

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği

# Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerileri

2018





Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği

# Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerileri

2018



Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği  
Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerileri  
2018

Yayınlayan: cortex iletişim hizmetleri a.ş.  
Tel: (0212) 707 58 00  
Faks: (0212) 324 55 56  
Tasarım: cortex iletişim hizmetleri a.ş.  
ISBN: 978-605-5720-19-3  
Basım Yeri: Yelken Basım  
Basım Yılı: 2018

Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerileri'nin yazarları, editörleri ve yayıncı, ilaç seçimi ve dozları dahil olmak üzere yapılan tüm tanı ve tedavi önerilerinin yayın tarihinde geçerli olan klinik uygulamaya uyumlu olmasına özen göstermiştir. Bununla birlikte yeni araştırma sonuçları ve yasal düzenlemeler klinik standartları sürekli olarak değiştirdiği için, ilaçlara ait güncel doz önerileri, uyarılar ve kontrendikasyonların kontrol edilmesi gereklidir. Tüm tedaviler, taşıdıkları riskler ve beklenen yararları dikkate alınarak, her bir hasta için bireysel olarak değerlendirilmelidir. Bu kitapta yer alan bilgiler bireysel tanı ve tedavinin yerini tutmaz ve ilgili tüm tıbbi durumlar için geçerli değildir. Klinik pratikte uygulanacak tüm işlemler, hastaların bireysel olarak değerlendirilmesiyle belirlenmelidir.

Tüm hakları saklıdır. Bu kitabın hiçbir bölümü izin alınmaksızın çoğaltılamaz, elektronik ortamda saklanamaz, elektronik ve fotografik olarak kopyalanamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz.

Bu materyal Pfizer İlaçları tarafından verilen sınırsız eğitim desteği çerçevesinde yayınlanmıştır. Burada yer alan tüm beyanat ve fikirler editör ve özgün yazarlara ait olup, sponsor için bağlayıcı değildir.

# Yazarlar

**Prof. Dr. Deniz Evcik**

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği - Genel Sekreter,  
Yumuşak Doku Hastalıkları ve Miyofasiyal Ağrı Çalışma Grubu Başkanı

**Prof. Dr. Ayşegül Ketenci**

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği - Başkan

**Prof. Dr. Dilşad Sindel**

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği - İkinci Başkan

## Katkıda bulunanlar

### Yumuşak Doku Hastalıkları ve Miyofasiyal Ağrı Çalışma Grubu

- Dr. Elif Akalın
- Dr. M. Serdar Akaltun
- Dr. Ülkü Akarırmak
- Dr. Merve Alacaoğlu
- Dr. Figen Ayhan
- Dr. Sevgi Atar
- Dr. Arzu Atıcı
- Dr. Ece Aydoğ
- Dr. Özlem Balbaloğlu
- Dr. Tuncay Çakır
- Dr. Alp Çetin
- Dr. Tuba Erdem
- Dr. Serap Erkeç
- Dr. Filiz Eser
- Dr. Gülin Fındıkoğlu
- Dr. Gülcan Gürer
- Dr. Jale İrdesel
- Dr. Zeynep Erdoğan İyigün
- Dr. Ayhan Kamanlı
- Dr. Ece Kaptanoğlu



Dr. Meliha Kasapođlu  
Dr. Bilge Kesikburun  
Dr. Dilek Keskin  
Dr. Eda Kurt  
Dr. Duygu Geler K¼lc¼  
Dr. Serap Mes  
Dr. ¼znur ¼ken  
Dr. Yasemin ¼zkan  
Dr. Aysun ¼zli  
Dr. Serap Tomruk S¼tbeyaz  
Dr. F¼sun Őahin  
Dr. Nihal Tezel  
Dr. Canan Tıkız  
Dr. Alketa Toska  
Dr. Birkan Sonel Tur  
Dr. Yasemin Turan  
Dr. G¼zde T¼rkođlu  
Dr. Ebru Umay  
Dr. G¼lĉin Ural  
Dr. Zeliha ¼nl¼  
Dr. Fatima Yaman  
Dr. Burcu Yanık  
Dr. Sedat Yıldız

*Katkıda bulunanlar soyadına g¼re alfabetik olarak yazılmıştır.*

# İçindekiler

<b>ÖNSÖZ</b>	<b>9</b>
<b>ÖNERİ DÜZEYLERİ</b>	<b>10</b>
<b>GİRİŞ</b>	<b>11</b>
<b>KLİNİK TABLO VE HASTALIK YÜKÜ</b>	<b>12</b>
<b>FİZYOPATOLOJİ VE TANI</b>	<b>13</b>
<b>TEDAVİ</b>	<b>18</b>
<b>İlaç Dışı Tedaviler</b>	<b>19</b>
<b><i>Hasta Eğitimi</i></b>	19
<b><i>Egzersiz</i></b>	21
• Aerobik egzersizler	22
• Kuvvetlendirme egzersizleri	23
• Germe egzersizleri	23
• Akuatik egzersizler	23
<b><i>Fizik Tedavi Modaliteleri</i></b>	24
• Elektroterapötik uygulamalar	25
• Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)	25
• Pulse elektromanyetik alanlar, Tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon	25
• Transkraniyal direkt akım stimülasyonu	26
• Düşük güçte lazer terapisi	26
• Ultrason tedavisi	27
• İnterferansiyel akım	27
• Hidroterapi-Balneoterapi	27
• Masaj	28
<b><i>Bilişsel-Davranışsal Tedavi</i></b>	29
<b>İlaç Tedavileri</b>	<b>30</b>
<b><i>Antiepileptikler</i></b>	31
<b><i>Monoamin Oksidaz İnhibitörleri</i></b>	32



<i>Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)</i>	33
<i>Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri</i>	33
<i>Serotonin - Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri</i>	34
<i>Siklobenzaprin</i>	35
<i>Tramadol</i>	35
<i>Trisiklik Antidepresanlar</i>	36
<i>Kapsaisin</i>	37
<i>Diğer İlaçlar</i>	37
<i>İlaç Kombinasyonları</i>	38
<b>Tamamlayıcı Tedaviler</b>	<b>39</b>
<b>Akupunktur</b>	40
<b>Beslenme Uygulamaları (Homeopati, Fitoterapi...)</b>	41
<b>Duyusal Sanat Tedavileri (Müzik, Dans...)</b>	41
<b>Manipülasyon</b>	42
<b>Zihin-Beden Tedavileri (Mind-Body Treatments)</b>	42
• Biofeedback	42
• Hipnoz	42
• Farkındalık (Mindfulness)	43
• Meditatif Hareketler (Tai chi, Yoga, Qi gong)	43
<b>Diğer Tamamlayıcı Tedaviler</b>	44
<b>Yenilikçi Tedaviler</b>	44
<b>Farklı Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması</b>	45
<b>Multidisipliner ve İnterdisipliner Tedaviler</b>	46
<b>ÖZET</b>	<b>48</b>
<b>Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Algoritması</b>	48
<b>Öneriler</b>	49
<b>Tedavi Önerileri Özeti</b>	53
<b>KISALTMALAR</b>	<b>54</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>55</b>



# Önsöz

Fibromiyalji tüm dünyada sık görülen ve yaşam kalitesini belirgin derecede bozan bir sendromdur. Etiyolojisi henüz tam olarak belirlenmemiş olan bu sendromun tanı ve tedavisi sürekli olarak değişmekte, yenilenmektedir. Bu alanda yazılmış ulusal ve uluslararası rehberler olmasına karşın, ülkemizde yapılan çalışmalar ve deneyimlerimizi de içeren bir rehber olmaması, bu sık görülen ancak yeterince bilinmeyen hastalığa yönelik ulusal önerilerimizi hazırlama gereğini doğurmuştur.

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği olarak hazırladığımız Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerileri'nin klinik pratiğinizde yararlı olması dileğiyle.

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği  
2018

# Öneri Düzeyleri

Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerileri'ni hazırlarken daha önce yazılmış uluslararası rehberler, uluslararası derlemeler ve klinik çalışmalar ile ülkemizde yapılan klinik çalışmalar ve derlemelerden yararlandık. Yayınların kanıt düzeylerini aşağıdaki tabloda görülebileceği gibi değerlendirdik. Öneri düzeylerini ilgili kanıt düzeylerini dikkate alıp, ortak akıl süzgecinden geçirerek, kullanım kolaylığı sağlayacak şekilde zayıf, orta güçte ve güçlü olarak belirledik.

**Tablo 1. Kanıt düzeyleri (1)**

Düzyey	Kanıt tipi
<b>Ia</b>	Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinden elde edilen kanıtlar
<b>Ib</b>	En az 1 randomize kontrollü çalışmadan elde edilen kanıtlar
<b>IIa</b>	En az 1 iyi tasarlanmış, kontrollü, randomize olmayan çalışmadan elde edilen kanıtlar
<b>IIb</b>	En az 1 diğer tipte iyi tasarlanmış, kısmen-deneysel çalışmadan elde edilen kanıtlar
<b>III</b>	Karşılaştırmalı çalışmalar, korelasyon çalışmaları ve olgu kontrol çalışmaları gibi iyi tasarlanmış, deneysel olmayan, tanımlayıcı çalışmalardan elde edilen kanıtlar
<b>IV</b>	Uzman komite raporları veya fikirleri ve/veya önemli otoritelerin klinik deneyimlerinden elde edilen kanıtlar

# Giriş

Fibromiyalji; yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif işlevlerde bozulma ve anksiyete ile seyreden nedeni bilinmeyen kronik bir sendrom olarak tanımlanmakta (2) ve olası nedenleri arasında genetik, nörolojik, psikolojik, uykuya ilişkili ve immünolojik faktörler sayılmaktadır (3,4). Fibromiyalji prevalansının %0,2 ile %6,6, kadınlarda %2,4 ile 6,8, şehirlerde %0,7 ile %11,4, kırsal alanlarda %0,1 ile %5,2 arasında olduğu ve özel popülasyonlarda %0,6 ile %15 arasında değiştiği belirtilmiştir (5); genel olarak popülasyondaki prevalansının %2 olduğu kabul edilmektedir (6). Hastalık kadınlarda 6-9 kat daha sık görülmektedir (7,8). Fibromiyalji genellikle orta yaşlı kadınlarda görülmekle birlikte, çocuk, ergen ve yaşlıları da etkileyebilmektedir (8).

Amerikan Romatoloji Derneği'nin (ACR, American College of Rheumatology) 1990 yılı sınıflandırma kriterlerinin yayınlanmasından bu yana gerçek bir sendrom olarak tanımlanan fibromiyaljinin tanısı; semptomların subjektifliği, değerlendirmenin hastanın bildirimlerine dayalı olması ve tanıyı kesinleştirecek objektif tanı testlerinin bulunmaması nedeniyle güçtür (8). Tanı genellikle 2 yıldan uzun bir süre almakta, bu süre 10 yıla kadar uzayabilmektedir; tanı konulana kadar 3-4 farklı hekime başvurulması gerekmektedir (6). Oysa fibromiyalji ağrı ve eşlik eden yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, duygudurum ve kognitif işlev bozuklukları ile yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen bir hastalıktır (4,6).

İlk kez 19. yüzyılda tarif edilen ve osteoartritten sonra en sık görülen romatizmal hastalık olan fibromiyaljinin tanı kriterleri sürekli bir değişim içerisinde (4). Hastalığın tanısının zorluğunun yanı sıra fizyopatolojisinin de tam olarak anlaşılabilmesi nedeniyle tedavide spesifik bir hedef belirlenememiş durumdadır. Bu nedenle, bu karmaşık hastalığın tedavisi de güçtür ve bu güçlüğü kısmen aşmak üzere pek çok ulusal ve uluslararası rehberler yazılmıştır (2,6,8-10). Fibromiyaljinin tanı ve tedavisini kolaylaştıracak ulusal bir rehberin eksikliğini gidermek amacıyla Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği olarak yayınladığımız Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerileri'nin ülkemiz tıbbına yararlı olacağını umut ediyoruz.

# Klinik Tablo ve Hastalık Yükü

Ağrı ve yorgunluk, uyku, kognitif işlevlerin ve duygudurumun bozulmasıyla seyreden kronik bir rahatsızlık olan fibromiyalji genç (39 yaşından küçük) ve orta yaşlı (40-59 yaşlar) hastalarda yaşlılardan daha ağır belirtilerle seyreder ve yaşam kalitesini daha fazla düşürür (11). Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda fibromiyalji hastalarının %25'inden fazlası tarafından bildirilen yakınmalar veya saptanan bulgular arasında yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, sabah tutukluğu, baş ağrısı, parestezi, uyku bozukluğu, subjektif şişlik hissi, ağız kuruluğu, libido kaybı, irritabl bağırsak, dismenore, eklem hipermobilitesi, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, dermografizm, Raynaud fenomeni, deride retiküler renk değişikliği yer almıştır (12-15). Semptomların şiddeti zaman içinde dalgalanma sergiler (11). Fibromiyalji hastalarının %25'i banyo yapma gibi günlük aktivitelerinde sıkıntı çektiklerini belirtirken, %60'tan fazlası 4-5 kg yük taşımak, birkaç merdiven inip-çıkma ve hafif ev işlerini yapmada zorlandıklarını, %90'dan fazlası ise ağır ev işlerini yapamadıklarını belirtmiştir. İşlevsel kapasitesi daha düşük olan kadınlar daha fazla yorgunluk, ağrı, spazm, huzursuz bacak, denge sorunları, baş dönmesi, düşme korkusu ve mesane sorunları bildirmiştir (16). Konsantrasyon güçlüğü ve hafıza kaybıyla seyreden kognitif bozulmaya "fibrofog" adı da verilmektedir (11). Fibromiyaljisi olan kadınların depresyon skorları ve stres düzeyleri kronik otoimmün hastalığı bulunanlardan daha yüksek bulunmuştur (11). Ülkemizde yapılan çalışmalarda fibromiyalji hastalarında ağrı ve anksiyete şiddeti romatoid artritli hastalardan daha fazla bulunurken (17,18); diğer bir çalışmada fibromiyalji hastalardaki ağrı şiddetinin depresyondan çok anksiyete şiddetiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (19). Yine ülkemizde gerçekleştirilen ve ağrı ile depresyon arasındaki ilişkiyi araştıran bazı çalışmalarda ise bir önceki çalışmadan farklı olarak ağrı ve depresyon arasındaki ilişki gösterilmiş ve depresyon düzeyinin ağrı şiddetiyle ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (20-22). Kısacası psikojenik komorbidite, ağrı şiddetini etkileyen bir faktör olarak tanımlanabilmektedir ve bu hasta grubu ile çalışan hekimlerin hastalarının tedavi cevabını değerlendirirken bu bilgiyi göz önünde bulundurmaları önemlidir. Ülkemizde yapılan ve yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalarda ise fibromiyaljinin hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir (23,24).

# Fizyopatoloji ve Tanı

Fibromiyaljili hastalarının bildirdikleri yaygın ve kronik ağrının gelişiminde, anormal santral ve/veya periferik ağrı mekanizmalarının genetik faktörlerle birlikte rol oynadığı (7) ve genetik yatkınlığı bulunan kişilerin ortamla ilişkili, fizyolojik ve psikolojik streslere maruz kalmaları sonucunda fibromiyalji geliştiği düşünülmektedir (25,26). Ülkemizde de genetik faktörlerin fibromiyaljideki rolünü gösteren çalışmalar yapılmıştır (27-31). Sonuç olarak, genel kanı fibromiyaljinin multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğu ve nöroendokrin sapmalarla santral sensitizasyon sonucunda geliştiği yönündedir (25). Fibromiyalji hastalarında ağrıya yol açan temel mekanizmanın hiperaljezi ve allodini olduğu belirtilmektedir. Fibromiyaljide ağrının yanı sıra, sıcak, soğuk, kütanöz ve intramüsküler elektrik gibi farklı birçok duysal uyarana karşı aşırı hassasiyet olduğunu bildirilmiştir (32). Fibromiyalji ile santral sensitizasyon sendromları grubundaki diğer hastalıkların birlikte sık görülmesi, klinik ve fizyopatolojik mekanizmaların benzerliği fibromiyalji gelişiminde en önemli rolü santral sensitizasyonun oynadığını desteklemekle birlikte, bu konudaki araştırmalar sürmektedir (32). Son yıllardaki çalışmalarda fibromiyalji ile küçük lif polinöropatisi sıklığının gözlemlenmesiyle periferik sisteminin de olaya katkı sağladığı görüşü gündeme gelmiştir (33).

Fibromiyalji; santral sensitizasyon sendromları adı verilen bir grupta yer almaktadır; bu grup kronik yorgunluk sendromu, fonksiyonel dispepsi, interstisyel sistit, irritabl bağırsak sendromu, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, miyofasiyal ağrı, posttravmatik stres bozukluğu ve huzursuz bacak sendromunu da içermektedir (32,34). Fibromiyalji, bu hastalıklarla veya diğer bölgesel kas-iskelet ağrı sendromlarıyla birlikte görülebilmektedir (32). Fibromiyalji ayrıca fiziksel semptomların tam olarak açıklanamaması nedeniyle fonksiyonel somatik sendromlar grubunda değerlendirilmektedir (35).

Aile öyküsü ve kadın cinsiyet fibromiyalji için risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte, hassas nokta kriterlerini içermeyen yeni tanı kriterleri uygulandığında cinsiyetler arasında insidans farkı saptanamadığı da bildirilmektedir (11). Fibromiyalji hastalarının semptomlarını kötüleştirdiğini bildirdikleri en sık

rastlanan on faktörün duygusal stres, meteorolojik değişiklikler, uyku sorunları, şiddetli fiziksel aktivite, mental stres, endişe, araba yolculuğu, ailesel sorunlar, fiziksel yaralanmalar ve fiziksel inaktivite olduğu belirtilmiştir (11,36).

