

# BÖLÜM 26

## KRONİK AĞRI BOZUKLUĞU

Mehmet Diyaddin GÜLEKEN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Kronik ağrı bozukluğu (KAB), karmaşık doğal seyri, belirsiz etiyojisi ve tedaviye zayıf yanıt vermesi nedeniyle sağlık çalışanları için büyük bir zorluk oluşturan yaygın bir sorundur (1). Yetişkin ayaktan tedavisinde sık görülen bir şikayettir. Tanım olarak, çoğu yazar 6 aydan fazla devam eden ağrının varlığını kabul ederken, bazı yazarlar tarafından ise en az 3 ay süren ağrı şeklinde tanımlanmıştır. Bazıları da, ilgili doku için makul olarak beklenen iyileşme süresinden daha uzun süren herhangi bir ağrının kronik ağrı olarak kabul edilmesi gerektiğini öne sürmektedir (2). Kronik ağrı bozukluğu, genellikle tıbbi bakım modeline yanıt vermeyen bir sendromlar kümesidir. Bu durum, en iyi şekilde entegrasyon ve çoklu organ sistemleri hakkında bilgi gerektiren multidisipliner bir yaklaşımla yönetilebilir.

KAB, hastaları çeşitli şekillerde etkileyebilir. Başlıca etkileri, depresif duygudurum, kalitesiz veya sağlıklı olmayan uyku, yorgunluk, azalmış aktivite ve libido, aşırı madde ve alkol kullanımı, bağımlı davranış ve bozulma ile orantısız maliyetlerdir (3). KAB'da hem ilaç hem de ilaç dışı tedavi uygulanmaktadır. Tıbbi müdahale, fizik tedavi ve ergoterapi ile eş zamanlı psikolojik müdahaleler, tedavinin etkinliğini artırır.

### ETİYOLOJİ

Kronik ağrı bozukluğunun patofizyolojisi çok faktörlü ve karmaşıktır ve halen tam olarak anlaşılammıştır. Bazı yazarlar, KAB'ın ağrıya neden olan zararlı bir uyaranla başlayan öğrenilmiş bir davranış sendromu olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu ağrı davranışı daha sonra dışsal veya içsel olarak ödüllendirilir. Böylece, bu ağrı davranışı pekiştirilir ve daha sonra herhangi bir zararlı uyaran olmaksızın ortaya çıkar. İçsel pekiştireçler, pek çok duyguyla ilişkili kişisel faktörlerden (suçluluk, iş korkusu, cinsiyet, sorumluluklar gibi) kurtulmadır. Dışsal pekiştireçler, aile üyelerinin ve arkadaşların ilgisini çekme, doktoruyla sosyalleşme, ilaçlar, tazminat ve işten izin alma gibi faktörleri içerir.

<sup>1</sup> Uzman Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, mdguleken@hotmail.com

Çeşitli psikolojik sendromları olan hastalar (örneğin, majör depresyon, somatizasyon bozukluğu, hipokondriyazis, konversiyon bozukluğu, vs.) KAB geliştirmeye eğilimlidir.

Çeşitli nöromüsküler, üreme, gastrointestinal (Gİ) ve ürolojik bozukluklar kronik ağrıya neden olabilir veya buna katkıda bulunabilir. Bazen tek bir hastada bunlardan birden fazlası bulunabilir. Alonso-Blanco tarafından yapılan bir çalışmada, kadınlarda aktif miyofasyal tetik noktalarının (MTrP'ler) sayısı ile spontan ağrının yoğunluğu ve ayrıca yaygın mekanik aşırı duyarlılık arasında bir bağlantı bulunmuştur. Bu MTrP'lerden gelen nosiseptif girdiler, merkezi duyarlılaştırma ile bağlantılı olabilir (4). Gupta ve arkadaşları tarafından yapılan bir literatür incelemesi, kronik ağrılı hastalarda birincil sensorimotor yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin kadınlarda erkeklerden daha belirgin olduğunu göstermiştir. Erkekler ve kadınlar, insuladaki değişikliklerinin doğası ve derecesi (erkekler daha fazla insula reaktivitesi göstermiştir) ve ayrıca anterior singulat yapısal değişikliklerinin kapsamı ve duygusal uyarılmaya karşı reaktivite bakımından farklılık göstermiştir (5).

## **EPİDEMİYOLOJİ**

2016'daki Ulusal Sağlık Mülakat Anketi'nin bir sorgusu, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki her 5 yetişkinden 1'inin kronik ağrıya sahip olduğunu bildirmiştir. Ağrı, düşük sosyo-ekonomik statüde ve kırsalda yaşayan, herhangi bir engeli olan kadınlarda en sıklıkla (6).

Doktor muayenehanelerini ziyaret eden KAB'lı hastaların yaklaşık %20'si bir opioid reçetesi almaktadır. Oysa opioidlerin akut veya kısa süreli ağrı tedavisinde etkinliği işe yarasa da, uzun süreli tedavide kullanılması hastaların yaşam kalitesinde olumlu bir etki veya iyileşme göstermemektedir (7). Bilakis, uzun süreli tedavi için opioidlerin kullanılması, bağımlılık ve aşırı doz riskleri taşır. 1999'dan 2014'e kadar, Amerika Birleşik Devletleri'nde aşırı dozda opioid ağrı kesici ilaçlara bağlı olarak 165.000'den fazla ölüm meydana gelmiştir. 2011 yılında, Uyuşturucu Suistimali Uyarı Ağı, narkotik ağrı ilaçlarının yanlış veya kötüye kullanımının 420.000'den fazla acil servis ziyaretine neden olduğunu tahmin etmiştir (8).

## **PATOFİZYOLOJİ**

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği, ağrı tanımını şu şekilde revize etmiştir (9):

- Ağrı her zaman biyolojik, psikolojik ve sosyal faktörlerden farklı derecelerde etkilenen kişisel bir deneyimdir.

- Ağrı ve nosisepsiyon farklı fenomenlerdir. Ağrı sadece duyuusal nöronlardaki aktiviteden çıkarılamaz.
- Bireyler, yaşam deneyimleri yoluyla ağrı kavramını öğrenirler.
- Bireyin ağrı bildirimine saygı gösterilmelidir.
- Ağrı genellikle uyum sağlayıcı bir role hizmet etse de, işlevsellik ve sosyal ve psikolojik iyilik hali üzerinde olumsuz etkileri olabilir.
- Sözlü betimleme, acıyı ifade etmeye yönelik çeşitli davranışlardan yalnızca biridir; iletişim kuramama, bir insanın ya da insan olmayan bir hayvanın acı çekmesi olasılığını ortadan kaldırmaz.

