

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI



FİBROMİYALJİ SENDROMU TEDAVİSİNDE
LOKAL ANESTETİK ENJEKSİYONU VE LAZER TERAPİ YÖNTEMLERİNİN
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. ZEYNEP ATEŞ

BOLU / 2012

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI



FİBROMİYALJİ SENDROMU TEDAVİSİNDE
LOKAL ANESTETİK ENJEKSİYONU VE LAZER TERAPİ YÖNTEMLERİNİN
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ŞİRZAT ÇOĞALGİL

UZMANLIK TEZİ
DR. ZEYNEP ATEŞ

BOLU / 2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince gerek mesleki gerek sosyal açıdan tecrübelerini esirgemeyen, karşılaştığım zorluklarda desteğini hep hissettiğim, tez danışmanlığımı yürüten değerli hocam Prof. Dr. Şirzat Coğalgil'e,

Uzmanlık eğitimimin başından sonuna tüm aşamalarında değerli klinik deneyimlerini cömertçe aktaran, rehberliğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Ş. Burak Tönük'e,

Uzmanlık eğitimimin son dönemlerinde tanıma fırsatı bulduğum, değerli bilgileri, klinik deneyimleri ve eşsiz dostluğu ile her zaman yanımda olan çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Selma Yazıcı'ya,

Uzmanlık eğitimimin başlaması sırasında zorlukları aşmamda ve mesleki yeteneklerimin gelişmesinde çok önemli katkıları olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Özlem Şahin'e,

Rotasyon dönemlerinde bana yardımcı olan Nöroloji, Dahiliye, Ortopedi ve Travmatoloji kliniklerinin, başta değerli bölüm başkanlarına ve tüm çalışanlarına,

İhtisasım boyunca mesleki ve manevi desteklerini esirgemeyen çok sevdiğim asistan arkadaşlarıma,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli fizyoterapist arkadaşşıma, bölümümüzün herşeyi sekreterimize, tüm hemşire ve klinik personelimize,

Bütün benlikleri ile verdikleri sevgileri ve destekleri için canım aileme,

Ve tabi ki canımdan çok sevdiğim, yaşamıma anlam veren, mutluluk kaynağım bitanecik oğlum ve sevgili eşime yürekten şükranlarımı sunarım.

Dr. Zeynep Ateş

2012

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	iii
TABLolar	iv
ŞEKİLLER.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1. Tarihsel Süreç.....	2
1.2. Klinik Özellikler.....	3
1.3. Epidemiyoloji	4
1.4. Semptomlar.....	4
1.5. Fizik Muayene Bulguları.....	5
1.6. Fibromiyalji Kriterleri	7
1.7. Tanı.....	7
1.8. Ayırıcı Tanı	11
1.9. Patogenez.....	25
1.10. Tedavi	32
1.11. Düşük Doz Lazer Terapisi	44
1.12. Hassas Nokta Enjeksiyonu	49
2. HASTALAR ve YÖNTEM.....	52
3. BULGULAR	56
4. TARTIŞMA.....	62
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	73
6. KAYNAKLAR.....	74
7. EK-A: Beck Depresyon Ölçeği	90
8. EK-B: Fibromiyalji Etki Anketi Revize Türkçe Formu.....	91
9. EK-C: Etik Kurul Onay Yazısı.....	92

KISALTMALAR

ACR	American College of Rheumatology
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AMA	American Medical Association
ANA	Antinökleer Antikor
CRP	C-Reaktif Protein
EMG	Elektromiyografi
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	Food and Drug Agency
HIV	İnsan İmmün yetmezlik Virüsü
HPA	Hipotalamo Pitüiter Adrenal Aks
IBS	İrritable Barsak Sendromu
JAMA	Journal of American Medical Association
KYS	Kronik Yorgunluk Sendromu
MAS	Miyofasial Ağrı Sendromu
PMR	Polimyaljia Romatika
RA	Romatoid Artrit
RF	Romatoid Faktör
SC	Semptom Ciddiyeti
SLE	Sistemik Lupus Erithamatozus
SNRI	Serotonin ve Norepinefrin Geri Alım İnhibitörlerini
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörlerini
TENS	Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
TKS	Tam Kan Sayımı
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
VAS	Visüel Analog Skala
YAI	Yaygın Ağrı İndeksi

TABLÖLAR

Tablo 1. Fibromiyaljinin erken ve maliyet-etkin tanısı için ipuçları	8
Tablo 2. Fibromiyalji ve semptom şiddetinin ölçümü için ACR ön tanı kriterleri	12
Tablo 3. Fibromiyaljinin ayırıcı tanısı	13
Tablo 4. Fibromiyalji ve kronik yorgunluk sendromu arasındaki klinik benzerlikler	18
Tablo 5. Kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji ve temporomandibular eklem bozukluğunu ayıran semptomlar	19
Tablo 6. Fibromiyalji ve miyofasial ağrının özellikleri	20
Tablo 7. Hastaların demografik verileri	56
Tablo 8. Lokal anestezi madde enjeksiyonu yapılan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen değerleri	58
Tablo 9. Düşük doz lazer terapi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen değerleri	59
Tablo 10. Hastaların çalışma öncesi VAS değerleri	60
Tablo 11. Hastaların çalışma sonrasındaki Kas Spazmı değerleri	60
Tablo 12. Hastalarda tedavi ile birlikte izlenen değişimler	61

ŞEKİLLER

Şekil 1. Fibromiyaljide Hassas Noktalar.....	6
Şekil 2. Fibromiyalji için önerilen tanısal değerlendirme.....	9
Şekil 3. Miyofasial ağrı sendromunda tetik noktaları	20
Şekil 4. Lazer terapisi etki mekanizması.....	50
Şekil 5. Hassas nokta enjeksiyon tekniği	51
Şekil 6. Hastaların medeni durumlarının dağılımı	57
Şekil 7. Hastaların mesleklerinin dağılımı	57
Şekil 8. Hastaların eğitim durumlarının dağılımı.....	58

ÖZET

Etyolojisi tam olarak bilinmeyen ve patofizyolojik süreçleri net olarak aydınlatılamamış olan fibromiyalji sendromu ilk kez Fransa ve İngiltere’de on dokuzuncu yüzyılda tanımlanan bir hastalıktır. Tarih boyunca insanların yaşam kalitelerini ve sağlık durumlarını olumsuz etkileyen kronik ağrı bozuklukları içinde önemli bir yere sahip olan bu hastalığın toplumdaki prevalansı yaklaşık %3 ila 5 arasında değişmekle birlikte, neden olduğu işgücü kayıpları ve sağlık harcamaları göz önüne alındığında önemi daha da artmaktadır.

Bugüne kadar fibromiyalji sendromu bulunan hastaların tedavileri için farklı yöntemler denenmiştir. Ancak, değişik terapötik girişimlerin etkinlikleri gösterilmiş olsa da, fibromiyalji sendromlu hastaların tedavilerinde hangi yaklaşımın daha etkin olduğuna yönelik net bir bulgu elde edilememiştir.

Bizim çalışmamızın amacı fibromiyalji sendromunun tedavisinde yaygın olarak kullanılan lokal anestetik enjeksiyonu ile lazer terapisi seçeneklerinin etkinliklerini karşılaştırmaktır. Bu amaçla çalışmamıza Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve fibromiyalji sendromu tanısı konulan (omuz kuşağındaki ağrısı belirgin olan) 20-60 yaşları arasında 40 kadın hasta dahil edilmiş, bu hastalarda lokal anestezi madde enjeksiyonu ve düşük doz lazer tedavisi yöntemlerinin tedavi etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

Çalışma sonuçlarımıza göre her iki tedavi yöntemi de fibromiyalji sendromu bulunan hastaların yönetiminde etkin seçenekler olarak belirlenmiş, ancak iki tedavi yönteminin etkinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, lokal anestetik, enjeksiyon, lazer tedavisi, tedavi sonuçları

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome is a disorder with unclarified etiology and pathophysiological processes, and first described in France and England in nineteenth century. Overall prevalence of this disease in general population is about 3-5%. But, this disorder has particular importance for causing substantial loss of workforce and healthcare costs.

Different approaches for the treatment of patients with this syndrome has been tested until this time. Many treatment options were shown to be efficient, but any of the studies was able to clarify the superiorities of the treatment choices over the other ones.

Our aim in this study was comparing the efficiencies of local anesthetic injections and laser therapy treatments. We recruited 40 female patients between 20 and 60 years of age, whom all had a diagnosis of fibromyalgia syndrome in the Physical Medicine and Rehabilitation Department of İzzet Baysal School of Medicine. Clinical parameters of these patients were obtained before and after the treatments of local anesthetic injections and laser therapies. Then we compared the efficiencies of these treatment modalities.

According to our results, both of the treatment methods were efficient in the management of patients with fibromyalgia syndrome. But, we couldn't find any statistically significant differences in the efficiencies of these methods.

Key-words: Fibromyalgia, local anesthetics, injection, laser therapy, treatment outcomes

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fibromiyalji sendromu ilk kez 19. yüzyılda tanımlanmış olsa da, tarih boyunca insanların yaşam kalitelerini olumsuz etkilemiş olan ve farklı tedavi yöntemleri denenmesine rağmen tam olarak iyileşmenin sağlanamadığı bir kronik ağrı bozukluğu olarak günümüze kadar varlığını sürdürmüştür.

Bu sendrom hakkında yapılan çalışmalarda oluşum süreçleri ve mekanizmaları hakkında net bilgiler elde etmek mümkün olmamıştır. Psikolojik, hücresel, histolojik, patolojik ve fizyolojik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılan fibromiyalji sendromunun doğasındaki bu karmaşıklık nedeniyle tedavi yöntemlerinin de çok geniş bir spektruma yayılabildiği bilinmektedir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda fibromiyalji sendromunun tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan birçok yöntem literatürde rastlamak mümkündür. Yine, yapılan çalışmalarda bazı tedavi seçeneklerinin diğer yöntemlere nazaran daha etkin oldukları yönünde bildirimler bulunsa da, farklı çalışmalarda tam tersi durumlar da bildirilmektedir.

Bizim çalışmamızın amacı da fibromiyalji sendromunun tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta olan hassas noktalara lokal anestezi madde enjeksiyonu yöntemi ile düşük doz lazer tedavisi yönteminin etkinliklerinin karşılaştırılması olarak belirlenmiştir. Çalışma öncesi yaptığımız literatür incelemesinde bu konu başlığı ile yapılmış olan sadece bir çalışmaya rastlamış olmamızdan dolayı, bizim çalışmamızın literatüre önemli bir katkı yapacağını düşünmekteyiz.

1. GENEL BİLGİLER

Fibromiyalji, etyolojisi tam olarak bilinmeyen ve patofizyolojisi net olarak ortaya konulamamış olan kronik ağrı bozukluğu olarak tanımlanabilir (1,2). Fibromiyaljinin tek bir nedene bağlı olarak oluştuğuna yönelik herhangi bir kanıt mevcut değildir. Daha ziyade birçok fiziksel ve/veya emosyonel stres faktörleri semptomları başlatabilmekte veya alevlendirebilmektedir. Bu faktörler arasında viral nedenli veya Lyme hastalığı gibi bazı enfeksiyonlar yer alabildiği gibi, emosyonel veya fiziksel travmalar da sayılabilmektedir (1-3).

Fibromiyalji, diğer fonksiyonel somatik sendromlar gibi tartışmalı bir hastalıktır (4,5). Hastalar iyi görünebilirler, fizik muayenede herhangi bir anomali saptanamayabilir ve laboratuvar ile radyolojik tetkik sonuçları normal sınırlar dahilinde olabilir. Bu nedenle organik bir hastalığın varlığı sıklıkla sorgulanarak fibromiyaljinin psikojenik veya psikosomatik bir durum olduğu sonucuna varılabilir. Konuyla ilgili güncel konseptler ise santral sinir sistemindeki ağrı işleme basamaklarının üzerine eğilmektedirler.

1.1. Tarihsel Süreç

Fibromiyalji tarihsel süreci içinde, ilk başlarda kronik romatizma, kas romatizması, miyalji ve fibrozit olarak adlandırılmış ve ilk kez Fransa ile İngiltere’de on dokuzuncu yüzyılda tanımlanmıştır. Ancak yirminci yüzyılın sonlarına doğru birçok romatolog fibromiyaljinin ayrı bir sendrom olduğuna kanaat getirmişlerdir.

Edinburgh Üniversitesi cerrahlarından Dr. William Balfour 1816 yılında fibromiyaljinin ilk tanımını yapmıştır. Aynı hekim bundan sekiz yıl sonra, 1824’de, “hassas nokta” tanımını da yapan ilk hekimidir.

1880 yılına gelindiğinde aynı durum güncel olarak tekrar tanımlanmış, fakat bu kez sendromun ismi “nöroasteni” olarak değiştirilmiştir. 1904 tarihli ve Sir William Gowers imzalı bir makalede ise, kas romatizması olan kişilerdeki hassas noktaları vurgulamak için bu rahatsızlığa “fibrozit” ismi uygun görülmüştür (6).

1913 yılına ait bir British Medical Journal makalesinde Dr. Luff fibrozitin etiyolojik nedenlerini tanımlamıştır. Dr. Luff, semptomların barometrik basınç azaldığında ve yağmur öncesinde artış gösterdiğini tespit etmiştir. Günümüzde de fibromiyalji rahatsızlığı bulunanlar bu fenomen ile tanıştırlar. Dr. Luff'un makalesinde aynı zamanda sıcaklık değişimlerinde, ateş durumlarında, enfeksiyonlarda ve motorlu araç kazalarında da aynı durumun izlenebildiğinden bahsedilmiştir. Dr. Luff ayrıca makalesinde çocuklardaki “büyüme ağrıları” ile fibrozit arasında da bağlantı kurmuştur (6).

1972 yılında Dr. Hugh Smythe, yaygın ağrılardan ve hassas noktalardan bahsetmiş ve fibromiyaljinin modern tanımının önünü açmıştır. 1975 yılında ise fibromiyaljiye eşlik eden uyku bozukluklarının tanımlanması için ilk uyku elektroensefalogram çalışması gerçekleştirilmiştir.

1987 yılına gelindiğinde Amerikan Tıp Cemiyeti (AMA) bu sendromun “gerçek” bir hastalık olduğunu ve kısıtlılığa yol açabildiğini fark etmiştir. Aynı yıl Journal of American Medical Association’da (JAMA) yayınlanmış olan bir makalede Dr. Goldenberg bu sendromun ismini “fibromiyalji” olarak koymuştur. Dr. Goldenberg’in makalesi oldukça saygın bir dergide yayınlanmış olsa da hekimlerin fibromiyalji sendromunu gerçek bir hastalık olarak kabul etmeleri zaman almıştır. Bunun altında yatan en önemli neden ise fibromiyaljinin klinik anlamda herhangi bir kan tetkiki veya röntgenogram ile görüntülenemeyişi olmuştur.

Zaman içinde tanısal sınıflama kriterleri oluşturulmuş, bunlar değerlendirilmiş ve geçerli hale gelmiştir. Bu kriterler ışığında, artık günümüzde fibromiyaljinin 20 ila 55 yaş arasındaki kadınların jeneralize kas iskelet ağrılarının en sık nedeni olduğu bilinmektedir (4,5,7,8).

1.2. Klinik Özellikler

Fibromiyalji yaygın kas iskelet ağrıları ve yorgunluk ile karakterize olup, sıklıkla da bilişsel ve duygudurum bozuklukları ile birliktelik gösterir (9). Fizik muayenede spesifik anatomik lokalizasyonlarda hassasiyet vardır. Eşlik eden diğer bir hastalık mevcut değilse laboratuvar bulguları normaldir.

1.3. Epidemiyoloji

Fibromiyalji tüm etnik gruplarda, her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte en sık 40-60 yaş grubu kadınları etkilemektedir. Hastaların %85-90'ını kadınlar oluşturmaktadır. Çocuklarda ve yaşlılarda klinik özelliklerin erişkin popülasyonla benzer olduğu saptanmıştır. Erkek fibromiyaljili hastalarda kadınlara oranla ortalama hassas nokta sayısı ve eşlik eden semptom sayıları daha az bulunmuştur.

Uzun yıllardan beri fibromiyalji prevalansının %2 ila %3 arasında olduğu yönünde fikir birliği mevcuttu (10). Amerika Birleşik Devletlerinden gelen güncel verilere göre ise fibromiyalji tüm kadınların %5'ini etkilemektedir ve alt sırt ağrıları ile osteoartritten sonra en sık görülen üçüncü romatizmal bozukluktur (11). Avrupada yapılan daha yakın tarihli bir çalışmada ise fibromiyaljinin genel prevalansının kronik yaygın ağrı kriteri kullanıldığı zaman %4.7, kuvvetli ağrı ve yorgunluk kriterleri eşzamanlı kullanıldığı zaman ise %2.9 olduğu bildirilmiştir (12). Prevalans yaşla beraber artmaktadır. En dramatik artış 5-6. dekat arasındadır ve bu yaş grubunda görülme sıklığı %7,5-10'dur. Toplum çalışmalarında sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda daha sık fibromiyalji sendromu geliştiği bildirilmektedir.

1.4. Semptomlar

Fibromiyaljinin kardinal bulgusu bel üstü ve altında vücudun her iki tarafını tutan yaygın kas iskelet ağrılarıdır. Ancak sendromun ilk başlangıcında ağrılar sıklıkla boyun ve omuzlarda lokalize edilebilmektedir. Hastalar ağrıları genellikle kaslarında hissettiklerini belirtirler de bazen eklemlerinde de ağrı varlığından söz ederler, ancak muayenede herhangi bir sinovit bulgusuna rastlanmaz (13,14). Hastalar bunun dışında genellikle her iki kol ve bacakta uyuşukluk, karıncalanma ve yanma tarzında şikayetler de belirtebilirler, fakat karpal tünel sendromu veya servikal radikülopati gibi nörolojik bir rahatsızlığın olmadığı durumlarda yapılan nörolojik değerlendirmelerde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmaz.

Fibromiyaljinin diğer bir genel semptomu yorgunluktur. Bu özellikle uykudan uyanırken belirgindir, fakat öğleden sonra da hissedilebilir. Minör aktiviteler ağrı ve yorgunluğu ağırlaştırıyorlar gibi görünse de, uzamış inaktivite durumlarında da

semptomlar ağırlaşıabilir. Hastalar sabah katılığı ve uzun süre uyusalar da dinlenememiş olduklarını hissederler. Fibromiyalji hastaları “hafif” uyurlar, erken saatlerde sık uyanırlar ve tekrar uyumakta güçlük çekerler. “Ne kadar uyursam uyuyayım, sabahları üzerimden kamyon geçmiş gibi hissediyorum” ifadesine fibromiyalji hastalarında sık rastlanır.

Hastaların çoğunda duygudurumu değişikliklerine rastlanmaktadır. Kognitif bozulmaları sıklıkla “fibro sis” olarak tanımlanmaktadır. Hastalar tipik olarak hızlı düşünme gereken işlerde dikkat problemleri tanımlarlar. Nöropsikolojik değerlendirmelerde ise duygudurum değişikliklerinde izlenenlerden farklı anormalliklere rastlanır (15). Tanı anında %30-50 oranında depresyon ve anksiyete varlığı izlenir (4,5,7). Hastaların %50’den fazlasında baş ağrıları mevcut olup migren ve musküler (gerilim) tipindedir (16).

Hastalarda farklı ve tam anlaşılamayan ağrı semptomları da izlenebilir. Bunların arasında irritable bağırsak sendromunu düşündüren abdominal ve göğüs duvarı ağrıları, interstisiyel sistit/ağrılı mesane sendromunu (eski adıyla kadın üretral sendromu) düşündüren pelvik ağrı ve mesane semptomları yer alabilir (2,7,16-19).

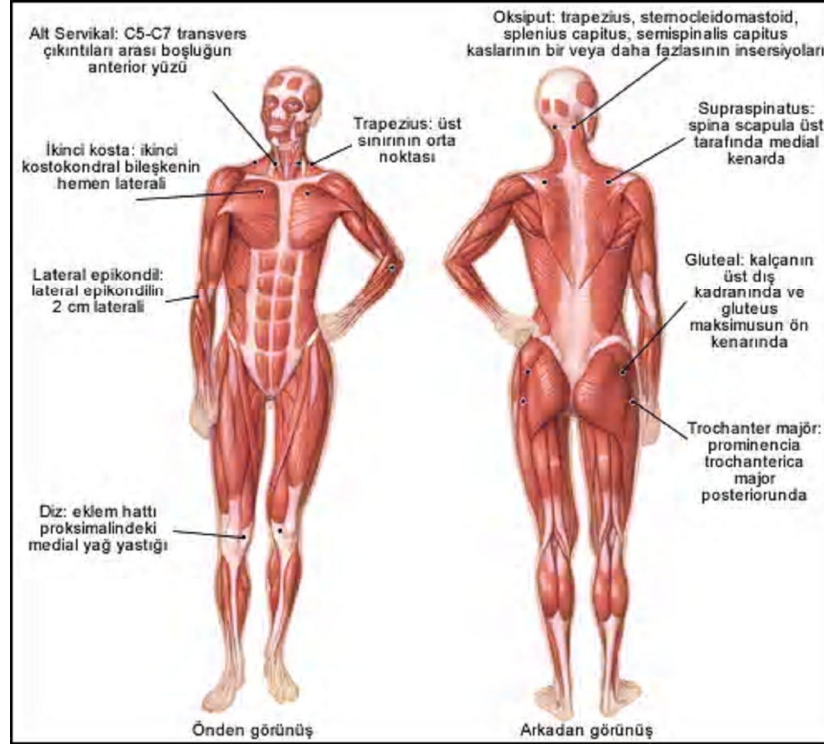
Diğer sık rastlanan şikayetlerin arasında ise göz kuruluğu, çoklu kimyasal duyarlılığı ve “alerjik” semptomlar, çarpıntı, dispne, vulvodini, dismenore, cinsel disfonksiyon, kilo dalgalanmaları, gece terlemeleri, disfaji, tat alma bozukluğu ve ortostatik intolerans yer alır (15,17,20).

1.5. Fizik Muayene Bulguları

Fibromiyaljili hastalarda fizik muayenede belirlenebilen tek müspet bulgu spesifik anatomik lokalizasyonlardaki hassasiyetlerdir (Şekil 1). Hassas nokta muayenesini yapan kişinin nereleri palpe edeceğini ve ne kadar basınç uygulayacağını bilmesi gerekir.

American College of Rheumatology kriterleri için kullanılan dokuz çift hassas nokta, çoğu birinci basamak hekiminin ve uzmanının yumuşak doku şikayetleri olan hastalarda rutin olarak değerlendirdikleri bölgelerdir. Bu bölgeler üst mid-trapezius kası, lateral epikondil (diğer adıyla tenisçi dirseği bölgesi), ikinci kostokondral

bileşke alanı (kostokondrit alanı), ve trochanter majör bölgesidir (kalçanın torakanterik bursit alanı). Uygulanacak basınç muayeneyi yapan kişinin tırnak yatağını beyazlatacak kadar, yaklaşık 4 kg/cm² civarında olmalıdır.



Şekil 1. Fibromiyalji Hassas Noktalar

Dokuz spesifik fibromiyalji noktasının hassasiyetini değerlendirirken de benzer tarzda muayene yapılmalıdır. Fibromiyalji hastalarının tüm kontrol alanlarında aynı hassasiyete sahip olmayacağı da hatırlanmalıdır. Ayrıca, tüm hastalarda bir eklem muayenesi de yapılmalı ve eklemlerde hassasiyet veya sinovit bulgularının varlığı kontrol edilmelidir.

Benzer semptomlara neden olacak hastalıkları dışlamak için tam bir fizik, eklem ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Nörolojik muayenede bazen minör duyuşal ve motor anormalliklere rastlanabilir (21).

1.6. Fibromiyalji Kriterleri

Fibromiyalji için hem sınıflamaya yönelik hem de ön tanımlara yönelik kriterler oluşturulmuştur.

a. Sınıflama Kriterleri

Klinik çalışmalarda fibromiyaljili hasta popülasyonlarında homojeniteyi sağlamak üzere farklı sınıflama kriterleri geliştirilmiş ve denenmiştir. American College of Rheumatology'nin (ACR) fibromiyalji sınıflama kriterleri 1990 yılında yayınlanmış ve birçok klinik ve terapötik çalışmada kullanılmıştır (22). Ancak bu kriterler rutin klinik uygulamada kullanım için daha az kullanılışlıdır.

ACR kriterleri uzman romatoloğun öykü ve fizik muayenede elde ettiği bulgular ışığında, fibromiyaljili hastaları diğer romatolojik hastalıkları olanlardan ve kronik ağrı şikayetleri olanlardan ayırmak için kullanacağı kriterlerdir. Bu kriterler farklı romatoloji kliniklerinde ve ofis uygulamalarında denenmişlerdir.

ACR'nin 1990'daki final sınıflamasında şunlar yer alır:

- Belin hem üstünde hem altında olan ve vücudun hem sağ hem sol tarafını kapsayan yaygın ağrı semptomları
- On sekiz hassas bölgenin 11'inde fizik muayene bulguları

Bu basit kriterler fibromiyaljili hastaların diğer romatolojik hastalıkları olanlardan ayrılmasında %85'in üzerinde sensitivite ve spesifiteye sahip olan kriterlerdir.

b. Tanısal Kriterler

ACR'nin 1990 kriterleri ile uyum gösteren ön tanısal kriterler geliştirilmiş olup, birçok uygulamada fayda sağlamıştır. Bu kriterlere aşağıda değinilmiştir.

1.7. Tanı

Fibromiyalji tanısı primer olarak hastaların yaygın ağrı semptomları üzerine kurulmuştur. Hastalar kronik miyalji ve artralji tarif ederler, ancak fizik muayene ve

laboratuvar değerlendirmelerinde eklem veya kas inflamasyonuna yönelik bulgu tespit edilememektedir. Fizik muayenede spesifik yumuşak doku lokalizasyonlarında multiple hassas noktalar tespit edilmektedir (şekil 1).

Tanısal olarak herhangi bir laboratuvar testi, radyografik veya patolojik herhangi bir bulgu yoktur ve yapılacak testler en azda tutulmalıdır. Tanısal değerlendirme genellikle basit olmalı ve ağrı ile yorgunluğun her potansiyel nedenini dışlama üzerine kurulmamalıdır (şekil 1 ve Tablo 1) (23).

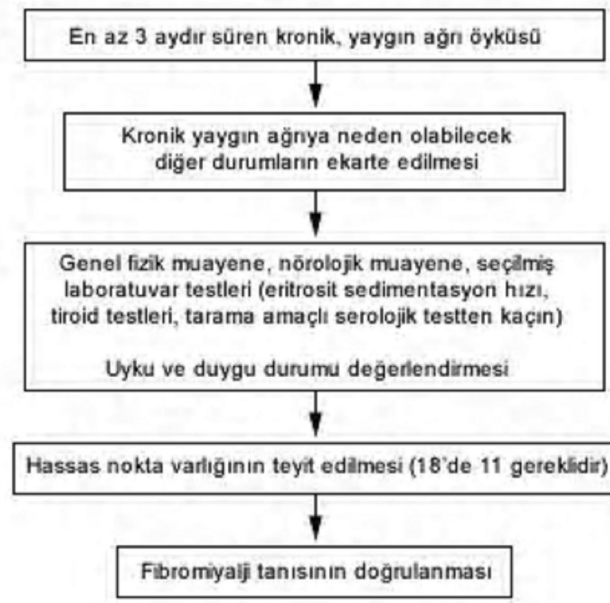
Bazı araştırmacılar fibromiyalji tanısı için hassas nokta muayenesi yapılmamasını ve sadece semptomlara göre karar verilmesi gerektiğini savunmuşlardır (24,25). Bu yaklaşım çoğu hekimin hassas nokta muayenesi için eğitim almamış olması nedeniyle gelişmiştir. Çoğu romatolog da hassas nokta muayenesi yapmadan tanı koymaktadırlar. Ayrıca, hassas noktalar bu bozuklukta altta yatan santral ağrı patofizyolojisini yansıtmamaktadırlar. Hassas nokta muayenesini kapsamayan n tanısal kriterler aynı zamanda konunun uzmanı olmayanlar tarafından da konabilecek tanıların doğruluğu açısından yardımcı olabilecektir (26).