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 (11,37). Fibromiyaljiye yönelik olarak belirlenen ilk tanı kriterleri, 1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği tarafından araştırma sınıflandırma kriterleri olması amacıyla yayınlanmıştır (38). Bu kriterler en az 3 aydır süregelen yaygın vücut ağrısı (bel üst ve alt kısmında vücudun her iki yanında) ve 18 hassas noktanın en az 11'inde hassasiyet olmasıdır (38). Bu kriterlerin duyarlılığının %88, özgüllüğünün %81 düzeyinde kalması eleştirilere yol açmıştır (11). Bu nedenle 2010 yılında bu kriterler daha subjektif olan Yaygın Vücut Ağrısı Skalası (YAS; WPI, Widespread Body Pain Index) ve kognitif semptomlar, uyku, yorgunluk ve ek somatik semptomları içeren Semptom Şiddet Skalası (ŞŞS, Symptom Severity Scale) içerecek şekilde güncellenmiştir. 2010 kriterleri 19 ağrılı nokta ve 41 somatik semptomu içermektedir (2,11,39). 2011 yılında bu kriterler de modifiye edilerek birinci basamakta hassas nokta muayenesinin yeterince yapılmadığı endişesiyle hassas nokta incelemesi çıkartılıp semptomlara dayalı değerlendirmeye geçilmiştir. Tanı için YAS'de en az 7 puan ve ŞŞS'de en az 5 puan veya YAS'de 3-6 puan ve ŞŞS'de en az 9 puan alınması gerekli görülmüş, ŞŞS'nin tanı konulduktan sonra hastalık şiddetinin takibinde de kullanılabileceği belirtilmiştir (40). 2013 yılında bu kriterlere de alternatif kriterler geliştirilip; 28 ağrılı bölgeyi ve 10 maddeli semptom etkilenme değerlendirmesini içeren, %81 duyarlılık ve %80 özgüllüğe sahip yeni bir kriterler grubu tanımlanmıştır (41,42). Yirmi sekiz ağrılı bölgede, 19 bölgeden farklı olarak sırt ve bel bölgeleri sağ, sol ve orta olarak üçe ayrılıp; el ve el bilekleri, dizler, ayak ve ayak bilekleri eklenmiş; karnın ise çıkartılmıştır (43).

Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) son olarak 2016 yılında aşağıda yer alan tanı kriterlerini sunmuştur (41,44):

### ***I. Yaygın Ağrı Skalası (YAS):***

Yaygın ağrı, aşağıdaki 5 bölgeden en az 4'ünde ağrının olmasıdır; çene, göğüs ve karnın 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.

**Tablo 2: Yaygın Ağrı Skalası**

Son 7 gün içinde ağırlı olan bölgeler belirlenmelidir.

Sol üst bölge	Sağ üst bölge	Sol alt bölge
Çene, sol	Çene, sağ	Kalça (trokanter, gluteal bölge), sol
Omuz, sol	Omuz, sağ	Üst bacak, sol
Üst kol, sol	Üst kol, sağ	Alt bacak, sol
Alt kol, sol	Alt kol, sağ	

Sağ alt bölge	Aksiyal bölge
Kalça (trokanter, gluteal bölge), sağ	Boyun
Üst bacak, sağ	Sırt
Alt bacak, sağ	Bel
	Göğüs
	Karın

\*Çene, göğüs ve karın ağrısı yaygın ağrı olarak sınıflandırılmaz.

## II. Semptom Şiddet Skalası (SSS):

Semptom Şiddet Skalası A ve B olmak üzere iki grupta değerlendirilerek bu maddelerden alınan toplam skor hesaplanır. 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 SSS'nin maksimum skoru 12 olur.

**Tablo 3: Semptom Şiddet Skalası (SSS):**

### A

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

\***Somatik Semptomlar:** Kas ağrısı, iritabl bağırsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı/kramp, uyuşma/karıncalanma, sersemlik hissi (dizziness), uykusuzluk, depresyon, konstipasyon, üst karında ağrı, mide bulantısı, sinirlilik, göğüs ağrısı, 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.

**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		

**Fibromiyalji Şiddet Skalası:**

Yaygın Ağrı Skalası (YAS) ve Semptom Şiddet Skalasının (SŞS) toplanması ile ortaya çıkar. Buradaki maksimum total skor  $19+12=31$ 'dir. Buna göre toplam 12'nin altındaki skorlar fibromiyaljiyi düşündürmez.  $YAS \geq 7$  ve  $SŞS \geq 5$ ; ya da  $YAS=4-6$  ve  $SŞS \geq 9$  olması fibromiyalji düşündürür. Puan artışıyla hastalık şiddeti artar. Ayrıca eşlik eden başka ağrılı rahatsızlıkların varlığı bu hastalığın varlığını dışlatmamaktadır.

**Diğer Değerlendirmeler:**

Sendromun hasta üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, çalışmalarda Fibromiyalji Etki Anketi, Fibromiyalji Araştırması Tanı Kriterleri ve Şiddet Ölçeği (FSDC, Fibromyalgia Survey Diagnostic Criteria and Severity Scale), Kısa Ağrı Envanteri (BPI, Brief Pain Inventory), Tıbbi Sonuçlar Çalışması 36 Maddeli Kısa Sağlık Formu Anketi (SF-36, Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey), Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği, Yorgunluk Şiddeti Ölçeği ve Beck Depresyon İndeksi kullanılmaktadır (11,41,45-47).

Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ, Fibromyalgia Impact Questionnaire) sendromun hastanın sağlığı ve işlevsel becerileri üzerindeki etkisini değerlendirmektedir. Başlangıç puanları saptandıktan sonra tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla sonraki puanlar karşılaştırılabilir (11).



**Öneriler:**

*Fibromiyalji tanısı, en az 3 aydır yaygın vücut ağrısı bulunan ve yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif değişiklikler, duygudurum bozukluğu gibi semptomları da olabilen kişilerde, bu semptomları tam olarak açıklayacak başka bir hastalığın bulunmadığı durumlarda konulmalıdır (Güçlü öneri).*

*Fibromiyalji tanısı düşünülen tüm hastalarda tam fiziksel muayene yapılmalı ve hastanın subjektif yakınmalarını değerlendiren testler gerçekleştirilmelidir. Hassas nokta muayenesi, hastalık için tanı koydurucu olmadığını bilmek kaydıyla yapılabilir (Güçlü öneri).*

*Fibromiyalji tanısı klinik tabloya dayanmaktadır ve kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi, görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Hastalarda yapılabilecek testlerin tam kan sayımı, sedimentasyon, CRP (C-reaktif protein), kreatin kinaz ve TSH (tiroid stimulan hormon) ölçümü içerecek düzeyde tutulması; diğer testlerin sadece belirtiler başka bir klinik durumu işaret ettiğinde gerçekleştirilmesi önerilir (Orta güçte öneri).*

# Tedavi

Günümüzde fibromiyaljinin tam olarak iyileşmesini sağlayan bir tedavi bulunmamaktadır; tedavi semptomların azaltılmasını, yaşam kalitesi ve işlevlerin korunmasını, iyileştirilmesini hedeflemektedir (8). Klinik pratikle ilaç tedavileri ile fizik tedavi, egzersiz ve bilişsel-davranışsal tedavi gibi ilaç dışı tedavi yaklaşımları birlikte uygulanmakta ve fibromiyaljiyi bölgesel ya da multifokal bir kas bozukluğundan çok sistemik bir hastalık olarak ele alan tedavi protokolleri tercih edilmektedir (1,48,49). Tek bir tedavi modalitesinin kullanıldığı yöntemler, fibromiyalji hastalarda tam etkinlik sağlayamamakta ve klinik pratikte etkili yöntemim multidisipliner tedavi olduğu düşünülmektedir (50,51).

Fibromiyaljide ilaç ve ilaç dışı tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak amacıyla 2013 yılında 14.982 hastayı kapsayan 102 çalışma derlenmiştir. Derlemede çalışmalarda en sık kullanılan ilaç (trisiklik antidepressanlar, selektif serotonin gerialım inhibitörleri ve serotonin noradrenalin gerialım inhibitörleri, pregabalin) ve ilaç dışı tedavi yöntemleri (aerobik egzersiz, balneoterapi, bilişsel davranışsal tedavi) karşılaştırılmıştır. Sonuçta ilaç tedavilerinin klinik etkinliğinin sorgulanabilir olduğu, ilaç dışı tedavilerin yararlarına ilişkin kanıtların ise sınırlı olduğu belirtilerek ilaç (pregabalin veya SNRI) ile ilaç dışı tedavilerin birlikte uygulanmasının en fazla yararı sağlayacağı belirtilmiştir (52).

Fibromiyalji tedavisinde multidisipliner olarak yapılan farmakolojik, rehabilitatif yaklaşım ve bilişsel davranışsal tedavilerin en etkili yöntemler olduğu belirtilmiştir (50). Tedavide psikososyal ve davranışsal tedavi yöntemleri ile eğitim uygulamalarının bir arada olduğu multidisipliner ve interdisipliner yaklaşımın uygulanması ve hastalıktan çok hastaya yönelik tedavinin tercih edilmesi önerilmektedir (49,53).

Fibromiyaljinin heterojen doğasını dikkate alan semptom temelli yaklaşım, hastaya özel bir tedavi sunulmasına yardımcı olabilmektedir (54). Bu amaçla hastaların ağrı, fiziksel tutulum, psikolojik işlevlerdeki bozulmanın şiddeti ve alabildikleri sosyal destek düzeylerine göre gruplandırılarak farklı tedavi yaklaşımları uygulanabileceği belirtilmektedir (55). Sonuçta uygulanan tedavilerin hastadan hastaya farklı olmasının yanı sıra çoklu tedavi programlarının süreleri de genellikle 6 haftadan 6 aya kadar değişebilmektedir (56). Ülkemizde yapılan ve 66 hastanın alındığı, prospektif, randomize bir

çalışmada multidisipliner tedavi sürelerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Hastalar biri kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmış; uzun süreli tedavi grubuna 10 hafta süreyle bilişsel davranışsal tedavi ile egzersiz ve 2 gün süreyle fibromiyaljiyle ilişkili diğer eğitim programları, kısa süreli tedavi grubuna ise 2 gün süreyle eğitim, egzersiz ve bilişsel davranışsal tedavi uygulanmıştır. Girişim gruplarında ağrı, yorgunluk, hassas noktaların sayısı ve basınç ağrı eşiği anlamlı derecede azalırken; fiziksel işlevler anlamlı derecede iyileşmiştir. Uzun süreli tedavi grubunda ağrı kısa süreli tedaviden daha fazla azalmış ve uzun süreli programın yorgunluğun azaltılması ve fiziksel işlevlerin daha fazla iyileştirilmesi açısından kısa süreli programdan daha fazla yarar sağlayabildiği sonucuna varılmıştır (56).

## İlaç Dışı Tedaviler

Fibromiyaljiye ilaç tedavilerinin etkinliği sınırlıdır ve hastaların büyük çoğunluğunun ilaç dışı tedavileri kullandığı bilinmektedir (11). Fibromiyaljinin ilaç dışı tedavisinde amaç hastanın fiziksel işlevlerini ve aktivite düzeyini artırmak, genel sağlık durumunu ve duygusal iyilik halini iyileştirmektir (49,57,58). İlaç dışı tedaviler eğitim, egzersiz ve fizik tedavi modaliteleri ve bilişsel davranışsal tedaviyi içermektedir (49).

### **Hasta Eğitimi**

Fibromiyalji hastalarının tedavisinde karşılaşılan önemli bir sorun tedaviye uyum oranlarının düşüklüğüdür (3). Hastalara tedaviye uyum konusunda önerilerde bulunulması sonuçları olumlu etkileyebilir (59). Tedavi uyumunu artırmak amacıyla hastaların uyum derecesini belirleyen özelliklere göre sınıflandırılmaları konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında stresli (D tipi) 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 (3,8,60-66).

Fibromiyaljiye tedavinin ilk basamağını hasta eğitimi oluşturur (49). Hastanın durumu hakkında bilgilendirilmesi ve işbirliği yapması, tedaviye uyumunu ve tedaviye verdiği cevabı etkiler (49,53). 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 (49,53,67). 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 (49,53). Hastaya stres, anksiyete, depresyon, uyku bozukluğu, mevsimsel değişiklikler, çalışma koşulları, kötü postür, travma gibi faktörlerin yakınmalarını artırabileceği anlatılmalıdır (36,53). 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 (49,68). Yapılan çalışmalar, hasta tedavisinde tek başına eğitimin yeterli olmadığını, eğitimin tedavi programının bir parçası olması gerektiğini göstermektedir (49,53,69-71).

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 (49,72,73).

**Tablo 4: Fibromiyaljide uygulanan eğitim programları:**

#### **Teorik bilgi**

- Fibromiyalji belirti ve bulgularının anlatılması
- Egzersiz ve ağrıyla başa çıkma yöntemlerinin önemi
- Ağrıdaki etkili psikososyal faktörler
- Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları

#### **Eğitim toplantıları**

- Ağrıyla başa çıkma yöntemlerini uygulama teknikleri
- Hedef belirleme ve işleri önem sırasına göre düzenleme
- Davranışsal strateji geliştirme

#### **Pratik**

- Teorik bilgiyi pratikle bütünleştirme

#### **Uygulama**

- İşleri ergonomik şekilde yapabilme deneyimi kazanma
- Günlük yaşamda problemlerle başa çıkma becerisi kazanma
- Rahatlama yöntemleri (Gevşeme egzersizleri, derin nefes egzersizleri)
- Egzersiz uygulamaları ve önemi
- Hedef belirlemenin öğretilmesi
- Ağrıyı modifiye edici becerileri geliştirme

#### **Öneri:**

*Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak hastalıkla başa çıkabilmelerini sağlayacak becerileri kazanmalarına yönelik eğitim programları uygulanması önerilir (Kanıt düzeyi Ia, Güçlü öneri).*

## **Egzersiz**

Egzersizin temel amaçları stresin azaltılması, kas gücü ve dayanıklılığın korunması, artırılması ve uygun postürün sağlanmasıdır (49). Fibromiyalji hastalarının kas gücünde ve kas kondisyonunda azalma olduğu bilinmektedir (49,53,74,75). Kondisyon düşüklüğü de kasların mikrotravmalardan etkilenme riskini artırarak ağrı ve yorgunluğa neden olmakta ve bir kısır döngü oluşturmaktadır. Egzersizle bu kısır döngünün kırılması hedeflenmektedir (53). Egzersiz serum beta-endorfin düzeylerini artırarak analjezik etki sağlayabilir. Fibromiyalji hastalarında kas kan akımında azalma, kas kontraksiyonları ve egzersiz sonrası ağrı modülasyonunda değişiklik oluşması nedeniyle egzersiz sonrası ağrıda artış olduğunun saptanmıştır. Bu nedenle uygun planlanan ve kişiye özgü olan egzersizin kaslarda kan akımını, serum ACTH ve kortizol düzeylerini artırarak hastaya faydalı olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca egzersize büyüme hormonu yanıtında da bozulma olduğu bildirilmiştir (53). Fibromiyaljide hipotalamus-hipofiz ve sürrenal (HPA) ekseninde fonksiyon bozukluğu bulunduğu ve egzersiz programı uygulamasının HPA eksen hormonlarını ve semptomları etkileyebileceği bildirilmiştir (76). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da fibromiyalji hastalarının egzersiz sırasındaki hormonal yanıtlarında da düzensizlik saptanmıştır (77). Bunlar hastaların egzersize uyumunu azaltabilmektedir (53).

Ülkemizde 150 kişiyle yapılan bir diğer çalışmada fibromiyalji 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 (49,74,75).

Fibromiyaljide egzersizin etkilerini araştıran 22 derleme incelendiğinde en fazla 34 çalışma içerdikleri gözlenmiştir (6,53,79-99). Kronik ağrı tedavisinde fiziksel aktivite ve egzersizin yerini değerlendiren 2017 tarihli Cochrane derlemesine fibromiyalji 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 (99). 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 (6,11,97). Ülkemizde 57 hastayla gerçekleştirilen bir çalışmada denge egzersizlerinin etkinliği araştırılmış ve denge egzersizlerinin statik denge ve işlevsel düzeyler açısından yarar sağladığı sonucuna varılmıştır (100).

Fibromiyalji tedavisinde egzersizi değerlendiren 2008 tarihli Cochrane derlemesinde 47 farklı egzersiz girişimi incelenmiş ve aerobik egzersizin ağrıda ve fiziksel işlevlerde sırasıyla %35 ve %34 oranlarında iyileşme sağladığı saptanmıştır (83). 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 (101).

Genel iyilik hali, fiziksel işlevler ve ağrı üzerinde olumlu etkiler oluşturan egzersiz, multidisipliner tedavi stratejisinin ilk basamağı olarak önerilmektedir (8). Günümüzde egzersiz önerileri düşük yoğunluklu aerobik egzersizler ve diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilebilen egzersiz programları şeklindedir (49). Egzersiz programları hastaya özel olarak, bireysel şekilde düzenlenmeli, hastanın egzersiz kapasitesinin altında başlanarak ve kademeli artırılmalı ve hastanın tolerans durumuna göre düzenlemeler yapılmalıdır (49,102). Hastanın önerilen egzersiz programından hoşlanması, kolayca uygulayabilmesi ve bütçesinin uygun olması da önem taşımaktadır (8). Genel bir egzersiz programı çizileceği zaman temel boyun eklem hareket açıklıkları ve postür düzeltme egzersizleri ile başlanabilir, ardından tüm vücut kuvvetlendirme ve aerobik egzersizleri eklenerek, yavaşça artırılabilir. Ağrıda ve semptomlarda artış olduğunda egzersiz yoğunluğunun azaltılması gerektiği unutulmamalı, egzersiz 2 hafta süreyle yakınmalarda artış olmaksızın yapılabilir hale geldikten sonra %10'luk artışlar yapılmalıdır (102).

#### • *Aerobik egzersizler*

Fibromiyaljili hastalarda aerobik egzersizleri değerlendiren 2017 tarihli Cochrane derlemesine 839 kişinin alındığı 13 çalışma dahil edilmiştir. 456 kişilik 8 çalışma ağrı şiddeti, yorgunluk, tutukluk ve fiziksel işlevler için düşük; yaşam kalitesi için orta nitelikte kanıt sağlamıştır. Aerobik egzersizin yaşam kalitesinde %8 mutlak, %15 göreceli iyileşme sağladığı hesaplanmıştır; bu oranların ağrı şiddeti için sırasıyla %11 ve %18, tutukluk için %8 ve %11,4, fiziksel işlevler için %10 ve %21,9, yorgunluk için %6 ve %8 olduğu belirtilmiştir. Egzersizin bırakılmasına ait mutlak değişim %5 olarak hesaplanmıştır. Uzun sürede ağrı ve işlevlerdeki iyileşmenin sürdüğü, ancak yaşam kalitesi ve yorgunluktaki düzelmelerin devam etmediğine ilişkin düşük nitelikte kanıt elde edilmiştir. Aerobik egzersizin eğitim, stresle başa çıkma ve ilaç tedavilerine

üstün olup olmadığı konusunda bir sonuca varılamamıştır. Sonuç olarak aerobik egzersiz yaşam kalitesi, fiziksel işlevler ve ağrıda iyileşme sağlamaktadır (98).

