



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA KANTİTATİF EEG BULGULARI,
TENS VE AKUPUNKTURUN TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve YÜKSEL

Ankara-2014



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA KANTİTATİF EEG BULGULARI,
TENS VE AKUPUNKTURUN TEDAVİDEKİ ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merve YÜKSEL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Şehri AYAŞ

Ankara-2014

TEŞEKKÜR

Bizlere bu imkanı sağlayan hocamız, Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a,

Asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Şehri AYAŞ'a,

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin KARATAŞ başta olmak üzere; FTR Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Seyhan SÖZAY'a, Doç. Dr. Nuri ÇETİN'e, Yrd. Doç. Dr. Oya ÜMİT YEMİŞÇİ'ye, Yrd. Doç. Dr. Nur COŞAR'a ve Uzm. Dr. Sevgi İKBALİ AFŞAR'a,

Başkent Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Akupunktur Ünitesi sorumlusu Doç. Dr. Mehmet Tuğrul CABIOĞLU'na,

Adana Başkent Hastanesi FTR Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Berrin LEBLEBİCİ ve Doç. Dr. Mehmet ADAM'a,

Asistanlığım boyunca büyük desteğini gördüğüm Dr. Aslıhan UZUNKULAOĞLU ve diğer doktor arkadaşlarıma,

Başkent Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümü öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Derya YILMAZ'a,

Tezimin veri toplama aşamasında desteğini esirgemeyen Romatoloji uzmanı Dr. Derya KAŞKARI'ye

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon poliklinik sekreteri Sibel Özavcı başta olmak üzere tüm hastane personeline,

Bugüne gelmemde en büyük katkıyı sağlayan annem Ayşe, babam Abdullah ŞAHİN'e,

Her zaman yanımda olan desteğini hiç esirgemeyen eşim Yavuz YÜKSEL'e,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Fibromiyalji Sendromu (FMS), hassas nokta olarak adlandırılan tendinomüskuloskeletal bölgelerde ağrı ile karakterize ve beraberinde yorgunluk, uyku bozukluğu, irritabl kolon sendromu gibi kas-iskelet sistemi dışı klinik semptomları da içeren bir sendromdur. FMS kadınlarda erkeklerden 9-10 kat daha sık görülmektedir. Fibromiyalji fizyopatolojisine ilişkin teoriler önceleri kas kaynaklı patolojileri vurgularken günümüzde ağrının merkezi işleme bozukluğuna yönelmiştir. FMS'nun incelendiği nörofizyolojik çalışmalardan alınan sonuçlarla hastaların periferal ağrı sensitizasyonundan ziyade santral sinir sistemi hipersensivitesi yaşadıkları ortaya konulmuştur. Bu hipersensivite santral sinir sisteminin inhibitör işlevlerinde bir azalmanın sonucunda ortaya çıkabilir. Bu çalışmanın amacı; fibromiyalji sendromu tanısı almış hastalarda kantitatif elektroensefalografi (KEEG) değişikliklerini saptamak ve hastalarda TENS ve akupunktur uygulanmasının ağrı kontrolündeki rolünü araştırmak ve KEEG üzerinde yarattığı değişiklikleri ortaya koymaktır.

42 fibromiyaljili hasta ve 21 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Fibromiyalji tanısı alan hastalarda ağrının şiddeti ve karakteri Kısa Form Mc Gill Ağrı Anketi ile ve hassas noktaların ağrı eşik değerleri algometre ile saptandı. Depresyon düzeyi Beck depresyon anketi ile değerlendirildi. Hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi Fibromiyalji Etki Anketi ile değerlendirildi. TENS ve akupunktur grubuna alınan hastaların EEG çekimi öncesinde o günkü ağrı ve yorgunluk durumları görsel analog skala (VAS) ile değerlendirildi. TENS ve akupunktur uygulaması sonrası ağrı düzeyindeki değişim VAS ile tekrar sorgulandı. Hastalar TENS ve akupunktur uygulanmak üzere 21 kişilik iki gruba rastgele alındı. Akupunktur ve TENS grubunda ilk önce 10 dk süre ile EEG kaydı alındı sonra 20 dk TENS ya da akupunktur uygulaması yapıldı ve uygulama sonrası tekrar 10 dk EEG kaydı alındı.

Çalışmamızda TENS ve akupunktur grubunu oluşturan FMS'lu hastaların KEEG bulguları temel olarak benzerdir. Fibromiyaljili hasta grubunun KEEG bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük ve orta frekanslı dalgaların gücünde azalma mevcuttu. Çalışmamızda TENS ve akupunktur uygulaması ile FMS'lu hastaların tedavi sonrası ağrı skorlarında azalma mevcuttu. TENS grubunda tedavi sonrası sol anterior ve sağ posterior bölgede alfa gücünde artış, sağ posterior bölgede teta gücünde artış saptandı. Delta ve beta

gücünde fark görülmedi. Akupunktur grubunda tedavi uygulaması sonrası sağ ve sol posterior bölgede alfa gücünde artış, sağ posterior bölgede teta gücünde artış, sağ ve sol posterior bölgede beta gücünde artış saptanmıştır. Alfa dalgaları teorik olarak inhibitör nöronların aktivitesini yansıtır. Alfa gücündeki artış akupunktur ve TENS uygulamasının inhibitör nöronları aktive etmesine bağlı olabilir.

Sonuç olarak FMS'lu hastalarda istirahat EEG'sinde düşük ve orta frekanslı dalgaların güçleri azalmıştır. TENS ve akupunktur uygulaması ile hastaların ağrılarında azalma ve KEEG'de inhibitör aktivitede artış saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, kantitatif EEG, TENS, akupunktur

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a syndrome characterized by pain on tendino-musculoskeletal regions, also referred to as “tender spots”. Non-musculoskeletal symptoms like fatigue, sleep disorder, and irritable colon syndrome may also be present. Women are affected 9-10 times more than men. Theories regarding the physiopathology of fibromyalgia used to focus on mainly muscle tissue derived processes; however, recent studies reveal some concerns about central integration of pain. The results of neurophysiological studies demonstrate that, instead of peripheral pain sensitization, patients suffer from central nervous system hypersensitivity. This kind of hypersensitivity may derive from a decrease in central inhibitory functions. In this work, we aim to investigate the changes in quantitative electroencephalography (qEEG) in FMS patients. We also aimed to determine the role of TENS and acupuncture interventions on pain control, and their effect on qEEG.

42 fibromyalgia patients, and 21 healthy volunteers were included in the study. The severity and character of the pain in patients was evaluated using Short McGill Pain Questionnaire, and pain thresholds of tender spots were measured by algometer. Depression level of patients was established with Beck depression scale. Fibromyalgia Impact Questionnaire was used to evaluate the disease severity and quality of life. The pain and tiredness status of patients in TENS and acupuncture group was measured using visual analog scale (VAS), prior to EEG. After TENS and acupuncture interventions, a new VAS evaluation was run to determine the change in pain levels. Patients were randomly grouped into either TENS, or acupuncture groups (n=21 in each group). Briefly, a 10 minutes EEG record was taken from each patient, followed by a 20 minutes session of either TENS, or acupuncture. Following the intervention, another EEG record of 10 minutes was granted.

FMS patients in TENS and acupuncture groups had similar qEEG findings. When qEEG findings of FMS patients were compared to control subjects', there was a decrease in the power of low and mid frequency waves. For FMS patients, better pain scores were achieved after TENS or acupuncture. In TENS group, an increase in alpha power on the left anterior and the right posterior regions, as well as in theta power on the right posterior region were observed following the treatment. No differences in delta, or beta power were revealed. In acupuncture group, an increase in alpha power on the right and left posterior

regions, an increase in theta power on the right posterior region, and an increase in beta power on the right and left posterior regions were observed. Theoretically, alpha waves reflect the activity of inhibitory neurons. The observed increase in alpha power may be the consequence of inhibitory neuron activation of TENS, or acupuncture.

In conclusion, in FMS patients resting EEGs, there is a decrease in low and mid frequency waves. TENS, and acupuncture treatment interventions led to a decrease in pain and an increase in inhibitory activity on qEEG.

Keywords: Fibromyalgia, quantitative EEG, TENS, acupuncture

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU	2
2.1.1. Tarihçe.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyopatogenez	3
2.1.4. Klinik.....	8
2.1.5. Fizik Muayene.....	12
2.1.6. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri	13
2.1.7. Tanı Kriterleri.....	14
2.1.8. Tedavi.....	19
2.1.9. Prognoz.....	26
2.2. TRANSKUTAN ELEKTRİK SİNİR STİMÜLASYONU (TENS).....	27
2.2.1. Tarihçe.....	27
2.2.2. TENS Parametreleri	27
2.2.3. Uygulama Şekli ve TENS Tipleri	28
2.2.4. Endikasyonları.....	30
2.2.5. TENS Cihazları	32
2.2.6. Elektrodlar	32
2.2.7. Klinikte TENS Uygulanması ve Etkinlik Değerlendirilmesi.....	33
2.3. EEG.....	34
2.3.1. Kantitatif EEG (KEEG)	35
2.4. AKUPUNKTUR.....	37
2.4.1. Tarihçe.....	37
2.4.2. Etki Mekanizması.....	38

2.4.3. Uygulama metodları.....	40
2.4.4. Akupunktur Endikasyonları-Kontrendikasyonları	41
2.4.5. Akupunkturun Klinik Uygulamaları	42
2.4.6. Akupunktur Uygulamasının Beyin Dalgalarına Etkisi.....	44
3. GEREÇ ve YÖNTEM	45
3.1. DIŞLAMA KRİTERLERİ.....	45
3.2. GEREÇLER.....	45
3.3. UYGULAMA	46
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	48
4. BULGULAR	50
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR.....	66
7. KAYNAKLAR.....	67

KISALTMALAR

FMS:	Fibromiyalji Sendromu
TENS:	Transkütan Elektrik Sinir Stimülasyonu
KEEG:	Kantitatif Elektroensefalografi
VAS:	Görsel Analog Skala
ACR:	Amerikan Romatizma Birliği
5-HT:	5-hidroksitriptamin
MAO:	Monoaminooksidaz
HPA:	Hipotalamus-hipofiz-adrenal
CRH:	Kortikotropin Relasing Hormon
BOS:	Beyin Omirilik Sıvısı
IL:	İnterlökin
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
EMG:	Elektromiyografi
RF:	Romatoid Faktör
ANA:	Antinükleer Antikor
FEA:	Fibromiyalji Etki Anketi
BDA:	Beck Depresyon Anketi
KF-MAA:	Kısa Form Mc Gill Ağrı Anketi
SIS:	Semptom Yoğunluğu Ölçeği
MAS:	Miyofasyal Ağrı Sendromu
KYS:	Kronik Yorgunluk Sendromu
ESH:	Eritrosit Sedimantasyon Hızı

TSA:	Trisiklik Antidepresanlar
SNRI:	Serotonin Norepinefrin Gerialım İnhibitörleri
SSRI:	Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri
NSAİD:	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
GABA:	Gama Amino Bütirik Asit
GH:	Growth Hormon
US:	Ultrason
HN:	Hassas nokta
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
BE:	Beta Endorfin
ACC:	Anterior Singulat Korteks
BAE:	Basınç Ağrı Eşiği

TABLolar ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 2.1.	Santral sensitizasyon sendromları.....	8
Tablo 2.2.	Fibromiyaljili Hastalarda Sıkça Birlikte Görülen Somatik ve Psikolojik Semptomlar.....	11
Tablo 2.3.	ACR 1990 FMS Tanı Kriterleri.....	14
Tablo 2.4.	ACR 2010 FMS sınıflandırma kriterleri.....	16
Tablo 2.5.	Kanıtı dayalı tıp açısından FMS tedavisi.....	19
Tablo 2.6.	TENS uygulama modellerinin özellikleri.....	28
Tablo 2.7.	TENS uygulaması ile ilgili kontrendikasyonlar.....	31
Tablo 4.1.	Akupunktur ve TENS gruplarının Fibromiyalji Etki Anketi, Yorgunluk ve Total Basınç Ağrı Eşiği Skorları.....	50
Tablo 4.2.	Akupunktur ve TENS Gruplarının Mc Gill (1-5) Skorları.....	51
Tablo 4.3.	Akupunktur ve TENS Grubunu Oluşturan Hastaların Tedavi Öncesi EEG Kayıtlarından Elde Edilen Bölgesel Delta Güçleri ile Kontrollerin Karşılaştırması.....	52
Tablo 4.4.	Akupunktur ve TENS Grubunu Oluşturan Hastaların Tedavi Öncesi EEG Kayıtlarından Elde Edilen Bölgesel Teta Güçleri ile Kontrollerin Karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.5.	Akupunktur ve TENS Grubunu Oluşturan Hastaların Tedavi Öncesi EEG Kayıtlarından Elde Edilen Bölgesel Alfa Güçleri ile Kontrollerin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.6.	Akupunktur ve TENS Grubunu Oluşturan Hastaların Tedavi Öncesi EEG Kayıtlarından Elde Edilen Bölgesel Beta Güçleri ile Kontrollerin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.7.	Fibromiyaljili hastaların TENS uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG’de elde edilen bölgesel delta güç değerleri.....	54
Tablo 4.8.	Fibromiyaljili hastaların TENS uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG’de elde edilen bölgesel teta güç değerleri.....	55
Tablo 4.9.	Fibromiyaljili hastaların TENS uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG’de elde edilen bölgesel alfa güç değerleri.....	55
Tablo 4.10.	Fibromiyaljili hastaların TENS uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG’de elde edilen bölgesel beta güç değerleri.....	56

Tablo 4.11. Fibromiyaljili hastaların akupunktur uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG’de elde edilen bölgesel delta güç değerleri.....	56
Tablo 4.12. Fibromiyaljili hastaların akupunktur uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG’de elde edilen bölgesel teta güç değerleri.....	57
Tablo 4.13. Fibromiyaljili hastaların akupunktur uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG’de elde edilen bölgesel alfa güç değerleri	57
Tablo 4.14. Fibromiyaljili hastaların akupunktur uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG’de elde edilen bölgesel beta güç değerleri.....	58
Şekil 2.1. Fibromiyalji Sendromlu Hastalardaki Hassas Noktalar	15

1. GİRİŞ VE AMAÇ

FMS, kronik yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterize multisistemik bir hastalıktır (1). FMS'lu hastalarda yaygın ağrının yanı sıra görülen yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk, depresyon, anksiyete ve bilişsel disfonksiyon gibi komorbiditeler yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte, kişinin yaşamla başa çıkma yeteneğini azaltmakta ve çevresi ile olan iletişimini bozmaktadır (2). Bu nedenlerle, FMS günümüzde verimliliği azaltarak iş gücü kaybına ve yüksek tedavi maliyetlerine neden olan, ayrıca dikkat dağınıklığına ve motivasyon bozukluğuna yol açarak iş kalitesini düşüren önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. FMS prevalansı %0,5-5,8 arasında bildirilmekle birlikte, eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzey düştükçe prevalans artmaktadır (2,3,4). FMS'nun görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve en sık 40-60 yaş arasında görülmektedir. FMS kadınlarda erkeklerden 9-10 kat daha sık görülmektedir (5).

Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik eğilim, bazı enfeksiyonlar, fiziksel ve duygulanımsal travmaların fibromiyaljinin gelişmesinde rolü olduğu ileri sürülmektedir. Fibromiyalji fizyopatolojisine ilişkin teoriler önceleri kas kaynaklı patolojileri vurgularken günümüzde ağrının merkezi işleme bozukluğuna yönelmiştir (6). FMS'nun incelendiği nörofizyolojik çalışmalardan alınan sonuçlarla FMS hastalarının periferel ağrı sensitizasyonundan ziyade santral sinir sistemi hipersensivitesi yaşadıkları ortaya konulmuştur. Bu hipersensivite santral sinir sisteminin inhibitör işlevlerinde bir azalmanın sonucunda ortaya çıkabilir. Bugüne kadar yapılan bazı çalışmalarda fibromiyalji hastalarında bazı spesifik EEG değişikliklerinin ve işlevsel anormalliklerin bulunduğu rapor edilmiştir.

Kronik bir ağrı bozukluğu olan FMS'nun tedavisi oldukça zordur ve günümüzde az sayıda etkili tedavi yöntemi bulunmaktadır. Literatürde tedavi yöntemlerinin etkinliği ve EEG değişikliklerini araştıran birçok çalışma vardır. Bizim çalışmamızın amacında fibromiyalji sendromunda EEG değişikliklerini saptamak ve TENS ve akupunktur ile sağlanan ağrı kontrolünün bu değişiklikler üzerine etkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU

FMS, hassas nokta olarak adlandırılan tendinomüskuloskeletal bölgelerde ağrı ile karakterize ve beraberinde yorgunluk, uyku bozukluğu, irritabl kolon sendromu gibi kas-iskelet sistemi dışı klinik semptomları da içeren bir sendromdur (7).

2.1.1. Tarihçe

FMS semptomları ilk olarak 1800'lü yıllarda tanınmaya başlanmıştır. 1850'de Froriep, bazı hastaların kaslarının basınca hassas olduğunu ve bu hastalarda lokal ve sistemik enfeksiyon bulgularına rastlanılmadığını, bununla birlikte yorgunluk ve uyku düzensizliğinin ise sık görüldüğünü bildirmiştir (8).

1904'de Sir William Gowers, kas ağrıları ve kas romatizmalarının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüş, bu düşünce Stockman'ın fibröz dokuda ödematöz değişiklikler gördüğünü bildirmesiyle kabul görmüştür (18,19). Böylece Gowers fibrositis terimi kullanmış ve bir patolojik temele dayandığı düşüncesiyle, bu terim kullanım kazanmıştır (9). 1972'de Smythe FMS'nun tanımını yaparken bu hastalığa her yerde yaygın rastlandığına dikkati çekmiştir. 1975'te Moldofsky FMS'nun etyolojik önemine dikkati çekerek, anormal uyku paternlerini göstermiştir (10). 1990 yılında Amerikan Romatizma Birliği (ACR) tarafından hastalık için sınıflandırma kriterleri tanımlanmıştır (11).

2.1.2. Epidemiyoloji

FMS birçok ülkede yaygın olarak rastlanılan bir klinik antitedir. Polikliniğe başvuran hastalarda romatoloji kliniklerinde %20, dahiliye kliniklerinde %6, aile hekimliği kliniklerinde %2 gözlenmiştir (10).

Toplumda prevalansı yüzde 1 ile 5 arasında değişmektedir. Tüm etnik gruplarda, her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte hastaların %85-90'ını 40-60 yaş grubu kadınlar oluşturmaktadır (12,13). FMS kadınlarda erkeklerden 9-10 kat daha sık görülmektedir (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde %2 (kadınlarda %3,4, erkeklerde %0,5), Kanada'da %3,3 (kadınlarda %4,9 erkeklerde %1,6) oranında saptanmıştır. Prevalans yaşla artmaktadır. En dramatik artış 5.-6. dekatlardadır ve bu yaş grubunda görülme sıklığı %7,5-10'dur. Toplum çalışmalarında, eğitim ve sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda daha sık FMS geliştiği bildirilmektedir (14).

2.1.3. Etyopatogenez

FMS'nda etyoloji belirlenememiştir. Hastalıkta rol oynayabileceği düşünülen bazı yapısal, kassal, biyokimyasal, nörohormonal, santral sinir sistemi, immunolojik, psikolojik ve çevresel (15-20) faktörlere ait kanıtlar bulunmuştur.

2.1.3.1. Genetik Yatkınlık

Genetik yatkınlık hipotezi kanıtlanmamış olmakla birlikte, bazı çalışmalar FMS'nda genetik bir temelin olduğunu düşündürmektedir. FMS'lu hastaların birinci derece akrabalarında, romatoid artritli hastaların yakınlarına göre, 8,5 kat daha fazla FMS görülür (21). FMS tedavisinde kullanılan bazı antidepresan ilaçların semptomları azaltması ve bazı çalışmalarda serum serotonin düzeylerinde düşüklük saptanması nedeni ile serotonin ve katekolamin yolları ile ilişkili genlerin etyopatogenezde etkili olabileceği düşünülmüştür (22, 23).

2.1.3.2. Dopaminerjik Yollar

FMS'nda dopaminerjik ağrı yolları ile ilgili bazı etyopatogenetik hipotezler de tartışılmaktadır. Akut stres sonrası analjezi geliştiği bilinirken, rat çalışmalarında kronik stresin bu etkiyi ortadan kaldırdığı, hatta aksine hiperaljeziye yol açtığı, kronik stresin nukleus accumbenste dopamini azaltarak hiperaljeziye neden olduğu gösterilmiştir (24).

2.1.3.3. Uyku Bozukluğu

FMS hastalarının EEG'lerinde uyku esnasında anormal paternlerin olduğu ilk olarak Moldofsky ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (25). Bu anormal patern, alfa EEG non-REM anomalisi olarak isimlendirilir. FMS'nda uyku bozuklukları yaygın bir şekilde gözlenmektedir. Bu bozukluklar, EEG bulgularıyla gösterilmiştir. Normal bir kişide, EEG'de uykuya geçişte trasede genel bir yavaşlama ve amplitüdde azalma gözlenir. Eğer gerginlik ve anksiyete varsa, EEG'de düşük amplitüdü hızlı aktivite ortaya çıkar. Bu hastalarda uykuya geçişte, bioelektrik aktivitenin amplitüdü artar ve o zamana kadar görülmeyen alfa dalgaları meydana çıkar. Normal bir şekilde uykuya geçilince, trasede hızlı ve yavaş aktivite birbiri içine karışır. Bunu uyku içcikleri izler. Uyku içciklerinin olduğu dönem, tam uyku dönemidir. Biyoelektrik özellikleri farklılıklar gösteren iki uyku türü vardır (26).

1- Sakin (non-REM) uyku

2- Aktif (REM) uyku

Normal bir kişi, uykuya dalınca, 60-90 dakika süreli non-REM uyku dönemine girer. Sonra REM ve non-REM uyku dönemleri birbirini izler. FMS'lu hastalarda, 10-12 siklus/sn'lik alfa dalgaları ile bozulan, non-REM uyku EEG paterni mevcuttur. Normal kişilerde, kronik insomnili ve distimili hastalarda alfa uyku EEG anomalisi, non-REM uykusunun sadece %25 kadarını kapsar. FMS'lu hastalarda ise bu oran %60'tan fazladır (27).

2.1.3.4. Nöroendokrin Bozukluklar

FMS'nda nöroendokrin sistemin rolünün araştırılması kapsamında, serotonin ve substans P seviyeleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (28,29). Serotonin, dinlendirici uykunun sağlanması ve ağrılı stimulusun algılanmasında rol oynayan bir nörotransmitterdir (28). FMS'lu hastalarda serotonin ve prekürsörü olan triptofan mekanizmaları anormaldir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, serum serotonin konsantrasyonları azalmış, plateletlerde serotonin reuptake reseptörlerinin sayısı artmıştır. Ağrı şiddeti ve subjektif sabah ağrısı ile serum serbest triptofan düzeyi arasında ters korelasyon vardır (28,30). Esansiyel bir aminoasit olan triptofan kan-beyin bariyerinden beyine gider ve enzimle

katalizlenen oksidatif ve dekarboksilatif basamaklardan geçerek, beyin sapındaki raphe nükleus gibi serotoninerjik nükleuslar tarafından tutulur. Serotoninin olası kaynağı beyin sapındaki raphe nükleus' tur ve beyinin diğer bölgelerine aksonlarla yayılır. Raphe nükleusun stimülasyonu uykuya neden olur ve bütün beyinde serotonin yoğunluğunu artırır. Bazı bölgelerin elektrokoterizasyonu tüm beyinde 5-hidroksitriptamin'de azalmaya ve insomniye neden olur. Triptofan, triptofan dekarboksilaz enziminin katalizasyonu ile, oksidatif dekarboksilasyona uğrar ve 5-hidroksitriptamin (5-HT, Serotonin)'e dönüşür. 5-HT, monoaminoksidaz (MAO) tarafından metabolize olarak inaktif 5-hidroksiindolasetikasite döner ve elimine olur. Oksidatif basamak paraklorofenilalanin tarafından inhibe edilerek triptofanın serotonine dönüşümü engellenebilir. Serotonin üretimi paraklorofenilalanin tarafından inhibe edildiğinde, bu durum yavaş dalgalı uykuda azalma ve somatik semptomlarda artma ile FMS'lu hastalardakine benzer bir tablo ortaya çıkmaktadır. Paraklorofenilalanin'in etkilerinin engellenmesi ve serotoninin etkisi yoluyla bu semptomların azaltılması serotoninin etkinliğini göstermektedir. Diyetlerine triptofan eklenen hastalarda plazma triptofan düzeyinde artma ve semptomların şiddetinde azalma görülmüştür. MAO inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar ise, serotoninin inaktivasyonunu inhibe ederler. Trombositlerde, membran yüzeyinde serotonin gerilim bölgeleri vardır. FMS'lu hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında trombositlerdeki serotonin gerilim reseptörlerinin yoğunluğundaki artış, serum serotonin düzeyindeki azalma, serotonin yetmezliği varsayımını desteklemektedir (26,28,30). FMS'nda homeostatik regülasyonda bilinmeyen bir defekt nedeniyle serotoninin plazma düzeyi düşüktür ve bu periferel trombositlerdeki gerilim bölgelerini arttırmaktadır. Ayrıca periferel trombositlerde ve olasılıkla öteki farklı hücrelerde, serotonin gerilim bölgelerinin yoğunluğu normalden fazladır, bu kronik olarak serotoninin plazma düzeyini azaltmaktadır (28). Serotonin, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksının sirkadyen fluktuasyonunu etkiler. Çeşitli çalışmalar serotonin ve serotonin agonistlerinin pituiter-adrenal sistemi stimüle ettiğini, hipotalamustan kortikotropinrelasing hormon (CRH) salınımını stimüle ettiğini, HPA aksı aktivitesinin serotonin düzeyleri ve serotonin reseptörleri yoğunluğuyla paralel olduğunu göstermiştir (30). Kas-iskelet sistemi ağrısı, anksiyete, uykusuzluk, psödodepresyon, barsakla ilişkili yakınmalar, dizestezi, hipotiroidizm, iklimle ilişkili alevlenmeler ve hatta immün hücrelerin disfonksiyonunun serotonin eksikliğine bağlı olduğu bildirilmektedir (26,28). Doku restorasyonunda yavaş dalgalı uykunun önemli rolü vardır. Yavaş dalgalı uyku boyunca, hücre içine aminoasit alımı, protein sentezi, hücre bölünmesi gibi anabolik fonksiyonlar ve çocuklarda büyüme hızı artar. Gece yavaş dalgalı

uyku süresince kortizolün katabolik etkisi (glukoneogenez) azalır. Birçok hayvan çalışmasında, beynin serotonerjik aktivitesiyle ağrı arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (31). Ağrı transmisyonunda rol oynayan substans P düzeyleri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Artmış substans P düzeyleri üzüntü, gerginlik, yoğunlaşma zorluğu, ağrı ve bellek bozukluğuyla bağlantılıdır. Substans P' nin etki mekanizması belirsizdir. Kuramsal olarak egzersizle, endorfinler ve opioid peptidlerle düzeyi artmakta, aksonal düzeyde salınımının inhibe edilmesiyle de ağrı duyarlılığı düzenlenebilmektedir (31). FMS'lu hastalarda beyin omirilik sıvısında (BOS) substans P düzeyleri normal kontrollerden 3 kat daha yüksektir, ama muayenede hassas noktaların bulunması ile arasındaki bağlantı zayıftır. Semptomların tümünü açıklamak için başka anormallikler de bulunmalıdır (28,32).

