



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ANESTEZİ-REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA HASSAS NOKTALARINA**  
**UYGULANAN TRANSKUTANÖZ RADYOFREKANS VE ISLAK İĞNE**  
**TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN AĞRI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN**  
**KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Leyla ALİYEVA**

**UZMANLIK TEZİ**

**OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**ANKARA**

**2022**



**T.C.**

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**ANESTEZİ-REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA HASSAS NOKTALARINA  
UYGULANAN TRANSKUTANÖZ RADYOFREKANS VE ISLAK İĞNE  
TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN AĞRI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Leyla ALİYEVA**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Nalan ÇELEBİ**

**ANKARA**

**2022**

# TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca desteğini bizden esirgemeyen, gerek zor gerek güzel günlerde daima yanımda olarak samimiyeti ve içtenliğini daima bize hissettiren değerli bölüm başkanımız Prof. Dr. Meral KANBAK'a,

Algoloji eğitimim süresince bilgi, birikim ve desteğini esirgemeyen; bu çalışmanın planlanması, uygulanması ve sonuçlandırılmasında büyük emeği geçen tez danışmanım ve ağırlı bilim dalı bölüm başkanına, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Nalan ÇELEBİ'e saygı ve sevgilerimi sunarım.

Asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, beni daima destekleyen, isimlerini tek tek sayımasam da hepsini daima saygıyla hatırlayacağım değerli Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Hayatım boyunca aldığım her kararda beni destekleyen, sevgileriyle hep yanımda olan, eğitim hayatım boyunca benimle beraber bu zor ve uzun süreci yaşayan değerli aileme,  
Bu zor yolda hep yanımda olan, bana örnek olarak beni motive eden sevgili eşime  
Uzm. Dr. Sait Mercana,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, anestezi tekniker ve teknisyenlerine, hemşirelere ve ameliyathane personeline

Sonsuz teşekkürler.

Dr.Leyla Aliyeva

## ÖZET

**Aliyeva L. Fibromiyalji hastalarında hassas noktalarına uygulanan transkutanöz radyofrekans ve ıslak iğne tedavi yöntemlerinin ağrı üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi-reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, 2022.**

**Giriş ve Amaç:** Fibromiyalji yaygın muskuloskeletal ağrı, uyku bozukluğu ve aşırı yorgunluk hissi ile karakterize kronik bir hastalıktır. Hastalığın tedavisinde farmakolojik veya non-farmakolojik bir çok tedavi modalitesi uygulanmasına rağmen semptomların nüksü oldukça yaygındır ve yaşam kalitesini anlamlı ölçüde negatif etkilemektedir. Bu çalışmanın amacı, fibromiyalji tanılı hastalarda transkutanöz radyofrekans (TCRF) ve ıslak iğne tedavilerinin etkinliğini karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2016 - Eylül 2021 tarihleri arasında merkezimizde Fibromiyalji tanısı konulan toplamda 100 erişkin hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar TCRF ve ıslak iğne tedavisi uygulananlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Yanıt değerlendirilmesi amacıyla tedavi öncesi ve tedavi sonrası 2.inci ve 6.ıncı ay VAS (Visual Analogue Scale) ağrı skorları incelenmiştir. Zamanla tedavi modalitesinin VAS üzerindeki olan etkisi, tekrarlı ölçümler varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) ile ortaya konulmuştur.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların %76'sı kadın, %24'ü ise erkek olup, hastaların ortanca yaşı 52 (22-60) idi. Tedavi kolları arasında cinsiyet ve yaş dağılımına göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (sırasıyla  $p=0.349$  ve  $0.745$ ). Tedavi öncesi (giriş) VAS skoru ortalaması erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu öğrenilmiştir (8.25 vs. 7.78,  $p=0.037$ ). Hastaların giriş VAS skoru ortalaması  $7.89\pm 0.97$  iken, 2. ay VAS skoru ortalaması  $5.5\pm 1.7$ , 6.ay VAS skoru ortalaması ise  $6.12\pm 1.4$  idi ( $p<0.001$ ). Tedavi gruplarına göre VAS değişimi varyans analizinde TCRF uygulanan grupta tekrarlayan ölçümlerde VAS skoru ıslak iğne tedavisi uygulanan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda fibromiyalji prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Diğer yandan, erkeklerde tedavi öncesi VAS skorunun kadınlara göre daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Her iki tedavi modalitesi ile VAS skorunda anlamlı ölçüde azalma olmakla beraber, TCRF alan grupta VAS yanıtının ıslak iğne tedavisi uygulanan hastalara göre anlamlı ölçüde daha iyi olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji, Transkutanöz radyofrekans, Islak iğne, Hassas nokta

## ABSTRACT

**Aliyeva L. Comparing the effects of transcutaneous radiofrequency (RF) and wet needle treatment methods applied to tender points in patients with fibromyalgia, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and ICU, Ankara, 2022.**

**Introduction & Objectives:** Fibromyalgia is a chronic disease characterized by widespread musculoskeletal pain, sleep disturbance, and feelings of extreme fatigue. Although many pharmacological or non-pharmacological treatment modalities are used in the treatment of the disease, the recurrence of symptoms is quite common and affects the quality of life significantly. The aim of this study was to compare the efficacy of transcutaneous radiofrequency (TCRF) and wet needle treatments in patients with fibromyalgia.

**Material & Methods:** A total of 100 adult patients diagnosed with Fibromyalgia in our center between January 2016 and September 2021 were included in the study. The patients were divided into two groups as those treated with TCRF and wet needle treatment. In order to evaluate the response, VAS (Visual Analogue Scale) pain scores were analyzed before and after the treatment at the 2<sup>nd</sup> and 6<sup>th</sup> months. The effect of treatment modality on VAS score change over time was revealed by repeated measures analysis of variance (ANOVA).

**Results:** 76% of the patients included in the study were female and 24% were male, and the median age of the patients was 52 (22-60). There was no statistically significant difference between the treatment arms according to gender and age distribution ( $p=0.349$  and  $0.745$ , respectively). The mean pre-treatment (admission) VAS score was significantly higher in men than in women ( $8.25$  vs.  $7.78$ ,  $p=0.037$ ) The mean admission VAS score of the patients was  $7.89\pm 0.97$ , while the mean of the 2<sup>nd</sup> month VAS score was  $5.5\pm 1.7$ , the 6<sup>th</sup> month VAS score the mean was  $6.12\pm 1.4$  ( $p<0.001$ ). In the analysis of variance of the VAS change according to the treatment groups, the VAS score was found to be significantly lower in repeated measurements in the TCRF group compared to the wet needle treatment group ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** In our study, the prevalence of fibromyalgia was found to be higher in women than in men. On the other hand, it was revealed that the pre-treatment VAS score was higher in men than in women. Although there was a significant decrease in the VAS score with both treatment modalities, it was shown that the VAS response was significantly higher in the TCRF group than in the wet needle treatment group.

**Keywords:** Fibromyalgia, Transcutaneous radiofrequency, Wet needle, Tender point

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b>	3
<b>ÖZET</b>	4
<b>ABSTRACT</b>	7
<b>İÇİNDEKİLER</b>	8
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b>	11
<b>ŞEKİLLER</b>	13
<b>TABLolar</b>	14
<b>1. GİRİŞ</b>	15
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	16
<b>2.1. Epidemiyoloji</b>	16
<b>2.2. Tanı ve klinik değerlendirme</b>	17
2.2.1. Semptom şiddet skalası	19
2.2.2. Yaygın ağrı skalası	22
2.2.3. Fibromiyalji Etki Anketi	23
2.2.4. Beck Depresyon Ölçeği	24
2.2.5. Ağrının değerlendirilmesi	24
2.2.6. Ayırıcı tanı	25
<b>2.3. Patojenez</b>	26
<b>2.4. Genetik nedenler</b>	27
<b>2.5. Psikolojik nedenler</b>	27
<b>2.6. Klinik belirtiler</b>	27
<b>2.7. Laboratuvar bulguları</b>	28



<b>2.8. Tedaviler</b>	28
<b>2.8.1. Farmakolojik tedaviler</b>	29
2.8.1.1 Kannabinoidler	29
2.8.1.2 Naltrekson	30
2.8.1.3 Lidokain	30
2.8.1.4 Tramadol	30
2.8.1.5 Kapsaisin	30
2.8.1.6 Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar	31
2.8.1.7 Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)	31
2.8.1.8 Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)	31
2.8.1.9 Siklobenzaprin	32
2.8.1.10 Antiepileptikler	32
<b>2.8.2 Non-farmakolojik tedaviler</b>	36
2.8.2.1 Hasta eğitimi	36
2.8.2.2 Hidroterapi	37
2.8.2.3 Egzersiz	38
2.8.2.4 Elektroterapi	40
2.8.2.4.1 Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)	40
2.8.2.4.2. Transkraniyal direkt akım stimülasyonu (tDCS)	40
2.8.2.4.3 Düşük güçte lazer terapisi	41
2.8.2.4.4 Ultrason tedavisi	41
2.8.2.4.5. Manuel terapi, masaj	42
<b>2.8.3 Tamamlayıcı tedaviler</b>	42
2.8.3.1 Akupunktur	43

2.8.3.2 Tetik nokta enjeksiyonu	43
2.8.3.3 Ozon tedavisi	46
2.8.3.4 Beslenme Uygulamaları	47
2.8.3.5 Biofeedback	47
2.8.3.6 Hipnoz	48
2.8.3.7 Meditatif Hareketler	48
2.8.3.8 Dans ve muzik	49
<b>2.9. Tedaviler önerileri özeti</b>	<b>50</b>
<b>3. PULSED RADYOFREKANS</b>	<b>51</b>
<b>3.1. Radyofrekans uygulamalarının tarihçesi</b>	<b>51</b>
<b>3.2 Radyofrekans uygulamaları</b>	<b>52</b>
<b>4. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>54</b>
<b>5. BULGULAR</b>	<b>57</b>
<b>6. TARTIŞMA</b>	<b>61</b>
<b>7. SONUÇ</b>	<b>69</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>70</b>

## SIMGELER VE KISALTMALAR

FM	: Fibromiyalji
FMS	: Fibromiyalji Sendomu
MAS	: Miyofasiyal Ağrı Sendromu
VAS	: Visual Analogue Scale
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACR	: Amerikan Romatoloji Koleji
SŞS	: Semptom Şiddet Skalası
YAS	: Yaygın Ağrı Skalası
YAI	: Yaygın Ağrı İndeksi
FEA	: Fibromiyalji Etki Anketi
TNF	: Tumor Nekrozis Factor
İL-1	: İnterlökin-1
İL-6	: İnterlökin-6
CRH	: Kortikotropin Serbestleştirici Hormon
İGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Faktör-1
TEs	: Transposable Elements
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
HERVS	: Human Endogenous Retroviral Sequence
İNF	: İnterferon
LPS	: Lipit Lisofosfatidik Asit
THC	: Tetrahydro Kanabinol
NSAİİ	: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç
SSRİ	: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri
MAOİ	: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri
TSA	: Trisiklik Antidepresan
CYP 3A4	: Bir sitokrom subtipi
CYP 2D6	: Bir sitokrom subtipi

CYP2C19	: Bir sitokrom subtipi
5-HT	: 5-Hidroksitriptofan
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
GABA	: Gama-amino butirik asit
Na	: Sodyum iyonu
Ca	: Kalsiyum iyonu
WMD	: Ağırlıklı ortalama fark
SMD	: Standardize ortalama fark
AD	: Anlamli değil
VB	: Veri Bulunamadı
TENS	: Transkütanöz elektriksel sinir stimölasyonu
ES	: Elektrik stimölasyonunun
tDCS	: Transkraniyal direkt akım stimölasyonu
rTMS	: Repetitive transcranial magnetic stimulation
EMG	: Elektromiyografi
EEG	: Elektroensefalografi
NA	: Noradrenalin
TCRF	: Transkütanöz Pulsed Radyofrekans
TENS	: Transkütanöz Elektrik Sinir Stimölasyonunu

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Fibromiyaljide hassas noktalar	18
Şekil 2. Fibromiyalji Etki Anketi	23
Şekil 3. Vizüel Analog Skalası	24
Şekil 4. Tetik nokta enjeksiyonu	46
Şekil 5. Pulsed RF cihazı.	53
Şekil 6. Transkutanöz elektrotların tetik noktalara uygulaması	55
Şekil 7. TCRF	55
Şekil 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.	57
Şekil 9. Tedavi öncesi VAS skorunun cinsiyete göre dağılımı.	58
Şekil 10. Tedavi öncesi ve tedaviden sonra 2. ve 6. aylarda VAS skoru değişimi	59
Şekil 10. Tedavi gruplarına göre VAS skoru değişimi.	60

## TABLULAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1. Semptom Şiddet Skalası</b>	<b>20-21</b>
<b>Tablo 2. Yaygın Ağrı Skalası</b>	<b>22</b>
<b>Tablo 3. Farmakolojik tedavide dünyada sıklıkla kullanılan ilaçların etkiler</b>	<b>34</b>
<b>Tablo 4. Farmakolojik tedavide dünyada sıklıkla kullanılan ilaçların farmakolojik profilleri</b>	<b>35</b>
<b>Tablo 5. Fibromiyaljide multidisipliner non-farmakolojik terapi</b>	<b>49</b>
<b>Tablo 6. Hasta özelliklerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırması.</b>	<b>58</b>

# 1. GİRİŞ

**FİBROMİYALJİ (FM)** - yaygın muskuloskeletal ağrı, uyku bozukluğu ve aşırı yorgunluk hissi ile karakterize olan ve prevalansı 1-5% olan kronik bir hastalıktır [1]. Bilişsel ve duygu durum bozukluğu ve anksiyete belirtileri veya sendromları gibi nöropsikiyatrik belirtiler de bu hastalarda görülmüştür. FM, hastaların fiziksel ve psikolojik hayatlarını negatif bir şekilde etkileyebilmekte ve hastaların çoğu düşük bir yaşam kaliteyi tecrübe edebilmektedir [1].

## **Fibromiyalji tarihçesi**

Fibromiyalji hastalığı ilk kez romatizmal bir durum olduğu ve kasta ağrılı noktalarla birlikteliği Froriep tarafından 1843 yılında tarif edilmiştir [2]. Sir William Gowers 1904 yılında “fibrozitis” terimini kullanmıştır. Takip eden yarım yüzyıl içinde, fibrozitis kimine göre kas ağrısının en yaygın nedeni olarak; kimine göre ise “gerilim” ya da “psikojenik romatizma”nın bir belirteci olarak değerlendirilmiş ve genel olarak romatoloji toplulukları tarafınca önemsiz kabul edilmiştir. 1970’lerin ortalarında Smythe ve Moldofsky tarafından yeni bir terim olan FM bağ dokusu inflamasyonundan ziyade bir ağrı bozukluğu olarak kullanılmaya başlanmıştır [3]. Araştırmacılar aşırı hassas bölgeleri (hassas nokta) karakteristik bir semptom olarak belirtmişler ve hastaların sıklıkla uyku bozukluğu çektiğini gözlemlemiştir. Daha sonra Yunus ve ark. FM’nin diğer majör klinik bulgularını bildirmiştir[4]. FM alanındaki bir sonraki ilerleme, 1990 yılında yayınlanmış Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) FM sınıflandırma kriterleridir[5].

FM, genellikle enfeksiyonlar, psikiyatrik veya nörolojik bozukluklar, diyabet ve romatizmal patolojiler gibi spesifik hastalıklarla ilişkilendirilen heterojen bir durumdur.

FM kadınlarda daha sık görülen, kas-iskelet ağrısına neden olan [6] ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen, sağlık hizmeti ve sosyal maliyetleri gerektiren bir hastalıktır [7, 8]. Yapılan araştırmalar fibromiyalji sendromunda (FMS) nöroendokrin, otonom ve immünolojik mekanizmaların rol oynadığını ve genetik olarak yatkın kişilerde çevresel, fizyolojik ve psikolojik faktörler gibi bazı stresörlerle hastalığın geliştiğini ortaya koymaktadır [9].

FMS uyku ve duygu durum bozukluğu sıklıkla ağrıya eşlik etmesi nedeniyle uzun yıllar psikolojik bir hastalık olarak düşünülmüştür. Daha önce yapılan birçok çalışmada FM'li hastalarda ömür boyu depresyon ve anksiyete prevalansında normal popülasyona göre artış saptanmıştır [10]. Yapılan çeşitli çalışmalarda FMS'li hastalarda yaşam kalitesinin negatif yönde etkilendiği gösterilmiştir [10, 11].

Fibromiyaljinin herhangi bir patognomotik veya spesifik tanı testi yoktur [12]. Bu hastalık eskiden fibrozit sendromu olarak adlandırılmış olup periferik inflamasyonunun rolü olduğu düşünülmekteydi [13]. Fakat yeni çalışmalarda FM kronik yorgunluk sendromu, fonksiyonel dispepsi, Gulf War sendromu, irritabl bağırsak sendromu, temporomandibular eklem disfonksiyonu ve huzursuz bacak sendromu ile birlikte santral sensitizasyon sendromu adı verilen bir grup hastalıklarının bir üyesi olduğu düşünülmektedir [14].

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. EPİDEMİYOLOJİ**

Yapılan farklı çalışmalarda, fibromiyaljinin prevalansı genel toplumda %1.3-8 olarak raporlanmıştır [15] Örnek olarak İspanya'da %2.45 ve Avrupa toplumunda bu değer %2.64 olarak bulunmuştur [16]. ABD'de fibromiyaljinin yıllık ekonomik maliyeti yaklaşık 9573 dolar hesaplanmıştır. FM, orta yaşlı kadınlarda daha sık görülüp 20-55 yaş arasında olan



kadınlarda kas-iskelet ağrıların en yaygın nedenidir [6, 17]. Türkiye’de her yıl yaklaşık olarak 100.000 kişiye tanı konulmakta ve bu sayı her geçen gün hastalığın doktorlar tarafından tanınmasının artmasıyla giderek artmaktadır [18].

## **2.2. TANI VE KLİNİK DEĞERLENDİRME**

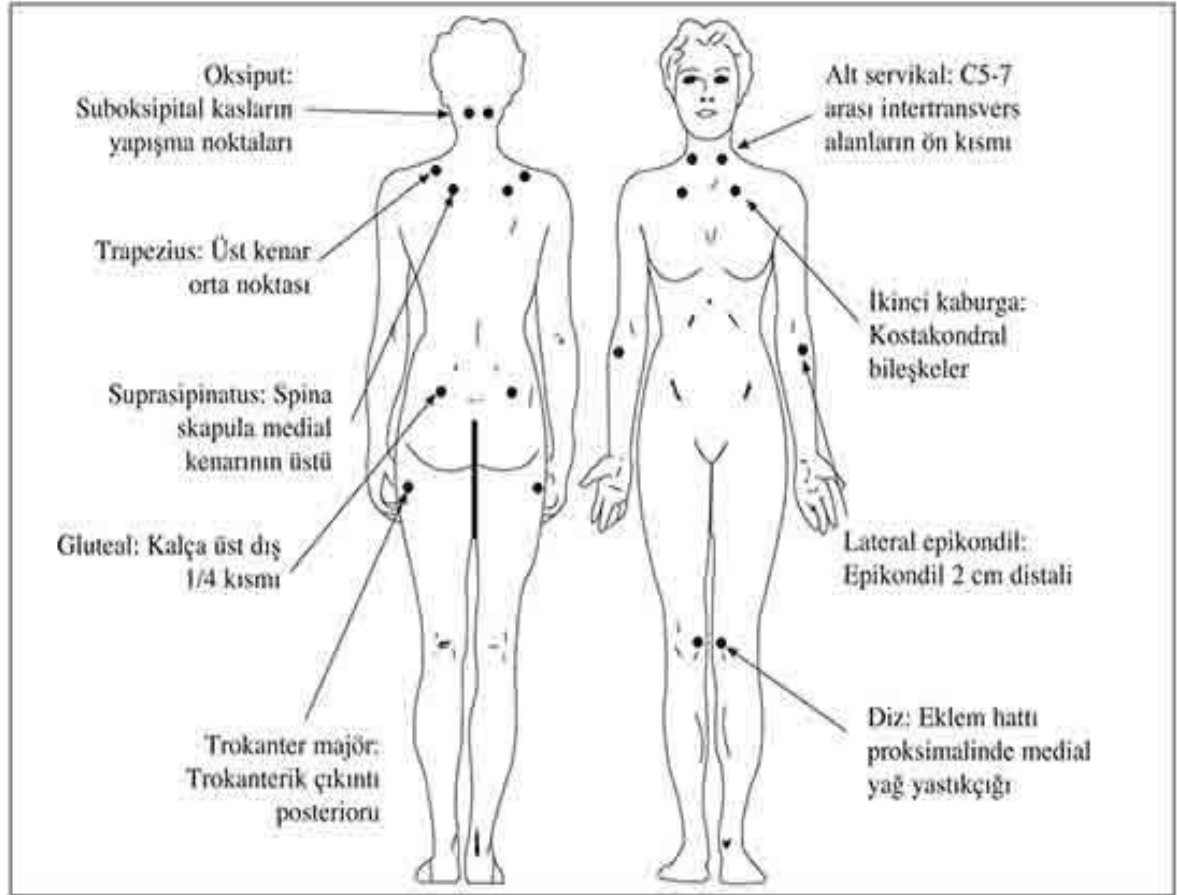
Fibromiyalji tanısı klinik değerlendirme ile konulmaktadır; henüz hastalığa ait bir laboratuvar testi, radyografik inceleme ve biyolojik belirteç saptanmamıştır. Hipotiroidizm ve romatizmal hastalıklar gibi fibromiyalji belirtilerini taklit edebilen hastalıkların ve statinle indüklenen miyopati gibi ilaca bağlı durumların düşünülmesi ve elenmesi gereklidir.