#### • *Kuvvetlendirme egzersizleri*

Fibromiyaljide egzersiz tedavilerinin değerlendirildiği bir derlemede kuvvetlendirme egzersizlerinin genel iyilik hali ve fiziksel işlevlerde iyileşme sağladığı belirtilmekte, ancak bileşik egzersiz programının (aerobik ve/veya kuvvetlendirme ve/veya germe egzersizleri) ağrı ve fiziksel işlevleri daha fazla iyileştirdiği belirtilmektedir (103). Fibromiyaljide egzersiz uygulamalarının değerlendirildiği 2008 tarihli Cochrane derlemesine 2 kuvvetlendirme egzersizi çalışması dahil edilmiş ve kuvvetlendirme egzersizlerinin bazı fibromiyalji semptomları üzerinde etkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu derlemede 12 hafta süreyle uygulanan kuvvetlendirme egzersizinin ağrı, hassas noktalar, depresyon ve genel iyilik halinde belirgin düzelme sağlayabildiği ancak fiziksel işlevlerde değişiklik oluşturmadığı belirtilmiştir (83). Beş çalışmanın incelendiği 2013 tarihli Cochrane derlemesinde elde edilen düşük nitelikte kanıtlar orta ve orta-şiddetli düzeyde yapılan kuvvetlendirme egzersizlerinin ağrı, hassasiyet, fonksiyon ve kas gücünde anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir. Fibromiyalji hastalarının orta-şiddetli düzeydeki egzersizi güvenli şekilde yapabilmesine ait kanıtlar da düşük düzeydedir. Derlemede aerobik egzersizin ağrı iyileşmesinde orta düzeydeki kuvvetlendirme egzersizlerinde daha etkili olduğu belirtilmiştir (84).

#### • *Germe egzersizleri*

Fibromiyaljide germe egzersizlerine ilişkin fazla kanıt bulunmasa da germe ve aerobik egzersizlerin karşılaştırıldığı 76 sedanter hastayla yapılan bir çalışmada, her iki egzersiz grubunda da aerobik kapasite, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda iyileşme saptanmış, ancak aerobik egzersizler daha etkili bulunmuştur (104). Dört çalışmanın dahil edildiği bir derlemede ise germe egzersizlerinin ağrı ve ağrıyla ilişkili yaşam kalitesi ile işlevlerde iyileşme sağladığı görülmekle beraber, çalışmaların çoğunun metodolojik yetersizlikleri bulunduğu için ileri araştırmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir (105).

#### • *Akuatik egzersizler*

Akuatik tedavi kapsamında uygulanan akuatik egzersizlerin pek çok romatolojik durumda yarar sağlaması fibromiyalji hastalarında da araştırılmalarıyla sonuçlanmıştır (106). Akuatik egzersizlerin iyi tolere edildiği ve ağrının yanı sıra duygudurum ve uyku üzerinde de olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir (89,90,107,108). Fibromiyaljide akuatik egzersizleri değerlendiren 2014 tarihli bir Cochrane derlemesine 16 çalışma

alınmış ve akuatik egzersiz programıyla karasal egzersizlere benzer düzeyde etkinlik elde edildiği sonucuna varılmıştır (97).

Ülkemizde 50 hastayla yapılan bir çalışmada akuatik egzersizlerle balneoterapi karşılaştırılmış ve her iki tedaviyle de ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu gibi semptomlarda iyileşme sağlandığı belirtilmiştir (107). Ülkemizde 63 hastayla yapılan diğer bir çalışmada akuatik egzersizlerle ev egzersizleri karşılaştırılmış, her iki tedaviyle benzer etkinlik görülmesine karşın, akuatik tedavi alan grupta etkinlik daha uzun sürdüğü saptanmıştır (106). Yetmiş beş hastanın yüzme veya yürüme gruplarına ayrıldıkları diğer bir çalışmada ise her iki grupta benzer iyileşme sağlandığı saptanmıştır (109).

### **Öneri:**

*Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde bireysel olarak planlanan egzersiz programları uygulanması önerilir (Kanıt düzeyi la, Güçlü öneri).*

*Fibromiyalji hastalarında uygulanan egzersiz programı, aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerini içermelidir (Kanıt düzeyi la, Güçlü öneri).*

*Karada ve su içinde uygulanan egzersizlerin etkinliği arasında fark yoktur, seçim hasta ve hekim tarafından birlikte yapılmalı ve uyumun daha fazla olacağı egzersiz ortamı seçilmelidir (Kanıt düzeyi la, Güçlü öneri).*

### **Fizik Tedavi Modaliteleri**

Fibromiyaljide fizik tedavi modaliteleri, diğer tedavi yöntemleriyle birlikte hastalık semptomları, fiziksel fonksiyon, genel sağlık ve duygusal iyilik halinin iyileştirilmesini hedeflemektedir (57). Bu yöntemler genelde germeyi kolaylaştırmak ve kas tonusunu azaltmak için uygulanmaktadır. Sıcak, soğuk ve elektroterapi yöntemleriyle ağrı modifiye edilerek, hastaların egzersize uyumu artırılabilir (49). Günümüzde kullanımda olan tüm fizik tedavi modaliteleri fibromiyalji tedavisinde uygulanabilmektedir (57). Ülkemizde yapılan ve 60 hastada 15 seans hotpack, ultrason, TENS ve düşük güçlü lazer uygulamasıyla tedavi almayan grubu karşılaştırılan bir çalışmada fizik tedavi uygulamasının hastaların uyku bozukluğunda azalma sağladığı gösterilmiştir (110).



### • *Elektroterapötik uygulamalar*

Tüm elektroterapötik uygulamalar yanlış kullanım ve istenmeyen etkileri engellemek için hekim kontrolünde eğitimli fizyoterapistler veya fizyoterapist yardımcılar tarafından gerçekleştirilmelidir (57).

#### *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 (57). Genellikle 50-120 Hz arasında farklı frekanslarda uygulanan TENS'in omurilikte GABA, endorfin, enkefalin ve dinorfin düzeylerini yükselttiği ve ağrıda azalma sağladığı gösterilmiştir (111-113). Çeşitli çalışmalarda ağrı kontrolünde etkili olduğu bildirilen TENS fibromiyaljide genelde lokalize ağrı tedavisinde önerilmektedir (49). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 66 hastada egzersiz ve TENS uygulaması değerlendirilmiş ve egzersize TENS eklenmesinin olumlu sonuçlar sağlayabildiği belirtilmiştir (114).

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 (115).

#### *Pulse elektromanyetik alanlar (PEMF), Tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS)*

Elektromanyetik uygulamalarda hastanın saçlı derisine yerleştirilen elektromanyetik devrelerle nöral aktiviteyi etkileyen bölgesel manyetik bir alan yaratılmaktadır (116). Bu yöntemlerin ağrılı durumlardaki etki mekanizması henüz tam anlaşılammış olmakla birlikte, limbik sistemde endojen opioid salınımını artırdığı ve beyin dalga aktivitesini değiştirerek talamik fonksiyon üzerinde doğrudan etki oluşturdukları düşünülmektedir (57). Çeşitli ağrılı durumlarda etkinliği araştırılan transkraniyal manyetik stimülasyonla umut verici ancak değişken sonuçlar elde edilmiştir (116).

Pulse elektromanyetik alanlar ve rTMS'nin fibromiyalji hastalarının ağrısını azalttığı ve/veya yaşam kalitesini artırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (117-122). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 25 hastaya plasebo kontrollü olarak rTMS uygulanmış ve uzun sürede anlamlı bir iyileşme sağlamadığı sonucuna varılmıştır

(117); diğer bir çalışmada PEMF ile ağrı, işlevler, yorgunluk ve genel durumda iyileşme sağlanabildiği belirtilmiştir (121).

Fibromiyaljide rTMS'nin yerini araştıran 5 çalışmanın dahil edildiği bir derlemede TMS'nin duygudurumu olumlu etkileyebildiği, ancak ağrı üzerindeki etkisinin minimum düzeyde olduğu saptanmıştır (123). Yedi çalışmanın dahil edildiği 2017 tarihli diğer bir derlemede ise ağrıda 1,2 puan azalma ile, sonucun orta derecede kanıtla anlamlı olmadığı belirtilmiştir (124).

#### *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 (57,116,125). Kolay uygulanan güvenli bir yöntemdir ve az sayıda klinik çalışma ve bir derlemede ağrı ve işlevlerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (116,126-130). 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 (126).

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. 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 kullanılabileceği belirtilmiştir (131).

#### *Düşük güçte lazer terapisi*

Düşük güçte lazer tedavisinin nöronal aktiviteyi değiştiren fotokimyasal reaksiyonlar oluşturarak ağrıyı azalttığı ileri sürülse de fibromiyaljide kullanımı tartışmalıdır (57,132,133). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 75 hastayla plasebo ve amitriptilin ile karşılaştırması yapılmış ve lazer tedavisinin ağrının azaltılmasında etkili olduğu belirtilmiştir (133).

### *Ultrason tedavisi*

Ultrason mekanik ve termal yollarla etki ederek, hücre permeabilitesini artırır, inflamatuvar yanıtları azaltır ve sonuçta sinir ileti hızını düşürerek ağrıyı azaltır; ayrıca lokal vazodilatasyonla kas spazmlarını da azaltır (57,134,135). 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 (136). Yirmi hastayla gerçekleştirilen diğer bir çalışma ise ağrı, işlevler ve uykuda iyileşmeyi göstermiştir (134).

### *İnterferansiyel akım (İF)*

İnterferansiyel akım uygulamasının fibromiyaljideki etkinliğini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada 56 hasta alınmış ve hotpack, vakum elektrodlarla İF akımı ve postür egzersizleri ile hotpack, İF akımı verilmeden vakum tedavisi ve postür egzersizleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada İF tedavisinin fibromiyalji hastalarında analjezik etkide belirgin bir artış oluşturmadığı sonucuna varılmıştır (137).

#### **Öneri:**

*Fibromiyalji hastalarında elektroterapi uygulamalarının tek başına yapılması ile ilgili yeterli bilimsel kanıt yoktur (Kanıt düzeyi Ia, Ib, IIa, Zayıf öneri).*

*Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde elektroterapi uygulamaları önerilir (Kanıt düzeyi Ia, Ib, IIa, Zayıf öneri).*

### **• Hidroterapi-Balneoterapi**

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 bilinmektedir, ancak kanıt düzeyinin orta kalite olduğu vurgulanmaktadır (49,57).

Hidroterapi ve balneoterapinin fibromiyaljideki etkinliğini araştıran 4 derleme, 21 çalışmaya ve 1306 kişiye kadar çıkmaktadır (90,138-140). On çalışma ve 446 hastayı içeren bir derlemede medyan 4 saat süreli hidroterapi farklı yöntemlerle karşılaştırılmış ve ağrıya 14 hafta süreyle devam eden anlamlı azalma saptanmıştır (139). Yirmi bir çalışmanın dahil edildiği diğer bir derlemede hidroterapi ile ağrıya 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 (140).

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 (141). Balneoterapi ile bekleme listesinin karşılaştırıldığı 42 hastanın alındığı bir çalışmada balneoterapi ile ağrı, yaşam kalitesi, hassas nokta sayısı ve depresif duygudurumda iyileşme görülmüştür (142). 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 (143).

#### **Öneri:**

*Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde hidroterapi/balneoterapi programları uygulanması önerilir (Kanıt düzeyi la, Orta güçte öneri).*

#### **• Masaj**

Masajın ağrı azalmasına neden olan endorfin salınımını artırarak ağrı, uyku ve duygudurum üzerinde olumlu etkiler sağladığı belirtilmektedir (57,144,145). 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 (49,57,146-149). 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 (150).

#### **Öneri:**

*Fibromiyalji hastalarında masaj uygulamasının etkin olduğuna dair yeterli bilimsel kanıt yoktur.*

## **Bilişsel-Davranışsal Tedavi (BDT)**

Bilişsel-davranışsal tedavi, akut ağrı sırasında koruyucu olarak ortaya çıkan davranışsal (kaçınma davranışı), bilişsel (bedensel duyumlara karşı dikkat artışı, katastrofizim) ve fizyolojik (otonom cevabın ve kas gerginliğinin artması) reaksiyonların kronik ağrıda sürerek zararlı ve etkisiz hale geldiği durumlarda uygulanmakta ve hastanın bu negatif reaksiyonlardan kurtulmasını hedeflemektedir (11,49,53,95). Özellikle uzun süren ağrının yaygın ve önemli ruhsal sorunlara yol açabildiği bilinmekte ve hastaların bu durumla başa çıkabilmesi tedavi üzerine olumlu etkiler sağlayabilmekte, başa çıkma yöntemlerini öğrenen hastalar, ağrıyla birlikte daha verimli yaşayabilmektedir (151). BDT, eğitim veya relaksasyon programları gibi tek bir yöntemle veya bilişsel yeniden yapılandırma, ağrı ile başa çıkma stratejileri, problem çözme yöntemleri, hedef belirleme teknikleri, aktivite seviyesini artırma ve hızını ayarlama yöntemleri, stres yönetimi, eğitim ve relaksasyon teknikleri gibi bileşenleri içeren multimetod şeklinde uygulanabilir (49,95,116). BDT’de bilişsel olarak hastanın duygudurum ve davranışlarını etkileyen maladaptif düşünceleri modifiye edilmeye, düşüncedeki hatalar (katastrofizim gibi) düzeltilmeye, daha gerçekçi düşünce sistemi yerleştirilmeye çalışılarak hastaların ağrı şiddetini azaltmak ve fonksiyonunu artırmak hedeflenirken; davranışsal olarak davranış değiştirme teknikleriyle maladaptif davranışlar değiştirilmeye çalışılmaktadır. Hastanın aktivite düzeyini artırarak egzersize teşvik etme gibi davranış aktivasyon teknikleri, aktivite hızını düzenleme, ağrıyla baş etme yeteneğini geliştirme, sekonder kazanca neden olan davranışları önleme, uyku hijyeni sağlama ve progresif kas relaksasyonu gibi gevşeme teknikleri öğretilerek davranışsal teknikler uygulanır (49,95).

Bilişsel-davranışsal tedavi konusunda 2031 hastayı içeren 6 derleme vardır (6,92,95,152-155). 2013 tarihli Cochrane derlemesine 23 çalışma alınmıştır, ancak çalışma niteliklerinin zayıf olduğu belirtilmiştir (154). Tek bir yöntemle gerçekleştirilen BDT çalışmalarında genellikle olumlu bir etki saptanamamış, multimetod BDT programlarıyla yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. BDT ve egzersiz programlarının birlikte uygulandığı çalışmalarda ağrı ve işlevlerde iyileşmeler saptanmıştır (95). BDT’nin ağrı ve işgörmezlikte hafif düzeyde azalma sağladığı ve etkilerinin uzun süre devam ettiği belirtilmiştir (154).

### **Öneri:**

*Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, bilişsel-davranışsal tedavi uygulanması önerilir (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*



## İlaç Tedavileri

Fibromiyalji hastalarında ilaç tedavisi seçimi, hastanın klinik özellikleri, yan etki profili ve tedaviye verilen yanıtı göre yapılmalıdır (2,156). İlaç tedavisine başlarken öncelikle, tanıyı doğrulayıp depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu gibi komorbiditelerin saptanması gerekir (49,157). İlaçlı tedaviye başlanan hastalar sıkça; ilaç ilk defa başlanıyorsa yan etki ve hasta uyumunun değerlendirilmesi için 7-10 gün sonra, daha sonra semptom kontrolü ve doz ayarlanması sağlanana kadar 2 haftada bir, hastanın semptomları en az %50 azaldığında ve etkin doz/kombinasyona ulaşıldığında 2 ayda bir kontrol edilmeli ve ilaç dozu hastanın yanıtına göre ayarlanmalıdır (2). Tedaviye düşük dozlarda başlanarak yavaşça titre edilmesi önerilmektedir (2,8,49,158). İlaç kombinasyonlarıyla yapılan çalışmalar sınırlı olup, genelde tedaviye monoterapiyle başlanması önerilir (49,159). Kombinasyon kullanımı gerektiğinde monoterapi çalışmalarının verilerine ve klinik deneyimlere dayanarak hareket edilmesi doğru olacaktır (159). Kombinasyon tedavisi; tek bir ilaçla istenilen semptom kontrolünün sağlanacağı doza yan etkiler ve/veya hasta uyumsuzluğu nedeni ile çıkılmadığı veya birden fazla alanda semptomu olan hastalarda, daha düşük dozla farklı etki mekanizmalarının kombine edilmesi amacı ile kullanılabilir. Tedavinin hastanın semptom ve bulgularına göre ve ilacın istenmeyen etki profili ile tedaviye verilen yanıt dikkate alınarak planlanması daha uygundur (2,160).

Fibromiyaljide etkinliği gösterilmiş olan ilaçlar trisiklik antidepresanlar (TSA), siklobenzaprin, tramadol, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve bazı antiepileptiklerdir (6). Tedavi yararlı bir etki sağlamazsa veya yan etkileri yarısından fazla olursa uygulamanın sonlandırılması gerektiği unutulmamalıdır (2). İlaçlı tedavinin yan etkileri nadiren ciddi olmakla birlikte rahatsızlık yaratabilir ve fibromiyalji semptomlarıyla karıştırılabilir (8). Gabapentinoidler ve antidepresanlar yorgunluğu artırabilir; opioidler depresyonu alevlendirebilir; opioid ve antidepresan tedavisi gastrointestinal semptomlara yol açabilir ve uyku bozukluğunu şiddetlendirebilir. Uygulanacak ilacın dikkatle seçilmesi ve aşırı ilaç kullanımının önlenmesi daha iyi sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır (8). Farmakolojik tedaviyi planlarken başka bazı güçlüklerle de karşılaşılmaktadır (161). Bunlardan birincisi hastalar tedavi için geldiklerinde çoğunlukla şikayetlerinin günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeye çıkmış olması ve ağrıya yönelik tedavi alıyor olmalarıdır; ayrıca birçok hasta medikal ve psikiyatrik komorbiditeleri nedeniyle çoklu ilaç kullanır (162-165). Bir çalışmada hastaların fibromiyalji nedeniyle 2,6 adet ilaç aldığı ve %80'inin eşzamanlı tedaviler kullandıkları saptanmıştır (166). Fibromiyalji nedeniyle kullanılan ilaçların çoğu parasetamol ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) gibi etkisi kanıtlanmamış veya rehberlerde önerilmeyen ilaçlardır (36,167,168). Hastaların tedaviyi bırakma

oranları da yüksektir; yan etkiler ve etki görülmemesi nedeniyle tedaviyi bırakma oranları sırasıyla %40 ve %23 olarak bulunmuştur (169).