Kronik ağrının hücresel temelleri incelendiğinde, afferent nosiseptif sinyaller, dorsal boynuz yolunda azalan modülasyon eksikliği ile güçlendirildiğinde belirgin pronosiseptif değişiklikler vardır. Serotonin ve norepinefrin, azalan modülasyonda etki eder – bu tonu desteklemek, kronik ağrı tedavisinde kullanılır. Kronik ağrı, uzun süreli nosiseptif stimülasyon, sinir hasarı, ağrı iletim liflerini duyarlı hale getirebilen iltihaplanma, inhibe edici hücrelerin ölümü veya yapısal nöroplastik değişikliklerden oluşabilir.

## HİSTOPATOLOJİ

KAB'da, uyanıklık gibi kortikal süreçler medulladaki ağrıyı kolaylaştıran hücreleri aktive eder. Farklı tek nükleotid polimorfizmleri, az ya da çok ağrı duyarlılığı oluşturabilir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmaları, hastaların anterior singulat girus, frontal korteks ve somatosensoriyel korteksin çeşitli aktivasyonları ile standart uyaranlar için farklı ağrı seviyeleri bildirdiğini göstermiştir (10). Bu, merkezi sensitizasyonun rol oynadığı fibromiyalji gibi klinik bir sendromda kronik ağrının varlığını açıklayabilir. Merkezi duyarlılığın diğer belirtileri, genellikle bir ekstremiteye kısıtlanan nöropatik bir ağrı durumu olan kompleks bölgesel ağrı sendromudur. Viseral hiperaljezi de ayrıca, müphem pelvik, göğüs veya karın ağrısından sorumlu olabilen merkezi sensitizasyonu gösterir.

## KLİNİK GÖRÜNÜM

### Öykü

Semptomları kronik ağrı bozukluğunu düşündüren hastalarda öykü önemlidir. Hekimin ileri değerlendirebilmesi ve uygun konsültasyonlar talep etmesi, ve ayrıca invaziv ve pahalı prosedürleri tekrardan kaçınması için kapsamlı bir öykü gereklidir. Kas-iskelet sistemi, üreme, Gİ, ürolojik ve nöropsikolojik sistemler ile ilgili detaylı bir inceleme yapılmalıdır. Ağrının özelliklerinin belirlenmesi, uygun teşhis ve tedavi planlarının oluşturulmasına yardımcı olur.

- Ağrının yeri: Öykünün önemli bir parçasıdır. Hastadan ağrının tipini ve ağrı diyagramındaki yerini tarif etmesi istenebilir.
- Ağrıyı arttırıcı faktörler: Olası etiyojiler veya ilişkili bozukluklarla ilgili ipuçları sağlayabilir.
- Ağrıyı hafifletici faktörler: İstirahat kas-iskelet kaynaklı ağrıyı azaltabilir.
- Ağrının niteliği: Ağrı birçok şekilde nitelenebilir. Zonklayıcı, vurucu, iğneleyici, delici, bıçaklama, keskin, künt, kesici, yırtıcı, baskıcı, kramp, ezici, çekme, çimdikleme, batma, yakma, bölme, girici gibi çeşitli terimler ağrının kalitesini tanımlamak için kullanılabilir.
- Ağrının yansıması: Yayılan veya yansıyan ağrı nöropatik ağrının bir özelliğidir.
- Ağrının şiddeti veya yoğunluğu: Ağrının şiddetini veya yoğunluğunu nesnel ve tekrarlanabilir bir şekilde değerlendirebilmek için bir tür derecelendirme sistemi kullanılır; sayısal ölçekler daha kullanışlı ve güvenilir olmakla birlikte, farklı türde ağrı ölçekleri kullanılabilir. Bu bağlamda, Görsel Analog Ölçeği (Visual Analog Scale – VAS) en kullanışlı sayısal ağrı ölçeklerindedir. Ağrı Duyarlılığı Anketi (Pain Sensitivity Questionnaire – PSQ), kronik ağrısı olan hastalarda genel ağrı algısını (klinik ağrı bölgesi dışındaki ağrı algısı) ölçmek için kullanılabilir (11).

2012’de yapılan bir meta-analiz, sporcuların normal olarak aktif deneklere göre daha yüksek ağrı toleransı sergilediklerini göstermektedir ve bu da düzenli fiziksel aktivitenin ağrı algısındaki değişikliklerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (12).

Ek olarak, organik hastalıklar dışlandığında veya eşlik eden psikiyatrik bozukluklar önerildiğinde iyi bir psikososyal veya psikoseksüel öykü gereklidir. Depresyonu; anksiyete bozukluğu; somatizasyon; fiziksel veya cinsel istismar; uyuturucu kullanımı/bağımlılığı; ve aile, evlilik veya cinsel sorunları değerlendirmek için yeterli öykü alınmalıdır. Somatizasyon, kronik ağrısı olan kadınlarda yaygın olarak görülen bir psikolojik bozukluktur. Değerlendirmede somatizasyon ölçekleri kullanılabilir (13).

Nygaard ve arkadaşlarının kronik pelvik ağrılı kadınlarla ilgili bir çalışmasında, istismara maruz kalan hastaların analjezik kullanımına, obstrüktif defekasyon sendromuna, anksiyeteye ve öznel sağlık şikayetleri göstermeye daha fazla meyilli olduğu bulunmuştur (14).

Sternbach’ın KAB’daki 6 D’si aşağıdaki gibidir:

- 1) Şikayetlerin **d**ramatize edilmesi
- 2) İlaç (**D**rug) kötüye kullanımı
- 3) **D**isfonksiyon / kullanmayı bırakma

- 4) Bağımlılık (Dependency)
- 5) Depresyon
- 6) Maluliyet (Disability)

### **Fizik Muayene**

Kapsamlı bir sistematik muayene genellikle uygun bir teşhis ve tedaviye yol açar. Engellilik, genellikle bozulma ve nesnel bulgularla orantısızdır.

Kronik ağrı bozukluğu olan bir hasta abartılı ağrı davranışı sergileyebilir. Duyular histerik olabilir veya anatomik veya fizyolojik olarak uyumlu olmayabilir. Ancak hasta her zaman ciddiye alınmalı ve uygun konservatif adımlar atılmalıdır. Kas-iskelet sisteminin detaylı bir muayenesi yapılmalıdır. Diğer sistem (Gİ, nörolojik, ürolojik vs.) muayeneleri de önemlidir.