FM’nin tanı kriterleri ilk kez 1990 da Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından onaylanmış olup 3 aydan uzun süren kronik muskuloskeletal ağrı ve vücudun belirtilen 18 noktasında en 11 inde hassasiyet mevcut olması olarak bilinmiştir (Şekil 1: Fibromiyaljide hassas noktalar). Başka bir hastalığın varlığında FMS tanısı dışlanamaz ve hasta belirlenmiş noktalara yapılan palpasyonu ağrılı olarak tanımlamalıdır [19].

### **Hassas Nokta Sayısı ve Hassas Noktaların Ağrı Eşiğinin Değerlendirilmesi:**

Hassas noktalar, dijital palpasyon veya algometre ile değerlendirilmektedir. Palpasyonda hassas noktalar üzerine baş parmak tırnağı ucu beyazlaşınca kadar basınç uygulanarak değerlendirme yapılırken, algometre ile ağrı eşiği sayısal olarak değerlendirilir. Oksiput, trapez, supraspinatus, gluteal bölgenin üst kısmı, alt servikal bölge, 2. kostokondral birleşim ve lateral epikondilin 2 cm distali noktalara oturur pozisyonunda test yapılırken; büyük trokanter için lateral dekübit pozisyonunda, dizin mediali için de sırtüstü pozisyonunda değerlendirme yapılır.

## Şekil 1: Fibromiyalji'de hassas noktalar



1990 ACR kriterlerinin duyarlılığı %88,4, özgünlüğü %81,1 olarak bildirilmiştir. Ancak hastaların %25’de tanımlanan 18 hassas nokta duyarlılığının olmaması, hastalığın şiddetini gösteren bir belirtecin olmaması, hastalığın takibinde kullanılamaması, yorgunluk, uyku bozukluğu ve bilişsel bozukluk gibi semptomları içermemesi nedeniyle, 2010 yılında ACR tarafından yeni tanı kriterleri yayınlanmıştır. Ancak yeni kriterlerin hassas nokta muayenesi içermemesi, gereğinden fazla ve yanlış tanı oranını arttırması, klinik pratikte kullanımının zorluğu gibi faktörler, FMS tanısında altın standardı sağlamak için tartışmaların devam etmesine neden olmuştur[19].

ACR 2010 kriterlerinde amaç, FMS tanı kriterlerini basitleştirmek, hassas nokta muayenesi olmadan kullanımını yaygınlaştırmak, bilişsel fonksiyon bozukluğu, yorgunluk, uyku

bozukluğu gibi çok sayıdaki ağrı dışı semptomların önemini vurgulamak, objektif olarak hastalığın şiddetini ölçmek, henüz tanı kriterlerini karşılamayan hastaların uzun süreli olarak izlenebilmesini sağlamak ve uygulanan tedavilerin etkinliğini değerlendirebilmektir. Önerilen kriterler, FMS'ye eşlik eden semptomların şiddetini ölçmeyi ön planda tutar. Bu yeni yöntem 1990 ACR kriterleri tanısı alan vakaların % 88.1'ini doğru bir şekilde sınıflandırmıştır ve temel olarak hastalardan sağlanan bilgilere dayanması nedeniyle, herhangi bir fiziksel muayene gerektirmemektedir. 2011 ve 2013 yıllarında modifiye edilerek yeni kriterler geliştirilmiştir [20] . 2011 yılında ACR 2010 ölçütleri de gözden geçirilerek düzenlenmiş; SS ölçeği değiştirilmiş, ilk ölçütlerin belirlenmesinde kullanılan YAİ verilerinin değiştirilen SS ölçeğine eklenmesiyle 0-31 arasında değişen FMS semptom ölçeği oluşturulmuştur. Skorun 13'den büyük değerlerinin FMS tanısı için yeterli olduğu belirtilmektedir [21]. Benett ve ark. [22] tarafından 2013 yılında ağrı lokalizasyon skoru ve semptom etki sorgulamasını içeren alternatif tanı kriterleri geliştirilmiştir.

Son olarak ACR 2016 yılında yeni tanı kriterlerini sunmuştur. Hastaya tanı konabilmesi için aşağıdaki yer alan ilk 3 koşulun sağlanması gereklidir [20, 23].

- 1) Yaklaşık 3 aydır semptomların benzer şiddette var olması,
- 2) Yaygın ağrı indeksinin (YAİ)  $\geq 7$ , Semptom Şiddet Skalasının (SSS)  $\geq 5$  **ya da** YAİ 4-6, SSS  $\geq 9$  puan olması
- 3) Jeneralize ağrı 5 bölgenin 4'ünde olmalıdır. Çene, göğüs ve karın jeneralize ağrı tanımını dışındadır.
- 4) FM tanısı diğer tanılardan bağımsız konabilir. FM varlığı diğer hastalıkların varlığını dışlayamaz.

### **2.2.1. Semptom Şiddet Skalası (SSS):**

Semptom Şiddet Skalası A ve B olmak üzere iki grupta değerlendirilerek bu maddelerden alınan toplam skor hesaplanmaktadır. A grubunda son 1 hafta içerisindeki yorgunluk, dinlenmeden uyanma, bilişsel bulgular ve somatik semptomları içeren tüm maddeler 0-3

arasında puanlandırılmaktadır (maksimum skor: 9). B grubunda ise son 6 ay içerisindeki baş ağrısı, alt karında ağrı-kramplar, depresyonun varlığı değerlendirilir (maksimum skor: 3). Sonuç olarak SŞS'nin maksimum skoru 12 olur.

**Tablo 1: Semptom Şiddet Skalası (SŞS):**

**A:**

<b>Skor</b>		0: Problem yok
	Yorgunluk (0-3)	1: Hafif derecede problem, önemsiz, genellikle
	Dinlenmeden uyanma (0-3)	aralıklı 2: Orta
	Bilişsel bulgular (0-3)- örn. konsantrasyon problemi, unutkanlık	derecede, sıklıkla mevcut 3: Ciddi derecede, yaşamını etkileyecek kadar, devamlı
	<b>Somatik semptomlar*</b>	0: Semptom yok 1: Az sayıda semptom (1-10) 2: Orta sayıda semptom (11-24) 3: Çok büyük oranda semptom (24'ün üzerinde)
	<b>Toplam skor</b>	

**B:**

Son 6 ay boyunca aşağıdaki semptomların olup olmadığını belirtiniz. 0=yok 1=var

	Yok=0	Var=1
Baş ağrısı		
Alt karında ağrı veya kramp		
Depresyon		

**\*Somatik Semptomlar:** Kas ağrısı, iritabl bağırsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/kramp, uyuşma/karınçalanma, sersemlik hissi (dizziness), uykusuzluk, depresyon, konstipasyon, üst karında ağrı, mide bulantısı, sinirlilik, göğüste ağrı, görmede bulanıklık, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltılı solunum, Raynaud fenomeni, kulakta çınlama, bulantı, reflü, oral ülser, tat kaybı veya tat duyusunda değişiklik, nöbet/kriz, göz kuruluğu, nefes daralması, iştah kaybı, döküntü, güneşe duyarlılık, duyma güçlüğü, kolay morarma, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma, mesane spazmları.

### 2.2.2. Yaygın Ağrı Skalası (YAS):

Yaygın ağrı, aşağıdaki 5 bölgeden en az 4'ünde ağrının olmasıdır; çene, göğüs ve karın ağrısı tek başına yaygın ağrı grubunda sayılmamaktadır. Aşağıdaki her bölge için, son yedi gün içinde devamlı ağrı hissedilen bölgeler işaretlenir. Skor 0 ile 19 arasında olmaktadır.

Son 7 gün içinde ağrılı olan bölgeler belirlenmelidir.

**Tablo 2: Yaygın Ağrı Skalası**

SOL ÜST BÖLGE	SAG ÜST BÖLGE	SOL ALT BÖLGE	SAG ALT BÖLGE	AKSIYAL BÖLGE
Çene, sol	Çene, sağ	Kalça (trokanter, gluteal bölge), sol	Kalça (trokanter, gluteal bölge), sağ	Boyun
Omuz, sol	Omuz, sağ	Üst bacak, sol	Üst bacak, sağ	Sırt
Üst kol, sol	Üst kol, sağ	Alt bacak, sol	Alt bacak, sağ	Bel
Alt kol, sol	Alt kol, sağ			Göğüs
				Karın

### 2.2.3. Fibromiyalji Etki Anketi:

Fonksiyonel durum değerlendirilmesi Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) ile değerlendirilmektedir (Şekil 2).Yeniden gözden geçirilmiş Fibromiyalji Etki Anketi 2011 yılında Ediz ve arkadaşları tarafından oluşturulmuştur. Bu ölçek fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetmeme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete, depresyon gibi özellikleri ölçer. FEA hasta tarafından doldurulmaktadır[24].

## Şekil 2 : Fibromiyalji Etki Anketi

### Yeniden gözden geçirilmiş Fibromiyalji etki anketi (YFEA) Türkçe versiyonu

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

- |                                                                               |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 1. Saçınızı tarama                                                            | Hiç güçlük çekmeden | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Çok güçlükle |
| 2. 20 dakika süreklî yürüme                                                   | Hiç güçlük çekmeden | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Çok güçlükle |
| 3. Evde yemek hazırlama                                                       | Hiç güçlük çekmeden | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Çok güçlükle |
| 4. Evde yerleri süpürme, yıkama veya temizleme                                | Hiç güçlük çekmeden | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Çok güçlükle |
| 5. Marketten alınan eşyalarla dolu bir çantayı veya poşeti kaldırma ve taşıma | Hiç güçlük çekmeden | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Çok güçlükle |
| 6. Bir kat merdiven çıkma                                                     | Hiç güçlük çekmeden | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Çok güçlükle |
| 7. Yatak çarşaflarını değiştirme                                              | Hiç güçlük çekmeden | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Çok güçlükle |
| 8. 45 dakika bir sandalyede oturma                                            | Hiç güçlük çekmeden | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Çok güçlükle |
| 9. Markete alışverişe gitme                                                   | Hiç güçlük çekmeden | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | Çok güçlükle |

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

1. Fibromiyaljim, beni geçen hafta üstesinden gelmem gereken hedeflerimden alkoymdu.
- Hiçbir zaman
- Her zaman
2. Fibromiyalji semptomları geçen hafta beni tamamen bunalttı.
- 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.

1. Lütfen ağrınızın şiddetini oranlayınız.
- Ağrı yok
- Dayanılmaz ağrı
2. Lütfen enerji seviyenizi oranlayınız.
- Enerjim çok
- Hiç enerjim yok
3. Lütfen tutukluğunuzun seviyesini oranlayınız.
- Tutukluk yok
- Çok şiddetli tutukluk
4. Lütfen uyku kalitenizi oranlayınız.
- Uykudan kalkınca dinlenmiş
- Uykudan kalkınca çok yorgun
5. Lütfen depresyonunuzun seviyesini oranlayınız.
- Hiç depresyon yok
- Depresyon çok aşırı
6. Lütfen hafıza problemlerinizin seviyesini oranlayınız.
- İyi hafıza
- Çok kötü hafıza
7. Lütfen anksiyetenizin seviyesini oranlayınız.
- Anksiyöz değil
- Çok aşırı anksiyöz
8. Dokunmaya karşı acı-ağrı hassasiyetinizin seviyesini oranlayınız.
- Hassasiyet yok
- Çok hassas
9. Ruhsal denge problemlerinizin seviyesini oranlayınız.
- Dengesizlik yok
- Aşırı derecede dengesizlik var
10. 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 topla.

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 topla.

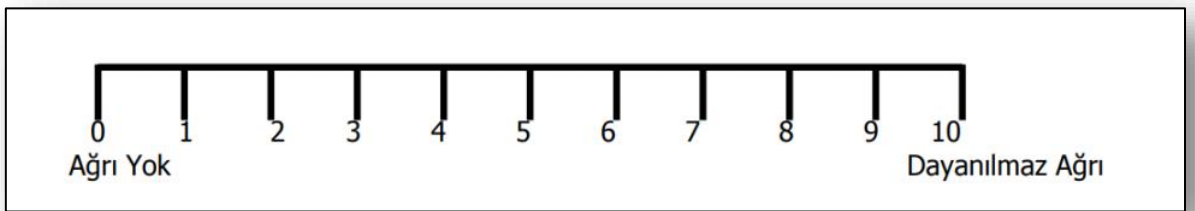
#### 2.2.4. Beck Depresyon Ölçeği:

Depresyonda görülen belirtileri ölçerek bu belirtilerin derecesini belirlemek amacıyla; 21 maddelik bir ölçektir. Her bir madde 0 ile 3 arasında bir puan almaktadır. Bu ölçekten alınabilecek puan 0 ile 63 arasındadır [25].

#### 2.2.5. Ağrının Değerlendirilmesi:

Ağrının lokalizasyonu, özelliği, zamanla ağrının ilişkisi ve ağrının şiddetini ölçmek amacıyla MCGILL-MELZACK (MPQ) ağrı soru formu kullanılır. Ağrı düzeyini ölçmek için Vizüel Analog Skalası (VAS) kullanılır[26]. Vizüel analog skalası ağrı yoğunluğunun bir ölçüm şeklidir. Genellikle 10 santimetre uzunluğunda (100mm) düz bir çizgiden oluşur ve değerlendirmek istenen parametrenin en uç iki tanımı çizginin iki ucuna koyulur. Örneğin ağrı için bir uca ağrı yokluğu (düz çizgide 0 mm) diğer uca en şiddetli ağrı (düz çizgide 100mm) yazılı ve hasta kendi durumunu düz çizgi üzerinde işaretler [27].

#### Şekil 3: Vizüel Analog Skalası (VAS)



#### Vizüel Analog Skala (VAS) :

- 0-2 cm Ağrı yok
- 3-4 cm Hafif ağrı
- 5-6 cm Orta şiddette ağrı
- 7-8 cm Şiddetli ağrı
- 9-10 cm Dayanılmaz ağrı



## 2.2.6. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda, miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu, polimiyaljiya romatika, psikojenik ağrı, depresyon, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, miyozitis gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir [28]. Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça faydalıdır [29, 30]. MAS, kas ve/veya fasiyalarda tetik nokta ve gergin bantların varlığı, bu noktaların uyarılmasıyla oluşan yansıyan ağrı, duyuşsal değişiklikler ve lokal seğirme cevabının gelişmesi ile karakterize bir bölgesel ağrı sendromudur [31]. MAS tanısı hastanın öyküsü ve fizik muayenesi ile konmaktadır. Tetik nokta ve gergin bantlar tanıda önemlidir. Tetik nokta palpasyonu ile sıçrama belirtisi ve lokal seğirme cevabı alınırken, MAS kesin tanısı için tek başına yeterli bir belirti, bulgu veya laboratuvar bulgusu yoktur ancak çeşitli belirti ve bulgulardan oluşan tanı kriterleri yardımcı olmaktadır. Benzer kas ağrılarının olması ve ikisinin de sık görülmesi dolayısıyla fibromiyalji ile sık karışmaktadır. FMS'de yaygın olan ağrı, MAS'da daha lokaldir FMS'de hassas noktaya karşılık, MAS'da tetik nokta ve gergin bant vardır. Fakat yapılan son çalışmalar gösteriyor ki, miyofasiyal tetik noktanın bir FM hassas noktasından klinik veya patofizyolojik olarak ayırt edilebileceğine dair ikna edici bir kanıt yoktur. Hiçbir çalışma, yalnızca hassas noktaları içeren ağrılı kasları veya yalnızca tetik noktaları içeren kasları göstermemiştir. Tetik noktalarının her zaman hassas bir noktası olduğundan, böyle bir çalışma imkansız görülmektedir[32].

Patogenez, bazı belirtiler ve fizik muayene bulguları ile birbirlerinden ayırt edilebilir. Ayrıca uykusuzluk, yorgunluk ve baş ağrısı gibi semptomlar daha çok fibromiyaljide görülmektedir [33].

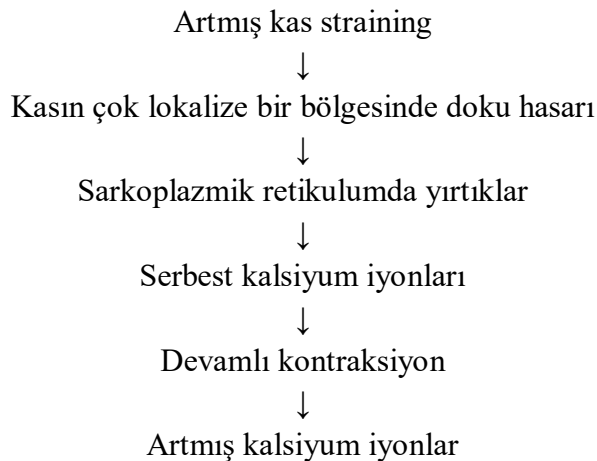
### 2.3. PATOJENEZ

FM'nin patogenezi tam bilinmemekle birlikte, mast hücrelerden salgılanan TNF (tümör nekrozis faktör), IL-1 ve IL-6 (interlökin) nın hiperaljezinin oluşmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca CRH (kortikotropin serbestleştirici hormonu) ve P maddesinin (P substance) de rolü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [34]. Yapılan diğer bir çalışmada, T hücrelerin FM de önemli bir rolü olduğu izlenmiştir [35]. Yapılan birkaç çalışmada da 25-hidroksi vitamin D eksikliği olan hastalarda, FM nin daha sık görüldüğü öğrenilmiştir [36].

Koca ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, fibromiyaljisi olan hastalarda, GH (büyüme hormonu) ve IGF-1'in (insulin benzeri büyüme faktörü) düşük olduğu ve Leptin seviyesi belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır [37].

Etiyolojide suçlanan diğer bir neden de enfeksiyon hastalıklarıdır [38]. Çeşitli viral enfeksiyonların FMS ve kronik yorgunluk sendromu ile ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar vardır. Ayrıca Epstein Barr virus, Coxackie virus, Parvo 11 virus, HIV, Hepatit-C sonrası FMS vakaları görülmüştür [38]. Parvovirus B19'un FMS patogenezindeki rolü araştırılmış, ancak bunu destekleyen kanıt bulunamamıştır [39].

Yapılan bazı araştırmalara göre FMS, fiziksel aktivitelere bağlı gelişen kas mikrotravması ile oluşmaktadır. Uzun süreli kas gerginliği ve iskeminin, fibromiyaljiadaki ağrıyı izah edebileceği ileri sürülmektedir [40, 41].



## **2.4. GENETİK NEDENLER**

TEs (transposable elements, bir genomdan başka genoma aktarılan yer alan DNA parçaları) disregülasyonu FM ve onunla komorbid olan hastalıklarda (kronik yorgunluk ve miyaljik ensefalomyelitte ) izlenmiştir. TEs' nin bir parçası olan HERVS (human endogenous retroviral sequence), fibromiyaljili hastalarda daha fazla eksprese olduğu görülmüştür. Aynı zamanda HERVS hipereksprese olan hastalarda da INF (interferon) beta ve gama'nın da daha fazla salgılandığı farkedilmiştir. Bu bulgu FM'li hastalarda enfeksiyon olmadan grip-benzeri semptomlarını açıklayabilmektedir [42, 43].

## **2.5. PSİKOLOJİK NEDENLER**

Yapılan iki çalışmada, aleksitimi (duygu körlüğü- duyguları tanımlama ve açıklama konusunda subklinik yetersizlik ile karakterize kişilik oluşumudur), depresyon ve anksiyetenin fibromiyalji ile güçlü bir ilişkisi olduğu ıspatlanmıştır.[44, 45].

## **2.6. KLİNİK BELİRTİLER**

Fibromiyaljide kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, yorgun uyanma, sabah tutukluğu, yumuşak dokularda şişlik hissi, karıncalanma, titreme, aşırı terleme, ekstremitelerde soğukluk hissi, kronik baş ağrısı (migren), temporamandibuler eklem ağrısı, dismenore, premenstruel sendrom, irritabl barsak sendromu, dizüri, kardiyak ve solunum sistemi semptomları, anksiyete, Raynoud fenomeni vs... çok farklı semptomlar görülebilmektedir [46]. Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas- iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının yoğunluğu orta şiddette veya şiddetli olarak tanımlanmaktadır [47]. Hissedilen ağrı yanıcı, yakıcı, keskin, zonklayıcı, derinden gelen, karıncalanma tarzında veya bunların kombinasyonu şeklinde tarif edilmektedir [48]. FMS'li hastaların ağrı eşiği düşük, ağrı toleransı da azalmıştır. Hastalar sıklıkla

boyun, sırt, bel gibi aksiyel iskelet ağrısından yakınır. Ağrı geniş bir alandadır ve hasta sınırlarını net olarak çizememektedir . Ağrı, sabahlar artış gösterebilmektedir ve şiddetli sabah tutukluğu ile beraber olabilmektedir. Tutukluk hissi gün boyunca devam edebilse de fonksiyonel yetersizliğe yol açmamaktadır. Bazı hastalarda eklem ağrısı görülebilmektedir, özellikle el eklemlerinde ağrı ve şişlikten yakınırlar. Ancak hastada genellikle gerçek bir eklem tutulumu yoktur. [49]. Ağrı soğuk, nem, stres, fiziksel çevre, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artmaktadır. Yorgunluk; FMS’li hastalarda ağrıdan sonra en sık rastlanan semptomdur ve bazen ağrının da önüne geçecek kadar önemli olabilmektedir. Genellikle gün boyu vardır ve ciddi boyutlardadır. Dinlendirmeyen kalitesiz uyku ağrının şiddetini arttırabilmekte ve artan ağrı da uykusuzluğu tetikleyebilmektedir [50]. Psikolojik bulgular (anksiyete, stress, depresyon) FMS’li hastaların yaklaşık olarak %30-40’ında vardır. [51, 52].

