı şiddeti Kısa Ağrı Envanteri ile, dikkat işlevleri ise Günlük Dikkat Testi ile değerlendirilmiştir. (21). Çalışmamızda ağrı şiddeti VAS skorları ile seçici dikkat ise Stroop bölümleri tamamlama süreleri ile değerlendirilmiş, ağrı şiddet ve test sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Van der Leeuw ve ark. çalışmasında hasta grubunda ortalama yaş 84,50±4,70, çalışmamızda ise 41,96±9,43 seviyesindedir. Çalışmalar arasındaki farklılık, ağrı

şiddeti ve dikkat işlevlerinin farklı yöntemle değerlendirilmesi ve hasta gruplarının yaş ortalamaları arasındaki yüksek fark ile açıklanabilir.

Lamé ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kronik ağrı hastalarında yaşam kalitesinın ağrı şiddetiyle ve ağrı ile ilgili olan inançlarla ilişkisi araştırılmıştır. Bu amaçla 1208 kronik ağrı tanılı hasta, ağrı şiddetine yönelik; McGill Ağrı Anketi ile, ağrıya ilişkin düşünce içeriğine yönelik; Ağrıya İlişkin İnançlar Anketi, Ağrıyla Başa Çıkma Anketi ve Ağrıyı Felaketleştirme Anketi ile, yaşam kalitesine yönelik; Yaşam Kalitesi Anketi ile değerlendirilmiştir. Yapılan korelasyon analizleriyle ağrı şiddeti ve yaşam kalitesi arasında ilişki saptanmazken, ağrıyla ilgili inançların yaşam kalitesi ile anlamlı düzeyde ilişkisi gösterilmiştir (140). Çalışmada kullanılan Yaşam Kalitesi Anketi'nde doğrudan bilişsel işlevlere yönelik maddeler olmasa da genel işlevsellik ile ilişkili maddeler bulunmaktadır. Kronik ağrı hastalarında ortaya çıkan bilişsel bozulmanın, genel işlevselliğe ve Yaşam Kalitesi Anketi puanlarına olumsuz etkisi gösterilmiştir (141). Çalışmamızda ağrı şiddeti ve süresi ile yaşam kalitesiyle yakından ilişkili bilişsel bozulma arasında sınırlı ve düşük düzeyde ilişki saptanmıştır. Sonuçlarımız Lamé ve ark.'nın çalışmasına benzemekle birlikte çalışmamızda hasta grubunda doğrudan ağrı ile ilişkili inançlar ve yaşam kalitesi değerlendirmedik.

Antidepresanlar (AD), kronik ağrısı olan hastalarda, antidepresan etkilerinden bağımsız olarak ağrı tedavisi amacıyla uzun süredir kullanılmaktadır (142). Çalışmamızda hasta grubunda (n=91) Algoloji bilim dalı tarafından ağrı kesici amaçlı AD tedavi başlanmış 39 kişi bulunmaktadır. AD tedavi kullanmakta olan 39 hastanın büyük çoğunluğunun (%89,7) duloksetin tedavisi kullanmakta olduğu, duloksetin tedavisi alan hastaların (n=35) da büyük çoğunluğunun (%80,0) tedavi dozunun 30mg/gün olduğu kaydedilmiştir. Kontrol grubunda (n=70) AD ilaç kullanan katılımcı bulunmamaktadır. FMS grubundaki 31 hastanın 22si AD tedavi kullanmaktadır ve FMS grubunda AD tedavi kullanımı, NA ve LA grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p=0,001). Günümüzde FMS tanılı hastaların tedavisinde duloksetin kullanımı yaygındır (143). Çalışma grubumuzda AD kullanımı ile NPT performansının ilişkisi ileri analizlerle değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Kronik ağrı hastalarında duloksetin kullanımının bilişsel işlevlere olan etkisini inceleyen çalışmalar, 60mg/gün ile 120mg/gün düzeyinde duloksetin kullanan hasta gruplarını değerlendirmiş ve

duloksetinin bilişsel işlevler üzerindeki olumlu etkisini saptamıştır (144, 145). Çalışmamızda duloksetin ile bilişsel işlevlerde düzelmenin saptanmamış olması, hasta grubumuzdaki düşük duloksetin dozlarıyla ilişkili olabilir.