2.1.3.5. Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu

FMS'lu hastalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonu gözlenmektedir. Tilt masası testinde ortostatik hipotansiyon ve ağrıda artış gözlenmiş, ayrıca supin pozisyonda istirahat kalp hızında artış ve kalp hızı değişkenliğinde azalma saptanmıştır (33).

2.1.3.6. İmmün Sistem Değişiklikleri

FMS'nun immün sistem ile ilişkili bir hastalık olabileceğine dair geçerli kanıt yoktur. FMS'nun sitokinlerle ilişkili olabileceği, ilk olarak interlökin-2 (IL-2) tedavisi alan kanser hastalarında FMS'na benzer semptomların ortaya çıkması sonucu Wallace ve arkadaşları (40), tarafından öne sürülmüş, sitokinlerin bazı fizyolojik etkileri FMS'nun semptomları ile ilişkilendirilmiştir. Bu sitokinlerden bazıları; $IL\beta-1$, $TNF-\alpha$, $IL-1$ Ra, $IFN-\gamma$, $IL-2$, $IL-6$, $IL-8$, $IL-10$ olarak belirtilmiştir (34).

Bu alanda yapılan birçok çalışmada kullanılan yöntemlerin farklı, hasta sayılarının yetersiz olması ve birbirleri ile çelişen sonuçlar çıkması nedeni ile FMS'lu hastalarda etyopatogenezden sorumlu olabilecek sitokinlerin salınımı ve fonksiyonları ile ilişkili bozukluktan söz etmek mümkün değildir (35).

Ancak bazı sitokinlerin ağrı yollarında rol alması nedeni ile kronik ağrı durumlarında ve eşlik eden sempatik sistem değişiklikleri nedeni ile sitokin düzeylerinde ve aktivitesinde farklılıklar saptanabilir.

Fibromiyalji için etyopatogenetik model: FMS'nun etyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte son yıllardaki araştırmalar oldukça önemli ipuçları sağlamıştır.

Yunus, santral ve periferik bazı faktörlerin kompleks interaksiyonunun, yüksek düzeyde ağrı ve yorgunluk ile karakterize FMS'ndan sorumlu olduğunu ileri sürmüştür. Yunus'a göre genetik predispozisyonu olan şahısların viral enfeksiyon veya diğer streslere maruz kalmaları, HPA aksında bozukluk gibi nörohormonal disfonksiyona neden olmakta ve bu durum, spinal veya supraspinal seviyelerde inhibitör transmitterlerde (örn: serotonin) fonksiyonel azalma ve eksitator transmitterlerde (örn: substans P) ise yüksek aktivite ile karakterize aberan santral ağrı mekanizmasına yol açmaktadır. Düşük serotonin ve yüksek substans P düzeyleri bu hastalardaki düşük ağrı eşliğini izah edebilir. Yunus'un modelinde, başka periferik ve santral faktörlerin de FMS'lu hastalardaki ağrı ve diğer semptomlara katkıda bulunabileceği bildirilmiştir. Moldofsky'nin tarif ettiği alfa EEG non REM anomalisi ve psikolojik sıkıntılar bu santral faktörlerdendir. Periferik faktörler ise, sempatik aktivitede artış, mekanik stres veya travma ve kas mikrotravmalarıdır. Bununla birlikte Yunus, fibromiyalji gelişmesinde santral faktörlerin daha önemli olduğunu vurgulamaktadır (36).

FMS'nda görülen hiperaljezi en iyi aberan santral ağrı mekanizmaları, santral sinir sistemi plastisitesi ve santral sensitizasyon ile açıklanmaktadır (37-39). Santral sensitizasyon terimi, geniş bir spektrumu kapsayan çok değişik faktörlerle stimülasyon sonucu santral sinir sisteminde genel bir aşırı reaktivite durumunu ifade etmektedir. Yunus ve arkadaşlarının tanımlarına göre santral sensitizasyon sendromları Tablo 2.1.'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Santral sensitizasyon sendromları (40, 41)

Santral Sensitizasyon Sendromları
Fibromiyalji sendromu
Kronik yorgunluk sendromu
Miyofasiyal ağrı sendromu/bölgesel yumuşak doku ağrı sendromu
Post-travmatik stres bozukluğu
Kadın üretral sendromu/interstisiyel sistit
Premenstrüel sendrom
Primer dismenore
Multipl kimyasal sensitivite sendromu
Periyodik bacak hareketi sendromu
Huzursuz bacak sendromu
Temporomandibüler eklem bozukluğu
Gerilim tipi baş ağrısı
Migren

Bennett'e göre FMS, düşük fiziksel aktiviteye bağlı gelişen kas mikro travması ile başlar, bu kas travması büyüme hormonu sekresyonunda azalma, HPA aksında bozukluk, alfa EEG non REM anomalisi ve bölgesel ağrı sendromuna bağlı olabileceği gibi, genetik predispozisyona bağlı olabilir. Non REM anomalisi, yorgunluk, kas ağrıları, fiziksel aktivite ve kondüsyon bozukluğuna yol açmakta ve bu durum da kas mikro travmasını arttırmaktadır. Bu modelde serotonin ve substans P düzeyindeki anomalilerin ağrı algılanmasını arttırdığı tanımlanmıştır (42).

2.1.4. Klinik

FMS'nda kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, sabahları yorgun uyanma, dinlenememe, sabah tutukluğu, yumuşak dokularda subjektif şişkinlik hissi, parestezi, tremor, aşırı terleme, soğuk ekstremiteler, globus hissi, kronik baş ağrısı (migren), temporomandibüler eklem ağrısı, dismenore, premenstrüel sendrom, iritabl kolon

sendromu, dizüri (kadın üretal sendromu), fonksiyonel solunum sistemi semptomları, fonksiyonel kardiyak semptomlar, semptomların hava şartları ile değişmesi, semptomların stres ve anksiyete ile artması, anksiyete, Raynoud fenomeni, sikka semptomları şeklinde çok farklı semptomlar vardır (43-46).

2.1.4.1. Ağrı

Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının yaygınlığı; vücudun hem solunda hem sağında (bir tarafta daha fazla olabilir), hem alt hem üst vücut yarısında ve aksiyal iskelette ağrı olması, kronik olması ise 3 aydan daha uzun süredir devam etmesini ifade etmektedir. Ağrının tipi yakıcı ve kemirici, yoğunluğu ise orta şiddette veya şiddetli olarak tanımlanır (47). Hastaların %90'ında bel, boyun ve omuzlarda lokalizedir. Özellikle aksiyal iskelet çevresindeki bu ağrılar dermatomal bir dağılım göstermezler. Ağrı sabahları artış gösterebilir ve şiddetli sabah tutukluğu ile beraber olabilir. Bazı hastalarda eklem ağrısı görülebilir, özellikle el eklemlerinde ağrı ve şişlikten yakınırılar. Ancak hastada genellikle gerçek bir eklem tutulumu yoktur. Ağrı soğuk, nem, stres, fiziksel çevre, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artar (48).

2.1.4.2. Tutukluk

Sabahları daha belirgin olup tüm gün sürebilmektedir. Yalnız ellerde değil tüm vücuttadır ve fonksiyonel kayıp yaratmaz (49).

2.1.4.3. Yumuşak Dokularda Subjektif Şişlik Hissi

Hastaların yaklaşık yarısında yumuşak doku şişliği hissi vardır. Şişlik hissi genellikle ekstremitelerdedir. Artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir. FMS'nda objektif şişlik bulunmaz (50).

2.1.4.4. Yorgunluk Halsizlik

FMS'lu hastalarda en sık rastlanan semptomlar arasındadır. Genellikle gün boyu sürer. Hastalar tipik olarak daima yorgun olduklarını ifade ederler. Hastaların fiziksel aktivitesini etkiler, günlük işlerini yaparken güçsüzlük ve halsizlik tanımlarlar (10).

2.1.4.5. Sabah Yorgunluğu

Uyku kalitesinin önemli bir göstergesidir. Mevsim dönümlerinde daha belirgindir. Hastalar yataktan kalkamadıklarını veya dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler (51,52).

2.1.4.6. Uyku Bozukluğu

FMS hastalarında uyku bozukluğu yaygındır. Hastaların yaklaşık %75'inde görülür. Hastalar geceleri sık uyandıklarını, sabah yorgun kalktıklarını ve sabah tekrar uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler. Uykuları hafiftir, yatakta sık döner ve silkinirler (51,53).

2.1.4.7. Pareteziler

Karıncalanma, duyu hissi kaybı, iğne batması şeklinde tanımlanır. Alt ekstremiteden çok, üst ekstremitede ve gövdede var olduğu belirtilir. Segmental dağılım söz konusu değildir. Hastaların %40- 60'ında vardır (48,54).

Hastalarda göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, çene ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, huzursuz bacak sendromu, fotosensitivite, kognitif sorunlar (düşünme, konsantrasyon bozukluğu ve bellek bozuklukları), mitral valv prolapsusu ve temporomandibular eklem disfonksiyonu gibi çeşitli semptomlar olabilir (55). Tablo 2.2'de FMS'nda görülen semptomlar ve sıklıkları gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Fibromiyaljili Hastalarda Sıkça Birlikte Görülen Somatik ve Psikolojik Semptomlar (56)

Spesifik olmayan	- Aşırı yorgunluk: %66- 82 - Uyku bozuklukları: %66- 75 - Kuru göz: %10- 36 - Raynaud sendromu: %17
Nörolojik	-Baş ağrısı: %66- 82 -Paresteziler: %66- 75
Genitoüriner	-İdrar kaçırma: %26- 32 -Dismenore: %26
Kas – iskelet	- Sabah sertliği: %76- 77
Psikiyatrik	-Depresyon: %32- 48 -Anksiyete: %28- 48
Gastrointestinal	-İrritabl kolon sendromu:%30- 48

Fibromiyalji Sendromunda Klinik Sınıflandırma: FMS’nda klinik bulguların çeşitliliği, hasta uyumu ve tedavi yanıtlarının farklılığı bazı otörlerin bu sendromun alt gruplara ayrılması gerektiğini ileri sürmelerine neden olmuştur. Thieme ve arkadaşları fibromiyalji sendromunu 3 alt gruba ayırmışlardır (57). Birinci gruptaki hastalar disfonksiyonel olarak adlandırılmış ve anksiyetenin temel problem olduğu bildirilmiştir. İkinci grup psikiyatrik problemlerin eşlik ettiği FMS’lu hastaları kapsamakta, üçüncü gruptaki hastalarda ise psikiyatrik problem saptanmamaktadır. Giesecke ve arkadaşları da benzer şekilde üç ana alt grup bildirmişlerdir (58). Birinci gruptaki hastalarda hassas noktalarda belirgin olarak artmış hassasiyet vardır, fakat psikiyatrik bozukluk saptanmamıştır. İkinci gruptaki hastalarda orta derecede hassasiyet artışı ve hafif psikiyatrik değişiklikler gözlenmiş, üçüncü gruptaki hastalarda ise depresif ve kognitif değişikliklerin belirgin olduğu psikiyatrik bozukluklar saptanmıştır. Müller ve arkadaşları ise fibromiyalji sendromunu dört alt gruba ayırmış ve tedavinin bu gruplara göre belirlenmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (59).

Grup1:Ağrıya karşı artmış duyarlılıkla karakterize (psikolojik bozukluk yok)

Grup2:Fibromiyalji ve kronik ağrıya bağlı depresyon birlikteliği

Grup3:Fibromiyalji ve depresyon birlikteliği

Grup4:Somatizasyon bozukluğuna bağlı fibromiyalji

Grup 1: Tetikleyen faktör veya psikolojik bozukluk saptanmamıştır. IL 10, IL 1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) alfa düzeylerinde kontrol grubuna göre belirgin artış olması, etiyojide ılımlı immünolojik veya inflamatuvar süreçlerin rol oynayabileceğini göstermektedir. Gen bağımlı immünopatolojik mekanizmaların da etkili olabileceği düşünülmektedir. Tedavide nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar çok az etkilidir. 5HT3 reseptör blokajları ile (5mg tropisetron) çok iyi sonuçlar alınmıştır (60,61).

Grup 2-3: FMS ve depresyon: FMS'lu hastalarda depresyon insidansı %22-55 arasında değişmekle birlikte bu iki hastalık arasındaki ilişki tartışmalıdır. Depresyonun fibromiyalji sendromuna neden olan ve eşlik eden bir hastalık olabileceği veya kronik ağrıya bağlı olarak gelişebileceği ileri sürülmektedir. Bu grup hastalarda antidepresan ilaçlarla tedavi önerilmektedir. Burada doz seçimi önemlidir. Kronik ağrıya bağlı depresyon gelişen hastalarda düşük doz tedavi yeterli iken, diğer grup hastalarda daha yüksek doz tedavi uygulanması gereklidir.

Grup 4: Bu grup hastalarda somatoform ağrı bozukluğu vardır. Geçmişte veya halen devam eden psikolojik stres, anormal duygusal modulasyona ve ağrı gelişimine neden olmaktadır. Bu hastalara bulguları nedeniyle birçok doktor tarafından yanlış tanı konulup, farklı tedaviler uygulanabilmektedir. Son yıllarda kullanılmakta olan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile patofizyolojik süreç hakkında bilgi edinilmeye başlanılmıştır. Tedavide psikoterapi ve psikoaktif ilaç kullanımını önerilmektedir.

2.1.5. Fizik Muayene

FMS'lu hastalar sağlıklı görünümde dirler, bazen kaygılı ve depresif yüz ifadeleri olabilir. Fizik muayenede objektif eklem şişliği, kas güçsüzlüğü ya da anormal nörolojik bulgu saptanmaz. Ağrı nedeni ile bazı hastalarda eklem hareket genişliklerinde hafif bir

kısıtlanma görülebilir. FMS'nun tipik özelliği olan vücutta yaygın ağrı nedeniyle periferik eklemlerde hassasiyet bulunabilir. Fizik muayenede en önemli bulgu çok sayıda hassas nokta varlığıdır (62,63). Hassas noktalar en iyi, başparmak ile 4 kg.lık basınç uygulaması ile ortaya çıkarılabilir. Bu muayene eğitim ve tecrübe gerektirir. Muayenede uygun tekniğin kullanılması önemlidir. 4 kg. basınç, sert bir zemin üzerinde parmakla bastırıldığında tırnak yatağının beyazlanmasını sağlayan basınçtır. Hassas nokta muayenesinde dolorimetrelerden de yararlanılabilir. Ancak, klinik uygulama da pratik değildir (62). Hastanın basınç ve ağrı ayrımını öğrenebilmesi için hassas nokta muayenesine alın ya da önkol gibi bir bölgede uygulanan basınç ile başlanmalı ve hastaya hissettiği şeyin basınç mı ağrı mı olduğu sorulmalı ve ağrıyı hafif, orta şiddette ve şiddetli olarak değerlendirmesi istenmelidir (62). FMS'lu hastalarda eklemler de dahil olmak üzere pek çok hassas nokta bulunabilir, ancak tanı için 1990 ACR sınıflandırma kriterlerinde belirtilen 18 hassas noktanın muayene edilmesi gereklidir. Bazı hastalarda ağrılı olmayan dokunmaların bile ağrıya neden olduğu görülür ve bu durum 'alodini' olarak bilinir. Fizik muayenede deri katlama testi, kutanöz hiperemi, retiküler diskolorasyon gibi bulgular tespit edilebilmekle birlikte tanı için gerekli değildir.

2.1.6. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri

FMS'nda rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), MRG, sintigrafik yöntemler ve EMG incelemeleri normaldir. Temel değerlendirmede, temel kan testleri veya gereğinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, standart kan biyokimyası ve tiroid hormonları incelenmelidir. Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka bir hastalık düşünülmüyorsa radyografik incelemeler, BT, MRG ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur. Romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA) ve Lyme antikorları gibi serolojik testler sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden ve FMS'nda anlamlı olmadığından, Lyme hastalığı veya herhangi bir romatolojik hastalık düşünülmüyor ise bu gibi testlere rutin olarak başvurulmamalıdır. İnflamatuvar veya metabolik miyopati düşündürülen klinik bulgu olmadıkça biyopsiye gerek yoktur. Uykuda çekilen EEG'de görülen patolojik bulgu ve nöroendokrin testler şu anda diagnostik test olarak kullanılmamaktadır (64,65).

2.1.7. Tanı Kriterleri

İyi bir anamnez ile hastanın şikayetleri dikkatli bir şekilde dinlenmelidir. Ağrı, yorgunluk, uyku düzeni ve diğer semptomlar iyice sorgulanmalıdır. Fizik muayene ile hassas noktalar değerlendirilmelidir. Bu şekilde doğru tanıya, pahalı ve yorucu tetkiklere gerek kalmadan kısa sürede varılacaktır. Günümüzde ACR'nin 1990 yılında yayınladığı sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır (66). Bu kriterler %88,4 duyarlı ve %81,1 özgüldür. ACR'nin yayınladığı tanı kriterleri Tablo 2.3'de gösterilmiştir. Hastada FMS'na ek olarak bulunan başka hastalıkların tespit edilmesi tedavi açısından çok önemlidir.

Tablo 2.3. ACR 1990 FMS Tanı Kriterleri (11)

A - 1) Yaygın Ağrı Öyküsü

Tanım: Ağrının en az 3 aydır devam etmesi gerekmektedir. Ağrının yaygın kabul edilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin üzeri ve altında olması gerekmektedir. Buna ek olarak aksiyel iskelet ağrısı (boyun veya göğüs ön duvarı veya torakal omurga veya bel ağrısı) varlığı zorunludur.

A - 2) Bilinen 18 Hassas Noktanın 11' inde Dijital Palpasyonla Ağrı

Oksiput: Suboksipital kas insersiyoları

Alt servikal: C5- C7 intertransvers bölgelerinin önünde

Trapez: Üst sınırının orta noktasında

Supraspinatus: Kasların yapışma yerlerinde, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın

İkinci kosta: 2. Kostokondral birleşim yerinde, üst yüzeylerin hemen dışında

Lateral epikondil: Epikondillerin 2 cm distalinde

Gluteal: Kalça üst kadranında kasın ön kıvrımında

Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntının arkasında

Diz: Eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında

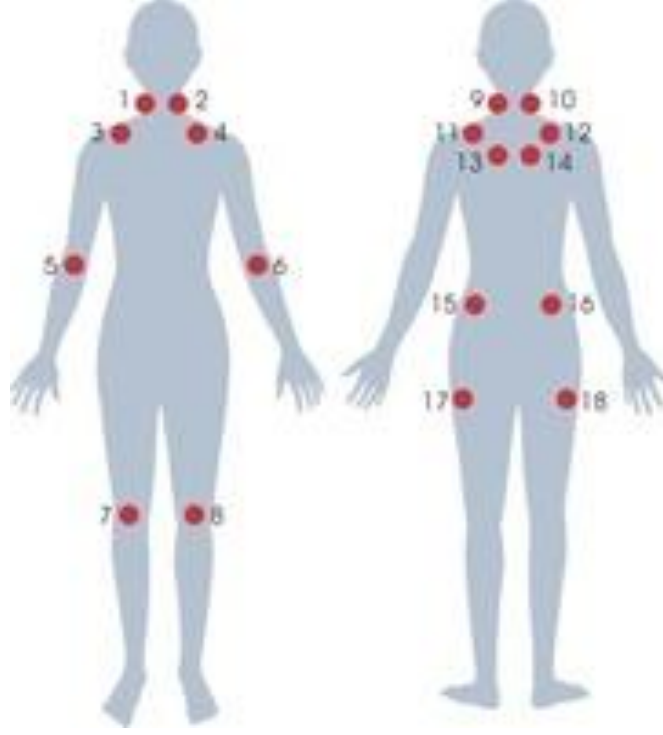
B- Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır.

C- Bir noktanın ağrılı sayılması için hasta palpasyonunun ağrılı olduğunu söylemelidir.

'Hassas' ifadesi ağrılı olarak kabul edilmez.

D- Her iki kritere uyan hastalar fibromyalji olarak kabul edilir.

E- İkinci bir klinik bozukluğun varlığı fibromiyalji tanısını ekarte ettirmez.



Şekil 2.1. Fibromiyalji Sendromlu Hastalardaki Hassas Noktalar

ACR sınıflandırma kriterinde yer alan hassas noktaların muayenesinde parmakla palpasyon, dolorimetrik yöntemle değerlendirme ve her bir noktadaki hassasiyetin 0-3 arasında puanlandığı toplam miyaljik puanlama kullanılabilir. Çalışmalarda hassas nokta muayenesinde dolorimetre ile parmakla palpasyon arasında hassasiyet açısından bir farklılık olmadığı gösterilmiş, hatta parmakla palpasyonun tercih edilmesi önerilmiştir. FMS tanısını koymak için hassas nokta muayenesine gerek yoktur. Ancak, esas olan yaygın ağrı hassasiyetinin olduğunun gösterilmesidir ki, hassas nokta muayenesi pratik bir yöntem olarak bunu sağlamaktadır.

FMS'lu hastaların değerlendirmesinde ve çalışmalarda çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Hastalığın etkisini ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için sıklıkla Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) kullanılmaktadır (67).

Rasker ve Wolfe (81) tarafından yayımlanan araştırmada semptom yoğunluğu ölçeği ("Symptom Intensity Scale") (SIS) birçok ölçek arasında FMS'nun semptomlarının yoğunluğunu en iyi değerlendiren ölçek olarak belirlenmiştir.