Sonuç olarak ilaç tedavisinde amaç; hasta eğitimi ve ilaç dışı tedavilerle birlikte uygulanarak hastayı semptomlarıyla başa çıkabilecek düzeye getirmektir (170).

## **Antiepileptikler**

Farklı antiepileptiklerle yapılan çalışmalarda pregabalin ve gabapentin'in etkinliğini gösteren veriler mevcuttur. O nedenle antiepileptik olarak bu iki molekül hakkında yorumlar yapılacaktır.

Antiepileptiklerle (pregabalin ve gabapentin) yapılan derlemelerin kapsamı 7 çalışma ve 3344 hastaya kadar çıkmaktadır (2,6,171-176). Pregabalin ve gabapentin çalışmaları ile ilgili derlemelerde gabapentin ile elde edilen verilerin sınırlı olduğu, pregabalin'in etkinliği konusunda daha fazla veri bulunduğu belirtilmektedir (177,178). Genel olarak antiepileptiklerle ağrı azalma sağlandığı, diğer belirtilerde azalmalar olabileceği ve orta derecede etkili buldukları belirtilmektedir (179-183). Farklı antiepileptiklerle yapılan 2013 tarihli Cochrane derlemesinde, 2758 hastanın alındığı 5 çalışmanın sonuçlarına göre pregabalin alan hastaların ağrılarında azalma olduğu, yorgunluk ve uyku üzerindeki etkilerin ise zayıf olduğu, işgörmelik üzerinde etki oluşmadığı belirtilmiştir (6,177).

Sinir sisteminde voltaj kapılı kalsiyum kanallarının  $\alpha_2\delta$  alt ünitesini modüle ve bloke ederek etki sağlayan (184) 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 (171,172). 2016 yılında yapılan 209 hastanın alındığı, randomize, prospektif çalışmanın analizinde de pregabalin'in uyku bozukluğu üzerinde olumlu etki sağladığı gösterilmiştir (173). Sekiz çalışmayla yapılan güvenilirlik derlemesinde ise pregabalin ile somnolans, sersemlik, kilo artışı ve periferik ödem gibi istenmeyen etkiler sık görülmekle birlikte, hafif-orta düzeyde oldukları ve tedavinin iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır (174). Pregabalin'in farklı semptomlar üzerindeki etkileri ve farmakolojik özellikleri Tablo 5 ve 6'da 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 (175).

Gabapentin'in fibromiyaljide kullanımına ilişkin 2017 tarihli Cochrane derlemesinde 150 hasta içeren tek bir çalışma değerlendirmeye alınabilmiş ve kanıt düzeyinin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır (176).

### **Öneri:**

*Pregabalin, ağrı semptomu ön planda olan, uyku bozukluğu ve yorgunluğun eşlik ettiği fibromiyalji hastalarında 300-450 mg/gün dozda kullanılabilir (Kanıt düzeyi Ia, Orta güçte öneri).*

*Gabapentin'in fibromiyalji hastalarında kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir, kar-zarar hesabı yapılmalıdır (Kanıt düzeyi Ib, Orta güçte öneri).*

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

Monoamin oksidaz inhibitörlerinin fibromiyaljideki etkinliği ve güvenliliği 241 hastaya kadar çıkan kapsamlardaki 4 derlemede incelenmiştir (6,183,185,186). Antidepresan karşılaştırılmasındaki etkinliklerinin TSA'lardan düşük olması ve istenmeyen etkilerinin yoğunluğu nedeniyle kullanımları önerilmemektedir (2,6,10,185).

Ülkemizde 21 hastayla gerçekleştirilen prospektif bir moklobemid çalışmasında ağrı dışındaki semptomlarda etkinlik görülmemiş ve şiddetli depresyonu olan hastalarda kullanılabileceği belirtilmiştir (187).

### **Öneri:**

*Monoamin oksidaz inhibitörlerinin fibromiyalji hastalarında kullanımı önerilmemektedir (Kanıt düzeyi Ia, Güçlü öneri).*



## **Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)**

İki küçük çalışmanın dahil edildiği bir derleme ve 2017 tarihli Cochrane derlemesi NSAİİ'lerle fibromiyaljide yeterli etkinlik elde edilemediğini belirtmektedir (6,183,188).

### **Öneri:**

*Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların fibromiyalji hastalarında kullanımı önerilmemektedir (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*

## **Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)**

Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin fibromiyaljideki kullanımını değerlendiren 8 derleme dikkate alınmıştır; bu derlemelerin çoğu fibromiyaljide antidepresan kullanımını genel olarak ele almaktadır (179,183,185,189-193). Antidepresanların fibromiyaljideki kullanımını değerlendiren yayınlardan bazılarında SSRI'ların TSA'lardan daha zayıf etki sağladığı belirtilmiştir (187,190). 2015 tarihli, toplam 383 hastanın alındığı, 7 plasebo kontrollü çalışmanın (2 sitalopram, 3 fluoksetin, 2 paroksetin) dahil edildiği Cochrane derlemesinde SSRI'ların fibromiyaljinin temel semptomları olan ağrı, yorgunluk ve uyku sorunları üzerinde plasebodan daha etkili olduğu ve fibromiyalji olan kişilerde depresyon tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (193). Essitalopram ile essitalopram ve akupunktur uygulamalarının karşılaştırıldığı 83 hastalık prospektif bir çalışmada essitalopram ile ağrı, depresyon, anksiyete, yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk ve hassas nokta sayısında azalma saptanmıştır (194).

### **Öneri:**

*Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin fibromiyalji hastalarında kullanımı önerilmez; ancak fibromiyalji hastalarındaki depresyon ve anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanılabilirler (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*

## ***Serotonin-noradrenalin gerialım inhibitörleri (SNRI)***

Serotonin-noradrenalin gerialım inhibitörlerinin fibromiyaljide desandan ağrı inhibisyon yolları üzerinde etkili olan serotonin ve noradrenalinin inhibisyonuyla etki ettikleri düşünülmektedir (2). Beş çalışmanın duloksetin, 5 çalışmanın milnasipran ile gerçekleştirildiği, toplam 6038 hastanın alındığı Cochrane derlemesinde her 2 ilaçla da ağrının plasebodan biraz fazla iyileştiği saptanmış, diğer belirtilerde plaseboya kıyasla veya iki ilaç arasında anlamlı fark görülmemiştir (195). Üç derlemede duloksetin çoğu semptomda milnasiprandan daha etkili olarak değerlendirilirken; bir derlemede duloksetin'in ağrı ve uyku bozukluğunda, milnasipran'ın ise yorgunluğun azaltılmasında daha etkili olduğu belirtilmiştir (175,179,183,196). Altı duloksetin çalışmasıyla yapılan ve 2249 hastanın alındığı Cochrane derlemesinde duloksetin'in diyabetik periferik nöropati dozlarında kullanımında etki sağladığına ilişkin düşük kalitede kanıt elde edildiği, mental semptomlardaki iyileşmenin fiziksel semptomlarda sağlanandan daha fazla olabileceği belirtilmiş ve ileri çalışmalar yapılması önerilmiştir. Duloksetin ile minör istenmeyen etkiler sık olmakla birlikte, ciddi istenmeyen etkiler nadir olmuştur (197). Toplam 4138 hastanın alındığı 5 milnasipran çalışmasıyla yapılan Cochrane derlemesinde fibromiyaljiye bağlı ağrıda hafif bir azalma sağladığı belirtilirken, 2209 hastanın alındığı 4 çalışma ile yapılan diğer bir derleme milnasipran'ın fibromiyaljiye bağlı ağrıda ve uyku bozukluğu haricindeki belirtilerindeki etkinliğinin kanıtlanmış olmasına rağmen istenmeyen etkilerinin kullanımı sınırlandırdığı, uygulama sırasında titrasyona dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir (198,199).

Duloksetin ve milnasipran'ın farklı semptomlar üzerindeki etkileri ve farmakolojik özellikleri Tablo 5 ve 6'da yer almaktadır.

### ***Öneri:***

*Serotonin-noradrenalin gerialım inhibitörleri (duloksetin, milnasipran) fibromiyalji hastalarının tedavisinde (duloksetin 60 mg/gün dozda, milnasipran 100 mg/gün dozda-gereğinde 200 mg/gün dozda) kullanılabilir (Kanıt düzeyi la, Orta güçte öneri).*

## **Siklobenzaprin**

Siklobenzaprin yapısal olarak trisiklik antidepresanlara benzeyen merkezi etkili bir kas gevşeticidir (2). 312 hasta içeren tek bir sistematik derlemede hastaların %85'inde istenmeyen etkiler görülmüş ve %71'i çalışmayı tamamlayabilmiştir (2,6,200). Siklobenzaprinle ilgili olarak endişe yaratan istenmeyen etkiler konfüzyon, cilt lezyonları ve karaciğer toksisitesidir (2). Derlemede siklobenzaprin ile ağrı ve uykuda düzelleme görüldüğü, ancak ileri çalışmaların yapılması gerektiği belirtilmiştir (200). Ülkemizde siklobenzaprin preparatı bulunmamaktadır. Siklobenzaprin'in farklı semptomlar üzerindeki etkileri ve farmakolojik özellikleri Tablo 5 ve 6'da yer almaktadır.

### **Öneri:**

*Siklobenzaprin'in yan etkilerinin fazlalığı ve etkinliğini gösteren yeterli veri olmaması nedeniyle fibromiyalji hastalarında kullanılması önerilmez (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*

## **Tramadol**

Zayıf bir opioid olan tramadol, hafif serotonin-noradrenalin geri alım inhibisyon etkisine de sahiptir (2,6). Toplam 313 ve 422 hastanın alındığı 2 derlemede tramadol'un fibromiyaljideki etkinliğini değerlendiren birer çalışma incelenmiştir. Birinde monoterapi diğerinde parasetamol ile kombinasyonun değerlendirildiği bu çalışmalarda tramadol'un fibromiyalji hastalarının ağrısında azalma sağladığı sonucuna varılmıştır (181,183). Tramadol'un 150 mg/gün dozda uygulanabileceği belirtilmektedir (201). Ülkemizde tramadol orta ve şiddetli ağrıların tedavisinde kullanım endikasyonuna sahiptir.

### **Öneri:**

*Tramadol fibromiyalji hastalarında kısa süreli, 150 mg/gün dozu aşmayacak şekilde kullanılabilir (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*

## **Trisiklik antidepresanlar**

Bir trisiklik antidepresan olan amitriptilin'in fibromiyalji hastalarında adrenoseptör ve 5-HT reseptörlerini ve belki histaminik ve muskarinik reseptörleri bloke ederek; periferik adenosin A1 reseptörlerini uyararak; opioid ve N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerine bağlanarak ve sodyum, potasyum ve kalsiyum kanallarıyla etkileşerek, çok yönlü bir şekilde yarar sağladığı ileri sürülmektedir (202).

Toplam 919 hastanın katıldığı 13 çalışmayla gerçekleştirilen 5 derlemenin toplu değerlendirmesine göre 25-50 mg/gün dozda uygulanan amitriptilin'in ağrı ve uyku bozukluğu üzerinde orta derecede etkisi olduğu, yorgunlukta da azalma sağlayabildiği görülmüştür (2,6,179,189,196,203,204). Amitriptilin'in farklı semptomlar üzerindeki etkileri ve farmakolojik özellikleri aşağıdaki tablolarda yer almaktadır. Kırk iki hastanın alındığı ve 10 mg/gün amitriptilin ile lazer tedavisinin karşılaştırıldığı randomize, prospektif bir çalışmada ise amitriptilin'in ağrı, hassasiyet, kas spazmı ve hassas nokta sayısı üzerinde etkili olduğu, ancak etkisinin lazer tedavisine kıyasla daha zayıf olduğu görülmüştür (205). Elli bir hastanın alındığı diğer bir randomize, prospektif çalışmada hidroterapi ile 10 mg/gün amitriptilin karşılaştırılmış ve amitriptilin ile uyku bozukluğu, yorgunluk, hassas nokta sayısı, Fibromiyalji Etki Sorgulaması ve Hamilton değerlerinde düzelme görülmekle birlikte hidroterapinin daha uzun süreyle ve daha fazla etki sağladığı saptanmıştır (206). Amitriptilin'in 6-8 hafta süreyle 25 mg dozda uygulandığı durumlarda ağrı, uyku ve yorgunluk üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiş, ancak 50 mg dozda bir kanıt elde edilemediği vurgulanmıştır (2). Amitriptilin'in uzun süre kullanımdaki etkinliği de sorgulanmaktadır (8), ayrıca dozun artırılmasıyla ağız kuruluğu, somnolans, gastrointestinal yakınmalar ve kilo artışı gibi yan etkilerinin arttığı unutulmamalıdır (11).

### **Öneri:**

*Amitriptilin, kardiyak sorunu olmayan, başka antidepresan ilaç kullanmayan, 60 yaş altı fibromiyalji hastalarında 10-25 mg/gün dozda kullanılabilir (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*

*Daha yüksek doza çıkıldığında analjezik etkinin azaldığı gösterilmiştir, bu nedenle 25 mg/gün dozun yeterli olmadığı hastalarda doz artırımı önerilmez.*

*Amitriptilin'in ülkemizde fibromiyalji tedavisinde endikasyonu bulunmamaktadır.*

## 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 (6,207).

### Öneri:

*Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak hastaların bölgesel ağrılarına yönelik olarak kapsaisin uygulaması yapılabilir (Kanıt düzeyi Ib, Zayıf öneri).*

## Diğer ilaçlar

Kortikosteroidler, güçlü opioidler, kannabinoidler, antipsikotikler, büyüme hormonu, sodyum oksibat, dopamin agonistleri, memantin, dehidroepiandrosteron, insan interferon-alfa, valasiklovir, zopiklon, tenoksikam ve bromazepan kombinasyonu, melatonin, koenzim Q ile lokal veya intravenöz lidokain ve lokal botulinum toksin A enjeksiyonları ile ilgili yeterli veri saptanamamıştır. Bu ilaçların fibromiyaljide kullanımı önerilmemektedir (2,6,8-10,116,125,179,208-214). Farmakolojik tedavilerin fibromiyalji hastalarının sağlık durumlarında kısmen iyileşme sağlayabilmesi nedeniyle farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar araştırılmaya ve kombine tedavi seçenekleri değerlendirilmeye devam edilmektedir (215). Bu ilaçlar ileri çalışmalarla değerlendirilerek etkinlik ve güvenlilikleri kanıtlandıkça fibromiyalji tedavisindeki yerlerini almaları beklenmektedir.

Tablo 5 ve 6'da fibromiyalji tedavisinde dünyada sıklıkla kullanılan ilaçların etki boyutları ve farmakolojik özellikleri yer almaktadır (159,184).

**Tablo 5: Farmakolojik tedavide dünyada sıklıkla kullanılan ilaçların etkileri (159,184)**

İlaç	Ağrı	Yorgunluk	Uyku	Depresif duygudurum	Yaşam kalitesi
Amitriptilin	+ /+++	+ /+++	++ /+++	AD	+
Duloksetin	+	AD	+	+	+
Milnasipram	0	0	AD	0	0
Pregabalin	+	+	+	AD	+
Siklobenzaprın	++	VB	+	VB	VB

Etki boyutları 0: İhmal edilebilir düzeyde (SMD/WMD<0,2); +: Düşük düzeyde (0,2≤SMD/WMD<0,5); ++: Orta düzeyde (0,5≤SMD/WMD<0,8); +++: Yüksek düzeyde (SMD/WMD≥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 6: Farmakolojik tedavide dünyada sıklıkla kullanılan ilaçların farmakolojik profilleri (159)**

İlaç	Etki mekanizması	Atılım	En sık görülen istenmeyen etkiler
<b>Amitriptilin</b>	NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu Na ve Ca kanal blokajı $\alpha$ -adrenajik 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
<b>Duloksetin</b>	NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu (NA≈5-HT)	Hepatik (oksidatif yolaklar) [CYP2D6'nın orta düzey inhibitörü]	Bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon, baş dönmesi, yorgunluk, uykusuzluk, cinsel işlev bozukluğu
<b>Milnasipram</b>	NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu (NA>5-HT) Hafif NMDA reseptör antagonizmi	%50 renal %50 hepatic (temel olarak glukuronidasyon)	Bulantı, baş ağrısı, ateş basması, hiperhidroz, palpasyon
<b>Pregabalin</b>	Voltaj kapılı Ca kanallarının $\alpha 2\delta$ alt-ünitesine bağlanma	Renal	Baş dönmesi, somnolans, kilo artışı, periferik ödem
<b>Siklobenzaprin</b>	Tam bilinmiyor	Hepatik (temel olarak CYP3A4 ve CYP1A2)	Sersemlik, ağız kuruluğu, yorgunluk, baş ağrısı

CYP: Sitokrom P450; NA: Noradrenalin; 5-HT: 5-Hidroksitriptamin, serotonin; NMDA: N-metil-D-aspartat; GABA: Gama-amino butirik asit

## İlaç kombinasyonları

Fibromiyaljide farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçların kombine kullanımı söz konusu olabilir (183). Ancak kombine tedavilerle yapılan çalışmaların sayısı sınırlıdır ve kombinasyon uygulaması tercih edildiğinde ilaçların monoterapi olarak kullanımdaki farmakolojik ve klinik profillerinin dikkate alınması önerilmektedir (159).

Klinik çalışmalarda değerlendirilen kombinasyonların önemli bir kısmı günümüzde fibromiyalji tedavisinde önerilmeyen NSAİİ, SSRI, antipsikotik gibi ilaçları içermektedir ve bu çalışmaların çoğunda kombinasyonun monoterapiye kıyasla anlamlı bir ek yarar sağlamadığı belirtilmiştir veya çalışma metodolojileri kesin bir sonuca varılmasına olanak tanımamaktadır (159,216-223).