NPT sonuçlarının yaş ve eğitim değişkeninden etkilendiği birçok farklı çalışma ile gösterilmiştir (131-133). Kronik ağrı hastalarında ruhsal bozukluk sıklığı geniş popülasyonu temsil eden epidemiyolojik çalışmalarda saptanan ruhsal bozukluk sıklığından yüksek olarak bildirilmiştir (71, 146, 147). Ruhsal bozuklukların seyrinde bilişsel işlev bozuklukları sıklıkla görülebilmekte, majör depresyon gibi bazı ruhsal bozuklukların tanı kriterlerinde bilişsel belirtiler yer almaktadır (148, 149). Çalışmamızda yapılan ilk klinik görüşme ve alınan ayrıntılı anamnez ile DSM-IV'e göre 1. eksen bozukluğu dışlanmış ve HADÖ uygulanarak Anksiyete ve Depresyon alt ölçeklerinin her ikisinden de kesme puanlarının altında puan alan hasta ve kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca hasta ve kontrol grubu arasında yaş, eğitim ve cinsiyet değişkenleri açısından farklılık bulunmamaktadır. Bu sayede kronik ağrının bilişsel işlevlere olan etkisi daha güvenilir bir şekilde değerlendirilmiş olması çalışmamızın güçlü yönüdür. Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla farklı ağrı gruplarını ve kontrol grubunu NPT performansı açısından inceleyen ülkemizdeki ilk çalışma olma özelliğindedir.

5.1 Kısıtlılıklar

Çalışmamızda klinik görüşme ve detaylı anamnez ile mental retardasyon varlığı dışlanmış olsa da bilişsel işlevleri değerlendiren NPT performansı üzerine etkisi iyi bilinen zeka puanının hasta gruplarında ve kontrol grubunda değerlendirilmemiş olması önemli bir kısıtlılıktır. Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan biri de kronik ağrıya eşlik edebilen ve bilişsel işlevlere etkisi olan uyku kalitesinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Kronik ağrı sık görülen bir sağlık sorunu olduğundan, hasta sayımız da çalışma sonuçlarının geneli yansıtması açısından kısıtlılık oluşturmaktadır. Bunların dışında, çalışmamızda nesnel ölçümler sağlayan nöropsikolojik testlerden farklı olarak; öz bildirime dayalı HADÖ, VAS, FEA ve s-LANNS gibi ölçeklerin yer alması, yanlılıkları içerebilmesi açısından bir kısıtlılık oluşturmaktadır. Çalışmamızın kesitsel doğası da bir kısıtlılık teşkil etmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1) Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla bilişsel işlev alt kategorilerinden; seçici ve sürekli dikkat, işlem hızı, yanıt inhibisyonu, mental esneklik ve sözel akıcılıkta bozulma saptanmıştır.
2) FMS grubunda kontrol grubuna kıyasla; seçici ve sürekli dikkat, işlem hızı, yanıt inhibisyonu ve sözel akıcılıkta bozulma saptanmıştır.
3) NA grubunda kontrol grubuna kıyasla; seçici ve sürekli dikkat, işlem hızı ve yanıt inhibisyonu ve sözel akıcılıkta bozulma saptanmıştır.
4) LA grubunda kontrol grubuna kıyasla; sözel akıcılıkta bozulma saptanmıştır.
5) Hasta grubunda bilişsel bozulma ile toplam ağrı süresi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
6) Hasta grubunda bilişsel bozulma ile ağrı şiddeti arasında az sayıda ve düşük düzeyde ilişki saptanmıştır.
7) Çalışmamızda NA grubunda bozulma saptanmış bilişsel işlev alt kategorilerinin tümü FMS grubunda da bozulmuş olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar güncel literatürdeki bu iki tanı grubunun ilişkisini desteklemektedir.
8) Gelecek çalışmalarda özellikle FMS ve NA grubuna odaklanmak ve NPT performansı ile birlikte fonksiyonel görüntüleme ve ağrı ile ilişkili inançlar gibi ek faktörleri değerlendirmek, kronik ağrı ve bilişsel bozulma arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Merskey H, Albe-Fessard D, Bonica J. International Association for the Study of Pain. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Pain. 1979;6:249-252.,