Klinik pratikte yoğunluk nedeniyle hassas nokta sayımının yapılamaması veya yanlış yapılması sonucu semptomlara dayalı tanı konulabilmesi, yorgunluk ve bilişsel bozukluk gibi hastalıkta görülen bulguların 1990 ACR tanı kriterleri içinde yer almaması, semptom şiddeti hafifleyen hastalarda hassas nokta sayısının azalmasına bağlı olarak tanı koyma zorluğu yaşanması gibi nedenlerden dolayı 2010 yılında ACR klinik pratikte alternatif metot olabilecek hassas noktaların olmadığı ve semptom şiddet (SS) ölçeğini içeren yeni kriterler yayınlamıştır (68) (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. ACR 2010 FMS sınıflandırma kriterleri

<p>1. Ağrı şikayeti başvurunuzdan en az 3 ay önce mi başladı?</p> <p>2. Ağrınızı açıklar başka /ek bir rahatsızlığınız var mı?</p> <p>3. WPI ≥ 7 ve SS ölçek skoru ≥ 5 veya WPI=3-6 ve SS ölçek skoru ≥ 9</p> <p>A. WPI (“Wide Pain Index”)</p> <p>Son 1 haftada 19 bölgede olan ağrı (bölge skorlaması: 0-19)</p> <p>Sağ omuz kuşağı Sol omuz kuşağı</p> <p>Sağ üst kol Sol üst kol</p> <p>Sağ alt kol Sol alt kol</p> <p>Sağ kalça (kaba et, torakanter) Sol kalça (kaba et, torakanter)</p> <p>Sağ üst bacak Sol üst bacak</p> <p>Sağ alt bacak Sol alt bacak</p> <p>Sağ çene Sol çene Göğüs Karın</p> <p>Üst sırt Alt sırt Boyun</p> <p>B. Semptom ölçek skoru</p> <p>Bitkinlik Dinlenmiş uyanmama Kognitif belirtiler’den her biri için</p> <p>Son 1 haftada 0= şikayet yok</p> <p>1= hafif şikayet (genellikle hafif ve tekrarlayan)</p> <p>2 = orta şikayet (var olan ve/veya orta seviyede)</p> <p>3= ciddi, devamlı, her tarafına yayılan, hayatına müdahale eden şikayet</p> <p>Somatik belirtiler</p> <p>Kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, bitkinlik/yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, sersemlik, uyusukluk, sinirlilik, uykusuzluk, depresyon, baş ağrısı, kabızlık, üst karında ağrı, bulantı, irritabl barsak sendromu, karında ağrı veya kramp, kusma, göğüs ağrısı, bulanık görme, kuru göz, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, kurdeşen, rash, güneşe duyarlılık, wheezing, solunumun kısılması, Raynaud fenomeni, kulakta çınlama, oral ülser, tat duyusunda kayıp veya değişiklik, işitme zorlukları, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma, mesane spazmları</p> <p>Somatik belirtiler: 0-3 arasında puanlanma, SS ölçek skoru= 0- 12</p>

2.1.7.1. Ayırıcı Tanı

Miyofasyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu, psikojenik ağrı, depresyon, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, polimiyaljiya romatika, miyozitis gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler FMS'nun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlardır. Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri faydalıdır. MAS, kas veya fasyalarda tetik nokta (trigger point) ve gergin bantların (taut band) varlığı ve bu noktaların uyarılması ile yansıyan ağrı, duyuşal değişiklikler ve lokal seğirme cevabının gelişmesi ile karakterize bir yumuşak doku romatizması (nonartiküler romatizma) veya bölgesel ağrı sendromudur. MAS oldukça yaygındır ve özellikle hassas nokta-tetik nokta ayırımının iyi yapılamaması karışıklığa neden olmaktadır. Yansıyan ağrı bölgelerinde lokal vazokonstriksiyon, terleme, lakrimasyon, salivasyon ve pilomotor aktivite gibi otonom bulgular, dengesizlik, baş dönmesi, tinnitus ve motor koordinasyon bozukluğu gibi proprioseptif bozukluklar MAS'nda görülmektedirler. MAS'nda aktif bir tetik noktada izlenen "seyirme yanıtı" patognomoniktir. Seyirme yanıtı, kasın gergin bandının çekilmesi ile kasta görülebilen veya palpe edilebilen bir kontraksiyonun oluşmasıdır (69,70).

Kronik yorgunluk sendromu ile FMS çok benzerlik göstermektedir. Günümüzde KYS tanısı da klinik özelliklerle konur, hastalığın temel özelliği kişiyi engelleyen kronik yorgunluktur. Fibromiyalji sendromu olan hastaların %20-70'inde KYS, KYS olanların da %35-75'inde FMS olduğu gösterilmiştir (71).

FMS'nun fizik muayene bulguları arasında hassas nokta dışında bulgu olmaması ve hastaların tüm laboratuvar ve radyolojik tetkiklerinin normal oluşu bu sendromu yeteri kadar iyi tanımayan doktorları psikolojik bozukluk düşüncesine yöneltir. Psikojenik ağrıdaki ağrı sinir ve kas sistemlerinin anatomisi ile uyumlu değildir. Psikojenik kökenli ağrısı olan hastalar depresyon, nöroz ve sosyal uyum bozuklukları gibi ilave ruhsal problemlere sahiptirler. Ağrının yeri belirsiz ve gezicidir, zaman içinde değişir. Hastalar her türlü dokunmaya ani ve egzajere geri çekmelerle cevap verirler ve belirtileri analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlardan etkilenmez. FMS ağrıları psikojenik ağrıyla da karışabilir, ancak psikojenik ağrıda semptomlar değişkendir, belirgin hassas nokta yoktur. FMS'nda ise ağrı lokalizasyonları bellidir. Belirtiler iklim şartlarına göre değişim gösterir. Hafif palpasyona dayanıklıdır (65).

Diğer klinik durumlar

FMS; enfeksiyonlar, diskopati, kas hastalıkları, çeşitli konnektif doku hastalıkları ve birçok durumla karışabilir. Radyolojik ve laboratuvar incelemeler ile ayırıcı tanı yapılmaktadır (72).

2.1.7.2. Erkeklerde FMS

Erkeklerde insidans daha düşüktür. Bazı otörler hassas nokta sayısının erkeklerde daha az olduğunu ve bu nedenle tanının daha az konulduğunu düşünmektedirler. Goldenberg ve arkadaşları kadın ve erkek FMS'lu hastaları karşılaştırılmış ve semptom ve hastalık şiddeti arasında fark saptamamışlardır. Buskila ve arkadaşları erkeklerde semptomların daha şiddetli olduğunu, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesinin daha kötü olduğunu, kadınların ise ağrı eşiğinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. White ve arkadaşları ise kadınların daha yaşlı ve daha majör semptomlara sahip olduğunu bildirmişlerdir. İspanya'da yapılan çok merkezli çalışmada kadın ve erkek FMS'lu hastalar arasında sosyodemografik bakımdan fark bulunmamıştır. Fakat erkeklerde psikiyatrik hastalık öyküsünün yüksek olduğu ve hastalıktan daha fazla etkilendikleri bildirilmiştir (73,74,75).

2.1.7.3. Juvenil FMS

İlk kez 1985'de Yunus ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (76). Genellikle 13-15 yaşlarında başlar ve kızlar daha fazla etkilenir. Genetik yatkınlığın etkisi bilinmemektedir. Bu grupta uyku bozukluğunun daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Tanıda ACR kriterleri veya Yunus tarafından önerilen tanı kriterleri kullanılmaktadır. Yunus kriterlerinde minör kriterler bulunmakta ve hassas nokta sayısı değişmektedir. Kronik anksiyete, yorgunluk, uyku bozukluğu, baş ağrısı, irritabl barsak sendromu, subjektif yumuşak doku şişliği, uyuşma, ağrının fiziksel aktivite ile, hava değişiklikleri ile ve stresle etkilenmesi minör kriterlerdir. Tanı için 5 hassas nokta ile birlikte 10 minör kriterden 3'ünün pozitif olması gerekmektedir. 5 minör kriter varsa 4 hassas nokta da kabul edilmektedir. Prognoz erişkinlerden daha iyidir.

2.1.7.4. Yaşlılarda FMS

Yaşlı hastalarda prevalansın daha fazla olduğu bildirilmektedir. Yunus ve arkadaşları yaşlı ve genç FMS'lu hastaları karşılaştırmış ve her iki grupta VAS ve hassas nokta sayısı bakımından fark saptamamışlardır (77). Fakat uyku problemleri ve yaşam kalitesi etkilenmesinin yaşlı hastalarda daha fazla olduğunu gözlemlemişlerdir. Tanıda ACR kriterleri kullanılmaktadır.

2.1.8. Tedavi

Sorunların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeniyle karmaşık bir spektrum vardır. Bu nedenle tüm hastalara etkili bir tedavi stratejisi yoktur (78). FMS tedavisi hastanın eğitimi ve endişelerinin giderilmesi, semptomları arttıran faktörlerin tespit edilmesi ve ortadan kaldırılması, eşlik eden hastalıkların tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin (fiziksel, bilişsel ve davranışsal tedaviler) uygun kombinasyonu ile mümkündür (tablo 2.5).

Tablo 2.5. Kanıta dayalı tıp açısından FMS tedavisi (79,80)

Tedavi Etkinliği açısından güçlü kanıt bulunan yaklaşımlar	Tedavi Etkinliği açısından orta derecede kanıt bulunan yaklaşımlar	
Hasta eğitimi	Duloksetin	Güçlendirme egzersizleri
Amitriptilin	Pregabalin	Akupunktur
Siklobenzapirin	Tramadol	Hidroterapi/Balneoterapi
Aerobik egzersizler	Fluoksetin	“Biofeedback”
Kognitif-davranış tedavisi	Sertralin	Milnacipran
Multidisipliner terapi	Venlafaksin	

FMS'lu hastalar sıklıkla polisemptomatik olduğundan, doktorun çok zamanını alabilir. Tedavide multidisipliner yaklaşım uygulanmalıdır. Bu ekipte uğraşı terapisti, uyku uzmanı, masör, endokrinolog, diyetisyen, psikolog ve fizyatrast bulunmalı; bu takım 10-30 hastalık bir grubu ayda birkaç kez görmelidir. FMS kronik ağrı ve bazı objektif klinik özelliklere

neden olan idiopatik bir bozukluktur. Bu nedenle, bu tablonun tedavisindeki bilgilerin az olması sürpriz değildir. FMS'ndaki temel patofizyolojik anormallikler ve altta yatan mekanizmalar bilinmediğinden, tedavide hipotetik temellere dayanmaktadır. Son zamanlarda üzerinde durulan mekanizmalar, uyku bozukluğu, nörokimyasal değişiklikler, anormal ağrı algılaması, kas metabolizması ve kan akımındaki değişikliklerdir. Bu nedenle FMS tedavisinde, uyku bozukluğunu düzeltme, ağrı reseptörlerini azaltma, kan akımını düzeltme amaçlanmaktadır (78,81-83).

FMS'nda yalnız uygulanacak tedaviyi belirlemek değil tedavi sonuçlarını değerlendirmekte çok zordur. Objektif fizik bulgu yoktur. FMS'nda duyarlı nokta muayenesinde ve çeşitli semptomlarda VAS veya benzer yöntemler kullanılır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) gibi enflamasyonun laboratuvar göstergeleri, tipik olarak normaldir ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılmazlar. FMS'lu hastalarda radyolojik ve nükleer görüntüleme anormallikleri yoktur. FMS'lu hastaların 1/3'ünde randomize klinik çalışmalarda medikal ve non-medikal yöntemlerle anlamlı düzelme bildirilmiştir (81,82,84).

2.1.8.1. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide birinci basamak, tanıyı doğrulayıp depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu gibi komorbiditeleri tespit edebilmektir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise oluşabilecek ilaç intoleransını göz önüne alarak tedaviye düşük dozlarda ve monoterapi şeklinde başlayıp, dozu yavaş yavaş titre etmektir. En uygun ve faydalı olan ise farmakolojik tedaviyi hastanın semptom ve bulgularına göre düzenlemektir. FMS'nda etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanlar trisiklik antidepresanlar (TSA), siklobenzaprin, tramadol, serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve alfa 2 delta ligand antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin)'dir (85,86).

Analjezikler ve nonsteroid antiinflatuar ilaçlar: Parasetamol gibi basit analjeziklerin veya nonsteroid antiinflatuar (NSAİD) ilaçların tek başına etkili olduğunu gösteren yeterli veri yoktur. Parasetamol-tramodol kombinasyonları 3 randomize kontrollü çalışmada etkili bulunmuştur. Parasetamol-tramodol kombinasyonları ile tedavide yan

etkiler nedeniyle tedaviye devam edememe oranı %19, plaseboda ise %12 olarak bildirilmiştir. En sık yan etkiler: bulantı, baş dönmesi, somnolans ve kabızlıktır. NSAİD'ler analjezik amaçlı başlanabilir ancak uzun dönemde FMS ile ilişkili semptomlara etkisizdir. TSA'larla kombinasyonları ile analjezik etkinlik artırılabilir (87,88).

Trisiklik antidepressanlar: Serotonin ve epinefrin gibi aminlerin geri alınımını etkileyerek, endojen opioid artışını sağlayarak, santral olarak motor aktiviteyi düzenleyerek ve depresyonu düzelterek FMS'na etki gösterirler. Nöroplastisitede değişiklikler yaparak, histamin, asetilkolin, glutamat gibi nörotransmitterleri etkileyerek, iyon kanallarını bloke ederek analjezik etki ederler. Antidepressan etkilerinden bağımsız olarak analjezik etkileri vardır. En güçlü kanıt amitriptilin ve siklobenzaprin ile tedavide saptanmıştır (89,90).

Günümüze kadar TSA'larla yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, özellikle amitriptilinin etkinliğiyle ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiş olup hastaların %25-45'inde yorgunluk üzerinde hafif; ağrı şiddeti, uyku bozukluğu ve genel iyilik hali üzerinde orta derecede düzelmeye saptanmıştır. Çalışmalar sonucunda amitriptilin tedavide birinci seçenek olarak önerilen ilaçlar arasındadır ve yatmadan önce 25-50 mg/gün şeklinde kullanımı önerilmektedir (91,92).

Siklobenzaprin TSA olmasının yanında kas gevşetici olarak da önerilmektedir. 10 mg/gün dozda kullanımının etkili olduğu, 30 mg/gün gibi yüksek doz kullanımının etkinliği arttırmadığı ancak yan etki sıklığını arttırdığı bildirilmiştir (93).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri: Fluoksetin, paroksetin, citalopram, sertralin gibi SSRI'nin etkili olduğuna dair EULAR'a göre kanıt düzeyi kuvvetlidir (90). Fluoksetinin 10-80 mg/gün kullanımının ağrı, fonksiyonel durum, hassas nokta sayısında plaseboya üstün olduğu bulunmuştur (94). Citalopramın 8 haftalık kullanımında plaseboya üstünlüğü yoktur (95).

Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri: Duloksetin hidroklorid ve milnacipran hidroklorid FDA onayı almıştır ve FMS tedavisinde etkili olduklarına dair güçlü kanıtlar vardır (90). Duloksetinin analjezik etkisi antidepressan etkinliğinden bağımsızdır. 60-120 mg/gün duloksetinin plasebo ile karşılaştırıldığı 4 çift-kör randomize kontrollü çalışmanın derlemesinde duloksetin plaseboya üstün bulunmuştur. Milnacipranın 200 mg/ gün

kullanımı ağrı, yorgunluk, depresyon ve uykuda anlamlı düzelme sağlamaktadır. En önemli yan etkiler: bulantı, baş ağrısı, insomnia, baş dönmesi, konstipasyon ve kuru ağızdır. Tolerabiliteleri TSA'lerden yüksektir. TSA'larda gözlenen ortostatik hipotansiyon, aritmiler, QT interval değişiklikleri gibi yan etkiler gözlenmez (96,97).

Antiepileptikler: Pregabalinin FMS tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Yapılan metaanalizlere göre FMS tedavisinde etkinliğine dair güçlü kanıtlar mevcuttur (22). Pregabalin, presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2$ delta ligandına bağlanarak presinaptik transmitterlerin salınımını azaltarak etki gösterir. 300-450-600 mg/gün kullanımı ağrı, uyku ve fonksiyonel durumda iyileşme açısından plaseboya üstündür (98-99). FREEDOM çalışmasında 6 hafta pregabalin kullanan hastalar plasebo ile karşılaştırılmış ve %85'inde başlangıç yanıtı alınmış ve yanıt alınan hastalar tekrar randomize olarak 2 gruba (pregabalin ve plasebo) ayrılmıştır. Plaseboya kaydırılan hastaların %50'si 19. günde tedavi yanıtını kaybetmişlerdir. Pregabaline devam eden grubun %50'sinden fazlası da çalışma bitiminde tedavi yanıtı devam etmektedirler. Çalışma bitiminde plasebo alanlarda %61, pregabalin alanlarda %32 yanıt kaybı rapor edilmiştir (100). Gabapentin ise gama amino bütirik asit (GABA) agonistidir ve santral seviyede GABA konsantrasyonunu ve sentezini arttıran bir antiepileptik ilaçtır. 1200-2400 mg/gün kullanımı ağrı, uyku ve fonksiyonel kapasite açısından plaseboya üstündür (101). Her iki ilaç için en sık yan etkiler: baş dönmesi ve somnolanstır.

Diğer ilaçlar: Yapılan bir çalışmada dopamin agonisti olan pramipeksolün 14 hafta uygulanmasıyla ağrı skorlarında belirgin düzelme sağlandığı (FMS grubunda %36, plasebo grubunda %9) gözlenmiştir. Gelecekte tedaviye dirençli hasta grubunda uygulanabilir ancak etkinlik ve güvenilirlik açısından çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Russell ve arkadaşları 118 hastayı içeren randomize kontrollü çalışmalarında tedavi gruplarına 8 hafta her gece 4.5 ve 6 gr GABA prekürsörü olan gamma hidroksibütirat (sodyum oksibat) uygulamışlar ve her iki tedavi grubunda da uyku kalitesi, ağrı ve fonksiyonel ölçeklerde düzelme saptamışlardır. Yine sodyum oksibat ile 24 hastada yapılan bir başka çalışmada gece 6 gr uygulama sonrasında hassas nokta sayısı, ağrı ve yorgunluk değerlendirmelerinde anlamlı düzelme saptanmıştır (92). Non-benzodiazepin sedatifler (zolpidem, zopiklon) ile yapılan çalışmalarda uyku üzerinde etkili fakat ağrı ve fonksiyonlar üzerinde etkisiz bulunmuşlardır (102). Bir çalışmada antipsikotik etkisinin yanı sıra anksiyolitik, sedatif ve analjezik etkinlik de gösteren levopromazinin uyku kalitesini arttırdığı fakat ağrı ve

yorgunluk gibi hastalığın esas semptomlarında herhangi bir etkinlik sağlamadığı saptanmıştır (103). 5 mg tropisetron ile yapılmış iki klinik çalışmanın birinde ağrı üzerinde etkinlik gözlenirken diğerinde etkinlik tespit edilememiştir. Fakat bu çalışmalar kısa dönemli ve küçük örneklem gruplarını içermektedir ve FMS'nda kullanımıyla ilgili daha kaliteli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (91). Yapılan küçük randomize kontrollü çalışmalar vitaminler, bazı bitkisel içerikli ürünler ve diyet modifikasyonlarının FMS semptomlarının kontrolünde etkili olduğunu göstermektedir (orta düzey kanıt) (104). Botanik yağlar, melatonin, Mg, S-adenozin metiyonin, Growth Hormon (GH), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), nikotinamid adenin dinükleotid-H (NADH), chlorella, 5-HT etkinliğini gösteren çalışmalar zayıf kalitede olup tedavide önerilmemektedirler (105,106).

2.1.8.2. Non-Medikal Tedavi

Hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimi: Hastanın hastalığı hakkında bilgilendirilmesi ve kendi kendilerini kontrol ederek şikâyetlerini azaltabilecekleri öğretilmelidir. Hastalık hakkındaki bilgiler uygun bir dille anlatılmalıdır. Hastalığın psikolojik kökenli bir rahatsızlık olmadığı ancak stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, aşırı çalışma ve kötü postürün şikayetleri arttırabileceği belirtilmelidir (107,65). Tanı konduktan sonra hastaya hastalığın, selim bir hastalık olup, doku hasarı yapmadığı vurgulanmalıdır. Bu güveni vermek bile birçok hastada tek başına başarılı olmuştur. Bu yaklaşım, tedavinin önemli bir kısmını oluşturur (108). Burckhardt kontrollü bir çalışmada FMS'lu hastalara 6 hafta süreyle kendini idare kursu, ardından 6 hafta süre ile serbest egzersiz eğitimi kursu programından sonra hastalarda yaşam kalitesi, kendinden hoşnut olma ve işe yarama duygularının arttığını ve ağrı ve hassas nokta skorlarının düştüğünü göstermiştir. Fibromiyalji etki ölçeğindeki düzelme egzersiz yapan grupta daha belirgindir. Bu çalışmada daha iyi bir eğitim ve daha ağır fiziksel egzersiz ile başarının artacağı bildirilmektedir (109).

Psikolojik faktörlerin tedavisi ve hastalığı arttırıcı faktörlerin giderilmesi: Hastalığın belirtilerinin artmasına yol açan stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, aşırı çalışma, kötü postür ve obezitenin ortadan kaldırılmasına çalışılmalıdır (65).

Davranış değişiklikleri: Hastanın davranış sorunları düzeltilmeli ve aktivitelerinin hızı ayarlanmalıdır. Fiziksel egzersiz ve ufak tefek uğraşı tedavileri faydalı olabilir. Bunlar eğlenceli bir nitelik taşırsa daha faydalı olabilir. Hatıra defteri tutmak, birşeyler yazmaya çalışması, koleksiyon gibi.

Uykunun düzeltilmesi ve düzenli bir yaşam sağlanması: Hastalara düzenli bir yaşam önerilmelidir. Düzenli bir uyku alışkanlığı sağlanmalıdır. Her gece 8 saat uyku, alkol ve kafein almamaları, sigara içmemeleri, rahat yatak ve düzenli egzersiz yapmaları önerilmelidir (64, 65,107).

Stafilokokus toksoidi: İmmun sistemin aktivasyonu amaçlı bir çalışmada FMS'lu hastalara steril su ile karşılaştırılarak stafilokokus toksoidi yapılmıştır. Tedaviden bir ay sonra, bakıldığında FMS'nun ağrı ve diğer semptomlarında istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmıştır (110).

Hassas Nokta Enjeksiyonu: Periferik ağrı mekanizmasını destekleyen bu tedavi, iskemik alana uyarı ile kanlanmayı arttırmakta ve lokal anestezi madde ile ağrıyı azaltmakta olduğu ileri sürülmüştür. FMS'lu hastalara lidokainin enjeksiyonu sonrası kontrollü seriler bulunmamakla birlikte, 2 hafta ile 2-3 ay arasında semptomsuz dönem gözlemiştir (111).

Akupunktur: Akupunktur Çin'de bir tedavi seçeneği olarak yaklaşık 2000 yıldır kullanılmaktadır ve Batı'da kabulü ilginç derecede artmaktadır, son dekadlarda özellikle yüksek düzeyde ağrıya yol açan patolojilerde kullanımı gittikçe artmaktadır ve bu yüzden FMS için de önerilmektedir.

Geleneksel Çin tıbbına göre FMS kişinin iç enerjisini bloke eden veya azaltan bir imbalans ve bu sendrom için karakteristik olan semptomların ortaya çıkmasına yol açan kan akımı değişiklikleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Hastalar ve sağlık personeli arasında akupunkturun yaygın kabulüne rağmen çalışmalarda FMS tedavisinde etkinliğine dair henüz yeterli kanıt bulunmamıştır. Son sistematik derlemelerde bu çalışmaların düşük kalitede olduğu belirtilmiştir. Son yayınlanan derlemelerden beri Haziran 2004'ten itibaren daha yüksek kaliteli çeşitli diğer çalışmalar yapılmıştır fakat raporların sonuçları dengesizdir ve bu nedenle FMS tedavisinde akupunkturun rolü ile ilgili az miktarda ışık tutmaktadır. 100 FMS hastasını dört gruba ayıran (bir gruba gerçek akupunktur diğer üç gruba sahte akupunktur verilmiş) randomize

iyi dizayn edilmiş bir çalışmada haftada 2 seans olmak üzere 12 hafta boyunca tedavi verilmiştir. Sonuç ölçütlerinin hiç birinde herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Fakat bu şaşırtıcı değildir. Yazarlar akupunktur noktaları için standart tarifler kullanmıştır ve bu doğru prosedür değildir. Yine başka bir çalışmada akupunktur iğnelerinin lokalizasyonundan bağımsız olarak elde edilen analjezi düzeyi incelenmiş ve benzer sonuçlar bulunmuştur. Bunların aksine iyi dizayn edilen diğer bir çalışmada gerçek akupunktur ağrısı, asteni ve anksiyeteyi geriletme ve fibromiyalji etki anketinde ölçekte 7 puanlık bir azalma açısından plasebo ile karşılaştırılmış ve pozitif sonuçlar elde edilmiştir. 2008 de yapılan diğer bir çalışmada FMS'lu hastalarda akupunktur tedavisi TSA ve egzersiz ile karşılaştırıldığında üç ay sonra ağrı yoğunluğu ve yaşam kalitesinde iyileşme bildirilmiştir. Akupunktur depresyonu tedavi etmede hem güvenilir hem de efektif gözükmektedir ve antidepresan tedavi ile karşılaştırılabilir (112-115).

Stellar ganglion blokajı: Ağrı kliniklerine bazen FMS'lu hastayı göndermek faydalı olabilir. Ciddi üst ekstremitte ağrısı olan hastalara stellar ganglion blokajı uygulamasında belirgin bir başarı kazanılmıştır (10).

Psikoterapi: Bazı hastalar ağrıların psikolojik olması nedeni ile endişelidir. Hastaya tüm ağrıların psikolojik faktörlerden kaynaklanmadığını, anksiyete, stres ve depresyonun ağrıları arttırabileceği şeklinde açıklama yapılmalıdır. Bu faktörlerin her hastada etken olmadığı bunların altında yatan iş, evlilik, çocukların yetiştirilmesindeki problemler araştırılmalıdır. Bu nedenle bazı hastalar psikolog veya psikiyatriste ihtiyaç duyabilirler (19,44).