## **2.7. LABORATUAR BULGULAR**

FMS’da laboratuvar ve radyolojik incelemelerde herhangi bir özgül değişiklik görülmemektedir. Ancak ayırıcı tanı açısından eritrosit sedimentasyon hızı, tiroid hormonları, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kas enzimleri, açlık serum kalsiyum ve fosfor düzeyi, antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) incelemeleri yardımcı olabilmektedir. Ancak bu testleri yorumlarken dikkatli olunmalıdır. Örneğin, FMS’li hastaların %10-23’nde açıklanamayan ANA pozitifliği mevcuttur [40, 41, 53].

## **2.8. TEDAVİLER**

Günümüzde fibromiyaljinin tam olarak iyileşmesini sağlayan bir tedavi bulunmamaktadır; tedavi semptomların azaltılmasını, yaşam kalitesi ve işlevlerin korunmasını, iyileştirilmesini hedeflemektedir [54]. Klinik pratikte ilaç tedavileri ile fizik tedavi, egzersiz ve bilişsel-davranışsal tedavi gibi ilaç dışı tedavi yaklaşımları birlikte uygulanılmakta ve fibromiyaljiyi bölgesel ya da

multifokal bir kas bozukluğundan çok sistemik bir hastalık olarak ele alan tedavi protokolleri tercih edilmektedir [55]. Tek bir tedavi modalitesinin kullanıldığı yöntemler, fibromiyalji hastalarda tam etkinlik sağlayamamakta ve klinik pratikte en etkili yöntemin multidisipliner tedavi olduğu düşünülmektedir [56].

## **2.8.1. FARMAKOLOJİK TEDAVİLER**

Fare üzerinde yapılan bir çalışma, lisofosfatidik asit (LPS) ve LPS-1 reseptörleri, fibromiyalji'de nöropatik ağrının başlangıç sebebi olduğunu ispatlanmıştır. Bu çalışmaya göre, FM'de gelişen kronik ağrının tedavisinde kullanılan LPS reseptörlerinin inhibitörü, günümüzde kullanılan ilaçların etki mekanizmasını da açıklamaktadır [57].

### **2.8.1.1. Kannabinoidler**

Kannabis, etkisini psikoaktif maddesi olan THC (tetrahydro kanabinol) vasıtası ile beyinde endokannabinoid reseptörlerin üzerinde göstermektedir.

Washington'da yapılan randomize bir çalışmada, medikal kannabis tavsiye ve reçete edilen hastaların %14ü FM'li hastalar ve Kanada'da 5452 kannabis tedavisi alan hastaların %34 FM'li hastalar olduğu izlenmiştir [58].

2008 yılında ABD'de randomize placebo-kontrollü bir çalışmada, FM'li 20 hastada nabilone'nun (ABD'de ticari bir kannabinoid ilaç) etkileri bakılmıştır. VAS (visual analogue scale) kriterlerine göre tüm 20 hastanın ağrısında azalma izlenmiştir [59].

Psikolojik hastalığı olanlarda kannabis tedavisinde dikkatli olmak gerekmektedir. Bu hastalarda psikoz, kognitif ve hafıza bozukluğu oluşma riski diğerlerine göre daha yüksektir [60].

### **2.8.1.2. Naltrekson**

Naltrekson, bir opioid reseptör antagonisti olarak, FM'li hastalarda opioid signallarını iyileştirerek, antiinflamatuar bir etki göstererek endorfin ve met-enkefalin düzeyini arttırabilmektedir [61].

### **2.8.1.3. Lidokain**

Lidokain, nöron hücrelerin zarında olan sodyum kanallarını bloklayarak analjezik etkisini göstermektedir. 74 FM'li hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, intravenöz lidokainin etkisi bakılmıştır. Hastalara 2 ay arayla tek doz 5 mg/kg IV lidokain verilmiştir. Ağrısı en az %25 azalan hastalara 2 ay sonra 7.5 mg/kg IV lidokain verilmiştir. Sonuçlara göre IV lidokain alan hastaların (özellikle ikinci yüksek dozu alanlarda) ağrısı belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür [62].

### **2.8.1.4. Tramadol**

Tramadol, opioid bir analjezik olarak fibromiyaljili hastalarda önemli bir rolü vardır.

2020'de yapılan bir çalışmada, tramadol-asetaminofen kombinasyonunu alan hastaların yaşam kalitesinde plaseboye göre belirgin iyileşme izlenmiştir. Fakat aynı sonuçlar sadece tramadol alan hastalarda izlenmemiştir. Bu çalışma, FM'nin tedavisinde tramadol kullanılmasını savunacak herhangi bir kanıt elde edememiştir [63].

### **2.8.1.5. Kapsaisin**

Kapsaisin kullanımını değerlendiren bir derlemede 2 çalışma ve 157 hastadan elde edilen veriler değerlendirilmiş ve haricen uygulanan kapsaisin ile ağrı üzerinde olumlu etkiler elde edildiği bildirilmiştir [64, 65].

### **2.8.1.6. Nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ)**

İki küçük çalışmanın dahil edildiği bir derleme ve 2017 tarihli Cochrane derlemesi NSAİİ'lerle fibromiyaljide yeterli etki elde edilemediğini belirtmektedir [66, 67].

### **2.8.1.7. Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI)**

Selektif serotonin gerialım inhibitörlerinin fibromiyaljideki kullanımını değerlendiren 8 derleme dikkate alınmıştır; bu derlemelerin çoğu fibromiyaljide antidepresan kullanımını genel olarak olumlu bakmıştır [66, 68, 69]. Antidepresanların fibromiyaljideki kullanımını değerlendiren yayınlardan bazılarında SSRI'ların trisiklik antidepresanlardan (TSA) daha zayıf etki sağladığı belirtilmiştir [70, 71]. Essitalopram ve essitalopram ile akupunktur uygulamalarının karşılaştırıldığı 83 hastalık prospektif bir çalışmada, her iki gruptada ağrı, depresyon, anksiyete, yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk ve hassas nokta sayısında azalma saptanmıştır. Akupunktur-essitalopram uygulanan grupta, sadece essitalopram alan gruba göre hassas noktalarının azalmasından başka bir anlamlı fark izlenmemiştir [70].

### **2.8.1.8. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI)**

Yapılan bir çalışmada, monoamin oksidaz inhibitörlerinin fibromiyaljideki etkinliği ve güvenliliği 241 hastada incelenmiştir [66, 72, 73]. MAOI'nin etkisi, TSA'lardan daha düşük olması ve istenmeyen etkilerinin yoğunluğu nedeniyle kullanımları önerilmemektedir [64, 74, 75].

Ülkemizde 21 hastayla gerçekleştirilen prospektif bir moklobemid (selektif MAOI inhibitörü) alışmasında şiddetli depresyonu olan fibromiyaljili hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir [70].

### **2.8.1.9. Siklobenzaprin**

Siklobenzaprin yapısal olarak trisiklik antidepresanlara benzer merkezi etkili bir kas gevşeticidir [74]. 312 hasta içeren tek bir sistematik çalışmada hastaların %85'inde istenmeyen etkiler görülmüş ve yalnızca %71'i çalışmayı tamamlayabilmiştir [74, 76]. Siklobenzaprinle ilgili olarak endişe yaratan istenmeyen etkiler konfüzyon, cilt lezyonları ve karaciğer toksisitesidir [74]. Derlemede siklobenzaprin ile ağrı ve uykuda düzelme görüldüğü, ancak ileri çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir [76]. Ülkemizde siklobenzaprin preparatı bulunmamaktadır. Siklobenzaprin'in farklı semptomlar üzerindeki etkileri ve farmakolojik özellikleri Tablo 3 ve 4'da yer almaktadır.

### **2.8.1.10. Antiepileptikler**

Farklı antiepileptiklerle yapılan çalışmalarda pregabalin ve gabapentin'in etkinliğini gösteren veriler mevcuttur. Antiepileptiklerle (pregabalin ve gabapentin) yapılan derlemelerin kapsamı 7 çalışma ve 3344 hastaya kadar çıkmaktadır [74, 77, 78]. Pregabalin ve gabapentin çalışmaları ile ilgili derlemelerde gabapentin ile elde edilen verilerin sınırlı olduğu, pregabalin'in etkinliği konusunda daha fazla veri bulunduğu belirtilmiştir [79, 80]. Genel olarak antiepileptiklerle ağrıda azalma sağlandığı, diğer belirtilerde azalmalar olabileceği ve orta derecede etkili buldukları belirtilmiştir [68]. 2013 yılında yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre pregabalin alan hastaların ağrılarında azalma olduğu, yorgunluk ve uyku üzerindeki etkilerin ise zayıf olduğu, işgörmezlik üzerinde etki oluşmadığı belirtilmiştir [79].

Sinir sisteminde voltaj kapılı kalsiyum kanallarının  $\alpha 2\delta$  alt ünitesini modüle ve bloke ederek etki sağlayan [81] pregabalin çalışmalarıyla yapılan ve 7003 katılımcılı 19 çalışma ile 2534 katılımcılı 5 çalışmayı içeren iki derlemede pregabalin'in fibromiyalji hastalarında ağrıyı azalttığı, uyku bozukluğunda düzelme ve işlevlerde iyileşme sağladığı sonucuna varılmıştır [78]. 2016 yılında yapılan 209 hastanın alındığı, randomize, prospektif çalışmanın analizinde de pregabalin'in uyku



bozukluğu üzerinde olumlu etki sağladığı gösterilmiştir. Sekiz çalışmayla yapılan güvenlilik derlemesinde ise pregabalin ile somnolans, sersemlik, kilo artışı ve periferik ödem gibi istenmeyen etkiler sık görülmekle birlikte, hafif-orta düzeye de oldukları ve tedavinin iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır [82]. Pregabalin'in farklı semptomlar üzerindeki etkileri ve farmakolojik zellikleri Tablo 3 ve 4'de yer almaktadır.

Pregabalin, duloksetin ve milnasipran'ın karşılaştırılması amacıyla yapılan bir derlemeye 17 çalışma ve 7739 hasta alınmıştır. Bu 3 ilacın %30 ağrı azalması sağlama ve istenmeyen etkiler nedeniyle tedaviyi bırakma oranlarının benzer olduğu sonucuna varılmıştır. Duloksetin ve pregabalin ağrı ve uyku bozukluğu üzerinde milnasipran'dan yüksek etki sağlamıştır; duloksetin'in depresif duygudurum üzerindeki etkisi diğer iki ilaçtan yüksek olurken, milnasipran ve pregabalin yorgunluğu duloksetin'den fazla azaltmıştır. İlaçların yan etki profilleri de farklılık sergilemiştir. Sonuç olarak ilaç tercihinde hastanın semptomlarının ve olası yan etkilerin dikkate alınması önerilmiştir [83].

Gabapentin'in fibromiyaljide kullanımına ilişkin 2017 tarihli Cochrane derlemesinde 150 hasta içeren tek bir çalışma değerlendirmeye alınabilmiş ve kanıt düzeyinin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır [78].

**Tablo 3: Farmakolojik tedavide dünyada sıklıkla kullanılan ilaçların etkiler**

<i>İlaç</i>	<i>Ağrı</i>	<i>Yorgunluk</i>	<i>Uyku</i>	<i>Depresif duygudurum</i>	<i>Yaşam kalitesi</i>
Amitriptilin	+/++++	+/++++	++/++++	AD	+
Duloksetin	+	AD	+	+	+
Milnasipram	0	0	AD	0	0
Pregabalin	+	+	+	AD	+
Siklobenzaprin	++	VB	+	VB	VB

Etki boyutları 0: İhmal edilebilir düzeyde ( $SMD/WMD < 0,2$ ); +: Düşük düzeyde ( $0,2 \leq SMD/WMD < 0,5$ ); ++: Orta düzeyde ( $0,5 \leq SMD/WMD < 0,8$ ); +++: Yüksek düzeyde ( $SMD/WMD \geq 0,8$ ). Etki sadece ilacın plasebodan daha etkili olması durumunda belirtilmiştir; meta-analizlerde farklı etki düzeyleri saptandığında tabloda tüm düzeylere yer verilmiştir. VB: Veri bulunamadı; AD: Anlamlı değil; SMD: Standardize ortalama fark; WMD: Ağırlıklı ortalama fark

**Tablo 4: Farmakolojik tedavide dünyada sıklıkla kullanılan ilaçların farmakolojik profilleri**

<i>İlaç</i>	<i>Etki mekanizması</i>	<i>Atılım</i>	<i>En sık görülen istenmeyen etkiler</i>
Amitriptilin	NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu Na ve Ca kanal blokajı $\alpha$ -adrenerjik ve NMA reseptör antagonizmi Potasyum kanal aktivasyonu GABA reseptör işlev artışı	Hepatik (temel olarak CYP2C19)	Ağız kuruluğu, konstipasyon, sedasyon, görme bulanıklığı, idrar retansiyonu, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, aritmiler
Duloksetin	NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu (NA $\approx$ 5-HT)	Hepatik (oksidatif yolaklar) [CYP2D6'nın orta düzey inhibitörü]	Bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon, baş dönmesi, yorgunluk, uykusuzluk, cinsel işlev bozukluğu
Milnasipram	NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu (NA>5-HT) Hafif NMDA reseptör antagonizm	%50 renal %50 hepatik (temel olarak glukuronidasyon)	Bulantı, baş ağrısı, ateş basması, hiperhidroz, palpasyon
<i>Pregabalin</i>	Voltaj kapılı Ca kanallarının $\alpha$ 2 $\delta$ alt-ünitesine bağlanma	<i>Renal</i>	Baş dönmesi, somnolans, kilo artışı, periferik ödem
Siklobenzaprin	Voltaj kapılı Ca kanallarının $\alpha$ 2 $\delta$ alt-ünitesine bağlanma	Hepatik (temel olarak CYP3A4 ve CYP1A2)	Sersemlik, ağız kuruluğu, yorgunluk, baş ağrısı

## 2.8.2. NON-FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

### 2.8.2.1. Hasta Eğitimi

Fibromiyalji hastalarının tedavisinde karşılaşılan önemli bir sorun, tedaviye uyum oranlarının düşüklüğüdür [84]. Hastalara tedaviye uyum konusunda önerilerde bulunması sonuçları olumlu etkileyebilir [85]. Tedavi uyumunu artırmak amacıyla hastaların uyum derecesini belirleyen özelliklere göre sınıflandırılmaları konusunda farklı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bazılarında stresli kişilik yapısına sahip olanlar gibi bazı hastaların tedavi uyumu konusunda daha fazla desteklenmeleri ve tedavinin başlangıçta kişilik özelliklerine göre belirlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır, ancak bu alanda ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir [54, 84, 86].

Fibromiyaljide tedavinin ilk basamağını hasta eğitimi oluşturmaktadır. Hastanın durumu hakkında bilgilendirilmesi ve işbirliği yapması, tedaviye uyumunu ve tedaviye verdiği cevabı etkilemektedir. Eğitimin amacı hastanın öz-yönetim ve öz-yeterliliğini geliştirerek semptomlarla baş etme becerisi kazandırmak, başa çıkma davranışlarının geliştirilmesini sağlamak, engellenmişlik ve acizlik hissi gibi olumsuz algılamaları pozitif yönde değiştirebilmektir [87]. Eğitim sürecinde hasta sendrom ve tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilir, hastalıkla ilgili yanlış beklenti ve bilgiler düzeltilir ve bu durumun yaşamı tehdit eden bir hastalık olmadığı anlatılır . Hastaya stres, anksiyete, depresyon, uyku bozukluğu, mevsimsel değişiklikler, çalışma koşulları, kötü postür, travma gibi faktörlerin yakınmalarını artırabileceği anlatılmalıdır [88]. Hastanın öz-yönetiminin gelişmesi, semptomlarını pozitif yönde etkileyecek aktivite sorumluluğunu üstlenmesini ve problem çözme becerilerinin gelişmesini sağlar. Hastanın davranışlarını ve hastalığa karşı direncini etkileyen öz-yeterlilik ise hastanın duygularını kontrol altına alarak spesifik davranışlar sergilemesine veya düşünce şeklini değiştirerek semptomların şiddetini azaltabilmesine yol açar. Bu şekilde hastalar tedaviden daha fazla yarar görebilirler [89]. Yapılan çalışmalar, hasta tedavisinde tek başına eğitimin yeterli olmadığını, eğitimin tedavi programının bir parçası olması gerektiğini göstermektedir [90].

Kronik ağrıda uygulanan tedaviler semptomların kontrolünü geliştirmeyi amaçlayan davranışsal eğitim, bilişsel-davranışsal eğitim veya sadece eğitim programlarını içermektedir; uygulanan eğitim programları aşağıdaki tabloda yer almaktadır [91, 92].

### **2.8.2.2. Hidroterapi**

Hidroterapinin fibromiyaljide mekanik, fiziksel ve kimyasal faktörlerle etki sağladığı; kas tonusu ve ağrı yoğunluğunu olumlu şekilde etkilediği düşünülmektedir. Hidroterapi ve balneoterapinin hastaların yaşam kalitesini olumlu etkilediği bilinmekte, ancak kanıt düzeyinin orta kalite olduğu vurgulanmaktadır.

Hidroterapi ve balneoterapinin fibromiyaljideki etkinliğini araştıran 4 derleme, 21 çalışmaya ve 1306 kişiye kadar çıkmaktadır [93-95]. On çalışma ve 446 hastayı içeren bir derlemede medyan 4 saat süreli hidroterapi farklı yöntemlerle karşılaştırılmış ve ağrıda 14 hafta süreyle devam eden anlamlı azalma saptanmıştır [96]. Yirmi bir çalışmanın dahil edildiği diğer bir derlemede hidroterapi ile ağrıda azalma, yaşam kalitesinde artma; balneoterapi ile ağrı ve hassas nokta sayısında azalma, yaşam kalitesinde artma saptanmıştır. Bir yöntemin diğerine üstünlüğü konusunda güçlü kanıt elde edilememiştir [95].

Ülkemizde yapılan 32 hastanın alındığı bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış, gruplara günde birer kez peloid ve termomineral su banyosu tedavisi veya günde iki kez termomineral su banyosu tedavisi uygulanmıştır. Her 2 grupta da ağrı, basınç ağrı eşiği, hassas nokta sayısı ve depresif duygudurumda anlamlı düzelme görülmüş, günde birer kez termal su ve çamur banyosundan oluşan kaplıca tedavisinin daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Balneoterapi ile bekleme listesinin karşılaştırıldığı 42 hastanın alındığı bir çalışmada balneoterapi ile ağrı, yaşam kalitesi, hassas nokta sayısı ve depresif duygudurumda iyileşme görülmüştür [97]. Balneoterapi ile aerobik egzersizin ve her 2 yöntemin kombinasyonunun karşılaştırıldığı, 120 hasta içeren diğer bir çalışmada ise balneoterapi ve kombine tedavinin uyku

kalitesinde anlamlı derecede daha fazla iyileşme sağladığı saptanmış, genel olarak kombine tedavinin her 2 yöntemden üstün olduğu belirtilmiştir [98].

### **2.8.2.3. Egzersiz**

Egzersizin temel amaçları stresin azaltılması, kas gücü ve dayanıklılığın korunması, artırılması ve uygun postürün sağlanmasıdır. Fibromiyalji hastalarının kas gücünde ve kas kondisyonunda azalma olduğu bilinmektedir [99]. Kondisyon düşüklüğü de kasların mikrotravmalardan etkilenme riskini artırarak ağrı ve yorgunluğa neden olmakta ve bir kısır döngü oluşturmaktadır. Egzersizle bu kısır döngünün kırılması hedeflenmektedir. Egzersiz serum beta-endorfin düzeylerini artırarak analjezik etki sağlayabilmektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada da fibromiyalji hastalarının egzersiz sırasındaki hormonal yanıtlarında da düzensizlik saptanmıştır. Bunlar hastaların egzersize uyumunu azaltabilmektedir [100].

Ülkemizde 150 kişiyle yapılan bir diğer çalışmada fibromiyaljili hastalarda kas performansında yetersizlik olduğu saptanmıştır. Yetersizliğin özellikle uzun süreli statik kontraksiyon gerektiren aktivitelerde daha belirgin olması uzun süreli statik kontraksiyonları gerektiren egzersizlerin daha önemli olabileceğini düşündürmüştür (78). Fibromiyaljide genel olarak aerobik, kuvvetlendirme, germe, gevşeme egzersizleri ile akuatik egzersizlerin etkinlikleri araştırılmış ve yararlı oldukları görülmüştür [99].

Fibromiyaljide egzersizin etkilerini araştıran 22 derleme incelendiğinde en fazla 34 çalışma içerdikleri gözlenmiştir [101-103]. Kronik ağrı tedavisinde fiziksel aktivite ve egzersizin yerini değerlendiren 2017 tarihli Cochrane derlemesine fibromiyaljili hastalarını içeren 3 yeni klinik çalışma dahil edilmiştir. Derlemede kanıt düzeyinin düşük olmasına karşın, fiziksel aktivite ve egzersizin genel olarak ağrı şiddetinin azalması ve fiziksel işlevlerde iyileşme sağlanması açısından hafif-orta düzeyde yararlı olduğu ve istenmeyen etkilerinin azlığıyla birlikte yaşam

kalitesini artırdığı sonucuna varılmıştır [104]. Hastalara genellikle aerobik egzersiz önerilmekle birlikte, değerlendirilen yayınlarda genel olarak, aerobik ve kuvvetlendirme egzersizleri etkili bulunmuş, akuatik ve yer egzersizleri de benzer etkinliğe sahip görülmüştür[105] [103].