### **TANI**

#### **Ayırıcı Tanı**

Kronik ağrı ayırıcı tanısında aşağıdaki sistem hastalıkları düşünülmelidir:

#### **Kas-iskelet sistemi bozuklukları**

- Osteoartrit / dejeneratif eklem hastalıkları
- Romatoid artrit
- Lyme hastalığı
- Reiter sendromu
- Disk hernisi / faset osteoartropatisi
- Kırıklar / omurga kompresyon kırığı
- Hatalı / kötü postür
- Fibromiyalji
- Polimiyaljiya romatika
- Mekanik bel ağrısı
- Kronik koksigeal ağrı
- Kas gerilmeleri ve burkmaları
- Pelvik taban ağrısı (levator ani spazmı)
- Piriformis sendromu
- Rectus tendonu çekilmesi
- Herniler (obturator, siyatik, inguinal, femoral, spigelian, perineal, umbilikal gibi)
- Abdominal duvar miyofasyal ağrısı (tetik noktaları)
- Kronik aşırı kullanım sendromları (tendinit, bursit gibi)

### **Nörolojik bozukluklar**

- Brakiyal pleksus traksiyonu
- Servikal radikulopati
- Torasik outlet sendromu
- Spinal stenoz
- Araknoidit
- Metabolik miyopatiler
- Polimiyozit
- Omurilik veya sakral sinir neoplazileri
- Cerrahi skara bağlı kütanöz sinir sıkışması
- Post-herpetik nevralji
- Nevralji (iliohipogastrik, ilioinguinal veya genitofemoral sinirler gibi)
- Polinöropatiler
- Poliradikulopatiler
- Mononörit multipleks
- Kronik günlük baş ağrıları
- Kas gerilme ağrısı
- Migren
- Temporomandibuler eklem disfonksiyonu
- Temporal tendinit
- Sinüzit
- Atipik yüz ağrısı
- Trigeminal nevralji
- Glossofarengeal nevralji
- Nervus intermedius nevraljisi
- Sfenopalatin nevraljisi
- Diş veya temporomandibuler eklem yansıyan ağrısı
- Abdominal epilepsi
- Abdominal migren
- İnme (santral inme-sonrası ağrı)

### **Ürolojik bozukluklar**

- Mesane neoplazmı
- Kronik idrar yolu enfeksiyonu
- İnterstisyel sistit
- Radyasyon sistiti
- Rekürren sistit

- Ürolitiazis
- Aşırı aktif mesane (detrusor-sfinkter dissinerjisi)
- Üretral divertikül
- Kronik üretral sendrom
- Kronik üretral karunkül
- Prostatit
- Üretral darlık
- Testiküler torsiyon
- Peyronie hastalığı

### **Gastrointestinal bozukluklar**

- Kronik viseral ağrı sendromu
- Gastroözefageal reflü
- Peptik ülser
- Pankreatit
- Kronik aralıklı intestinal obstrüksiyon
- Kolit
- Kronik kabızlık
- Divertikül
- Enflamatuar bağırsak hastalığı
- İrritabl bağırsak sendromu

### **Ekstrauterin üreme sistemi ile ilgili bozukluklar**

- Endometriyoz
- Adhezyonlar
- Adneksal kistler
- Kronik ektopik gebelik
- Klamidyal endometrit veya salpenjit
- Endosalpingiosis
- Ovarian retansiyon sendromu (rezidüel over sendromu)
- Ovarian kalıntı sendromu
- Ovarian distrofi veya ovulatuar ağrı
- Pelvik konjesyon sendromu
- Postoperatif peritoneal kistler
- Rezidüel aksesuar over
- Subakut salpingo-ooforit
- Tüberküloz salpinjiti

### **Uterin üreme sistemi ile ilgili bozukluklar**

- Adenomyoz
- Kronik endometrit
- Atipik dismenore veya ağrılı ovulasyon
- Servikal darlık
- Endometrial veya servikal polipler
- Leiomyomlar
- Semptomatik pelvik gevşeme (genital prolaps)
- Rahim içi araç

### **Psikiyatrik bozukluklar**

- Bipolar bozukluk
- Depresyon
- Porfiria
- Uyku bozuklukları

### **Diğer**

- Kardiyovasküler hastalıklar (örn. anjina)
- Periferik vasküler hastalıklar
- Kemoterapi, radyasyon veya ameliyat komplikasyonları

### **Fibromiyalji**

Mork ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçları, aşırı kilolu veya obez olan kadınların normal kilolu kadınlara göre fibromiyalji geliştirme riskinin en az %60 daha fazla olduğunu ve vücut kitle indeksinin (VKİ) bu durum için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Çalışmada ayrıca, fizik aktivitenin ve VKİ'nin fibromiyaljinin gelişimini etkileyip etkilemediği de incelenmiştir. 11 yıllık izlem sonrasında, genel olarak egzersiz düzeyi ile fibromiyalji riski arasında yalnızca zayıf bir ilişki bulunmuştur. Çalışmada haftada en az 1 saat egzersiz yapan aşırı kilolu veya obez kadınlarda (normal kilolu ve benzer aktivite düzeyine sahip kadınlarla karşılaştırıldığında), fibromiyalji için rölatif risk (RR) 1.72 iken, egzersiz yapmamış veya haftada bir saatten daha az egzersiz yapmış olanlarda ise RR 2.09'du (15).

### **Tanısal Çalışma**

Kronik ağrıda herhangi bir laboratuvar veya görüntüleme tetkikinin istenmesi, teşhisin doğrulanması ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden diğer hastalıkların ekarte edilmesi ihtiyacına dayanmaktadır. Tedavi önerisi, klinik bulgulara veya muayene bulgularındaki değişikliklere dayanmalıdır. Kronik ağrı bozukluğu tanı-



sal testlerinde çok dikkatli olunmalıdır. Gereksiz tekrardan kaçınmak için önceki testler dikkatlice gözden geçirilmelidir.

Tam kan, tam idrar tahlili ve diğer hastalıklara özel istenen tetkikler istenmelidir. Madde detoksifikasyonunun yanı sıra opioid tedavisi için idrar veya kan toksikolojisi önemlidir. Görüntüleme, radyografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) taraması KAB hastalarının incelenmesinde önemli araçlardır.

## TEDAVİ

Birden fazla sorunu olan hastalarda kronik ağrının yönetimi karmaşıktır ve genellikle özgül tedavi ile eş zamanlı psikolojik tedavi ve fizik tedavi gerektirir (16). İyi bir hekim ile hasta ilişkisi kurulmalıdır.