Fibromiyalji endikasyonu olan ilaç kombinasyonlarıyla yapılan çalışmalar pregabalin ile antidepresan ve pregabalin ile tramadol kombinasyonlarını içermektedir (224-226). Pregabalin ile duloksetin kombinasyonunun ve her iki ilacın monoterapilerinin

kıyaslandığı 41 hastanın alındığı randomize, prospektif, çift kör çalışmada kombine tedavide ağrı, fiziksel işlevler ve yaşam kalitesinde monoterapiye kıyasla daha fazla iyileşme sağlanırken, sersemlikte artış olduğu bildirilmiştir (224). Pregabalin ile amitriptilin, venlafaksin veya paroksetin kombinasyonlarının kıyaslandığı 75 hastanın alındığı randomize, kontrollü çalışmada ise pregabalin ile amitriptilin ve pregabalin ile venlafaksin kombinasyonlarında istenmeyen etkiler sık görülmüştür (225). Pregabalin ile tramadol kombinasyonunun değerlendirildiği, açık ve kontrolsüz çalışmada 41 hastanın tedavisine 12 hafta süreli tramadol tedavisinden sonra pregabalin eklenmiştir. Tramadol tedavisi global fibromiyalji şiddeti, uyku kalitesi, depresyon, ağrının günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisinde iyileşme sağlamıştır. Tedaviye pregabalin eklenmesinden sonra fibromiyalji şiddeti, depresyon, ağrının günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkisinde anlamlı düzelmeye ve ağrıda azalma görülmüştür ve sonuçta pregabalin'in tramadol'ün etkisini artırdığı ve kombine tedavinin tolerabilitesinin uygun bulunduğu belirtilmiştir (226).

### Öneri:

*İlaç kombinasyonları, monoterapiye yanıt vermeyen fibromiyalji hastalarında, ilaçların istenmeyen etkileri dikkate alınarak, dikkatli gözlem altında uygulanabilir (Kanıt düzeyi Ib, Zayıf öneri).*

## 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 (8,227). Tamamlayıcı tedavilerin değerlendirilmelerinin güçlüğü ve güçlü kanıt düzeyilerindeki klinik çalışmaların eksikliği, bu yöntemlerin tedavideki yerlerinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır (8,228,229). 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 (230). Tamamlayıcı tedavilerin Amerika Birleşik Devletlerindeki kullanımını değerlendiren 2016 tarihli derlemede de çalışmaların kanıt düzeyi hakkında benzer bir kaniya varılmıştır (231). 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 (232).

Ülkemizde yapılan ve fibromiyaljili olguları da içeren romatolojik hastalığı olan 318 hastada tamamlayıcı ve alternatif tıp kullanımını değerlendiren 2012 tarihli bir çalışmada hastaların %46,2'sinin tamamlayıcı bir tedavi deneyimi olduğu saptanmıştır. En sık kullanılan yöntemlerin beslenme değişiklikleri, davranışsal yöntemler, akupunktur ile manyetik veya bakır aksesuarlar olduğu görülmüştür. Kullananların yaklaşık 3/4'ü uygulamanın yetersiz ya da etkisiz olduğunu belirtmiş ve hastaların büyük çoğunluğu kaynaklarının yakınları veya kitle iletişim araçlarını olduğunu belirtmiştir; hastaların yalnızca %13,6'sı tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemini hekimlerin önerisi doğrultusunda kullandığını dile getirmiştir (233).

## ***Akupunktur***

Akupunkturda vücudun spesifik bölgeleri ısı, basınç, lazer ve ince iğnelerle uyarılarak tedavi edici etki elde edilmesi hedeflenmektedir (11). Fibromiyaljide akupunktur kullanımını değerlendiren 8 derleme, 16'ya kadar çıkan sayıda çalışma ve 1081'e kadar çıkan sayıda hasta içermiştir (234-241). 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 (234). Akupunktur ile kısa sürede ağrı azalması sağlanmakla birlikte, uzun süreli etkilerine yönelik veriler yetersizdir (8). Elektroakupunktur ile ağrı ve yorgunlukta azalma oluştuğu (sırasıyla %22 ve %11) saptanmıştır; oluşabilen istenmeyen etkilerin genellikle hafif ve geçici olduğu bildirilmiştir (6). Ülkemizde yapılan ve akupunktur ve essitalopram ile sadece essitalopram tedavisinin karşılaştırıldığı 93 hastalık bir çalışmada kombine tedavi grubunda hassas nokta sayısının daha fazla azalması dışında sağlanan etkiler benzer olmuştur (194). 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 (242).



**Öneri:**

*Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde akupunktur uygulanabilir (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*

**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 (243). Diğer bir derlemede ise oral yoldan alınan veya cilde uygulanan ajanların fibromiyalji belirtileri üzerindeki etkilerine ilişkin yeterli kanıt bulunamadığı belirtilmiştir (244). Homeopatinin değerlendirildiği iki derlemede ise yeterli nitelikte kanıt saptanamamıştır (245,246).

**Öneri:**

*Fibromiyalji hastalarında sağlıklı beslenme önerileri ve hedef ağırlığa ulaşılmasını destekleyen beslenme önerileri dışında özel bir beslenme uygulaması önerilmez (Kanıt düzeyi la, Güçlü öneri).*

**Duyusal Sanat Tedavileri (Müzik, Dans...)**

Duyusal sanat tedavileri alanında veriler oldukça sınırlıdır (6,125). Müzik tedavisinin farklı kronik ağrılı durumlarda yarar sağlayabildiği gösterilmiştir ve fibromiyaljideki etkinliği de araştırılmıştır (247,248). Ülkemizde gerçekleştirilmiş olan 37 hastalık randomize bir çalışmada müziğin ağrı azalma sağlayabildiği gösterilmiştir (247).

**Öneri:**

*Duyusal sanat tedavilerinin fibromiyalji hastalarında etkinliğine dair yeterli bilimsel kanıt yoktur.*

## **Manipülasyon**

Özellikle manipülasyon olmak üzere kayropraksi yöntemlerinin fibromiyalji semptomları üzerinde anlamlı bir etkisi gösterilememiştir (8). Bu alanda gerçekleştirilen 2 sistematik derlemede kayropraksi uygulamalarıyla yeterli kanıt elde edilemediği belirtilmiştir (249,250).

### **Öneri:**

*Fibromiyalji hastalarında manipülasyon ve diğer kayropraksi uygulamaları ile ilgili yeterli bilimsel kanıt yoktur.*

## **Zihin-Beden Tedavileri (Mind-Body Treatments)**

### **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 (251). Ülkemizde yapılan 2 yayından birisi EEG biofeedback uygulanan 3 olgu bildirimini, diğeri ise 18 hastalık, randomize, tek kör klinik çalışmadır (252,253). Klinik çalışmada EEG biofeedback'in ağrı ve psikolojik semptomlarda azalma, yaşam kalitesinde artış sağladığı saptanmıştır (253).

### **Öneri:**

*Fibromiyalji hastalarında biofeedback uygulamaları ile ilgili yeterli bilimsel kanıt yoktur.*

### **Hipnoz**

Kronik ağrı kontrolünde uzun yıllardır kullanılan bir yöntem olan hipnoz subjektif deneyim, algı, duyu, duygu ve davranışlarda değişiklik yaratabilir (125). 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 (254). 2017 tarihli diğer bir derlemeye ise 387 hasta içeren hipnoterapi ve yönlendirilmiş imgelem uygulamalarıyla gerçekleştirilen 7 çalışma alınmıştır. Derlemede sonuç olarak bu yöntemlerin fibromiyalji olan bazı hastalarda ağrı, psikolojik sıkıntılar ve uyku bozukluğu üzerinde yarar sağlayabildiği belirtilmiştir, ancak çalışmaların kanıt düzeyleri düşüktür (255).

### Öneri:

*Hipnozun fibromiyalji hastalarında etkinliğine dair yeterli bilimsel kanıt yoktur.*

### Farkındalık (Mindfulness)

Farkındalık, kronik ağrısı olan hastaların davranışsal tedavisinde kullanılan bir yöntemdir; oturma ve yürüme meditasyonları, beden imgelemesi ve yoga egzersizlerini içermektedir. Farkındalık hastaların durumlarıyla baş etme becerilerini artırmayı hedeflemektedir (256).

Toplam 674 hasta içeren 6 çalışmayla gerçekleştirilen derlemede farkındalık bazı stres azaltımının ağrıda azalma sağladığı belirtilmişse de bu etkilerin kanıt düzeyi düşüktür (256). 2017 yılında yayınlanan diğer bir derlemede, çalışmalarda elde edilen kanıtların tartışmalı olmasına karşın farkındalık uygulamalarının özellikle egzersiz ve bilişsel-davranışsal tedavi yöntemleri gibi diğer tekniklerle birlikte kullanımında etkili bir tamamlayıcı tedavi olabileceği belirtilmiştir (257).

### Öneri:

*Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde farkındalık teknikleri uygulanabilir (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*

### Meditatif hareketler (Tai chi, Yoga, Qi gong)

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 (258). 2017 tarihli bir derleme ve tamamlayıcı tedavi rehberinde fibromiyalji hastalarında etkili olduğu belirtilen meditatif hareketler kuvvetle

önerilmiştir (232). Yoganın farklı romatizmal hastalıklardaki etkinliğini araştıran, 8 çalışma ve 559 hastanın dahil edildiği diğer bir derlemede ağrı üzerindeki etkisinin zayıf olduğu bildirilmiştir (259). 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 (260). Tai chi'nin farklı kronik ağrılı durumlardaki etkinliğini değerlendiren bir derlemede kanıt düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir (261). 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 (262).

### Öneri:

*Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun meditatif hareket teknikleri uygulanabilir (Kanıt düzeyi Ia, Zayıf öneri).*

## Diğer tamamlayıcı tedaviler

Çeşitli derlemelerde rehberli hayal kurma, elektrotermal ve fototerapötik terapi, müzik ve hikaye anlatımı, statik manyetik tedavi (magnetoterapi) değerlendirilmiş ancak kullanımlarını destekleyecek nitelikte kanıt elde edilmemiştir (135,250,263-265).

### Öneri:

*Fibromiyalji hastalarında henüz yeterli bilimsel kanıt elde edilememiş olan diğer tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmez (Kanıt düzeyi Ia, Güçlü öneri).*

## Yenilikçi Tedaviler

Fibromiyalji alanında yapılan yeni çalışmalarda araştırılan tedaviler arasında bantlama ve lazer, hiperbarik oksijen tedavisi, optik sinir stimülasyonu, lidokain infüzyonu, nörostimülasyon gibi farklı yöntemler bulunmaktadır, ancak bu yöntemlerle ilgili klinik kanıtlar henüz yeterli nitelikte değildir (116,266-273).

### Öneri:

*Fibromiyalji hastalarında henüz yeterli bilimsel kanıt elde edilememiş olan yenilikçi tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmez (Kanıt düzeyi Ib, IIa, Güçlü öneri).*

## Farklı Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Fibromiyalji hastalarında gerek ilaç tedavileri, gerekse ilaç dışı tedavileri kendi aralarında ve birbirleriyle karşılaştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak çalışmaların çoğunda hasta sayılarının düşük olması veya yöntemlerinin yetersizlikleri kesin kararlara varılmasını güçleştirmektedir (52,175,179,180,183, 194,196,205,206,214,225). İlaç ve ilaç dışı tedavileri değerlendirmeyi amaçlayan 2014 tarihli bir derlemeye 25 ilaç tedavisi, 67 ilaç dışı tedavi çalışması olmak üzere toplam 89 çalışma dahil edilmiştir. Fibromiyalji hastalarında uygulanan ilaç tedavilerinden amitriptilin, büyüme hormonu, duloksetin, milnasipran ve pregabalin'in anlamlı ağrı azalması sağladığı saptanmış; ilaç dışı tedavilerden ise balneoterapi, bilişsel-davranışsal tedavi, egzersiz, eğitim, homeopati, masaj, nöroterapi, rTMS, morötesi ışık tedavisiyle anlamlı ağrı azalması sağlandığı bildirilmiştir; diğer belirtiler üzerindeki etkiler değişken olmuştur. Derleme sonucunda tedavilerin sınırlı etkileri dikkate alınarak, ilaç ve ilaç dışı tedavilerin kombinasyonunun farklı alanlardan çok sayıda belirtiyi seyreden fibromiyaljinin tedavisinde daha etkili olacağı belirtilmiştir (179). Aynı amaçla gerçekleştirilen 2013 tarihli bir derlemeye ise 102 çalışma alınmış ve sonuçta tedavilere ilişkin klinik kanıtların sınırlı olduğu belirtilerek, ilaç tedavisinde pregabalin veya SNRI ile ilaç dışı tedavide aerobik egzersiz ve bilişsel-davranışsal tedavi kombinasyonu ile gerçekleştirilen multidisipliner tedavi yaklaşımının uygun olacağı sonucuna varılmıştır (52). Ülkemizde yayınlanan 2017 tarihli bir derlemede de ilaç ve ilaç dışı tedavi kombinasyonlarının daha etkili olduğu belirtilmektedir (274).

## Multidisipliner ve İnterdisipliner Tedaviler

Fibromiyalji tedavisinin zorluğu, ilaç ve ilaç dışı tedavilerin tekil uygulamalarıyla yeterli etkinlik sağlanamaması nedeniyle psikososyal ve davranışsal tedavi yöntemleri ile eğitim uygulamalarının bir arada olduğu multidisipliner ve interdisipliner tedavi yaklaşımları uygulanmaya başlanmış ve en etkili yöntemin multidisipliner ve interdisipliner tedavi olduğu kararına varılmıştır (49,52,57,58,179). İlaç ve ilaç dışı tedavilerin birlikte kullanımında ilaç tedavileriyle hastalarda kısa dönemde rahatlama sağlanırken, her iki tedavi yaklaşımının birlikte uygulanmasıyla fiziksel fonksiyon bozukluğu, psikolojik stres, kas kondisyonu ve gücünün azalması gibi fibromiyaljinin uzun sürede ortaya çıkan bulguları hedef alınmaktadır (49,95). Çalışmalarda, fibromiyaljide multidisipliner olarak yapılan farmakolojik, rehabilitatif yaklaşım ve bilişsel-davranışsal tedavilerin en etkili yöntemler olduğu belirtilmiştir (50,275).

Farklı tedavi modalitelerini içeren multidisipliner ve interdisipliner tedavilerin genel bir tanımı yoktur; farklı yayınlarda en az bir eğitimsel veya psikolojik tedavi yanında en az bir egzersiz tedavisini içermesi ya da bilişsel-davranışsal tedavi başta olmak üzere psikoterapi, fizik tedavi, relaksasyon eğitimi, iş-üçraşı terapisi, aerobik ve kuvvetlendirme egzersizleri, sensorimotor eğitim, yaratıcılık terapisi veya müzik terapisinden en az üçünü içermesi gerektiği belirtilmiştir (49). Amitriptilin, duloksetin, pregabalin; aerobik egzersiz; balneoterapi ve bilişsel-davranışsal tedavilerin monoterapi olarak kullanımlarının etkili oldukları gösterilmiştir ve bu tedavi yöntemlerinin birlikte uygulandıklarında sinerjik etki sağlayacakları mantığıyla farklı rehberlerde multidisipliner tedavi uygulaması önerilmektedir (6,8-10,276-278). Multidisipliner yaklaşımda ilaç ve ilaç dışı tedavilerin yarar ve risklerini hastanın yaşam kalitesi ile dengeleyerek, hastadaki ağrı yoğunluğu, işlev düzeyi, depresyon gibi ilişkili özellikler, yorgunluk, uyku bozukluğu ve hastanın tercihleri ile komorbiditeler dikkate alınarak planlanması önerilir (6,277). Hastanın tedavi programına aktif katılımı çok önemlidir; iyi eğitilmiş, tedaviyi kendi kendine yürütebilecek ve semptom dalgalanmalarına göre düzenlemeler yapabilecek hastalar, başarılı bir tedavi ekibinin en önemli üyesini oluştururlar (279). Bu nedenle tedavi programında eğitimin yer alması özellikle önemlidir (6,279,280). Multidisipliner tedavide uzman görüşleri doğrultusunda öncelikli olarak eğitim ve ilaç dışı tedavilere ağırlık verilmekte; ardından hastanın bireysel gereksinimlerine uygun ilaç tedavileri (şiddetli ağrı ve uyku bozukluğunda), psikolojik tedaviler (duygudurum bozuklukları ve başa çıkamama durumunun devam etmesi halinde) ve/veya multimodal rehabilitasyon programı (şiddetli işgörmelilik varlığında) önerilmektedir (6). Ülkemizde gerçekleştirilen randomize, kontrollü bir çalışmada, fibromiyalji

hastalarında ağrı şiddeti ve hassasiyetinin azaltılması, hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması ve fiziksel işlev bozukluğunun giderilmesinde bilişsel-davranışsal tedavi, eğitim ve egzersiz programlarını içeren kısa ve uzun süreli interdisipliner tedavi yaklaşımlarının etkili olduğu gösterilmiştir (56). Diğer bir yayında, kişiye özel olarak planlanan multidisipliner tedaviyle hastanın iyileşme algısıyla tedavi öncesi ve sonrasındaki ağrı, yorgunluk ve işlev kaybı değerlendirme parametreleri arasında orta derece-güçlü bir ilişki saptanmıştır (281). Multidisipliner tedavilerin web aracılığıyla izlendiği bir çalışmada da bu tedavi yönteminin standart uygulamalardan daha etkili olduğu ve takip uygulamasıyla tedavi uyumunun yükseldiği sonucuna varılmıştır (282).

Fibromiyaljinin de dahil olduğu kronik ağrılı hastalıkları olan hastalarla yapılan çalışmaların alındığı bir derlemede multidisipliner tedavinin tekil tedavilerden daha etkili olduğunu gösteren orta düzeyde kanıt elde edilmiştir (283). Toplam 1119 hasta ve 9 çalışma içeren 2009 tarihli bir derlemede, multidisipliner tedavinin fibromiyaljinin temel belirtileri olan ağrı, yorgunluk, depresif semptomlar, yaşam kalitesi ve fiziksel zindelik üzerinde kısa süreli etki gösterdiğine ilişkin güçlü kanıtlar bulunduğunu vurgulanmıştır. Ayrıca fiziksel zindeliğin uzun süre devam ettiğine dair veriler elde edilmiştir (276).