Ülkemizde 57 hastayla gerçekleştirilen bir çalışmada denge egzersizlerinin etkinliği araştırılmış ve denge egzersizlerinin statik denge ve işlevsel düzeyler açısından yarar sağladığı sonucuna varılmıştır [106].

Fibromiyalji tedavisinde egzersizi değerlendiren 2008 tarihli Cochrane derlemesinde 47 farklı egzersiz girişimi incelenmiş ve aerobik egzersizin ağrı ve fiziksel işlevlerde sırasıyla %35 ve %34 oranlarında iyileşme sağladığı saptanmıştır [107]. Yine ülkemizde yapılan ve 62 hastanın ev egzersiz programı, grup aerobik egzersizleri ve kontrol olmak üzere 3 gruba ayrıldığı bir çalışmada iki egzersiz grubunda benzer yararlar elde edilmiştir.

Genel iyilik hali, fiziksel işlevler ve ağrı üzerinde olumlu etkiler oluşturan egzersiz, multidisipliner tedavi stratejisinin ilk basamağı olarak önerilmektedir [54]. Günümüzde egzersiz önerileri düşük yoğunluklu aerobik egzersizler ve diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilebilen egzersiz programları şeklindedir. Egzersiz programları hastaya özel olarak, bireysel şekilde düzenlenmeli, hastanın egzersiz kapasitesinin altında başlanarak ve kademeli artırılmalı ve hastanın tolerans durumuna göre düzenlemeler yapılmalıdır [70]. Hastanın önerilen egzersiz programından hoşlanması, kolayca uygulayabilmesi ve bütçesinin uygun olması da önem taşımaktadır.

## **2.8.2.4. Elektroterapi**

### **2.8.2.4.1. Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)**

Akut ve kronik ağrılı durumların tedavisinde başarıyla uygulanan bir yöntem olan TENS'in etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber supraspinal ve spinal mekanizmalarla etkili olduğu düşünülmektedir. Genellikle 50-120 Hz arasında farklı frekanslarda uygulanan TENS'in omurilikte GABA, endorfin, enkefalin ve dinorfin düzeylerini yükselttiği ve ağrıda azalma sağladığı gösterilmiştir [108, 109]. Çeşitli çalışmalarda ağrı kontrolünde etkili olduğu bildirilen TENS fibromiyaljide genelde lokalize ağrı tedavisinde önerilmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 66 hastada egzersiz ve TENS uygulaması değerlendirilmiş ve egzersize TENS eklenmesinin olumlu sonuçlar sağlayabildiği belirtilmiştir [110].

Elektrik stimülasyonunun (ES) fibromiyaljideki yerini değerlendiren 2017 tarihli bir derlemeye toplam 301 hasta içeren 9 çalışma (6'sı TENS, 3'ü elektroakupunktur) dahil edilmiştir. ES'nin ağrıda anlamlı azalma sağladığı sonucuna varılmakla birlikte, yaşam kalitesi ve yorgunlukta fark elde edilmemiş ve kanıt düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir. Sadece TENS uygulanan çalışmalar dikkate alındığında anlamlı ağrı azalması da saptanamamıştır [111].

### **2.8.2.4.2. Transkraniyal direkt akım stimülasyonu (tDCS)**

Noninvazif beyin stimülasyon teknikleri arasında yer alan transkraniyal direkt akım stimülasyonu, saçlı deriye anot ve katot elektrotlarla düşük amplitüdü tDCS uygulanarak kortikal eksitabilitenin modüle edilmesidir [112]. Kolay uygulanan güvenli bir yöntemdir ve az sayıda klinik çalışma ve bir derlemede ağrı ve işlevlerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir [113, 114]. 2017 tarihli derlemeye 192 hasta içeren 6 çalışma dahil edilmiş ve primer motor kortekse uygulanan anodal tDCS ile ağrı ve işlevlerde anlamlı iyileşme sağlanırken, anodal



sol dorsolateral prefrontal korteks ve primer motor kortekse katodal tDCS uygulamalarıyla anlamlı bir etki sağlanamamıştır [113].

Tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon ve tDCS'yi içeren noninvazif beyin stimülasyon yöntemlerinin fibromiyaljideki etkinliğini değerlendiren bir derlemeye 16 çalışma dahil edilmiş ve ağrı, depresyon, uyku bozukluğu, hassas nokta ve genel sağlık/işlevlerin iyileşmelerine ait ortalama etki boyutu sırasıyla 0,667, 0,322, 0,511, 0,682, 0,867 ve 0,473 olarak bulunmuştur. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), tDCS'den daha etkili olarak değerlendirilmiştir (etki boyutu sırasıyla 0,698 ve 0,568;  $p<0,0001$ ). Primer motor korteks (M1) stimülasyonunun dorsolateral prefrontal korteks uygulamasından daha fazla etki sağladığı belirtilmiş ve fibromiyalji hastalarında hem rTMS, hem de tDCS yöntemlerinin kullanılabilceği belirtilmiştir [115].

#### **2.8.2.4.3. Düşük güçte lazer terapisi**

Düşük güçte lazer tedavisinin nöronal aktiviteyi değiştiren fotokimyasal reaksiyonlar oluşturarak ağrıyı azalttığı ileri sürülse de fibromiyaljide kullanımı tartışmalıdır [116, 117]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada lazer ve amitriptilin tedavi etkilerinin karşılaştırılması yapılmış ve lazer tedavisinin ağrının azaltılmasında etkili olduğu belirtilmiştir [117].

#### **2.8.2.4.4. Ultrason tedavisi**

Ultrason mekanik ve termal yollarla etki ederek, hücre permeabilitesini artırır, inflamatuvar yanıtları azaltarak ve sinir ileti hızını düşürerek ağrıda azalma sağlamaktadır; ayrıca lokal vazodilatasyonla kas spazmlarını da azaltmaktadır [118]. Ülkemizde ultrason tedavisinin fibromiyalji hastalarındaki etkinliğini değerlendirmek amacıyla 20 hastada gerçekleştirilen bir çalışmada lazer tedavisi ile karşılaştırma yapılmış ve her iki yöntemle de ağrı, tutukluk ve hassas nokta sayısında azalma saptanmıştır. Yirmi hastayla gerçekleştirilen diğer bir çalışma ise ağrı, işlevler ve uykuda iyileşmeyi göstermiştir [118].

### **2.8.2.5. Manuel terapi, Masaj**

Masajın ağrı azalmasına neden olan endorfin salınımını artırarak ağrı, uyku ve duygudurum üzerinde olumlu etkiler sağladığı belirtilmektedir [119]. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemelerde, masajın uyku kalitesini artırdığı ve anksiyeteyi azalttığına ilişkin orta nitelikte kanıt, manipülasyonun ise ağrıyı azalttığına dair sınırlı kanıt saptanmıştır [120, 121]. Dokuz çalışmanın alındığı bir derleme ve meta-analizde masaj ile TENS, standart bakım, gevşeme ve akupunktur karşılaştırılmıştır. Tüm çalışmalarda yöntem sorunları saptanmıştır. Genel olarak masajın ağrı üzerinde anlamlı bir etkisi saptanamamakla birlikte bir alt-grup analizinde 5 hafta veya daha uzun süreli masajın olumlu etkisi olabileceği belirtilmiştir [122].

### **2.8.3. Tamamlayıcı Tedaviler**

Tamamlayıcı tedaviler dünya çapında yaygın olarak kullanılan, bazı çalışmalarda fibromiyalji hastalarının %90'ından fazlası tarafından kullanıldığı bildirilen ve genel olarak 4 gruba ayrılan (ağız yoluyla alınan, yetkin bir kişi tarafından uygulanan, beslenme uygulamaları ve ruhsal uygulamalar) yöntemlerdir [54]. Tamamlayıcı tedavilerin değerlendirilmelerinin güçlüğü ve güçlü kanıt düzeylerindeki klinik çalışmaların eksikliği, bu yöntemlerin tedavideki yerlerinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır [123]. 2015 yılında yapılan ve tamamlayıcı tedavilerin fibromiyaljideki yerini araştıran bir derlemeye egzersiz ağırlıklı tamamlayıcı tedaviler, manipülasyon, zihin-beden tedavileri, akupunktur, fitoterapi, hidroterapi ve homeopatiyi değerlendiren toplam 25 sistematik derleme dahil edilmiş ve tai chi, yoga, meditasyon ve mindfulness girişimleri, hipnozla olumlu sonuçlar elde edilirken; akupunktur, kayropraksi, beslenme destekleri ile elde edilen sonuçların çelişkili olduğu belirtilmiştir. Derlemede genel olarak kanıtların giderek artmasına karşın çalışma yöntemlerindeki sorunlar nedeniyle kanıt kalite düzeyinin sorgulanabilir olduğu vurgulanmıştır [124]. Tamamlayıcı tedavilerin Amerika Birleşik Devletlerindeki kullanımını değerlendiren 2016 tarihli derlemede de çalışmaların kanıt düzeyi

hakkında benzer bir kanıt varılmıştır [125]. 2017 tarihli Alman Fibromiyaljide Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Rehberinde ise meditatif egzersiz tedavileri (qi gong, tai chi ve yoga) kuvvetle önerilmiştir. Akupunktur uygulamasının çelişkili sonuçlar sağladığı belirtilerek, yararlı olabileceği dile getirilmiş ve hastanın durumuna göre değerlendirilmesi önerilmiştir; obez hastalarda kilo vermenin sağladığı genel yararlı etkileri nedeniyle değerlendirilebileceği belirtilmiştir [126].

### **2.8.3.1. Akupunktur**

Akupunkturda vücudun spesifik bölgeleri ısı, basınç, lazer ve ince iğnelerle uyarılarak tedavi edici etki elde edilmesi hedeflenmektedir [75]. Fibromiyaljide akupunktur kullanımını değerlendiren 8 derleme, 16'ya kadar çıkan sayıda çalışma ve 1081'e kadar çıkan sayıda hasta içermiştir [127, 128]. Akupunkturun fibromiyaljideki yerini değerlendiren 2014 tarihli Cochrane analizine toplam 395 hasta içeren 9 çalışma alınmıştır ve akupunkturun standart tedavilere eklenmesinin ağrıda %30 azalma sağladığı gösterilmiştir [129]. Akupunktur ile kısa sürede ağrı azalması sağlanmakla birlikte, uzun süreli etkilerine yönelik veriler yetersizdir [54]. Elektroakupunktur ile ağrı ve yorgunlukta azalma oluştuğu (sırasıyla %22 ve %11) saptanmıştır; oluşabilen istenmeyen etkilerin genellikle hafif ve geçici olduğu bildirilmiştir[64]. 2016 yılında yayınlanan 153 hastanın alındığı çok merkezli, randomize, tek kör bir çalışmada akupunktur ile sham akupunktur karşılaştırılmış ve akupunktur ile %14 oranında daha fazla ağrı azalması saptanmıştır. Çalışmada ağrı azalmasının bir yıl sürdüğü ve istenmeyen etkilerin hafif düzeyde olduğu belirtilmiştir [130].

### **2.8.3.2. Tetik nokta enjeksiyonu**

FMS'de oluşabilen aktif hassas noktalar, periferik ağrıyı ortaya çıkartıp santral sensitizasyonu tetikleyerek FMS'de ağrı şiddetini arttırabilmektedir. FM'de görülen hassas noktalar miyofasial tetik noktalarla sık sık karıştırılıyor. [131, 132]. Yapılan son çalışmalar gösteriyor ki, miyofasial tetik noktanın bir FM hassas noktasından klinik veya patofizyolojik olarak ayırt edilebileceğine dair ikna edici bir kanıt yoktur. Hiçbir çalışma, yalnızca hassas noktaları içeren ağrılı kasları veya

yalnızca tetik noktaları içeren kasları göstermemiştir. Tetik noktalarının her zaman hassas bir noktası olduğundan, böyle bir çalışma imkansız görünmektedir[32]. Tetik nokta enjeksiyonlarının etki mekanizması, iğnenin mekanik etkisi veya enjekte edilen maddenin kimyasal etkisiyle tetik noktaların bozulmasına ve kas liflerinde gevşemeye ve uzamaya sebep olduğu düşünülmektedir. Enjekte edilen maddenin etkisi lokal vazodilatasyon, nonseptif substratların dilüsyonu ve ortadan kaldırılması olabilir. Lokal ağrılı alanlar (tetik noktalar) için kuru iğneleme, lidokain, steroid veya botoks enjeksiyonu yapılabilmektedir [133, 134].

**Tetik nokta enjeksiyon endikasyonları** ağrı oluşturan, palpe edilebilen hassas alanları içermektedir. Eşlik eden semptomlar arasında kronik veya epizodik baş ağrıları [135], temporomandibular eklem ağrısı, sırt ağrısı, tetik noktalara bağlı olarak hareket kısıtlılığı ve kasık ağrısı yer almaktadır.

### **Tetik nokta enjeksiyon kontraendikasyonları:**

#### **Kesin kontraendikasyonlar:**

- Hasta reddi
- Tetik noktası bölgesi üzerinde aktif enjeksiyon
- Tetik noktaya güvenilir bir şekilde erişilmemesi

#### **Rölatif kontraendikasyonlar:**

- Hamileler
- Kanama bozukluğu
- Yüksek doz antikoagülan alan hastalar
- Lokal anestetiklere karşı allerjisi olan hastalar
- Çok şiddetli fibromiyalji

- Kontrol edilemeyen psikiatrik bozukluklar
- Anamnezde daha önceden keloid oluşumu
- Anksiyetesi veya iğne fobisi olan hastalar

### **Tetik nokta enjeksiyonu için lazım olan malzemeler:**

- ✓ 27 - 30 gauge 1,5 inç iğne VEYA akupunktur iğneleri
- ✓ 3, 5 veya 10 ml'lik enjektörler
- ✓ Eldivenler (non-steril)
- ✓ Cilt temizleme maddeler: alkol pedleri veya %2 klorheksidin
- ✓ Lokal anestezi: %0.5'lik bupivakain veya lidokain (epinefrin içermeyen)
- ✓ Lokal anestezi karışımına eklemek için triamsinolon veya deksametazon gibi steroidler (isteğe bağlı)
- ✓ Etil klorür gibi topikal anestezi sprey (isteğe bağlı)
- ✓ Pulse oksimetre ve kan basıncı monitörü

### **Tetik noktası enjeksiyonlarının komplikasyonları [136, 137] [138]:**

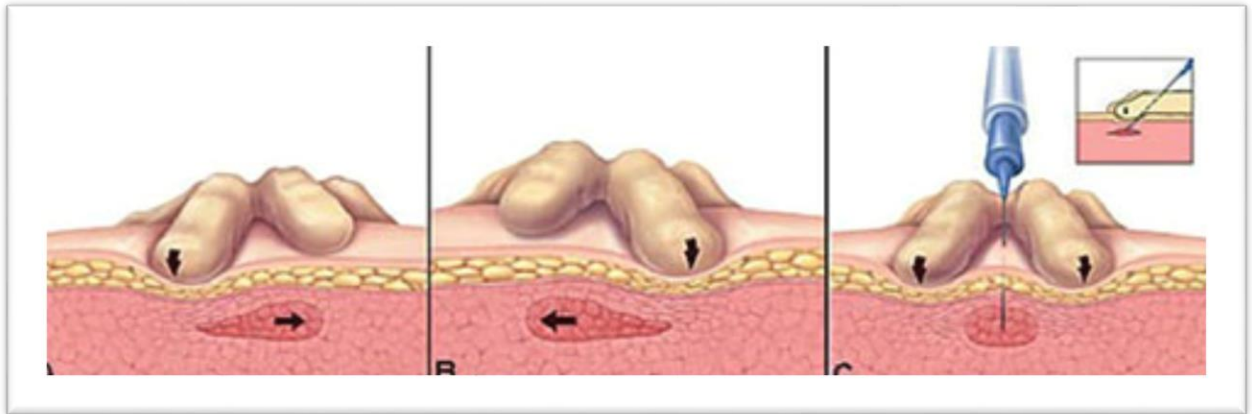
- Ağrı
- Kanama
- Lokal anestezi ajanına karşı allerji
- Enjeksiyon yerinde enfeksiyon
- Sistemik anestezi toksite
- Hematom
- Vasküler yaralanma
- Servikotorasik bölgenin tetik nokta enjeksiyonu sonucunda pnömotoraks oluşumu (bir kaç vakada rapor edilmiştir)
- Bir vaka raporunda şiddetli hipokalemiik paralizi bildirilmiştir

- Ağrıya bağlı vazovagal yanıt ve senkop

### **Uygulama:**

Enjeksiyon uygulamasında enjektör en duyarlı noktaya batırılarak tetik nokta bulunana dek ilerlenir. Bölgede lokal seyirme yanıtı ortaya çıkar ve gergin bantta kontraksiyon meydana gelir. Tetik noktayı tespit edildiğinde önce negatif aspirasyon yapılır sonrada 0.2-1 ml anesteziik solüsyonun enjeksiyonu gerçekleştirilir. Uygulama doğru alana yapıldıysa mevcut ağrı ve spazmatik durum zamanla azalır. Bu azalmadan sonra kas boyunca germe uygulanır ve 1-2 dk. sonra serbest bırakılır (Şekil 4) [139].

### **Şekil 4: Tetik nokta enjeksiyonu**



Enjeksiyon derinliğini doğrulamak ve nörovasküler yapılara zarar vermektan kaçınılmak için, işlemin deneyimli kişi tarafından ultrason eşliğinde yapılması tavsiye edilir[140] .

### **2.8.3.3. Ozon tedavisi**

Fibromiyalji hastalarının kaslarında küçük odakların kanlanması bozulmuştur ve oksijenlenmesi azalmış bölgelerdir. Bu bölgelerde zaman içerisinde iltihapsız yangı dediğimiz inflamasyon gelişebilmektedir [141]. Ozon tedavisi hem bu bölgedeki kanlanmayı düzenlemekte, hem de

eritrositlerin bu bölgelerde daha çok oksijen bırakmasına yardımcı olmaktadır. Fibromiyalji ozon tedavisinde 10 seans ozon tedavisinden sonra tam iyilik hali olabilmektedir [142].

Ozon tedavisinde belli miktarda oksijen, ozon karışımının vücut boşluklarına ya da dolaşım sistemine verilmesidir. Ozon tedavisi, intravenöz, kas içi, eklem içi, karın içi, rektal, omurilik disklerinin içine uygulanabildiği gibi deri üstüne de uygulanabilmektedir [143]. Ozon tedavisinde bir miktar kan vücut dışına alınır ozona dayanıklılık testi yapılır. Bu test, bir şişede beş on dakika oksijen, ozon karışım ile temas ettikten sonra tekrar aynı kişiye verilir. Bu uygulama şekline otohemoterapi denilmektedir [144, 145].

#### **2.8.3.4. Beslenme Uygulamaları (Homeopati, Fitoterapi...)**

Geleneksel Çin tıbbında bitkisel uygulamaları değerlendiren bir derlemede Çin bitkisel tedavisini ilaç tedavisiyle karşılaştıran 6 çalışma alınmış ve çalışmalar birleştirilmeden sunulan sonuçlarda bitkisel ilaçların ağrı üzerinde yarar sağlayabildiği belirtilmiştir [146]. Diğer bir derlemede ise oral yoldan alınan veya cilde uygulanan ajanların fibromiyalji belirtileri üzerindeki etkilerine ilişkin yeterli kanıt bulunamadığı belirtilmiştir [147]. Homeopatinin değerlendirildiği iki derlemede ise yeterli nitelikte kanıt saptanamamıştır [148].

#### **2.8.3.5. Biofeedback**

Fibromiyaljide biofeedback kullanımı alanında gerçekleştirilen 2013 tarihli derleme 7 çalışma ve 321 hasta içermiştir. Kontrol gruplarının sham biofeedback, dikkat kontrolü, ilaç tedavisi ve standart tedavileri aldıkları bu çalışmaların derlemesinde biofeedback'in ağrıyı azalttığı, ancak yorgunluk ve uyku üzerinde bir etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Derlemede etkinin elektromiyografik (EMG) biofeedback ile sınırlı olduğu, elektroensefalografik (EEG) biofeedback ile etki saptanmadığı belirtilmiştir [149]. Ülkemizde yapılan 2 yayından birisi EEG biofeedback uygulanan 3 olgu bildirimini, diğeri ise 18 hastalık, randomize, tek kör klinik çalışmadır [150].

Klinik çalışmada EEG biofeedback'in ağrı ve psikolojik semptomlarda azalma, yaşam kalitesinde artış sağladığı saptanmıştır [150].

### **2.8.3.6. Hipnoz**

Kronik ağrı kontrolünde uzun yıllardır kullanılan bir yöntem olan hipnoz subjektif deneyim, algı, duyu, duygu ve davranışlarda değişiklik yaratabilmektedir [112]. Hipnozun fibromiyaljideki etkinliğini değerlendiren, 6 çalışma ve 239 hasta içeren bir derlemede hipnoterapi ve yönlendirilmiş imgelem uygulamaları bilişsel girişim, aktif kontrol (fizik tedavi/masaj/gevşeme/eğitim) ve genel tedavi uygulamalarıyla karşılaştırılmıştır; ağrıda olduğu belirtilen azalma kanıt kalitesinin düşüklüğü ile gölgelenmiştir [151]. 2017 tarihli diğer bir derlemeye ise 387 hasta içeren hipnoterapi ve yönlendirilmiş imgelem uygulamalarıyla gerçekleştirilen 7 çalışma alınmıştır. Derlemede sonuç olarak bu yöntemlerin fibromiyaljisi olan bazı hastalarda ağrı, psikolojik sıkıntılar ve uyku bozukluğu üzerinde yarar sağlayabildiği belirtilmiştir, ancak çalışmaların kanıt düzeyleri düşüktür [152].