KAB'da tedavi hastaya özgü olmalıdır. Tedavi, ağrı davranışının pekiştirilmesini engelleme ve ağrı tepkisini modüle etmeyi amaçlamalıdır. Tedavinin hedefleri gerçekçi olmalı ve normal işlevin yeniden sağlanmasına (minimal engellilik), daha iyi yaşam kalitesine, ilaç kullanımının azaltılmasına ve kronik semptomların tekrarının önlenmesine odaklanmalıdır. Tıbbi müdahale, fizik tedavi ve ergoterapi ile eş zamanlı psikolojik müdahaleler, tedavi programının etkinliğini artırır (13). KAB tedavisi esnasında aşağıdaki davranışlardan herhangi birini sergileyen hastalarda uygun önlemler alınmalıdır:

- Daha önce verilmiş uygun tedaviye rağmen yetersiz yanıt
- Daha önce verilmiş tedaviye sıradışı, uygunsuz yanıt
- Okul, iş veya diğer sosyal sorumluluklarından kaçınma
- Ciddi depresyon
- Ciddi anksiyete bozukluğu
- Abartılı ağrı davranışı
- Sık hekim değiştirme
- Geçmişte aldığı tedaviye uyumsuzluk
- Madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı
- Ailevi, evliliği ile ilgili veya cinsel problemler
- Fiziksel veya cinsel istismar öyküsü

Kronik ağrı bozukluğu hastaları için genellikle hastane yatışı gerekmez, ancak bu, ağrı kontrolü için seçilen tedavinin ne kadar invaziv olduğuna ve vakanın ciddiyetine bağlıdır. Hastalar genellikle ayaktan tedavi edilir ve durumlarını en iyi şekilde yönetebilmek için çeşitli sağlık uzmanlarına ihtiyaç duyar.

## Fizik Tedavi

Fizik tedavi programının amacı, hafif kayma egzersizleriyle başlayarak gücü ve esnekliği kademeli olarak artırmaktır. Hastanın ihtiyaç ve hedeflerine göre kişiselleştirilmiş ve ergoterapi ile birlikte sağlanan kendi kendine veya terapist tarafından yönlendirilen bir fizik tedavi programı, kronik ağrı bozukluğu hastalarında fonksiyonel iyileşmede önemli bir role sahiptir (17, 18).

Fizik tedavi teknikleri arasında sıcak veya soğuk uygulamalar, pozisyon verme, germe egzersizleri, traksiyon, masaj, ultrasonografik terapi, transkutanöz elektriksel nöral stimülasyon (TENS) ve manipülasyonlar yer alır. Aşırı kas kasılmasını ve ağrıyı hafifletmek için ısı, masaj ve germe kullanılabilir. Hastalar makul bir süre içinde ilerleme gösteremediğinde daha fazla güven ve rahatlık sağlamak için başka müdahaleler önerilebilir. Masterson ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, pelvik taban rehabilitasyonunun, idiyopatik kronik pelvik ağrısı olan erkekler için etkili bir tedavi sunabileceği öne sürülmüştür (19). Andrade ve arkadaşları tarafından yapılan bir literatür taraması, fibromiyaljili hastalarda egzersizin inflamatuvar belirteçler üzerindeki etkisine ilişkin net kanıtlar bulamadı. Yine de, taramada kullanılan çalışmaların hiçbiri tedaviye bağlı egzersizlerin hastaların semptomlarının kötüleşmesine neden olduğunu göstermemiştir (20). Grinberg ve arkadaşlarının kronik pelvik ağrı sendromlu kadın hastalarda yaptığı bir çalışma, miyofasyal fizik tedavinin (MFT) sadece pelvik ağrının uzun süreli hafifletilmesiyle değil, aynı zamanda anatomik, nörofizyolojik ve psikolojik faydalarla da ilişkili olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar, MFT'nin hipertansiyonun rahatlamasına, deneysel ağrıya duyarlılıkta azalmaya, endojen inhibitör sistem işlevselliğinde iyileşmeye ve psikolojik sıkıntının azalmasına (anksiyete, ağrının felaketleştirilmesi, somatizasyon ve depresif belirtilerde) yol açtığını belirtmişlerdir (21).

Haller ve arkadaşları tarafından yapılan bir literatür taraması, kronik ağrılı hastalarda, 6 ay boyunca fasyal palpasyon kullanan kraniyosakral tedavinin (KST), ağrı yoğunluğunda ve kısıtlılıkta iyileşme açısından taklit tedaviye göre daha üstün olduğunu göstermiştir. Çalışma boyun ve sırt ağrısı, migren, baş ağrısı, fibromiyalji, epikondilit ve pelvik kuşak ağrısı olan hastaları içeriyordu (22). Rodriguez Torres ve arkadaşları tarafından yapılan randomize, kontrollü bir çalışma, bir nörodinamik mobilizasyon programının fibromiyaljili hastalarda ağrı ve yorgunluğu azaltabileceğini ve nörodinamikleri ve işlevi iyileştirebileceğini göstermiştir. Çalışmaya, haftada iki kez aktif bir nörodinamik mobilizasyon programına veya bir kontrol grubuna randomize edilen fibromiyaljili 48 hasta dahil edildi ve sonuçlar Kısa Ağrı Envanteri, Ağrı Felaketleştirme Ölçeği, nörodinamik testler, Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeksi ve Yorgunluk Şiddeti Ölçeği kullanılarak değerlendirildi (23).

Mendonca ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, primer korteksin transkraniyal doğru akım uyarımı (tDCS) ve aerobik egzersiz kombinasyonunun, fibromiyalji tedavisinde bu yöntemlerden yalnızca herhangi birini kullanan yöntemlere göre daha etkili olduğunu göstermiştir. Ağrı, anksiyete ve duygudurum üzerinde belirgin etki gösterilmiştir (24). Knijnik ve arkadaşları tarafından yapılan bir literatür taraması, tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyonun (rTMS), 1 aylık tedaviden sonra görülen üstün etki ile, fibromiyaljili hastalarda sahte stimülasyona göre yaşam kalitesi üzerinde daha iyi bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, ağrı yoğunluğunda azalma olsa da depresif belirtilerde değişiklik olmamıştır (25).