Tablo 1. Fibromiyaljinin erken ve maliyet-etkin tanısı için ipuçları

En az 3 aydır süren kronik ve yaygın kas-iskelet ağrısı
Ağrıya neden olabilecek diğer sistemik durumların yokluğu
Yumuşak dokularda aşırı hassasiyet
Karakteristik semptomlar
“Her yerim ağrıyor”
“Nezle olacak gibiyim”
Yorugunluk, uyku ve duygu durumunda değişimler
İnflamatuvar barsak sendromu, irritable mesane, diğer birçok somatik yakınma
Yapısal veya sistemik hastalıkların bulunmaması
Rastgele test uygulayarak sonuç umulmamalı
Tarama amaçlı romatolojik testler yapılmamalı
Uzman hekime erken yönlendirme en etkin yöntemdir

Fibromiyalji, tıpkı baş ağrısı veya irritable barsak sendromu gibi, objektif değişikliklerin eksikliği nedeniyle tartışmalı bir tanı olmaya devam edecektir. Ancak, genel popülasyonun yaklaşık %10 kadarında yaygın ağrılar bulunmakta olup, bu

kişilerin çoğunda ağrıya neden olabilecek spesifik bir hastalık veya yapısal bir anomali bulunmamaktadır. Benzer durumdaki birçok kişide fibromiyalji tanısı ile uyumlu semptomlar ve bulgular mevcuttur.



Şekil 2. Fibromiyalji için önerilen tanısal değerlendirme

Fibromiyalji tanısının kullanımına yönelik olarak da farklı tartışmalar mevcuttur. Bazı otörler günlük semptomlara hastalık tanısı koymanın hastalıklı davranışı körüklediğini belirtse de, gittikçe artan sayıdaki çalışmalar bir tanı sonrasında iyileşmenin daha kolay olduğu ve sağlık giderlerinde ciddi tasarruflar sağlandığı göstermektedirler (27).

a. Laboratuvar Testleri

Fibromiyalji laboratuvar testleri veya görüntülemede herhangi bir anormalliğe neden olmamaktadır. Bu nedenle yapılacak olan testlerin primer amacı ilişkili bir hastalığı veya fibromiyaljiyi taklit eden herhangi bir bozukluğu dışlamak olmalıdır (Tablo 1). Laboratuvar testlerinde kullanılan yaklaşımlar şu şekildedir:

- Başlangıç laboratuvar değerlendirmelerinde tam kan sayımı (TKS) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) veya C-reaktif protein (CRP) istenir.

Fibromiyalji inflamatuvar bir durum olmadığı için normal akut faz reaktanlarının görülmesi okült inflamatuvar bir hastalığın olmadığı yönündeki kanıyı destekler.

- Antinükleer antikor ve romatoid faktör gibi serolojik testler sadece öykü ve fizik muayenede inflamatuvar, sistemik romatolojik bir hastalığa yönelik bulgu varsa istenmelidir. Bu testler sağlıklı kişilerde de sıkça pozitif sonuç verebilmekte ve sistemik romatolojik bir hastalığa yönelik belirgin klinik bulgu yoksa prediktif değerleri çok düşük kalmaktadır.
- Tiroid hastalığı veya inflamatuvar kas hastalığı şüphesi olanlarda tiroid fonksiyon testleri veya kreatin kinaz istenebilir.
- Fibromiyalji tanısında Epstein-Barr virüs antikorları gibi viral testlerin veya vitamin D seviyesi gibi değerlendirmelerin faydası yoktur.

b. Ek Değerlendirme

Fibromiyaljili tüm hastalar, primer uyku veya duygudurum bozukluklarını tanımlayabilmek için dikkatlice sorgulanmalıdırlar. Hastalarda uyku apnesi ve tekrarlayan ekstremiteler hareketlerinin varlığı da kontrol edilmelidir, eğer öyküde şüphe varsa hastalara polisomnografi yapılmalıdır (28). Fibromiyaljili hastaların en az üçte birinde tanı anında aktif duygudurum bozukluğu olduğu için her hasta depresyon ve anksiyete yönünden de değerlendirilmelidir. Eğer hastada herhangi bir duygudurum değişikliği şüphesi varsa ilgili alan uzmanına yönlendirilerek ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Fibromiyaljili hastalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonu da izlenir (29). Ancak hastaların oturur veya ayakta pozisyonlarında kan basıncı ölçümü veya kalp hızı değerlendirmesi dışında uygulanabilecek bir değerlendirme yöntemi yoktur. Bu nedenle, otonomik disfonksiyon şüphesi olan kişiler ileri değerlendirme için yönlendirilmeli, gerekirse tilt masa testi gibi yöntemler uygulanmalıdır.

c. Ön Tanı Kriterleri

ACR'nin 2010 yılında fibromiyalji için yayınlanan ön tanı kriterleri (Tablo 2) tanı için alternatif bir yol göstermiştir. Bu kriterlerde hassas nokta muayenesi gerekmemekte, ancak fibromiyalji için karakteristik semptomların ciddiyetlerinin ölçümüne yönelik bir skala sunulmaktadır (24). Bu kriterlerin oluşturulması sırasında, uygulamalarda hassas nokta sayılarının genellikle belirlenmemesine ve 1990 ACR sınıflama kriterlerinde yer almayan kognitif problemlerle somatik semptomların önemlerinin giderek artmasına dikkat edilmiştir. Ön tanı kriterleri de 1990 ACR kriterleri ile iyi korelasyon göstermişlerdir.

Bu kriterler özellikle hassas nokta muayenesinde deneyimsiz klinisyenler için veya zor vakalarda ek bilgi kaynağı olarak oldukça kullanışlıdır. Ancak bu kriterlerin farklı hasta popülasyonlarında validasyonlarının gerçekleştirilmesi gereklidir (ör. birinci basamakta ve diğer romatolojik hastalıkları olan hastalarda). Bu yeni kriterler kendi kendine uygulanabilir olduklarından, kronik yaygın ağrıya yönelik toplum tabanlı çalışmalarda yararlı olabileceklerdir.

Ön tanı kriterleri en az üç aydır benzer seviyede semptomları olan ve ağrıyı açıklayabilecek herhangi bir ek rahatsızlığı olmayan kişilerde uygulanabilir. Bu kriterler fibromiyalji tanısını koymak için bir yaygın ağrı indeksi (YAI) ve semptom ciddiyeti (SC) skalasını birleştirmektedir (Tablo 2). YAI, tanımlanmış 19 bölgeden ağrı hissedilen vücut bölgesi sayısının bir ölçüsüdür. SC skoru ise yorgunluk, halsiz uyanma ve kognitif semptomların derecesini tahmin eden ve genel somatik yakınmaların sayısını içeren bir ölçümdür. SC skoru aynı zamanda mevcut veya önceki fibromiyaljili hastaların değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

1.8. Ayırıcı Tanı

Fibromiyaljinin multiple nonspesifik semptomları diğer birçok durumu taklit edebilir. Ancak öykü ve fizik muayene ile kısıtlı sayıdaki laboratuvar testi fibromiyaljiyi sistemik inflamatuvar artropatiler, spondiloartropatiler, otoimmün bağ doku bozuklukları, polimiyalja romatika veya miyopati gibi diğer durumlardan (

Tablo 3) ayırt etmek için yeterlidir.

Fibromiyaljinin kardinal bulgusu diğer romatolojik veya sistemik bir rahatsızlık ile açıklanamayan kronik, yaygın ağrıdır. Bu tanımlamadan da açıkça anlaşılan yaygın ağrıya neden olan diğer durumların dışlanmış olmasıdır. Bu nedenle, fibromiyaljinin ayırıcı tanısı potansiyel olarak karmaşık olsa da, aslında oldukça kolaydır (4,30).

Tablo 2. Fibromiyalji ve semptom şiddetinin ölçümü için ACR ön tanı kriterleri

Kriter			
Bir hastada aşağıdaki 3 durum sağlanabiliyorsa fibromiyalji için tanısal kriterler karşılanır:			
a) Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom ciddiyeti (SC) skalası skoru ≥ 5 veya YAI 3-6 ve SC skalası skoru ≥ 9 .			
b) Semptomların en az 3 aydır benzer seviyede devam ediyor olması			
c) Hastanın ağrılarını başka bir şekilde açıklayabilecek rahatsızlığının olmaması			
Araştırma			
1) YAI			
Hastanın bir önceki hafta kaç bölgede ağrısı olduğunun not edilmesi. Skor 0 ila 19 arasındadır			
Boyun			
Çene, sol		Çene, sağ	
Omuz kuşağı, sol		Omuz kuşağı, sağ	
Üst kol, sol		Üst kol, sağ	
Ön kol, sol		Ön kol, sağ	
Göğüs		Abdomen	
Üst sırt		Alt sırt	
Kalça, sol		Kalça, sağ	
Üst bacak, sol		Üst bacak, sağ	
Alt bacak, sol		Alt bacak, sağ	
2) SC skalası skoru			
0 = sorun yok	1 = silik veya hafif, genellikle aralıklı sorunlar	2 = orta derecede önemli sorunlar	3 = ciddi, yaygın, sürekli, yaşam kalitesini bozan sorunlar
Aşağıdaki 3 semptomun geçen haftaki şiddet seviyesi yukarıdaki skala kullanılarak belirtilir:			
Yorgunluk (0-3)	Dinlenmeden uyanma (0-3)	Kognitif Semptomlar (0-3)	
Hastanın somatik yakınmaların* olup olmadığı genel anlamda değerlendirilir:			
Semptom yok (0)	Az sayıda (1)	Orta sayıda (2)	Çok sayıda (3)
SC skala skoru yukarıdaki 3 semptomun ve somatik yakınmaların puanlarının toplamı olup 0 ila 12 arasında bir değer alır			
*: Somatik semptomlar arasında kas ağrıları, irritable barsak sendromu, yorgunluk/halsizlik, sorunlu düşünceler, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karın ağrısı/krampları, uyuşma/karınalanma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, üst abdomen ağrısı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, görme bulanıklığı, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, wheezing, Raynaud's femoneni, ürtiker, kulak çınlaması, kusma, heartburn, ağız ülserleri, tat değişiklikleri, nöbet, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah			

kaybı, rash, güneş hassasiyeti, işitme güçlüğü, kolay morarma, saç kaybı, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma ve mesane spazmları görülebilir.

Wolfe, F, Clauw, DJ, Fitzcharles, MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res 2010; 62:600.

Tablo 3. Fibromiyaljinin ayırıcı tanısı

Tanı	Yardımcı Özellikler
Romatoid artrit veya Lupus	Simetrik poliartrit, sistemik özellikler (dermatit, nefrit), yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, serolojik anormallikler (romatoid faktör, anti-DNA antikorları)
Polimiyaljia romatika	Yaşlılarda, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, tutukluk>ağrı, steroidlere hızlı ve iyi yanıt
Miyosit	Kas güçsüzlüğü, yüksek kas enzimleri
Hipotiroidizm	Anormal tiroid fonksiyon testleri
Hiperparatiroidizm	Hiperkalsemi
Nöropatiler	Nöropatinin klinik ve elektriksel olarak kanıtlanması

Klinisyenler, kas iskelet ağrısı yapabilecek tüm hastalıklar hakkında düşünmek yerine fibromiyaljinin karakteristik özelliklerine odaklanmalıdırlar:

- Bel altı ve üstünde, bilateral ve aksiyel olarak, en az üç aydır mevcut ağrı varlığı
- Yorgunluk ve uyku, duygu durumu ve kognitif bozulmaları içeren somatik yakınmaların bulunuşu.

Bu semptomlar sıklıkla diğer birçok hastalıkta da mevcuttur. Ancak, bahsedilen diğer durumlar sıklıkla ya geçicidir veya anormal fizik muayene veya laboratuvar bulgularına neden olurlar. Fibromiyaljide fizik muayene bulguları kas ve yumuşak dokularda (hassas noktalar) hassasiyet dışında belirsizdir ve laboratuvar bulguları ile görüntüleme yöntemlerinden sonuç alınamaz.

Fibromiyaljinin ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken durumlar arasında fibromiyaljiyi taklit eden veya eşzamanlı bulunan rahatsızlıklarla, fibromiyalji ile örtüşen farklı olaylar yer alır (31,32). Bahsedilen bu örtüşen rahatsızlıklar ayırıcı tanıda güçlükler çıkarabilirler. Bunların arasında myofasial ağrı sendromu, kronik yorgunluk sendromu, irritable barsak sendromu, pelvik ve mesane ağrı bozuklukları ile temporomandibular ağrı yer alır (32). Fibromiyalji gibi bu rahatsızlıkların herbiri oldukça yaygındır ve fizik muayenede, laboratuvar veya radyolojik incelemelerde bulgu vermezler. Sonuçta fibromiyalji ve bu örtüşen rahatsızlıklara genellikle “fonksiyonel somatik sendromlar” denmektedir.

Fibromiyaljisi olduğundan şüphelenilen bir hastada ayırıcı tanıya başlangıç yaklaşımı öykü alınması ve fizik muayene yapılmasıdır. Başlangıçta kan testleri yapılacaksa tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, standart biyokimya ve tiroid fonksiyon testleri ile sınırlandırılmalıdır. Bu testler fibromiyaljili hastalarda genellikle normaldirler, bu nedenle tespit edilecek herhangi bir anormallik aşağıda belirtilecek olan sistemik hastalıkları düşündürmelidir.

a. Romatoid Artrit, Sjögren Sendromu, Sistemik Lupus Eritematosus

Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematosus (SLE) ve Sjögren sendromu gibi romatizmal hastalıklar jeneralize artralji, miyalji ve yorgunluk ile presente olabilirler ve fibromiyalji gibi sıklıkla genç hastaları etkilerler (Tablo 3). Ancak çoklu eklem tutulumu gibi RA’ye ait, veya fasiyal rash ve multisistemik inflamasyon gibi SLE’ye ait özellikler fibromiyaljide görülmezler.

Dikkatlice alınacak bir öykü ve fizik muayene fibromiyaljiyi bağ doku hastalıklarından ayırt etmekte serolojik kan testlerinden daha faydalı olacaktır. Bu nedenle, sistemik romatolojik bir hastalık için kuvvetli şüphe yoksa rutin olarak serolojik test istenmesi önerilmemektedir, çünkü antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) gibi testler sağlıklı bireylerde ve diğer birçok hastalık durumunda da pozitif sonuç verebilmektedirler. Örneğin, fibromiyaljili hastaların yaklaşık %10 ila %15’inde ANA pozitifdir (33). Fakat sağlıklı kadınların da yaklaşık %5 ila %10’unda ANA sonucu pozitif olmaktadır. Ancak SLE semptomları olmayan veya belirtileri olmayan hastalarda antinükleer antikor pozitifliğinin prediktif değeri

oldukça ayıftır. Eğer fibromiyaljinin SLE veya diğer sistemik bağ doku hastalıkları ile ayırıcı tanısında herhangi bir şüpheyi düşölüyorsa anti-DNA antikor testi gibi daha spesifik serolojik testlere başvurulmalıdır.

Fibromiyalji bu sistemik immün hastalıklarda genel popölasyona göre daha sık görölmektedir ve bu durum hastalığın değeriendirilmesini güçleştirebilir. Buna duruma örnek senaryolardan birkaçı şöyledir:

- SLE’li 173 hastayı içeren bir çalışmada hastaların yaklaşık %30’unun fibromiyalji kriterlerini karşıladıkları belirlenmiştir (34). Bu çalışmada hassas nokta sayısı ile sağık durumunun kuvvetli korelasyon gösterdikleri görölmüştür.
- Geniş bir romatizmal hastalık veritabanı çalışmasında SLE’li hastaların %22’sinde ve RA ile diğer artrit rahatsızlıkları olan hastaların %17’sinde fibromiyalji varlığı tespit edilmiştir (35).
- RA ve fibromiyaljili hastaları kapsayan gözlemsel bir çalışmada fibromiyalji varlığının RA değeriendirmesini daha da zorlaştırdığı ve DAS28 kompozit skorlama sistemi kullanıldığında hastalık aktivitesinin daha yüksek tespit edilmesine neden olduğı gösterilmiştir (36).

b. Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit veya diğer inflamatuvar sırt rahatsızlıkları fibromiyaljiye benzer aksiyel iskelet ağrıları ve katılıklara neden olarak yanlışlıkla fibromiyalji olarak tanı alabilirler (37). Ancak, fibromiyaljide spinal hareketlilik genellikle normaldir ve ankilozan spondilit ile diğer seronegatif spondiloartropatilerin karakteristik görüntüleme ve radyolojik özellikleri mevcuttur (37).

c. Polimiyaljia Romatika

Polimiyaljia romatika (PMR) fibromiyaljiyi taklit edebilse de öykü ve laboratuvar çalışmaları ile ayırıcı tanı yapılabilmektedir.

PMR ve fibromiyaljiyi ayırmakta kullanılan özellikler şunlardır:

- PMR daha ileri yaşlarda ortaya çıkar ve ciddi, yaygın ağrılardan daha ziyade genel tutukluk hali ile görülür.
- PMR hastalarının büyük çoğunluğunda ESH artmıştır, fakat fibromiyaljili hastalarda normaldir.
- PMR hastaları ortalama dozlarda glikokortikoidlere oldukça iyi yanıt verirler (38). Ancak glikokortikoidlerin kesilmesi durumunda PMR veya herhangi bir romatolojik durum fibromiyaljiye benzer semptomlara neden olabilir.

d. İnflamatuvar Miyosit ve Metabolik Myopatiler

Fibromiyalji inflamatuvar miyosit ve metabolik miyopatilerden aşağıdaki özellikler ile ayrılır:

- Miyosit ve miyopatiler kas güçsüzlüğü ve yorgunluk yapabilirler, ancak genellikle yaygın ağrı ile ilişkili değildirler.
- Fibromiyaljili hastalarda ağrı veya kullanmama durumları dışında belirgin kas güçsüzlüğü görülmez.
- Miyositin aksine fibromiyaljide kas enzim ölçümleri normal sınırlarda olup, kas biyopsilerinde normal veya nonspesifik histopatolojik bulgulara rastlanır. İnflamatuvar veya metabolik miyopati şüphesi olmayan durumlarda kas biyopsileri uygulanmamalıdır.

e. Enfeksiyonlar

Fibromiyalji enfeksiyöz mononükleoz gibi kronik viral enfeksiyonları taklit edebilir. Fibromiyaljinin ve kronik yorgunluk sendromunun (KYS) insan immünyetmezlik virüsü (HIV), HTLV enfeksiyonu, hepatit ve Lyme hastalığı gibi enfeksiyonları takiben görüldüğü yönünde bildirimler mevcuttur (3,39,40). Uygun antibiyotik tedavisi gören Lyme hastalığı olanların yaklaşık %25 ila %40'ında fibromiyalji ve KYS ile uyumlu olarak kalıcı ağrı ve yorgunluk görüldüğü bildirilmiştir (39,41). Ancak bu hastaların çoğunda kalıcı mikrobiyal enfeksiyon lehinde herhangi bir kanıt mevcut değildir. Ayrıca, bu “post-Lyme” fibromiyalji/KYS durumlarında

antibiyotikler de etkili değillerdir. Bu nedenle, eğer hastalarda Lyme hastalığı lehine klinik veya serolojik kanıt mevcut değilse tekrarlayıcı şekilde uzun süreli antibiyotik tedavileri verilmemelidir.

f. Hipotiroidi

Hipotiroidi ile fibromiyalji ayrımını yapmak bazen güç olabilir, çünkü hipotiroidi hastaları sıklıkla yaygın ağrılardan, yorgunluktan ve bölünmüş uykulardan şikayetçi olmaktadır. Bu yüzden, fibromiyalji olduğundan şüphelenilen bir hastaya yaklaşıırken serum TSH seviyesi gibi tiroid fonksiyon testleri istenebilmektedir, fakat fibromiyaljili hastaların oldukça büyük bir kısmında tiroid testleri normal sınırlarda çıkmaktadır.

Fibromiyalji bazen de hipotiroidizmin bir manifestasyonu olarak görülmektedir ve fibromiyaljili hastalarda tiroid otoantikorlarının mevcut oldukları belirlenebilmektedir (42). Ancak, tiroid anomalisinin düzeltilmesi genellikle fibromiyalji semptomlarında düzelmeye neden olmamaktadır.

g. Diğer Endokrin Bozukluklar

Fibromiyaljiye benzer semptomlar ile görülebilen diğer endokrin rahatsızlıkların arasında hiperparatiroidizm ve Cushing's sendromu yer almaktadır. Hiperparatiroidizm durumlarında hiperkalsemi görülürken Cushing's sendromu olan hastalarda karakteristik olarak fasiyal ve cilt belirtileri görülür ve ağrıdan daha ziyade kas güçsüzlüğü ile ilişkilidir. Adrenal yetmezlik ciddi halsizlik durumlarına yol açar, fakat kronik yaygın ağrı ile tipik olarak ilişkili değildir.

h. Periferik Nöropatiler, Tuzak Sendromları ve Nörolojik Bozukluklar

Periferik nöropatiler, tuzak sendromları (karpal tünel sendromu gibi) ve nörolojik bozukluklar (multiple skleroz ve miyastenia gravis gibi) fibromiyaljiyi taklit edebilirler (Tablo 3). Multiple skleroz ve miyastenia gravis egzersiz sonrası kas yorgunluğu ve genel yorgunluk hali ile ilişkilidir. Ancak kronik yaygın ağrı mutlak değildir. Fibromiyaljili hastalar sıklıkla bu nörolojik hastalıklardan biri ile tanı alabilirler, çünkü servikal radikülopatiyi düşündürecek şekilde, genellikle boyundan kola yayılan uyuşma ve karıncalanmadan yakınmaktadırlar. Parestezi

semptomlarının varlığı ve sübjektif kognitif disfonksiyon nedeniyle genellikle pahalı ve invazif nörolojik testlere başvurulabilmektedir (43). Dikkatli bir nörolojik muayene fibromiyaljiyi nörolojik rahatsızlıklardan ayıracaktır. Yapılan bazı çalışmalarda fibromiyaljili hastalarda objektif nörolojik anomalilerin bulunabileceği de bildirilmiştir (21). Zayıf denge veya koordinasyon, kol veya bacaklarda karıncalanma veya kuvvetsizlik, vücudun herhangi bir bölümünde uyuşukluk gibi belirtiler fibromiyaljili hastalarda görülen ve nörolojik muayenede belirlenebilen özelliklerdir. Ancak, ilişkili sinir basısı ya da servikal veya lomber spinal stenoz lehine bulgu yoksa yoğun radyografi, elektromiyografi (EMG), sinir iletim çalışmaları, bilgisayarlı tomografi incelemeleri veya magnetik rezonans görüntüleme genellikle gerekli değildir.

i. Fibromiyalji ile Örtüşebilen Sendromlar

Fibromiyaljinin ayırıcı tanısında en çok karışıklık yaratan durumlar fibromiyalji ile örtüşen ve bu spektrumun bir parçası kabul edilen durumlardır. Bunların arasında miyofasial ağrı sendromu; irritable barsak sendromu, migren ve kronik yorgunluk sendromunu içeren fonksiyonel somatik sendromlar; duygudurum ve uyku bozuklukları yer alır (Tablo 4 ve Tablo 5) (44-55).

Tablo 4. Fibromiyalji ve kronik yorgunluk sendromu arasındaki klinik benzerlikler

%80-90 kadın, genellikle 20-55 yaş arasında
Miyalji ve yorgunluk görülme oranı >%90
Sık görülen ilişkili semptomların varlığı
Nörokognitif ve duygudurum değişiklikleri
Baş ağrıları
Uyku bozuklukları
Nedeninin tam tespit edilememesi
Yapılacak testlerden sonuç alınmaması
Fizik muayenede fibromiyalji tanısı için gereken hassas noktaların haricinde bulgu olmaması ve hastaların çoğunda kronik yorgunluk ile birlikte olması
Normal laboratuvar ve görüntüleme sonuçları
Semptomların kronikliği ve yüksek derecede etkin tedavi olmaması

Tablo 5. Kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji ve temporomandibular eklem bozukluğunu ayıran semptomlar

Her üç durumda ortak olan semptomlar
Kas ağrısı, acı veya huzursuzluk
Uykusuzluk, uyuyamama veya aşırı uyuma problemleri
Yorgun uyanmak, tüm gece uyumaya rağmen dinlenememek
Konsantrasyon veya düşünme güçlüğü, unutkanlık
Barsak hareketi ile rahatlayan abdominal ağrı
Katı, yumuşak veya sulu gayta
Kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyaljiyi temporomandibular eklem bozukluğundan ayıran semptomlar
Altı aydan uzun süreli yorgunluk
Normal aktiviteleri en az %50 azaltan yorgunluk
Açıklanamayan kas güçsüzlüğü
Kızarıklık veya şişlik olmaksızın gezici artraljiler
Yanma, ateş basması veya zonklama tarzında kas ağrısı
Kronik yorgunluk sendromunu fibromiyalji ve temporomandibular eklem bozukluğundan ayıran semptomlar
Orta derecede ateş (37.5°C ila 38.6°C) veya titreme
Boğaz ağrısı
Fibromiyaljiyi kronik yorgunluk sendromu ve temporomandibular eklem bozukluğundan ayıran semptomlar
Isı veya masajla azalan ağrı
Oturma veya ayakta durma ile artan ağrı
Temporomandibular eklem bozukluğunu kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyaljiden ayıran semptomlar
Çene kaslarında, temporomandibular eklemde veya kulak içinde ağrı
Aaron, LA, Burke, MM, Buchwald, D, Arch Intern Med 2000; 160:221.

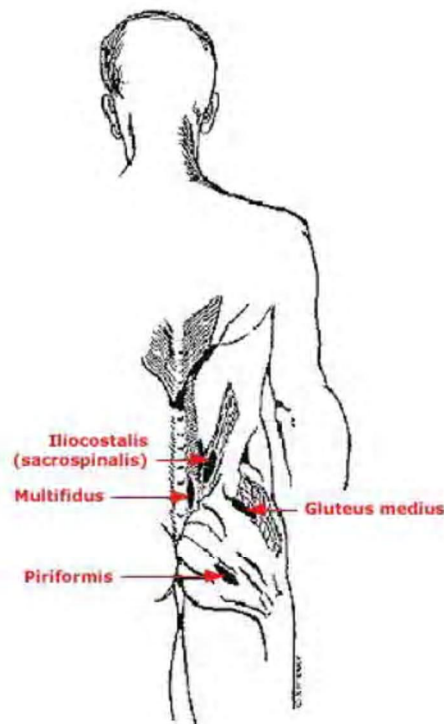
- *Miyofasial Ağrı Sendromları*

Tekrarlayan gerilme sendromu olarak da tanımlanan miyofasial ağrı sendromu fibromiyalji ile önemli ölçüde karışabilmektedir (45,47,56-58) (Tablo 6). Miyofasial ağrı sendromu olan hastalar boyun ve omuzun sağ tarafı gibi tek bir anatomik bölgede ağrıdan yakınır ve hassasiyetleri bu bölgede görülür. Fibromiyaljiden bahseden ilk orijinal makalelerde bahsedilen hadiseler aslında şimdi miyofasial ağrı sendromu olarak tanımlanan durumlardır. Mevcut karışıklıkların bir kısmı ise tetik noktaları ile hassas noktaların ayrılmasında yaşanmaktadır.

Tablo 6. Fibromiyalji ve miyofasial ağrının özellikleri

	Fibromiyalji	Miyofasial ağrı
Ağrı	Jeneralize	Lokalize
Muayene	Hassas nokta	Tetik noktaları
Yorgunluk	Belirgin	Bilinmiyor
Cinsiyet	%90 kadın	Bilinmiyor
Süreç	Kronik	Kendini sınırlayabilir

Miyofasial ağrı kastaki gergin bir bantta bulunan tetik noktalarının varlığı ile tanımlanmaktadır (Şekil 3). Karakteristik yakınmalardan biri tetik noktasına basınç uygulandığında görülen ağrıdır (45,47,57). Bazı araştırmacılar kastaki banda dokunulduğunda gözle görülen veya palpasyonla hissedilen lokal bir seyirme yanıtının varlığı konusunda ısrarcıdır. Buna karşın hassas noktalar, fibromiyaljide görüldüğü gibi, manuel palpasyonda oldukça hassas yumuşak doku alanlarıdır. Fakat tetik noktası muayenesinin güvenilirliği tartışmalıdır (47,56,58).