### **2.8.3.7. Meditatif Hareketler**

Tai chi, yoga, qi gong ve beden farkındalık uygulamalarının aerobik egzersiz, eğitim ve germe egzersizleri şeklindeki kontrol uygulamalarıyla karşılaştırıldığı, 7 çalışma ve 362 hasta içeren bir derlemede uyku ve yorgunlukta orta düzeyde azalma saptanmıştır [153]. 2017 tarihli bir derleme ve tamamlayıcı tedavi rehberinde fibromiyalji hastalarında etkili olduğu belirtilen meditatif hareketler kuvvetle önerilmiştir [126]. Yoganın farklı romatizmal hastalıklardaki etkinliğini araştıran, 8 çalışma ve 559 hastanın dahil edildiği diğer bir derlemede ağrı üzerindeki etkisinin zayıf olduğu bildirilmiştir [154]. Qi gong'un fibromiyalji hastalarındaki yerini araştıran 7 çalışma ve 395 hastanın dahil edildiği bir derlemede ise qi gong'un ağrı, yaşam kalitesi ve uyku üzerinde etkisine ilişkin düşük kalitede kanıt saptanmıştır [155].



Tai chi'nin farklı kronik ağrılı durumlardaki etkinliğini değerlendiren bir derlemede kant düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir [156]. 2016 yılında yapılan 44 fibromiyalji hastasının alındığı çalışmada Tai chi ile eğitim uygulaması randomize olarak karşılaştırılmış ve ağrı, uyku ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşmeler saptanmıştır [157].

### 2.8.3.8. Dans ve Muzik

Duyusal sanat tedavileri alanında veriler oldukça sınırlıdır [64, 113]. Müzik tedavisinin farklı kronik ağrılı durumlarda yarar sağlayabildiği gösterilmiştir ve fibromiyaljideki etkinliği de araştırılmıştır [158, 159]. Ülkemizde gerçekleştirilmiş olan 37 hastalık randomize bir çalışmada müziğin ağrıda azalma sağlayabildiği gösterilmiştir [158].

**Tablo 5. Fibromiyaljide multidisipliner non-farmakolojik terapi**

<b>Hidroterapi</b>	<b>Elektroterapi</b>	<b>Egzersiz ve Masaj</b>	<b>Nöralterapi</b>	<b>Ozon, Akupunktur</b>
Termal banyolar	Yüzeysel ısı, derin ısı ve elektrikselsel akımlardan oluşan fizik tedavi uygulamaları	Gevşeme egzersizleri	Lenfatik disfonksiyon olduğundan lokal ağrılı yer, ağrılı segment, trigger noktaları ve bozucu alan eliminasyonu	İmmun sistemi güçlendirmek için faydalanılabilir
Kaplıca		Germe egzersizleri	Blokajların giderilmesi	
Dönüşümlü banyo	Manyetik alan terapisi	Kardiyovasküler kondüsyon programı	Organsal semptomların tedavi edilmesi	
	Biofoton	Yürüyüş		
	ReviQuant	Yüzme		
	Soft lazer	Bisiklete binme	Hormonal eksen tedavisi	
	TENS	Egzersiz	Bağışıklık sistemin düzenlenmesi	
			Doku beslenmesinin düzenlenmesi	
			Kronik enflamasyon ile mücadele	

## 2.9. TEDAVİ ÖNERİLERİ ÖZETİ

<b>Hasta Eğitimi</b>	Güçlü öneri
<b>Egzersiz</b>	Güçlü öneri
<b>Fizik Tedavi Modaliteleri:</b> Elektroterapötik uygulamalar Hidroterapi-Balneoterapi Masaj	Tedavi programının bir parçası olarak (Zayıf öneri) Tedavi programının bir parçası olarak (Orta güçte öneri) Yeterli bilimsel kanıt yok
<b>Bilişsel-Davranışsal Tedavi</b> <b>İlaç Tedavileri:</b> Antiepileptikler  Monoamin oksidaz inhibitörleri NSAİİ Selektif serotonin geri alım inhibitörleri  Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri Siklobenzaprin Tramadol  Trisiklik antidepresanlar  Kapsaisin İlaç kombinasyonları	Pregabalin (Orta güçte öneri) Gabapentin için kar-zarar hesabı yapılmalıdır (Orta güçte öneri) Önerilmez (Güçlü öneri) Önerilmez (Zayıf öneri) Fibromiyalji hastalarındaki depresyon ve anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanılabilirler (Zayıf öneri) Duloksetin, milnasipram (Orta güçte öneri)  Önerilmez (Zayıf öneri) Kısa süreli, 150 mg/gün dozu aşmayacak şekilde (Zayıf öneri) Amitriptilin kardiyak sorunu olmayan, başka antidepresan ilaç kullanmayan, 60 yaş altı fibromiyalji hastalarında 10-25 mg/gün dozda (Zayıf öneri) Tedavi programının bir parçası olarak (Zayıf öneri) Monoterapiye yanıt vermeyen fibromiyalji hastalarında, dikkatli gözlem altında (Zayıf öneri)
<b>Tamamlayıcı Tedaviler:</b> Akupunktur Beslenme uygulamaları Duyusal Sanat Tedavileri Manipülasyon Zihin-Beden Tedavileri: Biofeedback Hipnoz Farkındalık Meditatif hareketler Diğer tamamlayıcı tedaviler Yenilikçi tedaviler	Tedavi programının bir parçası olarak (Zayıf öneri) Önerilmez (Güçlü öneri) Yeterli bilimsel kanıt yok Yeterli bilimsel kanıt yok Yeterli bilimsel kanıt yok Yeterli bilimsel kanıt yok Tedavi programının bir parçası olarak (Zayıf öneri) Tedavi programının bir parçası olarak (Zayıf öneri) Önerilmez (Güçlü öneri) Önerilmez (Güçlü öneri)
<b>Multidisipliner ve İnterdisipliner Tedaviler</b>	Güçlü öneri

### 3. PULSED RADYOFREKANS

#### 3.1. Radyofrekans Uygulamalarının Tarihçesi

Radyofrekans Uygulamalarının Tarihçesi Çeşitli hastalıkların tedavisinde, dokulara elektrik akımı uygulayarak lezyon oluşturma fikri, ilk kez 1931'de Krischner tarafından trigeminal nevraljide gerçekleştirilmiştir [160]. Bu uygulamada diatermi makinesi ile 350 mA'lık akım kullanılmıştır ve girişim için skopi kontrolü altında 10 cm iletken uçlu iğne Gasser ganglionuna yerleştirilmiştir. Ancak bu uygulamada kullanılan direkt akımın istenilen lezyon kontrolünü sağlayamaması ve ağrılı olması nedeniyle bu yönde girişimler fazla yaygınlaşmamıştır. Hunsperger ve Wyss ise 1953'te bu tip uygulamalarda direkt akım yerine, yüksek frekanstaki (300-500 kHz) elektrik akımı kullanımını önermişlerdir. Bu frekanstaki akımların radyo transmitterlerinde de kullanılmasından dolayı "radyofrekans akımı" terimi bu akımların tanımı olarak kabul görmüştür [161].

Direkt akımı ilk kez 1965 yılında Mullan [162], perkütan lateral kordotomi uygulaması ile kullanmış, aynı yıl Rosomoff [163] aynı uygulamada radyofrekans (RF) akımını kullanmıştır. Sweet ve Wespice [164] 1974 yılında, trigeminal nevralji tedavisinde RF akımını kullanarak Gasser ganglionu lezyonu oluşturdukları tekniği, Uematsu ve arkadaşları [165] ise aynı yıl perkutan RF rizotomi tekniğini tanımlamışlar. Spinal ağrı tedavisinde RF kullanımına öncülük eden Shealy, lomber ve servikal bölgedeki faset eklemlerden kaynaklanan ağrıların tedavisinde medial dal lezyonunu tanımlamıştır (1975) [166].

1970'li yılların sonuna doğru oluşan komplikasyonların artması nedeni ile (iğnelerin kalınlığı v.s. gibi teknik yetersizlikler nedeniyle) RF uygulaması kullanım sıklığında büyük bir azalma olmuştur. 1980 yılında Sluijter ve Mehta [167] tarafından geliştirilen ve yöntemin güvenliğini artıran küçük çaplı, 22 G kalınlığında bir kanül ve bunun içinden geçen, ucunda dokuda oluşan sıcaklığı ölçen "thermocouple" probu taşıyan ince bir elektrot sayesinde RF teknikleri tekrar gündeme gelmiştir. Radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler de RF uygulamalarının gündeme gelişinde etkin olmuştur.

1990'lı yılların ilk yarısına kadar RF uygulamalarında klinik etkiden sadece oluşan ısı lezyonu ve sinir hasarı sorumlu tutulmaktaydı. Ancak Van Kleef ve arkadaşlarının[168] 1993 yılında yayınladıkları çalışmalarında servikal arka kök ganglionlarına konvansiyonel RF uygulanan hastaların, uygulama sonrası ilgili dermatomda ağrının tekrar ortaya çıkmasının, sensoryal kaybın normale dönmesinden çok daha uzun sürdüğünü göstermeleri ile bazı soru işaretleri doğmuştur. Bu farklılık önceleri RF'in myelinsiz ve myelinli sinir lifleri üzerindeki selektif etkisine [169] bağlanmaya çalışılmış, ancak yapılan yeni çalışmalar böyle bir etkiyi gösterememiştir [165, 170-173].

1996 yılında ilk pulsed RF uygulamasını gerçekleştiren Sluijter, ilk sonuçlarını 1998 yılında yayımlamış ve ısı artışı oluşturmadan elektromanyetik alan uygulamada, Slappendel ve arkadaşlarının[174] iddia ettiği gibi konvansiyonel RF'i düşük voltaj uygulayarak kullanmanın etkili olmadığını belirtmiştir.

### **3.2. Radyofrekans Uygulamaları**

Pulsed radyofrekans (PRF) kontinyu radyofrekans termokoagulasyon (KRFT) uygulamalarına bir alternative olarak geliştirilmiş olup, son yıllarda geniş bir şekilde uygulanmaya başlanmıştır. Bu işlemin kolaylıkla uygulanması, dokuda termal hasar oluşturmaması ve ağrısız bir işlem olması yaygınlaşmasını sağlayan en önemli faktörler olmuştur. PRF, KRFT'ye benzer uygulamaların (faset median sinir veya trigeminal sinir[175] uygulamaları gibi) yanı sıra, ondan farklı periferik uygulamaları da bulunmaktadır. Miyofasial tetik nokta uygulamalarında [176, 177], fantom ağrısında [178], oksipital nevraljide [179], meraljika parestetikada [180], kronik testiküler ağrıda [181], sekonder glossofarengeal nevraljide [182], omuz ağrısı için supraskapular sinir uygulamalarında [183], postherpetik nevraljide [184], diz ağrısı için eklem içi uygulamalarında [185] ve hatta prematür ejakülasyon tedavisinde [186] başarı ile uygulandığını bildiren literatürler bulunmaktadır.

KRFT uygulamalarında ağrı sinyallerini taşıyan sinir liflerine yerleştirilen bir elektrod ile termal bir hasarlanma oluşturulmaktadır. Koagülatif nekroz ile sonuçlanan bu hasar, kronik ağrı tedavisinde hedef dokudaki sensoriyel yolları hasara uğratan diğer nörolitik prosedürlerden kavram olarak farklı değildir. Oysa PRF uygulaması ile RF enerjisi, yüksek voltajla (tipik olarak 45 V) 20 milisaniyelik vuru

ve sonra 480 milisaniyelik sessiz dönemlerin takip ettiği 500 kHz frekansta uygulanmaktadır. Sonuç olarak doku, uzun sessiz dönemden dolayı 42 C'yi geçmez. Bu yüzden doku ısısı geri dönüşümsüz doku hasarı eşiği olarak kabul edilen 45-50 C'nin altında kaldığı için kalıcı doku hasarı ve nörit benzeri reaksiyonlar görülmez. PRF sıklıkla uygulanmasına rağmen etki mekanizması hala tam olarak anlaşılammıştır, ancak bir nöromodülatör etkisinin olduğu düşünülmektedir. (Şekil 5)

**Şekil 5 : Pulsed RF cihazı.**



Pulse radyofrekansı transkutanöz olarak uygulanması, yeni ve invaziv olmayan bir yöntem olarak diğer tedavilere dirençli kronik ağrısı olan bazı hastalarda etkili gibi görünmektedir [187-189].

Transkutanöz radyofrekans tedavisi (TCPRF), herhangi bir anestezi veya sedasyon gerektirmeyen, ağrısız ve ayaktan fizyoterapi yöntemidir[190] .

## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2016 - Eylül 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversite Hastanesi Algoloji Bilim Dalı'na başvuran ve Fibromiyalji tanısı konulan hastalara ait veriler retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hastalar arasından merkezimizde transkutanöz radyofrekans (TCRF) veya ıslak iğne tedavisi uygulanan 20 - 60 yaş arası kadın ve erkekler çalışmaya dahil edilmiştir. Tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla VAS (Visual Analogue Scale) ağrı skoru kullanılmıştır. Hastalara ait yaş, cinsiyet, tedavi öncesi VAS skoru, tedaviden sonra 2. ay ve 6. ay VAS skoru verileri hastane elektronik veritabanından elde edilmiştir. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alınmıştır (Go 21/1179 ; Tarih: 02.11.2022 ).

### ***Dahil edilme kriterleri:***

- 1- ACR (American College of Rheumatology) 2016 tanı kriterlerine göre Fibromiyalji tanısı konulması.
- 2- Merkezimizde TCRF veya ıslak iğne tedavisi uygulanmış olması.
- 3- Tedavi öncesi ve tedaviden sonra 2. ve 6. ay VAS skoru değerlendirilmiş olması.
- 4- Ciddi sistemik hastalıkların (kontrolsüz diyabet, kontrolsüz hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, ciddi kardiovasküler hastalık v.b majör sağlık problemleri) olmaması.

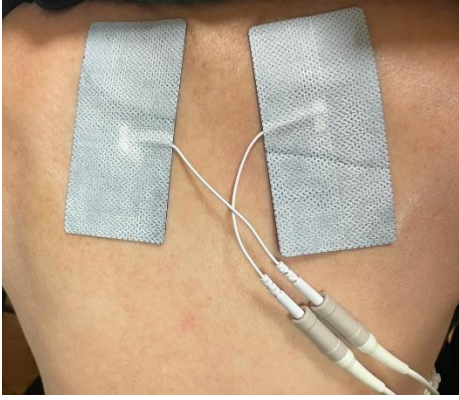
### ***Dışlanma kriterleri:***

- 1- Fibromiyalji haricinde nöromusküler, ortopedik veya dahiliye hastalıklarının eşlik etmesi.
- 2- Tedavi sonrası düzenli takibe gelinmemesi.
- 3- TCRF veya ıslak iğne haricinde farmakolojik veya lokal tedavi alınması.
- 4- Tedavi öncesi veya sonrasında 2. ve 6. aylarda VAS skoru hesaplanmamış hastalar.

Kriterlere uygun olan toplamda 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar tedavi modalitesine göre iki grupta incelenmiştir:

1- Grup (50 hasta): TCRF terapisi 7 gün arayla 1 seans olmak üzere toplamda 3-6 seans uygulanmıştır. Transkutanöz elektrotlar (45x98 mm) tetik noktalarına uygulanmıştır.(Şekil 6).

**Şekil 6: Transkutanöz elektrotların tetik noktalara uygulanması**



İlk 10 dakikada TCRF terapisinin ayarlanmasında voltaj 80 V ve frekans 5 Hz, ardından 5 dakika voltaj 80 V ve frekans 2 Hz olarak uygulanmıştır (Şekil 7).

**Şekil 7. TCRF.**

**Ayarlar:**

**A: 10 dk, 80V, FR 5Hz.**

**B: 5dk, 80 V, FR 2Hz**



2- Grup (50 hasta): Bupivakain ve Kortikosteroid tedavisi 20 günde 1 seans olmak üzere toplamda 3-6 seans uygulanmıştır. Bupivakain ve kortikosteroid enjeksiyonu literatürde tanımlanmış şekilde tetik noktalara uygulanmıştır.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

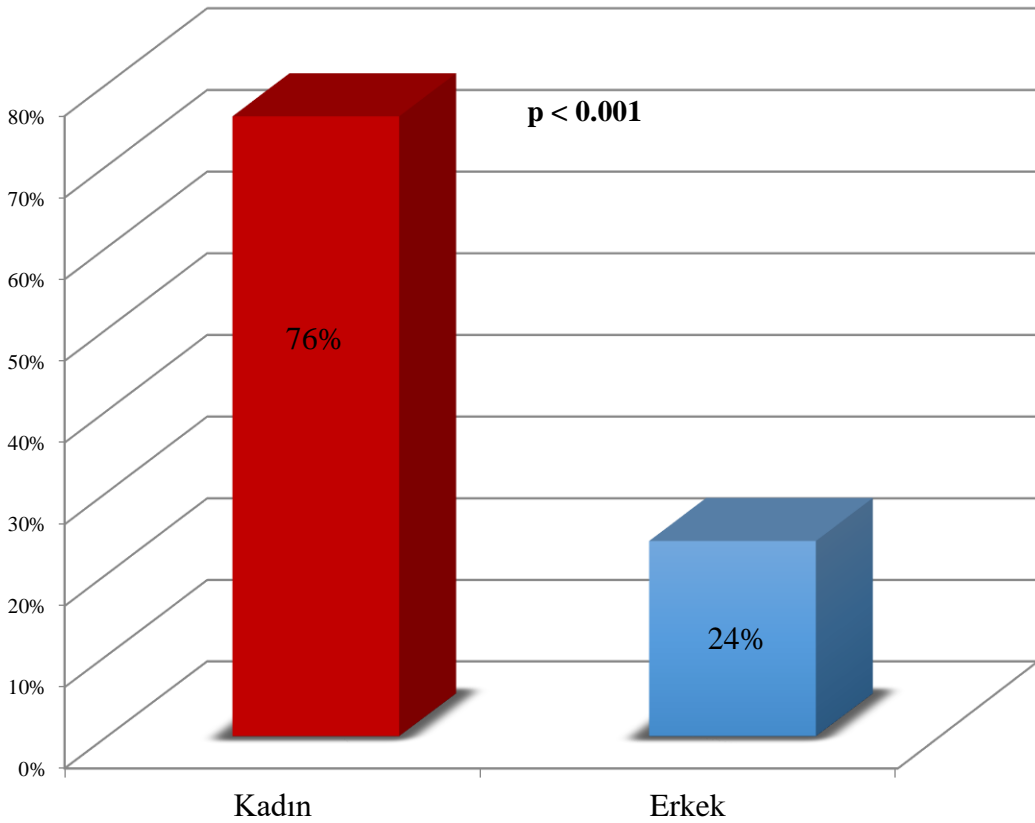
İstatistiksel analizler IBM® SPSS versiyon 25 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortanca (min-max) veya ortalama±standart sapma (SS) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları  $\chi^2$  veya Fisher testleri kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerde ise gruplar yerine göre Mann-Whitney U veya Student t-testi ile analiz edilmiştir. En az biri normal dağılmayan değişkenler arasındaki kolerasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplanmıştır. Zamanla VAS skoru değişimine tedavi modalitesinin etkisi tekrarlı ölçümler varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) kullanılarak incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlenmiştir.



## 5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 100 hastanın %76'sı kadın, %24'ü ise erkekti ( $p < 0.001$ , Şekil 8). Hastaların ortalama yaşı 52 (22-60) olup, kadın ve erkekler arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p = 0.488$ ). Tedavi kolları arasında cinsiyet dağılımına göre anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p = 0.349$ ). TCRF yapılan hastaların median yaşı 53 (22-60), ıslak iğne tedavisi yapılanların ise 48 (27-60) olarak değerlendirilmiştir ( $p = 0.745$ , Tablo 6).

**Şekil 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.**



**Tablo 6. Hasta özelliklerinin tedavi gruplarına göre karşılaştırılması.**

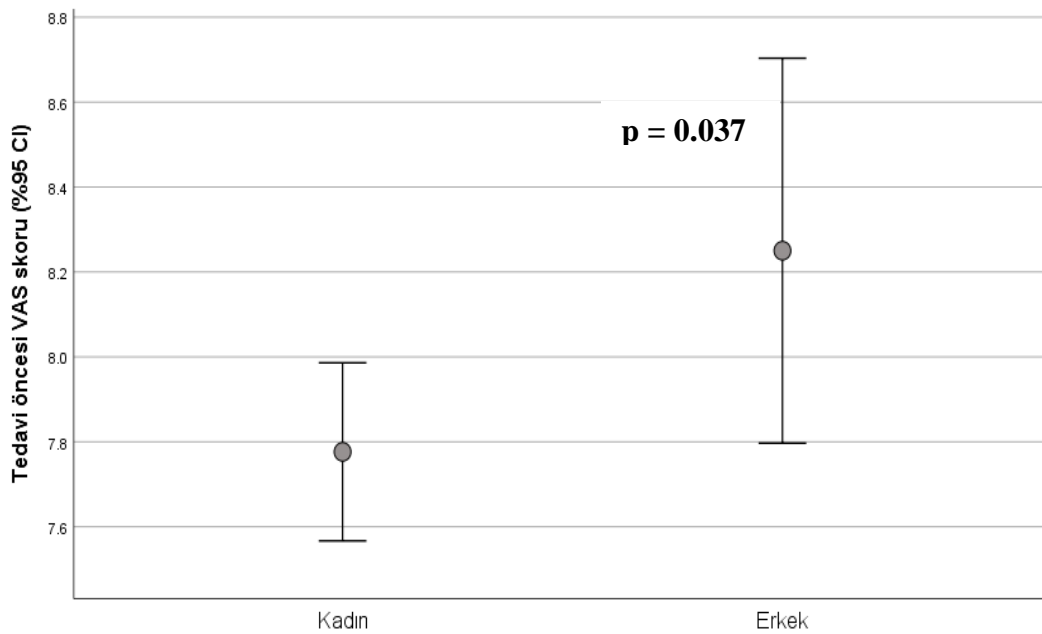
Hasta özellikleri	TCRF (n=50)	Islak iğne tedavisi (n=50)	<i>p</i> değeri
Kadın cinsiyet, n (%)	36 (%72)	40 (%80)	0.349 <sup>a</sup>
Yaş, ortanca (min-max)	53 (22-60)	48 (27-60)	0.745 <sup>b</sup>
Giriş VAS, ortalama±SS	8.02±1.04	7.76±0.9	0.183 <sup>c</sup>
VAS - 2.ay, ortalama±SS	4.12±0.96	6.88±1.04	<0.001 <sup>c</sup>
VAS - 6.ay, ortalama±SS	5.22±1.11	7.02±0.93	<0.001 <sup>c</sup>

SS, Standart sapma; TCRF, Transkutanöz radyofrekans tedavisi.

a - Ki-kare testi; b - Mann-Whitney U testi; c - Bağımsız örneklem t-testi.