### **Transkutanöz Elektriksel Nöral Stimülasyonu (TENS)**

Bu terapi, romatoid artrit ve osteoartrit tedavisinde önemli etkiye sahiptir. Elektrotlar, dipol majör sinir gövdelerine paralel olacak şekilde ağrılı alanın üzerine veya yakınına uygulanmalıdır. Karotis sinüs yakınında, gebelikte ve talep tipi kalp pili olan hastalarda TENS uygulamasından kaçınılmalıdır. TENS'in en sık görülen yan etkisi ciltte aşırı duyarlılıktır.

### **Sıcak ve Soğuk Uygulama**

Nöropatik ağrıda soğukun kullanımı tartışmalı olsa da, KAB tedavisinde bu modalitelerin kullanımı teşvik edilmektedir.

### **Ergoterapi ve Rekreatif Terapi**

Ergoterapi, kronik ağrısı olan hastalarda, özellikle bölgesel kronik ağrı bozukluğu olan hastalarda nazik, aktif ölçümler ve ön duyarsızlaştırma tekniklerinin başlatılması için çok önemlidir.

Rekreatif terapi, kronik ağrısı olan hastanın ağrıyı azaltmaya yardımcı olan zevkli aktivitelere katılmasına yardımcı olabilir. Hasta, daha önce kaybettiği rekreatif aktivitelerden veya yeni aktivitelerden keyif alır ve sosyalleşir. Genel olarak, kronik ağrısı olan hastalar yoğun ağrı nedeniyle depresyona girerler. Rekreatif terapistler, hastanın aktif hale gelmesine yardımcı olduklarından tedavi sürecinde önemli bir rol oynayabilir.

### **Mesleki Terapi**

Mesleki terapi uygun hastalarda önerilmeli ve derhal başlatılmalıdır. Hastanın kazançlı istihdama, nihai işlevsel restorasyona dönebilmesi için iş kapasiteleri ve hedeflenen iş verimini sağlayabilir.

Mesleki terapide her hasta, iş geçmişi, eğitim durumu, mesleki beceri ve yetenekleri ve işe geri dönme motivasyon düzeyini belirlemek üzere değerlendirilir.

Hasta, yasal hak ve yükümlülükler (işçi tazminatı gibi) konusunda bir meslek danışmanından yardım almalıdır. Her hasta gerçekçi hedefler belirlemelidir.

### **Sinir Blokları**

Sinir blokları tanınal, prognostik ve terapötik prosedürler için kullanılır. Stellat ganglion ve lomber sempatik bloklar da dahil olmak üzere sempatik bloklar yaygın olarak kullanılır ve kronik ağrı için daha etkili terapötik araçlardır.

### **Omurilik Stimülasyonu**

Spinal kord stimülasyonu yaygın olarak diğer tedavi biçimlerine dirençli nöropatik ağrıyı tedavi etmek için kullanılır. Radiküler ağrılı, başarısız bel cerrahisi sendromu olan hastalarda da kullanılır. Bu tedavi için hasta seçiminden önce, prosedür öncesi psikolojik/psikiyatrik değerlendirme de dahil olmak üzere dikkatli bir değerlendirme önerilir ve stimülasyon cihazının implantasyonundan önce başarılı bir omurilik stimülatörü denemesi gereklidir.

### **İntratekal Morfin Pompaları**

İntratekal morfin pompaları tamamen implante edilebilir veya harici olarak da kullanılır. Malign olmayan kaynaklı ağrılar için bu cihazların kullanımı çok dikkatli bir şekilde düşünülmeli ve değerlendirmeye prosedür öncesi psikolojik / psikiyatrik hasta muayenesi dahil edilmelidir. Pompanın implantasyonundan önce başarılı bir intratekal morfin pompası denemesi gereklidir.

### **Noninvaziv Beyin Stimülasyonu**

Baptista ve arkadaşları tarafından yapılan literatür incelemesi, Latin Amerika ve Karayipler bölgesinde kronik ağrının tedavisinde noninvaziv beyin stimülasyonunun kullanımı hakkında fikir birliği önerileri vermiştir. Bunlar arasında, araştırmacıların düşük ila orta analjezik etkilerin A düzeyi önerilerle birlikte elde edilebileceğini, potansiyel ancak belirsiz faydaların ise B düzeyi önerileriyle ilişkili olduğunu belirttiği öneriler aşağıda yer almaktadır:

- Fibromiyalji ağrısının (seviye A) yanı sıra periferik nöropatik ağrı, karın ağrısı ve migrenin (seviye B) kontrolü için primer motor korteks üzerinde anodal transkraniyal doğru akım stimülasyonunun (tDCS) kullanılması önerildi.
- Fibromiyaljinin tedavisi için primer motor korteks üzerinde bifrontal (F3/F4) tDCS ve yüksek çözünürlüklü (HD) tDCS önerildi (seviye B).
- Oksipital/kafatasının tepesi (Oz/Cz) tDCS migren tedavisi için önerildi (seviye B).
- Primer motor korteks üzerinde yüksek frekanslı rTMS, fibromiyalji ve nöropatik ağrı (seviye A) ve ayrıca miyofasyal ağrı, kas-iskelet ağrısı, kompleks bölgesel ağrı sendromu ve migren (seviye B) için önerildi.

- Primer motor korteks tDCS, bel ağrısı tedavisinde önerildi.
- Sol dorsolateral prefrontal korteks üzerinde yüksek frekans rTMS, kronik ağrı tedavisi için önerildi (26).

### **Diğer**

Colini Baldeschi ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, periferik sinir stimülasyonunun, periferik sinir lezyonundan kaynaklanan kronik nöropatik ağrıyı da etkili bir şekilde azaltabileceğini göstermiştir. Çalışmada, bu durumun geleneksel cerrahi veya farmakolojik tedaviye dirençli olduğu kanıtlanmış hastalara, stimülasyon bölgesinin yakınına implante edilebilir bir sinyal üreticinin periferik yerleştirilmesi uygulandı. 6 aylık takipte, bu hastaların %69'u ağrı sayısal derecelendirme ölçeğinde %50'nin üzerinde bir azalma yaşarken, yaşam kalitesi fiziksel ve zihinsel endeksleri sırasıyla %18 ve %29 arttı. Ek olarak, hastaların %55'i artık analjezik ilaçlara ihtiyaç duymazken, %16'sı bu ajanların azaltılmasına gitmiştir (27).

### **Psikolojik Tedavi**

Bu terapi türü güvence verme, danışmanlık, gevşeme terapisi, stres yönetimi programları ve biofeedback tekniklerinden oluşur. Biofeedback, ilaçlarla kombine edildiğinde bazı hastalarda yardımcı olabilirken, davranışsal teknikler miyofasyal ve sempatik aracılı ağrı sendromlarını tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır. Otojenik alıştırma ve progresif kas gevşemesi dahil olmak üzere gevşeme eğitimi yaygın olarak kullanılır.