2. Güleç G, Güleç S. Ağrı ve ağrı davranışı. Ağrı Dergisi. 2006;18(4):5-9.

3. Van Hecke O, Torrance N, Smith B. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. British journal of anaesthesia. 2013;111(1):13-18.

4. Masiliūnas R, Vitkutė D, Stankevičius E, Matijošaitis V, Petrikonis K. Response inhibition, set shifting, and complex executive function in patients with chronic lower back pain. Medicina. 2017;53(1):26-33.

5. Landrø NI, Fors EA, Våpenstad LL, Holthe Ø, Stiles TC, Borchgrevink PC. The extent of neurocognitive dysfunction in a multidisciplinary pain centre population. Is there a relation between reported and tested neuropsychological functioning? PAIN®. 2013;154(7):972-977.

6. Ferreira KdS, Oliver GZ, Thomaz DC, Teixeira CT, Foss MP. Cognitive deficits in chronic pain patients, in a brief screening test, are independent of comorbidities and medication use. Arquivos de neuro-psiquiatria. 2016;74(5):361-366.

7. Attal N, Masselin-Dubois A, Martinez V, Jayr C, Albi A, Fermanian J, Bouhassira D, Baudic S. Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort. Brain. 2014;137(3):904-917.

8. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function:a review of clinical and preclinical research. Progress in neurobiology. 2011;93(3):385-404.

9. Nicholson K, Martelli MF, Zasler ND. Does pain confound interpretation of neuropsychological test results? NeuroRehabilitation. 2001;16(4):225-230.

10. Hart RP, Martelli MF, Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning. Neuropsychology review. 2000;10(3):131-149.

11. Glass JM, Williams DA, Fernandez-Sanchez M-L, Kairys A, Barjola P, Heitzeg MM, Clauw DJ, Schmidt-Wilcke T. Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. The journal of pain. 2011;12(12):1219-1229.

12. Eccleston C, Crombez G. Pain demands attention: A cognitive–affective model of the interruptive function of pain. Psychological bulletin. 1999;125(3):356.

13. Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. JCR: Journal of Clinical Rheumatology. 2004;10(2):53-58.

14. Wu Y-L, Huang C-J, Fang S-C, Ko L-H, Tsai P-S. Cognitive impairment in fibromyalgia: a meta-analysis of case–control studies. Psychosomatic, medicine. 2018;80(5):432-438.

15. Marques AP, Santo AdSdE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. Revista brasileira de reumatologia. 2017;57(4):356-363.

16. Gauffin J, Hankama T, Kautiainen H, Hannonen P, Haanpää M. Neuropathic pain and use of Pain DETECT in patients with fibromyalgia: a cohort study. BMC neurology. 2013;13(1):1-6.

17. Giske L, Bautz-Holter E, Sandvik L, Røe C. Relationship between pain and neuropathic symptoms in chronic musculoskeletal pain. Pain Medicine. 2009;10(5):910-917.

18. Povedano M, Gascón J, Gálvez R, Ruiz M, Rejas J. Cognitive function impairment in patients with neuropathic pain under standard conditions of care. Journal of pain and symptom management. 2007;33(1):78-89.

19. Dick BD, Verrier MJ, Harker KT, Rashiq S. Disruption of cognitive function in fibromyalgia syndrome. Pain. 2008;139(3):610-616.

20. Ryan CM. Diabetes, aging, and cognitive decline. Neurobiology of aging. 2005;26(1):21-25.

21. van der Leeuw G, Leveille SG, Dong Z, Shi L, Habtemariam D, Milberg W, Hausdorff JM, Grande L, Gagnon P, McLean RR. Chronic Pain and Attention in Older Community- Dwelling Adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2018;66(7):1318-1324.

22. Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJ, Kessels RP, Veldhuijzen DS. Executive and attentional functions in chronic pain: Does performance decrease with increasing task load? Pain Research and Management. 2012;17(3):159-165.

23. Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain cognition interaction. Brain. 2008;131(12):3222-3231.

24. Rodríguez-Andreu J, Ibáñez-Bosch R, Portero-Vázquez A, Masramon X, Rejas J, Gálvez R. Cognitive impairment in patients with fibromyalgia syndrome as assessed by the mini-mental state examination. BMC musculoskeletal disorders. 2009;10(1):1-5.

25. Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJ, Veldhuijzen DS, Kessels RP. Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance. The Clinical journal of pain. 2011;27(1):70-75.

26. Karp JF, Reynolds III CF, Butters MA, Dew MA, Mazumdar S, Begley AE, Lenze E, Weiner DK. The relationship between pain and mental flexibility in older adult pain clinic patients. Pain Medicine. 2006;7(5):444-452.

27. Treede R-D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. Pain reports. 2018;3(2).

28. Merskey H, Bogduk N, Sloan P. Classification of chronic pain. Canadian Journal of Anaesthesia-Journal Canadien d'Anesthesie. 1995;42(8):753.

29. Uyar M, Köken İ. Kronik ağrı nörofizyolojisi. Neurophysiology of chronic pain TOTBİD Dergisi. 2017;16:70-76.

30. Barrot M. Tests and models of nociception and pain in rodents. Neuroscience. 2012;211:39-50.

31. Johnson B. Pain mechanisms: Anatomy, physiology, and neurochemistry. Practical Management of Pain St Louis: Mosby. 2000:117-143.

32. EA Y. Ağrı ve yaşam kalitesi. 2. Sağlıkta yaşam kalitesi kongresi. 2007.

33. Mekanizmaları ESA. Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2. baskı. İstanbul: Gizben Matbaacılık. 2003:33-42.261.

34. Berker E. Nöropatik Ağrı ve Fizyopatolojik Mekanizmalar. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi Mart. 2005:1-5.

35. Vanderah TW. Pathophysiology of pain. Medical Clinics. 2007;91(1):1-12.

36. Guyton AC, Hall JE. Medical physiology. Gökhan N, Çavuşoğlu H (Çeviren). 2006;3.

37. Schaible H-G, Ebersberger A, Natura G. Update on peripheral mechanisms of pain: beyond prostaglandins and cytokines. Arthritis research & therapy. 2011;13(2):1-8.

38. McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D. Wall & melzack's textbook of pain e-book: Elsevier Health Sciences; 2013.

39. Hay D, Nesbitt V. Management of acute pain. Surgery (Oxford). 2019;37(8):460-466.

40. Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi. 2008;54(2).

41. Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. Acta Bio Medica: Atenei Parmensis. 2007;78(2):88-95.

42. Gerhardt A, Eich W, Treede R-D, Tesarz J. Conditioned pain modulation in patients with nonspecific chronic back pain with chronic local pain, chronic widespread pain, and fibromyalgia. Pain. 2017;158(3):430-439.

43. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, Blonna D. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Pain research and treatment. 2012;2012.

44. TÜRK AÇ. Fibromiyalji Tanısı İçin Eski ve Yeni Kriterler: Değerlendirme ve Karşılaştırma. Ankara Medical Journal. 2019;19(1):83-95.

45. Hatemi UDG, Hamuryudan V. ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA GÖRÜLEN PSİKİYATRİK BOZUKLUKLAR. 2008.

46. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. Current pain and headache reports. 2013;17(8):356.

47. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Annals of the rheumatic diseases. 2017;76(2):318-328.

48. Kösehasanoğulları M, Yılmaz N. Fibromiyalji Sendromu ve Nöropatik Ağrı. Ege Tıp Bilimleri Dergisi. 2018;1(1):26-31.

49. Choy E, Perrot S, Leon T, Kaplan J, Petersel D, Ginovker A, Kramer E. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. BMC health services research. 2010;10(1):1-9.

50. Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: clinical features and spectrum. Journal of Musculoskeletal Pain. 1994;2(3):5-21.

51. Creed F. A review of the incidence and risk factors for fibromyalgia and chronic widespread pain in population-based studies. Pain. 2020;161(6):1169-1176.,

52. Altunoren O, Orhan FO, Nacitarhan V, Ozer A, Karaaslan MF, Altunoren O. Evaluation of depression, temperament and character profiles in female patients with fibromyalgia syndrome/Fibromiyalji sendromlu kadinlarin depresyon ve mizac karakter ozellikleri acisindan degerlendirilmesi. Archives of Neuropsychiatry. 2011;48(1).

53. Aguglia A, Salvi V, Maina G, Rossetto I, Aguglia E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. Journal of affective disorders. 2011;128(3):262-266.

54. Hoffman D, Dukes E. The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF- 36 or the SF- 12. International journal of clinical practice. 2008;62(1):115-126.

55. Tander B, Cengiz K, Alayli G, İlhanli İ, Canbaz S, Canturk F. A comparative evaluation of health related quality of life and depression in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. Rheumatology international. 2008;28(9):859-865.

56. Hudson JI, Pope HG. The concept of affective spectrum disorder: relationship to fibromyalgia and other syndromes of chronic fatigue and chronic muscle, pain. Baillière's clinical rheumatology. 1994;8(4):839-856.

57. Ofluoglu D, Berker N, Güven Z, Canbulat N, Yılmaz IT, Kayhan Ö. Quality of life in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. Clinical; rheumatology. 2005;24(5):490-492.

58. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. Biomedicines. 2017;5(2):20.

59. ŞENDUR ÖF, AYDIN E. Fibromiyalji sendromu tedavisine kanıta dayalı tıp açısından yaklaşım. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Özel Konular. 2015;8(3):57-62.

60. KİBAR S. Fibromiyalji Sendromu Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Özel Konular. 2015;8(3):50 56.

61. Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, Rico Villademoros F. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. BMC Musculoskeletal Disorders. 2011;12(1):95.

62. Tot S, Toros F. Fibromyalji sendromunun psikiyatrik bozukluklarla iliskisi/The relation of fibromyalgia syndrome and psychiatric disorders. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2002;3(4):232.

63. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. Handbook of clinical neurology. 119: Elsevier; 2014. p. 513-527.

64. Leo RJ, Khalid K. Antidepressants for chronic pain: Certain agents may mitigate pain associated with neuropathy, fibromyalgia, headache, and IBS. Current Psychiatry. 2019;18(2):8-19.

65. Evren B, Evren C, Guler MH. An open clinical trial of venlafaxine in the treatment of pain, depressive and anxiety symptoms in fibromyalgia. The Pain Clinic. 2006;18(2):167-173.

66. Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. Neuron. 2006;52(1):77-92.

67. Davis MP. What is new in neuropathic pain? Supportive care in cancer. 2007;15(4):363-372.

68. YAĞCI Ü, SAYGİN M. AĞRI FİZYOPATOLOJİSİ. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2019;26(2):209-220.

69. Coutaux A, Adam F, Willer J-C, Le Bars D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. Joint Bone Spine. 2005;72(5):359-371.

70. Medeiros P, de Freitas RL, Boccella S, Iannotta M, Belardo C, Mazzitelli M, Romano R, De Gregorio D, Coimbra NC, Palazzo E. Characterization of the sensory, affective, cognitive, biochemical, and neuronal alterations in a modified chronic constriction injury model of neuropathic pain in mice. Journal of neuroscience research. 2020;98(2):338-352.

71. Outcalt SD, Kroenke K, Krebs EE, Chumbler NR, Wu J, Yu Z, Bair MJ. Chronic pain and comorbid mental health conditions: independent associations of posttraumatic stress disorder and depression with pain, disability, and quality of life. Journal of behavioral medicine. 2015;38(3):535-543.

72. Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, Turk DC, Wasan AD. The role of psychosocial processes in the development and maintenance of chronic pain. The Journal of Pain. 2016;17(9):T70-T92.

73. Solé E, Racine M, Tomé-Pires C, Galán S, Jensen MP, Miró J. Social factors, disability, and depressive symptoms in adults with chronic pain. The Clinical journal of pain. 2020;36(5):371-378.

74. Inoue S, Taguchi T, Yamashita T, Nakamura M, Ushida T. The prevalence and impact of chronic neuropathic pain on daily and social life: a nationwide study in a Japanese population. European Journal of Pain. 2017;21(4):727-737.

75. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. Pain. 2011;152(12):2836-2843.

76. de Moraes Vieira ÉB, Garcia JBS, da Silva AAM, Araújo RLTM, Jansen RCS. Prevalence, characteristics, and factors associated with chronic pain with and without neuropathic characteristics in São Luís, Brazil. Journal of Pain and Symptom Management. 2012;44(2):239-251.

77. Toth C, Lander J, Wiebe S. The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. Pain Medicine. 2009;10(5):918-929.

78. Meints S, Edwards R. Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2018;87:168-182.

79. Lee JE, Kahana B, Kahana E. Social support and cognitive functioning as resources for elderly persons with chronic arthritis pain. Aging & mental health. 2016;20(4):370-379.

80. Park J, Newman D, Engstrom G, Hammar LM, Swall A. The moderating and covarying effects of social support and pain intensity on depressive symptomology among racially and ethnically diverse older adults. Pain management. 2017;7(1):19-32.

81. Mellado BH, Falcone AC, Poli-Neto OB, e Silva JCR, Nogueira AA, Candido dos-Reis FJ. Social isolation in women with endometriosis and chronic pelvic pain. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2016;133(2):199-201.

82. Leung YY, Teo SL, Chua MB, Raman P, Liu C, Chan A. Living arrangements, social networks and onset or progression of pain among older adults in Singapore. Geriatrics & gerontology international. 2016;16(6):693-700.

83. Karamustafalıoğlu O. Temel ve klinik psikiyatri. Güneş Tıp Kitapevleri. 2018.

84. Öztürk MO, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.

85. Sadock BJ. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 2007.

86. KIRPINAR İ. Genç Psikiyatristin El Kitabı. 2013.

87. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. Annual review of neuroscience. 1990;13(1):25-42.

88. Phillips LH. Do “frontal tests” measure executive function? Issues of assessment and evidence from fluency tests. Methodology of frontal and executive function. 1997:191-213.

89. Williams J, Crowe LM, Dooley J, Collie A, Davis G, McCrory P, Clausen H, Maddocks D, Anderson V. Developmental trajectory of information-processing skills in children: computer-based assessment. Applied Neuropsychology: Child. 2016;5(1):35-43.

90. Legrain V, Van Damme S, Eccleston C, Davis KD, Seminowicz DA, Crombez G. A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. Pain. 2009;144(3):230-232.

91. Grisart JM, Van der Linden M. Conscious and automatic uses of memory in chronic pain patients. Pain. 2001;94(3):305-313.

92. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, Zubieta J-K. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. European journal of pain. 2005;9(4):463-484.

93. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. Pain. 1999;82:S121-S126.

94. Klein TA, Endrass T, Kathmann N, Neumann J, von Cramon DY, Ullsperger M. Neural correlates of error awareness. Neuroimage. 2007;34(4):1774-1781.

95. Buffington AL, Hanlon CA, McKeown MJ. Acute and persistent pain modulation of attention-related anterior cingulate fMRI activations. Pain. 2005;113(1-2):172-184.

96. Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls. Neuroimage. 2007;36(1):108-122.

97. Moriarty O, Ruane N, O'Gorman D, Maharaj CH, Mitchell C, Sarma KM, Finn DP, McGuire BE. Cognitive impairment in patients with chronic neuropathic or radicular pain: an interaction of pain and age. Frontiers in behavioral neuroscience. 2017;11:100.

98. Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. Rheumatic Disease Clinics. 2009;35(2):299-311.

99. Caseras X, Mataix-Cols D, Giampietro V, Rimes KA, Brammer M, Zelaya F, Chalder T, Godfrey EL. Probing the working memory system in chronic fatigue syndrome: a functional magnetic resonance imaging study using the n-back task. Psychosomatic Medicine. 2006;68(6):947-955.

100. Bell T, Trost Z, Buelow MT, Clay O, Younger J, Moore D, Crowe M. Meta analysis of cognitive performance in fibromyalgia. Journal of clinical and experimental neuropsychology. 2018;40(7):698-714.

101. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. Journal of neuroscience. 2004;24(46):10410-10415.

102. Cauda F, D'Agata F, Sacco K, Duca S, Cocito D, Paolasso I, Isoardo G, Geminiani G. Altered resting state attentional networks in diabetic neuropathic pain. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2010;81(7):806-811.

103. Aydemir Ö, Guvenir T, Kuey L, Kultur S. Validity and reliability of Turkish version of hospital anxiety and depression scale. Turk Psikiyatri Derg. 1997;8(4):280-287.

104. KÜÇÜKELÇİ DT. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) Üzerine Bir Çalışma. Yaşam Becerileri Psikoloji Dergisi. 2019;3(5):85-91.

105. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. Academic emergency medicine. 2001;8(12):1153 1157.

106. Arslan M, Albaş S, Küçükerdem HS, Pamuk G, Can H. Vizüel analog skala ile kanser hastalarında palyatif ağrı tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. Family Practice & Palliative Care. 2016;1(1):5-8.

107. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. Rheumatology international. 2000;20(1):9-12.

108. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. J rheumatol. 1991;18(5):728-733.

109. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain. 2001;92(1-2):147-157.

110. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. The Journal of Pain. 2005;6(3):149-158.

111. Weingarten TN, Watson JC, Hooten WM, Wollan PC, Melton III LJ, Locketz AJ, Wong GY, Yawn BP. Validation of the S-LANSS in the community setting. Pain. 2007;132(1-2):189-194.

112. Koç R. ? S-LANSS (Self-Leeds Assessment Of Neuropathic Symptoms And Sign)? ağrı skalasının Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. 2008.

113. Yucel A, Senocak M, Orhan EK, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. The Journal of Pain. 2004;5(8):427-432.

114. Rabin LA, Barr WB, Burton LA. Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA Division 40 members. Archives of Clinical Neuropsychology. 2005;20(1):33-65.

115. Türkeş N, Can H, Kurt M, Dikeç BE. İz Sürme Testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması. Turk Psikiyatri Derg. 2015;26:189 196.

116. Cattell JM. The time it takes to see and name objects. Mind. 1886;11(41):63 65.

117. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. Journal of experimental psychology. 1935;18(6):643.

118. Karakaş S. Bilnot-Yetişkin (2 Cilt Takım): EĞİTİM YAYINEVİ; 2013.

119. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, Soysal AŞ, Ulusoy T, Ulusoy İY, Alkan S. Stroop Testi TBAG Formu: Türk kültürüne standardizasyon çalışmaları, güvenirlik ve geçerlik. Klinik Psikiyatri. 1999;2(2):75-88.

120. MacLeod CM. The Stroop task: The" gold standard" of attentional measures. Journal of Experimental Psychology: General. 1992;121(1):12.

121. Demakis GJ. Frontal lobe damage and tests of executive processing: a meta analysis of the category test, stroop test, and trail-making test. Journal of clinical and experimental neuropsychology. 2004;26(3):441-450.

122. Grant DA, Berg E. A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. Journal of experimental psychology. 1948;38(4):404.

123. Heaton RK. Wisconsin card sorting test manual. Psychological assessment resources. 1981.

124. Nyhus E, Barceló F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. Brain and cognition. 2009;71(3):437-451.

125. Perrine K. Differential aspects of conceptual processing in the Category Test and Wisconsin Card Sorting Test. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 1993;15(4):461-473.