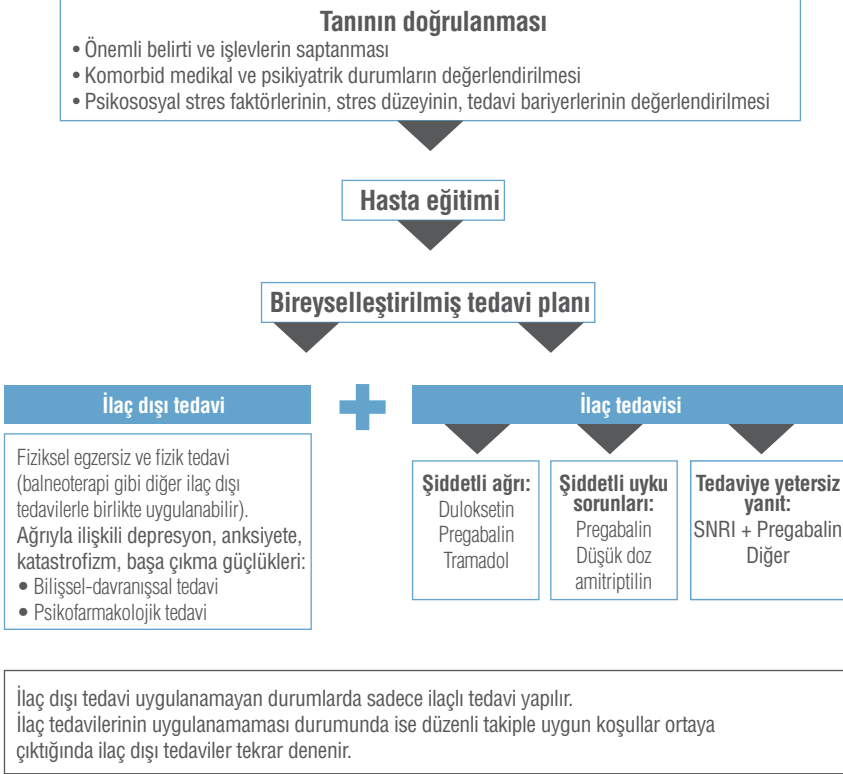
Multidisipliner ve interdisipliner tedavilerde farklı tedavi modalitelerini koordine edecek standart bir ekip gerektiği unutulmamalıdır (49,276). Bu yöntem kaynak ve hazırlık gerektirir; ayrıca maliyetin sorun oluşturabileceği belirtilmiştir (116). Ancak multidisipliner tedavinin maliyet-etkili olduğu da gösterilmiştir (284).

### **Öneri:**

*Fibromiyalji hastalarının tedavisinde hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun olarak multidisipliner veya interdisipliner tedavi uygulanması önerilir (Kanıt düzeyi Ia, Güçlü öneri).*

# Özet

## Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Algoritması





## Öneriler

### Tanı

- *Fibromiyalji tanısı, en az 3 aydır yaygın vücut ağrısı bulunan ve yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif değişiklikler, duygudurum bozukluğu gibi semptomları da olabilen kişilerde, bu semptomları tam olarak açıklayacak başka bir hastalığın bulunmadığı durumlarda konulmalıdır (Güçlü öneri).*
- *Fibromiyalji tanısı düşünülen tüm hastalarda tam fiziksel muayene yapılmalı ve hastanın subjektif yakınmalarını değerlendiren testler gerçekleştirilmelidir. Hassas nokta muayenesi, hastalık için tanı koydurucu olmadığını bilmek kaydıyla yapılabilir (Güçlü öneri).*
- *Fibromiyalji tanısı klinik tabloya dayanmaktadır ve kesin tanı koydurucu bir laboratuvar testi, görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Hastalarda yapılabilecek testlerin tam kan sayımı, sedimentasyon, CRP (C-reaktif protein), kreatin kinaz ve TSH (tiroid stimulan hormon) ölçümü içerecek düzeyde tutulması; diğer testlerin sadece belirtiler başka bir klinik durumu işaret ettiğinde gerçekleştirilmesi önerilir (Orta güçte öneri).*

### İlaç dışı tedaviler

#### Hasta eğitimi

- *Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak hastalıkla başa çıkabilmelerini sağlayacak becerileri kazanmalarına yönelik eğitim programları uygulanması önerilir (Kanıt düzeyi Ia, Güçlü öneri).*

#### Egzersiz

- *Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde bireysel olarak planlanan egzersiz programları uygulanması önerilir (Kanıt düzeyi Ia, Güçlü öneri).*
- *Fibromiyalji hastalarında uygulanan egzersiz programı, aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerini içermelidir (Kanıt düzeyi Ia, Güçlü öneri).*
- *Karada ve su içinde uygulanan egzersizlerin etkinliği arasında fark yoktur, seçim hasta ve hekim tarafından birlikte yapılmalı ve uyumun daha fazla olacağı egzersiz ortamı seçilmelidir (Kanıt düzeyi Ia, Güçlü öneri).*

## **Fizik Tedavi Modaliteleri**

### **Elektroterapötik uygulamalar**

- *Fibromiyalji hastalarında elektroterapötik uygulamaların tek başına yapılması ile ilgili yeterli bilimsel kanıt yoktur (Kanıt düzeyi Ia, Ib, IIa, Zayıf öneri).*
- *Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde elektroterapötik uygulamalar önerilir (Kanıt düzeyi Ia, Ib, IIa, Zayıf öneri).*

### **Hidroterapi-Balneoterapi**

- *Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde hidroterapi/balneoterapi programları uygulanması önerilir (Kanıt düzeyi Ia, Orta güçte öneri).*

### **Masaj**

- *Fibromiyalji hastalarında masaj uygulamasının etkin olduğuna dair yeterli bilimsel kanıt yoktur.*

## **Bilişsel-Davranışsal Tedavi (BDT)**

- *Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, bilişsel-davranışsal tedavi uygulanması önerilir (Kanıt düzeyi Ia, Zayıf öneri).*

## **İlaç Tedavileri**

### **Antiepileptikler**

- *Pregabalın, ağrı semptomu ön planda olan, uyku bozukluğu ve yorgunluğun eşlik ettiği fibromiyalji hastalarında 300-450 mg/gün dozda kullanılabilir (Kanıt düzeyi Ia, Orta güçte öneri).*
- *Gabapentin'in fibromiyalji hastalarında kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir, kar-zarar hesabı yapılmalıdır (Kanıt düzeyi Ib, Orta güçte öneri).*

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

- *Monoamin oksidaz inhibitörlerinin fibromiyalji hastalarında kullanımı önerilmemektedir (Kanıt düzeyi Ia, Güçlü öneri).*

### **Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAii)**

- *Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların fibromiyalji hastalarında kullanımı önerilmemektedir (Kanıt düzeyi Ia, Zayıf öneri).*

**Selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI)**

- *Selektif serotonin gerialım inhibitörlerinin fibromiyalji hastalarında kullanımı önerilmez; ancak fibromiyalji hastalarındaki depresyon ve anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanılabilirler (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*

**Serotonin-noradrenalin gerialım inhibitörleri (SNRI)**

- *Serotonin-noradrenalin gerialım inhibitörleri (duloksetin, milnasipran) fibromiyalji hastalarının tedavisinde (duloksetin 60 mg/gün dozda, milnasipran 100 mg/gün dozda-gereğinde 200 mg/gün dozda) kullanılabilir (Kanıt düzeyi la, Orta güçte öneri).*

**Siklobenzaprin**

- *Siklobenzaprin'in yan etkilerinin fazlalığı ve etkinliğini gösteren yeterli veri olmaması nedeniyle fibromiyalji hastalarında kullanılması önerilmez (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*

**Tramadol**

- *Tramadol fibromiyalji hastalarında kısa süreli, 150 mg/gün dozu aşmayacak şekilde kullanılabilir (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*

**Trisiklik antidepresanlar**

- *Amitriptilin, kardiyak sorunu olmayan, başka antidepresan ilaç kullanmayan, 60 yaş altı fibromiyalji hastalarında 10-25 mg/gün dozda kullanılabilir (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*
- *Daha yüksek doza çıkıldığında analjezik etkinin azaldığı gösterilmiştir, bu nedenle 25 mg/gün dozun yeterli olmadığı hastalarda doz artırımı önerilmez.*
- *Amitriptilin'in ülkemizde fibromiyalji tedavisinde endikasyonu bulunmamaktadır.*

**Kapsaisin**

- *Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak hastaların bölgesel ağrılarına yönelik olarak kapsaisin uygulaması yapılabilir (Kanıt düzeyi lb, Zayıf öneri).*

**İlaç kombinasyonları**

- *İlaç kombinasyonları, monoterapiye yanıt vermeyen fibromiyalji hastalarında, ilaçların istenmeyen etkileri dikkate alınarak, dikkatli gözlem altında uygulanabilir (Kanıt düzeyi lb, Zayıf öneri).*

**Tamamlayıcı Tedaviler****Akupunktur**

- *Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde akupunktur uygulanabilir (Kanıt düzeyi la, Zayıf öneri).*

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

- *Fibromiyalji hastalarında sağlıklı beslenme önerileri ve hedef ağırlığa ulaşılmasını destekleyen beslenme önerileri dışında özel bir beslenme uygulaması önerilmez (Kanıt düzeyi Ia, Güçlü öneri).*

### **Duyusal Sanat Tedavileri (Müzik, Dans...)**

- *Duyusal sanat tedavilerinin fibromiyalji hastalarında etkinliğine dair yeterli bilimsel kanıt yoktur.*

### **Manipülasyon**

- *Fibromiyalji hastalarında manipülasyon ve diğer kayropraksi uygulamaları ile ilgili yeterli bilimsel kanıt yoktur.*

### **Zihin-Beden Tedavileri (Mind-Body Treatments)**

#### **Biofeedback**

- *Fibromiyalji hastalarında biofeedback uygulamaları ile ilgili yeterli bilimsel kanıt yoktur.*

#### **Hipnoz**

- *Hipnozun fibromiyalji hastalarında etkinliğine dair yeterli bilimsel kanıt yoktur.*

#### **Farkındalık (Mindfulness)**

- *Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde farkındalık teknikleri uygulanabilir (Kanıt düzeyi Ia, Zayıf öneri).*

#### **Meditatif hareketler (Tai chi, Yoga, Qi gong)**

- *Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun meditatif hareket teknikleri uygulanabilir (Kanıt düzeyi Ia, Zayıf öneri).*

### **Diğer tamamlayıcı tedaviler**

- *Fibromiyalji hastalarında henüz yeterli bilimsel kanıt elde edilememiş olan diğer tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmez (Kanıt düzeyi Ia, Güçlü öneri).*

### **Yenilikçi Tedaviler**

- *Fibromiyalji hastalarında henüz yeterli bilimsel kanıt elde edilememiş olan yenilikçi tedavi yöntemlerinin uygulanması önerilmez (Kanıt düzeyi Ib, IIa, Güçlü öneri).*

## **Multidisipliner ve İnterdisipliner Tedaviler**

- *Fibromiyalji hastalarının tedavisinde hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun olarak multidisipliner veya interdisipliner tedavi uygulanması önerilir (Kanıt düzeyi Ia, Güçlü öneri).*

## Tedavi Önerileri Özeti

<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 (BDT)</b> <b>İlaç Tedavileri</b> Antiepileptikler  Monoamin oksidaz inhibitörleri Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar Selektif serotonin geri alım inhibitörleri  Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri Siklobenzaprın Tramadol Trisiklik antidepressanlar  Kapsaisin İlaç kombinasyonları	Tedavi programının bir parçası olarak (Zayıf öneri)  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 antidepressan 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biofeedback</li> <li>• Hipnoz</li> <li>• Farkındalık</li> <li>• Meditatif hareketler</li> </ul> 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 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

# Kısaltmalar

**5-HT:** Serotonin, 5-Hidroksitriptamin

**ACR:** Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology)

**BPI:** Kısa Ağrı Envanteri (Brief Pain Inventory)

**CRP:** C-Reaktif Protein

**CYP:** Sitokrom P450

**EEG:** Elektroensefalografi

**EMG:** Elektromiyografi

**GABA:** Gama-Amino Butirik Asit

**FSDC:** Fibromiyalji Araştırması Tanı Kriterleri ve Şiddet Ölçeği (Fibromyalgia Survey Diagnostic Criteria and Severity Scale)

**FIQ:** Semptom Etkilenme Sorgulaması (Fibromyalgia Impact Questionnaire)

**HPA:** Hipotalamus-Hipofiz-Sürrenal Eksen

**MAOİ:** Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

**NA:** Noradrenalin

**NMDA:** N-Metil-D-Aspartat

**NSAİİ:** Nonsteroidal Antiinflatuvar İlaçlar

**PEMF:** Pulse Elektromanyetik Alanlar (PEMF)

**rTMS:** Tekrarlayıcı Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

**SF-36:** Tıbbi Sonuçlar Çalışması 36 Maddeli Kısa Sağlık Formu Anketi (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey)

**SNRI:** Serotonin Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri

**SSS:** Semptom Şiddet Skalası (SS, Symptom Severity Scale)

**SSRI:** Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri

**tDCS:** Transkraniyal Direkt Akım Stimülasyonu

**TENS:** Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu

**TSA:** Trisiklik Antidepresanlar

**TSH:** Tiroid Stimulan Hormon

**YAS:** Yaygın Ağrı Skalası (WPI, Widespread Body Pain Index)

# Kaynaklar

1. World Health Organization. General guidelines for methodologies on research and traditional medicine. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwhozip42e/13.1.html>. Erişim tarihi: 20.11.2017.
2. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *The Biomedicines* 2017;5(20): doi:10.3390/biomedicines5020020.
3. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Atzeni F, Batticciotto A, di Franco, M, et al. One year in review: Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(2 Suppl 96):S145-S149.
4. Ata AM, Çetin A. Fibromiyalji tanımı, epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):1-4.
5. Marques AP, Santo ASE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(4):356-363.
6. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-328.
7. Gür A. Fibromiyalji etiopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2008;54(Özel Sayı 1):4-11.
8. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Fibromyalgia Syndrome. <http://fmguidelines.ca/> Erişim tarihi: 12.8.2017.
9. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome – A systematic review. *European Journal of Pain*. 2010;14(1):5-10.
10. Ablin J, Fitzcharles M-A, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Häuser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; Article ID 485272: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/485272>.
11. Dymon TE. *Fibromyalgia*. *ACSAP Neurologic and Psychiatric Care* 2015(1):5-18.
12. Güner G, Şendur ÖF. Fibromiyaljili Hastalarımızın Klinik Özellikleri ile Bulgular Arasındaki Korelasyonlar. *Romatizma* 2006;21(2):41-44.
13. Ofluoğlu D, Kul-Panza E, Gündüz OH, Güven Z. Fibromiyalji sendromlu hastalarda klinik belirtilerin sıklığı ve fibromiyalji sendromu-hipermobilite ilişkisi. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2004;50(3):9-12.
14. Erdal A, Hacıbeyoğlu K, Şenel K. Fibromiyalji sendromlu hastalarımızın klinik ve demografik özellikleri. *Fiziksel Tıp*. 2002; 5(3):135-139.
15. Garip Y, Öztaş D, Güler T. Prevalence of fibromyalgia in Turkish geriatric population and its impact on quality of life. *Ağrı* 2016;28(4):165-170.
16. Jones J, Rutledge DN, Dupree Jones K, Matallana L, Rooks DS. Self-assessed physical function levels of women with fibromyalgia. *Womens Health Issues* 2008;18(5):406-412.
17. Ataoğlu S, Özçetin A, Ataoğlu A, İçmeli C, Makarç S, Yağlı M. Fibromiyaljili ve romatoid artritli hastalarda ağrı şiddeti ile anksiyete ve depresyon ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2002;3(4):223-226.
18. Güleç H, Sayar K, Topbaş M, Karkucak M, Ak İ. Fibromiyalji sendromu olan kadınlarda aleksitimi ve öfke. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004;15(3):191-198.
19. Evren B, Evren C, Yapıcı A, Güler MH. Fibromiyalji hastalarında ağrı şiddeti ile psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişki. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005,6(2):69-74.
20. Soran N, Altındağ Ö, Demirkol A. Fibromiyalji sendromunda depresyon düzeyi ve klinik parametrelerle ilişkisi. *Romatizma* 2008;23(1):1-4.
21. Bilgici A, Akdeniz O, Gün Z, Ulusoy H. Fibromiyalji sendromunda depresyon ve sosyal uyumun rolü. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2005;51(3):98-102.
22. Taşkın EQ, Tıkız C, Yüksel EG, Fırat A, Tüzün Ç, Aydemir Ö. Fizik tedavi ve rehabilitasyon polikliniğine ilk kez başvuran ve fibromiyalji tanısı konan hastalarda depresif bozuklukların görülme sıklığı ve aleksitimi ile ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2007;8(4):248-255.



23. Çetin N, Yalbuздаğ ŞA, Cabioglu MT, Turhan N. Fibromiyalji sendromunda yaşam kalitesi üzerine etkili faktörler. *Turk J Rheumatol.* 2009;24(2):77-81.
24. Sivas FA, Mermerci Başkan B, Akbulut Aktekin L, Kılıç Çınar N, Yurdakul FG, Özoran K. Fibromiyalji hastalarında depresyon, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2009;55(1):8-12.
25. Berker E. Fibromiyalji sendromunda fizyopatolojik mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2007;53(Özel Sayı 2):36-40.
26. Ay S. Fibromiyalji sendromunun patogenezi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):5-9.
27. Karakus N, Yigit S, Inanir A, Inanir S, Toprak H, Okan S. Association between sequence variations of the Mediterranean fever gene and fibromyalgia syndrome in a cohort of Turkish patients. *Clinica Chimica Acta.* 2012;24(414):36-40.
28. Yigit S, Inanir A, Tekcan A, Inanir S, Tural S, Ates O. Association between fibromyalgia syndrome and polymorphism of the IL-4 gene in a Turkish population. *Gene* 2013;527(1):62-64.
29. Inanir A, Karakus N, Ates O, Sezer S, Bozkurt N, Inanir S, Yigit S. Clinical symptoms in fibromyalgia are associated to catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism. *Xenobiotica* 2014;44(10):952-956.
30. Solak Ö, Erdoğan MÖ, Yıldız H, Ulaşlı AM, Yaman F, Arkan Terzi ES, et al. Assessment of opioid receptor  $\mu 1$  gene A118G polymorphism and its association with pain intensity in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2014;34(9):1257-1261.
31. Inanir A, Yigit S, Tekcan A, Pinarli FA, Inanir S, Karakus N. Angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase gene variations in fibromyalgia syndrome. *Gene* 2015;564(2):188-192.
32. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(4):25. doi: 10.1007/s11916-016-0556-x.
33. Evci FD. Fibromiyalji sendromu nöropatik ağrı mıdır? *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):10-14.
34. Leblebici B, Pektaş ZO, Ortancil O, Hürcan EC, Bağış S, Akman MN. Coexistence of fibromyalgia, temporomandibular disorder, and masticatory myofascial syndromes. *Rheumatol Int.* 2007;27(6):541-544.
35. Duruk B, Berk HÖS, Ketenci A. Are fibromyalgia and failed back surgery syndromes actually "functional somatic syndromes" in terms of their symptomatological, familial and psychological characteristics? A comparative study with chronic medical illness and healthy controls. *Ağrı* 2015;27(3):123-131.
36. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8(27):1-11.
37. Cüzdan Coşkun N. Fibromiyalji sendromunda klinik, tanı, ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):15-21.
38. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-172.
39. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600-610.
40. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-1122.
41. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizik Tedavi Rehabilitasyon Anabilim Dalı Fibromiyalji Poliklinik Takip Formu 2017.
42. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, 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):1364-1373.
43. Çakır T. Fibromiyalji sendromunda tanı kriterleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):22-27.
44. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-329.
45. Yanmaz MN, Atar S, Biçer M. The reliability and validity of the Turkish version of fibromyalgia survey diagnostic criteria and symptom severity scale. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29(2):287-293.
46. Gencay-Can A, Can S. Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2012;32:27-31.
47. Ediz L, Hiz O, Toprak M, Tekeoglu I, Ercan S. The validity and reliability of the Turkish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Clin Rheumatol.* 2011;30:339-346.