Şekil 3. Miyofasial ağrı sendromunda tetik noktaları

- Bir çalışmada miyofasial ağrı sendromu ve fibromiyaljide uzman olan kişilere u grup hastada (7 fibromiyalji, 8 miyofasial ağrı sendromu, 8 sağlıklı kişi) hassas nokta muayenesi yaptırılmıştır. Bu gruplarda lokal hassasiyetin benzer oranlarda olduğu (%65 ila %82), fakat miyofasial ağrısı olan hastalarda daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Aktif tetik noktaları ise fibromiyaljili ve miyofasial ağrılı hastalarda sırasıyla %38 ve %23 oranlarında tespit edilmiştir (tetik noktaları için tanımlama serbest bırakılmıştır). Gergin kas bantları ve kas seyirmeleri sıktır (sırasıyla %50 ve %30) ve sağlıklı kontrollerde de izlenmiştir (56).
- Benzer dizayndaki diğer bir çalışmada kontrol grubu ile miyofasial ağrısı ve fibromiyaljisi olan hastaların ayırımında dolorimetri ve palpasyonun yeterince güvenilir olduğu belirlenmiştir, fakat her iki hastalığın ayırımı yapılamamıştır (47).

Miyofasial ağrı sendromları gerilim başağrıları, idiyopatik alt sırt ve servikal zorlanma bozuklukları, tekrarlayıcı zorlanma sendromları, mesleki aşırı kullanım sendromları, kümülatif travma rahatsızlıkları, çalışmaya bağlı kas iskelet bozuklukları ve temporomandibular eklem sendromu gibi diğer sık görülen bölgesel ağrı rahatsızlıklarını da içerebilir (46,48,49). Baş ve boyundaki ağrılar açıklanamayan baş dönmesi ve nörokognitif bozulmalarla ilişkili olabilir. Bu yakınmaların etyolojisi tam anlaşılamamıştır, ancak bazı nrovestibler anormallikler temporomandibular eklem sendromu ve başın miyofasial ağrısı ile ilişkili olabilmektedir. Bu tam anlaşılamayan ağrı rahatsızlıkları aynı zamanda yorgunluk, uyku anormallikleri ve duygu durumu değişiklikleri ile de ilişkili olabilmekte olduğundan miyofasial ağrının fibromiyaljinin lokalize veya bölgesel bir formu olabileceği de düşünülmektedir.

Bazen kadın üretral sendromu olarak da isimlendirilen kronik, açıklanamayan pelvik ve üretral ağrının sıklıkla miyofasial ağrının varyasyonları olduğu da düşünülmektedir. Miyofasial ağrı sendromu yukarıda açıklanan rahatsızlıklarla birlikte değerlendirildiğinde kronik ağrının en önemli nedenlerinden biri haline gelmektedir.

Miyofasial ağrı genellikle fibromiyalji ile benzer şekilde tedavi edilmektedir. Miyofasial ağrılar soğuk sprey ve ilgili kasın pasif gerimi gibi lokal tedavi yöntemlerine iyi yanıt vermektedir. Klinik çalışmalarda kuru iğneleme, salin veya botulinum toksininin kullanıldığı tetik nokta enjeksiyonlarının etkin oldukları görülmüştür (45,46,49). Bu tedavi yöntemlerinin fibromiyaljideki kadar başarılı oldukları ise düşünülmemektedir.

- **Fonksiyonel Somatik Sendromlar**

Fibromiyalji sıklıkla hastalarda kronik yorgunluk sendromu, irritable barsak sendromu, migren ve temporomandibular eklem bozuklukları ile kronik mesane ve pelvik ağrı sendromları gibi diğer fonksiyonel somatik sendromlarla birliktelik gösterir (44,50-52,59,60). Kronik yorgunluk sendromunun, irritable barsak sendromunun ve diğer fonksiyonel somatik sendromların demografik, klinik ve potansiyel patofizyolojik özellikleri fibromiyaljidekilerle oldukça benzerlik gösterir. Bu rahatsızlıkların herbirinin tanısı diğerlerinin dışlanması ile konulur ve spesifik bir tanısal test veya objektif patofizyolojik anormallik bulunmamasından dolayı tartışmalıdır.

Bu fonksiyonel somatik sendromların herbiri için detaylı değerlendirme gerekliliğine ışık tutacak basit sorular belirlenmiştir (59):

- Kronik yorgunluk sendromu: En az altı aydır tanımlayamadığınız, kalıcı veya tekrarlayıcı yorgunluğunuz var mı?
- İrritable barsak sendromu: Geçtiğimiz yıl içinde en az üç ay veya daha fazla süren, kabızlık veya ishal gibi durumların eşlik ettiği veya bu durumlardan etkilenen abdominal rahatsızlık veya ağrı yaşadınız mı?
- Temporomandibular rahatsızlıklar: Geçtiğimiz altı ay içinde tekrarlayıcı yüz/çene ağrısı ve/veya çenenizi açmakta güçlük çektiniz mi?
- Gerilim ve migren tipi baş ağrısı: Son altı ay içinde en az 30 dakika süren tekrarlayıcı (migren için en az beş kez, gerilim tipi için en az on kez) baş ağrılarınız oldu mu?

- İnterstisiyel sistit: Dokuz aydan fazla süren mesane ağrısı, acil idrara sıkışma ve sık idrara çıkma (gün içinde sekizden fazla kez, gecede ikiden fazla kez) yaşadınız mı ve negatif idrar kültürü sonucunuz oldu mu?

Bu hastalıkların her biri, primer bölgesi farklılık gösterse de, ağrıya neden olurlar. Bunlara örnek olarak fibromiyaljideki kronik yaygın ağrı, irritable barsak sendromundaki abdominal ağrı ve temporomandibular bozukluktaki çene ağrısı verilebilir. Yorgunluk, kognitif bozukluklar ve jeneralize allodini ile hiperaljezi fibromiyaljinin, irritable barsak sendromunun ve kronik yorgunluk sendromunun karakteristik özellikleridir (30,32,61-63). Ayrıca, bu fonksiyonel ağrı bozuklularında yapılacak görüntülemelerde santral sinir sistemindeki artmış ağrı algısına bağlı olarak benzer değişiklikler izlenecektir (62,63).

- *Duygudurum Bozuklukları*

Fibromiyaljinin depresyon, yorgunluk, bitkinlik ve uyku bozuklukları gibi çoğu semptomu duygudurum bozukluklarının da karakteristik özellikleri olduğu için, birçok klinisyen fibromiyaljinin aslında psikiyatrik bir rahatsızlık olduğunu düşünmüşlerdir. Ancak, günümüzdeki yaklaşım fibromiyaljinin psikiyatrik bir rahatsızlık olmadığı, fakat duygudurum değişikliklerinin bu rahatsızlığın ortaya çıkışında ve sonuçlarında oldukça önemli yere sahip olduğu yönündedir.

Duygu durum bozulmaları romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklara nazaran fibromiyaljide daha belirgin şekilde görülür. Fibromiyaljili hastaların yaklaşık %25'inde aktif majör depresyon, %50'sinde ise geçirilmiş depresyon öyküsü mevcuttur (4,30,62-64). Duygudurum bozuklukları özellikle de üçüncü basamak bir sağlık kuruluşundan refere edilen hastalarda çarpıcı derecede yüksektir (63). Fibromiyaljili hastalarda mutlaka başlangıçta yüzeysel bir duygu durum sorgulaması yapılmalı, daha sonra ise psikiyatrist tarafından daha derin değerlendirme yapılmalıdır.

- *Uyku Bozuklukları*

Fibromiyaljisi olan hastaların çoğu dinlendirici bir uyku yaşayamaz. Fibromiyaljili hastalarda uyku bozuklukları oldukça sık görülse de, en sık görülen tipi evre 4

uykuda nonspesifik bozulmalardır (65). Bunun dışında ise uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu ve tekrarlayıcı bacak hareket bozuklukları gibi primer uyku bozuklukları da oldukça sıktır (66).

Bu nedenlerden dolayı, fibromiyaljili hastaların uyku düzenleri de dikkatlice sorgulanmalıdır. Muhtemel uyku apnesi veya noktürnal miyoklonus şüphesi olan hastalar ileri değerlendirme ve tedavi için bir uyku kliniğine yönlendirilmelidir.

j. Fibromiyalji ile Eşzamanlı Olarak Görülebilen Bozukluklar

Romatolojik veya sistemik hastalığı olanlarda fibromiyalji sıklığı pek de nadir olmadığından dolayı, bir hastanın semptomlarının ilişkili hastalığa mı yoksa fibromiyaljiye mi bağlı olduğunu tespit etmek güç olabilir. Bu özellikle inflamatuvar romatolojik rahatsızlıklarda önemli olsa da, fibromiyalji aynı zamanda inflamatuvar olmayan kas iskelet hadiseleri ve birçok fonksiyonel somatik sendrom ile de eşzamanlı olarak bulunabilmektedir.

- İnflamatuvar Romatolojik Hastalıklar

Fibromiyalji semptomlarını romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi kronik romatolojik hastalıkların semptomlarından ayırmak tedavilerinin farklı olmasından dolayı önemlidir. Örneğin, aktif sinoviti ve yükselmiş akut faz reaktanları olmayan bir RA hastasındaki yaygın ağrı ve yorgunluğun tedavisi için antiinflamatuvar veya immünsupresif tedavi verilmeden önce altta yatan neden olarak fibromiyalji düşünülmelidir. Ayrıca, DAS28 gibi RA hastalık aktivite skorlarının, eşzamanlı olarak fibromiyaljisi olan hastalarda daha yüksek bulunduğu yönünde kanıtlar mevcuttur (36). Klinik, psikososyal ve hastalık ciddiyeti ile ilgili değişkenler RA hastalarında fibromiyalji gelişimini predikte ederler (67). Fibromiyalji, ankilozan spondilitin de aralarında yer aldığı tüm kronik inflamatuvar poliartrit ve sistemik romatizmal hastalıklarda daha yaygın olarak izlenmektedir (68).

- İnflamatuvar Olmayan Kas-İskelet Bozuklukları

Osteoartrit veya lomber spinal stenoz gibi diğer kronik inflamatuvar ağrı bozuklukları fibromiyalji ile birliktelik gösterebilir veya onu taklit edebilir, ancak bu

bozukluklar kronik yaygın ağrı ile değil de, daha ziyade lokalize ağrı ile presente olurlar. Bu durumlarda fizik muayenede ve görüntüleme çalışmalarında yapısal anomaliler lehine bulgular olabilir.

- Fonksiyonel Somatik Sendromlar

Fibromiyaljinin ayırıcı tanısında daha karmaşık olan durumlar diğer fonksiyonel somatik sendromlarla birliktelik durumlarıdır. Bunların arasında irritabl barsak sendromları (IBS), kronik yorgunluk sendromu (KYS), temporomandibular disfonksiyon, vulvodini ve irritable mesane yer alır.

Fibromiyaljili hastalar refere eden branşa göre farklı tanımlar almış olabilirler. Diğer yandan fonksiyonel rahatsızlıkları bir spektrumun bir parçası ise tam tanımlarının önemi azalabilir. Örneğin, farklı çalışmalarda fibromiyaljili hastaların %30 ila %70'inin KYS ve IBS kriterlerini karşıladıkları bildirilmiştir (52,69). Bu somatik sendromların her biri, fibromiyalji gibi, hastanın semptomlarına dayanan tanısal kriterlere sahiptir.

- Lokalize Ağrı Sendromları

Myofasial ağrı sendromu fibromiyaljiden ağrıların daha fokal olmaları ile ayrılmakta, ayrıca myofasial ağrılardaki gergin bantların oluşturduğu hassas noktaların fibromiyaljideki hassas noktalardan farklı oldukları bildirilmektedir (70). Çoğu araştırmacı günümüzde temporomandibular disfonksiyonun ve myofasial ağrı sendromunun fibromiyaljinin lokalize formları olduğuna inanmaktadırlar. Bu rahatsızlıklar baş ve boyundaki geçirilmiş kas ve yumuşak doku anormallikleri ile ilişkilendirilmiş olsalar da, yeni araştırmalarda bunların fibromiyalji gibi santral sinir sistemindeki ağrı algısındaki değişiklikler ile ilişkili oldukları gösterilmiştir.

1.9. Patogenez

Fibromiyaljinin ağrı regülasyonundaki bir bozukluk olduğu ve santral bir sensitizasyon şeklinde ifade edilebileceği yönünde fikir birliği vardır (1,2,71). Yirminci yüzyılın büyük bölümünde fibromiyaljinin bir kas hastalığı olduğu düşünülmüştür. Ancak kontrollü çalışmalarda belirgin patolojik veya biyokimyasal

kas anormalliklerini gösteren herhangi bir kanıt bulunamamıştır (1-3,72,73). Örneğin, kas fonksiyonu ölçütlerinden egzersiz esnasındaki güç üretimi ve laktat oluşumu ile zorlanma sonrasındaki kas ağrıları fibromiyaljisi olan kadınlarda ve sedanter kadın kontrollerde belirgin olarak benzer bulunmuştur (74,75). Çoğu araştırmacı günümüzde herhangi bir kas patolojisinin primer kökenli olmaktan ziyade ağrı ve inaktiviteye sekonder olduğuna inanmaktadır (1,73-75). Ancak güncel bildirimlerde oksidatif stres ve mitokondrial disfonksiyonun da fibromiyaljide rolü olabileceği yönünde bulgular sunulmaktadır (76).

a. Genetik yatkınlık

Bazı gözlemsel ve biyolojik çalışmalarda kronik yaygın ağrı ve fibromiyaljinin kısmen genetik temeli olabileceği belirtilmektedir (77). Fibromiyalji sendromu olan hastaların birinci derece akrabalarında fibromiyalji görülme sıklığı romatoid artritli hastaları olan akrabalarındaki sıklıktan 8.5 kat daha fazladır (78). Fibromiyaljili hastaların birinci derece akrabalarında basınçla indüklenmiş ağrıya neden olan eşik değerlerde azalma yönünde ailesel bir yaygınlık izlenmektedir. Benzer raporlarda bu ailelerde kronik ağrı ve duygudurum bozukluklarının eşzamanlı görülmesi yönünde ortak bir herediter faktörün mevcut olabileceği bildirilmektedir. Ancak, kronik yaygın ağrıya neden olabilecek herhangi aday bir gen detaylı olarak tespit edilememiştir (79).

b. Aday Genler

Bazı antidepresan ilaçların semptomları düzeltebilmesi nedeniyle seratonin ve/veya katekolaminlerin metabolik veya sinyal yollarında yer alan genlerin behsedilen yatkınlıklar açısından aday olabilecekleri düşünülmüştür. Ancak bu aday gen yaklaşımı, fibromiyalji ile bu hipoteze bağlı olarak klinik ilişkisi olabileceğinden şüphelenilmiş olan üç genetik belirteç arasında belirgin bir ilişki ortaya koyamamıştır (80).

- İnsan seratonin taşıyıcı geni – İnsan seratonin taşıyıcı genindeki kalıtsal delesyonlardaki artış yönünde belirlenen eğilim, bunun artmış ağrı duyusunun altında yatan genetik bir bileşen olabileceğini düşündürmüştür (81,82). Ancak bu varsayılan ilişki eşzamanlı affektif bozuklukları olan hastalar ile sınırlı

kalmış, depresyon veya anksiyetesi olan fibromiyaljili hastalarda doğrulanamamıştır (83). Örneğin, fibromiyalji sendromu hakkındaki bir raporda seratonin taşıyıcı geninde anormal polimorfizm yönünde herhangi bir kanıt tespit edilememiştir (84).

- Katekolamin metil-transferaz genleri – Katekolamin metil-transferaz genleri (COMT) hem ağrı hem de depresyon ile ilişkilendirilmekte, aynı zamanda fibromiyalji sendromunda da adı geçmektedir (85). Fibromiyalji ve COMT-val[158]met polimorfizmi arasında bir ilişki bulunmakta ve COMT genotipinin etkisi ile bildirilen basınç noktaları arasında bir korelasyon bulunmaktadır (86). Bununla birlikte, fibromiyalji hastalarının etkilenmemiş akrabalarında COMT-met aleli daha düşük seviyelerde tespit edilmektedir.

Başka bir raporda fibromiyaljide COMT ile bir etkileşim olduğu bildirilmekte ve genetik etkiler ile ağrı seviyeleri arasında korelasyon kurulmaktadır (87). Met/met COMT genotipindeki fibromiyalji hastaları ağrıların daha şiddetli olduğu günlerde, val/met veya val/val genotipindeki kişilere göre pozitif etkilerde daha fazla bir düşüş yaşamaktadırlar.

DRD3 Ser-9-Gly polimorfizminin ise fibromiyaljili hastalarda diffüz zararlı inhibitör kontrollerinin (Diffuse Noxious Inhibitory Controls-DNIC) etkinliğini ve ağrı toleransını etkilediği bulunmuştur (88).

- Adrenajik reseptör polimorfizmi – Fibromiyalji ve semptom ciddiyeti ile farklı adrenajik reseptör gen polimorfizmleri arasında kanıtlar tespit edilmiştir (89).

c. Ağrı işleme değişimleri

Fibromiyaljide santral sinir sisteminde ağrı ve duyuşal işlemler basamaklarında değişimler meydana gelmektedir (90). Hastalar ısı, elektrik akımı veya basınç gibi zararlı uyarıları sağlıklı kontrollere göre daha düşük fiziksel uyarı şiddetlerinde ağrı verici olarak algılamaktadırlar (1,2,72,91).

Bozulmuş ağrı değerlendirmede şu bileşenler yer alır:

- Ağrının zamansal ve boyutsal birikimi – Fibromiyalji hastaları hızlı tekrarlanan ve kısa süreli zararlı uyaranlar uygulandığında, algıladıkları ağrı yoğunluğunda normalin üzerinde artış hissetmektedirler ki buna zamansal ağrı birikimi denmektedir (92). Boyutsal ağrı birikimi ise zararlı uyaranın uygulandığı alanın artırılması durumunda ağrı eşiğinde azalma veya algılanan ağrı yoğunluğunda artma hissedilmesidir. Bunların her ikisinin de fibromiyaljide rol oynayabileceği düşünülmektedir (92,93).
- Azalmış endojen ağrı inhibisyonu – Endojen analjezik sistemlerin fibromiyalji sendromunda bozuldukları düşünülmektedir (90,94). Hem diffüz zararlı inhibitör kontrolde bir azalma (ikincil akut ağrılı uyaran ile azalmış ağrı oluşumu), hem de tekrarlayıcı ağrısız uyaranı takip eden ilişkisiz duyuşsal uyaranın inhibisyonunda bozulma görölmektedir (93,95).
- Ağrı reseptörleri ve ağrı ile ilişkili nöropeptidler – Opioid reseptörlerinde periferde upregölasyon, beyinde ise azalma şeklinde izlenen değışimler meydana gelmektedir (96,97). Kronik ağrı durumlarında yükselen bir nöropeptid olan Substance P, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında fibromiyaljili hastaların beyin omurilik sıvılarında artış sergilemektedir (98). Ayrıca fibromiyaljide beyin kökenli nörotropik faktörün hem beyin hem de plazmada arttığı tespit edilmiştir (99).
- Fonksiyonel nöro-görüntölleme – Beynin ağrıya duyarlı bölgelerinin aktivasyonundaki değışiklikler fonksiyonel manyetik rezonans inceleme gibi fonksiyonel nöro-görüntölleme teknikleri ile tespit edilmiştir (62,100-102). Fibromiyaljili hastalarda kontrol grubuna nazaran aynı uyaran şiddetinde belirgin olarak daha yüksek aktivite sergileyen beyin bölümleri arasında sekonder somatosensör korteks, insula ve anterior singulat korteks yer almıştır (90).

Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan değerdendirmede alınan sonuçlar daha kısıtlı olmakla birlikte, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fibromiyaljili hastalarda ağrıya yanıt olarak dopaminerjik aktivitede bir azalma olduğu gösterilmiştir (103,104).

Konuyla ilgili olarak yapılan diğerk bir çalışmada fibromiyaljili ve romatoid artritli hastalar ile kontrol grubunda ağrı beklentisi ve hissedilen ağrı miktarları fonksiyonel manyetik rezonans inceleme ile karşılaştırılmıştır (105). Bu alışma sonucunda fibromiyaljili hastalarda frontal kortekste spesifik bir geçici aktivasyon tespit edilmiş ve motor korteks ile singulat korteks alanlarında beklenen ve hissedilen ağrı miktarları arasında fibromiyaljiye spesifik bir ilişki belirlenmiştir.

- Affektif ve kognitif faktörler – Santral sinir sisteminde ağrı işleme süreçlerini hem affektif hem de kognitif faktörler etkilemektedir (1,2,62). Fibromiyalji ile birlikte eşzamanlı olarak depresyonu olan hastalarda affektif ağrı yanıtında önemli olan amigdala ve anterior insulada artmış serebral kan akımı izlenmiştir (62). Ancak fibromiyaljideki durumdan farklı olarak, sadece depresyon varlığında sekonder somatosensör korteks gibi duyusal ağrı bölgelerindeki nöronal aktivasyonda değişiklik izlenmemektedir (62).
- Morfometrik analizler – Fibromiyaljili hastalarda manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan morfometrik analizlerde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, beynin erken yaşlanmasını düşündürcek şekilde toplam gri madde hacminde belirgin bir azalma ve yaşla ilintili gri madde hacmi kaybında üç katlık bir artış izlenmiştir (106). Gri madde kaybı derecesinin rahatsızlıkları daha uzun süredir var olan hastalarda daha fazla olduğu belirlenmiştir. Diğerk kronik ağrı ve stres ilişkili bozukluklarda da bildirilmiş olan benzer gri madde kayıpları, özellikle stres ve ağrı ile ilgili bölgelerde belirgin hale gelmiş olup, aynı zamanda kognitif fonksiyonlarla ilişkili bölgelerde de izlenmiştir. Konuyla ilgili olarak yapılmış diğerk çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiş olsa da (107), bazı grupların çalışmalarında depresyon bakımından farksız fibromiyaljili hastalar ve kontroller arasında gri madde bakımından fark tespit edilememiştir (108).
- Proton manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan değerlendirmelerde fibromiyaljili hastalarda, kontroller ile karşılaştırıldığında, sağ posterior insulada belirgin olarak artmış glutamin seviyeleri tespit edilmiştir (109). Fibromiyaljide yükselmiş insular glutamat deneysel ağrı ile ilişkilidir. Sağ

posterior insuladaki yüksek glutamat seviyeleri ise düşük basınç ağrı eşiği ile ilişkilidir.

- Fibromiyaljili hastalar motor korteksin transkraniyal manyetik stimülasyonu ile kortikal uyarılabilirlik ve intrakortikal modülasyon yönünden de değerlendirilmişlerdir (110). Bu değerlendirme sonucunda fibromiyaljili hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldıklarında, GABAerjik ve glutamaterjik mekanizmaların intrakortikal modülasyonlarında defisitlerin bulunduğu gösterilmiştir.
- Manyetik rezonans spetroskopide fibromiyaljili hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldıklarında, sağ amigdalalarında daha yüksek glutamat seviyeleri ve daha yüksek glutamin-glutamat/creatinin oranı bulunduğu görülmüştür (111). Daha fazla ağrı, yorgunluk ve depresif semptomları olan fibromiyaljili hastalarda inositol seviyelerinin sağ amigdalalarında ve sağ talamuslarında belirgin olarak daha yüksek seviyelerde olduğu belirlenmiştir.

d. Uyku anormallikleri

Fibromiyaljili hastaların çoğunda görülen uyku ve duygudurum bozuklukları altta yatan santral sinir sistemi disfonksiyonunu düşündürmektedir (1,2,65). Fazık alfa uyku aktivitesi fibromiyaljili hastalarda oldukça karakteristiktir (112). Fibromiyaljide uykunun sikluslar halinde dalgalanma paterninde artış bilinmektedir ve semptomların ciddiyeti ile ilişkilidir (113). Bazı verilerde bozuk uyku paternlerinin ağrı gelişiminin öncesinde gerçekleştiği bildirilmekte ve bozulmuş uyku ile ağrının depresif semptomları predikte edebileceği savunulmaktadır (65).

e. Nörohormonal bozukluklar

Farklı çalışmalarda hipotalamo-pitüter-adrenal (HPA) aksındaki anormalliklerle gösterilen stres yanıtındaki hiperaktivite, farklı bazal ve proaktif testler kullanılarak ortaya konmuştur (114-119). Bahsedilen bu nörohormonal anormalliklerden bazıları şunlardır:

- Kronik yorgunlukla ilintili olmayan fibromiyaljideki kortikotropin-releasing faktörün serebrospinal seviyeleri, duyuşal ağrı ve otonomik fonksiyondaki varyasyonlar arasındaki ilişki (116). Bozulan HPA aks aktivitesi çocukluk çağı travmaları, özellikle fiziksel istismar ile ilişkilendirilebilmektedir (117).
- Kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında fibromiyaljili hastalarda özellikle uyanırken ve kalktıktan sonraki bir saat içinde görülen ağrı ile kortizol seviyeleri arasında kuvvetli bir ilişki tespit edilmiştir (118). Bu ilişki fibromiyaljili hastalardaki HPA aksı ile lenfosit glukokortikoid reaksiyonu arasında belirlenmiştir (120).

Bunların dışında, bazı raporlarda ise büyüme hormonunun anormal seviyelerde tespit edildiğinden bahsedilmektedir (121). Fibromiyaljide sex hormonlarında değışimler olduğunu gösterebilecek kanıt ise mevcut değildir (122).

f. Otonom sinir sistemi disfonksiyonu

Fibromiyaljili hastalarda otonom sinir sisteminin anormal fonksiyonunu düşündüren nedenler şunlardır:

- Fibromiyaljili hastalarda ortostatik hipertansiyon tespit edilmektedir ve tilt testine yanıt olarak artmış ağrı bildirilmektedir. Fibromiyalji hastalarında aynı zamanda, Kompozit Otonom Semptom Skalası (COMPASS) ile belirlenen, bazı otonom testlerde belirgin olarak anormal sonuçlar elde edilmektedir.
- Fibromiyaljili hastalarda beta adrenarjik reseptör aracılı siklik-AMP üretiminin in-vitro incelemelerinde beta-adrenarjik stimölasyona karşı yanıt azalması gösterilmiştir (123). Fibromiyaljide patolojik olarak önemli olduğu düşünölen kardiyovasköler düzenlemedeki bozulmalar kondisyonsuzluktan belirgin olarak etkilenmektedir (124).

g. İmmün sistem değışiklikleri

Fibromiyaljinin immün aracılı bir bozukluk olduğu yönünde çok az sayıda kanıt mevcuttur (1,2). Fibromiyaljili hastaların bazılarında 68/48 kD proteinine affinite

gösteren otoantikorlar belirlenmiş ve bunlar sağlıklı kontrollerde tespit edilmemiştir (125). Diğer sitokinlerde de değişiklikler bildirilmiş, ancak bu değişiklikleri bildiren çalışmalar duygudurum değişiklikleri ve aktivite seviyeleri yönünden kontrol edilmemiştir (126).

1.10. Tedavi

Fibromiyaljinin tedavisi oldukça güçtür. Bu aşamada en önemli basamak hasta ve ailesini patogeneze, tanı ve tedavinin belirsizlikleri hakkında eğitmektir (22). Fibromiyaljili hastalar en fazla faydayı hem hekimlerin hem hekim dışındaki destek personelinin yer aldığı multidisipliner ve bireyselleşmiş tedavilerden görürler (127). Bu takımda fizik tedavi, rehabilitasyon ve ruh sağlığı uzmanları yer alır.

a. Hasta Eğitimi

Fibromiyaljili hastalar (miyofasial ağrı sendromu ve kronik yorgunluk sendromu olanlar da dahil olmak üzere) tedavilerini almadan önce hastalıklarının ne olduğunu iyice anlamalıdırlar (127,128).

Hasta eğitiminin terapötik bir etkisinin olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Fibromiyalji tedavisi hakkında yapılan 2004 yılına ait bir sistematik gözden geçirmede eğitimsel girişimlerin etkin oldukları gösterilmiştir (23). Konuyla ilgili çalışmalarda grup terapileri, basılı materyaller, dersler ve demonstrasyonlar ile hastalara fibromiyaljinin doğası anlatılmıştır. Gerçekleştirilen oturum sayısı 6 ila 17 arasındadır. Eğitimsel girişim alanlarda kontrollere göre daha fazla ilerleme kaydedilmiş ve faydalı etkiler oturumlar bittikten sonra 3 ila 12 arasında devam etmiştir.