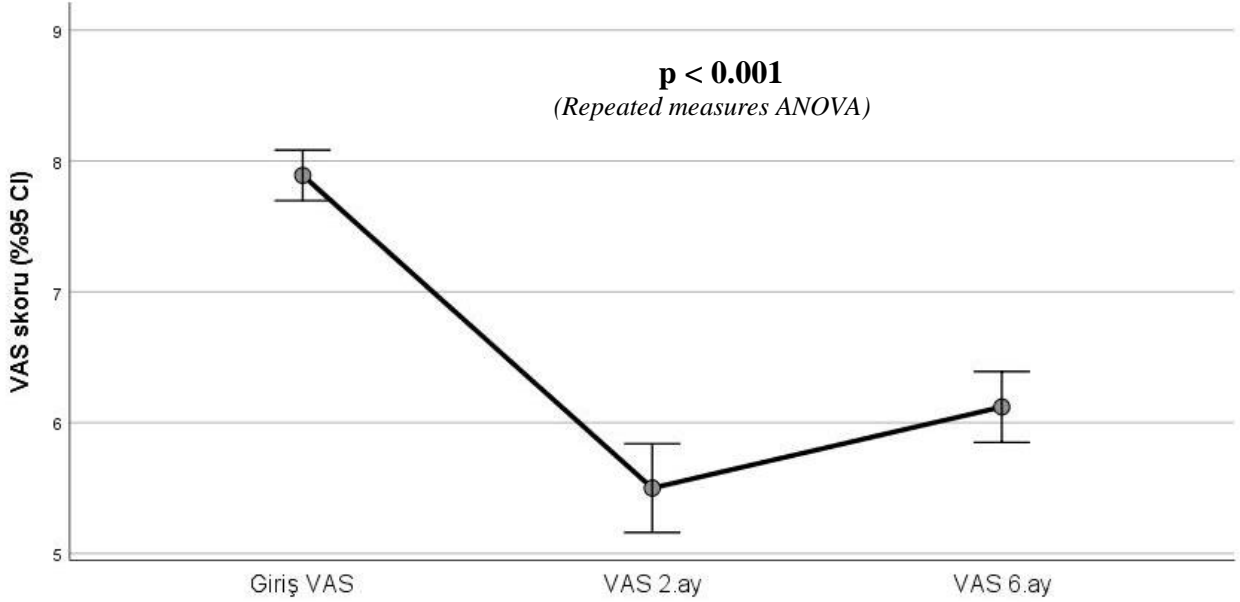
Tedavi öncesi (giriş) VAS skoru ortalaması erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir (8.25 vs. 7.78,  $p=0.037$ , Şekil 9). Giriş VAS skorları ile hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmemiştir ( $r=0.16$ ,  $p=0.11$ ). Diğer yandan, tedavi kolları arasında giriş VAS skoru ortalamasına göre de anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0.183$ ).

**Şekil 9. Tedavi öncesi VAS cinsiyete göre dağılımı.**



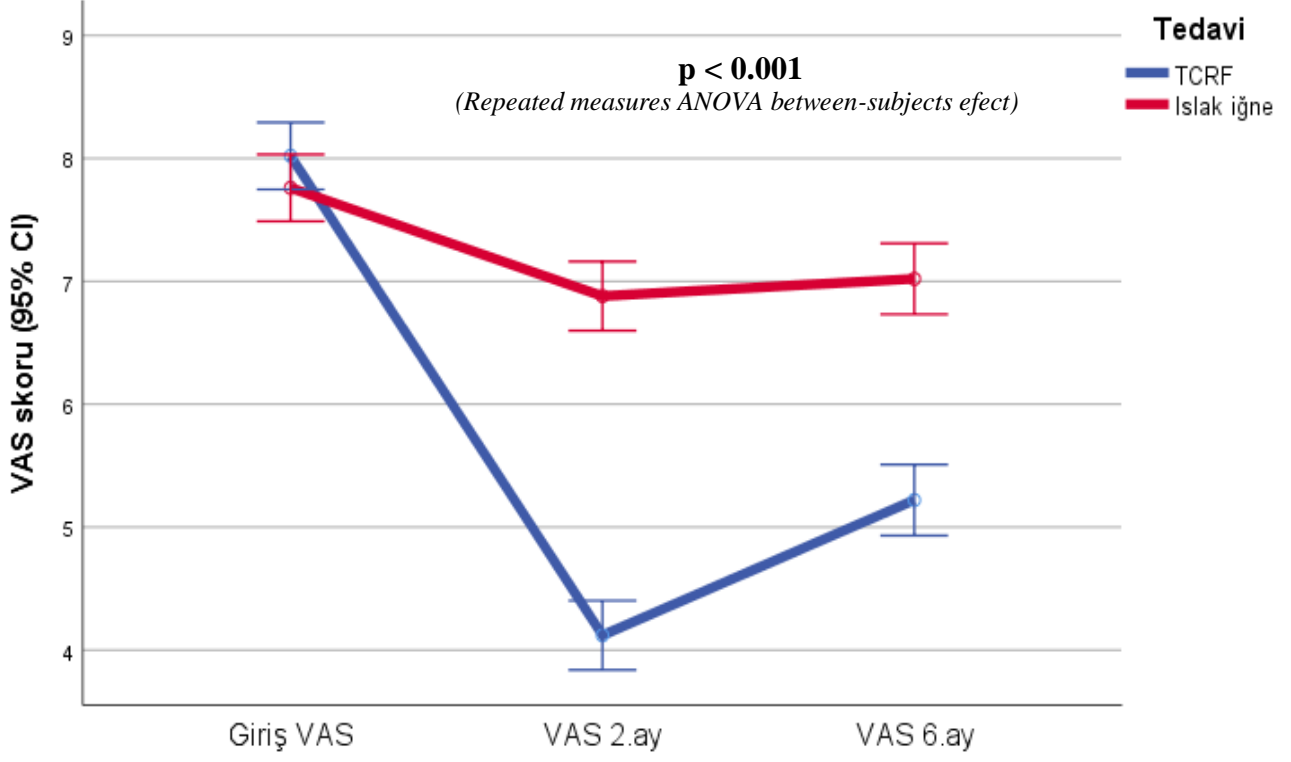
Hastaların tamamı değerlendirildiğinde, tedavi öncesi ve tedaviden sonra ikinci ve altıncı aylardaki VAS skorlarının tekrarlayan ölçümler varyans analizinde skor değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p < 0.001$ , Şekil 10). Hastaların giriş VAS skoru ortalaması  $7.89 \pm 0.97$  iken, ikinci ay VAS skoru ortalaması  $5.5 \pm 1.7$ , altıncı ay VAS skoru ortalaması ise  $6.12 \pm 1.4$  olarak değerlendirilmiştir. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltilmeli post-hoc analizinde her üç VAS ölçümünün ikili karşılaştırmalarında yüksek düzeyde istatistik anlamlılık ortaya konulmuştur ( $p < 0.001$ ).

**Şekil 10. Tedavi öncesi ve tedaviden sonra 2. ve 6. aylarda VAS değişimi.**



Son olarak, tedavi gruplarına göre VAS değişimi varyans analizinde TCRF uygulanan grupta tekrarlayan ölçümlerde VAS skoru ıslak iğne tedavisi uygulanan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p < 0.001$ , Şekil 11).

Şekil 11. Tedavi gruplarına göre VAS skoru değişimi.



## 6. TARTIŞMA

Fibromiyalji, yaygın muskuloskeletal ağrı, uyku bozukluğu ve aşırı yorgunluk hissi ile karakterize olan ve prevalansı 1-5% olan kronik bir hastalıktır. Bilişsel ve duygu durum bozukluğu ve anksiyete belirtileri veya sendromları gibi nöropsikiyatrik belirtiler de bu hastalarda görülmüştür. FM, hastaların fiziksel ve psikolojik hayatlarını negatif bir şekilde etkileyebilmekte ve hastaların çoğu düşük bir yaşam kaliteyi tecrübe edebilmektedir [1]. Yapılan çeşitli çalışmalarda FMS'li hastalarda yaşam kalitesinin negatif yönde etkilendiği gösterilmiştir [10, 11]. ABD'de fibromiyaljinin yıllık maliyeti hasta başı yaklaşık 9573 dolar hesaplanmıştır. FM, orta yaşlı kadınlarda daha sık görülüp 20-55 yaş arasında olan kadınlarda kas-iskelet ağrılarının en yaygın nedenidir [6]. Türkiye'de her yıl yaklaşık olarak 100.000 kişiye tanı konulmakta ve bu sayı her geçen gün hastalığın doktorlar tarafından tanınmasının artmasıyla giderek artmaktadır [18].

Fibromiyaljili hastalarının bildirdikleri yaygın ve kronik ağrının gelişiminde, anormal santral ve/veya periferik ağrı mekanizmalarının genetik faktörlerle birlikte rol oynadığı [191] ve genetik yatkınlığı bulunan kişilerin ortamla ilişkili, fizyolojik ve psikolojik streslere maruz kalmaları sonucunda fibromiyalji geliştiği düşünülmektedir [192, 193]. Ülkemizde de genetik faktörlerin fibromiyaljideki rolünü gösteren çalışmalar yapılmıştır [194-198].

FM'nin patogenezi tam bilinmemekle birlikte, mast hücrelerden salgılanan TNF (tümör nekrozis faktör), IL-1 ve IL-6 (interlökin) nin hiperaljezinin oluşmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca CRH (kortikotropin serbestleştirici hormonu) ve P maddesinin (P substance) de rolü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [34]. Yapılan diğer bir çalışmada, T hücrelerin FM de önemli bir rolü olduğu izlenmiştir [35]. Yapılan birkaç çalışmada da 25-hidroksi vitamin D eksikliği olan hastalarda, FM nin daha sık görüldüğü öğrenilmiştir [36]. Koca ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, fibromiyaljisi olan hastalarda, GH (büyüme hormonu) ve IGF-1 (insulin benzeri büyüme faktörü) nin düşük olduğu ve leptin seviyesi belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır [37].

Kronik bir ağrı bozukluğu olan FMS'nin tedavisi oldukça zordur ve tüm kronik ağrı sendromlarında olduğu gibi FMS tedavisi de iş gücü kaybına, psikolojik bozukluklara, yüksek tanı/tedavi maliyetlerine yol açmaktadır. FMS'de tedavinin ana basamakları hasta eğitimi, farmakolojik tedaviler, özellikle egzersizi içeren fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarıdır. FMS'de hastaların semptomlarının yeterli derecede azaltılması güçlük arz etmektedir. Ayrıca FDA onaylı ilaçların çoğunda yan etki ve tedaviyi terk etme oranları oldukça yüksektir [199]. Bu yüzden FMS hastalarında yeni ve etkin tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Analjezinin nöral dokuda destrüksiyon oluşturmaksızın sağlanması, ağrı tedavisinde ulaşılması istenen bir hedefdir. Bu anlayış non-nörodestrüktif bir yöntem olan pulsed radyofrekans uygulamalarını cazip kılmaktadır [200]. Etki mekanizması bilinmemekle beraber ileri sürülen mekanizmalar, PRF sonrasında arka boynuzda C-fos üretiminde artma olduğu ve bunun da muhtemelen sodyum kanal aktivitesini değiştirerek C-lif transmisyonunu etkilediği şeklindedir [201].

Pulsed radyofrekans tedavi amaçlı bir çok uygulamaları bulunmaktadır. Miyofasial tetik noktalarda [176], fantom ağrısında [178], oksipital nevraljide [179], meraljika parestetikada [180], kronik testiküler ağrıda [181], sekonder glossofarengeal nevraljide [182], omuz ağrısı için supraskapular sinir uygulamalarında [183], postherpetik nevraljide [184], diz ağrısı için eklem içi uygulamalarında [185] ve hatta prematür ejakülasyon tedavisinde [186] başarı ile uygulandığını bildiren literatürler bulunmaktadır.

FMS'de oluşabilen aktif hassas noktalar, periferik ağrıyı ortaya çıkartıp santral sensitizasyonu tetikleyerek FMS'de ağrı şiddetini arttırabilmektedir[131]. Tetik noktaların oluşturduğu ağrı, bir kısım da olsa hem lokal daha çok da santral (spinal kord ve beyin) katmanlarda anormal duyuşsal ve motor aktivite ile oluşmaktadır [202, 203]. Tetik nokta enjeksiyonlarının etki mekanizması, iğnenin mekanik etkisi veya enjekte edilen maddenin kimyasal etkisiyle tetik noktaların bozulmasına ve kas liflerinde gevşemeye ve uzamaya sebep olduğu düşünülmektedir. Enjekte

edilen maddenin etkisi lokal vazodiltasyon, nosiseptif substratların dilüsyonu ve ortadan kaldırılması olabildiği düşünülmektedir [133].

Tetik nokta enjeksiyonunda steroid kullanımı tartışmalıdır. FM’da altta yatan inflamatuvar bir patofizyolojiyi destekleyen az kanıt olmasına rağmen lidokain ile triamsinolon kombinasyonunun, lidokain monoterapisine kıyasla nispeten daha yüksek bir ağrı rahatlamasına neden olduğu gösterilmiştir [204].

Ayrıca kortikosteroidlerin olası yan etkileri de göz önünde bulundurulduğunda bu enjeksiyonların lokal anestetiklerle birlikte yapılması mantıklıdır. Bir çalışmada, kortikosteroidlerin selektif olarak nosiseptif liflerin geçişini engellediği, lokal anestetiklerin ise kasları gevşetip ağrı ve spazm döngüsünü kırabildiği gösterilmiştir [205, 206].

Sonne ve arkadaşları bel ağrısı tedavisinde steroid ile kombine lokal anestetik enjeksiyonunun etkisini değerlendirmiş ve ağrı skorunda ve hastaların öz değerlendirmelerinde önemli derecede azalma elde etmişlerdir [207].

Hossain ve arkadaşları, steroid ve lokal anestetik enjeksiyonunun eşzamanlı kullanımının ağrı giderici etkisi ve süresi açısından tek başına uygulanan lokal anestetik enjeksiyonundan daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır. Lokal olarak enjekte edilen steroidin ağrı giderici etkisinin büyük ölçüde lokal anti-inflamatuvar etkiye ve kısmen de merkezi etkisine bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir. Lokal steroid enjeksiyonu, periferik sinir uçları üzerinde güçlü irritan etki ortaya çıkarır ve böylelikle merkezi sinir sistemindeki ağrı düzenleyici mekanizmaları aktivite ederek analjezik etki oluşturmaktadır. Ayrıca steroidin kollajen üzerinde karakteristik yumuşatma ve gerdirme etkileri vardır, yeni fibrositlerin büyümesine yardımcı olur ve sonuç olarak doku gerginliğini azalmaktadır [206].

Bu nedenle, çalışmamızda tetik nokta enjeksiyonu için lokal anestetik ve kortikosteroid kombinasyonu tercih edilmiştir ve olası yan etkileri nedeniyle kısa etkili steroid kullanılmıştır.

Tetik noktalara serum fizyolojik enjeksiyonunun “uzun süreli ağrı dindirilmesi”ni C liflerini uyararak sağlayabileceği düşünülmüştür [203]. Ek olarak, tetik noktaların kimyasal çevresinin

değiştirilmesi (substans P, sitokinler, gibi) ve nörolojik etkilerde (duyarlaşmış spinal korda duyuusal ve motor cevapların değişken olması) fibromiyaljiye uygulanan çeşitli tedavi yöntemlerinin etkilerini açıklamak için kullanılmıştır. Bu faktörler üzerinde değişime yol açan tedaviler arasında yer alan PRF'nin daha uzun süreli bir analjezi sağlama potansiyeli vardır [176]. Literatürde, sınırlı sayıdaki çalışmalarda, PRF yöntemi tetik nokta enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında analjezi süresinde uzama sağlandığı gösterilmiştir [176, 177]. Pulsed radyofrekanslı transkutanöz olarak uygulaması yeni, invaziv olmayan bir yöntem olarak diğer tedavilere dirençli kronik ağrısı olan bazı hastalarda etkili gibi görünmektedir. Fakat TCRF tedavisinin etkinliğini araştıran daha önce yapılmış çalışmalar olmasına rağmen bu çalışmaların sayısı yetersizdir. [187-189].

YB Molero Díez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada diz artrozuna bağlı kronik diz ağrısı olan hastalarda uygulanan TCRF'nin etkinliğini araştırılmıştır. İspanya Zamora Hastanesi'ndeki kronik ağrı ünitesinde Ocak 2014 ile Aralık 2018 arasında kronik diz artrozu nedeniyle diz TCRF uygulanan 44 hastanın dosyalarını incelenmiştir. Ağrı VAS ile değerlendirilmiştir. Ayrıca istatistiksel değerlendirme için cinsiyet de toplanmıştır. Çalışmanın sonunda hastalarda VAS'da tedaviden sonra hafif bir gerileme gösterilmiştir, çoğunluk tedavi öncesi gibi olmayı ifade etmiştir. Ancak cinsiyet arasındaki fark bulunamamıştır [208].

Taverner ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada diz ağrısı olan total diz eklemi replasmanını bekleyen hastalarda TCRF'in etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmaya total diz eklemi replasmanı için bekleme listesindeki olan hastalar katılmışlardır. Hastalar TCRF ve plasebo tedavisi alacak şekilde randomize edilmişlerdir. Hastalar tek bir TCRF'den sonra tedavi edilen dizin ağrı ve fonksiyonundaki değişiklik, 1 ve 4 haftalarda istirahatte ve yürüyüşlerden sonra VAS kullanılarak değerlendirilmişlerdir. Çalışmanın sonucunda TCRF tedavisi alan grupta başlangıca kıyasla 1 ve 4 haftalarda VAS'ta istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterilmiştir. Plasebo grubunda ki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme görülmemiştir [209].



Taverner ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada omuz ağrısında TCRF tedavisinin etkisi retrospektif olarak araştırılmıştır. TCRF tedavisi, 2006-2010 yılları arasında tek bir tedavi seansı yapılarak, omuz ağrısı olan 13 hastaya ayaktan tedavi şeklinde uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda ortalama 11 günlük bir etki süresi ile VAS'ta azalma görülmüştür, iki hastada ise ağrının azalması 3 aya kadar sürmüştür. Üç hastada TCRF sonrası ağrıda azalma olmamıştır [210]. Tüm bu çalışmalarda TCRF'nin kas iskelet sistemi hastalıklarında etkili bir tedavi seçeneği olduğunu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda fibromiyalji hastalarında hassas noktalarına uygulanan transkutanöz radyofrekans ve ıslak iğne tedavi yöntemlerinin ağrı üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışmamıza dahil edilen toplam 100 hastanın %76'sı kadın, %24'ü ise erkekti ( $p < 0.001$ ). Hastaların ortalama yaşı 52 (22-60) olup, kadın ve erkekler arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p = 0.488$ ). Tedavi kolları arasında cinsiyet dağılımına göre anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p = 0.349$ ). TCRF yapılan hastaların median yaşı 53 (22-60), ıslak iğne tedavisi yapılanların ise 48 (27-60) olarak izlenmiştir ( $p = 0.745$ ).

Literatürde erkek kadın oranı 1:3 olarak bildirilmiştir, bizim çalışmamızda da bu oran 1:3 olarak değerlendirilmiştir [211].

FMS hastaların en önemli yakınması ağrı olduğundan tedavi sonuçlarının izlenmesinde de ağrıya ilgili çeşitli skalalardan yararlanılmaktadır, bu amaçla en yaygın kullanılanı VAS'dır.

Çalışmamızda tedavi yanıtı değerlendirilmesi amacıyla VAS ağrı skoru kullanılmıştır. Hastalara ait yaş, cinsiyet, tedavi öncesi VAS skoru, tedaviden sonra ikinci ve altıncı ay VAS skoru verileri hastane elektronik veritabanından elde edilmiştir. Tedavi öncesi (giriş) VAS skoru ortalaması erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu öğrenilmiştir (8.25 vs. 7.78,  $p = 0.037$ ).

Yunus ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada FM'li erkek hastalarda, kadın hastalara kıyasla daha az hassas nokta sayısı ve daha az yaygın "her yerde ağrı", yorgunluk, sabah yorgunluğu ve IBS vardı. Kademeli lojistik regresyon, kadın ve erkek arasında hassas nokta sayısında önemli farklılıklar gösterilmiştir ( $p < 0,001$ ) [212].