48. Rossey LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ, et al. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Annals of Behavioral Medicine* 1999;21(2):180-191.
49. Sindel D, Saral İ, Esmailzadeh S. Fibromiyalji sendromunda uygulanan tedavi yöntemleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2012;58:136-42.
50. Sarzi-Puttini P, Aizeni F, Salaffi F, Cazzola M, Benucci M, Mease PJ. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):311-319.
51. Kibar S. Fibromiyalji sendromu tedavisine kanıta dayalı tıp açısından yaklaşım. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):57-62.
52. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:955-962.
53. Koldaş Doğan Ş, Ay S, Evcik D. Fibromiyalji tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Yeni Tıp Dergisi* 2011;28(2):73-78.
54. Boomershine CS, Crofford LJ. A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology* 2009;5(4):191-199.
55. Yım YR, Lee KE, Park DJ, Kim SH, Nah SS, Lee JH, et al. Identifying fibromyalgia subgroups using cluster analysis: Relationships with clinical variables. *Eur J Pain.* 2017;21(2):374-384.
56. Saral I, Sindel D, Esmailzadeh S, Sertel-Berk HO, Oral A. The effects of long- and short-term interdisciplinary treatment approaches in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* 2016;36(10):1379-1389.
57. Ediz L, Hiz Ö. Physical therapy in treating fibromyalgia syndrome: A Brief Review. *J PMR Sci.* 2011;14(1):28-32.
58. Genç A. Fibromiyalji sendromunda nonfarmakolojik tedavi yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):36-44.
59. Dobkin PL, Liu A, Abrahamowicz M, Ionescu-Iltu R, Bernatsky S, Goldberger A, et al. Predictors of disability and pain six months after the end of treatment for fibromyalgia. *Clinical Journal of Pain* 2010;26(1):23-29.
60. de Souza JB, Goffaux P, Julien N, Potvin S, Charest J, Marchand S. Fibromyalgia subgroups: profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire. A preliminary study. *Rheumatology International* 2009;29(5):509-515.
61. van Middendorp H, Kool MB, van Beugen S, Denollet J, Lumley MA, Geenen R. Prevalence and relevance of Type D personality in fibromyalgia. *Gen Hosp Psychiatry.* 2016;39:66-72.
62. Vilalta-Abella F, Gutiérrez-Maldonado J, Pla-Sanjuanelo J. Development of a virtual environment based on the perceived characteristics of pain in patients with fibromyalgia. *Stud Health Technol Inform.* 2015;219:158-162.
63. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis & Rheumatism* 2003;48(10):2916-2922.
64. Rutledge DN, Mouttapa M, Wood PB. Symptom clusters in fibromyalgia: potential utility in patient assessment and treatment evaluation. *Nursing Research* 2009;58(5):359-367.
65. Kaya E, Erden D, Kayar AK, Kıralp MZ. Fibromiyalji sendromu olan kadın hastalarda aleksitimi, mizaç ve karakter özellikleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2010;56:105-110.
66. Bucourt E, Martailé V, Mulleman D, Goupille P, Joncker-Vannier I, Huttenberger B, et al. Comparison of the Big Five personality traits in fibromyalgia and other rheumatic diseases. *Joint Bone Spine.* 2017;84:203-207.
67. Burckhardt CS. Educating patients: self-management approaches. *Disabil Rehabil.* 2005;27:703-709.
68. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(2):393-407.
69. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, Cross ML, Stratigakis D, Evans B, et al. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2007;167:2192-2200.
70. Hammond A, Freeman K. Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2006;20(10):835-846.
71. Martins MRI, Gritti CC, dos Santos Junior R, Luizetto de Araújo MC, Dias LC, D'all Aglio Foss MH, et al. Randomized controlled trial of a therapeutic intervention group in patients with fibromyalgia syndrome. *Ev Bras Reumatol.* 2014;54(3):179-184.
72. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):513-34.



73. Hassett AL, Williams DA. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):299-309.
74. Gowans SE, deHueck A. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(2):138-142.
75. Sindel D, Ketenci A. Fibromiyalji. *Fibromiyalji'de diğer tedavi yaklaşımları.* Gokce Kutsal Y, editor. *Modern Tıp Seminerleri* 2001;16:45-56.
76. Genç A, Tur BS, Aytur YK, Öztuna D, Erdoğan MF. Does aerobic exercise affect the hypothalamic-pituitary-adrenal hormonal response in patients with fibromyalgia syndrome? *J Phys Ther Sci.* 2015;27(7):2225-2231.
77. Gürsel Y, Ergin S, Ulus Y, Erdoğan MF, Yalçın P, Evci D. Hormonal responses to exercise stress test in patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol.* 2001;20(6):401-405.
78. Yılmaz H, Uğurlu H, Sallı A. Fibromiyalji sendromlu hastalarda kas performansı. *Romatizma* 2007;22: 43-47.
79. Fink L, Lewis D. Exercise as a treatment for fibromyalgia: a scoping review. *JNP.* 2017; 13(8):546-551.
80. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Wilson KG, Dubouloz CJ, Casimiro L, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic fitness exercises in the management of fibromyalgia: part 1. *Phys Ther.* 2008;88:857-871.
81. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Wilson KG, Dubouloz CJ, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for strengthening exercises in the management of fibromyalgia: part 2. *Phys Ther.* 2008;88:873-886.
82. Busch AJ, Schachter CL, Peloso PM. Fibromyalgia and exercise training: a systematic review of randomized clinical trials. *Phys Ther Rev.* 2001;6:287-306.
83. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(4):CD003786.
84. Busch AJ, Webber SC, Richards RS. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD010884.
85. Cazzola M, Atzeni F, Salaffi F, Stisi S, Cassisi G, Sarzi-Puttini P. Which kind of exercise is best in fibromyalgia therapeutic programmes? A practical review. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;28(Suppl 63):S117-S124.
86. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenwolf M, Busch A. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R79.
87. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM, Jones DL. Exercise and global well-being in community-dwelling adults with fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health* 2010;10:198.
88. Kelley GA, Kelley KS, Jones DL. Efficacy and effectiveness of exercise on tender points in adults with fibromyalgia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis* 2011;2011:125485.
89. Lima TB, Dias JM, Mazuquin BF, da Silva CT, Nogueira RM, Marques AP, Lavado EL, Cardoso JR. The effectiveness of aquatic physical therapy in the treatment of fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis. *Clin Rehabil.* 2013;27:892-908.
90. Perraton L, Machotka Z, Kumar S. Components of effective randomized controlled trials of hydrotherapy programs for fibromyalgia syndrome: a systematic review. *J Pain Res.* 2009;2:165-173.
91. Ramel J, Bannuru R, Griffith M, Wang C. Exercise for fibromyalgia pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Rheumatol Rev.* 2009;5:188-193.
92. Reimers N, Reimers CD. Exercise for lower back pain, hip and knee osteoarthritis, and fibromyalgia: effects on pain-a literature review. *Aktuelle Rheumatologie* 2012;37:174-188.
93. Sim J, Adams N. Systematic review of randomized controlled trials of nonpharmacological interventions for fibromyalgia. *Clin J Pain.* 2002;18:324-336.
94. Thomas EN, Blotman F. Aerobic exercise in fibromyalgia: a practical review. *Rheumatol Int.* 2010;30:1143-1150.
95. van Koullil S, Eftting M, Kraaiamaat FW, van Lankveld W, van Helmond T, Cats H, et al. Cognitive-behavioural therapies and exercise programmes for patients with fibromyalgia: state of the art and future directions. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:571-581.
96. Mansi S, Milosavljevic S, Baxter GD, Tumilty S, Hendrick P. A systematic review of studies using pedometers as an intervention for musculoskeletal diseases. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:231.
97. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, Richards RS, Rader T. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(10):CD011336.

98. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 6. Art. No.: CD012700. doi: 10.1002/14651858.CD012700.
99. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 4. Art. No.: CD011279. doi: 10.1002/14651858.CD011279.pub3.
100. Kibar S, Yıldız HE, Ay S, Evcik D, Ergin ES. New approach in fibromyalgia exercise program: a preliminary study regarding the effectiveness of balance training. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(9):1576-1582.
101. Evcik D, Aytaç F. The effects of exercise therapy in the treatment of primary fibromyalgia patients. *Romatizma* 2001;16(1):27-31.
102. Sonel Tur B. Fibromiyalji sendromunda egzersiz tedavisi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):45-49.
103. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Dal Bello-Haas V, Danyliw AD, et al. Exercise Therapy for Fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15:358-367.
104. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003;30(5):1060-1069.
105. Lorena SB, Lima Mdo C, Ranzolin A, Duarte ÂL. Effects of muscle stretching exercises in the treatment of fibromyalgia: a systematic review. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(2):167-173.
106. Evcik D, Yigit İ, Pusak H, Kavuncu V. Effectiveness of aquatic therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome: a randomized controlled open study. *Rheumatol Int.* 2008;28:885-890.
107. Altan L, Bingöl U, Aykaç M, Koç Z, Yurtkuran M. Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2004;24(5):272-277.
108. Gowans SE, deHueck A. Pool exercise for individuals with fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(2):168-173.
109. Fernandes G, Jennings F, Nery Cabral MV, Buosi ALP, Natour J. Swimming improves pain and functional capacity of patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2016;97(8):1269-1275.
110. Geler Külcü D, Gülşen G. Fibromiyalji sendromlu bir grup hastada fizik tedavi programının uykusuzluk şiddeti üzerine etkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2009;55:64-67.
111. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain* 2003;4(3):109-121.
112. Maeda Y, Lisi TL, Vance CG, Sluka KA. Release of GABA and activation of GABA(A) in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats. *Brain Res.* 2007;1136:43-50.
113. Löfgren M, Norrbrink C. Pain relief in women with fibromyalgia: a cross-over study of superficial warmth stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation. *J Rehabil Med.* 2009;41:557-562.
114. Mutlu B, Paker N, Bugdayci D, Tekdos D, Kesiktas N. Efficacy of supervised exercise combined with transcutaneous electrical nerve stimulation in women with fibromyalgia: a prospective controlled study. *Rheumatol Int.* 2013;33(3):649-655.
115. Salazar APS, Stein C, Marchese RR, Plentz RDM, Pagnussat AS. Electric stimulation for pain relief in patients with fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Physician* 2017;20:15-25.
116. Okifuji A, Gao J, Bokar C, Hare BD. Management of fibromyalgia syndrome in 2016. *Pain Manag.* 2016;6(4):383-400.
117. Yağcı İ, Ağırman M, Öztürk D, Eren B. Transkraniyal magnetik stimülasyon fibromiyalji hastalarında ek bir tedavi yöntemi mi? *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2014;60(3).
118. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, Perrot S, Januel D, Bouhassira D. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007;130(Pt 10):2661-2670.
119. Sampson SM, Rome JD, Rummans TA. Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain. *Pain Med.* 2006;7(2):115-118.
120. Thomas AW, Graham K, Prato FS, McKay J, Forster PM, Moulin DE, Chari S. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial using a low-frequency magnetic field in the treatment of musculoskeletal chronic pain. *Pain Res Manag.* 2007;12:249-258.
121. Sutbeyaz ST, Sezer N, Koseoglu F, Kibar S. Low-frequency pulsed electromagnetic field therapy in fibromyalgia: a randomized, double-blind, sham-controlled clinical study. *Clin J Pain.* 2009;25:722-728.



122. Boyer L, Dousset A, Roussel P, Dossetto N, Cammilleri S, Piano V, et al. rTMS in fibromyalgia: a randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology* 2004;82(14):1231-1238.
123. Knijnik LM, Dussan-Sarria JA, Rozisky JR, Torres IL, Brunoni AR, Fregni F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for fibromyalgia: systematic review and meta-analysis. *Pain Pract.* 2015;16(3):294-304.
124. Salytchev M, Laimi K. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia: a meta-analysis. *Int J Rehabil Res.* 2017;40(1):11-18.
125. Talotta R, Bazzichi L, Di Franco M, Casale R, Batticiotto A, Gerardi MC, Sarzi-Puttini P. One year in review 2017: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 105(3):6-12.
126. Zhu CE, Yu B, Zhang W, ChenWH, Qi Q, Miao Y. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2017;49:2-9.
127. Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:68.
128. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, Boggio PS, Fregni F. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag.* 2009;2(3):353-361.
129. Roizenblatt S, Fregni F, Gimenez R, Wetzel T, Rigonatti SP, Tufik S, Boggio PS, Valle AC. Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain Pract.* 2007;7(4):297-306.
130. De Ridder D, Vanneste S. Occipital nerve field transcranial direct current stimulation normalizes imbalance between pain detecting and pain inhibitory pathways in fibromyalgia. *Neurotherapeutics* 2017;14:484-501.
131. Hou WH, Wang TY, Kang YH. The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology Advance Access* 2016;268:1-10. doi:10.1093/rheumatology/kew205.
132. Matsutani LA, Marques AP, Ferreira EA, Assumpção A, Lage LV, Casarotto RA, Pereira CA. Effectiveness of muscle stretching exercises with and without laser therapy at tender points for patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(3):410-415.
133. Gör A, Karakoç M, Nas K, Çevik K, Saraç AJ, Ataoğlu S. 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;22:188-193.
134. Cıtak-Karakaya I, Akbayrak T, Demirtürk F, Ekici G, Bakar Y. Short and long-term results of connective tissue manipulation and combined ultrasound therapy in patients with fibromyalgia. *J Manipulative Physiol Ther.* 2006;29:524-528.
135. Ricci NA, Dias CN, Driusso P. The use of electrothermal and phototherapeutic methods for the treatment of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Rev Bras Fisioter.* 2010;14:1-9.
136. Öltulu HK, Cantürk F. Primer fibromiyalji sendromunda ultrason ve lazer tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 1998;1(1).
137. Kozanoğlu ME, Uysal FG, Kapuağası G, Sur S, Göncü K. İnterferansiyel akımın fibromiyalji hastalardaki analjezik etkinliği. *Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi* 2000;11(3):189-192.
138. McVeigh JG, McGaughey H, Hall M, Kane P. The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2008;29:119-130.
139. Langhorst J, Musial F, Klose P, Häuser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome—a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1155-1159.
140. Naumann J, Sadaghiani C. 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:R141.
141. Şen U, Karagülle MZ, Karagülle M, Dönmez A, Şen C. Sandıklı kaplıcasında iki farklı geleneksel kaplıca tedavisinin fibromiyalji sendromlu hastalarda etkinliğinin karşılaştırılması. *PTT Hastanesi Tıp Dergisi* 2002;24(2):78-81.
142. Evcik D, Kızılay B, Gökçen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int.* 2002;22:56-59.
143. Kurt EE, Koçak FA, Erdem HR, Tuncay F, Kelez F. Which non-pharmacological treatment is more effective on clinical parameters in patients with fibromyalgia: balneotherapy or aerobic exercise? *Arch Rheumatol.* 2016;31(2):162-169.

144. Kaada B, Torsteinbø O. Increase of plasma beta-endorphins in connective tissue massage. *Gen Pharmacol.* 1989;20:487-489.
145. Gordon C, Emiliozzi C, Zartarian M. Use of a mechanical massage technique in the treatment of fibromyalgia: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:145-147.
146. Wahner-Roedler DL, Elkin PL, Vincent A, Thompson JM, Oh TH, Loehrer LL, 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;80:55-60.
147. Sunshine W, Field T, Quintino O, Fierro K, Kuhn C, Burman I, et al. Fibromyalgia benefits from massage therapy and transcutaneous electrical stimulation. *J Clin Rheumatol.* 1996;2:18-22.
148. Field T, Diego M, Cullen C, Hernandez-Reif M, Sunshine W, Douglas S. Fibromyalgia pain and substance P decrease and sleep improves after massage therapy. *J Clin Rheumatol.* 2002;8:72-76.
149. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004;292:2388-2395.
150. Yuan SLK, Matsutani LA, Marques AP. Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Man Ther.* 2015;20:257-264.
151. Madenci E, Herken H, Yağız E, Keven S, Gürsoy S. Kronik ağrılı ve fibromiyalji sendromlu hastalarda depresyon düzeyleri ve ağrı ile başa çıkma becerileri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2006;52(1):19-21.
152. Minelli A, Vaona A. Effectiveness of cognitive behavioral therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome: a meta-analytic literature review. *Reumatismo* 2012;64(3):151-157.
153. Bernardy K, Füber N, Köllner V, Häuser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome—a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 2010;37:1991-2005.
154. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;(9):CD009796.
155. Williams DA. Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:649-665.
156. Öncü J. Fibromiyalji sendromunda farmakolojik tedavi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):28-35.
157. Oh TH, Stueve MH, Hoskin TL, Luedtke CA, Vincent A, Moder KG, et al. Brief interdisciplinary treatment program for fibromyalgia to twelve months outcome. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89:115-124.
158. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004;292:2388-2395.
159. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Rodríguez-López CM. Monotherapy or combination therapy for fibromyalgia treatment? *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14:568-575.
160. Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, Cazzola M, Salaffi F, Valesini G, et al. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:110-116.
161. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A critical and comprehensive review. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2015;49:100-151.
162. Arnold LM, Clauw DJ. Challenges of implementing fibromyalgia treatment guidelines in current clinical practice. *Postgraduate Medicine* 2017; doi: 10.1080/00325481.2017.1336417.
163. White LA, Birnbaum HG, Kaltenboeck A, Tang J, Mallett D, Robinson RL. Employees with fibromyalgia: medical comorbidity, healthcare costs, and work loss. *J Occup Environ Med.* 2008;50(1):13-24.
164. Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *Lancet Neurol.* 2013;12(11):1084-1095.
165. Mease PJ, Dundon K, Sarzi-Puttini P. Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):285-297.
166. Robinson RL, Kroenke K, Mease P, Williams DA, Chen Y, D'Souza D, Wohlreich M, McCarberg B. Burden of illness and treatment patterns for patients with fibromyalgia. *Pain Med.* 2012;13(10):1366-1376.
167. Halpern R, Shah SN, Cappelleri JC, Masters ET, Clair A. Evaluating guideline-recommended pain medication use among patients with newly diagnosed fibromyalgia. *Pain Pract.* 2015; doi: 10.1111/papr.12364.
168. Margolis JM, Prinic N, Smith DM, Abraham L, Cappelleri JC, Shah SN, et al. Development of a novel algorithm to determine adherence to chronic pain treatment guidelines using administrative claims. *Journal of Pain Research* 2017;10:327-339.
169. Liu Y, Qian C, Yang M. Treatment patterns associated with ACR-recommended medications in the management of fibromyalgia in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(3):263-271.