Wetherell ve arkadaşları tarafından yapılan randomize, kontrollü bir çalışma, kabul ve kararlılık terapisinin (ACT) ve bilişsel-davranışçı terapinin (CBT) kronik ağrı için etkili tedaviler olduğunu, ruh halini ve ağrı etkileşimini olumlu yönde etkilediğini belirledi. Bununla birlikte, hastalar bu tedaviye CBT'den daha yüksek bir memnuniyet derecesi verdiği için ACT daha faydalı olabilir (28). O'Sullivan ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir araştırma, bilişsel fonksiyonel terapinin spesifik olmayan kronik bel ağrısının tedavisinde etkili olabileceğini göstermiştir. Hastalara, tedavi sonrası 1 yıllık takip ile yaklaşık sekiz bilişsel fonksiyonel terapi seansı uygulandı. Denekler, tedaviyi tamamladıktan hemen sonra fonksiyonel yetersizlik ve ağrıda önemli iyileşmeler gösterdi ve bu kazanımları takip süresi boyunca sürdürdü (29).

### **Konsültasyonlar**

Bir psikolog, bir ürolog, bir nörolog, bir kadın doğum uzmanı, bir gastroenterolog veya diğer gerekli uzmanlara konsültasyon, özellikle kronik ağrı hastasında invaziv veya agresif bir tedaviyi düşünmeden önce çok önemlidir. Stres etkenini

belirlemek ve hastanın yaşadığı sıkıntı hakkında bilgi edinmek için psikolojik değerlendirme yapılmalıdır. Değerlendirme yapısal bir klinik görüşme ve bir kişilik ölçümünden oluşmalıdır (örn. Minnesota Çok Yönlü Kişilik Ölçeği, Umutsuzluk İndeksi).

## İlaçlar

Kronik ağrı bozukluğunda farmakoterapi, semptomatik abortif tedaviden (akut alevlenmelerin şiddetini durdurmak veya azaltmak için) ve kronik ağrı için uzun süreli tedaviden oluşur. Başlangıçta ağrı, parasetamol, ibuprofen, aspirin veya naproksen gibi reçetesiz satılan basit analjeziklere yanıt verebilir. Tedaviye yeterli yanıt oluşmadığında, diğer yöntemlerin eklenmesi veya reçeteli ilaçların kullanılması önerilir. Mümkün mertebe barbitürat veya afyon agonistlerinden kaçınılmalıdır. Ayrıca, bağımlılık ve suistimal riski nedeniyle tüm semptomatik analjeziklerin uzun süreli ve aşırı kullanımından uzak durulmalıdır. W Guite ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, kronik kas-iskelet ağrısı sendromlu ergenlerin multidisipliner bir kliniğe ilk kez gitmeden önce ilaç kullanım oranlarını değerlendirmiş ve bu hastaların %70'inde birden fazla ağrıya özel ilaç kullanıldığını belirlemiştir. Bu ilaçlarla ilgili olarak opioid kullanım oranı %17 iken, nonopioidler için %31, psikotropikler/nöropatikler için %45, ve diğer ilaçlar için %13 idi (30).

Tizanidin, merkezi sinir sistemindeki (MSS) engelleyici işlevi iyileştirebilir ve ağrının giderilmesini sağlayabilir. Amitriptilin ve nortriptilin, kronik ağrıyı tedavi etmek için en sık kullanılan trisiklik antidepressanlardır (TCA'lar). Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) olan fluoksetin, paroksetin ve sertralin ile seçici serotonin/norepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI) olan duloksetin birçok doktor tarafından yaygın olarak reçete edilmektedir. Doksepin, desipramin, protriptilin ve buspiron gibi diğer antidepressanlar da kullanılabilir. Kroenke ve arkadaşları, depresyon ve kronik ağrı hastalarının tedavisinde farmakolojik ve davranışsal müdahalenin bir kombinasyonunun geleneksel terapiden daha etkili olduğunu bulmuşlardır (31).

Gianni ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma, kronik, kanser dışı ağrı üzerindeki etkisi için buprenorfin transdermal dağıtım sistemine (BTDS) baktı. Bu çalışmanın özgül amacı, BTDS ile tedavi edilen yaşlı bir popülasyonda bilişsel ve işlevsel puanları incelemek iken, kullanımına ilişkin ikincil bir bulgu, BTDS'nin yaşlı hastalarda etkin analjezik aktivitesi ve güvenliğiydi. Bilişsel ve davranışsal yetenek üzerinde hiçbir etkisi olmaksızın, ruh halinde bir iyileşme ve faaliyetlerin kısmen yeniden başlaması vardı (32). Weizman ve arkadaşları tarafından, kronik nöropatik ağrının tedavisinde tetrahidrokannabinolün (THC, esrarın psikoaktif bileşeni) kullanımına ilişkin küçük, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir ça-

lışma, ajanın anterior singulat korteks ile sensorimotor korteks arasındaki işlevsel bağlantıyı azaltarak ağrıyı düşürdüğünü ileri sürdü (33).

### **Antidepresanlar**

Bu ilaçlar, presinaptik nöronal membran tarafından geri alımlarını inhibe ederek MSS'deki sinaptik serotonin ve/veya norepinefrin konsantrasyonunu arttırmırlar.

Amitriptilin: Belirli kronik ve nöropatik ağrılar için kullanılır.

Nortriptilin: Bu ilaç, presinaptik nöronal membran tarafından serotonin ve/veya norepinefrinin geri alımını inhibe ederek, bu nörotransmitterlerin MSS'deki sinaptik konsantrasyonunu arttırır. Adenil siklazın desensitizasyonu ve beta-adrenerjik reseptörler ile serotonin reseptörlerinin aşağı regülasyonu gibi farmakodinamik ilaçlar de etkisinde rol oynuyor gibi görünmektedir.

Duloksetin: Diyabetik periferik nöropatik ağrı için endikedir. Nöronal serotonin ve norepinefrin geri alımının güçlü bir inhibitörüdür.

Venlafaksin: Nöronal serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe eder. Ayrıca beta reseptör aşağı regülasyonuna neden olur. Venlafaksin nöropatik ağrıyı azaltabilir ve uyku ve diğer duygudurum bozukluklarına (depresyon veya depresif semptomlar) yardımcı olabilir.