126. Anderson CV, Bigler ED, Blatter DD. Frontal lobe lesions, diffuse damage, and neuropsychological functioning in traumatic brain-injured patients. Journal of clinical and experimental neuropsychology. 1995;17(6):900-908.

127. Nieuwenstein MR, Aleman A, de Haan EH. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Journal of psychiatric research. 2001;35(2):119 125.

128. Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. Neuropsychologia. 1968;6(1):53-60.

129. Newcombe F. Missile wounds of the brain: A study of psychological deficits. 1969.

130. Munce SE, Stewart DE. Gender differences in depression and chronic pain conditions in a national epidemiologic survey. Psychosomatics. 2007;48(5):394-399.

131. Ardila A. A note of caution: Normative neuropsychological test performance: Effects of age, education, gender and ethnicity: A comment on Saykin et al.(1995). Applied Neuropsychology. 1998;5(1):51-53.

132. Bento-Torres N, Bento-Torres J, Tomás A, Costa V, Corrêa P, Costa C, Jardim N, Picanco-Diniz C. Influence of schooling and age on cognitive performance in healthy older adults. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2017;50(4).

133. Elias MF, D'Agostino RB, Elias PK, Wolf PA. Neuropsychological test performance, cognitive functioning, blood pressure, and age: the Framingham Heart Study. Experimental aging research. 1995;21(4):369-391.

134. Oosterman J, Gibson S, Pulles W, Veldhuijzen D. On the moderating role of age in the relationship between pain and cognition. European Journal of Pain. 2013;17(5):735-741.

135. Van Der Leeuw G, Eggermont LH, Shi L, Milberg WP, Gross AL, Hausdorff JM, Bean JF, Leveille SG. Pain and cognitive function among older adults living in the community. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2016;71(3):398-405.

136. Walitt B, Roebuck-Spencer T, Bleiberg J, Foster G, Weinstein A. Automated neuropsychiatric measurements of information processing in fibromyalgia. Rheumatology international. 2008;28(6):561-566.

137. Bennett RM, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Zlateva G, Sadosky AB. Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. The Journal of rheumatology. 2009;36(6):1304-1311.

138. Üçeyler N, Zeller D, Kahn A-K, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, Casanova-Molla J, Reiners K, Sommer C. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. Brain. 2013;136(6):1857-1867.

139. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. PAIN®. 2013;154(11):2310-2316.

140. Lamé IE, Peters ML, Vlaeyen JW, Kleef Mv, Patijn J. Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain, than with pain intensity. European journal of Pain. 2005;9(1):15-24.

141. Zanocchi M, Maero B, Nicola E, Martinelli E, Luppino A, Gonella M, Gariglio F, Fissore L, Bardelli B, Obialero R. Chronic pain in a sample of nursing home residents: prevalence, characteristics, influence on quality of life (QoL). Archives of gerontology and geriatrics. 2008;47(1):121-128.

142. Micó JA, Ardid D, Berrocoso E, Eschalier A. Antidepressants and pain. Trends in pharmacological sciences. 2006;27(7):348-354.

143. Arnold LM, Clauw DJ. Challenges of implementing fibromyalgia treatment guidelines in current clinical practice. Postgraduate medicine. 2017;129(7):709-714.

144. Mohs R, Mease P, Arnold LM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. The effect of duloxetine treatment on cognition in patients with fibromyalgia. Psychosomatic medicine. 2012;74(6):628-634.

145. Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, Rotz BT, Mohs RC. Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial. American Journal of Psychiatry. 2007;164(6):900-909.

146. Bosco MA, Gallinati JL, Clark ME. Conceptualizing and treating comorbid chronic pain and PTSD. Pain Research and Treatment. 2013;2013.

147. Banks SM, Kerns RD. Explaining high rates of depression in chronic pain: A diathesis-stress framework. Psychological bulletin. 1996;119(1):95.

148. Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. Journal of affective disorders. 2006;93(1-3):105-115.

149. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Am Psychiatric Assoc. 2013;21.