170. Cohen H. Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2017;9(5):115-127.
171. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;Issue 3. Art. No: CD007076.
172. Clair A, Emir B. The safety and efficacy of pregabalin for treating subjects with fibromyalgia and moderate or severe baseline widespread pain. *Current Medical Research and Opinion* 2016;32(3):601-609.
173. Roth T, Pritha Bhadra-Brown P, Pitman VW, Resnick EM. Pregabalin improves fibromyalgia-related sleep disturbance. *Clin J Pain* 2016;32:308-312.
174. Gerardi MC, Atzeni F, Batticciotto A, Di Franco M, Rizzi M, Sarzi-Puttini P. The safety of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;1-8. doi: 10.1080/14740338.2016.1242575.
175. Häuser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2010;11:505-521.
176. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017; Issue 1. Art. No.: CD012188. doi: 10.1002/14651858.CD012188.pub2.
177. Uçeyler N, Sommer C, Walitt B, Hauser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; Issue 10. Art. No: CD010782.
178. Tzellos TG, Toulis A, Goulis DG, Papazisis G, Zampeli VA, Vakfari A, Kouvelas D. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: A systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharmacy Therap.* 2010;35:639-656.
179. Perrot S, Russell I. More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: A meta-analysis examining six core symptoms. *Eur J Pain* 2014;18:1067-1080.
180. Siler AC, Gardner H, Yanit K, Cushman T, McDonagh M. Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. *J Pain* 2011;12:407-415.
181. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. *Pain Pract.* 2011;11:516-527.
182. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin - A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2009;145:69-81.
183. Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA. A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:335-345.
184. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD011790.
185. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA.* 2009;301:198-209.
186. Tort S, Urrútia G, Nishishinya MB, Walitt B. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD009807.
187. Koyuncu H, Kılınc F, Aydin T, Nejat F, Uludağ M. Fibromiyalji sendromunda moklobemidin klinik etkinlik ve tolerabilitesi. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2004;50:3.
188. Derry S, Wiffen PJ, Häuser W, Mücke M, Tölle TR, Bell RF, Moore RA. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;Issue 3. Art. No.: CD012332.
189. Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res.* 2008;59:1279-1298.
190. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Üçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome. *CNS Drugs* 2012;26:297-307.
191. Arnold LM, Keck PE, Jr Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000;41:104-113.
192. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med.* 1997;12:384-389.
193. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;Issue 6. Art. No.: CD011735.

194. Demir G, Ediz L, Tekeoğlu L. A randomized controlled trial of acupuncture added to escitalopram treatment for fibromyalgia and related conditions. *FTR Bil Der.* 2010;13:93-98.
195. Häuser W, Urrütia G, Tort S, Üçeyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, Issue 1. Art. No.: CD010292.
196. Hauser W, Petzke F, Uceyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:532-543.
197. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;(1):CD007115.
198. Derry S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012:14.
199. Ormseth MJ, Eyley A.E, Hammonds CL, Boomershine CS. Milnacipran for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res.* 2010;3:15-24.
200. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: a meta-analysis. *Arthritis Care Res.* 2004;51:9-13.
201. Schmidt-Wilcke T, Diers M. New insights into the pathophysiology and treatment of fibromyalgia. *Biomedicines* 2017;5(22): doi:10.3390/biomedicines5020022.
202. Lawson K. A brief review of the pharmacology of amitriptyline and clinical outcomes in treating fibromyalgia. *Biomedicines* 2017;5:24. doi:10.3390/biomedicines5020024.
203. Nishishinya B, Urrütia G, Walitt B, Rodriguez A, Bonfil, X, Alegre C, Darko G. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: A systematic review of its efficacy. *Rheumatology* 2008;47:1741-1746.
204. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *The Cochrane Library* 2012:12.
205. Karakoç M, Gür A, Nas K, Çevik R, Erdoğan F, Coşut S. Fibromiyaljili hastalarda amitriptilin ve lazer tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 2001;47(3).
206. Kocabaş H, Yılmaz G, Uğurlu H. Fibromiyalji tedavisinde hidroterapi ile amitriptilin etkinliğinin karşılaştırılması. *Romatizma* 2007;22:91-96.
207. de Souza Nascimento S, Desantana JM, Nampo FK, Ribeiro EAN, da Silva DL, Araújo-Júnior JX, et al. Efficacy and safety of medicinal plants or related natural products for fibromyalgia: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:149468.
208. Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RE, Clair AG. Opioid use in fibromyalgia: A cautionary tale. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(5):640-648.
209. Fitzcharles MA, Baerwald C, Ablin J, Häuser W. Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): A systematic review of randomized controlled trials. *Schmerz.* 2016;30(1):47-61.
210. Danilov A, Kurganova J. Melatonin in Chronic Pain Syndromes. *Pain Ther.* 2016;5(1):1-17.
211. Di Pierro F, Rossi A, Consensi A, Giacomelli C, Bazzichi L. Role for a water-soluble form of CoQ10 in female subjects affected by fibromyalgia. A preliminary study. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 105(3):20-27.
212. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Pharmacological treatment of fibromyalgia: is the glass half empty or half full? *Pain Manag.* 2017;7(1):5-10.
213. Marks DM, Newhouse A. Durability of benefit from repeated intravenous lidocaine infusions in fibromyalgia patients: a case series and literature review. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2015;17(5):10.4088/PCC.15br01804.
214. Tuncay R, Gürçay E, Alanoğlu E, Yezzer G, Çakıcı A. Fibromiyalji sendromunda, lokal anestezi enjeksiyonu ve düşük güçlü lazer tedavisinin etkinliğinin karşılaştırılması. *Romatizma* 2006;21:1-4.
215. Lawson K. Potential drug therapies for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016;25(9):1071-1081.
216. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1986;29:1371-1377.
217. Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. *Arthritis Rheum.* 1991;34:552-560.





218. Fossaluzza V, De Vita S. Combined therapy with cyclobenzaprine and ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1992;12:99-102.
219. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1852-1859.
220. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med.* 2003;114:537-545.
221. Calandre EP, Morillas-Arques P, Rodriguez-Lopez CM, Rico-Villademoros F, Hidalgo J. Pregabalin augmentation of quetiapine therapy in the treatment of fibromyalgia: an open-label, prospective trial. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:68-71.
222. Hussain SA, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res.* 2011;50:267-271.
223. Pridgen WL, Duffy C, Gendreau JF, Gendreau M. A famciclovir + celecoxib combination treatment is safe and efficacious in the treatment of fibromyalgia. *Journal of Pain Research* 2017;10:451-460.
224. Gilron I, Chaparro LE, Tu D, Holden RR, Milev R, Rowhead T, DuMerton-Shore D, Walker S. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain* 2016;157(7):1532-1540.
225. Ramzy EA. Comparative efficacy of newer antidepressants in combination with pregabalin for fibromyalgia syndrome: a controlled, randomized study. *Pain Pract.* 2017;17(1):32-40.
226. Calandre EP, Morillas-Arques P, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, Rico-Villademoros F. Trazodone plus pregabalin combination in the treatment of fibromyalgia: a two-phase, 24-week, open-label uncontrolled study. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2011;12:95.
227. Kibar S. Fibromiyalji sendromunda tamamlayıcı tıp yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):50-56.
228. Ali A, McCarthy PL. Complementary and integrative methods in fibromyalgia. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):510-518.
229. Saad M, de Medeiros R. Complementary therapies for fibromyalgia syndrome - a rational approach. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(8):354.
230. Lauche R, Cramer H, Häuser W, Dobos G, Langhorst J. A systematic overview of reviews for complementary and alternative therapies in the treatment of the fibromyalgia syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:610-615.
231. Nahin RL, Boineau R, Khalsa PS, Stussman BJ, Weber WJ. Evidence-based evaluation of complementary health approaches for pain management in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1292-1306.
232. Langhorst J, Heldmann P, Henningsen P, Kopke K, Krumbein L, Lucius H, et al. Complementary and alternative procedures for fibromyalgia syndrome: Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles. *Schmerz.* 2017;31(3):289-295.
233. Ulusoy H, Güçer TK, Aksu M, Arslan Ş, Habiboğlu A, Akgöl G, et al. The use of complementary and alternative medicine in Turkish patients with rheumatic diseases. *Turk J Rheumatol.* 2012;27(1):31-37.
234. Deare JC, Zheng Z, Xue CC. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5(5):CD007070.
235. Berman BM, Ezzo J, Hadhazy V, Swyers JP. Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia? *J Fam Pract.* 1999;48:213-218.
236. Cao H, Li X, Han M, Liu J. Acupoint stimulation for fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:362831.
237. Daya S. The efficacy of acupuncture in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Acupunct Assoc Charter Physiother.* 2007;3:35-46.
238. Langhorst J, Klose P, Musial F, Irnich D, Häuser W. Efficacy of acupuncture in fibromyalgia syndrome-a systematic review with a meta-analysis of controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:778-788.
239. Martín-Sánchez E, Torralba E, Díaz-Domínguez E, Barriga A, Martín JL. Efficacy of acupuncture for the treatment of fibromyalgia: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Open Rheumatol J.* 2009;16(3):25-29.
240. Mayhew E, Ernst E. Acupuncture for fibromyalgia - a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:801-804.
241. Yang B, Yi G, Hong W, Bo C, Wang Z, Liu Y, Xue Z, Li Y. Efficacy of acupuncture on fibromyalgia syndrome: a meta-analysis. *J Tradit Chin Med.* 2014;34:381-391.
242. Vas J, Santos-Rey K, Navarro-Pablo R, Modesto M, Aguilar I, Campos MÁ, et al. Acupuncture for fibromyalgia in primary care: a randomised controlled trial. *Acupunct Med.* 2016;34(4):257-266.



243. Cao H, Liu J, Lewith GT. Traditional Chinese Medicine for treatment of fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of Alternative & Complementary Medicine* 2010;16(4):397-409.
244. De Silva V, El-Metwally A, Ernst E, Lewith G, Macfarlane GJ; Arthritis Research Campaign working group on complementary and alternative medicines. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatology* 2010;49(6):1063-1068.
245. Perry R, Terry R, Ernst E. A systematic review of homeopathy for the treatment of fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2010;29(5):457-464.
246. Boehm K, Raak C, Cramer H, Lauche R, Ostermann T. Homeopathy in the treatment of fibromyalgia - a comprehensive literature-review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2014;22:731-742.
247. Alparslan GB, Babadağ B, Özkaraman A, Yıldız P, Musmul A, Korkmaz C. Effects of music on pain in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2016;35(5):1317-1321.
248. Garza-Villarreal EA, Wilson AD, Vase L, Brattico E, Barrios FA, Jensen TS, Romero-Romo JI, Vuust P. Music reduces pain and increases functional mobility in fibromyalgia. *Front Psychol.* 2014;5(90):1-20.
249. Ernst E. Chiropractic treatment for fibromyalgia: a systematic review. *Clinical Rheumatology* 2009;28(10):1175-1178.
250. Schneider M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. *Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics* 2009. 32(1):25-40.
251. Glombiewski JA, Bernardy K, Häuser W. 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;2013:962741.
252. Kayıran S, Dursun E, Ermutlu N, Dursun N, Karamürsel S. Neurofeedback in fibromyalgia syndrome. *Ağrı* 2007;19:47-53.
253. Kayıran S, Dursun E, Dursun N, Ermutlu N, Karamürsel S. Neurofeedback intervention in fibromyalgia syndrome; a randomized, controlled, rater blind clinical trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010;35:293-302.
254. Bernardy K, Füber N, Klose P, Hauser W. Efficacy of hypnosis/guided imagery in fibromyalgia syndrome-a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;15(12):133.
255. Zech N, Hansen E, Bernardy K, Hauser W. 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):217-227.
256. Lauche R, Cramer H, Dobos G, Langhorst J, Schmidt S. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for the fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res.* 2013;75:500-510.
257. Adler-Neal AL, Fadel Zeidan F. Mindfulness meditation for fibromyalgia: mechanistic and clinical considerations. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(9):59.
258. Langhorst J, Klose P, Dobos GJ, Bernardy K, Hauser W. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2013;33:193-207.
259. Cramer H, Lauche R, Langhorst J, Dobos G. Yoga for rheumatic diseases: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:2025-2030.
260. Lauche R, Cramer H, Häuser W, Dobos G, Langhorst J. A systematic review and meta-analysis of qigong for the fibromyalgia syndrome. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:635182.
261. Peng PW. Tai Chi and chronic pain. *Reg Anesth Pain Med.* 2012;37:372-382.
262. Maddali Bongli S, Paoletti G, Calà M, Del Rosso A, El Aoufy K, Mikhaylova S. Efficacy of rehabilitation with Tai Ji Quan in an Italian cohort of patients with Fibromyalgia Syndrome. *Complement Ther Clin Pract.* 2016;24:109-115.
263. Tenti S, Manica P, Galeazzi M, Fioravanti A. Phytothermotherapy in fibromyalgia and osteoarthritis: between tradition and modern medicine. *Eur J Integr Med.* 2013;5:248-253.
264. Eccles NK. A critical review of randomized controlled trials of static magnets for pain relief. *J Altern Complement Med.* 2005;11:495-509.
265. Crawford C, Lee C, Bingham J. Sensory art therapies for the self-management of chronic pain symptoms. *Pain Med.* 2014;15(Suppl 1):S66-S75.
266. Vayvay ES, Tok D, Turgut E, Tunay VB. The effect of laser and taping on pain, functional status and quality of life in patients with fibromyalgia syndrome: A placebo-randomized controlled clinical trial. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016;29:77-83.
267. Barilaro G, Francesco Masala I, Parracchini R, Iesu C, Caddia G, Sarzi-Puttini P, Atzeni F. The role of hyperbaric oxygen therapy in orthopedics and rheumatological diseases. *Isr Med Assoc J.* 2017;19(7):429-434.



268. Efrati S, Golan H, Bechor Y, Faran Y, Daphna-Tekoah S, Sekler G, et al. Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome-prospective clinical trial. *PLoS One* 2015;10(5):e0127012.
269. Thimineur M, De Ridder D. C2 area neurostimulation: a surgical treatment for fibromyalgia. *Pain Med.* 2007;8(8):639-646.
270. Plazier M, Dekelver I, Vanneste S, Stassijns G, Menovsky T, Thimineur M, et al. Occipital nerve stimulation in fibromyalgia: a double-blind placebo-controlled pilot study with a six-month follow-up. *Neuromodulation* 2014;17(3):256-263.
271. Schafranski MD, Malucelli T, Machado F, Takeshi H, Kaiber F, Schmidt C, et al. Intravenous lidocaine for fibromyalgia syndrome: an open trial. *Clin Rheumatol.* 2009;28(7):853-855.
272. Vlainich R, Issy AM, Gerola LR, Sakata RK. Effect of intravenous lidocaine on manifestations of fibromyalgia. *Pain Pract.* 2010;10(4):301-305.
273. Raphael JH, Southall JL, Trehearne GJ, Kitas GD. Efficacy and adverse effects of intravenous lignocaine therapy in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2002;3:21.
274. Şendur ÖF, Bozbaş GT. Fibromiyalji sendromu. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2017;10(3):252-258.
275. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, Cazzola M, Benucci M, Mease PJ. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):311-319.
276. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenswolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):216-224.
277. Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA. Management of fibromyalgia: key messages from recent evidence-based guidelines. *Polish Archives of Internal Medicine* 2017;127(1):47-56.
278. Arnold B, Häuser W, Arnold M, Bernateck M, Bernardy K, Brückle W, Friedel E, et al. Multicomponent therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline. *Schmerz.* 2012;26(3):287-290.
279. Zinnuroğlu M. Fibromiyalji tedavisi: Rehabilitatif yaklaşım. *Archives of Rheumatology* 2007;22(3)104-109.
280. Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder M, Roine R, Jauhiainen M, Hurri H, Koes B. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;(2): CD001984.
281. van Koullil S, Kraaimaat FW, van Lankveld W, van Riel PL, Evers AW. A patient's perspective on multidisciplinary treatment gain for fibromyalgia: an indicator for pre-post treatment effects? *Arthritis Rheum.* 2009;61:1626-1632.
282. Salaffi F, Ciapetti A, Gasparini S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Baroni M. Web/Internet-based telemonitoring of a randomized controlled trial evaluating the time-integrated effects of a 24-week multicomponent intervention on key health outcomes in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(Suppl. 88):S93-S101.
283. Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S, Sprott H. Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(5):670-678.
284. Alaujan S, Elliott R, Knaggs R. Systematic review of economic evaluations in multidisciplinary pain management services for managing people with fibromyalgia or chronic widespread pain. *Value Health* 2015;18(7):A660.

Bu materyal Pfizer İlaçları tarafından verilen sınırsız eğitim desteği çerçevesinde yayınlanmıştır. Burada yer alan tüm beyanat ve fikirler editör ve özgün yazarlara ait olup, sponsor için bağlayıcı değildir.