Egzersiz: FMS tedavisinde egzersizlerin önemi gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. FMS'lu hastaların iş yapabilme kapasitelerinin sağlıklı kontrollere göre %80 azaldığı gösterilmiştir (116). Birçok çalışma egzersizin serum β -endorfin düzeylerini arttırdığını göstermiştir. Yine egzersiz sonrası kanda ACTH ve kortizol düzeylerinin artmasının da FMS'na bağlı yakınmaları ortadan kaldırabileceği ileri sürülmüştür (44). Martin ve arkadaşları aerobik ve gevşeme egzersizlerinin tedavide başarılı olduğunu izlemiştir (116). Bennett ve arkadaşları ekip olarak takip ettikleri 104 FMS'lide egzersiz sınıfını da içeren bir program hazırlamışlar ve 6 ay sonrasında olumlu sonuçlar elde etmişlerdir (117).

Fizik Tedavi Ajanları:

Ultrason: Ultrason (US) derin ısıtmada kullanılabilir. Tıpta tedavi ya da teşhis amaçlı kullanılan US aygıtlarında yüksek frekanslı ses dalgalarının elde edilişi teknik bakımdan üniform bir karakterdedir. Burada piezoelektrik olayı denilen quartz kristallerinin yüksek frekanslı bir elektrik alanında titreşmesi söz konusudur (118). US tedavisinde doz; 0,5-3 watt/cm² dozlarla 5-10 dakika süreyle günde 2 defadan haftada 3 defaya kadar aralıklarla uygulanabilir (118). US doku ısısında artış, mikromasaj etki, kas gevşemesi, ağrı eşiğinde yükselme sağlar. Bu nedenle de FMS'lu hastalardaki basınca karşı artmış multifokal hassasiyeti azaltır. Derin ısıtıcı bir ajan olan US ile kas içciklerinin ısıtılması ve kapı kontrol mekanizması ile ağrı ileti sisteminin santral düzeyde inhibe edilmesi beklenir (119). Kuran ve arkadaşları FMS'lu hastaları 2 gruba ayırmış ve 1. gruba tizanidine 6mg/gün ve US 2w/ hassas nokta, 2. gruba US 2w/ hassas nokta uygulamışlar. Her hastaya 10-15 seans fizik tedavi yapılmış ve 6 hafta sonunda hastalar değerlendirildiğinde tizanidine + US grubunun vücudun her iki yanındaki HN ağrısında, VAS ve yorgunluk hissinde anlamlı azalma saptanmış. Sadece US verilen grupta da anlamlı iyileşmeler olmakla birlikte, HN ağrısında sadece vücudun sağ tarafında anlamlı bulunmuş. Araştırmacılar US+tizanidine birlikte kullanımının tedavi etkinliğini arttıracığı sonucuna varmışlar (120).

Hidroterapi: Suya immersiyon; mekanik (suyun kaldırma kuvveti, hidrostatik basınç viskozite) ve termik özellikleri ile pek çok sisteme (dolaşım, solunum, kas-iskelet sistemine, renal ve endokrin sistemlere, santral ve periferik sinir sistemlerine) etkilidir (121).

2.1.9. Prognoz

Hastalığın gidişi şu şekillerde olabilir:

- a) Remittan-intermittan: Semptomlar kaybolabilir veya sık olmayarak tekrarlayabilir
- b) Fluktuasyon gösteren: Semptomlar hiç kaybolmaz, ancak aralıklı olarak hafifler
- c) Progresif: Semptomlar giderek artar.

Sonuçta, bir kez ortaya çıktıktan sonra yaşam boyu fibromiyaljik yakınmalar aralıklı da olsa gözlenmektedir. (47).

2.2. TRANSKUTAN ELEKTRİK SINİR STİMÜLASYONU (TENS)

TENS, deri üzerine yerleştirilen yüzeysel elektrodlar aracılığı ile uygulanan, ağrı kesici amaçlı elektrik akımıdır.

2.2.1. Tarihçe

İlk kez 1965 yılında Melzack ve Wall'un ortaya attığı kapı kontrol kuramı ile TENS'in ağrı tedavisindeki önemi artmış; ağrı mekanizmalarının anlaşılmasıyla kullanımı yaygınlaşmıştır. (122,123). Bir beyin cerrahı olan Shealy 1966'da kedilerde dorsal kolonun elektriksel uyarılmasının ağrı duyusu üzerine etkilerini araştırmıştır. Daha sonra Long ve Shealy dorsal kolon uyarılmasının hastalarda etkili olup olmayacağını anlamak için ameliyat öncesi elektrodları deri üzerine yerleştirerek test edilmesi yöntemini geliştirmişler ve bu sayede TENS yaygın klinik kullanıma kavuşmuştur (124).

2.2.2. TENS Parametreleri

Amplitüd: Akım dalgasının yüksekliğini gösterir ve miliamper (mA) ile ölçülür. 0-50 mA arasında ayarlanabilir. Amplitüd yani akım gücü hastanın akımı algılaması ve uyarının şiddetiyle ilgilidir. TENS selektif olarak kalın miyelinli, hızlı ileten A beta liflerini uyardığından yüksek amplitüdlere genellikle gereksizdir. Dolayısıyla amplitüdü hasta parestezi algılayacak, fakat ağrı duymayacak şekilde arttırmak daha doğrudur (124).

Dalga boyu: Akımın süresini ifade eder. Genellikle 50-250 mikrosaniye (msn) arasında ayarlanır. Bu dalga boyları arasında kalın miyelinli, hızlı iletilen sinir lifleri optimal olarak uyarılmaktadır (124).

Frekans: Bir saniyede üretilen elektriksel uyarın sayısıdır. Hertz ile ölçülür. 1-200 Hz arasında ayarlanabilir (124).

2.2.3. Uygulama Şekli ve TENS Tipleri

Bugün kliniklerde kullanılan TENS aygıtlarındaki stimülasyon parametreleri; amplitüd 1-80 mA, frekans 1-150 Hz, dalga genişliği 50-300 msn arasında değişmektedir. Kullanılan 5 çeşit uygulama modeli vardır: Konvansiyonel, akupunktura benzer, kısa şiddetli, puls trenleri (patlayıcı) ve modüle edilmiş model Tablo 2.6'da gösterilmiştir (125,126).

Tablo 2.6. TENS uygulama modellerinin özellikleri

Tip	Frekans(Hz)	Dalga genişliği (msn)	Amplitüd (mA)
Konvansiyonel	50-100	<200	Düşük
Akupunktura benzer	1-10	200-300	Yüksek
Kısa, şiddetli (hiperstimulasyon)	50-100	100-200	Yüksek
Yüksek yoğunluklu Ardıl pulsasyonlu (Patlayıcı uyarınlar)	50-100 1-10	75-100	Yüksek
Modüle edilmiş	Değişken	<200	Değişken

Konvansiyonel TENS: En yaygın araştırılan TENS tipidir. Yüksek frekanslı ve düşük amplitüdü akımdır. Hastalar tarafından en rahat tolere edilebilen mod olduğu düşünülmektedir. Akım frekansı 10-100 Hz arasında seçilebilir. Tedavi süresi 30 dakika ile birkaç saattir. Kas kontraksiyonu oluşturmayan, uyuşma-karınalanma hissi oluşturan amplitüdde kullanılır. Sıklıkla akadomasyon geliştiği için periyodik olarak, uyuşma-karınalanma hissi oluşturacak kadar amplitüd artırılır. Analjezik etki 10-15 dakikada başlar ve 10-15 dakika devam eder (127,128).

Akupunktur benzeri TENS: Akupunktura benzer TENS üniteleri; düşük frekans, yüksek şiddetle uyarı verir. Bir bakıma akupunkturun elektrodlarla uygulanmasıdır. Frekans 1-10 Hz, dalga genişliği 0-200 msn'dir.

Akım şiddeti hastanın tolere edebileceği maksimum yüksekliktedir ve genellikle gözle görülür bir kontraksiyona yol açar. Bu tip TENS küçük çaplı C liflerini etkiler. Bu tip TENS kullanımında ağrının kontrol altına alınması birkaç saate kadar gecikebilir, ancak bu olumlu etki tedavi kesildikten sonra birkaç saat daha devam eder. Konvansiyonel TENS'e göre etkisi daha geç ortaya çıkar ancak etkinliği daha uzun sürer. Tedavi süresi genellikle 30- 60 dakikadır. Bu tip stimülasyonun endorfin salınımını etkilediği ve hastanın daha uzun süre rahatlamasının bu özelliğe bağlı olduğundan söz edilmektedir (126,129). Salgılanan endorfinler spinal opiat reseptörlerine bağlanarak analjezi oluşturmaktadır. Bir opiat antagonisti olan naloksan ile akupunktur TENS analjezisi ortadan kaldırılabilmektedir. Konvansiyonel TENS analjezisi ise naloksan ile değişmemektedir (130).

Burst Tipi TENS: Düşük frekanslı akımların kesiklendirilmesi ve tolere edilebilen şiddette verilmesi ile karakterizedir. Frekansı 0,5-4 Hz olan taşıyıcı akımla modüle edilmiş 60-100 Hz'lik atımlı akımdır. Tedavi süresi 30-60 dakikadır. Konvansiyonel ve akupunktur benzeri TENS'in karışımı olarak düşünülebilir. Bu nedenle periyodik olarak parestezi ve kas kontraksiyonu oluşturacak amplitüdde akım otomatik olarak verilir. Etkisi birkaç saat içinde başlar ve saatlerce sürer (127,128).

Kısa-Yoğun TENS (Brief-Intense TENS, Hiperstimülasyon): Bu mod akımın uzun süreli ve yüksek frekansına ek olarak rahatlıkla tolere edilebilme özellikleri ile karakterizedir. Tedavi süresi 15-30 dakikadır. Hem duysal hem de motor lifler uyarılır. Düzensiz tetanik kasılmalar oluşturacak şiddette akım verilir. Analjezi hızlı başlar (1-15 dakikada) ve hızlı kaybolur (127,128).

Modüle TENS: Hastanın toleransını arttırmak ve akomodasyon oluşumunu engellemek için geliştirilen modeldir. Akımın karakteristiğini belirleyen frekans, impuls süresi veya amplitüd parametrelerinden biri veya ikisinin modülasyonu yapılır. Frekans, impuls süresi veya akım şiddetinin başlangıç değeri, bu değerlerin %60'ına kadar otomatik olarak düşer ve sonra yine başlangıç değerine ulaşılır. Saniyede bir ya da iki kez bu değişim gerçekleşir (127,128).

Hangi metodun daha etkili olduğu ve hangi hastaların, hangi durumların, hangi parametrelerle daha iyi yanıt verdiği konusunda literatür açık değildir. Bir yaklaşıml hastalar daha iyi tolere ettiği için konvansiyonel TENS ile başlamaktır. Eğer hastanın başlangıç cevabı zayıf ise ilk önce elektrodların yerleri değiştirilir. Yine cevap zayıf ise o zaman diğer metodlar denenir (131).

2.2.4. Endikasyonları

TENS tedavisi için endikasyonlar ağrı sendromlarıdır. TENS etkinliği, en sık ve en yoğun olarak akut ağrı durumları için çalışılmıştır (132-134).

1. Kas-iskelet sistemi ile ilgili akut ağrılı durumlar (örneğin kas zorlanması, artrit, eklem incinmesi, laserasyon, kontüzyon, kırık, hematoma, spazm)
2. Postoperatif ağrı kontrolünde
3. Kardiyopulmoner ağrı kontrolünde
4. Orofasiyal ağrı tedavisinde
5. Doğum sürecinde ağrının kontrolünde
6. Tedavilerden önce hastanın ağrı eşığini yükseltmek için kullanılır (kontraktür ve debrütma gerilmesi gibi).

TENS tedavisinden yararlanan kronik ağrılı durumlar (125, 126):

1. Kronik bel ağrısı, boyun ağrısı
2. Artrit
3. Migren ve gerilim baş ağrısı
4. Fantom ekstremite ağrısı

5. Refleks sempatik distrofi
6. Postherpetik nevralsi
7. İnterkostal nevralsi
8. Trigeminal nevreli
9. Periferel nöropatiler
10. İlerlemiş malignensi ile ilişkili ağrılar

Kontrendikasyonlar (Tablo 2.7)

Tablo 2.7. TENS uygulaması ile ilgili kontrendikasyonlar (69)

Kontrendikasyonlar	Kontrendikasyonların temel mantığı
Hamilelik döneminde alt abdominal ve pelvik bölge üzerine yapılacak uygulamalar	Uterin kontraksiyonu ve fetal gelişimi etkileyebilir. TENS tedavisi bu çekinceye rağmen doğum ağrıları ile doğum sonrası oluşan ağrılı dönemde endikedir.
Transservikal alan üzerine	TENS N. Vagus, N. Phrenikus ve Karotid sinüsler gibi yaşamsal önemi olan yapıları uyarabilir.
Kalbin yakınındaki torasik alanlar	TENS kalbin uyarımlarını aritmiler ve fibrilasyona neden olacak şekilde etkileyebilir
Pacemaker ve implante edilmiş kardiovertör defibrilatör kullananlar	Bu tip hastalarda tensin kullanımı artık kesin bir kontraendikasyon olarak görülmemektedir. Uygulamanın güvenliği için gerekli önlemler alınırsa yapılabilir. Fakat acil durumlarda kardiak müdahalenin mümkün olmadığı klinik ortamlarda bu kontraendikasyon dikkate alınmalıdır

2.2.5. TENS Cihazları

Şehir elektrik akımını kullanan büyük cihazlar ile pille çalışan taşınabilir cihazlar mevcuttur. TENS ünitelerini oluşturan elemanlar şunlardır (135):

- 1- Jeneratör
- 2- Yeniden şarj edilebilen piller
- 3- Tek, çift veya çoklu kanallar (çok sayıda bölgenin tedavisi için)
- 4- Şiddet kontrolü
- 5- Frekans kontrolü
- 6- Dalga genişlik kontrolü
- 7- Modülasyon kontrolü
- 8- Elektrodlar

2.2.6. Elektrodlar

TENS'in amacı bir çift elektrod aracılığıyla deriyi hasara uğratmadan deri altındaki sinir liflerini kontrollü olarak uyarmaktır. Üç tipte elektrod kullanılabilir. Birinci tip kumaş kaplı keçe elektrod musluk suyu ile ıslatılır. Bu tip elektrod en az cilt irritasyonu yapan tiptir. İkinci tip karbon ile doyurulmuş sünger elektrodlardır ve uygulama için jel gerekir. Bu tip elektrod kumaş kaplı elektrodan daha sık kullanılır. Üçüncü tip ise karbonlu silikon elektrodlardır. Elektrod alanı 10- 15 cm² arasında optimaldir. Ağrının geniş bir alana yayıldığı hastalarda özel elektrodlar kullanılır. Elektrod seçiminde ağrının lokalizasyonu, hastanın yaşı, deri duyarlılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Büyük elektrodlarla aynı etkiyi sağlamak için daha yüksek elektriksel enerjiye gereksinim vardır (124).

Elektrodların yerleştirilmesi: Tedavi edilecek bölgeyi seçerken; hastanın seçilen bölgeye verdiği cevap kadaretyoloji, ağrılı bölgenin yeri ve ağrının karakteri de önemlidir.

Elektrodlarıbaşlangıçtaki yerleştirme sonucu istenen sonuç elde edilmezse başka bir bölgedenenmelidir.

Çoğu uygulama modellerinde stimülasyon alanları (122,123,136).

1. Ağrılı nokta
2. Periferik sinir yüzeyel noktası
3. Tutulan sinir dermatomal alanı
4. Tetik noktaları veya akupunktur noktaları
5. Segmentle ilişkili miyotomlar
6. Motor noktalar

Akupunktur benzeri TENS için stimülasyon alanları daha sınırlıdır. Bu bölgeler; akupunktur noktaları, periferik sinir yüzeyel kısımları segmentle ilişkili miyotomlar'dır (135).

TENS'in istenmeyen yan etkisi olan cilt irritasyonunun oluşmaması için aşağıdaki noktalara dikkat etmek gerekir (135):

1. Cilt ve elektrodlar temiz tutulmalı, cilt alkol ile temizlenmelidir.
2. İritasyon belirtisi oluşursa ara madde değiştirilmelidir.
3. Elektrodlar değişik bölgelere yerleştirilmelidir.
4. Elektrodlar birbirine yakın konmamalıdır.

2.2.7. Klinikte TENS Uygulanması ve Etkinlik Değerlendirilmesi

TENS tedavisinin başarısında hastanın değerlendirilmesi ve eğitilmesi son derece önemlidir. Postoperatif analjezi amacıyla TENS kullanılacağında hastaya ameliyat öncesi

TENS uygulanarak parametreler ayarlanmalıdır. Uygulama uyanma odasında başlamalı, hasta kendine geldiğinde optimal analjezi için parametreler değiştirilmelidir.

Akut ağrılarda TENS uygulamasında önce bir eğitim dönemine gereksinim vardır. Bu tip ağrılarda konvansiyonel TENS etkinliği değerlendirilmeden önce 5-10 dakikalık bir süre geçmelidir. Akupunktur benzeri TENS'te ise 20-30 dk arasında olmalıdır. Daha sonra gerekli parametre ayarları yapılır. TENS uygulanan hastalar sık aralıklarla gözlemlenmeli, yeterli analjezinin sağlanıp sağlanmadığı kontrol edilmelidir (130).

2.3. EEG

EEG dalgalarının izlenmesi, İngiliz bilim adamı Catton'un çalışmaları ile 1875 yılında başlar. Tavşan ve maymun kafatasına veya direkt olarak beynine koyduğu elektrodlardan elektrik dalgaları tespit etmiştir (137). İnsanlarda ilk kez 1924'te Hans Berger tarafından gerçekleştirilmiştir, epileptik nöbet esnasında çekilen traselerde büyük elektriksel değişiklikler tespit edilmiştir (138). Traselerdeki fokal yavaş dalgalar ile beyin traseleri arasındaki bağlantıyı yine 1931'de Berger ve 1936'da Walter ortaya koymuştur (139).

Berger'den beri kabul edilir ki EEG, serebral korteksteki nöronların elektriksel aktivitesini gösterir ve bu kortikal aktivite üzerine talamus ve retiküler formasyonun önemli etkisi mevcuttur. EEG'de beyin yüzeyi ve baş derisinden kaydedilen tekrarlayıcı dalgalar, serebral korteksteki piramidal hücreler tarafından meydana getirilen sinaptik potansiyeller toplamıdır. Rutin kullanılan EEG elektrodları, büyük olduğu ve hücre elektriksel aktivite üretimlerine uzakta bulunduğu için sadece çok sayıda hücrenin aktivitesinin toplamını tespit edebilir. EEG cihazı iki kısımdan oluşur: Birinci kısımda çok düşük voltajlı serebral potansiyelleri büyütme için gerekli amplifikatörler vardır ve cihaza gelen biyoelektrik aktiviteyi milyon defa büyütür. Dalgaların boyu mikrovolt (mV) ile ifade edilir. Cihazın ikinci kısmı osilografıdır. Onaltı kanallı yazıcı ile korteksin her bölgesinden alınan potansiyellerin aynı anda takip edilmesini sağlar.

EEG, epilepsi tanısının konulmasında, nöbet sınıflamasında ve hastaların takibinde kullanılan en önemli laboratuvar yöntemidir. EEG'de epileptiform aktivite saptanması, benzer aktivitenin hiç nöbet geçirmemiş birçok bireyde de görülebilmesi nedeniyle, tanıyı şüphenin ötesine götürmez ve EEG'nin normal olması da epilepsi tanısını dışlamaz.

Kesinleşmiş epilepsi tanısı olan hastalarda EEG bulguları, hastaları sınıflandırma, fokal veya lateralize bir epileptik odağı tanımlama, uygun tedaviyi seçme ve hastalığın gidişini izlemek için kullanılır (140). EEG, serebral korteksdeki nöronlar tarafından üretilen sinyallerin saçlı deriden elektrot aracılığıyla kaydedilmesi esasına dayanır. Bu sinyaller, kortikal nöron membranlarının elektriksel yükündeki değişmeden kaynaklanır. Elektrotlar, çok sayıda nörondan gelen sinyallerin ortalamasını yansıtır. Birçok hücrenin eş zamanlı olarak ortaya çıkardığı nöronal aktivite genellikle uykuya dalma, uyku ve serebral fonksiyonun bozulduğu patolojik durumlarda gözükür. Bu durumun tersine dikkatin bir konu üzerine odaklanması, nöronların desenkronizasyonuna yol açar ve EEG’de amplitüd düşmesine neden olur (141).

2.3.1. Kantitatif EEG (KEEG)

KEEG analizi belirli bir EEG analizini sayısal değere çevirmeyi ifade eder. Rutin görsel incelemeyle ortaya çıkarılmayan klinik açıdan önemli değişiklikleri saptama yöntemi olarak KEEG analizine yönelik çalışmalar sürmektedir. Bugün için klinik uygulamada kantitatif analize rutin EEG’nin uzantısı olarak bakılabilir. KEEG ölçümü rutin görsel incelemeyle karşılaştırmalarda, istatistiksel karşılaştırmalarda topografik haritalama gibi diğer EEG formlarının gösterilmesinde kullanılır. KEEG analiz yöntemlerinin çoğu kesin ve yeniden düzenlenebilen sonuçlar vermekle birlikte belli ölçülerde hata içermektedir. İstatistiksel KEEG analizi anormal beyin işlevlerinin bağımsız bir ölçüsü değildir ve bu şekilde tıbbi ve yasal amaçlar için kullanılmamalıdır (142). KEEG tam ve doğru ölçümlere, epileptiform aktivitenin saptanması digital filtreye, istatistiksel analiz yapmaya olanak verir. KEEG’de rutin EEG cihazının çıkışları uygun bir dönüşüm devresi aracılığı ile bilgisayara gönderilir. Bir vakanın parametrelerinin normal kontrol grubu veya aynı patolojiye sahip bir başka grup ile karşılaştırılmasında ve bazı parametreleri uzun süreli gözleyebilme olanağı sağladığı için izleme çalışmalarında kullanılabilir (143). QEEG rutin EEG’den farklı olarak beynin işleyişi hakkında daha ayrıntılı bilgiler verir. Rutin EEG daha çok epilepsinin teşhisinde kullanılır. QEEG ise beynin hangi bölgesinin nasıl çalıştığını gösteren bilgi verir. QEEG beyin biyolojik aktivitelerinin son ürünü olan biyoelektrik aktiviteyi ölçerek beyin disfonksiyonu hakkında klasik EEG’ye göre daha ayrıntılı bilgi verir. Dijital sinyaller bilgisayarda sayısal değerlerle temsil edilirler ve bu da verilerin doğrudan istatistiksel analizinin yapılmasını sağlar (144). QEEG’ de alfa, beta, teta ve

delta dalgaları sayısal olarak oranları ile verilirken toplam QEEG frekansının ölçüldüğü andaki en yüksek güç seviyesi SEF olarak adlandırılır. SEF foruier çevirim metodu ile EEG sinyallerine spektral analiz uygulanarak elde edilir. SEF değerlerinde %90, 95 ve 97 oranında frekanslar alınarak artefakt frekanslar analiz dışı bırakılır (145). QEEG frekansları küçükten büyüğe sıralandığında orta noktada olan değere median değer denir, en küçük ve en büyük değerlerden etkilenmez (146,147).

Psikiyatri alanında KEEG çalışmaları: Belli psikiyatrik bozuklukların nörofizyolojik alt tiplerini oluşturabilmek ve klinik sonuçların elektrofizyolojik belirtilerini araştırmak açısından umut vericidir. Yapılan çalışmalar, kantitatif EEG'nin deliryum ile demansın ayırımında, demans tiplerinin ayırımında ve Alzheimer tipi demansın kontrollerle olan farkının gösterilmesinde yararlı olduğunu göstermiştir. Ayrıca öğrenme gücü, dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromunun değerlendirilmesi, duygudurum bozukluklarında ve şizofreninin değerlendirilmesinde yararlı olabilmektedir (148).

Duygudurum bozukluklarında klasik EEG'de de bozukluk görülme insidansı%20-40 arasında bildirilmiştir. Duygudurum bozukluğu olan hastalarda bildirilen bazı özellikler arasında ufak ve keskin dalgalar- keskin ve yavaş dalga kompleksleri bulunmaktadır. Ufak ve keskin dalgalar sıklıkla bipolar hastalarda ve onların birinci derece akrabalarında da görülür. Çeşitli KEEG çalışmalarında depresyon hastalarının büyük oranında artmış alfa ve/veya teta baskınlığı izlenmiştir. Alfa aktivitesini artıran nöroleptiklerin aksine antidepressan ilaçlar alfa aktivitesini azaltırlar ve ilaç kullanan hastalarda bozuk özellikleri gizlerler. Özellikle ön alanlardaki interhemisferik asimetri ve azalmış koherans tekrarlayan biçimde bildirilmektedir.