Fluoksetin: Güçlü spesifik 5HT-alım inhibisyonuna ve TCA'lardan daha az antikolinerjik ve kardiyovasküler yan etkilere sahip, atipik non-trisiklik antidepresandır. TCA'lara alternatif olarak kullanılabilir.

Sertralin: Fluoksetin gibi bir SSRI grubu ilaçtır ve benzer etkide bulunur.

Paroksetin: Fluoksetine benzer etkisi vardır.

### **Antikonvülzanlar**

Bazı antiepileptik ilaçların (örn., gama-aminobütirik asit [GABA] analogu gabapentin ve pregabalin) bazı nöropatik ağrı vakalarında faydalı olduğu kanıtlanmıştır. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, günde iki kez gastrik retansiyonlu, uzatılmış salımlı gabapentinin (gabapentin ER) dozlarının postherpetik nevralji için güvenli ve etkili tedavi sağladığını bildirmiştir (34). Pregabalinin ayrıca diyabetik periferik nöropati ve postherpetik nevraljide ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Diğer nöropatik ağrılarda da fayda sağlayabilir (35).

### **Analjezikler**

Analjezikler, birçok ağrı sendromu için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ağrı kontrolü kaliteli hasta bakımı için esastır. Analjezikler, travmatik yaralanmaları olan hastalar için faydalı olan hasta konforunu sağlar, akciğer tuvaletini destekler ve yatıştırıcı özelliklere sahiptir.

Oksikodon: Uzun etkili opioidler, KAB'lı hastalarda kullanılabilir. Küçük bir dozla başlanır ve uygunsa kademeli olarak artırılır.



Fentanil: Morfin sülfattan çok daha kısa yarılanma ömrüne sahip güçlü bir narkotik analjeziktir. Bilinçli sedasyon analjezisi için tercih edilen ilaçtır. Fentanil, anestezi sırasında ve hemen postoperatif dönemde kısa süreli analjezik etki için idealdir.

Asetaminofen: Aspirin veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ'ler) karşı aşırı duyarlılığı olan, üst GİS hastalığı olan, hamile veya oral antikoagülan kullanan hastalarda ağrı tedavisinde tercih edilen bir ilaçtır.

### **Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar**

NSAİİ'lerin analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik aktiviteleri vardır. Etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir, ancak siklo-oksijenaz aktivitesini ve prostaglandin sentezini inhibe edebilirler. Lökotrien sentezinin inhibisyonu, lizozomal enzim salınımı, lipoksijenaz aktivitesi, nötrofil agregasyonu ve çeşitli hücre membran fonksiyonları gibi başka mekanizmalar da mevcut olabilir.

İbuprofen: Hafif ile orta şiddette ağrısı olan hastalar için tercih edilen bir ilaçtır. Prostaglandin sentezini azaltarak iltihabi reaksiyonları ve ağrıyı inhibe eder.

Naproksen Sodyum: Bu ajan, hafif ile orta derecede ağrının giderilmesi için kullanılır. Prostaglandin sentezinde azalmaya neden olan siklo-oksijenaz aktivitesini azaltarak inflamatuvar reaksiyonları ve ağrıyı inhibe eder.

Diklofenak: Siklo-oksijenaz aktivitesini azaltarak prostaglandin sentezini inhibe eder ve bu da prostaglandin öncüllerinin oluşumunu azaltır.

İndometazin: Ankilozan spondilit tedavisinde en etkili NSAİİ olduğu düşünülmektedir. Hafif ile orta şiddetteki ağrının giderilmesinde kullanılır. Siklo-oksijenaz aktivitesini azaltarak inflamatuvar reaksiyonları ve ağrıyı inhibe eder, bu da prostaglandin sentezinin azalmasına neden olur.

Ketoprofen: Hafif ile orta şiddette ağrı ve iltihabın giderilmesi için kullanılır. Küçük, yaşlı hastalarda ve böbrek veya karaciğer hastalığı olanlarda düşük dozla başlamak gerekir. 75 mg'ın üzerindeki dozlar terapötik etkileri artırmaz.

## **SONUÇ**

Sonuç olarak, kronik ağrı bozukluğu erişkin ayakta tedavide sık görülen ve karmaşık doğal seyri, belirsiz etiyojisi ve tedaviye zayıf yanıt vermesi nedeniyle sağlık çalışanları için büyük bir zorluk oluşturan yaygın bir sorundur. Hastaları depresif duygudurum, kalitesiz veya sağlıksız uyku, yorgunluk, azalmış aktivite ve libido, aşırı alkol veya madde kullanımı gibi çeşitli şekillerde olumsuz etkileyebilir. En sık düşük sosyo-ekonomik düzeye sahip, kırsalda yaşayan yetişkin kadınlarda görülür. Ayırıcı tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım ve iyi bir hekim hasta ilişkisi esastır. Ağrının özelliklerinin belirlenmesi, uygun teşhis ve tedavi planları-



nın oluşturulmasına yardımcı olur. Bu nedenle, detaylı bir öykü ve fizik muayene, gerektiğinde laboratuvar ve görüntüleme tetkikleriyle de desteklenmelidir.