Başka bir çalışmada ise hastalara multidisipliner bir takım tarafından bir buçuk gün boyunca eğitim verilmiştir ve bu tek seferde verilen yoğun eğitimin de etkinliği gösterilmiştir (129). Eğitim alanlarda bir ay sonrasında belirgin olarak daha az ağrı izlenmiş, kişiler fonksiyonlarında, yorgunluklarında, tutukluklarında, anksiyetelerinde ve deprese duygu durumlarında daha fazla ilerleme bildirmişlerdir.

b. Farmakoterapi

Fibromiyalji tedavisinde en etkin medikasyonların antidepresanlar oldukları bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde 2008 ila 2009 yılları arasında iki antidepresan (duloxetine ve milnacipran) ve bir anti-nöbet (pregabalin) ilacı fibromiyalji tedavisi için FDA'den onay almıştır.

Farmakolojik yönetimde aşağıdaki genel kılavuzlar kullanılır:

- Genel olarak ilaçlara düşük dozlarda başlanır ve giderek artırılır.
- Başlangıç tedavisi olarak gecelik düşük doz trisiklik ilaçlar seçilir. Yan etkilere bağlı olarak özellikle de yaşlı kişilerde doz sınırlanabilir.
- Özellikle uyku problemleri olan kişilerde amitriptiline alternatif olarak gecelik pregabalin seçilebilir. Bazı hastalarda daha düşük maliyetli gabapentin de tercih edilebilir.
- Bitkinlik şikayetleri daha fazla olan kişilerde başlangıç tedavisinde duloxetine veya milnacipran sabahları kullanılabilir.
- Bazı hastalarda çoklu ilaç kullanımı yoluna başvurulabilir. Örneğin sabahları düşük doz SNRI ile akşamları düşük doz bir antikonvülsan kullanılabilir, fakat daha yeni ajanların kombine kullanımları ile ilgili yayınlanmış bir çalışma yoktur.
- Medikasyonlar birbirlerinden veriliş semptomları ve yan etki profilleri ile ayrılırlar. FDA tarafından onaylanmış üç ilaç hakkında yapılan, 7739 hastayı kapsayan 17 çalışmanın meta-analizinde her üç ilacın da plaseboya göre üstün oldukları, kendi içlerinde de duloxetine ve pregabalinin milnaciprana üstün oldukları görülmüştür (130). İlaçlar aynı zamanda uyku bozuklukları, depresyon ve yorgunluğun giderilmesi üzerine olan etkileri bakımından da ayrılırlar. Baş ağrısı ve bulantı daha çok duloxetine ve milnacipran ile görülürken, pregabalin ile kognitif bozukluklar ve kilo alımı izlenir.

FDA tarafından fibromiyaljide kullanımlarına onay verilen amitriptilin ve diğer bazı medikasyonları doğrudan karşılaştıran bir çalışma yoktur. Ancak, 2010 yılında yapılan bir sistematik gözden geçirme çalışmasında dolaylı bir karşılaştırma yapılmış

ve amitriptilinin ağrıyı, uyku bozukluklarını ve yorgunluğu azaltmada duloxetine ve milnaciprana göre daha etkili olduğu görülmüştür (131).

- **Antidepresanlar**

Trisiklik antidepresanları, selektif serotonin geri alım inhibitörlerini (SSRI) ve dual serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerini (SNRI) kapsayan antidepresanların fibromiyaljiye bağlı olarak görülen çoğu semptomun giderilmesinde yardımcı oldukları bildirilmiştir. 2009 yılında yayınlanan bir meta-analizde 18 randomize, plasebo kontrollü çalışmaya yer verilmiş ve antidepresanların ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, deprese duygudurum gibi problemlerin düzeltilmesinde ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde etkin oldukları yönünde kuvvetli kanıtlar bulunduğu bildirilmiştir (132).

Trisiklik antidepresanlar: Trisiklik antidepresanlar ve ilişkili ajanlar fibromiyaljili hastaların başlangıç tedavilerinde sıklıkla ilk tercih edilen ajanlardır. Farklı randomize çalışmalarda bu ilaçların kullanıldığı hastaların %25 ila %45’inde klinik açıdan önemli düzelme görüldüğü bildirilmiştir (133-139). Ancak trisiklik ilaçların etkinlikleri bazı hastalarda zamanla azalabildiği için ve nispeten daha fazla izlenen yan etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlı kalmaktadır (137,140).

- **Siklobenzaprin:** Siklobenzaprin aslında bir antidepresan olarak pazarlanmasa da kimyasal yapısı ve etki şekli trisiklik antidepresanlara oldukça benzemektedir. Farklı dozlarda kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmış olup (135,136,141,142), tipik kullanım şekli tedaviye yatmadan önce alınan 10 mg ile başlayıp, takiben tolere edildiği yüksek doza çıkmaktır.

Siklobenzaprinin etkinliği 312 hastanın yer aldığı 5 plasebo kontrollü çalışmanın incelendiği 2004 tarihli bir meta-analizde gösterilmiştir (137). Siklobenzaprin kullanan hastaların %21’inde semptomlarda düzelme izlenmiştir ve bu oran amitriptilinin etkinliğinin incelendiği iki meta-analizde alınan sonuçlara benzerdir (138,139).

Dual geri alım inhibitörleri: Duloxetine, milnacipran ve venlafaxine hem norepinefrin hem de serotonin geri alımını inhibe eder ve fibromiyalji hastalarında kullanılmışlardır.

- **Duloxetine:** Duloxetine FDA tarafından fibromiyaljinin, depresyonun ve diyabetik nöropatinin tedavisi için onaylanmıştır. Duloxetine fibromiyalji hastalarında etkin olduğu 12 haftalık iki çok merkezli çalışmada gösterilmiştir (64,143). Daha sonradan yapılan altı aylık, çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, 520 hastanın yer aldığı bir çalışmada (144) duloxetine üçüncü ve altıncı aylarda yapılan değerlendirmelerde ağrı şiddetini azalttığı ve genel durumu düzelttiği gösterilmiştir. Ağrı azalması ilk haftada ortaya çıkmış, majör depresyonu olan ve olmayan hastaların tümünde izlenmiştir. Mental yorgunlukta düzelme sağlanırken genel yorgunlukta sağlanamamıştır. En sık izlenen yan etkiler bulantı, baş ağrısı ve ağız kuruluğu olmuştur. Bu yan etkilere genellikle tedavinin ilk 3 ayında rastlanmıştır.
- **Milnacipran:** Milnacipran ile yapılan klinik çalışmalarda fibromiyalji hastalarında ağrıyı iyileştirdiği ve genel iyilik halini plaseboya göre daha fazla düzelttiği görülmüştür (145-150).
- **Venlafaksin:** Venlafaksin fibromiyalji üzerinde etkinliği ile ilgili daha kısıtlı sayıda veri bulunmaktadır. Değişken doz dizaynı küçük bir çalışmada venlafaksin çalışma sonundaki nihai ortalama dozu 167 mg/gün olarak hesaplanmış ve bu dual geri alım inhibitörünün semptomların giderilmesinde etkin olabileceği bildirilmiştir (151).

Serotonin geri alım inhibitörleri: Fibromiyalji tedavisinde etkinlikleri bulunan diğer bir santral sinir sistemi ilaçları grubu selektif serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRI) (152,153).

- **Fluoksetine:** günlük 20 mg sabit dozda fluoksetine kullanılan bir çalışmada (154) ilacın plaseboya karşı etkinliği gösterilememişken, günlük dozu 80 mg'a çıkaran diğer bir çalışmada belirgin bir üstünlük sağladığı görülmüştür (153).
- **Paroksetine:** Paroksetine ile yapılan bir çalışmada (155) plaseboya göre %25'den daha fazla iyileşme sağlandığı gösterilmiştir.

- **Fluvoksamin** ve amitriptilinin karşılaştırıldığı bir çalışmada dört haftalık ilaç kullanımında iki tedavi arasında belirgin bir fark olmadığı görülmüştür (156).
- **Citalopram** kullanılan çalışmalarda fibromiyaljili hastalarda tutarlı sonuçlar elde edilememiştir (157,158).

Antidepresan kombinasyonları: Norepinefrin ve seratonin geri alımını ayrı ayrı inhibe eden ilaçların kombinasyonlarının kullanımının veya her iki nörotransmitterin geri alımını aynı anda inhibe eden ilaçların kullanımının etkinlikleri gösterilmiştir. Fibromiyaljili hastalarda trisiklik antidepresanlara SSRI ilave edilmesi, ya da SNRI'ların kullanımının fayda sağlayacağı öngörülmektedir.

- ***Antiinflatuar ilaçlar***

Fibromiyaljide doku inflamasyonu olduğuna yönelik kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle naproksen, ibuprofen ve prednisone gibi antiinflatuar ilaçların fibromiyaljili hastalarda semptom giderilmesi amacıyla kullanıldığı klinik çalışmalarda etkinlikleri gösterilememiştir (23).

- ***Analjezikler***

Asetaminofen ve tramadol gibi analjezikler tek başlarına veya santral sinir sistemine etkili ilaçların etkileni artırmak için kullanıldıklarında fayda sağlayabilecekleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (159,160).

- ***Antikonvülzanlar***

Pregabalin ve gabapentin kalsiyum kanalları üzerine benzer etkileri vardır ve analjezik etkileri farklı nörotransmitterlerin salınımını bloke ederek gösterirler. Bu ajanların etkinlikleri 2918 fibromiyaljili hastayı kapsayan 5 plasebo kontrollü randomize çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde de gösterilmiş olup, hastalarda belirgin derecede ağrı azalması, uyku düzelmesi ve yaşam kalitesi artışı elde edilmiştir.

c. Fibromiyalji Tedavisinde Deneysel Yaklaşımlar

Günümüze değin fibromiyalji tedavisinde farklı medikasyonlardan alternatif yöntemlere kadar değışen birçok strateji denenmiştir (161-174). Bunlar arasında dikkate değeri olanlardan bazıları şunlardır:

- **Pramipexole:** Bir dopamin agonisti olan pramipexolün faydaları plasebo kontrollü bir çalışmada denenmiştir (hastalara 0.5~4.5 mg pramipexole geceleri verilmiştir) (161). 14 hafta sonra pramipexol alan hastalarda ortalama ağrı skorlarında belirgin iyileşmeler izlenmiştir. Ancak bu çalışmada bazen tolere edilebilen dozların üzerine çıkılmış ve hastaların opioidler gibi kendi ilaçlarını da bazı durumlarda kullanmalarına izin verilmiştir. Bu nedenle ileri araştırmalarla bu ilacın güvenlik ve etkinliğinin araştırılmasına ihtiyaç vardır.
- Ticari olarak piyasaya sürülmüş olan **sodyum oxybate** ve **nabilone** isimli ilaçların da ağrı ve uyku üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir. Ancak, bu ilaçların da fibromiyalji tedavisinde rutin kullanıma girmeden önce ileri araştırmalarla değeriendirilmeleri gerekmektedir (162-166). Sedatif bir ilaç olan sodyum oxybate aslında doğal olarak oluşan gama-hidroksibütiratın (GHB) ticari bir formudur. Bu ilacın bazı klinik araştırmalarda fibromiyalji semptomlarını iyileştirdiğı görülmüştür. Ayrıca, narkolepsi çalışmalarında da görüldüğü gibi GHB fibromiyaljili hastaların uykularını düzeltmiş, yavaş dalga uyku süresini ve delta dalgasını azaltmış ve sık gece uyanmalarını önlemiştir. Hatta gecelik GHB kullanımı ile ağrı ve yorgunlukda da düzelmeye sağlanmıştır. Fakat, kanıtlanmış olan etkinliğine rağmen GHB fibromiyalji tedavisinde 2010 yılında kötüye kullanım potansiyeli taşıyabileceğinden dolayı FDA onayı alamamıştır (175). Nabilone ise sentetik bir kannabinoid olup Birleşik Devletlerde kullanımı kontrol altındadır. Bu nedenlerden dolayı her iki ilaç da onaylanmış klinik çalışmalar dışında kullanılmamalıdır.
- **Transkraniyal Doğru Akım Stimölasyonu:** Bu teknik ile primer motor korteks merkezine transkraniyal olarak doğru akım stimölasyonu sağlanması ile ağrı dindirici etki elde edilebileceğı 32 hastanın yer aldığı bir çalışmada

gösterilmiştir (172). İleri çalışmalarla bu yöntemin güvenlik ve etkinliğinin gösterilmesi gerekmektedir.

- **Prefrontal Korteksin Transkranial Magnetik Stimülasyonu:** Fibromiyaljili 20 hasta üzerinde bu yöntemin uygulandığı bir çalışmada ağrı semptomlarının önemli ölçüde azaldığı, depresyon semptomlarında da iyileşmeler elde edildiği tespit edilmiştir (174). Ancak bu yöntemin de güvenlik ve etkinliğinin ileri araştırmalarda değerlendirilmesi gerekmektedir.

d. Fibromiyaljide İlaç Dışı Tedavi

Güncel sistematik gözden geçirmelerde ve 2009 tarihli bir meta-analizde kardiyovasküler egzersizin, bilişsel davranışsal terapinin ve diğer psikolojik terapilerin, hasta eğitiminin ve multidisipliner müdahalelerin fibromiyaljili hastalara fayda sağlayabileceği, özellikle de kısa vadede ağrı ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde düzelmeler sağlayabileceği görülmüştür (23,176-179).

Akupunktur, tai chi, güç çalışması, hipnoterapi, biyofeedback, mineralli veya tuzlu banyo (balneoterapi), manipülatif ve manuel terapiler (şiropraktik masaj) ve elektroterapi ile trapodik ultrason gibi fiziksel modalitelerin faydalarına yönelik çok kısıtlı veri mevcuttur.

Kardiyovasküler Fitness Egzersizleri: Fibromiyaljide aerobik egzersiz hakkındaki 2008 tarihli bir sistematik gözden geçirmede aerobik performansın hassas noktalardaki ağrı ve basınç eşikleri üzerine faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir (176). Bu gözden geçirmede 34 çalışma ve 2276 hastaya ait sonuçlar incelenmiştir ve aerobik egzersizin ağrı, genel iyilik hali ve fiziksel fonksiyon üzerine pozitif etkilerinin olduğu yönünde orta seviyede kanıt elde edilmiştir. Güç kazanımı ve esneklik sağlama ile ilgili olarak yapılan yakın tarihli bir çalışmada kas gücü artırıcı egzersizlerin aerobik egzersizlere üstün oldukları yönünde sonuçlar yayınlanmıştır (180).

Rutin pratikte fibromiyaljili hastaların bir kardiyovasküler egzersiz programına başlamaları ve bu programı sürdürmeleri oldukça zordur, çünkü egzersizle birlikte ağrı ve yorgunluklarında da kötüleşme meydana gelmektedir. Bu nedenle hastaların

kademeli artış ile gitmesi gereken kardiyovasküler fitness programları hakkında bilgilendirilmeleri gereklidir. Tempolu yürüyüş, bisiklet sürme, yüzme veya suda aerobik gibi aktiviteler en faydalı olanlardır. Programın tipi ve yoğunluğu bireyselleştirilmelidir. Optimal kardiyovasküler çalışma haftada üç kez tekrarlanan en az 30 dakikalık ve hedef kalp hızı sınırlarına yakın gerçekleştirilen egzersizlerdir.

Kanada kaynaklı bir panelde fibromiyalji yönetiminde aerobik fitness egzersizleri ve güç kazanımı hakkında kanıta dayalı klinik uygulama rehberleri hazırlanmıştır(181).

Yakın tarihlerde yapılan yayınlarda suda yapılan egzersizlerin fibromiyalji tedavisinde etkin sonuçlar sağlayabileceği bildirilmiştir (182,183).

Psikolojik Terapiler: Fibromiyalji tedavisinde psikolojik tedavilerin, özellikle de bilişsel davranışsal terapilerin, rolünü destekleyecek yeterli kanıt mevcuttur (23,177,179,184-189).

2010 tarihinde yapılan ve 30 psikolojik tedavi durumunun incelendiği 23 çalışmadaki 1396 hastayı kapsayan bir meta-analizde bazı ölçütlerin kısa ve uzun dönemli faydaları gösterilmiştir (179). Meta-analizin otörleri, fibromiyaljili hastaların psikolojik girişimleri esas bileşen olarak kabul eden kombine yöntemlerle tedavi edilmelerini önermişlerdir. Bu meta-analizin başlıca bulguları şunlardır:

- Çalışılan psikolojik yöntemlerin tümü kısa vadeli ağrı azalması için küçük etki boyutlu, uzun vadeli ağrı azalması için ise küçük-orta etki boyutlu, ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar sağlamıştır (ortalama takip 7.4 ay).
- Bilişsel davranışsal tedaviler en etkin sonucu sağlamışlardır ve orta etki büyüklüğü elde etmişlerdir. Bilişsel davranışsal terapiler ve rahatlama/biyogeribildirim uyku problemlerinin azaltılmasında diğer yöntemlerden daha üstün bulunmuştur.
- Tüm psikolojik tedaviler depresyonu azaltmada etkin bulunmuşlardır, tedavi dozunun artışı ile birlikte depresyon ve ağrı yoğunlunda da daha fazla azalma sağlanmıştır.

Bunların dışında kişisel yönetime odaklanan eğitim ile kombine edilen egzersizlerin fibromiyaljili hastalarda daha fazla fayda sağladığı da gösterilmiştir (190).

Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler: Bazı yayınlarda tai-chi veya akupunkturun fibromiyaljide fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (191-193). Tetik veya hassas nokta enjeksiyonları, EMG-biyo geribildirim, şiropraksi veya masajın fibromiyalji tedavisinde yeri ile ilgili olarak da az sayıda yayın mevcuttur (23,177). Sistematik bir gözden geçirme çalışmasında ise anthocyanidinler, topikal kapsaisin, diyetle alınan soya, S-adenozil metiyonin veya homeopati gibi yöntemler hakkında ise yeterli fayda sağladıkları yönünde kanıt elde edilememiştir (194).

Fizik Tedavi Ajanları

Fibromiyaljisi olan hastaların büyük bir kısmı semptomlarının soğuk, tekrarlayıcı hareketler, postür ve sıcak gibi farklı faktörlerden etkilendiğini bildirmektedirler (195). Bu faktörlerin mekanistik etkileri üzerine şekillenen farklı fiziksel tedavi yöntemleri geliştirilmiş olup bunların arasında masaj, şiropraktik bakım, soğuk ve sıcak uygulamaları, hidroterapi, infraruj, ultrason ve transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu gibi metodlar yer alır.

Masaj

Masaj, Mısır ve Çin'de binlerce yıldır tedavi için kullanılan en eski tedavi yöntemlerinden biridir (196). Hastalar masaj terapisinden genellikle fayda görmektedirler ve konuyla ilgili yapılan çalışmaların birinde fibromiyaljinin alternatif tedavi yöntemleri içinde masaj terapileri en iyi ikinci seçenek olarak bildirilmiştir (197,198).

Masaj, yumuşak dokulara terapötik amaçlı olarak sistematik manipülasyon uygulanmasıdır. Hem psikolojik hem fizyolojik bileşenleri mevcuttur. Fizyolojik etkileri mekanik veya refleksif olabilir. Masajın fibromiyalji üzerindeki etkinliği ise hala araştırılmaktadır. Genel kanı masajın diğer medikal yöntemlere ek olarak verilmesi yönündedir. Masaj ile sağlanacak lenf drenajının ve buna bağlı

sağlanabilecek detoksifiye edici etkinin fibromiyalji tedavisinde faydalı olabileceği bildirilmektedir (199).

Şiropatik Uygulamalar

Fibromiyalji hastalarının %19-49'u şiropatik bakım aldıklarını, %46'sı ise bu metoddan fayda gördüklerini bildirmektedirler (198,200,201). Şiropatik girişimler yumuşak dokulardaki kaymaları düzelttiği ve ağrı giderdiği düşünülen manipülasyonlardır.

Konu hakkında yapılan bir randomize klinik araştırmada şiropaksinin fibromiyalji hastaları üzerindeki etkileri incelenmiştir ve çapraz geçişli bir dizaynda 4 haftalık şiropaksi uygulamasının sonuçları değerlendirilmiştir (202). Bu çalışmanın sonuçlarına göre şiropaksinin alternatif tıp yöntemleri içinde en etkin metodlardan bir olduğu bildirilmiştir.

Soğuk ve Sıcak Uygulamaları

Yüzeysel soğğun etkileri arasında kan akımının yavaşlaması, metabolik aktivitelerin azalması ve kas tonusunun düşmesi yer alır. Soğuk ayrıca gastrointestinal motiliteyi artırır, sinirsel iletimi yavaşlatır ve analjeziye neden olur. Kriyoterapinin egzersiz ve diğer terapödik yaklaşımlarla birlikte kullanılabileceği bildirilmektedir (203).

Kriyoterapi hakkında bildirilen etki mekanizmaları arasında serum dopamin konsantrasyonunda artış, serotonin ve beta-endorfin salgısında azalma, C-lif sisteminin inhibisyonu ve kas gevşemesi yer alır. Kriyoterapinin etkilerinin sıcak çamur uygulaması ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastalarda basınç ağrı eşiklerinin arttığı ve hassas noktaların azaldığı izlenmiştir (204). Benzer çalışmalarda da bu yöntemin fayda sağlanabilecek bir yöntem olduğu bildirilmektedir (203). Ancak, konuyla ilgili olarak kesin bulgularla cevaplanmayı bekleyen “hangi sıcaklıkta, hangi bölgelere, hangi süreyle, hangi yöntemle, kaç kere” gibi sorular hala devam etmektedir.

Fibromiyalji tedavisinde sıcak uygulamalarının mantığı ise neden olduğu analjezik, hiperemik, lokal ve sistemik hipertermik etkileri ile kas tonusunda neden olduğu

azalmalardır. Terapödik amaçlı olarak ısı uygulanması için çok farklı metotlar mevcuttur. Bunlar arasında sıcak su torbaları, ısı lambaları, farklı hidroterapi seçenekleri, sıcak banyolar, kontrast banyolar, sauna, kaplıcalar ve peloid banyolar gibi yöntemler mevcuttur.

Fibromiyaljide sıcak uygulamaların etkinliği hakkında birçok çalışma yapılmış olup konuyla ilgili olarak yapılan bildirimlerde genel olarak sıcak uygulamaların etkinliklerinden bahsedilmektedir (203).

Hidroterapi

Hidroterapi, fibromiyalji sendromunun tedavisinde kullanılan yöntemlerden biri olup hastaların yaklaşık %75'ine uygulanmaktadır (205). Suyun tıbbi amaçlı olarak kullanımı Çin, Japonya ve Avrupa'da eski uygarlıklara kadar uzanan bir yöntemdir. Hidroterapinin balneoterapi (şifalı suların içilmesi ve/veya içinde yıkanılması, sıcak veya soğuk su veya çamur ile banyo yapılması) ve spa terapisi (termal veya mineral sularının içilmesi ve/veya yıkanılması) gibi farklı formları vardır.

Hidroterapinin ağrı giderici etkileri sinir sonlarındaki basınç etkisine ve kas gevşemesine bağlanabilir.

Balneoterapi

Balneoterapide doğal termal mineral suları kullanılır. Bu suların tanımı Na, K, Ca ve Mg katyonları ile SO₄, Cl ve HCO₃ anyonlarının toplamının 1 g/L üzerinde olmasıdır (206). NH₃, NO ve NO₂ eser miktarda olmalı ve bakteri bulunmamalıdır.

Balneoterapide kullanılacak çoğu mineral bileşiminin aktif bir immün organ olan deri tarafından absorbe edileceği ve mekanizmasını göstereceği düşünülmekle birlikte henüz bugüne değin bu durum kanıtlanamamıştır (207).

Balneoterapide kullanılacak suyun termal olma özelliği ise doğal kaynaktan 20 °C ve üzerinde çıkması gerekliliğidir. Balneoterapiyi tek başına değerlendirmek genellikle güçtür ve spa tedavilerinin bir parçası olarak daha çok kabul görmektedir.

İnfraruj

İnfraruj (IR) ışınları, elektromagnetik spektrumun dalga boyları 7700-150.000 Å° arasında bulunan ışınlarına verilen isimdir. Uygulama tekniği; uygulama yapılacak alana göre 250 watt gücünde küçük bir lambadan, ışık banyosuna kadar değişebilen bir seçim içerir.

İnfrarujun fizyolojik etkileri lokal ve sistemik etkilerinden oluşur. Lokal olarak yüzeysel sıcaklık artışı ile vasodilatasyon, hücrelerde metabolik aktivite, analjezi, miyorelaksasyon, terleme, yara iyileşmesi sağlanır. Ayrıca IR ağrıyı hafifletmek için kullanılabilir. Ayrıca sedatif etkileri de bu etkiyi kuvvetlendirebilir. IR'nin etkisini açıklamaya yönelik başka bir teori de artmış kan akımının ağrıyı uyaran maddeleri uzaklaştırma esasına dayanmaktadır, termal etki ile de kaslar gevşer.

Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

TENS, elektriksel olarak ağrı dindirmenin en sık rastlanan örneğidir. TENS ile sağlanan analjezik etki hakkında tatmin edici bir mekanizma henüz tanımlanabilmiş değildir. Konuyla ilgili olarak yapılmış olan bir literatür değerlendirmesinde TENS'in majör biyofiziksel etkisinin spinal korddan beyine olumsuz uyarıları ileten veya inhibe eden afferent sinir liflerinin stimülasyonu olduğu bildirilmiştir (208). Daha güncel yayınlarda TENS'in aynı zamanda sempatik sinir sistemini ve beyin kökü çekirdeklerini uyardığı ve endorfin üretimini stimüle ettiği, ayrıca da artrit ile ilişkili inflamasyonu önlediği bildirilmiştir.

TENS'in en önemli endikasyonu ağrıdır ve klinik çalışmalarla elde edilen ağrı dindirici etkisi %20-25 gibi düşük oranlardan %85-95 gibi yüksek değerlere kadar değişmektedir, bu değişikliği açıklayabilecek çok sayıda faktör de literatürde bildirilmiştir.

Diğer Tedavi Yöntemleri

Fibromiyalji tedavisinde yukarıda sayılanlar dışında daha farklı tedavi metotları hakkında yapılmış çalışmalar da mevcuttur. Bunların arasında meditasyon (209), stafilokokkal toxoid terapisi (210), müzik vibrasyon terapisi (211) ve magnetik alan

terapisi (212) yer alır. Ancak, bu alternatif terapi yöntemlerinin kullanımı sırasında hasta ile ilgili özellikler ve tedaviye bağlı faktörler de göz önünde tutulmalıdır.

1.11. Düşük Doz Lazer Terapisi

Lazer tedavisi, doku içinde bir biyomodülatör etki ortaya çıkarmak için biyolojik doku üzerinde monokromatik ışık uygulamasını içeren bir fototerapi şeklidir.

Düşük doz lazer terapisinde “az miktarda” enerji veya “düşük seviyeli” lazer dokuya uygulanarak hücresel süreçler uyarılır ve biyokimyasal reaksiyonlar hızlandırılır. Düşük doz lazerler güvenilirdir, toksik veya invazif değildir.

Tıpta kullanılan lazerlerin farklı çeşitleri vardır. Günlük pratikte kullanılan iki ana grup lazer şunlardır:

- Yüksek güçlü (ısı) lazerler cerrahi prosedürlerde dokuları kesmek, koagüle etmek ve evaporasyon için kullanılırlar. Bu lazerlere genellikle cerrahi lazerler denmektedir.
- Düşük doz (terapötik) lazerler ise hücresel fonksiyonların stimülasyonu için kullanılırlar. Bu lazerler etkilerini cerrahi lazerler gibi termal olarak göstermezler. Terapötik lazerler hücrede irreversible değişimlerin meydana geleceği sınırların altında kalan enerji yoğunluklarını kullanırlar.

Yaklaşık 30 yıldır düşük doz lazerlerin kullanımı ile yapılan yayınlarda yaşanmış olan herhangi bir olumsuz etkiden bahsedilmemiştir. Ancak düşük doz lazer ışınlarının doğrudan göz ile teması halinde retinaya zarar vereceği bildirilmektedir.

Düşük doz lazer terapilerinin yara ve yanık iyileşmesinin hızlandırılması, strok sonrası düzelmenin desteklenmesi, diyabetik anjiyopati tedavisine yardımcı olması, ağrı giderilmesi, vücut tutukluklarının ve inflamasyonun azaltılması gibi birbirinden farklı birçok kullanım alanı mevcuttur.

Düşük yoğunluktaki lazer ışınlarının fizyolojik etkileri sıklıkla üç ana etki ile özetlenmektedir:

- Biyostimülasyon/doku rejenerasyonu
- Anti-inflamatuar etki
- Analjezik etki

Düşük doz lazer terapilerinin en önemli etkilerinden biri adenosin trifosfat (ATP) üretimini hızlandırması ve hücresele seviyede artan metabolizma ile hasarlı dokudaki iskemik hücrelerin iyileşerek normal fonksiyonlarına dönüşüm sağlanmasıdır.