Bipolar bozuklukta unipolar depresyonun aksine alfa aktivitesi azalmıştır ve beta aktivitesi artmıştır. Bu farklılık geçmiş mani öyküsü olmayan depresif nöbetlerde unipolar ve bipolar hastalığı ayırt etmede önem taşıyabilir. EEG ve KEEG çalışmaları duygudurum bozukluğu olanların büyük bir kısmında anormal beyin elektrik aktivitesi olabileceğini bildirmektedir. EEG çalışmaları özellikle sağ hemisferde ufak keskin dalgalar ve paroksizmal aktiviteye sık olarak işaret ederken anormal bulgular veren uyku çalışmaları da sıktır. Epileptik hastalarda KEEG nin, psikopatolojisi olan ve olmayan epileptik hastaları ayırt edebildiği gösterilmiştir.

KEEG teta bandında prefrontal cordansın, depresyon patofizyolojisi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar vardır (149).

2.4. AKUPUNKTUR

Akupunktur, acus (iğne) ve puncture (batırma) kelimelerinden türetilen, çeşitli patolojilerin giderilmesi amacıyla, vücut üzerinde bulunan belirli noktalara iğne batırılmasıyla uygulanan bilimsel tedavi yöntemidir. Yaklaşık 3000 yıldan beri birçok hastalığın tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Başta Çin ve Uzakdoğu ülkeleri olmak üzere bütün dünyada uygulanmaktadır (150-155). Ana felsefesi, bütün evrende canlı cansız her yerde ve her şeyde var olan enerji akışları arasındaki birlik, denge ve uyuma dayanır. Vücuttaki enerji akım blokajı veya kesintisi denge bozukluğuna dolayısıyla hastalığa neden olur. Akupunkturun amacı, vücudun tekrar uyum ve dengeye ulaşmasını sağlamaktır (150-155). Geleneksel Çin Tıbbındaki (GÇT) Yin- Yang, beş element ve hayat enerjisi (Qi) felsefesine dayalı tedavi yöntemi, klasik akupunktur olarak adlandırılmaktadır. Çin ve Uzakdoğu ülkeleri yanı sıra Avrupa ve Amerika'da klasik akupunktur uygulamaları çoğunluğu teşkil etmektedir. Bunun yanı sıra nörofizyoloji ve anatomi prensipleri ışığında, uyarılma esasına dayalı modern tıp bilimi ile çatışmayan, bilimsel akupunktur uygulayan hekimler, medikal akupunkturun gelişmesine, ilerlemesine ve yayılmasına hizmet etmektedirler (150-156).

2.4.1. Tarihçe

Çin'de 5000 yıl öncesine ait taş iğnelerle Akupunktur uygulandığına dair kanıtlar bulunmaktadır. Milattan önce 1000 yıllarında Shang hanedanı zamanında arkeolojik bulgular arasında akupunktur iğnelere rastlanmıştır. Son zamanlardaki kazılarda elde edilen kanıtlar, bu iğneleri ilk kullananların Uygur Türkleri olduğunu, dolayısıyla bu yöntemin aslında Türk kökenli olduğunu göstermektedir. Akupunkturla ilgili yazılı en eski kaynak Çince olan Sarı imparator Huang Di Nei Jing ve onun veziri arasında geçen konuşmalar tarzında kaleme alınan iç hastalıkları kitabıdır ve yazılım tarihi M.Ö. 200 yılıdır. Bir Türk hekimi olan İbn-i Sina da 1100 yıllarında akupunktur enerji kanallarından veya meridyenlerden bahsetmiş, nabız muayenesi ile hastalıkların teferruatlı bir şekilde

teşhis edilmelerini anlatmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) de 1970 yılında akupunkturu resmi tedavi metodu olarak kabul etmiş ve bugün 80'den fazla rahatsızlıkta akupunktur tedavisinin etkinliğini onaylamıştır. En son 2002 yılında WHO İtalya'da yaptığı toplantıda yapılan kontrollü klinik çalışmaları değerlendirilmiş ve akupunkturla tedavi edilebilecek hastalıklar listesini güncellemiştir ve her geçen gün de bu sayı artmaktadır (157,158).

2.4.2. Etki Mekanizması

Akupunkturun etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir fakat 3 teori öne sürülmüştür.

A-klasik meridyen teorisi: Meridyenler yaşayan organizmada hayat enerjisinin iletiildiği yollar veya kanallar olarak tarif edilirler. Meridyenler fiziksel olarak görünmedikleri halde organizmadaki varlıkları ve dağılımları, nöroelektrik potansiyel ölçümleri ile tespit edilebilir denmiştir (159-161).

Meridyen teorisi modern bilimsel teorilerden çok önce ortaya atılmışsa da bazı araştırmacılar bu teorinin ispatını modern ilmi prensiblerle yapmaya çalıştılar. Tüm bu araştırmalara rağmen meridyenlerin varlığını açıklayabilecek objektif delil bulunmamaktadır (162-164).

B-kapı kontrol teorisi: Melzack ve Wall tarafından 1965 yılında tanımlanmıştır (165). Ağrı algılaması SSS'deki kapı ya da kapılar tarafından kontrol edilmektedir. İnce sinir lifleri ile iletilen ağrı duyusu ve kalın sinir lifleri ile iletilen diğer duyular beyine ulaşmadan önce medulla spinalis arka boynuzundaki substantia jelatinoza içinde bulunan fonksiyonel kapıdan geçmelidir. Kapı açıkken ağrı duyusu buradan geçer beyine ulaşır. Kalın liflerin ağrılı olmayan stimulusu sistemin aşırı yüklenmesi ile yüklenip kapı kapandığında ağrı bloke olur ve böylece beyine ulaşmaz (166-168).

C-hormonal teori: Endojen antinosiseptif sistemin aktivasyonu ağrı iletimini ve ağrı cevabını modüle eder. Endojen opioid peptiderjik stimulyasyon önemli bir öğedir. Vücut üzerindeki belli noktalar uyarıldığında hipotalamohipofizier sistem endojen peptiderjik sistemi aktive eder. ACTH, beta endorfin, dimorfin serbestleşir. Bunlar 3. ventrikülden BOS'a geçer ve talamusla periaduktal gri cevheri etkileyerek ağrı impulslarını inhibe eder (169). Ayrıca farelerde hipofizektomiden sonra elektroakupunkturun analjezik etkisinin

kaybolduğu gösterilerek hipofizin akupunkturun analjezisindeki yeri gösterilmiştir (170). Yapılan çalışmalarda naloksan tarafından akupunktur analjezisinin geri döndüğü görülmüştür (169).

Akupunktur noktasına iğne batırıldığı zaman, objektif ve sübjektif etkiler gözlenir;

1. Sübjektif etkiler:

Akupunktur noktasına batırılan iğne deride bölgesel olarak gerginlik, baskı, ısınma ve acı hissine yol açmaktadır. Buna Çin literatüründe “Deqi” denir (171). Akupunktur iğnesi batırıldığı zaman, noktanın çevresinde eritem oluşur. Bunun sebebi zarar gören hücrelerden salınan histamin, bradikinin ve benzeri maddelerdir (172).

2. Objektif etkiler:

a. Sinir sistemi üzerine etkileri: İnsanlarda ve sıçanlarda akupunktur noktasının altındaki kasın, kasılma oluşturabilecek şiddet ve düşük frekanslı akım ile uyarılmasının akupunktur analjezisi meydana getirdiği belirlenirken, akupunktur noktası olmayan bir noktaya uygulanan aynı özelliklerdeki akımın, analjeziye neden olmadığı gözlenmiştir. Akupunktur noktasının uyarılması sonucu analjezinin meydana gelmesi, dorsal periakuaduktal gri bölgede ve beyin sapı retiküler formasyonunda nöral aktivitenin inhibe olmasına bağlanmış ve akupunktur analjezisinin, hipofizektomi ve üçüncü ventrikül içine beta endorfin anti serumu uygulanmasıyla etkisini kaybettiği gözlenmiştir (173,174).

Akupunktur iğnesinin batırılması, ağrı reseptörlerinin yani serbest sinir uçlarının uyarılması ile ağrı kontrolünde rolü olduğu bilinen endojen opioidlerin salınmasına neden olur. Ağrı kontrol sistemi aktive olduğunda mezensefalondan, periakuaduktal gri cevher ve periventriküler bölgeden çıkan nöronlar uyarılarını rafe magnus çekirdeğine ve nükleus retikularis paragigantoselülarise gönderirler. Buradan çıkan uyarılar, omuriliğin dorsal kolonuna ve omuriliğin dorsal boynuzunda bulunan ağrı inhibe edici komplekse inerler. Analjezi sistemi içinde beta endorfin (BE), enkefalin ve serotonin gibi nörotransmitterler rol oynar. Periakuaduktal gri madde ve periventriküler nükleuslardan köken alan ve rafe magnus nükleusunda sonlanan liflerin çoğundan enkefalin salgılanır.

b. İmmün sistem üzerine etkileri: Akupunkturun immün sistem üzerine etkisinin, endojen opioidlerden BE, LE ve metionin enkefalinin bu sisteme yaptığı etkilere bağlı

olduğu düşünölmektedir. Ayrıca B lenfositlerde, T lenfositlerde, naturel killer (NK) hücrelerinde, granülositlerde, monositlerde, trombositlerde ve komplemanın terminal kompleksi üzerinde endojen opioid reseptörleri bulunmuştur. Nöroendokrin sistem opioid reseptörleri ile immün sistemin opioid reseptörleri arasında biyokimyasal ve fiziksel açıdan benzerlik bulunduğu bildirilmiştir. Alfa, beta ve gamma endorfinlerin değişik immün fonksiyonlara sahip olduğu belirlenmiştir. Metionin enkefalin ve LE gibi alfa endorfinler antikor yapımında etkili oldukları halde, gama endorfinlerde böyle bir etkinin olmadığı gösterilmiştir (175).

c. Metabolizma üzerine etkileri: Akupunkturun metabolizma üzerine etkisinde, endojen opioidlerden beta endorfinin de rolünün olduğu düşünölmektedir.

d. Gastrointestinal sistem etkileri: Akupunktur uygulamasının besin alınımından sonra gastrik asit salgılanmasını baskıladığı gözlemlenmiş ve bu duruma akupunktur uygulaması ile plazmada yükselen BE'nin neden olduğu düşünölmüştür (176). Kulak akupunkturu uygulaması ile vagal sinirin auricular dalı uyarıldığı ve midenin düz kas tonusunun arttığı belirtilmiştir (177).

2.4.3. Uygulama metodları

Manuel akupunktur: Deri yüzeyinden akupunktur noktalarına iğne yerleştirilerek uygulanan akupunktur yöntemidir. Daha çok terapötik amaçla ve postoperatif ağrı tedavisinde kullanılır. Analjezik etkisi elektroakpunkturdan daha azdır. Fakat yeterli düzeyde kutanöz analjezi sağlayabildiği ispatlanmıştır (178,179). İğneler dik, eğik ve horizontal yerleşme yöntemiyle uygulanır (160). İğneleme derinliği akupunktur bölgesine göre 1-5 cm arasındadır (180). İğne yerleştirilmesi pürüzsüz ve hızlı olmalıdır. Yavaş yerleştirme ağrıya neden olduğu gibi hastayı da rahatsız eder. Eğer nokta tam tespit edilmezse iğne meridyen yönünde yukarı ve aşağı yöne hafif meyilli olarak batırılır. Uygulanan noktanın simetriğide iğnelenir (181).

İğne frekansı genel olarak dakikada 100-200, rotasyon oranı 90-360 derece arasında, itme çekme derinliği ise 10 mm altında olmalıdır. El hareketleri düzgün olmalı iğne ucu ve mili aynı yönde tutulmalıdır. El manipülasyonunun hızı ve kuvveti hastanın tolere gücü ve tepkisine göre ayarlanmalıdır (182).

Kulak Akupunkturu: Kulak akupunkturunda ise, kulak bir mikrosistemdir yani vücudun aynasıdır. Vücutta bozulan her fonksiyon kulaktan tespit edilebilir. Kulakta, vücuda ait her organın bir yansıma alanı bulunmaktadır. Bu alan üzerindeki akupunktur noktalarının uyarılması ile organların fonksiyon bozuklukları, ağrılar, hormonal bozukluklar düzeltilebilmektedir. Bu noktalar vücudun aksine kulakta birbirine çok yakın olduğu için tedavinin etkinliğini artırmak için kulak dedektörü ile yer tesbiti yapılarak iğneleme işlemi yapılır. Kulağa hem vücuttaki gibi geçici iğne, hem de haftada bir değişen kalıcı iğne konulabilir (183,184).

Elektroakupunktur: Vücut veya kulaktaki noktalara iğneler takıldıktan sonra bu iğnelerin ucuna elektrik akımı verilir. Özellikle bel-boyun ağrısı gibi ağrılı durumlarda etkilidir (185,186).

Lazer Akupunktur: Özellikle aşırı iğne korkusu olanlar ve çocuklara yapılacak uygulamalarda kullanılır. Belli özellikle yapılmış lazer cihazları ile tespit edilen noktalara lazer ışını gönderilerek uygulama yapılır. Ancak kuru iğne ile yapılan tedaviye karşı tedavi edici özelliği açısından bir üstünlük gösterilememiştir (187,188).

2.4.4. Akupunktur Endikasyonları-Kontrendikasyonları

2.4.4.1. Endikasyonlar

Romatizmal hastalıklar ve ağrılı durumlar: Artritler, boyun, omuz, üst ekstremitte ağrıları, bel ağrısı sendromu, siyatalji

Nörolojik hastalıklar: Periferik nöropatiler, baş ağrıları, trigeminal nevralji, fasial paralizi, vertigo-menier hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, parapleji, poliomyelit, epilepsi

Psikiyatrik hastalıklar: Psikosomatik hastalıklar, şizofreni, ilaç bağımlılıkları

Kardiyovasküler sistem hastalıkları: Hipotansiyon, hipertansiyon, şok, taşikardi, alt ekstremitte dolaşım bozukluğu

Üst ve alt solunum sistemi hastalıkları: Sinüzit, tonsillit, farenjit, bronşit, astım

Cilt hastalıkları: Hepres zoster, ulkus kruris, mastit, akut lenfanjit, erizipel-ürtiker

Gastrointestinal sistem hastalıkları: Mide-duodenum ülseri, hiperemesis gravidarum, anoreksia nevroza, enterit, kolesistit, hemproid, rektal prolapsus.

Ürogenital sistem hastalıkları: Enürezis nokturna, amenore, dismenore, menoraji, metroraji (159,189).

2.4.4.2. Kontrendikasyonları

Bening-malign tümörler, inflamatuvar hastalıkların başlangıç dönemleri, akut enfeksiyöz hastalıklar, Sistemik lupus eritamatozis, açıklanamayan ateş, kaşeksi, hamilelik, yüksek dozda kortikosteroid kullanımı, yeni geçirilmiş myokard infarktüsü, kardiyopulmoner yetersizlik, psikozun eksitasyon dönemi, sedatif, hipnotik, analjeziklerin fazla alınması, akut batın hastalıkları, hemofili ve iğne batırılacak yerde skatris olması (121).

2.4.4.3. Akupunktur Komplikasyonları

Vazovagal refleks, iğnenin kırılması, lokal reaksiyon, infeksiyon, pnömotoraks ve yabancı cisim granülomudur (190).

2.4.5. Akupunkturun Klinik Uygulamaları

2.4.5.1. Ağrı Sendromlu Hastalıklarda

Akupunktur günümüzde ağrı kliniklerinin çoğunda ağrı tedavisinde tercih edilen bir uygulamadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık olarak yaklaşık bir milyon ağrı sendromlu hastaya akupunktur uygulanmaktadır (191). Ahonen ve arkadaşları çalışmalarında, gerilim

baş ağrısı tedavisinde akupunktur uygulamasının etkili olduğunu ve etkisinin 28 hafta kadar devam ettiğini gözlemişlerdir (192). Pintov ve arkadaşları migrenli çocuklarda akupunktur

uygulanması sonucu opioid sistemin aktive olup, ağrının sıklığı ile şiddetinde önemli bir azalma görüldüğünü belirlemişlerdir (193). Dismenore, osteoartrit, FMS, trigeminal nevralji, post-operatif ağrı gibi çeşitli ağrı sendromlu hastalıklarda akupunktur tedavisi uygulanması sonucu farklı derecelerde iyileşmeler olmuştur (194-197).

2.4.5.2. Hemipleji Rehabilitasyonunda

Wong ve arkadaşları 128 hemiplejik hastayı iki gruba ayırdıktan sonra, bir gruba klasik ve kapsamlı rehabilitasyon, diğer gruba ise ilave olarak akupunktur tatbik etmişlerdir. Klasik ve kapsamlı rehabilitasyona akupunktur uygulaması ilave edilen grupta nörolojik ve fonksiyonel düzelme diğer gruba nazaran daha iyi olmuş ve bu grup hastanede daha az süre ile kalmıştır (198).

2.4.5.3. Ruhsal ve Psikolojik Hastalıkların Tedavisinde

Akupunktur uygulaması ile merkezi sinir sistemi ve plazmada seviyesi yükselen serotonin ve enkefalin ruhsal ve psikolojik durumun düzenlenmesinde etkilidir. Bu etkilerinden dolayı anksiyete ve depresyon tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (199).

2.4.5.4. Şişmanlık Tedavisinde

Şişmanlık tedavisinde diyet uygulaması kilo kaybına imkan verirken, iştahın baskılanmasında bir etkisi bulunmamaktadır (200). Akupunktur uygulamasının şişmanlık tedavisinde iştah ve metabolizmaya çok yönlü etkisinin bulunduğu belirlenmiştir (201). Asamoto ve Takeshige kulak akupunkturunun hipotalamusta tokluk merkezini aktive ettiği ve bu özellikten dolayı açlık hissinin kontrolüne yardımcı olabileceğini açıklamışlardır (202). Ayrıca kulak akupunktur uygulamasının nervus vagusun auricular dalını uyararak iştahı baskıladığı belirtilmiştir (200).

2.4.6. Akupunktur Uygulamasının Beyin Dalgalarına Etkisi

EEG ve akupunktur uygulamaları ile ilgili yayın sayısı da oldukça azdır. Akupunktur uygulamaları ile ilişkili EEG değişikliklerinin yorumlanmasında, genel olarak EEG’de gözlenebilecek büyük kişisel değişkenlikler nedeniyle zorlanılmaktadır (203).

Akupunktur uygulamaları esnasında EEG’de tüm bant yoğunluklarında EEG kompleksitesinde artma şeklinde gözlemler olduğu ve bu bulgunun kan basıncında düşme ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (204).

Rosted ve arkadaşları, 14 sağlıklı gönüllüde LI 4 noktasına, akupunktur uygulamasıyla delta dalgalarında bir artış gözlemlediklerini bildirmişlerdir (203).

Ağrıda frontal orta hat yapılarında teta bandında gözlenen değişiklikler özellikle önemli görünmektedir. Frontal orta hat teta EEG, bilateral frontal korteksin farklı bölümlerinin veya anterior singulat korteksi (ACC) içerecek şekilde medial prefrontal korteksin büyük bir alanının kaynağı olarak modellenmiştir. ACC, dikkat ve bilişsel aktivite ile ilgili fonksiyonlara sahip bir bölgedir. Dikkat bozuklukları, meditasyon gibi uygulamalarda bu bölge etkinliğinde farklılıklar olabildiği gösterilmiştir. ACC, analjezikler ve akupunktur analjezisi ile module edilebilmektedir. Genel olarak insanlarda dikkate etki eden bölgeler prefrontal, midfrontal, postpariyetal korteks, anterior singulat ve talamus’tur. ACC’nin beyin fonksiyonları üzerindeki etkileri de bahsedilen diğer bölgeler gibi PET/fonksiyonel MRG görüntüleme çalışmalarında incelenmiştir. Teta aktivite alanının, akupunktur ile uyarımının, subkortikal ACC ve kortikal sensorimotor alanların modülasyonunu yansıtabilecek şekilde ve topografik olarak anterior santral orta hat, kontralateral prefrontal alanlara yayılarak module edildiği gösterilmiştir. Bu alanların, ağrının affektif ve bilişsel yönleri ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. Teta dalgalarının görülmesi, akupunktur uygulaması ile ACC aktivitesinde azalma lehine yorumlanabilir ki akupunktur uygulamasıyla ACC işlem kapasitesinde gözlenen bu azalma, beklenen bir ağrılı uyarana karşı akupunktur uygulaması ile analjezi sağlanması modülasyonunun altında yatan mekanizma olabilir (205).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için 23/01/2012 tarihinde KA11/238 numarası ile Başkent Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma hakkında gönüllü denek ilgilendirme ve onay formu ile bilgilendirildi ve onayları alındı. Araştırma örneklemini 2012 Ocak -2013 Temmuz tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran hastalar içinden “American College of Rheumatology” (ACR) (11) sınıflandırmasına göre FMS tanısı konan 15-65 yaş grubundaki 42 hasta ve 21 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur.

3.1. DIŞLAMA KRİTERLERİ

Endokrin bozukluklar (diabetes mellitus, tiroid hastalıkları vb.) nörolojik problemler (epilepsi, svo vb.), kronik böbrek yetmezliği olanlar ve antidepresan-antiepileptik ilaç kullanan hastalar çalışma dışında tutuldu. Ayrıca TENS uygulamasının kontrendike olduğu kalp pili varlığı gibi durumlarda hastalar çalışma dışında bırakıldı.

3.2. GEREÇLER

- Fibromiyalji Etki Anketi
- Algometre ile ACR kriterlerinde tanımlanan hassas noktaların değerlendirilmesi
- Görsel Analog Ağrı Skalası
- Görsel Analog Yorgunluk Skalası
- Kısa form McGill ağrı anketi
- Beck depresyon anketi
- Kantitatif EEG cihazı

3.3. UYGULAMA

42 FMS'lu hasta ve 21 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve gönüllüler çalışma konusunda bilgilendirilmiş ve katılım onayı alınmıştır. Araştırmaya katılan tüm olguların yaş ve semptomların başlangıç süreleri kaydedildi.

FMS tanısı alan hastalarda ağrı ve yorgunluk şiddeti VAS ile ve hassas noktaların ağrı eşik değerleri algometre ile saptandı. Depresyon düzeyi Beck depresyon anketi (BDA) ile değerlendirildi. Hastalık şiddeti ve yaşam kalitesi FEA ve Kısa form McGill ağrı anketi (KF-MAA) ile değerlendirildi.

Hassas noktaların tespitinde, elin başparmağını beyazlaştıracak şiddette, yaklaşık 4 kg basınç uygulamasına denk gelen dijital palpasyon yöntemi kullanıldı. Hassas noktalardan iki taraflı olarak Jteh medikal firması tarafından üretilen basınç algometre cihazı ile basınç ağrı eşiği (BAE) ölçümleri yapıldı. Algometre cihazı, yaylı silindirin ucunda daire şeklinde bir lastik olan ve 1cm kare çaplı basınç yüzeyine sahip, elde edilen değeri kg/cm kare cinsinden gösteren, kalibresinin en küçük aralığı 100 gr ve 10 kg/cm karelik kadranı olan bir mekanik basınç ölçer cihazıdır. Basınç duyusu için sadece cihaz dokunduruldu ve kuvvet uygulanmadı. Daha sonra hassas noktalara iki taraflı, hastanın basınç duyusu ile ağrı duyusunu ayırması için ağrı oluşturacak şekilde kuvvet uygulandı. Hastaya cihaz ile kuvvet uygularken ağrı hissettiğinde haber vermesi söylendi. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. Bu ölçümlerin ortalaması alınarak BAE değerleri tespit edildi. Ölçümler saniyede 1 kg'lık artış olacak şekilde yapıldı. Ölçümler arasında en az 15-20 saniye olacak şekilde ara verildi. FMS için karakteristik 18 hassas noktanın BAE ölçümü yapıldıktan sonra, BAE değerleri toplanarak total BAE skoru elde edildi.

TENS ve akupunktur grubuna alınan hastaların EEG çekimi öncesinde o günkü ağrı ve yorgunluk durumları VAS ile değerlendirildi. TENS ve akupunktur uygulaması sonrası ağrı düzeyindeki değişim VAS ile tekrar sorgulandı.

Akupunktur uygulaması SI 3, UB 62, UB 64, UB65, SI 4 ve Ying Tang noktaları üzerinden, 20 dk süre ile çelik iğne kullanılarak yapıldı ve çalışmada "Kingli Sterile Acupuncture Needles 0.25mm x 25mm" akupunktur iğneleri kullanıldı. TENS uygulanırken Endomed CV 405 cihazı kullanıldı. TENS grubu için üst torakal bölgeye paravertebral yerleşimli elektrotlarla;70 Hz frekansta ve 100 msn dalga genişliğinde 20 dk

konvansiyonel TENS uygulandı. TENS akım şiddeti kontraksiyon oluşturmayacak, hastaya aşırı rahatsızlık hissi vermeyecek, hafif karıncalanma hissi oluşturacak şekilde ayarlandı.