Kronik ağrı bozukluğunda tedavi hastaya özgü olmalıdır. Tedavinin hedefleri gerçekçi olmalı ve normal işlevin yeniden sağlanmasına, daha iyi yaşam kalitesine, ilaç kullanımının azaltılmasına ve kronik semptomların tekrarının önlenmesine odaklanmalıdır. Genellikle özgül tedavi ile eş zamanlı olarak psikolojik ve fizik tedavi verilmelidir. Tedavinin etkinliği takip edilmeli ve gerektiğinde diğer tedavi seçenekleri de değerlendirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, et al. Fibromyalgia and Chronic Pain Syndromes: A White Paper Detailing Current Challenges in the Field. *Clin J Pain*. 2016 Sep. 32 (9):737-46.
2. Yasaei R, Saadabadi A. Chronic Pain Syndrome. *StatPearls*. 2019 Jan.
3. Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Sil S, et al. Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia in early adulthood. *Pediatrics*. 2014 Mar. 133(3):e592-600.
4. Alonso-Blanco C, Fernández-de-Las-Peñas C, Morales-Cabezas M, Zarco-Moreno P, Ge HY, Florez-García M. Multiple active myofascial trigger points reproduce the overall spontaneous pain pattern in women with fibromyalgia and are related to widespread mechanical hypersensitivity. *Clin J Pain*. 2011 Jun. 27(5):405-13.
5. Gupta A, Mayer EA, Fling C, et al. Sex-based differences in brain alterations across chronic pain conditions. *J Neurosci Res*. 2017 Jan 2. 95 (1-2):604-616.
6. Dahlhamer J, Lucas J, Zelaya C, Nahin R, Mackey S, DeBar L, Kerns R, Von Korff M, Porter L, Helmick C. Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Sep 14;67(36):1001-1006.
7. Miller C, Williams M, Heine P, Williamson E, O'connell N. Current practice in the rehabilitation of complex regional pain syndrome: a survey of practitioners. *Disabil Rehabil*. 2019 Apr;41(7):847-853.
8. Broggi G. Pain and psycho-affective disorders. *Neurosurgery*. 2008 Jun;62(6 Suppl 3):901-19; discussion 919-20.
9. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain: concepts, challenges and compromises. *Pain*. 2020 Sept 1;161(9):1976-1982.
10. Walk D, Poliak-Tunis M. Chronic Pain Management: An Overview of Taxonomy, Conditions Commonly Encountered, and Assessment. *Med Clin North Am*. 2016 Jan;100(1):1-16.
11. Ruscheweyh R, Verneuer B, Dany K, Marziniak M, Wolowski A, Colak-Ekici R, et al. Validation of the Pain Sensitivity Questionnaire in chronic pain patients. *Pain*. 2012 Jun. 153(6):1210-8.
12. Tesarz J, Schuster AK, Hartmann M, Gerhardt A, Eich W. Pain perception in athletes compared to normally active controls: A systematic review with meta-analysis. *Pain*. 2012 Jun. 153(6):1253-62.
13. Tang NK, Salkovskis PM, Hodges A, et al. Chronic pain syndrome associated with health anxiety: a qualitative thematic comparison between pain patients with high and low health anxiety. *Br J Clin Psychol*. 2009 Mar. 48:1-20.
14. Nygaard AS, Stedenfeldt M, Oian P, Haugstad GK. Characteristics of women with chronic pelvic pain referred to physiotherapy treatment after multidisciplinary assessment: a cross-sectional study. *Scand J Pain*. 2019 Jan 31.
15. Mork PJ, Vasseljen O, Nilsen TI. The association between physical exercise, body mass index, and risk of fibromyalgia: Longitudinal data from the Norwegian HUNT study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Jan 29.
16. Durosaro O, Davis MD, Hooten WM, et al. Intervention for erythromelalgia, a chronic pain syndrome: comprehensive pain rehabilitation center, Mayo Clinic. *Arch Dermatol*. 2008 Dec. 144(12):1578-83.

17. Nijs J, Van Oosterwijck J, De Hertogh W. Rehabilitation of chronic whiplash: treatment of cervical dysfunctions or chronic pain syndrome?. *Clin Rheumatol*. 2009 Mar. 28(3):243-51.
18. Sarifakioglu B, Guzelant AY, Güzel EC, et al. Effects of 12-week combined exercise therapy on oxidative stress in female fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2014 Mar 9.
19. Masterson TA, Masterson JM, Azzinaro J, Manderson L, Swain S, Ramasamy R. Comprehensive pelvic floor physical therapy program for men with idiopathic chronic pelvic pain syndrome: a prospective study. *Transl Androl Urol*. 2017 Oct. 6 (5):910-5.
20. Andrade A, Vilarino GT, Siczekowska SM, Coimbra DR, Steffens RAK, Vietta GG. Acute effects of physical exercises on the inflammatory markers of patients with fibromyalgia syndrome: A systematic review. *J Neuroimmunol*. 2018 Mar 15. 316:40-9.
21. Grinberg K, Weissman-Fogel I, Lowenstein L, Abramov L, Granot M. How Does Myofascial Physical Therapy Attenuate Pain in Chronic Pelvic Pain Syndrome?. *Pain Res Manag*. 2019. 2019:6091257.
22. Haller H, Lauche R, Sundberg T, Dobos G, Cramer H. Craniosacral therapy for chronic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Dec 31. 21 (1):1.
23. Rodriguez Torres J, Cabrera Martos I, Torres Sanchez I, Ortiz Rubio A, Diaz Pelegrina A, Valenza MC. Results of an active neurodynamic mobilization program in patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015 Jul 1.
24. Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Front Hum Neurosci*. 2016. 10:68.
25. Knijnik LM, Dussan-Sarria JA, Rozisky JR, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract*. 2016 Mar. 16 (3):294-304.
26. Baptista AF, Fernandes AMBL, Sa KN, et al. Latin American and Caribbean consensus on non-invasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC<sup>2</sup>-NIN-CP). *Pain Rep*. 2019 Jan-Feb. 4 (1):e692.
27. Colini Baldeschi G, Dario A, De Carolis G, et al. Peripheral Nerve Stimulation in the Treatment of Chronic Pain Syndromes From Nerve Injury: A Multicenter Observational Study. *Neuromodulation*. 2016 Nov 16.
28. Wetherell JL, Afari N, Rutledge T, et al. A randomized, controlled trial of acceptance and commitment therapy and cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Pain*. 2011 Sep. 152(9):2098-107.
29. O'Sullivan K, Dankaerts W, O'Sullivan L, O'Sullivan PB. Cognitive Functional Therapy for Disabling, Nonspecific Chronic Low Back Pain: Multiple Case-Cohort Study. *Phys Ther*. 2015 Apr 30.
30. W Guite J, Sherry DD, Jarvis EW, O Lewen M, Khan S, Wickham Kraemer F. Medication use among pediatric patients with chronic musculoskeletal pain syndromes at initial pain clinic evaluation. *Pain Manag*. 2018 Jan. 8 (1):15-25.
31. Kroenke K, Bair MJ, Damush TM, et al. Optimized antidepressant therapy and pain self-management in primary care patients with depression and musculoskeletal pain: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 May 27. 301(20):2099-110.
32. Gianni W, Madaio AR, Ceci M, Benincasa E, Conati G, Franchi F, et al. Transdermal buprenorphine for the treatment of chronic noncancer pain in the oldest old. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Apr. 41(4):707-14.
33. Weizman L, Dayan L, Brill S, et al. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. *Neurology*. 2018 Oct 2. 91 (14):e1285-94.
34. Irving G, Jensen M, Cramer M, et al. Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain*. 2009 Mar-Apr. 25(3):185-92.
35. Gilron I, Wajsbrot D, Therrien F, Lemay J. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: a multicenter, enriched enrollment randomized withdrawal placebo-controlled trial. *Clin J Pain*. 2011 Mar-Apr. 27(3):185-93.