ATP adenin, riboz şekeri ve üç fosfat grubundan oluşan organik bir bileşiktir. Besin moleküllerinin parçalanmasıyla elde edilen enerjiyi yakalayarak diğer hücresele süreçlerin çalışması için kullanır. Birçok önemli biyolojik prosesin gerçekleşebilmesini sağlayan majör bir enerji kaynağıdır. ATP her hücrede bulunur ve tüm fizyolojik mekanizmalar enerjilerini bu molekülden sağlarlar.

Hücreler kimyasal enerjiyi üç genel görev için kullanırlar: otomatik olarak gerçekleşmeyecek metabolik reaksiyonların oluşumu için, gerekli maddelerin membranlardan transportu için, kas hareketleri gibi mekanik görevler için. Hücrenin enerjiye gereksinimi olduğunda depolanan moleküllerden ATP'ye dönüşüm gerçekleşir. ATP daha sonra bu enerjiyi tüketileceği bölgeye iletir.

Ekstrasellüler olarak ise ATP bir nörotransmitter olarak çalışır. ATP reseptörleri tüm vücutta yaygın olarak bulunur.

Düşük doz lazer terapileri ATP üretimini artırmalarının yanında diğer bazı önemli etkilere daha sahiptirler. Örneğin, düşük yoğunluktaki lazer ışınlarının uygulandığı sırasında ve sonrasında doku seviyesinde kan mikrodolaşımı artar, yeni kan ve lenfatik damar oluşumu uyarılır ve kollajen sentezi hızlanır. Kan mikrodolaşımının artışı hasara uğramış hücrelerde oksijen seviyesinin tekrar yükselmesini sağlarken, aynı zamanda farmakolojik ajanların transportunun da gerçekleşmesine neden olur. Azalmış mikrodolaşım hücresele seviyede inflamasyon ve sonrasında iskemik hasara neden olacağı için, bu iskemik süreçlerin kısılmasını sağlayan yöntemlerin hastalık seyrine olumlu katkıda bulunacağı ve bu durumlara bağlı ağrıları azaltacağı gösterilmiştir.

Düşük doz lazer terapilerinin hücre ve doku seviyesinde pozitif sonuçlar veridiğı gösterilmiş olan durumlar şunlardır:

- Akut veya kronik hipoksiye bağılı olarak kan akımının desteğinin sağlanamaması
- Farklı seviyelerde doku harabiyeti
- Hücrelerin yenilenme kapasitelerinin azalması
- Hücresel metabolizmadaki bozulmalar.

Düşük doz lazer terapileri hakkında yapılan çalışmalarda gösterilmiş olan başlıca biyolojik faydalar şunlardır:

- Biyo-stimölasyon ve foto-stimölasyon
- Endojen opiat üretimi
- Hücresel rezonans enerjisinin temini
- Hücre membranında Na/K pompasının stimölasyonu
- Bradikinin ve lökotrien üretiminin inhibe edilmesi
- Kapiller ve pre-kapiller vazodilatasyon
- Artmış neo-vaskülarizasyon
- Artmış epitel aktivitesi
- İnterstisyel sıvı drenajında artış
- Kollateral akson uzamasında artış
- Duyusal sinir iletiminde artış
- Sinir aksiyon potansiyel amplitüdlerinde artış
- Sinirleri post-travmatik dejenerasyondan koruma
- Dokuların rejeneratif süreçlerinin stimölasyonu
- Anti-enflamatuar ve anti-ödematöz etki
- Yara iyileşmesi ve sellüleritede artış
- Metabolik süreçlerin uyarımı
- ATP ve optimum oksijen tüketiminin artışı ile mitokondrial süreçlerin biyo-stimölasyonu
- Antibakteriyel etki ile immün sistemin stimölasyonu
- Artmış lökosit fagositozu

- Lenfositlerin antijenik stimölasyona karşı azalmış yanıtları (anti-enflamatuar etki)
- E-coli hücrelerinde DNA ve RNA sentezinde azalma
- Prostoglandin seviyelerinde azalma
- Hücresel solunumda ve hücresel üretimde artış
- Kollajen ve fibroblast sentezinde artış
- Yarayı çevreleyen dokularda süksinik asit dehidrojenizasyonunda artmış aktivite
- Kırık iyileşmesinin hızlanması
- Romatoid artritli hastalarda eritrosit sedimentasyon hızının artışı

Düşük doz lazer tedavisinin etki mekanizması Şekil 4’de şematik olarak özetlenmiştir.

Düşük Doz Lazer Tedavisi ve Fiziksel Tıp

Düşük doz lazer fizyoterapide ağrı giderilmesi ve doku tamirinin uyarılması için kullanılmaktadır. Uygulanma dozu ne için uygulandığına ve istenilen terapödik etkiye göre değişim gösterir. Örneğin, eğer ağrı giderilmesi amacıyla kullanılacaksa inhibitör bir doz (8.0 ila 16.0 Joule/cm²) seçilmelidir. Konuyla ilgili olarak yapılmış bir çalışmada 0.5 ila 5 Joule/cm² dozunda uygulanan düşük doz lazer terapisi ile vücutta hormonal/opoid mekanizmalar aracılığı ile analjezik yanıt elde edilebileceği bildirilmiştir, ancak bu 0.5-5.0 Joule/cm² arasındaki dozlar genellikle doku tamirinin uyarıldığı dozlar olarak bilinmektedir.

Düşük doz lazer tedavisinde genel kaide, etkin biyostimölasyonun tedavi bölgesindeki daha fazla sayıda noktaya daha düşük doz uygulanması ile elde edileceğidir. Optimal biyoinhibisyon için ise uygulama noktası başına daha yüksek doz uygulanırken, uygulama noktası sayısı daha düşük tutulmaktadır.

Düşük Doz Lazer Tedavisi Endikasyonları

Düşük doz lazer tedavisi ile tedavi edilebilecek olan rahatsızlıklar şunlardır:

- Kızıl ötesi dalga boyu ile tedavi

- Yumuşak doku yaralanmaları
 - Kapsülitler, bursitler
 - Burkulma ve gerilmeler
 - Hematomlar
 - Tendonitler, tenosinovitler
 - Miyofasial tetik noktaları,
- Akut ve kronik eklem problemleri
 - Osteoartritler
 - Romatoid artrit
 - Ligament ve Tendon yaralanmaları
 - Patella kondromalazisi
- Kronik ağrı
 - Post-herpetik nevralji
 - Kronik sırt ve boyun ağrısı
 - Metatarsalji
 - Trigeminal nevralji
 - Brakial nevralji
 - Plantar fasit
 - Frozen shoulder
 - Karpal tünel sendromu
- Kırıklar
 - Kaynamama
 - Küçük kemik kırıkları
- Görünür kızıl dalgaboyu ile tedavi
 - Herpes
 - Aftöz ülserler
 - Bacak ülserleri
 - Dermatit
 - Yara iyileşmesi
 - Yanıklar
 - Akut epididimit
 - Otorinolaringoloji

- Jinekoloji
- Obstetrik
- Kozmetik amaçlı
- Akne

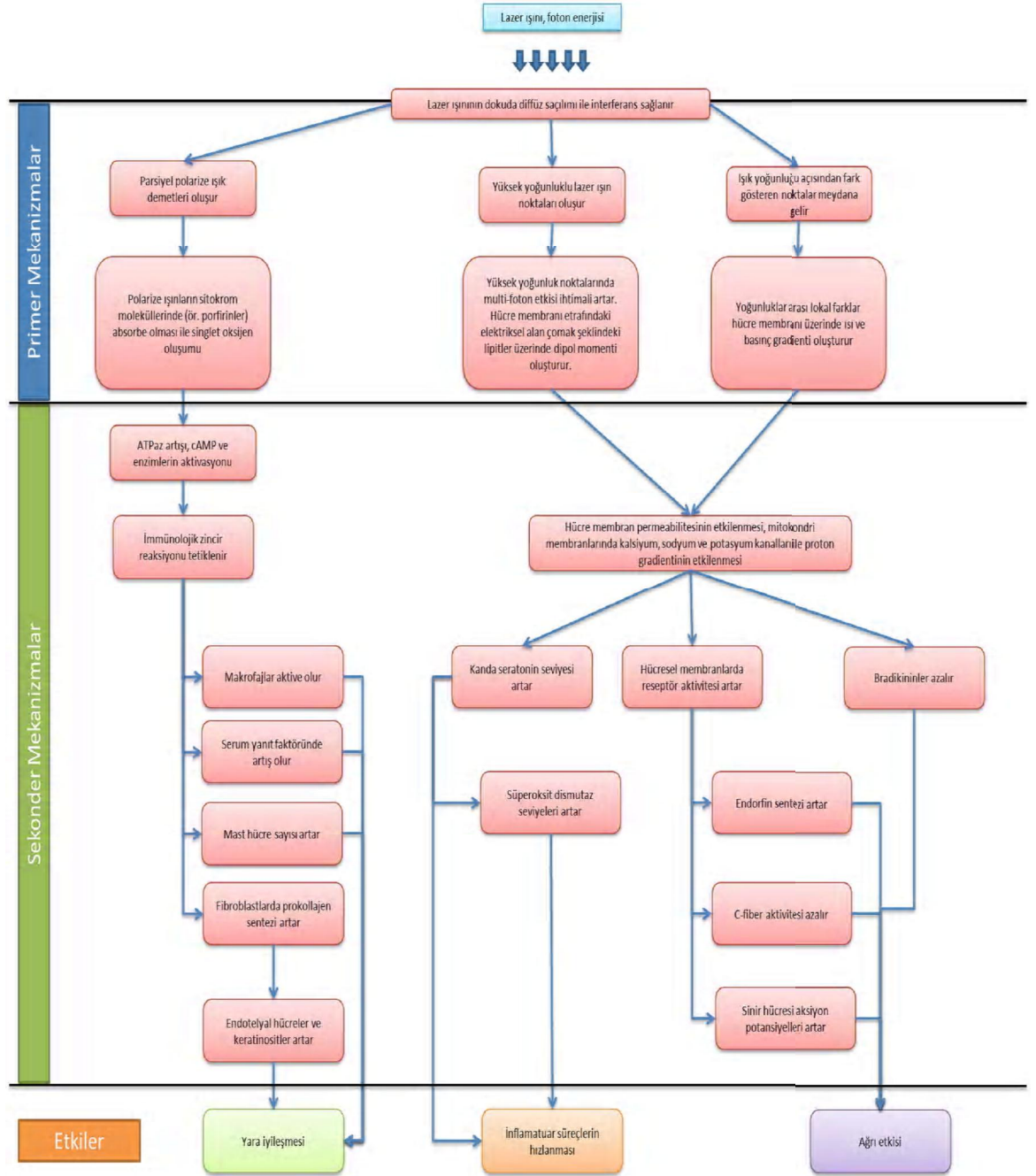
Düşük Doz Lazer Tedavisinde Kontraendikasyonlar ve Güvenlik

Düşük doz lazer tedavisinin mitotik etkilerinden dolayı kanserli dokuların irradiye edilmesi uygun değildir. Bazı otörler akut enfekte olmuş kapalı yaralarda da düşük doz lazer kullanımını lokal enfeksiyonu ilerletebileceği düşüncesiyle önermemektedirler.

Lazer ışını oldukça yoğun olduğu için doğrudan göz ile temas ettirilmemelidir. Özellikle kızıl ötesi dalga boyu kullanıldığı zaman buna dikkat edilmelidir, çünkü kızıl ötesi ışınlar göz kırpma refleksini uyarmazlar.

1.12. Hassas Nokta Enjeksiyonu

Periferik ağrı mekanizmasını destekleyen bu tedavi, iskemik alana uyarı ile kanlanmayı arttırmakta ve lokal anestezi madde ile ağrıyı azaltmakta olduğu ileri sürülmüştür. Fibromiyaljili hastalarda lidokainin enjeksiyonu sonrası kontrollü seriler bulunmamakla birlikte, 2 hafta ile 2-3 ay arasında semptomsuz dönem gözlemlenmiştir.



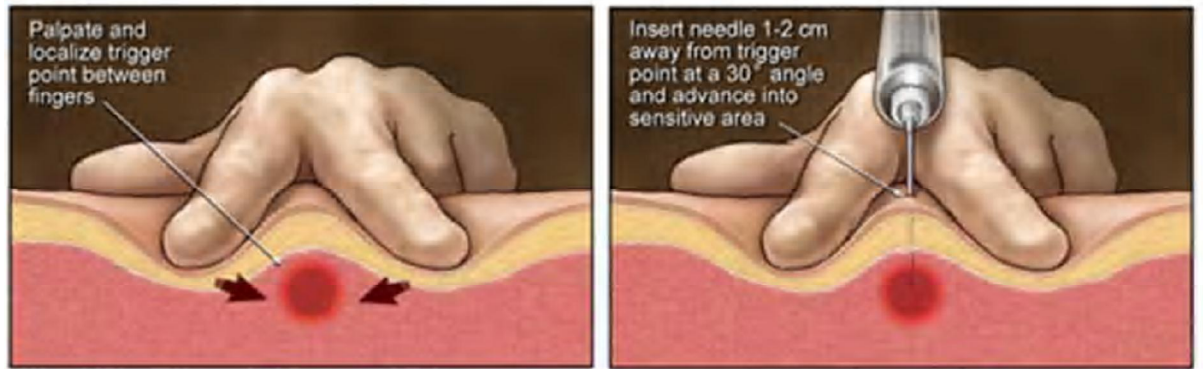
Şekil 4. Lazer terapisi etki mekanizması

Hassas noktalara lokal anestezi madde enjeksiyonunun amacı kısa ve uzun süreli ağrıyı gidermektir. Kullanılacak lokal anestezipler, solüsyonlarının konsantrasyonlarından bağımsız olarak bezner terapodik etkiler göstermektedirler. Kullanılması önerilen ajanlar arasında %3'lük chlorprocaine ve %0.5'lik procaine,

vazokonstriktör olmayanlardan ise %1'lik lidocaine, bupivacaine, prilocaine ve diklofenak yer alır (213,214).

Hassas nokta enjeksiyonlarında elde edilen analjezik etki süreleri lokal anesteziklerin etki sürelerinin üzerinde olmaktadır. Bu uzun süreli etkileri açıklamak için farklı mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar arasında endojen opiyatların salınımı, afferent sinir liflerinde substance P, kinin ve histaminin tükenmesi, refleks siklusunun bozulması ve sempatik tonusta meydana gelen değişimler yer almaktadır.

Enjeksiyon tekniği olarak, uygun antiseptik solüsyonlarla cilt temizliği sağlandıktan sonra hassas noktanın palpasyon ve iki parmak arasında fiksasyonu sağlanarak iğnenin en hassas noktadan tetik noktasına kadar ilerletilmesi ve bu noktaya ulaşıldığında 0.5-2 ml negatif aspirasyondan sonra 0.5-2.0 ml lokal anestezik solüsyonunun enjekte edilmesi yer alır (Şekil 5). Daha sonra iğne cilt seviyesine kadar geri çekilerek yelpaze şeklinde iki veya üç kez daha enjeksiyon gerçekleştirilir. Ağrının dramatik olarak azalması ile enjeksiyonun doğru yapıldığı anlaşılır. Aksi takdirde hassas nokta tekrar tespit edilerek işlem tekrarlanır. Enjeksiyonlar başarı ile tamamlandıktan sonra hemostaz için kısa süreli basınç uygulanır ve kas tüm hareket açıklığı boyunca pasif olarak gerilir.



Şekil 5. Hassas nokta enjeksiyon tekniği

2. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada Abant İzzet Baysal Üniveristesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve fibromiyalji sendromu tanısı konulan (omuz kuşağındaki ağrısı belirgin olan) 20-60 yaşları arasında 40 hasta yer almıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanı kriterleri olarak Amerikan Romatizma Birliği'nin (ACR) 1990 yılında yayınlamış olduğu kriterler kullanılmıştır. Çalışmaya katılım süresinde başvuran hastalar için çalışma dışı bırakılma kriterleri ise şu şekilde belirlenmiştir:

- Sekonder fibromiyalji tanısının varlığı
- Psikiyatrik bozukluk
- İmmünkompromizasyon
- Klinik olarak belirgin nörolojik, endokrin ve inflamatuvar hastalıkların varlığı
- Gebelik

Bu çalışma dışı bırakılma kriterlerinden sekonder fibromiyaljinin ayırıcı tanısı için hastaların tam kan sayımları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid panelleri, eritrosit sedimentasyon hızları, C-reaktif protein seviyeleri, kas enzimleri ve romatoid faktör düzeyleri çalışılmış ve tüm tetkik sonuçlarının normal olma koşulu aranmıştır.

Diğer bir çalışma dışı bırakılma kriteri olan psikiyatrik bozukluk varlığı için ise majör depresyon, alkol bağımlılığı, madde bağımlılıkları, şizofreni, paranoid bozukluklar, somatoform bozukluklar gibi psikiyatrik rahatsızlık tanısı konulmuş olmak kabul edilmiştir.

Çalışma dışı tutulma kriterleri arasında yer alan klinik olarak belirgin nörolojik, endokrin ve inflamatuvar hastalıkların varlığı açısından ise diabetes mellitus, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve organik beyin bozukluklarından bir veya birden fazlasının varlığı araştırılmıştır.

Çalışma grubunda yer alan hastalar, polikliniğimizde uygulanan tedavileri süresince herhangi bir ek tedavi almamışlardır.

Tüm hastalara uygun postür egzersizleri ve germe egzersizlerini içeren eğitim programı (4 hafta boyunca günde 2 seans, 10'ar tekrarla) verilmiştir.

Çalışma hastaları iki gruba ayrılmış, birinci gruba lokal anestezi madde enjeksiyonu, ikinci gruba ise düşük doz lazer terapi uygulanmıştır. Lokal anestezi enjeksiyonları için omuz kuşağındaki hassas noktalara 1 ml prilocain (Citanest® %2 20 Mg 1 Flakon, Astra Zeneca) enjeksiyonu yapılmıştır. Düşük doz lazer terapi ise hastaların omuz kuşağındaki hassas noktalarına hafta sonları hariç her gün, her seansta hassas nokta başına 3000 Hz ve 180 sn olacak şekilde, toplam 10 seans uygulanmıştır.

Her iki tedavi grubunda yer alan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında hassas nokta sayıları, sabah tutuklukları, uyku kaliteleri, kas spazmı ve yetersizlik parametreleri likert skalası kullanılarak, ağrı düzeyleri görsel analog skala kullanılarak, genel durumları fibromiyalji etki anketi kullanılarak, psikolojik durumları ise Beck depresyon ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir.

2.1. Likert Skalası

Sabah tutukluğu, uyku kalitesi, kas spazmı ve yetersizlik parametrelerinin ölçümünde kullanılan 5 seviyeli likert skalasındaki maddeler ve bu maddelere göre verilen skorlar şu şekilde idi:

	1	2	3	4	5
Sabah Tutukluğu	Yok	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
Uyku Kalitesi	Çok iyi	İyi	Vasat	Kötü	Çok kötü
Kas Spazmı	Yok	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman
Yetersizlik	Yok	Nadiren	Bazen	Çoğunlukla	Her zaman

2.2. VAS

Hastaların hissettikleri ağrı şiddetlerinin değerlendirilmesinde görsel analog skala ölçümünden faydalanıldı. Bunun için 0-10 cm arasında hazırlanan çizelgede, hastaya

“0” noktasının hiç ağrı olmamasını ifade ettiği, “10” noktasının ise en fazla ağrıyı ifade ettiği açıklandıktan sonra hissettiği ağrı şiddetini skala üzerinde işaretlemesi istendi. Hastaların işaretledikleri nokta daha sonra milimetre cinsinden ölçülerek VAS skoru belirlenmiş oldu.

2.3. Beck Depresyon Ölçeği

Çalışma grubumuzda yer alan hastaların depresyon durumlarını ölçmek üzere kullandığımız Beck depresyon envanteri 1961 yılında Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan ve günümüzde hala etkin olarak kullanılan bir ölçektir (215). Bu ölçeğin ülkemiz için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 1989 yılında Hisli tarafından gerçekleştirilmiştir (216). Ölçekte 21 soru mevcuttur ve her bir sorunun karşılığı olarak 4 cevap mevcuttur. Hastalar her soru için kendilerine en uygun cevap cümlesini seçerler. Cevap seçenekleri 0 ile 3 arasında puanlanır ve toplam skor depresyon durumunu yansıtır. Buna göre 0-13 puan arası toplam skor depresyon olmaması, 14-24 puan arası orta derecede depresyon varlığı, 25 puan üzeri ise ciddi depresyon lehine yorumlanır. Beck depresyon ölçeği Ek-A’da gösterilmiştir.

2.4. Fibromiyalji Etki Anketi

Çalışma hastalarımızda uyguladığımız fibromiyalji etki anketinin orijinal versiyonu 1991 yılında Burchardt ve arkadaşları tarafından yayınlanmış (217), Türkçe’ye çevirisi ile güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları Sarmer ve arkadaşları tarafından 2000 yılında gerçekleştirilmiştir (218). Fibromiyalji etki anketi 300’ün üzerinde orijinal makalede atıf almış ve 250’den fazla klinik araştırmada kullanılmıştır. Ancak 19 yıllık kullanım sürecinde karşılaşılan farklı güçlükler nedeniyle Bennett ve arkadaşları tarafından 2009 yılında revize edilmiştir (219). Revize edilen bu yeni değerlendirme ölçeğinin Türkçe’ye çevirisi ve güvenilirlik geçerlilik çalışmaları Ediz ve arkadaşları tarafından 2011 yılında gerçekleştirilmiştir (220).

Revize fibromiyalji etki anketinin Türkçe çevirisinde 21 soru bulunmaktadır. Her sorunun 0-10 arasında sayısal değer alan yanıtları için 0 en iyi, 10 ise en kötü durumu yansıtır. Anket 3 bölüme ayrılmıştır. “Fonksiyonlar” bölümünde 9, “Genel Etki” bölümünde 2, “Semptomlar” bölümünde ise 10 soru mevcuttur. Anketin toplam skoru hesaplanırken fonksiyon bölümünün toplam skoru (0-90 arası) üçe

bölünür, genel etki bölümünün skoru (0-20 arası) değişmeden alınır, semptom bölümünün toplam skoru ise (0-100 arası) ikiye bölünerek tüm hesaplanan sonuçlar toplanır. Fibromiyalji etki anketinin revize formunun Türkçe çevirisi Ek-B'de gösterilmiştir.

2.5. İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma parametrelerinin grup içi karşılaştırmalarında bağımlı örnekler için non-parametrik Wilcoxon Signed Ranks testi, gruplar arası karşılaştırmalarında ise bağımsız örnekler için non-parametrik Mann Whitney-U testi kullanıldı. İstatistiksel testlerde gruplar arası anlamlı farklılık sınırı için $p < 0.05$ değeri, % 95 güven aralığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

3. BULGULAR

Çalışmada toplam 40 hastaya ait veriler incelendi. Hastaların 20'si lokal anestezi enjeksiyon tedavisi grubunda (Grup 1), diğer 20'si de düşük doz lazer tedavisini alan grupta (Grup 2) yer alıyordu.

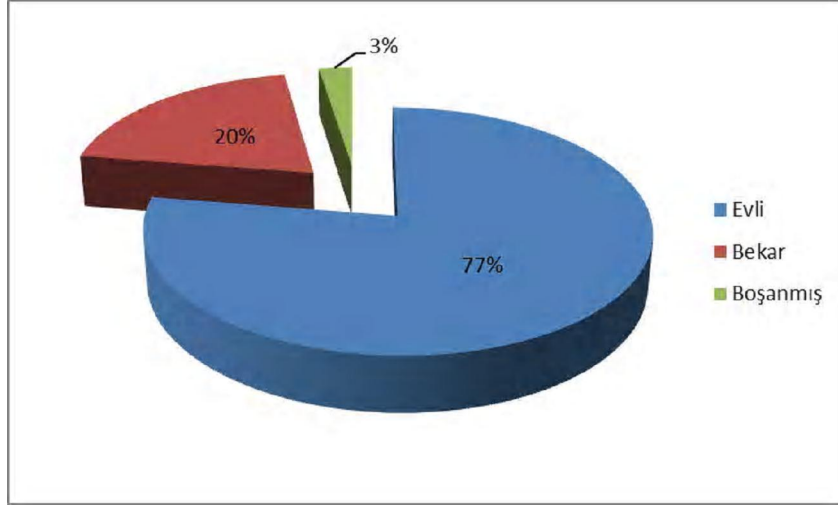
Çalışma katılımcılarının tümü kadındı (n=40). Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde ortalama yaş $39,5 \pm 13,06$ olarak belirlendi. Grup 1'de yer alan hastalar için ortalama yaş $39,62 \pm 12,44$ iken, Grup 2'de yer alan hastalarda $39,40 \pm 13,86$ idi. Her iki tedavi grubunda yer alan hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,962$).

Hastaların medeni durumları incelendiğinde (Şekil 6) %77,5'inin evli olduğu (n=31), %20'sinin bekar olduğu (n=8) ve %2,5'inin de (n=1) boşanmış olduğu görüldü. Çalışma katılımcılarının meslekleri incelendiğinde (Şekil 7) büyük çoğunluğunun ev hanımı olduğu (%65, n=26), eğitim durumları bakımından ise (Şekil 8) %35'inin (n=14) lise mezunu oldukları izlendi. Katılımcıların demografik verileri Tablo 7'de özetlenmiştir.

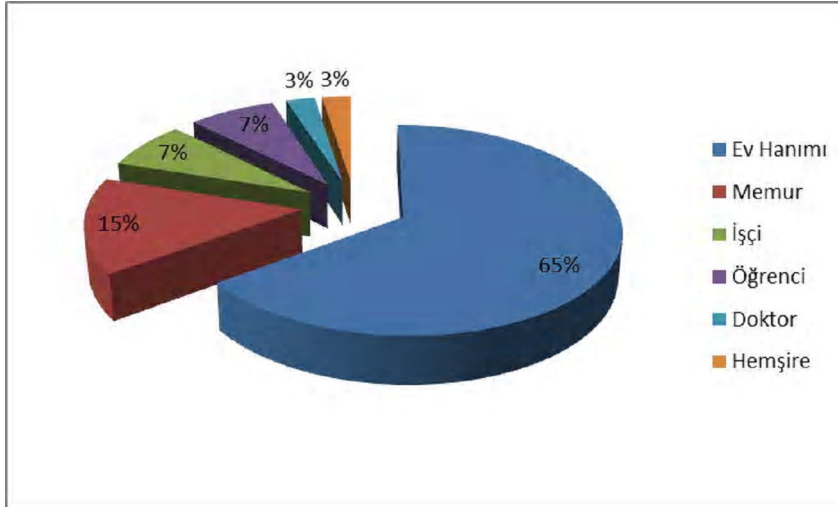
Tablo 7. Hastaların demografik verileri

	n	%	
Medeni Durum	Evli	31	77,5
	Bekar	8	20,0
	Boşanmış	1	2,5
Meslek	Ev Hanımı	26	65,0
	Memur	6	15,0
	İşçi	3	7,5
	Öğrenci	3	7,5
	Doktor	1	2,5
	Hemşire	1	2,5
Eğitim Durumu	Lise	14	35,0
	İlkokul	12	30,0
	Üniversite	7	17,5
	Ortaokul	5	12,5
	Yok	2	5,0

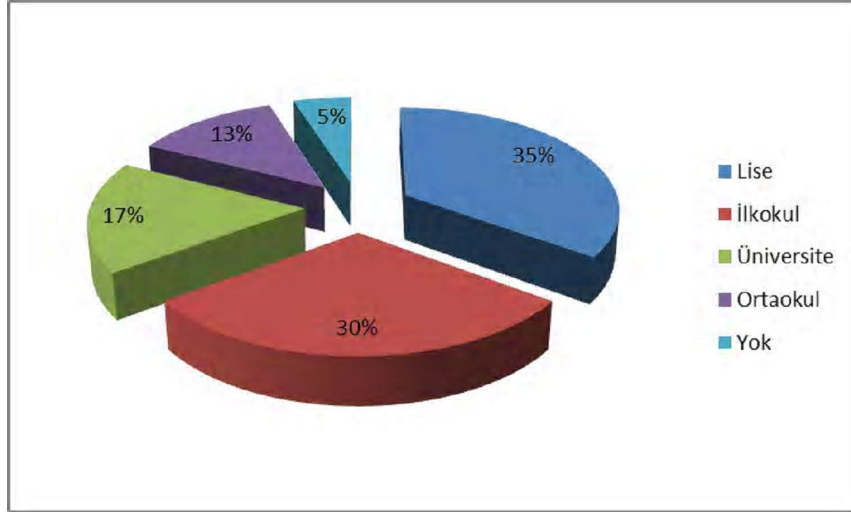
Çalışma katılımcıları aldıkları tedaviye göre gruplandırıldıklarında gruplar arasında medeni durum ($p=0.809$), meslek ($p=0.451$) ve eğitim durumu ($p=0.462$) değerlerinin hiçbirinin istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği izlenmiştir.