Diğer taraftan D.Bruskila ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonucunda FM'li erkekler kadınlardan daha şiddetli semptomlar, fiziksel işlevlerde azalma ve daha düşük yaşam kalitesi bildirilmiştir (çalışmaya fibromiyaljili 40 erkek ve 40 kadın dahil edilmiştir, yaş ve eğitim düzeyi eşleştirilmiştir). FM erkeklerde nadir görülmekle birlikte, çalışma popülasyonundaki sağlık sonuçları kadınlardan daha kötü olduğu ıspat edilmiştir [213].

Bizim çalışmada hastalar tedavi modalitesine göre iki grupta incelenmiştir: birinci hasta grubuna TCRF terapisi 7 gün arayla 1 seans olmak üzere toplamda 3-6 seans uygulanmıştır. Transkutanöz elektrotlar (45x98 mm) tetik noktalarına uygulanmıştır. İlk 10 dakikada TCRF terapisinin ayarlanmasında voltaj 80 V ve frekans 5 Hz, ardından 5 dakika voltaj 80 V ve frekans 2 Hz olarak uygulanmıştır. İkinci hasta grubuna bupivakain ve kortikosteroid tedavisi 20 günde 1 seans olmak üzere toplamda 3-6 seans uygulanmıştır. Bupivakain ve kortikosteroid enjeksiyonu literatürde tanımlanmış şekilde tetik noktalara uygulanmıştır [214]. Çalışmamızda giriş VAS skorları ile hastaların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı kolerasyon izlenmemiştir ( $r=0.16$ ,  $p=0.11$ ). Diğer yandan, tedavi kolları arasında giriş VAS skoru ortalamasına göre de anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0.183$ ). Hastaların tamamı ele alındığında tedavi öncesi ve tedaviden sonra 2.inci ve 6.ıncı aylardaki VAS skorlarının tekrarlayan ölçümler varyans analizinde skor değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Hastaların giriş VAS skoru ortalaması  $7.89\pm 0.97$  iken, 2.inci ay VAS skoru ortalaması  $5.5\pm 1.7$ , 6.ıncı ay VAS skoru ortalaması ise  $6.12\pm 1.4$  olarak izlenmiştir. Çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmeli post-hoc analizinde her üç VAS ölçümünün ikili karşılaştırmalarında yüksek düzeyde istatistik anlamlılık ortaya konulmuştur ( $p<0.001$ ). Tedavi gruplarına göre VAS değişimi varyans analizinde TCRF uygulanan grupta tekrarlayan ölçümlerde VAS skoru ıslak iğne tedavisi uygulanan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p<0.001$ ).

Yapılan çalışmalara göre, özellikle tetik nokta uygulamalarına ilk başta olumlu bir yanıt veren bazı hastalarda (özellikle lokal anestezi uygulananlar, steroidli ya da steroidsiz), enjeksiyondan kısa bir süre sonra (günler veya haftalar içinde) tekrar başlayan ağrı şikayetleri oluşmuştur [176, 215].

Transkutanöz radyofrekans tedavisi, herhangi bir anestezi veya sedasyon gerektirmeyen, ağrısız ve ayaktan fizyoterapi yöntemidir. TCRF ayrıca çene, boyun, bel, el bileği, diz, dirsek ve ayak bileği bölgelerinin diğer bazı ağrılı durumlarında da kullanılabilir [190].

Mu-Lien Lin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kronik omuz tendonit ağrısında iki transkutanöz yöntemin etkisi karşılaştırılmıştır: TCRF ve transkutanöz elektrik sinir stimülasyonunu (TENS). Çalışmaya toplam 50 hasta dahil edilmiştir, 25 hastaya TCRF diğer 25 hastaya TENS yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda hem TCRF hem de TENS tedavileri güvenli, etkili olduğu ve bu etki tedaviden sonra 3 aya kadar devam ettiği görülmüştür. TCRF'in etkileri TENS'ten daha üstün olmasına rağmen bu üstünlüğün zamanla azaldığı gösterilmiştir [216].

Bizimde çalışmamızda TCRF'in güvenli ve etkili tedavi yöntemi olmasına rağmen, ağrı üzerinde olan bu etkinin zamanla azaldığı görülmüştür.

Fibromiyaljili hastalarda hassas noktalara TCRF uygulaması non-invaziv, portabl, ağrısız işlem olması nedeniyle, hematoma, enfeksiyon, ilaç allerjisi gibi riskleri taşımaması ve uzun süreli analjezik etkinliği nedeniyle tekrarlayan tetik nokta enjeksiyon tedavilerine göre, daha düşük bir risk-yarar oranı göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen bulgular göz önünde bulundurulduğunda zaman zaman TCRF fibromiyalji hastalığında uygun bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın eksik yönleri olarak: hasta sayısının düşüklüğü, randomize planlanmaması, kontrol grubunun olmaması ve yaşam kalitesinin değerlendirilmemesi sayılabilmektedir.

TCRF'in diğer mekanizmaları arasında ısı lezyonunun oluşması, elektrik alan etkileri, elektroporasyon, manyetik alan ve inflamatuvar sitokinlerin immün modülasyonu yer almaktadır [217]. TCRF nasıl etki ettiği hala net olmasada, ancak tedavi çalışmalarından elde edilen mevcut kanıtlarına inanmaktayız. Yapılan son çalışmalara göre, TCRF daha derin enerji penetrasyonuna sahiptir ve elektromanyetik alanların aracılık ettiği sıcaklıktan bağımsız bir mekanizma ile çalışmaktadır. TCRF hem cilt hem de daha derin doku yoluyla iletiği için daha fazla nöronal liflere ulaşarak ağrının daha iyi giderilmesini sağlamaktadır [216].

Çalışmamızda TCRF'nin fibromiyalji tedavisinde etkin olduğunu ve klinik bulgularla beraber semptomları azalttığını gösterilmiştir. Ayrıca TCRF'in tetik nokta enjeksiyonundan daha üstün olduğu görülmüştür. Tüm bu bulgular FM'de yeni bir tedavi yaklaşımı olan TCRF'in etkili ve güvenli bir tedavi olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmada fibromiyaljili hastalarda TCRF tedavisi ile uzun süreli etkinlik elde edildiği gösterilmiştir ve literatürde TCRF ile ilgili çalışma sayısı çok az olduğu için sonuçlarımızın gelecek çalışmalara yol gösterici olabileceğini inanmaktayız.

Sonuç olarak, eğer TCRF tedavisi 2-6 ay gibi uzun süreli ağrı dinmesini sağlayabilirse ve kliniğe sıkça gelen fibromiyaljili hastaların başvurularının "başarısız" analjezi nedenini engelleyebilirse, kronik ağrılı hastalarda etkin bir tedavi olarak düşünülebilmektedir. Bu tedavinin yaygınlaşması için fibromiyalji tedavisindeki diğer tedavi seçenekleri ile karşılaştırılmalıdır ve uzun süreli sonuçları kapsayan araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. SONUÇ

Çalışmamızda fibromiyalji prevalansının kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Diğer yandan, erkeklerde tedavi öncesi VAS skorunun kadınlara göre daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Her iki tedavi modalitesi ile VAS skorunda anlamlı ölçüde azalma olmakla beraber, TCRF alan grupta VAS yanıtının ıslak iğne tedavisi uygulanan hastalara göre anlamlı ölçüde daha iyi olduğu ispatlanmıştır.

## 8. KAYNAKLAR

1. Alciati, A., et al., *One year in review 2021: fibromyalgia*. Clin Exp Rheumatol, 2021. **39** Suppl **130**(3): p. 3-12.
2. Forseth, K., J. Gran, and G. Husby, *A population study of the incidence of fibromyalgia among women aged 26-55 yr*. British journal of rheumatology, 1997. **36**(12): p. 1318-1323.
3. Smythe, H.A. and H. Moldofsky, *Two contributions to understanding of the " fibrositis" syndrome*. Bulletin on the rheumatic diseases, 1977. **28**(1): p. 928-931.
4. Yunus, M., et al. *Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1981. Elsevier.
5. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1990. **33**(2): p. 160-172.
6. Blanco, I., et al., *Abnormal overexpression of mastocytes in skin biopsies of fibromyalgia patients*. Clin Rheumatol, 2010. **29**(12): p. 1403-12.
7. Cabo-Meseguer, A., G. Cerdá-Olmedo, and J.L. Trillo-Mata, *Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs*. Med Clin (Barc), 2017. **149**(10): p. 441-448.
8. Williams, D.A. and S. Schilling, *Advances in the assessment of fibromyalgia*. Rheum Dis Clin North Am, 2009. **35**(2): p. 339-57.
9. Bellato, E., et al., *Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment*. Pain Res Treat, 2012. **2012**: p. 426130.
10. Abeles, A.M., et al., *Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia*. Ann Intern Med, 2007. **146**(10): p. 726-34.
11. Homann, D., et al., *Stress perception and depressive symptoms: functionality and impact on the quality of life of women with fibromyalgia*. Rev Bras Reumatol, 2012. **52**(3): p. 319-30.

12. Choy, E.H., *The role of sleep in pain and fibromyalgia*. Nat Rev Rheumatol, 2015. **11**(9): p. 513-20.
13. Inanici, F. and M.B. Yunus, *History of fibromyalgia: past to present*. Curr Pain Headache Rep, 2004. **8**(5): p. 369-78.
14. Theoharides, T.C., et al., *Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments*. J Pharmacol Exp Ther, 2015. **355**(2): p. 255-63.
15. Chinn, S., W. Caldwell, and K. Gritsenko, *Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update*. Curr Pain Headache Rep, 2016. **20**(4): p. 25.
16. Font Gayà, T., et al., *Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain*. Clin Exp Rheumatol, 2020. **38 Suppl 123**(1): p. 47-52.
17. Alciati, A., et al., *One year in review 2021: fibromyalgia*. Clinical and experimental rheumatology, 2021. **39**(3): p. S3-S12.
18. Gur, A., et al., *Quality of life in young fibromyalgia patients and effect of depression*. Aplar journal of Rheumatology, 2006. **9**(1): p. 70-78.
19. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee*. Arthritis Rheum, 1990. **33**(2): p. 160-72.
20. Wolfe, F., et al., *2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria*. Semin Arthritis Rheum, 2016. **46**(3): p. 319-329.
21. Wolfe, F., et al., *Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia*. The Journal of rheumatology, 2011. **38**(6): p. 1113-1122.
22. Bennett, R.M., et al., *Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria*. Arthritis care & research, 2014. **66**(9): p. 1364-1373.

23. Bennett, R.M., et al., *Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014. **66**(9): p. 1364-73.
24. Ediz, L., et al., *The validity and reliability of the Turkish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire*. *Clin Rheumatol*, 2011. **30**(3): p. 339-46.
25. Wang, Y.P. and C. Gorenstein, *Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review*. *Braz J Psychiatry*, 2013. **35**(4): p. 416-31.
26. McKay, W.R., *Pain Review*. *Anesthesia & Analgesia*, 2009. **109**(6): p. 2035.
27. Martins, P.C., T.E. Couto, and A.C. Gama, *Auditory-perceptual evaluation of the degree of vocal deviation: correlation between the Visual Analogue Scale and Numerical Scale*. *Codas*, 2015. **27**(3): p. 279-84.
28. Clauw, D.J., *Fibromyalgia and related conditions*. *Mayo Clin Proc*, 2015. **90**(5): p. 680-92.
29. García Rodríguez, D.F. and C. Abud Mendoza, *Physiopathology of fibromyalgia*. *Reumatol Clin (Engl Ed)*, 2020. **16**(3): p. 191-194.
30. Littlejohn, G.O., *Rheumatology. 2. Fibromyalgia syndrome*. *Med J Aust*, 1996. **165**(7): p. 387-91.
31. Brezinschek, H.P., [*Mechanisms of muscle pain : significance of trigger points and tender points*]. *Z Rheumatol*, 2008. **67**(8): p. 653-4, 656-7.
32. Bennett, R.M. and D.L. Goldenberg, *Fibromyalgia, myofascial pain, tender points and trigger points: splitting or lumping?* *Arthritis Res Ther*, 2011. **13**(3): p. 117.
33. Bourgaize, S., et al., *Fibromyalgia and myofascial pain syndrome: Two sides of the same coin? A scoping review to determine the lexicon of the current diagnostic criteria*. *Musculoskeletal Care*, 2019. **17**(1): p. 3-12.



34. Conti, P., et al., *Impact of mast cells in fibromyalgia and low-grade chronic inflammation: Can IL-37 play a role?* *Dermatol Ther*, 2020. **33**(1): p. e13191.
35. Banfi, G., et al., *T Cell Subpopulations in the Physiopathology of Fibromyalgia: Evidence and Perspectives*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020. **21**(4): p. 1186.
36. Martins, Y.A., et al., *Is hypovitaminosis D associated with fibromyalgia? A systematic review*. *Nutr Rev*, 2020. **78**(2): p. 115-133.
37. Koca, T.T., et al., *Relationship of leptin, growth hormone, and insulin-like growth factor levels with body mass index and disease severity in patients with fibromyalgia syndrome*. *Acta Neurologica Belgica*, 2020. **120**(3): p. 595-599.
38. Leventhal, L.J., S.J. Naides, and B. Freundlich, *Fibromyalgia and parvovirus infection*. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1991. **34**(10): p. 1319-1324.
39. Ablin, J.N., Y. Shoenfeld, and D. Buskila, *Fibromyalgia, infection and vaccination: two more parts in the etiological puzzle*. *Journal of autoimmunity*, 2006. **27**(3): p. 145-152.
40. Eich, W., et al., *Fibromyalgia syndrome. general principles and coordination of clinical care and patient education* [English version of "Das fibromyalgiesyndrom. **2012**: p. 26.
41. NAZLIKUL, H.s., *FİBROMİYALJİ SENDROMU*. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*. **8**(2): p. 1-9.
42. Ovejero, T., et al., *Activation of Transposable Elements in Immune Cells of Fibromyalgia Patients*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(4).
43. Siracusa, R., et al., *Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update*. *Int J Mol Sci*, 2021. **22**(8).
44. Di Tella, M. and L. Castelli, *Alexithymia and fibromyalgia: Clinical evidence*. *Frontiers in psychology*, 2013. **4**: p. 909.

45. Alslman, E., et al., *Alexithymia, fibromyalgia, and psychological distress among adolescents: literature review*. International journal of adolescent medicine and health, 2020. **32**.
46. Helmann, D. and H. Stone, *Fibromyalgia*. Current Consult, 2006. **1**: p. 2110-19.
47. Göksoy, T., *Romatizmal hastalıkların tanı ve tedavisi*. 2002: Yüce Reklam Yayın dağıtım.
48. Goldenberg, D.L., *Fibromyalgia and related syndrome*. Rheumatology, 2003: p. 701-712.
49. Endresen, G.K., *Fibromyalgia: a rheumatologic diagnosis?* Rheumatology international, 2007. **27**(11): p. 999-1004.
50. Petersel, D.L., V. Dror, and R. Cheung, *Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing*. Journal of neuroscience research, 2011. **89**(1): p. 29-34.
51. Hawley, D.J. and F. Wolfe, *Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders*. Pain, 1994. **59**(2): p. 227-234.
52. Bhargava, J. and J.A. Hurley, *Fibromyalgia*. 2019.
53. Sommer, C., et al., *Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline*. Schmerz (Berlin, Germany), 2012. **26**(3): p. 297-310.
54. Fitzcharles, M.A., et al., *2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary*. Pain Res Manag, 2013. **18**(3): p. 119-26.
55. Rossy, L.A., et al., *A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions*. Ann Behav Med, 1999. **21**(2): p. 180-91.
56. Sarzi-Puttini, P., et al., *Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching?* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. **25**(2): p. 311-9.
57. Ueda, H., *LPA receptor signaling as a therapeutic target for radical treatment of neuropathic pain and fibromyalgia*. Pain Manag, 2020. **10**(1): p. 43-53.

58. Alkabbani, W., et al., *Persistence of use of prescribed cannabinoid medicines in Manitoba, Canada: a population-based cohort study*. *Addiction*, 2019. **114**(10): p. 1791-1799.
59. Skrabek, R.Q., et al., *Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia*. *J Pain*, 2008. **9**(2): p. 164-73.
60. Urits, I., et al., *Cannabis Use and its Association with Psychological Disorders*. *Psychopharmacol Bull*, 2020. **50**(2): p. 56-67.
61. Bruun, K.D., et al., *Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: protocol for a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. *Trials*, 2021. **22**(1): p. 804.
62. Wilderman, I., et al., *Repeated Intravenous Lidocaine Infusions for Patients with Fibromyalgia: Higher Doses of Lidocaine Have a Stronger and Longer-Lasting Effect on Pain Reduction*. *Pain Med*, 2020. **21**(6): p. 1230-1239.
63. da Rocha, A.P., et al., *Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: Systematic review*. *Int J Clin Pract*, 2020. **74**(3): p. e13455.
64. Macfarlane, G.J., et al., *EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(2): p. 318-328.
65. de Souza Nascimento, S., et al., *Efficacy and safety of medicinal plants or related natural products for fibromyalgia: a systematic review*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013. **2013**: p. 149468.
66. Choy, E., et al., *A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia*. *Semin Arthritis Rheum*, 2011. **41**(3): p. 335-45.e6.
67. Derry, S., et al., *Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **3**(3): p. Cd012332.

68. Perrot, S. and I.J. Russell, *More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: a meta-analysis examining six core symptoms*. Eur J Pain, 2014. **18**(8): p. 1067-80.
69. Walitt, B., et al., *Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(6): p. Cd011735.
70. Evcik, D., A. Ketenci, and D. Sindel, *The Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation (TSPMR) guideline recommendations for the management of fibromyalgia syndrome*. Turk J Phys Med Rehabil, 2019. **65**(2): p. 111-123.
71. Häuser, W., et al., *The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis*. CNS Drugs, 2012. **26**(4): p. 297-307.
72. Häuser, W., et al., *Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis*. Jama, 2009. **301**(2): p. 198-209.
73. Tort, S., et al., *Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(4): p. Cd009807.
74. Kia, S. and E. Choy, *Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology*. Biomedicines, 2017. **5**(2).
75. Ablin, J., et al., *Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies*. Evid Based Complement Alternat Med, 2013. **2013**: p. 485272.
76. Tofferi, J.K., J.L. Jackson, and P.G. O'Malley, *Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis*. Arthritis Rheum, 2004. **51**(1): p. 9-13.
77. Moore, R.A., et al., *Pregabalin for acute and chronic pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(3): p. Cd007076.
78. Cooper, T.E., et al., *Gabapentin for fibromyalgia pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **1**(1): p. Cd012188.

79. Üçeyler, N., et al., *Anticonvulsants for fibromyalgia*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(10): p. Cd010782.
80. Tzellos, T.G., et al., *Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis*. J Clin Pharm Ther, 2010. **35**(6): p. 639-56.
81. Derry, S., et al., *Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **9**(9): p. Cd011790.
82. McAnally, H., U. Bonnet, and A.D. Kaye, *Gabapentinoid Benefit and Risk Stratification: Mechanisms Over Myth*. Pain Ther, 2020. **9**(2): p. 441-452.
83. Häuser, W., F. Petzke, and C. Sommer, *Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome*. J Pain, 2010. **11**(6): p. 505-21.
84. Bazzichi, L., et al., *One year in review 2016: fibromyalgia*. Clin Exp Rheumatol, 2016. **34**(2 Suppl 96): p. S145-9.
85. Dobkin, P.L., et al., *Predictors of disability and pain six months after the end of treatment for fibromyalgia*. Clin J Pain, 2010. **26**(1): p. 23-9.
86. de Souza, J.B., et al., *Fibromyalgia subgroups: profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire. A preliminary study*. Rheumatol Int, 2009. **29**(5): p. 509-15.
87. Burckhardt, C.S., *Educating patients: Self-Management approaches*. Disability and Rehabilitation, 2005. **27**(12): p. 703-709.
88. Bennett, R.M., et al., *An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia*. BMC Musculoskelet Disord, 2007. **8**: p. 27.
89. Hassett, A.L. and R.N. Gevirtz, *Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine*. Rheum Dis Clin North Am, 2009. **35**(2): p. 393-407.

90. Rooks, D.S., et al., *Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial*. Arch Intern Med, 2007. **167**(20): p. 2192-200.
91. Mannerkorpi, K. and C. Henriksson, *Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007. **21**(3): p. 513-34.
92. Hassett, A.L. and D.A. Williams, *Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2011. **25**(2): p. 299-309.
93. Perraton, L., Z. Machotka, and S. Kumar, *Components of effective randomized controlled trials of hydrotherapy programs for fibromyalgia syndrome: A systematic review*. J Pain Res, 2009. **2**: p. 165-73.
94. McVeigh, J.G., et al., *The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review*. Rheumatol Int, 2008. **29**(2): p. 119-30.
95. Naumann, J. and C. Sadaghiani, *Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Arthritis Res Ther, 2014. **16**(4): p. R141.
96. Langhorst, J., et al., *Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome--a meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(9): p. 1155-9.
97. Evcik, D., B. Kizilay, and E. Gökçen, *The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients*. Rheumatol Int, 2002. **22**(2): p. 56-9.
98. Kurt, E.E., et al., *Which Non-Pharmacological Treatment is More Effective on Clinical Parameters in Patients With Fibromyalgia: Balneotherapy or Aerobic Exercise?* Arch Rheumatol, 2016. **31**(2): p. 162-169.
99. Gowans, S.E. and A. deHueck, *Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia*. Curr Opin Rheumatol, 2004. **16**(2): p. 138-42.