Hastalar TENS ve akupunktur uygulanmak üzere 21 kişilik iki gruba rastgele alındı. TENS grubunda ilk önce 10 dk süre ile EEG kaydı alındı sonra 20 dk TENS uygulaması yapıldı ve uygulama sonrası tekrar 10 dk EEG kaydı alındı. Akupunktur grubunda ilk önce 10 dk süre ile EEG kaydı alındı sonra 20 dk akupunktur uygulaması yapıldı ve uygulama sonrası tekrar 10 dk EEG kaydı alındı. Kontrol grubunda ise 20 dk süre ile EEG kaydı alındı.

EEG kayıtları BÜTF Ümitköy Polikliniği Akupunktur Tedavi Ünitesinde 'VIASYS Niceolet One v32' cihazı ile yapıldı. Elektrotlar bir elektrot kap ile uluslararası 10/20 elektrot yerleşim sistemine göre yerleştirildi ve her elektrot bölgesi elektrojel ile dolduruldu. Kullanılan elektrotlar: Fp1, F3, C3, P3, O1, F7, T3, T5, A1, Fz, Cz, Pz, Fp2, F4, C4, P4, O2, F8, T4, T6 ve A2 dir. Başlık yerleştirilirken Fp1 ve Fp2 elektrotlarının uygun yerde olması sağlandı. Cz elektrodunun yeri kontrol edildi. Üç nokta prensibine göre yerleştirildi. Kayıtlarda aletin filtre aralığı 35-0,5 Hz, hızı 30 mm/sn ve amplitüdü 100 mikrovolt olacak şekilde ayarlandı. Bütün elektrot impedanslarının 5 Kohms altında olmasına özen gösterildi. Deneklerimiz çekimden önce 10 dakika dinlendirildi. Çekimler deneklerin gözleri kapalı olarak yapıldı. Çekimler sırasında deneğin dikkatini dağıtabilecek ses, ışık gibi unsurların engellenmesine dikkat edildi ve her deneğin uyanık olup olmadığı kontrol edildi. Analiz için 5 dakikalık artefaktsız EEG kaydı kullanıldı.

Ağrı şiddeti KF-MAA ile değerlendirildi. Bu anket ağrının duysal (11 kelime)ve afektif (4 kelime) boyutlarını belirlemek için toplam 15 tanımlayıcı sözcükten oluşmaktadır. Bu bölümde ağrı şiddeti (0=yok, 1=hafif 2=orta 3=şiddetli) değerlendirilip üç tane ağrı skorlaması (duysal, afektif ve toplam ağrı oranı=duysal+afektif) elde edilmektedir. Bunun yanı sıra ölçümün yapılacağı zamanda hissedilen ağrı VAS ile toplam ağrı şiddeti ise 6 puanlık likert tipi ölçek ile ölçülmektedir. Bu ölçekte 0: ağrı yok, 5: dayanılmaz ağrı olarak tanımlanmaktadır (206). Anketin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği gösterilmiştir (207).

Yaşam kalitesi, FEA ile değerlendirildi. FEA, FMS tanısı alan hastaların durumlarını ve sonuçlarını takip eden bir ölçektir 10 maddeden oluşan kendini değerlendirme ölçeğidir. İlk madde her biri 0-3 arası puanlanan likert tipi 10 sorudan oluşmuştur. İkinci ve üçüncü maddelerde " Hastalıktan etkilenme" ve " işe gidememe" tespiti için gün işaretlemesi istenir. Elde edilen puan 10'a uyarlanır kalan 7 soru Görsel Eşdeğer Ölçeği'nde uygun

yerin işaretlenmesi esasına dayanır. Puan aralığı 0-100 dür (208). Anketin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği gösterilmiştir (209).

Olguların depresyon düzeylerinin belirlenmesi için BDA kullanıldı. BDA, hasta ve normal kişilerdeki depresyon şiddetini ve varlığını ölçmeyi amaçlayan 21 soruluk bir testtir. 21 sorunun her biri depresyonun somatik, afektif ve kognitif semptomlarını incelemektedir. Her bir soru depresyonun belirli bir semptomu hakkında, şiddeti artacak şekilde düzenlenen 4 cümleden oluşmaktadır. Her bir cümle 0 ile 3 arasında puanlanmaktadır. Envanterde olgulardan uygulama günü de dahil son bir hafta içerisinde kendilerini nasıl hissettiklerini en iyi açıklayan bir cümleyi seçmeleri istenmektedir. Alınabilecek puanlar 0 ile 63 arasında değişmektedir. Yüksek puanlar depresyon düzeyinin yüksek olduğunu göstermektedir. Envanterin Türkçe geçerlik ve güvenilirliği gösterilmiştir (210,211).

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada kontrol, akupunktur ve TENS gruplarında yer alan 21'er deneğe ait veriler analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk normality testi, varyansların türdeşliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Normal dağılım içeren veriler için parametrik, olmayanlar içinse parametrik olmayan testler kullanıldı. EEG sinyallerinin spektral analizi ile elde edilen, her bir elektroda ve sol anterior (Fp1+F3+F7), sağ anterior (Fp1+F3+F7), sol posterior (P3+T3+T5+O1) ve sağ posterior (P4+T4+T6+O2) olmak üzere dört bölgeye ait delta, teta, alfa ve beta güçlerinin kontrol grubu ile akupunktur ve TENS gruplarının tedavi öncesi değerleri, parametrik olmayan Kruskal-Wallis testi ve çoklu karşılaştırma testi (post-hoc) olarak seçilen yine parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile Bonferroni düzeltmesi yapılarak (anlamlılık düzeyi aşağıya çekilerek) karşılaştırıldı. Bu karşılaştırma sonucunda üç grup arasında fark tespit edilen EEG güçleri, elektrotlar ve bölgeler için, akupunktur ve TENS gruplarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri, normal dağılım göstermeyen veriler için parametrik olmayan eşleştirilmiş karşılaştırma testi olan Wilcoxon signed Rank testi ile normal dağılım gösterenler içinse eşleştirilmiş Student-t testi ile değerlendirildi. Tedavi öncesi alfa, beta, delta ve teta bölgesel güçleri ile deneklere ait hastalık süresi, total BAE skoru, tedavi öncesi VAS ağrı ve yorgunluk değerlerinin ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.

Klinik verilerin değerlendirilmesi normal dağılım gösteren parametreler için parametrik bağımsız iki örnek t testi (independent-samples T test), normal dağılım göstermeyenler içinse parametrik olmayan Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Klinik verilerden, üç grupta yer alan deneklerin yaşları parametrik tek yönlü varyans analizi (ONE-WAY ANOVA) ve Tamhane's T2 oklu karşılaştırma testi, beck depresyon anketi sonuçları Ki kare bağımsızlık testi (Yates Ki kare) ve grupların tedavi öncesi tedavi sonrası VAS ağrı değerleri de parametrik olmayan Wilcoxon T testi (Wilcoxonsigned-ranks test) ile değerlendirildi.

İstatistiksel testler SPSS 16.0 programı kullanılarak $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde gerçekleştirildi. Gruplara ilişkin sayısal değerler normal dağılan veriler için ortalama \pm standart sapma, dağılmayanlar içinse ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda akupunktur grubuna dahil edilen FMS'lu hastaların yaş ortalaması 44,6±10,34 yıl, TENS grubuna dahil edilen FMS'lu hastaların yaş ortalaması 38,05±11,3 yıl idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 30,24±6,50 21 yıldır. Her üç gruba ait yaş ortalaması karşılaştırıldığında kontrol grubunun yaş ortalaması akupunktur ve TENS grubundan ($p<0.05$) küçük saptandı.

Çalışmamızda akupunktur ve TENS gruplarının fibromiyalji anketi skorları ve yorgunluk değerleri arasında grup ortalamaları anlamlı bir farklılık göstermedi. ($P>0,05$) TENS grubunun total BAE skor ortalaması akupunktur grubundan anlamlı derecede daha düşüktü. ($P<0,05$) Tablo 4.1'de akupunktur ve TENS gruplarının FEA, yorgunluk ve total BAE skorlarının ortalama ± standart sapma değerleri verilmiştir.

Tablo 4.1. Akupunktur ve TENS gruplarının Fibromiyalji Etki Anketi, Yorgunluk ve Total Basınç Ağrı Eşiği Skorları

	<i>Akupunktur Grubu (1)</i> (N=21) (ort ± SS)	<i>Tens Grubu (2)</i> (N=21) (ort ± SS)	<i>P</i>
<i>FEA</i>	56,357±13,05	57,286±12,485	$p>0.05$
<i>Yorgunluk Skoru</i>	6,05±2,25	5,95±1,596	$p>0.05$
<i>Algometre</i> (total BAE skoru)	90,61±12,98	80,47±13,36	$P<0.05$

Akupunktur ve TENS gruplarında yer alan olgularda depresyon varlığı BDE ile değerlendirildi. Ölçeğin Türkçe için geçerlik ve güvenilirlik çalışma sonuçlarına göre kesme puanı 17 olarak kabul edildi. Buna göre 17 altındaki skorlar depresyon yok ve 17 üzerindeki skorlar depresyon var olarak kabul edildi. Çalışmamızda akupunktur grubunda 12 ve TENS grubunda 10 hastada depresyon saptandı. Buna göre grupların BDE sonuçları benzerlik göstermektedir ($P>0,05$).

Akupunktur grubunun hastalık süresi medyan (min-max) 5(1-20) yıl, TENS grubunun hastalık süresi 4(1-8) yıl idi. Çalışmamızda akupunktur ve TENS gruplarının hastalık sürelerinin medyan değerleri benzerlik göstermektedir ($P>0,05$). Akupunktur grubunu oluşturan FMS'lu hastaların tedavi öncesi VAS ile değerlendirilen ağrı skorları medyan (min-max) 5(1-7), TENS grubunun VAS değerleri ise 5(1-10) olup istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0.05$).

Çalışmamızda akupunktur ve TENS gruplarına ait hastaların Mc Gill (1-5) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Tablo 4.2'de akupunktur ve TENS gruplarının McGill (1-5) skorları görülmektedir ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Akupunktur ve TENS Gruplarının Mc Gill (1-5) Skorları

	Akupunktur Grubu (1) (N=21)	Tens Grubu (2) (N=21)	P
Mc Gill 1 (ort ± SS)	14,905±6,83	14,095±6,68	$p>0.05$
Mc Gill 2 (ort ± SS)	4,66±3,48	3,905±3,48	$p>0.05$
Mc Gill 3 (ort ± SS)	19,57±9,72	18±9,52	$p>0.05$
Mc Gill 4 (ort ± SS)	6,27±2,03	5,88±2,09	$p>0.05$
Mc Gill 5 (medyan(min-max))	3(1-5)	3(1-5)	$p>0.05$

KEEG VERİLERİ: Kantitatif EEG verileri beyin 4 kadrana bölünerek analiz edilmiştir. Buna göre (Fp1+F3+F7) sol anterior bölge, (Fp2+F4+F8) sağ anterior bölge, (P3+T3+T5+O1) sol posterior bölge ve (P4+T4+T6+O2) sağ posterior bölgeyi oluşturmuştur. Bu bölgeleri oluşturan elektrotlardan elde edilen alfa, beta, teta ve delta güçlerinin toplamı bölgesel gücü oluşturmuştur.

Delta gücü için akupunktur ve TENS grubunu oluşturan hastaların tedavi öncesi EEG'leri ile sağlıklı kontrollerin dört bölgeye ait güç değerlerine bakıldığında Tablo 4.3.'de görüldüğü gibi sol anterior ve sağ anterior bölgelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Akupunktur ve TENS grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında delta güç değerinde azalma kaydedilmiştir. Sol posterior ve sağ posterior bölgelerinde akupunktur ve kontrol grubu arasında delta gücünde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.3. Akupunktur ve TENS Grubunu Oluşturan Hastaların Tedavi Öncesi EEG Kayıtlarından Elde Edilen Bölgesel Delta Güçleri ile Kontrollerin Karşılaştırması

Bölge	Akupunktur (1) medyan(min-max) (μV^2)	Tens(2) medyan(min-max) (μV^2)	Kontrol(3) medyan(min-max)(μV^2)	Kruskal-Wallis		Mann-Whitney U (post-hoc)	
				K kare	P	U ve Z değerleri	P değeri
Sol anterior	33,75(8,67-94,88)	38,00(1,18-156,98)	63,49(32,66-132,91)	14,115	0,001	U(1-3)=54 Z(1-3)=-3,684 U(2-3)=86 Z(2-3)=-2,748	0,000 0,006
Sağ anterior	30,96(9,06-118,51)	31,095(11,43-162,62)	66,765(6,83-108,66)	10,027	0,007	U(1-3)=80 Z(1-3)=-2,924 U(2-3)=92 Z(2-3)=-2,573	0,003 0,009
Sol posterior	84,905(48,36-266,14)	88,945(1,45-297,1)	169,785(27,3-258,68)	6,406	0,041	U(1-3)=93 Z(1-3)=-2,543	0,011
Sağ posterior	82,81(3,86-282,13)	96,535(40,03-275,62)	169,4(79,79-291,95)	12,206	0,002	U(1-3)=61 Z(1-3)=-3,479	0,001

Teta gücü için akupunktur ve TENS grubunu oluşturan hastaların tedavi öncesi EEG'leri ile sağlıklı kontrollerin dört bölgeye ait güç değerlerine bakıldığında Tablo 4.4'de görüldüğü gibi sol anterior, sağ anterior ve sağ posterior bölgede akupunktur ve TENS grubunun teta gücü sağlıklı kontrollerden anlamlı ölçüde düşük olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 4.4. Akupunktur ve TENS Grubunu Oluşturan Hastaların Tedavi Öncesi EEG Kayıtlarından Elde Edilen Bölgesel Teta Güçleri ile Kontrollerin Karşılaştırılması

Bölge	Akupunktur (1) medyan(min-max) (μV^2)	Tens(2) medyan(min-max) (μV^2)	Kontrol(3) medyan(min-max) (μV^2)	Kruskal-Wallis		Mann-Whitney U (post-hoc)	
				K kare	P	U ve Z değerleri	P değeri
Sol anterior	4,61(2,48-67,56)	7,42(0,26-54,51)	12,38(7,02-31,83)	21,296	0,000	U(1-3)=39 Z(1-3)=-4,566 U(2-3)=96 Z(2-3)=-3,132	0,000 0,002
Sağ anterior	5,66(2,64-96,14)	6,55(1,54-18,73)	12,11(1,73-42,71)	18,126	0,000	U(1-3)=66 Z(1-3)=-3,887 U(2-3)=85 Z(2-3)=-3,409	0,000 0,001
Sol posterior	19,81(13,26-268,65)	25,53(0,37-147,12)	36,24(5,78-104,04)	7,228	0,027		
Sağ posterior	19,38(0,76-210,78)	21,38(9,94-102,13)	37,77(17-96,67)	12,929	0,002	U(1-3)=94 Z(1-3)=-3,182 U(2-3)=103 Z(2-3)=-2,956	0,001 0,003

Akupunktur ve TENS grubunu oluşturan hastaların tedavi öncesi EEG'lerinden elde edilen alfa gücünü kontrollerle karşılaştırdığımızda; Tablo 4.5'de görüldüğü gibi akupunktur

grubunu oluşturan hastaların sol ve sağ anterior bölgesinde alfa gücünde anlamlı ölçüde azalma saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4.5. Akupunktur ve TENS Grubunu Oluşturan Hastaların Tedavi Öncesi EEG Kayıtlarından Elde Edilen Bölgesel Alfa Güçleri ile Kontrollerin Karşılaştırılması

Bölge	Akupunktur (1) medyan(min-max) (μV^2)	Tens(2) medyan(min-max) (μV^2)	Kontrol(3) medyan(min-max) (μV^2)	Kruskal-Wallis		Mann-Whitney U (post-hoc)	
				K kare	P	U ve Z değerleri	P değeri
Sol anterior	3,54(1,18-14,86)	4,84(0,17-21,9)	8,35(2,96-18,47)	18,295	0,000	U(1-3)=52 Z(1-3)=-4,239	0,000
Sağ anterior	3,83(1,98-20,47)	4,38(1,35-13,83)	9,21(0,71-23,76)	9,873	0,007	U(1-3)=101 Z(1-3)=-3,006	0,003
Sol posterior	27,745(10,83-140,8)	32,75(11,86-141,99)	60,56(5,69-249,9)	3,226	0,199 ns		
Sağ posterior	43,8(0,53-216,26)	46,39(7,33-129,23)	77,77(13,76-214,82)	4,422	0,110 ns		

Akupunktur grubunun beta gücü kontrol grubuna göre sağ ve sol anterior bölgede anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur. ($p<0.05$)Tablo 4.6'da akupunktur ve TENS grubunun tedavi öncesi EEG'de elde edilen bölgesel beta güç değerleri ile kontrollerin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo 4.6. Akupunktur ve TENS Grubunu Oluşturan Hastaların Tedavi Öncesi EEG Kayıtlarından Elde Edilen Bölgesel Beta Güçleri ile Kontrollerin Karşılaştırılması

Bölge	Akupunktur (1) N=21 medyan(min-max) (μV^2)	Tens(2) N=21 medyan(min-max) (μV^2)	Kontrol(3) N=21 medyan(min-max) (μV^2)	Kruskal-Wallis		Mann-Whitney U (post-hoc)	
				K kare	P	U ve Z değerleri	P değeri
Sol anterior	4,42(1,83-15,62)	6,23(0,28-50,6)	11,93(4,68-96,73)	10,292	0,006	U(1-3)=94 Z(1-3)=-3,182	0,001
Sağ anterior	5,45(2-28,25)	6,02(2,33-28,01)	11,35(1,16-77,66)	8,083	0,018	U(1-3)=113 Z(1-3)=-2,704	0,007
Sol posterior	25,12(13,4-71,51)	25,85(11,2-109,55)	33,87(6,53-125,84)	4,53	0,104 ns		
Sağ posterior	28,44(0,82-57,87)	26,47(9,98-96,30)	31,32(17,43-168,54)	4,005	0,135 ns		

Hasta gruplarının (TENS ve akupunktur) tedavi öncesi bazal EEG'lerinden elde edilen alfa, beta, teta ve delta bölgesel güç değerleri ile EEG öncesinde sorgulanan total BAE skoru, hastalık süresi, VAS ağrı ve yorgunluk skoru ile korelasyonu incelenmiştir.

Akupunktur ve TENS grubunda delta için tedavi öncesi güç değerleri ile total BAE skoru, hastalık süresi, VAS ağrı ve yorgunluk skoru arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Akupunktur grubunda sol posterior bölgede tedavi öncesi teta güç değerinin tedavi öncesi ağrı skoru ile negatif korelasyon ($r = -0,456$, $p = 0,038$) gösterdiği saptanmıştır.

TENS grubunda teta için tedavi öncesi güç değerleri ile total BAE skoru, hastalık süresi, VAS ağrı ve yorgunluk skoru arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Akupunktur grubunda sol anterior bölgede tedavi öncesi alfa güç değerinin hastalık süresi ile ($r = 0,539$, $p = 0,017$) pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

TENS grubunda sol posterior bölgede tedavi öncesi alfa güç değerinin hastalık süresi ile ($r = 0,471$, $p = 0,031$) pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Akupunktur ve TENS grubunda beta için tedavi öncesi güç değerleri ile total BAE skoru, hastalık süresi, VAS ağrı ve yorgunluk skoru arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

FMS'lu hastalara TENS uygulaması öncesi VAS ile değerlendirilen ağrı skoru 5(1-10), tedavi sonrası ise 3(0-8) olup istatistiksel olarak belirgin azalma vardı ($p = 0,001$).

FMS'lu hastalarda TENS uygulaması sonrası çekilen EEG'de elde edilen bölgesel delta gücü, tedavi öncesi delta gücü ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Fibromiyaljili hastaların TENS uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG'de elde edilen bölgesel delta güç değerleri

Bölge	Tedavi öncesi medyan(min-max) (μV^2)	Tedavisonrası medyan(min-max) (μV^2)	P
Sol anterior	38,00(1,18-156,98)	47,04(14,07-126,07)	>0,05
Sağ anterior	31,095(11,43-162,62)	26,21(12,54-97,5)	>0,05
Sol posterior	88,945(1,45-297,1)	104,4(62,3-270,2)	>0,05
Sağ posterior	96,535(40,03-275,62)	83,66(55,86-249,22)	>0,05

FMS'lu hastalarda TENS uygulaması sonrası çekilen EEG'de elde edilen bölgesel teta gücü, tedavi öncesi teta gücü ile karşılaştırıldığında sağ posterior bölgede istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Fibromiyaljili hastaların TENS uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG'de elde edilen bölgesel teta güç değerleri

Bölge	Tedavi öncesi medyan(min-max) (μV^2)	Tedavi sonrası medyan(min-max) (μV^2)	P
Sol anterior	7,42(0,26-54,51)	6,33(2,1-60,99)	>0,05
Sağ anterior	6,55(1,54-18,73)	5,47(3,21-20,25)	>0,05
Sol posterior	25,53(0,37-147,12)	26,2(11,34-68,46)	>0,05
Sağ posterior	21,38(9,94-102,13)	23,79(10,97-60,34)	P=0,027

FMS'lu hastalarda TENS uygulaması sonrası çekilen EEG'de elde edilen bölgesel alfa gücü, tedavi öncesi alfa gücü ile karşılaştırıldığında sol anterior ve sağ posterior bölgede istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.9.)

Tablo 4.9. Fibromiyaljili hastaların TENS uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG'de elde edilen bölgesel alfa güç değerleri

Bölge	Tedavi öncesi medyan (min-max) (μV^2)	Tedavis sonrası medyan (min-max) (μV^2)	P
Sol anterior	4,84(0,17-21,9)	4,74(2-25,89)	P=0,039
Sağ anterior	4,38(1,35-13,83)	4,46(2,17-9,96)	>0,05
Sol posterior	32,75(11,86-141,99)	47,04(10,34-200,33)	>0,05
Sağ posterior	46,39(7,33-129,23)	40,34(6,99-170,15)	P=0,007

FMS'lu hastalarda TENS uygulaması sonrası çekilen EEG'de elde edilen bölgesel beta gücü, tedavi öncesi beta gücü ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Fibromiyaljili hastaların TENS uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG'de elde edilen bölgesel beta güç değerleri

Bölge	Tedavi öncesi medyan(min-max) (μV^2)	Tedavisonrası medyan(min-max) (μV^2)	P
Sol anterior	6,23(0,28-50,6)	6,33(2,1-60,99)	>0,05
Sağ anterior	6,02(2,33-28,01)	5,47(3,21-20,25)	>0,05
Sol posterior	25,85(11,2-109,55)	27,03(11,34-120,29)	>0,05
Sağ posterior	26,47(9,98-96,30)	23,79(10,97-60,34)	>0,05

FMS'lu hastalara akupunktur uygulaması öncesi VAS ile değerlendirilen ağrı skoru 5(1-7), tedavi sonrası ise 2(0-9) olup istatistiksel olarak belirgin azalma vardı ($p=0,003$).

FMS'lu hastalarda akupunktur uygulaması sonrası çekilen EEG'de elde edilen bölgesel delta gücü, tedavi öncesi delta gücü ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Fibromiyaljili hastaların akupunktur uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG'de elde edilen bölgesel delta güç değerleri

Bölge	Tedavi öncesi medyan(min-max) (μV^2)	Tedavisonrası medyan(min-max) (μV^2)	P
Sol anterior	33,75(8,67-94,88)	36,88(9,65-119,19)	>0,05
Sağ anterior	30,96(9,06-118,51)	38,26(15,23-127,02)	>0,05
Sol posterior	84,905(48,36-266,14)	92,12(44,13-346,49)	>0,05
Sağ posterior	82,81(3,86-282,13)	83,605(37,56-320,62)	>0,05

FMS'lu hastalarda akupunktur uygulaması sonrası çekilen EEG'de elde edilen bölgesel teta gücü, tedavi öncesi teta gücü ile karşılaştırıldığında sağ posterior bölgede istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Fibromiyaljili hastaların akupunktur uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG'de elde edilen bölgesel teta güç değerleri

Bölge	Tedavi öncesi medyan(min-max) (μV^2)	Tedavisonrası medyan(min-max) (μV^2)	P
Sol anterior	4,61(2,48-67,56)	5,05(2,18-34,75)	>0,05
Sağ anterior	5,66(2,64-96,14)	5,25(2,21-57,31)	>0,05
Sol posterior	19,81(13,26-268,65)	27,28(8,56-166,79)	>0,05
Sağ posterior	19,38(0,76-210,78)	26,28(2,29-132,44)	P=0,027

FMS'lu hastalarda akupunktur uygulaması sonrası çekilen EEG'de elde edilen bölgesel alfa gücü, tedavi öncesi alfa gücü ile karşılaştırıldığında sağ ve sol posterior bölgede istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. ($p<0.05$) (Tablo 4.13.)