Şekil 6. Hastaların medeni durumlarının dağılımı



Şekil 7. Hastaların mesleklerinin dağılımı



Şekil 8. Hastaların eğitim durumlarının dağılımı

Grup 1’de yer alan hastaların çalışma boyunca yapılan ölçümlerine ait sonuçlar Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Lokal anestezi madde enjeksiyonu yapılan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen değerleri

	Ölçüm	Ölçüm	Ölçüm	Ölçüm	Ölçüm	Ölçüm
Hassas Nokta Sayısı (önce)	22.22	22.22	22	22	22	22.22
Hassas Nokta Sayısı (sonra)	22.22	22.22	2	2	22	22.22
Sabah Tutukluğu (önce)	22.22	22.22	2	2	2	22.22
Sabah Tutukluğu (sonra)	22.22	22.22	2	2	2	22.22
Uyku Kalitesi (önce)	22.22	22.22	22.22	2	2	22.22
22.22 22.22 22.22 22.22 22.22	22.22	22.22	2	2	2	22.22
Kas Spazmı (önce)	22.22	22.22	2	2	2	22.22
Kas Spazmı (sonra)	22.22	22.22	2	2	2	22.22
Yetersizlik (önce)	22.22	22.22	2	2	2	22.22
22.22 22.22 22.22 22.22 22.22	22.22	22.22	2	2	2	22.22
VAS (önce)	22.22	22.22	2	2	2	22.22
22.22 22.22 22.22	22.22	22.22	2	2	2	22.22
Beck Depresyon Ölçeği (önce)	22.22	22.22	22	2	22	22.22
Beck Depresyon Ölçeği 22.22 22.22	22.22	22.22	22	2	22	22.22
22.22 22.22 22.22 22.22 22.22 22.22	22.22	22.22	22.22	22.22	22.22	22.22
(önce)	22.22	22.22	2	2	2	22.22
22.22 22.22 22.22 22.22 22.22 22.22	22.22	22.22	22.22	22.22	22.22	22.22
22.22 22.22	22.22	22.22	2	2	2	22.22

Bu grupta yer alan hastaların tedavi öncesindeki başlangıç değerleri ile tedavi sonrasındaki değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre hassas nokta sayıları ($p<0.001$), sabah tutukluğu ($p=0.025$), uyku kalitesi ($p=0.001$), kas spazmı ($p<0.001$), yetersizlik ($p=0.001$), VAS ($p<0.001$), Beck depresyon ölçeği ($p=0.001$) ve fibromiyalji etki anketi ($p<0.001$) skorlarının tümünde, tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu ölçümlerin değerleri tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre anlamlı derecede azalmışlardır.

Grup 2’de yer alan hastaların çalışma boyunca yapılan ölçümlerine ait sonuçlar ise Tablo 9’de özetlenmiştir.

Tablo 9. Düşük doz lazer terapi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen değerleri

	Ölçüm	Ölçüm	Medyan	Min	Max	n
Hassas Nokta Sayısı (önce)	22.22	22.22	22	22	22	22
Hassas Nokta Sayısı (sonra)	22.22	22.22	22	2	22	
Sabah Tutukluğu (önce)	22.22	22.22	2	2	2	22
Sabah Tutukluğu (sonra)	22.22	22.22	2	2	2	
Uyku Kalitesi (önce)	22.22	22.22	2	2	2	22
Uyku Kalitesi (sonra)	22.22	22.22	2	2	2	
Kas Spazmı (önce)	22.22	22.22	2	2	2	22
Kas Spazmı (sonra)	22.22	22.22	2	2	2	
Yetersizlik (önce)	22.22	22.22	2	2	2	22
Yetersizlik (sonra)	22.22	22.22	2	2	2	
VAS (önce)	22.22	22.22	2	2	2	22
VAS (sonra)	22.22	22.22	2	2	2	
Beck Depresyon Ölçeği (önce)	22.22	22.22	22	2	22	22
Beck Depresyon Ölçeği (sonra)	22.22	22.22	22	2	22	
Fibromiyalji Etki Anketi (önce)	22.22	22.22	22.22	22.22	22.22	22
Fibromiyalji Etki Anketi (sonra)	22.22	22.22	22.22	22.22	22.22	

Bu grupta yer alan hastaların tedavi öncesindeki başlangıç değerleri ile tedavi sonrasındaki değerleri arasında yapılan karşılaştırmalara göre hassas nokta sayıları ($p<0.001$), sabah tutukluğu ($p=0.007$), uyku kalitesi ($p<0.001$), kas spazmı ($p<0.001$), yetersizlik ($p=0.002$), VAS ($p<0.001$), Beck depresyon ölçeği ($p=0.004$) ve fibromiyalji etki anketi ($p<0.001$) skorlarının tümünde, tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldüğü tespit edilmiştir. Bu ölçümlerin değerleri tedavi sonrasında tedavi başlangıcına göre anlamlı derecede azalmışlardır.

Analizlerde daha sonra çalışma gruplarının tedavi öncesinde ölçülen değerleri arasında istatistiksel fark olup olmadığı incelenmiştir. Buna göre grupların sadece VAS skorları açısından fark gösterdiği saptanmıştır ($p=0.007$) (Tablo 10). Lokal anestezi madde uygulanan grubun VAS değerleri çalışma öncesinde lazer terapi uygulanan gruba göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 10. Hastaların çalışma öncesi VAS değerleri

VAS	Ortalama	SS	Median	Min	Maks	p
Grup 1	7,80	1,32	8,00	3,00	9,00	0.007
Grup 2	6,80	1,32	7,00	4,00	9,00	

İstatistiksel analizlerin daha sonraki aşamasında ise çalışma gruplarının tedavileri tamamlandıktan sonrasındaki değerleri karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi kolu arasında ölçülen parametrelerden sadece kas spazmı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p=0.024$) bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların çalışma sonrasındaki Kas Spazmı değerleri

Kas Spazmı	Ortalama	SS	Median	Min	Maks	p
Grup 1	2,50	0,61	2,00	2,00	4,00	0.024
Grup 2	2,80	0,62	3,00	1,00	3,00	

Analizlerde daha sonra ölçümü yapılan parametrelerde tedavi ile birlikte izlenen değişimler incelenmiştir. Bu değerlendirmelerde izlenen yüzde değişim oranları Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Hastalarda tedavi ile birlikte izlenen değişimler

% Değişim	Grup 1		Grup 2		P
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Hassas Nokta Sayısı	29,72	6,87	27,45	6,95	0.30
Sabah Tutukluğu	7,92	14,93	12,58	17,44	0.33
Uyku Kalitesi	19,58	18,39	25,17	10,70	0.29
Kas Spazmı	29,58	20,32	20,33	16,66	0.07
Yetersizlik	22,42	18,07	15,42	16,73	0.16
VAS	48,80	14,14	54,97	14,88	0.18
Beck Depresyon Ölçeği	14,60	18,74	15,19	22,38	0.43
Fibromiyalji Etki Anketi	39,41	16,43	39,07	10,19	0.81

Tedavi öncesi ve sonrasında her iki çalışma grubunun ölçülen parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

4. TARTIŞMA

Fibromiyalji, yaygın kas iskelet ağrıları ve yorgunluk ile karakterize olan ve sıklıkla da bilişsel ve duygudurum bozuklukları ile birliktelik gösteren bir semptomlar kümesine neden olarak kişilerin yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkileyen bir sendromdur.

Bu sendrom üzerinde yapılmış olan birçok çalışmada etyopatogeneze yönelik araştırmalar gerçekleştirilmiş, fakat net bir sonuca varılamamıştır. Günümüzde gelinen noktada artık fibromiyaljinin merkezi sinir sisteminde ağrı düzenlemesinde meydana gelen bir bozukluk olduğu yönünde konsensüs sağlanmıştır (1,2,68). Yapılan araştırmalarda bu rahatsızlığa neden olabilecek herhangi bir histopatolojik bulguya rastlanmazken, güncel literatürde oksidatif stres veya mitokondrial disfonksiyon gibi ultrastrüktürel değişimler lehine kesin olmayan bulgular elde edildiğine yönelik bildirimler mevcuttur (73). Bunların dışında ise henüz araştırmaları devam eden farklı modeller de bulunmaktadır. Ancak, ağrı işlem değişimleri, otonom sinir sistemi disfonksiyonları, uyku anormallikleri, nörohormonal değişimler, immün sistem değişiklikleri, duygudurum bozuklukları gibi çok farklı konu başlıklarında yapılan incelemelerde ortaya çıkan net sonuç fibromiyaljinin multimodal tedavi gerektiren farklı semptomların bir araya geldiği bir kronik ağrı örüntüsü olduğu yönündedir.

Biz de günlük pratiğimizde oldukça önemli bir yer tutan bu sendromda kullanılan tedavi yöntemlerinin etkinliklerini kıyaslayarak, kişilerin yaşam kalitelerinde en fazla düzelme sağlayabilecek yöntemlerin tespiti için bu çalışmayı gerçekleştirdik. Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların yarısına (n=20) düşük doz lazer terapi, diğer yarısına da (n=20) lokal anestezi madde enjeksiyonu uyguladık ve elde ettiğimiz düzelmeler arasındaki farkı kıyaslayarak etkin tedaviyi belirlemeye çalıştık.

Çalışmamızda uyguladığımız tedavilerin etkinliklerinin değerlendirilmesinde, biri çalışma başlangıcında ve diğeri tedavi sonrasında olmak üzere iki farklı zamanda katılımcıların hassas nokta sayılarını, sabah tutukluklarını, uyku kalitelerini, kas spazmlarını, yetersizlik durumlarını, genel durumlarını ve psikolojik durumlarını

değerlendirdik. İki farklı zamanda ölçtüğümüz değerlerdeki yüzde değişim oranları üzerinden ise tedavi etkinliğine yönelik çıkarımlarda bulunduk.

Çalışmamızdaki iki farklı tedavi grubuna aldığımız hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında yaş ($p=0.962$), medeni durum ($p=0.809$), eğitim durumu ($p=0.462$) ve meslek ($p=0.451$) değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmediği belirlendi. Bu durum çalışmaya aldığımız hastaların her iki gruba da demografik olarak benzer şekilde dağıldıklarını göstermiştir. Ancak, tedavi gruplarının kendi içlerindeki demografik dağılımları incelendiğinde, hastaların büyük kısmının her iki tedavi kolunda da ağırlıklı olarak evli, ev hanımı ve lise mezunu kadınlar oldukları belirlendi. Grupların kendi içlerindeki bu heterojen dağılımın her iki grupta da aynı profilde olması nedeniyle istatistiksel analizlerde yanlışlık göstermeyeceği kanaatine varıldı.

Çalışma hastalarının daha sonra klinik özelliklerinin çalışma başlangıcında anlamlı fark gösterip göstermediği araştırıldı. Bu değerlendirmeye göre her iki tedavi grubunda yer alan hastaların sadece VAS değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdikleri, ölçümü yapılan diğer parametreler açısından ise benzer oldukları görüldü. VAS değerleri lokal anestezi madde enjeksiyonu yapılan grupta 7.80 ± 1.32 olarak belirlenirken, düşük doz lazer tedavisi yapılan grupta 6.80 ± 1.32 olarak tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0.007$) idi. Tedavi öncesinde gruplar arasında fark gösteren VAS skorlarının tedavi sonrasında yapılan gruplar arası karşılaştırmalarda bu farklarının kaybolduğu ve her iki grupta benzer hale geldiği görüldü ($p>0.05$).

Çalışma grupları arasında tedavi bitiminde yapılan değerlendirmelerde görülen bir diğer dikkat çekici özellik, tedavi öncesinde fark göstermeyen kas spazmı değerlendirmesinin tedavi sonrasında fark gösterir hale gelmiş olmasıydı ($p=0.024$). Tedavileri tamamlanan lokal anestezi madde enjeksiyonu yapılan grupta kas spazmı değerleri 2.50 ± 0.61 , düşük doz lazer tedavisi uygulanan grupta ise 2.80 ± 0.62 idi.

Çalışmada gerçekleştirilen analizlerin daha sonraki kısmında uyguladığımız farklı tedavilerin etkinliklerini araştırdık. Bu amaçla öncelikle her iki tedavi şeklinin tek başlarına tedavi edici etkinliklerini inceledik. Gerçekleştirdiğimiz istatistiksel

değerlendirmelerde lokal anestezi madde enjeksiyonunun ve düşük doz lazer terapi seçeneklerinin her ikisinin de hassas nokta sayısında, sabah tutukluğunda, kas spazmında, yetersizlikte, VAS değerlerinde, Beck depresyon ölçeği skorlarında ve fibromiyalji etki anketi sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde iyileşmeye neden olduklarını tespit ettik.

Çalışma hastalarına uyguladığımız her iki tedavi seçeneğinin de semptomları azaltıcı ve yaşam kalitesini iyileştirici etkilerini gösterdikten sonra, hangi tedavi metodunun daha etkin olduğunu araştırmak üzere analizler gerçekleştirdik. Bunun için ölçümünü yaptığımız parametrelerdeki değişim oranlarını yüzde olarak belirttik. Bu dönüşüm için aşağıdaki formülasyonu kullandık:

$$\% \text{değişim oranı} = \left(\frac{\text{tedavi sonrası değer} - \text{ilk değer}}{\text{ilk değer}} \times 100 \right)$$

Tedavi kollarına göre hassas nokta sayısı, sabah tutukluğu, uyku kalitesi, kas spazmı, yetersizlik, VAS, Beck depresyon ölçeği ve Fibromiyalji etki anketi skorlarının yüzde değişim oranlarını karşılıklı olarak kıyasladığımız ölçümlerde her iki tedavi seçeneği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığını tespit ettik. Bu sonuca göre her iki tedavi ile benzer iyileşme oranları yakaladığımız sonucuna vardık.

Aralarında istatistiksel olarak fark bulunmasa da elde ettiğimiz düzelme oranlarını incelediğimizde, lokal anestezi madde enjeksiyonu yönteminin hassas nokta sayılarını daha fazla azalttığını (%29.7), kas spazmı (%29.58) ve yetersizlik değerlerini (%22.42) daha fazla iyileştirdiğini; düşük doz lazer terapisinin ise sabah tutukluğunu (%12.58), uyku kalitesini (%25.17), VAS değerlerini (%54.97) ve Beck depresyon ölçeği skorlarını (%15.19) daha fazla düzelttiğini tespit ettik (Tablo 12).

Fibromiyalji sendromu en sık 30 ila 60 yaş arası grupta ve %90 oranında kadınlarda görülen, yaygın vücut ağrılarına neden olan ve özellikle de hassas noktalar ile karakterize bir hastalık olup, prevalansı literatürde %3.2 olarak bildirilmektedir

(22,221). Toplumda yaygın olarak görülen bu sendromun tedavisinde bugüne kadar medikal yöntemler, alternatif tıp yöntemleri, farmakolojik müdahaleler ve çeşitli girişimler denenmiştir (161-174). Günümüzde artık bu sendromun tedavisinde başarı sağlayabilmek için hem hekimlerin hem hekim dışındaki destek personelinin yer aldığı multidisipliner ve bireyselleşmiş tedavi yöntemlerinin uygulanması gerektiği yönünde ortak görüş sağlanmıştır (127).

Bizim çalışmamızda da temel amacımız fibromiyalji tedavisinde yaygın olarak kullanılan hassas noktalara lokal anestezi madde enjeksiyonu ile düşük doz lazer tedavisi seçeneklerinin etkinliklerinin kıyaslanması ve tedaviye yönelik olarak en fazla fayda sağlayan yöntemin belirlenmesi idi. Konuyla ilişkili olarak yaptığımız literatür taramasında bizim çalışmamızla aynı dizaynda olan ve bu iki tedavi yönteminin etkinliğinin kıyaslandığı sadece bir çalışmaya rastladık. Tuncay ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bu çalışmada (222) lokal anestezi madde enjeksiyonu ve düşük doz lazer terapi seçeneklerinin her ikisinin de ağrı ve hastalık semptomlarında azalma sağlayıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları bu yönüyle Tuncay ve ekibinin çalışması ile benzer sonuç elde etmiştir. Ancak, literatürdeki bu çalışmada düşük doz lazer terapisinin hastalığın tedavisinin erken dönem sonuçlarında daha belirgin düzelme sağladığı görülmüştür. Bizim çalışmamızın sonuçları ise her iki tedavi grubunun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmayışı ile bu çalışmadan ayrılmaktadır. Fakat, bizim sonuçlarımıza göre, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da, düşük doz lazer tedavisi ile sabah tutukluğu, uyku kalitesi ve VAS gibi tedavi etkilerinin hızlı görüldüğü parametrelerde daha fazla düzelme sağlanmış olması Tuncay ve arkadaşlarının çalışmasını destekler niteliktedir.

Literatürde fibromiyalji tedavisinde hassas noktalara lokal anestezi madde enjeksiyonu yönteminin etkinliğini ve düşük doz lazer tedavisinin etkinliğini doğrudan karşılaştıran başka çalışmaya rastlayamadık. Fakat, bu tedavi yöntemlerini ayrı ayrı inceleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde Hong ve arkadaşları fibromiyaljisi olan ve olmayan miyofasial ağrı sendromlu hastalarda hassas nokta enjeksiyonlarını ile ağrı dindirilmesinde fark olup olmadığını araştırmışlardır (223). Bu amaçla trapez kası üzerinde hassas noktaları tespit edilmiş

olan fibromiyalji+miyofasial ağrı sendromu bulunan ve sadece miyofasial ağrı sendromu olan dokuzar hasta üzerinde %0.5'lik xylocaine enjeksiyonu sonrası düzelmeyi ölçmüşlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre fibromiyaljili hastaların lokal anestezi madde enjeksiyonundan daha fazla fayda sağladıklarını bildirmişlerdir. Fibromiyaljili hastalarda lokal anestezi madde enjeksiyonunun ağrı dindirici etkisi sadece miyofasial ağrı sendromu olan hastalara göre daha uzun sürede elde edilse de, kalıcılığının daha uzun sürdüğü bildirilmiştir.

Fibromiyaljili hastalarda lokal anestezi madde enjeksiyonunun etkinliğinin araştırıldığı diğer bir çalışma Altındağ ve Gür tarafından gerçekleştirilmiştir (224). Bu çalışmanın sonuçlarına göre hassas noktalara lokal anestezi madde enjeksiyonunun ağrı giderilmesi ve yaşam kalitesinin düzeltilmesi üzerine etkili olduğu ve bu etkinliklerinin kuru iğneleme yöntemi ile benzer olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamız da benzer şekilde lokal anestezi madde enjeksiyonunun ağrı giderilmesi ve yaşam kalitesi iyileştirilmesi üzerine etkin olduğunu göstermiştir. Altındağ ve Gür'ün çalışmasının bir diğer bulgusu ise lokal anestezi madde enjeksiyonu sonrasında hastaların depresyon belirtilerinde değişim sağlanmamasıdır. Bu çalışmada depresyon durumunun değerlendirilmesinde bizim çalışmamıza benzer şekilde Beck depresyon ölçeği kullanılmış olsa da, bizim çalışmamız depresyon skorlarında da iyileşme sağlamış olması yönüyle Altındağ ve Gür'ün çalışmasından farklılık göstermektedir.

Hassas noktalara lokal anestezi madde enjeksiyonu ile kuru iğneleme yöntemlerini karşılaştıran başka çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan biri Genç ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (225). Bu çalışmanın sonuçları da Altındağ ve arkadaşlarının (224) elde ettiği sonuçlarla benzerlik göstermekte olup, miyofasial ağrı sendromunun tedavisinde lokal anestezi madde enjeksiyonu ve kuru iğneleme yöntemlerinin her ikisinin de etkin olduğunu bulmuşlardır. Ancak, lokal anestezi madde enjeksiyonunun uygulanışı sırasında hastaların daha az rahatsızlık hissetmelerinden dolayı bu yöntemin kullanılmasını önerdiklerini bildirmektedirler. Bu çalışmada da lokal anestezi madde enjeksiyonunun etkin olduğunun gösterilmiş olması bizim çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Lokal anestezi madde enjeksiyonu hakkında yapılan bir diğerk çalışmada Güzel ve arkadaşları miyofasial ağrı sendromu tedavisinde lokal anestezi madde enjeksiyonu ile kuru iğneleme yöntemlerinin etkilerini karşılaştırmışlardır (226). Bu çalışmanın sonuçlarına göre her iki yöntem ile gerçekleştirilen tetik nokta enjeksiyonlarının tedavi edici etkileri gösterilmiştir. Ancak Güzel ve arkadaşları, lokal anestezi madde enjeksiyonu ile klinik etkinliğinin daha erken başladığını ve hastaların psikolojik profillerinin daha olumlu yönde etkilendiğini bildirmişlerdir. Güzel ve ekibinin çalışmalarında elde ettikleri sonuçlar bizim çalışmamızla kıyaslandığında, lokal anestezi madde enjeksiyonu ile semptom giderilmesi ve depresyon üzerine olan olumlu etkiler yönünden benzer sonuçlar elde ettiğimize görölmektedir.

Tetik nokta enjeksiyonları hakkında yapılmış olan çalışmaları kapsayan bir sistematik derleme 2001 yılında Cummings ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (214). Bu derlemenin amacı iğneleme yönteminin miyofasial tetik nokta ağrıların giderilmesinde bir tedavi yöntemi olarak kullanılıp kullanılamayacağına yönelik kanıtları değerlendirmek olarak bildirilmiştir. Bu amaçla 23 yüksek kaliteli yayın değerlendirilmiştir. Cummings ve arkadaşlarının derlemelerinde elde ettikleri sonuçlara göre enjeksiyon yöntemlerinin plaseboya göre üstün olduğu ve tedavi edici nitelik taşıdığı belirtilmiştir. Ancak, yapılan enjeksiyonlar esnasında kullanılan maddelerin fizyolojik sıvılar veya lokal anestezi maddeler olmasının tedavi etkinliğini değiştirmediği tespit edilmiştir. Bu derlemenin sonuçları ile bizim çalışmamızda elde ettiğimize, lokal anestezi madde enjeksiyonlarının tedavi edici etkilerinin belirgin olması yönündeki sonuçlar paralellik sergilemektedir.

Tetik noktalara enjeksiyon yöntemlerinin tedavi edici etkileri ile ilgili çalışmalar hala sürmektedir. Bu araştırmaların temelinde yatan sorular ise tetik nokta patofizyolojisinin ve bu noktalara uygulanan enjeksiyonun bu patofizyolojiyi hangi yönüyle tedavi ettiğinin henüz net bir yanıtının olmamasına bağlı olarak hala gündemdedir. Hong ve arkadaşları tarafından yapılan bir değerlendirmede fibromiyaljili hastalardaki tetik noktalarının ağrı eşiğindeki jeneralize azalmaya bağlı olarak aktif halde kalabilecekleri bildirilmiştir (227). Azalmış olan ağrı eşiğinin temelinde ise kronik nosiseptif uyarıların bulunabileceğı Arroyo ve arkadaşlarının çalışmalarında bildirilmektedir (228). Bu açıdan değerlendirildiğinde tetik nokta

enjeksiyonu ile sinir-kas kavşağındaki nosisepsiyonun inhibe edilerek ağrı eşiğinde yükselme sağlanmakta (223) ve böylelikle fibromiyaljili hastalarda hem ağrı hem semptomlarda iyileşme elde edilebilmektedir.

Çalışmamızda etkinliğini araştırdığımız bir diğer tedavi yöntemi ise düşük doz lazer tedavisi idi. Lazerli terapiler fizyoterapi pratiğinde ağrı giderilmesi ve doku tamirinin uyarılması için yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Biz de günlük pratiğimizde sıkça karşılaştığımız fibromiyalji sendromunun tedavisinde düşük doz lazer tedavisinin etkinliğini araştırdığımız çalışmamızda, hastalarımızın ağrı ve semptomlarının giderilmesinde lazer kullanımının etkin olduğu sonucuna vardık. Literatürde konuyla ilgili olarak yapılmış çalışmaları araştırdığımızda birçok çalışmada lazer tedavisinin farklı tedavi modaliteleri ile karşılaştırıldığını gördük.

Simunovic tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada 243 hastada hassas noktalara düşük doz lazer tedavisi uygulanmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir (229). Bu çalışmada düşük doz lazer tedavisinin ağrı giderilmesinde tek başına veya diğer terapödik seçeneklere ilave olarak kullanılabileceği bildirilmiştir. Düşük doz lazer kullanımı ile sağlanan ağrı giderici etkinin ise lokal mikrodolaşımın normalizasyonuna, hassas noktalarda bulunan hipoksik hücrelere oksijen desteği sağlanmasına ve aynı zamanda bu alanlardaki artık maddelerin uzaklaştırılmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (229). Bu çalışmada bildirilen diğer bir önemli sonuç ise yeterli seviyede uygulanacak lazer tedavisi sonucunda hastaların analjezik ihtiyaçlarının önemli ölçüde azaltılabileceği hatta ortadan kaldırılabilceğidir.

Düşük doz lazer tedavisinin etkinliğini göstermek üzere yapılan bir diğer çalışmada Hakgüder ve arkadaşları sırt ve boyun bölgelerinde aktif tetik noktaları bulunan miyofasial ağrı sendromu olan 62 hastayı iki gruba ayırmışlar, grupların birine düşük doz lazer tedavisi ile birlikte germe egzersizleri uygulamışlar, diğer gruba ise sadece germe egzersizi vermişlerdir (230). Bu çalışma sonucunda hastalardan düşük doz lazer tedavisi uygulanan grupta, lazer tedavisi uygulanmayan gruba nazaran belirgin ölçüde ağrı azalması elde edildiği bildirilmiştir. Hakgüder ve arkadaşları, elde ettikleri ağrı giderici etkinin, lazerin kas arteriollerindeki spazmı azaltıcı ve doku oksijenizasyonunu artırıcı etkisine bağlı olarak ATP üretimindeki artıştan ve bu

süreçlerin sonucunda dokulardaki metabolik normalizasyondan kaynaklanabileceği yorumunu yapmışlardır (230).

Düşük doz lazer tedavisinin hassas noktalarda kullanımının tedavi edici etkinliğini karşılaştırmak üzere düzenlenmiş prospektif, çift kör, randomize ve kontrollü bir çalışma Gür ve arkadaşları tarafından 60 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir (231). Bu çalışmada hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmışlar, birinci gruba 904 nm dalga boyunda Ga-As kızılötesi lazer tatbik edilmiş, ikinci gruba ise plasebo lazer uygulanmıştır. Çalışma sonuçları gerçek lazer tedavisi uygulanan gruptaki tedavi edici etkinliğin plasebo lazere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu yönünde olmuştur. Otörler, düşük doz lazer tedavisinin kısa süreli uygulanması ile ağrı giderilmesi sağlanabileceğini ve foksiyonel yeterlilik ile yaşam kalitesinin iyileştirilmesinin mümkün olacağını bildirmişlerdir (231).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre düşük doz lazer tedavisi fibromiyalji sendromundaki ağrının giderilmesinde ve hassas nokta sayılarının azaltılmasında etkin bir yöntem olarak kendini göstermektedir. Literatürdeki çalışmalarda da benzer sonuçların elde edilmiş olması bizim bulgularımızı desteklemektedir. Ancak, literatürde konu ile ilgili yapılmış değerlendirmelere daha derin bir perspektifle yaklaşıldığında bazı çelişkili sonuçlarla karşılaşmak da mümkündür.

Gam ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olan bir meta-analizin sonuçlarına göre düşük doz lazer tedavisinin olumlu etkilerinden bahseden çalışmalardan kontrolsüz olarak yapılan çalışmalarda bildirilen tedavi etkinliği çift kör çalışmalarda bildirilenlerden daha yüksek kalmaktadır (232). Metodolojik kalite itibarıyla çift kör çalışmaların daha üstün oldukları göz önüne alındığında, düşük doz lazer tedavisinin etkinliği de sorgulanır hale gelmektedir (232).