100. Gürsel, Y., et al., *Hormonal responses to exercise stress test in patients with fibromyalgia syndrome*. Clin Rheumatol, 2001. **20**(6): p. 401-5.
101. Brosseau, L., et al., *Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic fitness exercises in the management of fibromyalgia: part 1*. Phys Ther, 2008. **88**(7): p. 857-71.
102. Busch, A.J., et al., *Exercise for fibromyalgia: a systematic review*. J Rheumatol, 2008. **35**(6): p. 1130-44.
103. Bidonde, J., et al., *Aquatic exercise training for fibromyalgia*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(10): p. Cd011336.
104. Geneen, L.J., et al., *Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **1**(1): p. Cd011279.
105. Dymon, T.E. *Acsap 2015 @bullet Neurologic and Psychiatric Care I*.
106. Kibar, S., et al., *New Approach in Fibromyalgia Exercise Program: A Preliminary Study Regarding the Effectiveness of Balance Training*. Arch Phys Med Rehabil, 2015. **96**(9): p. 1576-82.
107. Busch, A.J., et al., *Exercise for treating fibromyalgia syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. Cd003786.
108. Sluka, K.A. and D. Walsh, *Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness*. J Pain, 2003. **4**(3): p. 109-21.
109. Maeda, Y., et al., *Release of GABA and activation of GABA(A) in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats*. Brain Res, 2007. **1136**(1): p. 43-50.
110. Mutlu, B., et al., *Efficacy of supervised exercise combined with transcutaneous electrical nerve stimulation in women with fibromyalgia: a prospective controlled study*. Rheumatol Int, 2013. **33**(3): p. 649-55.

111. Salazar, A.P., et al., *Electric Stimulation for Pain Relief in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. Pain Physician, 2017. **20**(2): p. 15-25.
112. Talotta, R., et al., *One year in review 2017: fibromyalgia*. Clin Exp Rheumatol, 2017. **35 Suppl 105**(3): p. 6-12.
113. Zhu, C.E., et al., *Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis*. J Rehabil Med, 2017. **49**(1): p. 2-9.
114. De Ridder, D. and S. Vanneste, *Occipital Nerve Field Transcranial Direct Current Stimulation Normalizes Imbalance Between Pain Detecting and Pain Inhibitory Pathways in Fibromyalgia*. Neurotherapeutics, 2017. **14**(2): p. 484-501.
115. Hou, W.H., T.Y. Wang, and J.H. Kang, *The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials*. Rheumatology (Oxford), 2016. **55**(8): p. 1507-17.
116. Matsutani, L.A., et al., *Effectiveness of muscle stretching exercises with and without laser therapy at tender points for patients with fibromyalgia*. Clin Exp Rheumatol, 2007. **25**(3): p. 410-5.
117. Gür, A., et al., *Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial*. Rheumatol Int, 2002. **22**(5): p. 188-93.
118. Citak-Karakaya, I., et al., *Short and long-term results of connective tissue manipulation and combined ultrasound therapy in patients with fibromyalgia*. J Manipulative Physiol Ther, 2006. **29**(7): p. 524-8.
119. Gordon, C., C. Emiliozzi, and M. Zartarian, *Use of a mechanical massage technique in the treatment of fibromyalgia: a preliminary study*. Arch Phys Med Rehabil, 2006. **87**(1): p. 145-7.



120. Wahner-Roedler, D.L., et al., *Use of complementary and alternative medical therapies by patients referred to a fibromyalgia treatment program at a tertiary care center.* Mayo Clin Proc, 2005. **80**(1): p. 55-60.
121. Field, T., et al., *Fibromyalgia pain and substance P decrease and sleep improves after massage therapy.* J Clin Rheumatol, 2002. **8**(2): p. 72-6.
122. Yuan, S.L., L.A. Matsutani, and A.P. Marques, *Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis.* Man Ther, 2015. **20**(2): p. 257-64.
123. Ali, A. and P.L. McCarthy, *Complementary and integrative methods in fibromyalgia.* Pediatr Rev, 2014. **35**(12): p. 510-8.
124. Lauche, R., et al., *A Systematic Overview of Reviews for Complementary and Alternative Therapies in the Treatment of the Fibromyalgia Syndrome.* Evid Based Complement Alternat Med, 2015. **2015**: p. 610615.
125. Nahin, R.L., et al., *Evidence-Based Evaluation of Complementary Health Approaches for Pain Management in the United States.* Mayo Clin Proc, 2016. **91**(9): p. 1292-306.
126. Langhorst, J., et al., *[Complementary and alternative procedures for fibromyalgia syndrome : Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles].* Schmerz, 2017. **31**(3): p. 289-295.
127. Berman, B.M., et al., *Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia?* J Fam Pract, 1999. **48**(3): p. 213-8.
128. Martin-Sanchez, E., et al., *Efficacy of acupuncture for the treatment of fibromyalgia: systematic review and meta-analysis of randomized trials.* Open Rheumatol J, 2009. **3**: p. 25-9.
129. Deare, J.C., et al., *Acupuncture for treating fibromyalgia.* Cochrane Database Syst Rev, 2013. **2013**(5): p. Cd007070.

130. Vas, J., et al., *Acupuncture for fibromyalgia in primary care: a randomised controlled trial*. *Acupunct Med*, 2016. **34**(4): p. 257-66.
131. Ge, H.Y., et al., *The predetermined sites of examination for tender points in fibromyalgia syndrome are frequently associated with myofascial trigger points*. *J Pain*, 2010. **11**(7): p. 644-51.
132. Gerwin, R.D., *Fibromyalgia Tender Points at Examination Sites Specified by the American College of Rheumatology Criteria Are Almost Universally Myofascial Trigger Points*. *Current Pain and Headache Reports*, 2011. **15**(1): p. 1-3.
133. Wong, C.S. and S.H. Wong, *A new look at trigger point injections*. *Anesthesiol Res Pract*, 2012. **2012**: p. 492452.
134. Bourne, I.H.J., *Tender Point Injection of Corticosteroid in the Treatment of Backache*. *Acupuncture in Medicine*, 2000. **18**: p. 32 - 40.
135. Robbins, M.S., et al., *Trigger point injections for headache disorders: expert consensus methodology and narrative review*. *Headache*, 2014. **54**(9): p. 1441-59.
136. Ahiskalioglu, E.O., et al., *Pneumothorax after trigger point injection: A case report and review of literature*. *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2016. **29**(4): p. 895-897.
137. Soriano, P.K., et al., *A Case of Trigger-Point Injection-Induced Hypokalemic Paralysis*. *Am J Case Rep*, 2017. **18**: p. 454-457.
138. Vulfsons, S., M. Ratmansky, and L. Kalichman, *Trigger point needling: techniques and outcome*. *Curr Pain Headache Rep*, 2012. **16**(5): p. 407-12.
139. Hammi, C., J.D. Schroeder, and B. Yeung, *Trigger Point Injection*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

140. Ricci, V. and L. Özçakar, *Ultrasound imaging of the upper trapezius muscle for safer myofascial trigger point injections: a case report*. *Phys Sportsmed*, 2019. **47**(3): p. 247-248.

141. de Sire, A., et al., *Oxygen-Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders*. *Biomolecules*, 2021. **11**(3).
142. Tirelli, U., et al., *Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019. **23**(4): p. 1786-1788.
143. Hidalgo-Tallón, J., et al., *Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: an open-label pilot study*. *J Altern Complement Med*, 2013. **19**(3): p. 238-42.
144. Moreno-Fernández, A., et al., *Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia*. *Acta Reumatol Port*, 2019. **44**(3): p. 244-249.
145. Gazioğlu Türkyılmaz, G., Ş. Rumeli, and M. Bakır, *Effects of Major Ozone Autohemotherapy on Physical Functionality and Quality of Life in Fibromyalgia Syndrome: A Prospective Cross-sectional Study*. *Altern Ther Health Med*, 2021. **27**(5): p. 8-12.
146. Cao, H., J. Liu, and G.T. Lewith, *Traditional Chinese Medicine for treatment of fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials*. *J Altern Complement Med*, 2010. **16**(4): p. 397-409.
147. De Silva, V., et al., *Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of fibromyalgia: a systematic review*. *Rheumatology (Oxford)*, 2010. **49**(6): p. 1063-8.
148. Boehm, K., et al., *Homeopathy in the treatment of fibromyalgia--a comprehensive literature-review and meta-analysis*. *Complement Ther Med*, 2014. **22**(4): p. 731-42.
149. Glombiewski, J.A., K. Bernardy, and W. Häuser, *Efficacy of EMG- and EEG-Biofeedback in Fibromyalgia Syndrome: A Meta-Analysis and a Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013. **2013**: p. 962741.

150. Kayiran, S., et al., *Neurofeedback intervention in fibromyalgia syndrome; a randomized, controlled, rater blind clinical trial*. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2010. **35**(4): p. 293-302.
151. Bernardy, K., et al., *Efficacy of hypnosis/guided imagery in fibromyalgia syndrome--a systematic review and meta-analysis of controlled trials*. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011. **12**: p. 133.
152. Zech, N., et al., *Efficacy, acceptability and safety of guided imagery/hypnosis in fibromyalgia - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Eur J Pain*, 2017. **21**(2): p. 217-227.
153. Langhorst, J., et al., *Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Rheumatol Int*, 2013. **33**(1): p. 193-207.
154. Cramer, H., et al., *Yoga for rheumatic diseases: a systematic review*. *Rheumatology (Oxford)*, 2013. **52**(11): p. 2025-30.
155. Lauche, R., et al., *A systematic review and meta-analysis of qigong for the fibromyalgia syndrome*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013. **2013**: p. 635182.
156. Peng, P.W., *Tai chi and chronic pain*. *Reg Anesth Pain Med*, 2012. **37**(4): p. 372-82.
157. Maddali Bongi, S., et al., *Efficacy of rehabilitation with Tai Ji Quan in an Italian cohort of patients with Fibromyalgia Syndrome*. *Complement Ther Clin Pract*, 2016. **24**: p. 109-15.
158. Alparslan, G.B., et al., *Effects of music on pain in patients with fibromyalgia*. *Clin Rheumatol*, 2016. **35**(5): p. 1317-21.
159. Garza-Villarreal, E.A., et al., *Music reduces pain and increases functional mobility in fibromyalgia*. *Front Psychol*, 2014. **5**: p. 90.
160. Kirschner, M., *Zur elektrochirurgie*. *Arch Klin Chir*, 1931. **167**: p. 761-768.

161. Hunsperger, R.W. and O.A. Wyss, [*Quantitative elimination of the nervous tissues by high-frequency coagulation*]. *Helv Physiol Pharmacol Acta*, 1953. **11**(3): p. 283-304.
162. Mullan, S., et al., *Percutaneous, intramedullary cordotomy utilizing the unipolar anodal electrolytic lesion*. *J Neurosurg*, 1965. **22**(6): p. 548-53.
163. Rosomoff, H.L., C.J. Brown, and P.E. Sheptak, *Percutaneous radiofrequency cervical cordotomy: technique*. *Journal of neurosurgery*, 1965. **23** **6**: p. 639-44.
164. Sweet, W.H. and J.G. Wepsic, *Controlled thermocoagulation of trigeminal ganglion and rootlets for differential destruction of pain fibers. 1. Trigeminal neuralgia*. *J Neurosurg*, 1974. **40**(2): p. 143-56.
165. Uematsu, S., *Percutaneous electrothermocoagulation of spinal nerve trunk, ganglion and rootlets*. *Current Techniques in Operative Neurosurgery*, 1977: p. 469-490.
166. Shealy, C.N., *Percutaneous radiofrequency denervation of spinal facets. Treatment for chronic back pain and sciatica*. *J Neurosurg*, 1975. **43**(4): p. 448-51.
167. Sluijter, M., *Treatment of chronic back and neck pain by percutaneous thermal lesions. Persistent pain*, 1981. **3**: p. 141-179.
168. van Kleef, M., et al., *Effects and side effects of a percutaneous thermal lesion of the dorsal root ganglion in patients with cervical pain syndrome*. *Pain*, 1993. **52**(1): p. 49-53.
169. Letcher, F.S. and S. Goldring, *The effect of radiofrequency current and heat on peripheral nerve action potential in the cat*. *J Neurosurg*, 1968. **29**(1): p. 42-7.
170. van Kleef, M., et al., *Radiofrequency lesion adjacent to the dorsal root ganglion for cervicobrachial pain: a prospective double blind randomized study*. *Neurosurgery*, 1996. **38**(6): p. 1127-31; discussion 1131-2.
171. Smith, H.P., J.M. McWhorter, and V.R. Challa, *Radiofrequency neurolysis in a clinical model. Neuropathological correlation*. *J Neurosurg*, 1981. **55**(2): p. 246-53.

172. de Louw, A.J., et al., *The morphological effects of a radio frequency lesion adjacent to the dorsal root ganglion (RF-DRG)--an experimental study in the goat*. Eur J Pain, 2001. **5**(2): p. 169-74.
173. Hamann, W. and S. Hall, *Acute effect and recovery of primary afferent nerve fibres after graded RF-lesion in anaesthetized rats*. Br J Anaesth, 1992. **68**: p. 443P.
174. Slappendel, R., et al., *The efficacy of radiofrequency lesioning of the cervical spinal dorsal root ganglion in a double blinded randomized study: no difference between 40 degrees C and 67 degrees C treatments*. Pain, 1997. **73**(2): p. 159-163.
175. Chua, N.H.L., et al., *Pulsed radiofrequency treatment for trigeminal neuralgia*. Anesthesiology and pain medicine, 2012. **1**(4): p. 257.
176. Bevacqua, B. and M. Fattouh, *Pulsed radiofrequency for treatment of painful trigger points*. Pain Practice, 2008. **8**(2): p. 149-150.
177. Tamimi, M.A., M.H. McCeney, and J. Krutsch, *A case series of pulsed radiofrequency treatment of myofascial trigger points and scar neuromas*. Pain Medicine, 2009. **10**(6): p. 1140-1143.
178. Brzeziński, K., A.R. Rękas-Dudziak, and A. Maruszewska, *Pulsed radiofrequency as alternative method for phantom pain treatment. Case report*. Clinical Case Reports, 2020. **8**(10): p. 2060.
179. VanderHoek, M.D., H.T. Hoang, and B. Goff, *Ultrasound-guided greater occipital nerve blocks and pulsed radiofrequency ablation for diagnosis and treatment of occipital neuralgia*. Anesthesiology and Pain Medicine, 2013. **3**(2): p. 256.
180. Choi, H.J., et al., *Pulsed radiofrequency neuromodulation treatment on the lateral femoral cutaneous nerve for the treatment of meralgia paresthetica*. Journal of Korean Neurosurgical Society, 2011. **50**(2): p. 151.
181. Misra, S., S. Ward, and C. Coker, *Pulsed radiofrequency for chronic testicular pain—A preliminary report*. Pain Medicine, 2009. **10**(4): p. 673-678.

182. Neerja Bharti, D., et al., *Pulsed radiofrequency ablation for the treatment of glossopharyngeal neuralgia secondary to oropharyngeal carcinoma*. Pain Physician, 2018. **21**: p. 295-301.
183. Keskinbora, K. and I. Aydinli, *Long-term results of suprascapular pulsed radiofrequency in chronic shoulder pain*. Agri: Agri (Algoloji) Dernegi'nin Yayin Organidir= The Journal of the Turkish Society of Algology, 2009. **21**(1): p. 16-21.
184. Kim, Y., et al., *Effect of pulsed radiofrequency for postherpetic neuralgia*. Acta anaesthesiologica scandinavica, 2008. **52**(8): p. 1140-1143.
185. Schianchi, P.M., M.E. Sluijter, and S.E. Balogh, *The treatment of joint pain with intra-articular pulsed radiofrequency*. Anesthesiology and Pain Medicine, 2013. **3**(2): p. 250.
186. Basal, S., et al., *A novel treatment modality in patients with premature ejaculation resistant to conventional methods: the neuromodulation of dorsal penile nerves by pulsed radiofrequency*. Journal of andrology, 2010. **31**(2): p. 126-130.
187. Sluijter, M.E. and F. Imani, *Evolution and mode of action of pulsed radiofrequency*. Anesthesiology and pain medicine, 2013. **2**(4): p. 139.
188. Balogh, S.E., *Transcutaneous application of pulsed radiofrequency: four case reports*. Pain Practice, 2004. **4**(4): p. 310-313.
189. Taverner, M.G., T.L. Ward, and T.E. Loughnan, *Transcutaneous pulsed radiofrequency treatment in patients with painful knee awaiting total knee joint replacement*. The Clinical journal of pain, 2010. **26**(5): p. 429-432.
190. Taverner, M. and T. Loughnan, *Transcutaneous Pulsed Radiofrequency Treatment for Patients with Shoulder Pain Booked for Surgery: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial*. Pain practice : the official journal of World Institute of Pain, 2013. **14**.
191. Gür, A., *Fibromiyaljide Etiyopatogenez*. Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi, 2008. **54**(2).

192. Berker, E., *Fibromiyalji sendromunda fizyopatolojik mekanizmalar*. Türk Fiz Tıp Rehab Derg, 2007. **53**: p. 36-40.
193. Ay, S., *Fibromiyalji sendromunun patogenezi*. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics, 2015. **8**(3): p. 5-9.
194. Karakus, N., et al., *Association between sequence variations of the Mediterranean fever gene and fibromyalgia syndrome in a cohort of Turkish patients*. Clinica Chimica Acta, 2012. **414**: p. 36-40.
195. Yigit, S., et al., *Association between fibromyalgia syndrome and polymorphism of the IL-4 gene in a Turkish population*. Gene, 2013. **527**(1): p. 62-64.
196. Inanir, A., et al., *Clinical symptoms in fibromyalgia are associated to catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism*. Xenobiotica, 2014. **44**(10): p. 952-956.
197. Solak, Ö., et al., *Assessment of opioid receptor  $\mu$ 1 gene A118G polymorphism and its association with pain intensity in patients with fibromyalgia*. Rheumatology international, 2014. **34**(9): p. 1257-1261.
198. Inanir, A., et al., *Angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase gene variations in fibromyalgia syndrome*. Gene, 2015. **564**(2): p. 188-192.
199. Marlow, N.M., H.S. Bonilha, and E.B. Short, *Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review*. Pain Practice, 2013. **13**(2): p. 131-145.
200. Sluijter, M.E., *The effect of pulsed radiofrequency fields applied to the dorsal root ganglion: a preliminary report*. Pain Clin, 1998. **11**: p. 109-117.
201. Higuchi, Y., et al., *Exposure of the dorsal root ganglion in rats to pulsed radiofrequency currents activates dorsal horn lamina I and II neurons*. Neurosurgery, 2002. **50**(4): p. 850-856.



202. Cummings, M. and P. Baldry, *Regional myofascial pain: diagnosis and management*. Best practice & research clinical rheumatology, 2007. **21**(2): p. 367-387.
203. Niddam, D.M., et al., *Central modulation of pain evoked from myofascial trigger point*. The Clinical journal of pain, 2007. **23**(5): p. 440-448.
204. Affaitati, G., et al., *A randomized, controlled study comparing a lidocaine patch, a placebo patch, and anesthetic injection for treatment of trigger points in patients with myofascial pain syndrome: evaluation of pain and somatic pain thresholds*. Clinical therapeutics, 2009. **31**(4): p. 705-720.
205. Benzon, H.T., et al., *Piriformis syndrome: anatomic considerations, a new injection technique, and a review of the literature*. The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2003. **98**(6): p. 1442-1448.
206. Hossain, M.D., M.R.A. Choudhury, and M.M.A. Mojumder, *A Comparative Study of Treatment of Chronic Backache Between Conventional Method and Trigger Point Injections (TPI)*. Journal of Armed Forces Medical College, Bangladesh, 2009. **5**(1): p. 37-40.
207. Sonne, M., et al., *Injection of steroids and local anaesthetics as therapy for low-back pain*. Scandinavian journal of rheumatology, 1985. **14**(4): p. 343-345.
208. Díez, Y.M., et al., *ESRA19-0334 Transcutaneous pulsed radiofrequency treatment in chronic knee pain, useful or useless?* 2019, BMJ Publishing Group Ltd.
209. Taverner, M.G., T.L. Ward, and T.E. Loughnan, *Transcutaneous pulsed radiofrequency treatment in patients with painful knee awaiting total knee joint replacement*. Clin J Pain, 2010. **26**(5): p. 429-32.
210. Taverner, M.G., T.E. Loughnan, and C.W.I. Soon, *Transcutaneous application of pulsed radiofrequency treatment for shoulder pain*. Pain Practice, 2013. **13**(4): p. 310-315.
211. Bartels, E.M., et al., *[Fibromyalgia, diagnosis and prevalence. Are gender differences explainable?]*. Ugeskr Laeger, 2009. **171**(49): p. 3588-92.

212. Yunus, M.B., R. Celiker, and J.C. Aldag, *Fibromyalgia in men: comparison of psychological features with women*. The Journal of rheumatology, 2004. **31**(12): p. 2464-2467.
213. Buskila, D., et al. *Fibromyalgia syndrome in men*. in *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2000. Elsevier.
214. Hammi, C., J.D. Schroeder, and B. Yeung, *Trigger point injection*. 2019.
215. Eyigör, C. and M. Uyar, *Pulsed radiofrequency treatment of painful trigger points: a case series*.
216. Lin, M.-L., et al., *Two transcutaneous stimulation techniques in shoulder pain: transcutaneous pulsed radiofrequency (TPRF) versus transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS): a comparative pilot study*. Pain Research and Management, 2019. **2019**.
217. Karataş, G.K. and J. Meray, *Suprascapular nerve block for pain relief in adhesive capsulitis: comparison of 2 different techniques*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2002. **83**(5): p. 593-597.