Tablo 4.13. Fibromiyaljili hastaların akupunktur uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG'de elde edilen bölgesel alfa güç değerleri

Bölge	Tedavi öncesi medyan(min-max) (μV^2)	Tedavisonrası medyan(min-max) (μV^2)	P
Sol anterior	3,54(1,18-14,86)	3,525(1,18-8,48)	>0,05
Sağ anterior	3,83(1,98-20,47)	4,955(2,11-8,74)	>0,05
Sol posterior	27,745(10,83-140,8)	61,25(10,69-160,38)	P=0,006
Sağ posterior	43,8(0,53-216,26)	59,11(1,78-240,48)	P=0,001

FMS'lu hastalarda akupunktur uygulaması sonrası çekilen EEG'de elde edilen bölgesel beta gücü, tedavi öncesi beta gücü ile karşılaştırıldığında sağ ve sol posterior bölgede istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Fibromiyaljili hastaların akupunktur uygulaması öncesi ve sonrasında çekilen EEG'de elde edilen bölgesel beta güç değerleri

Bölge	Tedavi öncesi medyan(min-max) (μV^2)	Tedavi sonrası medyan(min-max) (μV^2)	P
Sol anterior	4,145(1,83-15,62)	6,735(1,71-21,46)	>0,05
Sağ anterior	5,335(2-28,25)	8,07(2,57-15,66)	>0,05
Sol posterior	24,57(13,4-71,51)	29,22(19,35-66,14)	P=0,017
Sağ posterior	28,195(0,82-57,87)	31,97(2,73-73,99)	P=0,005

5. TARTIŞMA

FMS, yaygın ağrı şikayeti ile hassas noktaların varlığı, yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel bozuklukların eşlik ettiği karmaşık kronik ağrı bozukluğudur. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. FMS patofizyolojisine ilişkin teoriler önceleri kas kaynaklı patolojileri vurgularken günümüzde ağrının merkezi işleme bozukluğuna yönelmiştir (212). Kronik ağrılı uyaranların FMS'lu hastalarda santral sinir sisteminde ağrı yollarında nöroplastisite ve disfonksiyona yol açtığı, beynin ağrıya yanıtının farklı olduğu gösterilmiştir (213). FMS'lu hastalarda yaygın hiperaleji, allodini, spinal segmentler boyunca yayılan ağrı sık görülür. Ayrıca ağrı dışında görsel ve işitsel uyaranlara da hassasiyetin artmış olması temel sorunun ağrı ve/veya duysal amplifikasyon olduğunu destekler. FMS'lu hastalarda fonksiyonel MRG ile yapılan çalışmalar abartılı santral ağrı yanıtını destekler niteliktedir (214).

Kantitatif EEG ağrının santral işlemini değerlendirmede sık kullanılan bir nörofizyolojik yöntemdir (215, 216, 217). Sağlıklı kişilerde deneysel tonik ağrı oluşturularak yapılan EEG çalışmalarında düşük frekanslı delta gücünde artış, teta gücünde nadir değişiklik, alfa gücünde azalma ve yüksek frekanslı beta gücünde artıştan oluşan sonuçlar elde edilmiştir. Benzer çalışmalarda benzer sonuçlar saptanmıştır. Daha sonra elektriksel, mekanik, kimyasal lazer gibi değişik nosiseptif uyaranlarla kantitatif EEG ile beyin dalgalarındaki değişimler analiz edilmiştir (218).

Çalışmamızda TENS ve akupunktur grubunu oluşturan FMS'lu hastaların kantitatif EEG bulguları temel olarak benzerdi. FMS'lu hastalarda kronik ağrı dışında uyku bozukluğu, kognitif fonksiyon bozukluğu gibi kantitatif EEG değişikliğine neden olabilecek sorunlar vardır. Hasta gruplarımız McGill ağrı skorları, EEG çekim öncesi VAS ile değerlendirilen yorgunluk ve ağrı skorları, total BAE ve FEA skorları benzerdi. Depresyon varlığı açısından iki grup arasında fark yoktu. Hastalarımızın kognitif fonksiyonlarının değerlendirmesi yapılmamıştı. Grupları oluşturan hasta sayısının az oluşu sonuçları etkilemiş olabilir

Sağlıklı gönüllülerde ağrılı soğuk uygulama ile kantitatif EEG'de oluşan değişimleri inceleyen çalışmada frontalde delta ve teta aktivitesinde artış, frontotemporalde ise beta aktivitesinde artış, oksipital ve posterior parietalde alfa aktivitesinde azalma saptanmıştır

(219). Ağrısız soğuk uyaran ise uyarının verildiği tarafın çaprazında frontal bölgede teta, alfa1 ve alfa 2 gücünde belirgin artışa neden olmuştur (216). Fibromiyalji sendromlu hastalarda akut ağrıya yanıtı değerlendirmek için yapılan benzer çalışmada sağlıklı kontrollerle benzer EEG güç değişimleri elde edilmiştir. Fibromiyalji sendromlu hastaların soğuk ile ağrı algısının daha erken oluştuğu, kontrollere göre ağrıya intoleransın daha erken geliştiği saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun ağrı skorları ile delta, teta ve beta gücündeki artışın korele olduğu saptanmıştır. Hem ağrıyı daha önce hissetmeleri hem de ağrı ile ilişkili EEG değişikliklerinin daha erken çıkması kantitatif olarak ağrı hissini anormal olduğunu işaret etmektedir (220).

Fibromiyalji sendromlu 85 hastanın kantitatif EEG verilerini normatif veri tabanında yaş ve cinsiyeti uygun kontrollerle karşılaştıran çalışmada; düşük-orta frekanslı (delta, teta ve alfa) dalgaların gerçek (absolute) gücünde özellikle frontal bölgede azalma, yüksek frekanslı (beta) dalgaların rölatif gücünde frontal/santral bölgede artış saptanmıştır. Ayrıca frontal bölgede hipokoherans saptanmıştır (221).

Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Hem TENS grubunu hem de akupunktur grubunu oluşturan FMS'lu hastaların tedavi öncesi delta gücünde frontal bölgede azalma, akupunktur grubundaki hastalarda sağ ve sol posterior bölgede azalma saptandı. Teta gücünde ise her iki grupta yaygın bir azalma mevcuttu. Alfa ve beta gücünde akupunktur grubunda frontal bölgede azalma mevcut iken TENS grubunda kontrol grubuna göre fark yoktu. Bizim çalışmamızda relatif güç ve koherans analizi yapılmamış sadece absolute güç değerleri incelenmiştir.

Hargrove ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FMS'lu hastaların kantitatif EEG verilerini, total FEA skoru ortalama değerinin altında olan ve FEA skoru ortalama değerinin üzerinde olan olmak üzere iki grup oluşturarak karşılaştırmışlar (221). EEG bulguları iki grup arasında fark saptanmamış. EEG bulguları ile FEA ile belirlenen hastalık ciddiyeti arasında ilişki olmadığı görüşünü öne sürmüşler. Fibromiyalji için belirlenen 18 hassas noktanın dolorimetre ile değerlendirilen ağrı eşik değerlerinin toplamı ağrı skoru olarak kaydedilmiş. Ağrı eşik değer toplamı ne kadar düşük ise EEG anormallikleri o kadar belirginmiş.

Çalışmamızda akupunktur grubunda tedavi öncesi VAS ağrı skoru ile sol posterior bölgenin teta güç değeri arasında negatif korelasyon, sol anterior bölge alfa güç değeri ile

hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. TENS grubunun ise sol posterior bölge alfa güç değeri ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

Soğuk uygulama ile oluşturulan akut ağrıda frontalde delta ve teta aktivitesinde artış, frontotemporalde beta aktivitesinde artış, posteriorparietal ve oksipital bölgede alfa1 ve alfa2 aktivitesinde azalma saptanmıştır. Delta ve teta aktivitesindeki artış soğuk uygulamaya negatif emosyonel yanıt, beta aktivitesindeki artış ise tonik ağrıya aşırı duyarlılık olarak yorumlanmıştır (219). Brakioradial adale içerisine hipertonic sıvı enjeksiyonunu takiben oluşan ağrı kontralateral parietal bölgede delta ve beta2 gücünde artışa, alfa1 gücünde ise her iki parietal bölgede artışa neden olmuştur. Delta ve beta gücündeki artış ağrı kaybolana kadar devam etmiştir. Delta ve beta gücündeki artış somatosensöryal bölgedeki senkronizasyon, hücresele uyarlabilirlikteki azalma ve ağrı hissini baskılama işlevine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (221). Bir başka görüş ise delta ve beta gücündeki artışın ağrıya emosyonel dikkat cevabı ile ilişkili olabileceğidir. Vibrasyon uyarısı ile beta gücünde artış olduğu, dikkat gerektiren uyarı oluşu nedeniyle beta gücünü artırdığı ileri sürülmüştür (222).

Tekrarlayan tonik ağrıda başlangıçta beyin posteriorunda alfa1 ve alfa2 aktivitelerinde azalma sonraki ağrılı uyaranlarda toparlanma saptanmış. Ancak beta2 aktivitesi başlangıca göre sürekli artmış alfa1 aktivitesi ağrı ile negatif korelasyon beta2 aktivitesi ise ağrı ile pozitif korelasyon göstermekteymiş. Alfa 1 aktivitesini toparlanma, beta2 aktivitesindeki artış eğilimi talamokortikal sistem ve desending inhibitör nöronların ağrıyı baskılama çabası olarak yorumlanmıştır. Beta 2 aktivitesindeki artış ağrı ile uyarılan kasa aktivitesinin göstergesi de olabileceği belirtilmektedir (217).

Bizim çalışmamızda FMS'lu hastalarda akut ağrı değil, kronik ağrı söz konusudur. Gözler kapalı istirahat pozisyonunda uyarının minimal olduğu ortamda EEG kayıtları alınmıştır. Frontalde belirgin düşük ve orta frekanslı dalgaların gücünde azalma vardır. Kronik nörojenik ağrıda yapılan kantitatif EEG çalışmasında beyinde ağrı ile ilişkili lokalizasyonlarda özellikle yüksek teta (6-9 Hz) ve düşük beta (12-16 Hz) frekansında aşırı aktivasyon saptanmıştır. Bu aktivasyon ağrı ile ilişkili pek çok alanda özellikle primerinsular, anterior cingulate, prefrontal ve inferior-posteriorparietal korteks, primer ve sekonder somatosensöryal kortekste daha belirgin bulunmuştur. Santral lateral talamotomiden 12 ay sonra cingular ve insular korteksteki aktivasyonda belirgin düzelme görülmüştür. Kortikal ağrı alanları ile örtüşen pek çok alandaki ritmik aktivasyonun varlığı

talamokortikal disritim (TCD) görüşünü desteklemektedir. Artmış talamokortikal düşük ve yüksek frekanslı osilasyonlar talamik dezaktivasyonlara bağlıdır. Pretalamik, talamik ya da supratalamik seviyede kronik nörojenik ağrı tetiklenebilir. Tüm tetikleyiciler talamusa eksitator (uyarıcı) girdileri azaltırlar ve talamik relay hücrelerde hipopolarizasyona neden olarak sürekli ritmik teta (4-9 Hz), beta (12-30 Hz) ve gama (30 – 80 Hz) oluştururlar (223).

FMS'lu hastaların EEG bulguları görüldüğü üzere kronik nörojenik ağrılı hastaların bulgularından oldukça farklıdır.

İnsan EEG'sinin dominant ritmi alfa osilasyonudur. Bazı kortikal alanlardan da oluşturulabilir ancak talamik nükleuslar korteksin alfa aktivitesine belirleyen ana kaynaktır. Talamik aktivite ile (Pacemaker) tetiklenir, kortikal alfa talamokortikal-talamik girdi ağrı tarafından modüle edilir. Teorik olarak alfa ritmi inhibitör nöronların aktivitesidir. Alfa gücündeki azalma talamokortikal devrede önemsiz bilgilerin inhibisyonunun gerçekleştirilememesi ile ilgili bozukluğu gösterir (224).

Ağrı beklentisinde alfa ritmindeki olay ilişkili desenkronizasyon (ERD) ne kadar güçlü ise ağrı hissi o kadar fazladır (225). Düşük alfa bandı desenkronizasyonu dikkat ve beklenti işlevini yansıtır. Ağrı modülasyonunda önemli role sahiptir. Kişinin dinlenme durumundaki alfa 1 gücü ile ağrılı uyaranla oluşturulan ağrı skorları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu bulgu istirahatteki alfa 1 gücünün ağrı cevabına predispozan faktör olduğunu destekler. Ayrıca istirahatte ağrı ağrının intrinsik nöral fonksiyonunu ve beyinde sürekli noxious olayların işlendiğini desteklemektedir. Dış uyaran olmadan subjektif tonik ağrı cevabının tahminini sağlar (226).

Çalışmamızda FMS'lu hasta gruplarından sadece akupunktur grubunda frontal bölgede alfa gücünde azalma saptanmıştır. Gözler açıkken alfa gücü baskılanır. Özellikle posterior lokalizasyonda bu belirgindir (224). Çalışmamızda bu etkiden kaçınmak için EEG çekimleri gözler kapalı olarak gerçekleştirilmiştir. FMS'lu hastalarda uyku bozukluğu yaygın bir sorundur. EEG çekimleri esnasında uyuklama söz konusu olabilir. Uyuklama durumunda EEG'de alfa ve teta dalgalarında artış, beta dalgalarında azalma beklenir (227). Bulgularımız ile uyumsuzdur.

FMS'lu hastalarda saptanan düşük ve orta frekanslı osilasyonların gücündeki azalma kronik ağrı, depresyon, kognitif bozukluk, baş ağrısı gibi FMS'lu hastalarda görülen pek çok semptom soruna bağlı olabilir.

TENS uygulamasının ağrı üzerindeki etkileri ve bu etkiyi kapı-kontrol mekanizması üzerinden gösterdiği uzun zamandır bilinmektedir. Yüksek frekans uyarım sonrasında endojen opioid olan enkefalin ve gama-aminobütirik asit konsantrasyonlarında artış olduğu, düşük frekans uyarım sonrasında ise beta endorfin ve serotonininde artış meydana geldiği gösterilmiştir. Antagonisler verildiğinde ise analjezi etkisi ortadan kalkmaktadır. Bu sonuçlar analjezinin kısmen bu mediyatörler ile sağlandığını ortaya koymaktadır (228, 229).

Angel ve arkadaşları burst tip TENS 'in latent miyofasiyal tetik noktalarda ağrı sensitivitesini değerlendirdiği çalışmalarında TENS etkisinin periferik mekanizmalar yanında diğer olası mekanizma da santral sinir sistemi etkileri olabileceğini belirtmişler; burst tipte TENS miyofasiyal tetik noktalardaki refere ağrıya neden olan basınç eşik değerini, spinal dorsal kökteki alanları ateşleyerek artırabileceğini belirtmişlerdir (230). Tong ve arkadaşları düşük frekanslı TENS kullanımının enkefalin ve beta endorfinlerin salınımını artırdığını belirtmişler; beta endorfinin periaquaduktal gri maddeyi stimüle ettiği ve inhibitör desendan yolları aktive ettiği için burst TENS uygulamasından sonra refere basınç ağrı eşliğinde gözlenen artışın bu inhibitör ağrı yollarının aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir (231).

Güven ve arkadaşları, FMS'li 50 hastayı iki gruba ayırarak, her iki gruba da farklı modalitelerde TENS uygulamışlardır. Tedavi öncesi ve sonrası ağrı, hassas nokta sayısı ve genel durum değerlendirilmiştir. Sonuç olarak her iki grupta da iyileşme değerlerinin belirgin ve birbirine eşdeğer olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar TENS'in lokal analjezi sağlamada alternatif tedavi yöntemi olarak başarı ile kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (232). Celik ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 33 spinal kord yaralanmalı hastada düşük frekans TENS 'in nöropatik ağrıdaki etkinliğini araştırmışlar ve düşük frekans TENS tedavisinin nöropatik ağrıda etkin olabileceği görüşüne varmışlardır (233).

Çalışmamızda TENS uygulaması ile FMS'lu hastaların tedavi sonrası ağrı skorlarında azalma mevcuttu. Tedavi sonrası sol anterior ve sağ posterior bölgede alfa gücünde artış, sağ posterior bölgede teta gücünde artış saptandı. Delta ve beta gücünde fark görülmedi.

Alfa dalgaları teorik olarak inhibitör nöronların aktivitesini yansıtır (224). Alfa 1 gücündeki artışın akut tonik ağrıda somatosensörial bölgedeki senkronizasyon, hücrel uyarlabilirlikteki azalma ve ağrı hissini baskılama işlevine bağlı olduğu bildirilmiştir (222).

Akupunktur Çin’de bir tedavi seçeneği olarak yaklaşık 2000 yıldır kullanılmaktadır ve batı ülkelerinde kabulü ilginç derecede artmaktadır. Son dekadlarda özellikle yüksek düzeyde ağrıya yol açan patolojilerde kullanımı gittikçe artmaktadır ve bu yüzden FMS için de önerilmektedir. Hastalar ve sağlık personeli arasında akupunkturun yaygın kabulüne rağmen çalışmalarda FMS tedavisinde etkinliğine dair henüz yeterli kanıt bulunamamıştır. Vas ve arkadaşları 156 FMS ‘li hastayı gerçek ve sham akupunktur uygulamak üzere randomize etmişler, ağır depresyonu olan veya olmayan kişilerde fibromiyalji için akupunkturun bir tedavi seçeneği olarak etkinliği açısından kanıt sağlayabileceği görüşüne varmışlardır (234). Yine benzer şekilde planlanan başka bir çalışmada David ve arkadaşları 50 fibromiyaljili hastayı gerçek ve sham akupunktur uygulanmak üzere randomize etmişler ve akupunkturun fibromiyalji semptomlarını plaseboya göre önemli derecede iyileştirdiğini, takip periyodu süresince yorgunluk ve anksiyetede en belirgin iyileşmenin olduğunu saptamışlar (235).

Akupunktur grubunda tedavi uygulaması sonrası sağ ve sol posterior bölgede alfa gücünde artış, sağ posterior bölgede teta gücünde artış, sağ ve sol posterior bölgede beta gücünde artış saptanmıştır. Alfa gücündeki artış akupunktur uygulamasının inhibitör nöronları aktive etmesine bağlı olabilir.

Akut ağrıda delta ve teta aktivitesindeki artış soğuk uygulamaya negatif emosyonel cevaba, beta aktivitesindeki artış ise tonik ağrıya aşırı duyarlılığa bağlanmıştır (219). Delta ve beta gücündeki artış genel olarak ağrıya emosyonel /dikkat cevabı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (222). Akupunktur uygulamasını takiben oluşan beta gücündeki artış akupunktur uygulamasının ilk defa yapılmasına bağlı hastanın negatif emosyonel cevabına bağlı olabilir. Beta 2 aktivitesinde kas kontraksiyonuna bağlı artış olabilir (217). Akupunktur uygulamasının oluşturduğu ağrı nedeniyle hastada kas aktivitesi oluşup beta aktivitesini artırmış olabilir.

Sonuç olarak FMS’lu hastalarda istirahat EEG’inde düşük ve orta frekanslı dalgaların güçleri azalmıştır. TENS ve akupunktur uygulaması ile hastaların ağrılarında azalma ve kantitatif EEG’de inhibitör aktivitede artış saptanmıştır.

Çalışma gruplarımızı oluşturan hasta sayılarının az oluşu, kontrol grubunun yaş ortalamasının düşük oluşu çalışmamızın başlıca kısıtlılığıdır. TENS ve akupunktur uygulaması ile oluşan EEG aktivitesindeki değişikliklerin ne kadar süre devam ettiğini değerlendiremedik.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda TENS ve akupunktur grubunu oluşturan FMS'lu hastaların kantitatif EEG bulguları temel olarak benzerdir. Hem TENS grubunu hem de akupunktur grubunu oluşturan FMS'lu hastaların tedavi öncesi delta gücünde frontal bölgede azalma, akupunktur grubundaki hastalarda sağ ve sol posterior bölgede azalma saptandı. Teta gücünde ise her iki grupta yaygın bir azalma mevcuttu. Alfa ve beta gücünde akupunktur grubunda frontal bölgede azalma mevcut iken TENS grubunda kontrol grubuna göre fark yoktu.
2. FMS'lu hastalara akupunktur uygulaması öncesi VAS ile değerlendirilen ağrı skoru 5(1-7), tedavi sonrası ise 2(0-9) olup istatistiksel olarak belirgin azalma vardı.
3. FMS'lu hastalara TENS uygulaması öncesi VAS ile değerlendirilen ağrı skoru 5(1-10), tedavi sonrası ise 3(0-8) olup istatistiksel olarak belirgin azalma vardı.
4. TENS ve akupunktur uygulaması ile kantitatif EEG'de inhibitör aktivitede artış saptanmıştır. Akupunktur grubunda tedavi uygulaması sonrası sağ ve sol posterior bölgede alfa gücünde artış, sağ posterior bölgede teta gücünde artış, sağ ve sol posterior bölgede beta gücünde artış saptanmıştır. TENS grubunda tedavi sonrası sol anterior ve sağ posterior bölgede alfa gücünde artış, sağ posterior bölgede teta gücünde artış saptandı. Delta ve beta gücünde fark görülmedi.
5. FMS'lu hastalarda istirahat EEG'sinde düşük ve orta frekanslı dalgaların güçleri azalmıştır. TENS ve akupunktur uygulaması ile hastaların ağrılarında azalma ve kantitatif EEG'de inhibitör aktivitede artış saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 19(2):111-117, 2007.
2. Lera S, Gelman SM, López MJ, Abenoza M, Zorrilla JG, Castro-Fornieles J, Salamero M. Multidisciplinary treatment of fibromyalgia: does cognitive behavior therapy increase the response to treatment. *J Psychosom Res* 67:433-441, 2009.
3. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:403-425, 2007.
4. Ozkan O, Yildiz M, Köklükaya E. The Correlation of laboratory tests and sympathetic skin response parameters by using artificial neural networks in fibromyalgia patients *J Med Syst* 36(3):1841-1848, 2011.
5. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:403-425, 2007.
6. Bennet RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: Evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 74(4):385-398, 1999.
7. Bradley L.A, Alarcon G.S. *Arthritis and Allied Conditions*. Fifteenth edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
8. Akkuş S: Fibromiyalji. Goksoy T (Ed): *Romatizmal hastalıkların tam ve tedavisi 2002*; 777-789.
9. Boissevan MD, Mc Cain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, I. Medical and pathophysiological aspects. *Pain* 45(3):227-238, 1991.
10. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain; In *arthritis and allied Condition*, 12th edition, Lea & Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992,1383.
11. Forseth KO, Gran JT, Husby GA. Population study of the incidence of fibromyalgia among women aged 26-55 yr. *Br J Rheumatol* 36(12):1318-1323, 1997.
12. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 28:139-144, 1985.
13. Yunus MB, Holt GS, Masi AT, Aldag JC. Fibromyalgia syndrome among the elderly: comparison with younger patients *J Am Geriatr Soc* 36(11): 987-995, 1988.
14. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population *Arthritis Rheum* 38(1):19-28, 1995.
15. Pellegrino M.J, Waylanis GW, Rommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch. Phys. Med. Rehabil* 70:61-63, 1989.

16. Russell IJ.: A metabolic basis for fibromyalgia syndrome; *Fibromyalgia and Myofascial Pain*, H. Vaeroy & H.Merskey, Elsevier science Publishers, 1993,283-30.
17. Atlı AD, Öztekin F, Erdoğan S. Primer Fibromialji sendromunda nokturnal growth hormon sekresyonu. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 22(3):106-110, 1997.
18. Caro VJ.: IS there an immunologic component to the fibromyalgia syndrome?; *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 1989, 15:1;169-186
19. Boissevain M.D, Mc Cain GA. Towards an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, II. Psychological and phenomenological aspects. *Pain*: 45:239-48, 1991.
20. Bleckert ACE, Knipping AA, Von Rijswijk M. Fibromyalgic complaints and weather factors: *Journal of Musculoskeletal Pain*, 1995.
21. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 52:1577-1584, 2005.
22. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 46:1333-1343, 2002.
23. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis Rheum*. 54:1682- 1686, 2006.
24. Su SY, Chen JJ, Lai CC, Chen CM, Tsai FJ. The association between fibromyalgia and polymorphism of monoaminoxidase A and interleukin 4. *Clin Rheumatol* 26:12-16, 2007.
25. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbances in patients with "fibrositis" syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med*37:341-351, 1975
26. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Medicine* 5:387-398, 2001.
27. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* 63: 1504-1506, 2004.
28. Russell, Orr MD, Littman B. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*37(11):1593-1601, 1994.
29. Vaeroy H, Hele R, Forre Q. Elevated CFS levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 32:21-26, 1988.
30. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 22(2):267-284, 1996.