Beckerman ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen diğer bir meta-analiz sonuçlarına göre ise düşük doz lazer tedavisinin pozitif sonuçlarını bildiren çalışmaların metodolojik kaliteleri, aksini bildiren çalışmalara nazaran daha yüksektir (233). Eğer literatür verileri bu bakış açısıyla değerlendirilirse o zaman da

düşük doz lazer tedavisi kas-iskelet sistemi ağrılarının giderilmesinde aktif bir tedavi seçeneği olarak kendini göstermektedir.

Literatürdeki bu farklı görüşlerin ve çalışma sonuçlarının çok farklı nedenleri olabilir. Öncelikle, karşıt görüş bildiren meta-analizlerin her ikisi de düşük doz lazer tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinden ziyade, kapsadıkları farklı klinik çalışmaların metodolojik kalitelerinden bahsetmektedirler. Eğer kapsadıkları çalışmalar hakkındaki bilgilere dikkat edilecek olursa, bunların hâlihazırda düşük doz lazer tedavisinin etkin olduğunu gösteren çalışmalar oldukları ortaya çıkmaktadır. Ancak, farklı istatistiksel yaklaşımlar, farklı çalışmaların farklı hasta seçim kriterleri, uygulanan lazer dozlarının ve uygulanış şekillerinin standardize olmaması ve tedavi uygulanan hassas veya tetik noktaların belirlenmesindeki subjektif yaklaşımlar nedeniyle düşük doz lazer tedavisinin etkinliği hakkında çelişkili ifadeler ortaya çıkabilmektedir. Literatürde henüz düşük doz lazer tedavisinin uygulanması için fikir birliği sağlanmış bir doz şeması mevcut değildir (230).

Düşük doz lazer tedavisinin ağrı giderici rolü hakkında farklı mekanizmalar öne sürülmüşse de, henüz net olarak ortaya konulmuş bir yolak tarif edilmemiştir. Wesselmann ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir rat çalışmasında pulsed-Nd-Yag lazer uygulamasının A δ ve C fiber aktivitesinde selektif bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (234). Kesin mekanizması bilinmemekle birlikte lazer ışınının yavaş iletimli duyuşal sinir liflerinde retrograd transport mekanizmalarını selektif olarak etkilediği görülmüştür (234).

Literatürde düşük doz lazer tedavisinin etki mekanizmaları hakkında çeşitli kanıtlar sunan farklı çalışmalarda mevcuttur. Bu çalışmalarda değinilen konu başlıkları arasında kollajen proliferasyonu, anti-inflamatuar etkiler, dolaşımın iyileştirilmesi, periferik sinir stimölasyonu ve analjezik etkiler gibi birbirinden farklı mekanistik yollardan söz edilmektedir (231). Tüm bu farklı yaklaşımlar bir araya getirildiğinde ise varılacak nokta düşük doz lazer tedavisinin kas-iskelet sisteminden kaynaklanan ağrılarının tedavisinde etkin olduğudur. Nitekim, bizim çalışmamıza esas oluşturan sorulardan biri olan bu etkinliğin hem hasta grubumuzda klinik olarak elde

edilmiş olması, hem de verilerimizin istatistiksel değerlendirmelerinin bu klinik tabloyu doğrular nitelikte olması literatürde yer alan bilgilerle uyum sağlamıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ışığında, fibromiyalji sendromu olan hastaların tedavi seçenekleri arasında yer alan hassas noktalara lokal anestezi madde enjeksiyonu ve düşük doz lazer terapisinin her ikisinin de etkin tedavi yöntemleri olduğu görülmüştür. Günlük pratikte kliniğe başvuran bu hastaların yönetiminde her iki tedavi yönteminin birbirlerine üstün olmadıkları ve eşit derecede yarar sağladıkları tespit edilmiştir. Fibromiyalji tanısı konulan hastaların tedavisi için seçilecek yöntemi ise hasta karakteristikleri belirlemelidir. Bizim mevcut sonuçlarımıza göre, her ne kadar istatistiksel bir fark tespit edilmemiş olsa da, hassas nokta sayıları daha fazla, kas spazmı veya yetersizlik şikayetleri daha yoğun olan hastalarda lokal anestezi madde enjeksiyonu seçeneği; sabah tutukluğu, uyku kalitesinde bozukluk ve depresif semptomları daha yoğun olan hasta grubunda ise düşük doz lazer tedavisi seçeneğinin daha etkin olduğu göze çarpmaktadır.

Bu noktada bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıklarından bahsetmek yerinde olacaktır. Öncelikle, çalışmanın uygulandığı Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniği üçüncü basamak sağlık hizmetlerinin verildiği bir merkezdir. Bu yapısı itibarıyla nispeten birinci ve ikinci basamakta uygulanan tedavilerle fayda sağlanamayan hastaların başvurduğu, hasta profili olarak daha kronik şikayetlerle karşılaştığımız bir merkezdir. Başvuran hastaların profilindeki bu yanlılık, sonuçlarımızın tüm fibromiyalji sendromlu hastalara genellenmesini engellemektedir.

Diğer bir husus, çalışma grubumuzu oluşturan hastaların tümünün kadın olmasıydı. Literatürde fibromiyalji prevalansının kadınlarda %3.4, erkeklerde %0.5 olduğuna yönelik veriler mevcuttur. Erkek popülasyonunda kadınlara nazaran çok daha düşük oranlarda görülen bir sendrom olsa da, bizim çalışmamızda erkek hasta bulunmayışı sonuçlarımızın genellenebilirliği açısından diğer bir kısıtlılık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda uyguladığımız lazer dozu 3000 Hz ve uygulama süresi de hassas nokta başına 180 sn olarak belirlenmiştir. Literatürde uygulama dozu ve süresi ile ilgili

olarak herhangi bir teknik şablon bulunmayışı nedeni ile de sonuçlarımızın tüm düşük doz lazer tedavisi uygulamalarına genellenmesi mümkün olmamaktadır. Aynı şekilde, lokal anestezi madde enjeksiyonları için seçtiğimiz solüsyonun sonuçlarımız üzerine olan etkisini tüm lokal anestezi madde enjeksiyonu tedavisi seçeneklerine de genelleylebilmemiz mümkün değildir.

Çalışma sürecimizle ilgili tüm bu kısıtlılıkların ötesinde üzerinde önemle durmak istediğimiz nokta, bu çalışmanın kendi alanında literatürde rastladığımız ikinci çalışma olduğudur. Daha önce Tuncay ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışma (222) dışında, ulaşabildiğimiz literatür kaynakları içinde fibromiyalji sendromlu hastalarda lokal anestezi madde enjeksiyonu ile düşük doz lazer tedavisi seçeneklerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlayamadık. Günümüzde fizik tedavi ve rehabilitasyon pratiğinde yaygın olarak kullanılmakta olan bu tedavi seçeneklerinin etkinlikleri ile ilgili genellenebilir sonuçlar verebilmek üzere daha geniş hasta grupları ile gerçekleştirilecek, randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Fibromiyalji sendromu toplumda yaygın olarak görülen ve özellikle genç-orta yaş grubu kadınlarda yaşam kalitesinde ve genel sağlık durumunda olumsuzluklara neden olan bir ağrı bozukluğudur. Bu sendromun tedavisinde hassas noktalara lokal anestezi madde enjeksiyonu ve düşük doz lazer terapisi seçeneklerinin her ikisi de etkin yöntemler olup, mevcut bilgiler ışığında etkinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede fark bulunmamaktadır. Tedavide uygulanacak yöntemin daha ziyade hastaların klinik özelliklerine göre seçilmesi en uygun yaklaşım olacaktır.

6. KAYNAKLAR

- 1.Abeles, A.M., Pillinger, M.H., Solitar, B.M.,Abeles, M. (2007) Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med*, 146 (10), 726-734.
- 2.Yunus, M.B. (2007) Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*, 36 (6), 339-356.
- 3.Goldenberg, D.L. (1993) Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum*, 36 (11), 1489-1492.
- 4.Goldenberg, D.L. (1987) Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA*, 257 (20), 2782-2787.
- 5.Goldenberg, D.L. (1999) Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned? *Arch Intern Med*, 159 (8), 777-785.
- 6.Williamson, M.E. (1996). Fibromyalgia: A comprehensive approach.: Walker and Company, NY.
- 7.Weir, P.T., Harlan, G.A., Nkoy, F.L., Jones, S.S., Hegmann, K.T., Gren, L.H. ve diğ erleri. (2006) The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol*, 12 (3), 124-128.
- 8.Bannwarth, B., Blotman, F., Roue-Le Lay, K., Caubere, J.P., Andre, E.,Taieb, C. (2009) Fibromyalgia syndrome in the general population of France: a prevalence study. *Joint Bone Spine*, 76 (2), 184-187.
- 9.Bennett, R.M. (2009) Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, 35 (2), 215-232.
- 10.Spaeth, M. (2009) Epidemiology, costs, and the economic burden of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*, 11 (3), 117.
- 11.Lawrence, R.C., Felson, D.T., Helmick, C.G., Arnold, L.M., Choi, H., Deyo, R.A. ve diğ erleri. (2008) Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*, 58 (1), 26-35.
- 12.Branco, J.C., Bannwarth, B., Failde, I., Abello Carbonell, J., Blotman, F., Spaeth, M. ve diğ erleri. (2010) Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*, 39 (6), 448-453.
- 13.Goldenberg, D.L. (2009) Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *Am J Med*, 122 (12 Suppl), S14-21.
- 14.Bjorkegren, K., Wallander, M.A., Johansson, S.,Svardsudd, K. (2009) General symptom reporting in female fibromyalgia patients and referents: a population-based case-referent study. *BMC Public Health*, 9, 402.
- 15.Glass, J.M. (2006) Cognitive dysfunction in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new trends and future directions. *Curr Rheumatol Rep*, 8 (6), 425-429.
- 16.Marcus, D.A., Bernstein, C.,Rudy, T.E. (2005) Fibromyalgia and headache: an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*, 24 (6), 595-601.
- 17.Aydin, G., Basar, M.M., Keles, I., Ergun, G., Orkun, S.,Batislam, E. (2006) Relationship between sexual dysfunction and psychiatric status in premenopausal women with fibromyalgia. *Urology*, 67 (1), 156-161.

- 18.Rodriguez, M.A., Afari, N.,Buchwald, D.S. (2009) Evidence for overlap between urological and nonurological unexplained clinical conditions. *J Urol*, 182 (5), 2123-2131.
- 19.Sperber, A.D.,Dekel, R. (2010) Irritable Bowel Syndrome and Co-morbid Gastrointestinal and Extra-gastrointestinal Functional Syndromes. *J Neurogastroenterol Motil*, 16 (2), 113-119.
- 20.Rhodus, N.L., Friction, J., Carlson, P.,Messner, R. (2003) Oral symptoms associated with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 30 (8), 1841-1845.
- 21.Watson, N.F., Buchwald, D., Goldberg, J., Noonan, C.,Ellenbogen, R.G. (2009) Neurologic signs and symptoms in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 60 (9), 2839-2844.
- 22.Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L. ve diğeri. (1990) The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, 33 (2), 160-172.
- 23.Goldenberg, D.L., Burckhardt, C.,Crofford, L. (2004) Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*, 292 (19), 2388-2395.
- 24.Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.A., Goldenberg, D.L., Katz, R.S., Mease, P. ve diğeri. (2010) The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 62 (5), 600-610.
- 25.Katz, R.S., Wolfe, F.,Michaud, K. (2006) Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum*, 54 (1), 169-176.
- 26.Shleyfer, E., Jotkowitz, A., Karmon, A., Nevzorov, R., Cohen, H.,Buskila, D. (2009) Accuracy of the diagnosis of fibromyalgia by family physicians: is the pendulum shifting? *J Rheumatol*, 36 (1), 170-173.
- 27.Hughes, G., Martinez, C., Myon, E., Taieb, C.,Wessely, S. (2006) The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum*, 54 (1), 177-183.
- 28.Viola-Saltzman, M., Watson, N.F., Bogart, A., Goldberg, J.,Buchwald, D. (2010) High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: a controlled cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*, 6 (5), 423-427.
- 29.Martinez-Lavin, M.,Hermosillo, A.G. (2000) Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*, 29 (4), 197-199.
- 30.Mease, P., Arnold, L.M., Bennett, R., Boonen, A., Buskila, D., Carville, S. ve diğeri. (2007) Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 34 (6), 1415-1425.
- 31.Hwang, E.,Barkhuizen, A. (2006) Update on rheumatologic mimics of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*, 10 (5), 327-332.
- 32.Aaron, L.A.,Buchwald, D. (2003) Chronic diffuse musculoskeletal pain, fibromyalgia and co-morbid unexplained clinical conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17 (4), 563-574.
- 33.Dinerman, H., Goldenberg, D.L.,Felson, D.T. (1986) A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol*, 13 (2), 368-373.

34. Akkasilpa, S., Goldman, D., Magder, L.S., Petri, M. (2005) Number of fibromyalgia tender points is associated with health status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*, 32 (1), 48-50.
35. Wolfe, F., Petri, M., Alarcon, G.S., Goldman, J., Chakravarty, E.F., Katz, R.S. ve diğerleri. (2009) Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE), and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol*, 36 (1), 82-88.
36. Coury, F., Rossat, A., Tebib, A., Letroublon, M.C., Gagnard, A., Fantino, B. ve diğerleri. (2009) Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a frequent unrelated association complicating disease management. *J Rheumatol*, 36 (1), 58-62.
37. Fitzcharles, M.A., Boulos, P. (2003) Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology (Oxford)*, 42 (2), 263-267.
38. Clark, S., Tindall, E., Bennett, R.M. (1985) A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol*, 12 (5), 980-983.
39. Steere, A.C., Taylor, E., McHugh, G.L., Logigian, E.L. (1993) The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA*, 269 (14), 1812-1816.
40. Cruz, B.A., Catalan-Soares, B., Proietti, F. (2006) Higher prevalence of fibromyalgia in patients infected with human T cell lymphotropic virus type I. *J Rheumatol*, 33 (11), 2300-2303.
41. Feder, H.M., Jr., Johnson, B.J., O'Connell, S., Shapiro, E.D., Steere, A.C., Wormser, G.P. ve diğerleri. (2007) A critical appraisal of "chronic Lyme disease". *N Engl J Med*, 357 (14), 1422-1430.
42. Ribeiro, L.S., Proietti, F.A. (2004) Interrelations between fibromyalgia, thyroid autoantibodies, and depression. *J Rheumatol*, 31 (10), 2036-2040.
43. Simms, R.W., Goldenberg, D.L. (1988) Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 15 (8), 1271-1273.
44. Aaron, L.A., Burke, M.M., Buchwald, D. (2000) Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med*, 160 (2), 221-227.
45. Hong, C.Z. (2006) Treatment of myofascial pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep*, 10 (5), 345-349.
46. Borg-Stein, J. (2006) Treatment of fibromyalgia, myofascial pain, and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 17 (2), 491-510, viii.
47. Tunks, E., McCain, G.A., Hart, L.E., Teasell, R.W., Goldsmith, C.H., Rollman, G.B. ve diğerleri. (1995) The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls. *J Rheumatol*, 22 (5), 944-952.
48. Wigley, R. (1999) Can fibromyalgia be separated from regional pain syndrome affecting the arm? *J Rheumatol*, 26 (3), 515-516.
49. Fernandez-de-Las-Penas, C., Alonso-Blanco, C., Cuadrado, M.L., Gerwin, R.D., Pareja, J.A. (2006) Myofascial trigger points and their relationship to headache clinical parameters in chronic tension-type headache. *Headache*, 46 (8), 1264-1272.
50. Fukuda, K., Straus, S.E., Hickie, I., Sharpe, M.C., Dobbins, J.G., Komaroff, A. (1994) The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*, 121 (12), 953-959.

51. Goldenberg, D.L., Simms, R.W., Geiger, A., Komaroff, A.L. (1990) High frequency of fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice. *Arthritis Rheum*, 33 (3), 381-387.
52. Cole, J.A., Rothman, K.J., Cabral, H.J., Zhang, Y., Farraye, F.A. (2006) Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol*, 6, 26.
53. Caldarella, M.P., Giamberardino, M.A., Sacco, F., Affaitati, G., Milano, A., Lerza, R. ve diğeri. (2006) Sensitivity disturbances in patients with irritable bowel syndrome and fibromyalgia. *Am J Gastroenterol*, 101 (12), 2782-2789.
54. Kurland, J.E., Coyle, W.J., Winkler, A., Zable, E. (2006) Prevalence of irritable bowel syndrome and depression in fibromyalgia. *Dig Dis Sci*, 51 (3), 454-460.
55. Amital, D., Fostick, L., Polliack, M.L., Segev, S., Zohar, J., Rubinow, A. ve diğeri. (2006) Posttraumatic stress disorder, tenderness, and fibromyalgia syndrome: are they different entities? *J Psychosom Res*, 61 (5), 663-669.
56. Wolfe, F., Simons, D.G., Friction, J., Bennett, R.M., Goldenberg, D.L., Gerwin, R. ve diğeri. (1992) The fibromyalgia and myofascial pain syndromes: a preliminary study of tender points and trigger points in persons with fibromyalgia, myofascial pain syndrome and no disease. *J Rheumatol*, 19 (6), 944-951.
57. Basford, J.R., An, K.N. (2009) New techniques for the quantification of fibromyalgia and myofascial pain. *Curr Pain Headache Rep*, 13 (5), 376-378.
58. Lucas, N., Macaskill, P., Irwig, L., Moran, R., Bogduk, N. (2009) Reliability of physical examination for diagnosis of myofascial trigger points: a systematic review of the literature. *Clin J Pain*, 25 (1), 80-89.
59. Aaron, L.A., Buchwald, D. (2001) A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med*, 134 (9 Pt 2), 868-881.
60. Almansa, C., Rey, E., Sanchez, R.G., Sanchez, A.A., Diaz-Rubio, M. (2009) Prevalence of functional gastrointestinal disorders in patients with fibromyalgia and the role of psychologic distress. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 7 (4), 438-445.
61. Tietjen, G.E., Brandes, J.L., Peterlin, B.L., Eloff, A., Dafer, R.M., Stein, M.R. ve diğeri. (2009) Allodynia in migraine: association with comorbid pain conditions. *Headache*, 49 (9), 1333-1344.
62. Giesecke, T., Gracely, R.H., Williams, D.A., Geisser, M.E., Petzke, F.W., Clauw, D.J. (2005) The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum*, 52 (5), 1577-1584.
63. Aaron, L.A., Bradley, L.A., Alarcon, G.S., Alexander, R.W., Triana-Alexander, M., Martin, M.Y. ve diğeri. (1996) Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health care-seeking behavior rather than to illness. *Arthritis Rheum*, 39 (3), 436-445.
64. Arnold, L.M., Lu, Y., Crofford, L.J., Wohlreich, M., Detke, M.J., Iyengar, S. ve diğeri. (2004) A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum*, 50 (9), 2974-2984.

65. Moldofsky, H. (2009) The significance of dysfunctions of the sleeping/waking brain to the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*, 35 (2), 275-283.
66. Chervin, R.D., Teodorescu, M., Kushwaha, R., Deline, A.M., Brucksch, C.B., Ribbens-Grimm, C. ve diğ erleri. (2009) Objective measures of disordered sleep in fibromyalgia. *J Rheumatol*, 36 (9), 2009-2016.
67. Wolfe, F., Hauser, W., Hassett, A.L., Katz, R.S., Walitt, B.T. (2011) The development of fibromyalgia--I: examination of rates and predictors in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Pain*, 152 (2), 291-299.
68. Azevedo, V.F., Paiva Edos, S., Felipe, L.R., Moreira, R.A. (2010) Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. *Rev Bras Reumatol*, 50 (6), 646-650.
69. Kato, K., Sullivan, P.F., Evengard, B., Pedersen, N.L. (2006) Chronic widespread pain and its comorbidities: a population-based study. *Arch Intern Med*, 166 (15), 1649-1654.
70. Tunks, E., Crook, J. (1999) Regional soft tissue pains: alias myofascial pain? *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*, 13 (2), 345-369.
71. Staud, R. (2009) Abnormal pain modulation in patients with spatially distributed chronic pain: fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*, 35 (2), 263-274.
72. Meeus, M., Nijs, J. (2007) Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*, 26 (4), 465-473.
73. Simms, R.W., Roy, S.H., Hrovat, M., Anderson, J.J., Skrinar, G., LePoole, S.R. ve diğ erleri. (1994) Lack of association between fibromyalgia syndrome and abnormalities in muscle energy metabolism. *Arthritis Rheum*, 37 (6), 794-800.
74. Hakkinen, A., Hakkinen, K., Hannonen, P., Alen, M. (2000) Force production capacity and acute neuromuscular responses to fatiguing loading in women with fibromyalgia are not different from those of healthy women. *J Rheumatol*, 27 (5), 1277-1282.
75. Lund, E., Kendall, S.A., Janerot-Sjoberg, B., Bengtsson, A. (2003) Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise. *Scand J Rheumatol*, 32 (3), 138-145.
76. Cordero, M.D., de Miguel, M., Carmona-Lopez, I., Bonal, P., Campa, F., Moreno-Fernandez, A.M. (2010) Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuro Endocrinol Lett*, 31 (2), 169-173.
77. Buskila, D., Sarzi-Puttini, P. (2006) Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*, 8 (5), 218.
78. Arnold, L.M., Hudson, J.I., Hess, E.V., Ware, A.E., Fritz, D.A., Auchenbach, M.B. ve diğ erleri. (2004) Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 50 (3), 944-952.
79. Limer, K.L., Nicholl, B.I., Thomson, W., McBeth, J. (2008) Exploring the genetic susceptibility of chronic widespread pain: the tender points in genetic association studies. *Rheumatology (Oxford)*, 47 (5), 572-577.
80. Ablin, J.N., Bar-Shira, A., Yaron, M., Orr-Urtreger, A. (2009) Candidate-gene approach in fibromyalgia syndrome: association analysis of the genes

- encoding substance P receptor, dopamine transporter and alpha1-antitrypsin. *Clin Exp Rheumatol*, 27 (5 Suppl 56), S33-38.
81. Offenbaecher, M., Bondy, B., de Jonge, S., Glatzeder, K., Kruger, M., Schoeps, P. ve diğeri. (1999) Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*, 42 (11), 2482-2488.
 82. Cohen, H., Buskila, D., Neumann, L., Ebstein, R.P. (2002) Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety-related personality traits. *Arthritis Rheum*, 46 (3), 845-847.
 83. Gursoy, S. (2002) Absence of association of the serotonin transporter gene polymorphism with the mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol*, 21 (3), 194-197.
 84. Potvin, S., Larouche, A., Normand, E., de Souza, J.B., Gaumond, I., Marchand, S. ve diğeri. (2010) No relationship between the ins del polymorphism of the serotonin transporter promoter and pain perception in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain*, 14 (7), 742-746.
 85. Gursoy, S., Erdal, E., Herken, H., Madenci, E., Alasehirli, B., Erdal, N. (2003) Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*, 23 (3), 104-107.
 86. Cohen, H., Neumann, L., Glazer, Y., Ebstein, R.P., Buskila, D. (2009) The relationship between a common catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism val(158) met and fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 27 (5 Suppl 56), S51-56.
 87. Finan, P.H., Zautra, A.J., Davis, M.C., Lemery-Chalfant, K., Covault, J., Tennen, H. (2010) Genetic influences on the dynamics of pain and affect in fibromyalgia. *Health Psychol*, 29 (2), 134-142.
 88. Potvin, S., Larouche, A., Normand, E., de Souza, J.B., Gaumond, I., Grignon, S. ve diğeri. (2009) DRD3 Ser9Gly polymorphism is related to thermal pain perception and modulation in chronic widespread pain patients and healthy controls. *J Pain*, 10 (9), 969-975.
 89. Vargas-Alarcon, G., Fragoso, J.M., Cruz-Robles, D., Vargas, A., Martinez, A., Lao-Villadoniga, J.I. ve diğeri. (2009) Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis Rheum*, 60 (7), 2169-2173.
 90. Dadabhoy, D., Crofford, L.J., Spaeth, M., Russell, I.J., Clauw, D.J. (2008) Biology and therapy of fibromyalgia. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*, 10 (4), 211.
 91. Desmeules, J.A., Cedraschi, C., Rapiti, E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P. ve diğeri. (2003) Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 48 (5), 1420-1429.
 92. Staud, R., Koo, E., Robinson, M.E., Price, D.D. (2007) Spatial summation of mechanically evoked muscle pain and painful aftersensations in normal subjects and fibromyalgia patients. *Pain*, 130 (1-2), 177-187.
 93. Julien, N., Goffaux, P., Arsenault, P., Marchand, S. (2005) Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*, 114 (1-2), 295-302.

- 94.Jensen, K.B., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H. ve diğeri. (2009) Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain*, 144 (1-2), 95-100.
- 95.Montoya, P., Sitges, C., Garcia-Herrera, M., Rodriguez-Cotes, A., Izquierdo, R., Truyols, M. ve diğeri. (2006) Reduced brain habituation to somatosensory stimulation in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 54 (6), 1995-2003.
- 96.Salemi, S., Aeschlimann, A., Wollina, U., Gay, R.E., Michel, B.A., Gay, S. ve diğeri. (2007) Up-regulation of delta-opioid receptors and kappa-opioid receptors in the skin of fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum*, 56 (7), 2464-2466.
- 97.Harris, R.E., Clauw, D.J., Scott, D.J., McLean, S.A., Gracely, R.H.,Zubieta, J.K. (2007) Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*, 27 (37), 10000-10006.
- 98.Russell, I.J., Orr, M.D., Littman, B., Vipraio, G.A., Alboukrek, D., Michalek, J.E. ve diğeri. (1994) Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 37 (11), 1593-1601.
- 99.Haas, L., Portela, L.V., Bohmer, A.E., Oses, J.P.,Lara, D.R. (2010) Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. *Neurochem Res*, 35 (5), 830-834.
- 100.Kwiatek, R., Barnden, L., Tedman, R., Jarrett, R., Chew, J., Rowe, C. ve diğeri. (2000) Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum*, 43 (12), 2823-2833.
- 101.Emad, Y., Ragab, Y., Zeinhom, F., El-Khouly, G., Abou-Zeid, A.,Rasker, J.J. (2008) Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol*, 35 (7), 1371-1377.
- 102.Lutz, J., Jager, L., de Quervain, D., Krauseneck, T., Padberg, F., Wichnalek, M. ve diğeri. (2008) White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum*, 58 (12), 3960-3969.
- 103.Wood, P.B., Patterson, J.C., 2nd, Sunderland, J.J., Tainter, K.H., Glabus, M.F.,Lilien, D.L. (2007) Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain*, 8 (1), 51-58.
- 104.Wood, P.B., Schweinhardt, P., Jaeger, E., Dagher, A., Hakyemez, H., Rabiner, E.A. ve diğeri. (2007) Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*, 25 (12), 3576-3582.
- 105.Burgmer, M., Pogatzki-Zahn, E., Gaubitz, M., Stuber, C., Wessoleck, E., Heuft, G. ve diğeri. (2010) Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain: a controlled fMRI Study. *J Neural Transm*, 117 (1), 123-131.
- 106.Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D.A., Wood, P.B., Chizh, B.A.,Bushnell, M.C. (2007) Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci*, 27 (15), 4004-4007.

- 107.Burgmer, M., Gaubitz, M., Konrad, C., Wrenger, M., Hilgart, S., Heuft, G. ve diğeri. (2009) Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med*, 71 (5), 566-573.
- 108.Hsu, M.C., Harris, R.E., Sundgren, P.C., Welsh, R.C., Fernandes, C.R., Clauw, D.J. ve diğeri. (2009) No consistent difference in gray matter volume between individuals with fibromyalgia and age-matched healthy subjects when controlling for affective disorder. *Pain*, 143 (3), 262-267.
- 109.Harris, R.E., Sundgren, P.C., Craig, A.D., Kirshenbaum, E., Sen, A., Napadow, V. ve diğeri. (2009) Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum*, 60 (10), 3146-3152.
- 110.Mhalla, A., de Andrade, D.C., Baudic, S., Perrot, S.,Bouhassira, D. (2010) Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*, 149 (3), 495-500.
- 111.Valdes, M., Collado, A., Bargallo, N., Vazquez, M., Rami, L., Gomez, E. ve diğeri. (2010) Increased glutamate/glutamine compounds in the brains of patients with fibromyalgia: a magnetic resonance spectroscopy study. *Arthritis Rheum*, 62 (6), 1829-1836.
- 112.Roizenblatt, S., Moldofsky, H., Benedito-Silva, A.A.,Tufik, S. (2001) Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 44 (1), 222-230.
- 113.Rizzi, M., Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Capsoni, F., Andreoli, A., Pecis, M. ve diğeri. (2004) Cyclic alternating pattern: a new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol*, 31 (6), 1193-1199.
- 114.Adler, G.K., Kinsley, B.T., Hurwitz, S., Mossey, C.J.,Goldenberg, D.L. (1999) Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med*, 106 (5), 534-543.
- 115.Torpy, D.J., Papanicolaou, D.A., Lotsikas, A.J., Wilder, R.L., Chrousos, G.P.,Pillemer, S.R. (2000) Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 43 (4), 872-880.
- 116.McLean, S.A., Williams, D.A., Stein, P.K., Harris, R.E., Lyden, A.K., Whalen, G. ve diğeri. (2006) Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia. *Neuropsychopharmacology*, 31 (12), 2776-2782.
- 117.Weissbecker, I., Floyd, A., Dedert, E., Salmon, P.,Sephton, S. (2006) Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 31 (3), 312-324.
- 118.McLean, S.A., Williams, D.A., Harris, R.E., Kop, W.J., Groner, K.H., Ambrose, K. ve diğeri. (2005) Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 52 (11), 3660-3669.
- 119.Geenen, R.,Bijlsma, J.W. (2010) Deviations in the endocrine system and brain of patients with fibromyalgia: cause or consequence of pain and associated features? *Ann N Y Acad Sci*, 1193, 98-110.
- 120.Wingenfeld, K., Heim, C., Schmidt, I., Wagner, D., Meinlschmidt, G.,Hellhammer, D.H. (2008) HPA axis reactivity and lymphocyte

- glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia syndrome and chronic pelvic pain. *Psychosom Med*, 70 (1), 65-72.
121. Jones, K.D., Deodhar, P., Lorentzen, A., Bennett, R.M., Deodhar, A.A. (2007) Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. *Semin Arthritis Rheum*, 36 (6), 357-379.
 122. El Maghraoui, A., Tellal, S., Achemlal, L., Nouijai, A., Ghazi, M., Mounach, A. ve diğeri. (2006) Bone turnover and hormonal perturbations in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 24 (4), 428-431.
 123. Maekawa, K., Twe, C., Lotaif, A., Chiappelli, F., Clark, G.T. (2003) Function of beta-adrenergic receptors on mononuclear cells in female patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 30 (2), 364-368.
 124. Kadetoff, D., Kosek, E. (2007) The effects of static muscular contraction on blood pressure, heart rate, pain ratings and pressure pain thresholds in healthy individuals and patients with fibromyalgia. *Eur J Pain*, 11 (1), 39-47.
 125. Nishikai, M., Tomomatsu, S., Hankins, R.W., Takagi, S., Miyachi, K., Kosaka, S. ve diğeri. (2001) Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia: a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. *Rheumatology (Oxford)*, 40 (7), 806-810.
 126. Bazzichi, L., Rossi, A., Massimetti, G., Giannaccini, G., Giuliano, T., De Feo, F. ve diğeri. (2007) Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin Exp Rheumatol*, 25 (2), 225-230.
 127. Hassett, A.L., Gevirtz, R.N. (2009) Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am*, 35 (2), 393-407.
 128. Burckhardt, C.S., Bjelle, A. (1994) Education programmes for fibromyalgia patients: description and evaluation. *Baillieres Clin Rheumatol*, 8 (4), 935-955.
 129. Pfeiffer, A., Thompson, J.M., Nelson, A., Tucker, S., Luedtke, C., Finnie, S. ve diğeri. (2003) Effects of a 1.5-day multidisciplinary outpatient treatment program for fibromyalgia: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*, 82 (3), 186-191.
 130. Hauser, W., Petzke, F., Sommer, C. (2010) Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain*, 11 (6), 505-521.
 131. Hauser, W., Petzke, F., Uceyler, N., Sommer, C. (2011) Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 50 (3), 532-543.
 132. Hauser, W., Bernardy, K., Uceyler, N., Sommer, C. (2009) Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA*, 301 (2), 198-209.
 133. Goldenberg, D.L., Felson, D.T., Dinerman, H. (1986) A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 29 (11), 1371-1377.

- 134.Carette, S., McCain, G.A., Bell, D.A.,Fam, A.G. (1986) Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, 29 (5), 655-659.
- 135.Bennett, R.M., Gatter, R.A., Campbell, S.M., Andrews, R.P., Clark, S.R.,Scarola, J.A. (1988) A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum*, 31 (12), 1535-1542.
- 136.Carette, S., Bell, M.J., Reynolds, W.J., Haraoui, B., McCain, G.A., Bykerk, V.P. ve diğerleri. (1994) Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum*, 37 (1), 32-40.
- 137.Tofferi, J.K., Jackson, J.L.,O'Malley, P.G. (2004) Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 51 (1), 9-13.
- 138.Arnold, L.M., Keck, P.E., Jr.,Welge, J.A. (2000) Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*, 41 (2), 104-113.
- 139.O'Malley, P.G., Balden, E., Tomkins, G., Santoro, J., Kroenke, K.,Jackson, J.L. (2000) Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 15 (9), 659-666.
- 140.Uceyler, N., Hauser, W.,Sommer, C. (2008) A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*, 59 (9), 1279-1298.
- 141.Reynolds, W.J., Moldofsky, H., Saskin, P.,Lue, F.A. (1991) The effects of cyclobenzaprine on sleep physiology and symptoms in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 18 (3), 452-454.
- 142.Quimby, L.G., Gratwick, G.M., Whitney, C.D.,Block, S.R. (1989) A randomized trial of cyclobenzaprine for the treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol Suppl*, 19, 140-143.
- 143.Arnold, L.M., Rosen, A., Pritchett, Y.L., D'Souza, D.N., Goldstein, D.J., Iyengar, S. ve diğerleri. (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain*, 119 (1-3), 5-15.
- 144.Russell, I.J., Mease, P.J., Smith, T.R., Kajdasz, D.K., Wohlreich, M.M., Detke, M.J. ve diğerleri. (2008) Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*, 136 (3), 432-444.
- 145.Vitton, O., Gendreau, M., Gendreau, J., Kranzler, J.,Rao, S.G. (2004) A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol*, 19 Suppl 1, S27-35.
- 146.Gendreau, R.M., Thorn, M.D., Gendreau, J.F., Kranzler, J.D., Ribeiro, S., Gracely, R.H. ve diğerleri. (2005) Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 32 (10), 1975-1985.
- 147.Clauw, D.J., Mease, P., Palmer, R.H., Gendreau, R.M.,Wang, Y. (2008) Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther*, 30 (11), 1988-2004.
- 148.Mease, P.J., Clauw, D.J., Gendreau, R.M., Rao, S.G., Kranzler, J., Chen, W. ve diğerleri. (2009) The efficacy and safety of milnacipran for treatment of

- fibromyalgia. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*, 36 (2), 398-409.
- 149.Branco, J.C., Zachrisson, O., Perrot, S.,Mainguy, Y. (2010) A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol*, 37 (4), 851-859.
 - 150.Arnold, L.M., Gendreau, R.M., Palmer, R.H., Gendreau, J.F.,Wang, Y. (2010) Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 62 (9), 2745-2756.
 - 151.Sayar, K., Aksu, G., Ak, I.,Tosun, M. (2003) Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother*, 37 (11), 1561-1565.
 - 152.Goldenberg, D., Mayskiy, M., Mossey, C., Ruthazer, R.,Schmid, C. (1996) A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 39 (11), 1852-1859.
 - 153.Arnold, L.M., Hess, E.V., Hudson, J.I., Welge, J.A., Berno, S.E.,Keck, P.E., Jr. (2002) A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*, 112 (3), 191-197.
 - 154.Wolfe, F., Cathey, M.A.,Hawley, D.J. (1994) A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*, 23 (5), 255-259.
 - 155.Patkar, A.A., Masand, P.S., Krulewicz, S., Mannelli, P., Peindl, K., Beebe, K.L. ve diğ erleri. (2007) A randomized, controlled, trial of controlled release paroxetine in fibromyalgia. *Am J Med*, 120 (5), 448-454.
 - 156.Nishikai, M.,Akiya, K. (2003) Fluvoxamine therapy for fibromyalgia. *J Rheumatol*, 30 (5), 1124.
 - 157.Anderberg, U.M., Marteinsdottir, I.,von Knorring, L. (2000) Citalopram in patients with fibromyalgia--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain*, 4 (1), 27-35.
 - 158.Norregaard, J., Volkmann, H.,Danneskiold-Samsoe, B. (1995) A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain*, 61 (3), 445-449.
 - 159.Biasi, G., Manca, S., Manganelli, S.,Marcolongo, R. (1998) Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res*, 18 (1), 13-19.
 - 160.Bennett, R.M., Kamin, M., Karim, R.,Rosenthal, N. (2003) Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*, 114 (7), 537-545.
 - 161.Holman, A.J.,Myers, R.R. (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*, 52 (8), 2495-2505.
 - 162.Scharf, M.B., Baumann, M.,Berkowitz, D.V. (2003) The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 30 (5), 1070-1074.
 - 163.Russell, I.J., Perkins, A.T.,Michalek, J.E. (2009) Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-

- blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum*, 60 (1), 299-309.
- 164.Skrabek, R.Q., Galimova, L., Ethans, K.,Perry, D. (2008) Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain*, 9 (2), 164-173.
 - 165.Ware, M.A., Fitzcharles, M.A., Joseph, L.,Shir, Y. (2010) The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg*, 110 (2), 604-610.
 - 166.Vaeroy, H., Abrahamsen, A., Forre, O.,Kass, E. (1989) Treatment of fibromyalgia (fibrositis syndrome): a parallel double blind trial with carisoprodol, paracetamol and caffeine (Somadril comp) versus placebo. *Clin Rheumatol*, 8 (2), 245-250.
 - 167.Bennett, R.M., Clark, S.C.,Walczyk, J. (1998) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med*, 104 (3), 227-231.
 - 168.Finckh, A., Berner, I.C., Aubry-Rozier, B.,So, A.K. (2005) A randomized controlled trial of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 32 (7), 1336-1340.
 - 169.Caruso, I., Sarzi Puttini, P., Cazzola, M.,Azzolini, V. (1990) Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res*, 18 (3), 201-209.
 - 170.Muller, W.,Stratz, T. (2000) Results of the intravenous administration of tropisetron in fibromyalgia patients. *Scand J Rheumatol Suppl*, 113, 59-62.
 - 171.Spath, M., Stratz, T., Neeck, G., Kotter, I., Hammel, B., Amberger, C.C. ve diğ erleri. (2004) Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*, 33 (4), 267-270.
 - 172.Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A.C., Ferreira, M.J., Rocha, R.R., Natalle, L. ve diğ erleri. (2006) A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 54 (12), 3988-3998.
 - 173.Distler, O., Eich, W., Dokoupilova, E., Dvorak, Z., Fleck, M., Gaubitz, M. ve diğ erleri. (2010) Evaluation of the efficacy and safety of tergruride in patients with fibromyalgia syndrome: results of a twelve-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*, 62 (1), 291-300.
 - 174.Short, E.B., Borckardt, J.J., Anderson, B.S., Frohman, H., Beam, W., Reeves, S.T. ve diğ erleri. (2011) Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain*, 152 (11), 2477-2484.
 - 175.Staud, R. (2011) Sodium oxybate for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother*, 12 (11), 1789-1798.
 - 176.Busch, A.J., Schachter, C.L., Overend, T.J., Peloso, P.M.,Barber, K.A. (2008) Exercise for fibromyalgia: a systematic review. *J Rheumatol*, 35 (6), 1130-1144.
 - 177.Carville, S.F., Arendt-Nielsen, S., Bliddal, H., Blotman, F., Branco, J.C., Buskila, D. ve diğ erleri. (2008) EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*, 67 (4), 536-541.

178. Hauser, W., Bernardy, K., Arnold, B., Offenbacher, M., Schiltenswolf, M. (2009) Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum*, 61 (2), 216-224.
179. Glombiewski, J.A., Sawyer, A.T., Gutermann, J., Koenig, K., Rief, W., Hofmann, S.G. (2010) Psychological treatments for fibromyalgia: a meta-analysis. *Pain*, 151 (2), 280-295.
180. Bircan, C., Karasel, S.A., Akgun, B., El, O., Alper, S. (2008) Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in fibromyalgia. *Rheumatol Int*, 28 (6), 527-532.
181. Brosseau, L., Wells, G.A., Tugwell, P., Egan, M., Wilson, K.G., Dubouloz, C.J. ve diğ erleri. (2008) Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for strengthening exercises in the management of fibromyalgia: part 2. *Phys Ther*, 88 (7), 873-886.
182. Gusi, N., Tomas-Carus, P. (2008) Cost-utility of an 8-month aquatic training for women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*, 10 (1), R24.
183. Tomas-Carus, P., Gusi, N., Hakkinen, A., Hakkinen, K., Leal, A., Ortega-Alonso, A. (2008) Eight months of physical training in warm water improves physical and mental health in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*, 40 (4), 248-252.
184. White, K.P., Nielson, W.R. (1995) Cognitive behavioral treatment of fibromyalgia syndrome: a followup assessment. *J Rheumatol*, 22 (4), 717-721.
185. Hadhazy, V.A., Ezzo, J., Creamer, P., Berman, B.M. (2000) Mind-body therapies for the treatment of fibromyalgia. A systematic review. *J Rheumatol*, 27 (12), 2911-2918.
186. Williams, D.A. (2003) Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17 (4), 649-665.
187. Sephton, S.E., Salmon, P., Weissbecker, I., Ulmer, C., Floyd, A., Hoover, K. ve diğ erleri. (2007) Mindfulness meditation alleviates depressive symptoms in women with fibromyalgia: results of a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*, 57 (1), 77-85.
188. Grossman, P., Tiefenthaler-Gilmer, U., Raysz, A., Kesper, U. (2007) Mindfulness training as an intervention for fibromyalgia: evidence of postintervention and 3-year follow-up benefits in well-being. *Psychother Psychosom*, 76 (4), 226-233.
189. Schmidt, S., Grossman, P., Schwarzer, B., Jena, S., Naumann, J., Walach, H. (2011) Treating fibromyalgia with mindfulness-based stress reduction: results from a 3-armed randomized controlled trial. *Pain*, 152 (2), 361-369.
190. Rooks, D.S., Gautam, S., Romeling, M., Cross, M.L., Stratigakis, D., Evans, B. ve diğ erleri. (2007) Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med*, 167 (20), 2192-2200.
191. Wang, C., Schmid, C.H., Rones, R., Kalish, R., Yinh, J., Goldenberg, D.L. ve diğ erleri. (2010) A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med*, 363 (8), 743-754.

- 192.Martin, D.P., Sletten, C.D., Williams, B.A.,Berger, I.H. (2006) Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc*, 81 (6), 749-757.
- 193.Mayhew, E.,Ernst, E. (2007) Acupuncture for fibromyalgia--a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*, 46 (5), 801-804.
- 194.De Silva, V., El-Metwally, A., Ernst, E., Lewith, G.,Macfarlane, G.J. (2010) Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*, 49 (6), 1063-1068.
- 195.Waylonis, G.W.,Heck, W. (1992) Fibromyalgia syndrome. New associations. *Am J Phys Med Rehabil*, 71 (6), 343-348.
- 196.Ramsey, S.M. (1997) Holistic manual therapy techniques. *Prim Care*, 24 (4), 759-786.
- 197.Harris, R.E.,Clauw, D.J. (2002) The use of complementary medical therapies in the management of myofascial pain disorders. *Curr Pain Headache Rep*, 6 (5), 370-374.
- 198.Pioro-Boisset, M., Esdaile, J.M.,Fitzcharles, M.A. (1996) Alternative medicine use in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res*, 9 (1), 13-17.
- 199.R, A. (2003) Manual lymph drainage therapy using light massage for fibromyalgia sufferers: a pilot study. *Journal of Orthopaedic Nursing*, 7 (4), 192-196.
- 200.Bombardier, C.H.,Buchwald, D. (1996) Chronic fatigue, chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia. Disability and health-care use. *Med Care*, 34 (9), 924-930.
- 201.Wolfe, F. (1986) The clinical syndrome of fibrositis. *Am J Med*, 81 (3A), 7-14.
- 202.Haugen, M., Kjeldsen-Kragh, J., Nordvag, B.Y.,Forre, O. (1991) Diet and disease symptoms in rheumatic diseases--results of a questionnaire based survey. *Clin Rheumatol*, 10 (4), 401-407.
- 203.Offenbacher, M.,Stucki, G. (2000) Physical therapy in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol Suppl*, 113, 78-85.
- 204.Samborski, W., Stratz, T., Sobieska, M., Mennet, P., Muller, W.,Schulte-Monting, J. (1992) Intraindividual comparison of effectiveness of wholebody cold therapy and hot-packs therapy in patients with generalized tendomyopathy (fibromyalgia). *Z Rheumatol*, 51, 25-31.
- 205.Bennett, R.M., Jones, J., Turk, D.C., Russell, I.J.,Matallana, L. (2007) An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*, 8, 27.
- 206.Sukenik, S., Flusser, D.,Abu-Shakra, M. (1999) The role of spa therapy in various rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*, 25 (4), 883-897.
- 207.O'Hare, J.P., Heywood, A., Summerhayes, C., Lunn, G., Evans, J.M., Walters, G. ve diğ erleri. (1985) Observations on the effect of immersion in Bath spa water. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 291 (6511), 1747-1751.
- 208.Minor, M.A.,Sanford, M.K. (1999) The role of physical therapy and physical modalities in pain management. *Rheum Dis Clin North Am*, 25 (1), 233-248, viii.
- 209.Kaplan, K.H., Goldenberg, D.L.,Galvin-Nadeau, M. (1993) The impact of a meditation-based stress reduction program on fibromyalgia. *Gen Hosp Psychiatry*, 15 (5), 284-289.

- 210.Zachrisson, O., Regland, B., Jahreskog, M., Jonsson, M., Kron, M.,Gottfries, C.G. (2002) Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome--a randomised controlled trial. *Eur J Pain*, 6 (6), 455-466.
- 211.Chesky KS, R.I., Lopez Y, Kondraske GV. (1997) Fibromyalgia tender point pain: a double-blind, placebo-controlled pilot study of music vibration table. *J Musculoskel Pain*, 5, 33-52.
- 212.Colbert AP, M.M., Banerji M, Pilla AA. (1999) Magnetic mattress pad use in patients with fibromyalgia: a randomized double-blind pilot study. *J Back Musculoskel Rehabil*, 13, 19-31.
- 213.Hansen, H.J.,Thoro, U. (1990) Low power laser biostimulation of chronic orofacial pain. A double-blind placebo controlled cross-over study in 40 patients. *Pain*, 43 (2), 169-179.
- 214.Cummings, T.M.,White, A.R. (2001) Needling therapies in the management of myofascial trigger point pain: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*, 82 (7), 986-992.
- 215.Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J.,Erbaugh, J. (1961) An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.
- 216.Hisli, N. (1989) Beck Depresyon Envanterinin Geçerliliği Üzerine Bir Çalışma. *Türk Psikoloji Dergisi*, 22, 118-126.
- 217.Burckhardt, C.S., Clark, S.R.,Bennett, R.M. (1991) The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*, 18 (5), 728-733.
- 218.Sarmer, S., Ergin, S.,Yavuzer, G. (2000) The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*, 20 (1), 9-12.
- 219.Bennett, R.M., Friend, R., Jones, K.D., Ward, R., Han, B.K.,Ross, R.L. (2009) The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther*, 11 (4), R120.
- 220.Ediz, L., Hiz, O., Toprak, M., Tekeoglu, I.,Ercan, S. (2011) The validity and reliability of the Turkish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Clin Rheumatol*, 30 (3), 339-346.
- 221.White, K.P., Speechley, M., Harth, M.,Ostbye, T. (1999) The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol*, 26 (7), 1570-1576.
- 222.Tuncay, R., Gürçay, E., Alanoğlu, E., Yezer, G.,Çakıcı, A. (2006) Fibromiyalji Sendromunda, Lokal Anestezik Enjeksiyonu ve Düşük Güçlü Lazer Tedavisinin Etkinliğinin Karşılaştırılması. *Romatizma*, 21 (1), 1-4.
- 223.Hong, C.Z.,Hsueh, T.C. (1996) Difference in pain relief after trigger point injections in myofascial pain patients with and without fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*, 77 (11), 1161-1166.
- 224.Altındağ, Ö.,Gür, A. (2006) Miyofasiyal Ağrı Sendromunda Kuru İğneleme ve Lokal Anestezik Enjeksiyonun Etkinliği. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 3 (3), 84-88.
- 225.Genç, H., Erdem, H.R., Karaoğlu, B., Ertürk, Ç.,Z.R., Y. (1997) Miyofasiyal ağrı sendromunda lokal anestezik enjeksiyonu ve kuru iğnelemenin etkileri. *Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon*, 8, 29-33.
- 226.Güzel, R., Akkoca, H., Şeydaoğlu, G., Uğuz, Ş., Kozanoğlu, E.,Sarpel, T. (2006) Efficacy of Local Anesthetic Injection Versus Dry Needling in Myofascial Pain Syndrome Treatment. *Turk J Phys Med Rehab*, 52 (1), 22-27.

- 227.Hong, C.Z. (1996) Pathophysiology of myofascial trigger point. *J Formos Med Assoc*, 95 (2), 93-104.
- 228.Arroyo, J.F.,Cohen, M.L. (1992) Unusual responses to electrocutaneous stimulation in refractory cervicobrachial pain: clues to a neuropathic pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol*, 10 (5), 475-482.
- 229.Simunovic, Z. (1996) Low level laser therapy with trigger points technique: a clinical study on 243 patients. *J Clin Laser Med Surg*, 14 (4), 163-167.
- 230.Hakguder, A., Birtane, M., Gurcan, S., Kokino, S.,Turan, F.N. (2003) Efficacy of low level laser therapy in myofascial pain syndrome: an algometric and thermographic evaluation. *Lasers Surg Med*, 33 (5), 339-343.
- 231.Gur, A., Sarac, A.J., Cevik, R., Altindag, O.,Sarac, S. (2004) Efficacy of 904 nm gallium arsenide low level laser therapy in the management of chronic myofascial pain in the neck: a double-blind and randomize-controlled trial. *Lasers Surg Med*, 35 (3), 229-235.
- 232.Gam, A.N., Thorsen, H.,Lonnberg, F. (1993) The effect of low-level laser therapy on musculoskeletal pain: a meta-analysis. *Pain*, 52 (1), 63-66.
- 233.Beckerman, H., de Bie, R.A., Bouter, L.M., De Cuyper, H.J.,Oostendorp, R.A. (1992) The efficacy of laser therapy for musculoskeletal and skin disorders: a criteria-based meta-analysis of randomized clinical trials. *Phys Ther*, 72 (7), 483-491.
- 234.Wesselmann, U., Lin, S.F.,Rymer, W.Z. (1991) Selective decrease of small sensory neurons in lumbar dorsal root ganglia labeled with horseradish peroxidase after ND:YAG laser irradiation of the tibial nerve in the rat. *Exp Neurol*, 111 (2), 251-262.

7. EK-A: Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
(1) Gelecek için karamsarım.
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.
(1) Kendimden pek memnun değilim.
(2) Kendime kızgıyım.
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
(3) Herşeyi yanlış yapıyordum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
(2) Kendimi öldürmek isterdim.
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.
(3) Eskiden ağlayabiliirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş gücü yapabiliyorum.
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
(2) Ufacık bir iş bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi.
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
(2) Her şey beni yoruyor.
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.
(1) Eskisinden daha iştahsızım.
(2) İştahım çok azaldı.
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.
(1) Eskisine oranla seксе ilgim az.
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
(1) Yaptıklarından dolayı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam BECK-D skoru:.....

Yeniden gözden geçirilmiş Fibromiyalji etki anketi (YFEA) Türkçe versiyonu

Bölüm 1. Açıklamalar: Aşağıdaki 9 sorunun her biri için fibromiyalinizin, son yedi gün içinde sorularda belirtilen aktivitelerin her birini ne kadar güçlükle yapmanızı etkilediğini gösteren kutucuğu işaretleyiniz.

1. Saçınızı tarama	Hiç güçlük çekmeden	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok güçlükle
2. 20 dakika sürekli yürüme	Hiç güçlük çekmeden	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok güçlükle
3. Evde yemek hazırlama	Hiç güçlük çekmeden	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok güçlükle
4. Evde yerleri süpürme, yıkama veya temizleme	Hiç güçlük çekmeden	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok güçlükle
5. Marketten alınan eşyalarla dolu bir çantayı veya poşeti kaldırma ve taşıma	Hiç güçlük çekmeden	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok güçlükle
6. Bir kat merdiven çıkma	Hiç güçlük çekmeden	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok güçlükle
7. Yatak çarşılarını değiştirme	Hiç güçlük çekmeden	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok güçlükle
8. 45 dakika bir sandalyede oturma	Hiç güçlük çekmeden	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok güçlükle
9. Markete alışverişe gitme	Hiç güçlük çekmeden	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Çok güçlükle

Bölüm 2. Açıklamalar: Aşağıdaki 2 sorunun her biri için son yedi gün içinde fibromiyalinizin tam genel etkisini tanımlayan kutucuğu işaretleyiniz.

- Fibromiyaljim, beni geçen hafta üstesinden gelmem gereken hedeflerimdən alıkoydu.
Hiçbir zaman ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Her zaman
- Fibromiyalji semptomları geçen hafta beni tamamen bunalıtı.
Hiçbir zaman ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Her zaman

Bölüm 3. Açıklamalar: Aşağıdaki 10 sorunun her biri için, son 7 gün içinde fibromiyalji semptomlarınızın şiddetini, yoğunluğunu en iyi belirten kutucuğu işaretleyiniz.

- Lütfen ağrınızın şiddetini oranlayınız.
Ağrı yok ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Dayanılmaz ağrı
- Lütfen enerji seviyenizi oranlayınız.
Enerjim çok ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Hiç enerjim yok
- Lütfen tutukluğunuzun seviyesini oranlayınız.
Tutukluk yok ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Çok şiddetli tutukluk
- Lütfen uyku kalitenizi oranlayınız.
Uykudan kalkınca dinlenmiş ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Uykudan kalkınca çok yorgun
- Lütfen depresyonunuzun seviyesini oranlayınız.
Hiç depresyon yok ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Depresyon çok aşırı
- Lütfen hafıza problemlerinizin seviyesini oranlayınız.
İyi hafıza ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Çok kötü hafıza
- Lütfen anksiyetenizin seviyesini oranlayınız.
Anksiyöz değil ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Çok aşırı anksiyöz
- Dokunmaya karşı acı-ağrı hassasiyetinizin seviyesini oranlayınız.
Hassasiyet yok ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Çok hassas
- Ruhsal denge problemlerinizin seviyesini oranlayınız.
Dengesizlik yok ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Aşırı derecede dengesizlik var
- Lütfen yüksek seslere, parlak ışıklara, kokulara ve soğuğa hassasiyetinizin seviyesini oranlayınız.
Hassasiyet yok ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Aşırı derecede hassas

Puanlama:

Adım 1. 3 bölümün (fonksiyon, genel, semptomlar) her biri için puanları toplar.

Adım 2. Bölüm puanlarını elde etmek için; 1. bölümün puanını 3' e böl. 2. bölümün puanını 1'e böl (yani 2. bölüm puanı değişmeyecek)

3. bölüm puanını 2'ye böl.

Adım 3. Yeniden gözden geçirilmiş fibromiyalji etki anketi toplam puanını elde etmek için; Adım 2 de elde edilen bölüm puanlarını toplar.

9. EK-C: Etik Kurul Onay Yazısı

	T.C. ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ETİK KURULU BOLU
SAYI : 195 KONU: Sonuç	30/06/09
Sayın, Dr.Zeynep ATEŞ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi	
Klinik ve Laboratuar Araştırmaları Etik Kurul Alt Kurulu tarafından 2009/100-92 no.lu "Fibromiyalji Sendromu tedavisinde lokal anestetik enjeksiyonu ve lazer terapi yöntemlerinin etkinliğinin karşılaştırılması" tez çalışmanız etik olarak uygun bulunmuştur. Bilgilerinize sunulur. Saygılarımla.	
Prof. Dr. Aysel KÜKNER Tıbbi Etik Genel Kurul Başkanı 	
Adres: Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi Dekanlığı, İzzet Baysal Kampüsü, 14280 Gököy-BOLU Tel: 0 374 253 45 68 Faks: 0 374 253 45 59	