31. Moldofsky H. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*15(1):91-103, 1989.
32. Bennett RM: The fibromyalgia syndrome. *Textbook of Rheumatology*. 5th edition (Eds. KelleyWN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB) W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997:511-519.
33. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum*. 29(4):217- 227, 2000.
34. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des*. 12(1):17-22, 2006.
35. Menzies V, Lyon DE. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. *Biol Res Nurs* 11(4):387-394, 2010.
36. Yunus MB. Towards a model of pathology of fibromyalgia, aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *J Rheumatol* 19(6):846-850, 1992.
37. Woolf CI, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N- methyl- D-aspartic acid receptor activity stages. *Pain* 44:293-299, 1991.
38. Mense S. Neurobiological concepts of fibromyalgia-the possible role of descending spinal tracts. *Scand J Rheumatol* 113: 24-29, 2000.
39. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* 74(4):385-398, 1999.
40. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*36(6): 339-356, 2007.
41. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Seminars Arthritis Rheum*. 37(6):339-352, 2008.
42. Bennet RM. Fibromyalgia and the facts. Sense or nonsense. *Rheum Dis Clin North Am*19(1):45-59, 1993.
43. Akkuş S, Koşar A, Bayazıt O. Fibromiyalji tanısı konan 220 vakanın klinik özellikleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1;41-45, 1998.
44. Kayhan Ö.; *Fibromiyalji: Medikomat Basın Yayın, Ankara, 1995.*
45. Pellegrino MJ. Atypical chest pain as initial presentation of primary fibromyalgia. *Arch. Phys. Med. Rehabil* 71(7):526-528, 1990.
46. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population sex, pain threshold and fibromyalgia symptoms. *J. Rheumatol* 22(1):151-156, 1995.

47. Le Goff P. Is fibromyalgia a muscle disorder? *Joint Bone Spine* 2006; 73: 239-242.
48. Olsen NJ, Park JH. Skeletal muscle abnormalities in patients with fibromyalgia. *Am J Med Sci* 315: 351-358, 1998.
49. Yurdakul S: Yumuşak doku romatizması, "Romatoloji sempozyumu", 18-24, İstanbul, 1989.
50. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls *Semin. Arthritis Rheum* 11(1):151-171, 1981.
51. Berker E, Dinçer N. Kronik ağrı ve rehabilitasyonu. *Ağrı* 17:2, 2005.
52. Bengtsson A, Jorfeldt L. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol* 15(3):340-347, 1986.
53. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA* 22-29; 257(20): 2782-2787, 1987.
54. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 15(8):1271-1273, 1988.
55. Yener M. Fibromiyaljili hastalarda serum 25-hidroksi d vitamini ve parathormondüzeyleri. *Uzmanlık Tezi*, 2005; 20-21.
56. Marcus DA. *A Primary Care Guide to Practical Management* Dawn A. Marcus, MDPain Institute, University of Pittsburgh Pittsburgh, Chronic Pain. PA Human Pres. 2005; 15-30.
57. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med* 66(6):837-844, 2004.
58. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum* 48(10):2916-2922, 2003.
59. Müller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 27(11):1005-1010, 2007.
60. Färber L, Stratz T, Brückle W, Späth M, Pongratz D, Lautenschläger J, Kötter I, Zöller B, Peter HH, Neeck G, Alten R, Müller W. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia--a highly selective and competitive 5-HT₃ receptor antagonist. German Fibromyalgia Study Group. *Scand J Rheumatol Suppl* 113:49-54, 2000.
61. Späth M, Stratz T, Neeck G, Kötter B, Hammel B, Amberger CC. Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 33(4):267-270, 2004.

62. Wolfe F, Smyte HA, Yunus MB. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33(2):160-172, 1990.
63. Yunus MB, İnanıcı F. Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnosis, and biopathophysiologic mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS (Eds). *Myofasial pain and Fibromyalgia. Trigger point management*. Mosby, St. Louis. 2002, pp. 3-31.
64. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London Mosby, 1994;5: 16. 1-12.
65. Kayhan Ö. Ağrı serisi Fibromiyalji. Ankara, Hekimler yaydın birliği. 1995.
66. Wolfe F, Smythe H, Yunus M, Bennet RM. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33(2):160-172, 1990.
67. Hieblinger R, Coenen M, Stucki G, Winkelmann A, Cieza A. Validation of the international classification of functioning, disability and health core set for chronic wide spread pain from the perspective of fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther* 11(3): R67-78, 2009.
68. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62(5):600-610, 2010.
69. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. Klippel JH, Dieppe PA, Arnett FC (editors). *Rheumatology*. 4nd ed. St. Louis. Mosby, 2000: 1–12.
70. Kayhan Ö. Ağrı serisi Fibromiyalji. Ankara, Hekimler yayın birliği. 1995.
71. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 154(18):2049-2053, 1994.
72. Ahles TA, Khan S, Yunus MB. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J Psychiatry* 148(12):1721-1726, 1991.
73. Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A model to assess severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol* 22(12):2313-2318, 1995.
74. Buskila D, Neumann L, Alhoashle A, Abu-Shakra M. Fibromyalgia syndrome in men. *Semin Arthritis Rheum* 30(1):47-51, 2000.
75. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: comparing the demographic and clinical characteristics in 100 random community cases of fibromyalgia versus controls. *J Rheumatol* 26(7):1577-1585, 1999.

76. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum* 28(2):138-145, 1985.
77. Yunus MB, Holt GS, Masi AT, Aldag JC. Fibromyalgia syndrome among the elderly. Comparison with younger patients. *J Am Geriatr Soc* 36(11):987-995, 1988.
78. Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 17:491-510, 2006.
79. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21(3): 499-511, 2007.
80. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 37(6): 353-365, 2008.
81. Wilke WS. Treatment of resistant fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 21(1): 247-260, 1995.
82. Goldenberg DL. What is the future of fibromyalgia ? *Rheum Dis Clin North Am* 22(2): 393-406, 1996.
83. Bennett RM. Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am* 22(2): 351-367, 1996.
84. McCain GA. A cost effective approach to the diagnosis and treatment of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 22(2):323-349, 1996.
85. Di Franco M, Lannuccelli C, Atzeni F, Cazolli M, Salaffi F, Valesini G. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 28: 110-116, 2010.
86. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry* 31(3):206-219, 2009.
87. 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* 114(7):537-545, 2003.
88. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman HA. Randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 29(11):1371-1377, 1986.
89. Goldenberg DL, Bruckhardt C, Crofford L. Management of Fibromyalgia syndrome. *JAMA* 292(19):2388-2395, 2004.
90. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry* 31:206-219, 2009.

91. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH. EULAR. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 67(4):536-541, 2008.
92. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21(3):499-511, 2007.
93. Santandrea S, Montrone F, Sarzi-Puttini P, Boccassini L, Caruso I. A double-blind crossover study of two cyclobenzaprine regimens in primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 21(2):74-80, 1993.
94. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 112(3):191-197, 2002.
95. Nørregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 61(3):445-449, 1995.
96. Arnold LM, Clauw DJ, Wohlreich MM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, et al. Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 11(5):237-244, 2009.
97. Wernicke J, Lledó A, Raskin J, Kajdasz DK, Wang F. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf* 30(5):437-455, 2007.
98. Derry S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* Mar 14;3:CD008244, 2012.
99. Straube S, Derry S, Moore RA, Paine J, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia-responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskelet Disord* 11:150, 2010.
100. Siler AC, Gardner H, Yanit K, Cushman T, McDonagh M. Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. *J Pain* 12(4):407-415, 2011.
101. Tzellos TG, Toulis KA, 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 Pharm Ther* 35(6):639-656, 2010.
102. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 37(10): 2156-2166, 2010.
103. Rico-Villademoros F, Hidalgo J, Morillas-Arques P, Vilchez JS, Delgado-Rodriguez A, Calandre EP. An open-label study of levopromazine (methotrimeprazine) as an add-on therapy in fibromyalgia management. *Clin Exp Rheumatol* 27(5 Suppl 56):S16-20, 2009.

104. Schneider M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther* 32(1):25-40, 2009.
105. Zinnuroglu M. Nonpharmacological and multidisciplinary treatment of fibromyalgia syndrome. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2:59-66, 2009.
106. 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* 35(2):393-407, 2009.
107. Yunus MB. Fibromyalgia syndrome: Current concepts of biophysiological mechanisms and management. *Romatol. Töb. Rehab.* (16. Ulusal Fiziksel Töp ve Rehabilitasyon Kongresi konferans kitabö). 1997;8(2):120.
108. Nicassio PM, Radojevic V, Weisman MH, Schuman C, Kim J, Schoenfeld-Smith K, Krall T. A comparison of behavioral and educational interventions for fibromyalgia. *J. Rheumatol* 24(10):200-207, 1997.
109. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 21(4):714-720, 1994.
110. Andersson M, Bagby JR, Dyrehag L, Gottfries C. Effects of staphylococcus toxoid vaccine on pain and fatigue in patients with fibromyalgia/chronic fatigue syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2(2):133-142, 1998.
111. Fisher A. Local Injections in pain management; Physical Medicine and Rehabilitation. *Clinics of North America* 6(4):851-869, 1995.
112. Singh BB, Wu WS, Hwang SH, Khorsan R, Der-Martirosian C, Vinjamury SP, Wang CN, Lin SY: Effectiveness of acupuncture in the treatment of fibromyalgia. *Altern Ther Health Med* 12(2):34-41, 2006.
113. Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D. A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia. *Ann Intern Med* 143(1):10-19, 2005.
114. Martin DP, Sletten CD, Williams BA, Berger IH: Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 81(6):749-757, 2006.
115. Targino RA, Imamura M, Kaziyama HH, Souza LP, Hsing WT, Furlan AD, Imamura ST, Azevedo Neto RS. A randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia. *J Rehabil Med* 40(7):582-588, 2008.
116. Martin L, Nutting A, MacIntosh BR, Edworthy SM, Butterwick D, Cook J. An exercise program in the treatment of FM. *J. Rheumatol* 23(6):1050-1053, 1996.
117. Bennett RM, Burckhardt CS, Clark SR, O'Reilly CA, Wiens AN, Campbell SM. Group treatment of fibromyalgia: A 6 month outpatient program. *J. Rheumatol* 23(3):521-528, 1996.

118. Low J, Reed A. Electrotherapy explained; Butterworth- Heinemann, Oxford, 1990, 163- 274.
119. Oltulu H, Cantürk F. Primer fibromyalji sendromunda ultrason ve lazer tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi1(1),25- 28, 1998.
120. Kuran B, Özgüzel M, Çağlar N, Alpay K, Gülşen G, Boneval F. Fibromiyalji sendromunda tizanidine ve ultrason tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 18(1):29-33, 1994.
121. Kesiktaş N. Fibromiyalji sendromlu hastalarda bazı tedavi yöntemlerinin kısa ve uzun vadelerde değerlendirilmesi. Doktora tezi. İstanbul 1999.
122. Nelson RM, Currier DP. Clinical Electrotherapy. 2nd ed. Appleton-Lange Connecticut 1991.
123. Mysiw J, Jakson R. Electrical Stimulation. In: Braddom R, eds. Physical Medicine Rehabilitation, 1996:464-491.
124. Aldemir T. Transkütan Elektriksel Sinir Stimulasyonu. In: Edirne S, Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 533-538.
125. Akyüz G. Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu. In: Tuna N, eds. Elektroterapi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2. baskı,2001:163-176
126. Walsh N. Treatment of the patient with chronic pain. In: De Lisa J A, eds. Rehabilitation medicine. Edition 2 Lippincott Company 1993: 973-996.
127. Dalkılıç M. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu. Yakut E (editör). Kanıta Dayalı Elektroterapi. Ankara: Pelikan Yayıncılık;2008. 24-43.
128. Karacan İ. Koyuncu H. Temel Elektroterapi. Oğuz H (editör). Tıbbi Rehabilitasyon. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. 411-32.
129. Basford J. Physical Agents. In: De Lisa J A, eds. Rehabilitation medicine. Edition 2 Lippincott Company 1993: 415-417.
130. Aldemir T. Transkütan Elektriksel Sinir Stimulasyonu. In: Edirne S, eds. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 533-538.
131. Weisberg J. Phd: Transcutaneous electrical nerve stimulation. Hecox B, Mehreteab T.A, Weisberg J.(Ed):Physical Agents. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 1994, s.299-306.
132. Long M. Fifteen years of transcutaneous electrical stimulation for pain control. Stereotact Funct Neurosurg 56(1):2-19, 1991.
133. Soric R, Devlin M. Transcutaneous electrical nerve stimulation. Postgraduate Medicine 78(4):101-107, 1985.

134. Deyo R, Walsh N, Martin D, Schoenfeld L. A controlled trial of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and exercise for chronic low back pain. *The New England Journal of Medicine* 322(23):1627-1634, 1990.
135. Alper S. Transkütan Elektriksel Sinir Stimulasyonu. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 1*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 790-798.
136. Barr J. TENS for pain management. In: Nelson R, Currier D, eds. *Clinical Electrotherapy*. Second edition Appleton and Lange 1991: 221-260.
137. Catton R. The electric currents of brain. *BMJ* 2:278, 1875.
138. Berger H: Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 87:527-570, 1929.
139. Kutlu G: EEG'nin tarihçesi. *Sinaps Türk EEG-EMG bülteni* 2000;(13),1-14.
140. Bora İ, Yeni SN, Gürses C. *Epilepsi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008.
141. Öztekin MF. Elektroensefalografi. *Türkiye Klinikleri J Neuroloji* 2004; 2: 107-9.
142. Bruce J Fisch. *Dijital ve Analog EEG'nin Temel İlkeleri*. Editör: Şahiner T, 3. Baskı, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2007.
143. Thakor NV, Tong S. Advances in quantitative electroencephalogram analysis methods. *Annu Rev Biomed Eng* 6:453-495, 2004.
144. Laman DM, Wieneke GH, Van Duijn H, Veldhuizen, Van Huffelen AC. QEEG changes during carotid clamping in carotid endarterectomy: spectral edge frequency parameters and relative band power parameters. *J Clin Neurophysiol* 22(4):244-252, 2005.
145. Rampil IJ. Spectral edge frequency - A new correlate of anaesthetic depth. *Anesthesiology* 53:S4, 1980.
146. Baron JC. Perfusion thresholds in human cerebral ischemia: historical perspectives and therapeutic implications. *Cerebrovasc Dis* 11 Suppl 1:2-8, 2001.
147. McGrail KM. Intraoperative use of electroencephalography as an assessment of cerebral blood flow. *Neurosurg Clin N Am* 7(4):685-692, 1996.
148. Halford JJ. Neurophysiologic correlates of psychiatric disorders and potential applications in epilepsy. *Epilepsy Behav* 4(4): 375-385, 2003.
149. Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 11(2):190-208, 1999.
150. Chernyak GV, Sessler DI. Perioperative Acupuncture and Related Techniques. *Anesthesiology* 102(5): 1031-1078, 2005.

151. Chapman CR, Gunn C C. Acupuncture. In: Bonica JJ (ed) The Management of Pain. 2nd edition. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990, 1805-21.
152. Cheng Xinnong (ed). Chinese Acupuncture and Moxibustion. 1st edition. Beijing: Foreign Language Press; 1987, 1-108.
153. Gunn C C. Acupuncture in context. In: Filshie J, White A (eds) Medical Acupuncture. 1st edition. Toronto: Churchill Livingstone; 1998, 11-16.
154. Zhang Enqin (ed). Chinese Acupuncture and Moxibustion. 3rd edition. Shanghai: Publishing House of Shanghai College of Traditional Chinese Medicine 1990, 4-50.
155. The Acupuncture Institute of the Academy of Traditional Chinese Medicine. Essential of Chinese Acupuncture. 1st edition. Beijing: Foreign Language Press; 1980, 5-318.
156. Pomeranz B, Stux G. Scientific Basics of Acupuncture. 3rd edition. Berlin: Springer Verlag; 1995, 1- 99.
157. <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=93&codcch=196>, 14 Aralık 2009.
158. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2002/9241545437.pdf>. 14 Aralık 2009.
159. Tekeoglu I: Temel Akupunktur. 1988; 1-23.
160. O'connor J. Bensky, D.:Acupuncture: A comprehensive text, Eastland Press, USA, 1988; 741.
161. Schoen A.M.: Ancient Aid to Modern Medicine, Veterinary Acupuncture, 1994; 707.
162. Nakatani Y. and Yamashita, K.: Ityodoraku acupuncture, Ryodoralcu Research Institute, Tokyo. 1977; 74-5.
163. Andersson SA, Ericson T, Holmgren E, Lindqvist G. Electroacupuncture. Effects on pain threshold measured with electrical stimulation of teeth. Brain Res 63:393-396, 1973.
164. Schneideman 1. Medical acupuncture, Mayfair Medical Supplies Ltd., Hong Kong.1988; 166-183.
165. MeIzack R, Wall P.D.: Pain meehanisms: A new theory, Science, 1965; 150: 971-979.
166. Yegol, I.: Ndroogmentatif Teknikler, Ed: Yegill I, Agri ye Tedavisi, Yap=Matbaacilik, Izmir, 1993; 181-190.

167. Tekeoglu I., Alkan I., Altug M.E. Erençil A.: Hayvanlarda akupunktur analjezisi, Ytiziincii Yil eniversitesi Saglik Bilimleri Derg., 1995 1: 99-102. 133. Janssens, L.A.A.: Some neurophysiological aspects of anal getic acupuncture. Proceedings of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Holland, Paper read at the 1 st International Congress of Veterinary Anaesthesia, Cambridge. 1982; 10, 57-67.
168. Janssens, L.A.A.: Some neurophysiological aspects of anal getic acupuncture. Proceedings of the Association of Veterinary Anaesthetists of Great Britain and Holland, Paper read at the 1 st International Congress of Veterinary Anaesthesia, Cambridge. 1982; 10, 57-67.
169. Lee PKY, Modell IH. Bingham, H.G.: Acupuncture anaesthesia: a clinical study. *Anesth. and Analg* 55(4): 508-512, 1976.
170. Cheng RS, Pomeranz B.A combined treatment with D-amino acids and electroacupuncture produces a greater analgesia than either treatment alone: Naloxane reverses these effects. *Pain*8(2):231- 236, 1980.
171. O'Connor, Bensky D. Needling technique. In: O'Connor J, Bensky D, editors. *Acupuncture*. Washington: Easland; 1988. p.404-16.
172. Karamehmetoğlu ŐS. Bilimsel verilerin ışığında akupunktur ve fiziksel tıp ile rehabilitasyon. *Akupunktur Dergisi* 2001;11:13-24.
173. Chiang CY, Chang CT, Chu HL, Yang LF. Peripheral afferent pathway for acupuncture analgesia. *Sci Sin* 16:210-217, 1973.
174. Takeshige C, Sato T, Komugi H. Role of periaqueductalcentral gray in acupuncture analgesia. *Acupunct Electrother Res* 5:323-357, 1980.
175. Jankovic B. Neuroimmunomodulation from phenomenology to molecular evidence. *Ann N Y Acad Sci* 25;741:1-38, 1994.
176. Jin HO, Zhou L, Lee KY, Chang TM, Chey WY. Inhibition of acid secretion by electrical acupuncture is mediated via beta endorfin and somatostatin. *Am J Physiol* 271(3 Pt 1):G524-30, 1996.
177. Richards D, Marley J. Stimulation of auricular acupuncture points in weight loss. *Aust Fam Physician* 27:73-77, 1998.
178. Medicine & Health Publishing CO.: Auricular points prescription used in acupuncture anesthesia, *Practical Ear-Needling Therapy*, Hong Kong. 1987;123-148.
179. Lee J.K. Cheung C.S: *Current Acupuncture Therapy*, Medical Book Publications, Hong Kong. 1978; 408.
180. Gillanber, EG.: *Veteriner Hekimlikte Ak.upunktur ve Akupunktur Uygulamalan*, Doktora Tezi, tU. S4111(Bilimleri Enstitilad, 1994.

181. Celo E.M. Luzunaga H.M.: A study on the possible application of acupuncture analgesia in abdominal surgery on dogs, Phillipine J. of Vet. Med., 1980; 19, 98-121.
182. Matsumoto T.: Acupuncture anaesthesia. Acupuncture for Physicians, 1977; 89-123.
183. Sezen A. Modern Kulak Akupunkturu. Ankara, Başar Ofset, 1994: 15-21.
184. Oleson T. Auriculotherapy Manuel: Chinese and Western Systems of Ear Acupuncture. 2nd Edition, Los Angeles, Health Care Alternatives Inc. 1998: 1-6.
185. Dökme B. Akupunktur ve Akuenerji. 1.baskı, İstanbul, Veli Yayınları, 2006: 7-33.
186. Nazlıkul H, Eraltan EH. Tamamlayıcı Tıp Akupunktur. İstanbul, Nobel, 2002: 71-79.
187. Gellman H. Acupuncture Treatment for Musculoskeletal Pain. New York, Taylor and Francis, 2002: 3-28
188. Mann F. Textbook of Acupuncture. London, William Heinemann Medical Boks, 1987: 2-7; 105-110.
189. Sezen K: Akupunktur Teorik ye Pratik. 2002; 21-32
190. Alper S: Akupunktur, laser ye magnetoterapi. Beyazova M, Kutsal YG (Eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 2000.
191. Paramore L. Use of alternative therapies: Estimates from the Robert Wood Johnson Foundation national access to care survey. J Pain Symptom Manage 13(2):83-89, 1996.
192. Ahonen E, Hakumaki S, Pantanen J, Riekkinnen P, Sivenius J. Effectiveness of acupuncture and physiotherapy on myogenic headache: A comparative study. Acupunct Electrother Res 9(3):141-150. 1984.
193. Pintov S, Lahat E, Alstein M, Vogel Z, Barg J. Acupuncture and the opioid system: Implications in management of migraine. Pediatr Neurol 17(2):129-133, 1997.
194. Helms JM. Acupuncture for the management of primary dysmenorrhea. Obstet Gynecol 69(1):51-56, 1987.
195. Crocetti E, Crotti N, Feltrin A, Ponton P, Geddes M, Buiatti E. The use of complementary therapies by breast cancer patients attending conventional treatment. Eur J Cancer 34(3):324-328, 1998.
196. Creamer P, Singh BB, Hochberg MC, Berman BM. Are psychosocial factors related to response to acupuncture among patients with knee osteoarthritis? Altern Ther Health Med 5(4):72-76, 1999.
197. Marteleto M, Fiori AM. Comparative study of the analgesic effect of transcutaneous nerve stimulation; electroacupuncture and meperidine in the treatment of postoperative pain. Acupunct Electrother Res 10(3):183-193, 1985.

198. Wong AM, Su TY, Tang FT, Cheng PT, Liaw MY. Clinical trial of electrical acupuncture on hemiplegic patients. *Am J Phys Med Rehabil* 78(2):117-122, 1999.
199. Ullet GA, Han S, Han JS. Electroacupuncture: Mechanism and clinical application. *Biol Psychiatry* 44(2):129-138, 1998.
200. Richards D, Marley J. Stimulation of auricular acupuncture points in weight loss. *Aust Fam Physician* 1998;27:73-7.
201. Mulhisen L, Rogers JZ. Complementary and alternative modes of therapy for the treatment of the obese patient. *J Am Osteopath Assoc* 1999;99:8-12.
202. Asomoto S, Takeshige C. Activation of the satiety center by auricular acupuncture point stimulation. *Brain Res Bull* 1992;29:157-64.
203. Rosted P, Griffiths PA, Bacon P, et al. Is there an effect of acupuncture on the resting EEG? *Complement Ther Med.* 2001 Jun;9(2):77-81.
204. Tanaka, Y, Koyama, Y, Jodo. Effects of acupuncture to the sacral segment on the bladder activity and electroencephalogram. *PsychiatryClin. Neurosci.* 2002; 56 249–250.
205. Hjorth B. In Duffy F (ed), *Physical aspects of EEG data as a basic for topographic mapping, Topographic Mapping of Brain Electrical Activity.* Boston: Butterworth 175-194.
206. Melzack R. The Short Form McGill pain questionnaire, *Pain*, 1987; 30: 191-7.
207. Yakut Y, Yakut E, Bayar K, Uygur F. Reliability and validity of the Turkish version short-form McGill pain questionnaire in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1083-7.
208. Burckhart CS, Clark SR, Bennett RM. The Fibromyalgia Impact Questionnaire. development and validation. *J Rheumatol* 1991; 18: 728-34.
209. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int* 2000; 20: 9-12.
210. HISLI, N.(1988). The reliability and validity study of the beck depression inventory in a Turkish sample. *Psikoloji Dergisi.* 6: 118-122.
211. SAYAR, K., ARIKAN, M., YÖNTEM, T.(2002). Sleep quality in chronic patients. *Can J Psychiatry.* 47(9): 844-848.
212. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J Neurosci Res* 89(1): 29-34, 2011
213. Gracely RH. A pain psychologist's view of tenderness in fibromyalgia. *J Rheumatol* 34: 912-3, 2007
214. Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain Physician* 14(2): E217-45, 2011

215. Jensen MP, Sherlin LH, Gertz KJ, Braden AL, Kupper AE, Gianas A, Howe JD, Hakimian S. Brain EEG activity correlates of chronic pain in persons with spinal cord injury: clinical implications. *Spinal Cord* 51(1):55-8, 2013
216. Chang PF, Arendt-Nielsen L, Chen AC. Comparative cerebral responses to non-painful warm vs. cold stimuli in man: EEG power spectra and coherence. *Int J Psychophysiol* 55(1):73-83, 2005
217. Chang PF, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Svensson P, Chen AC. Comparative EEG activation to skin pain and muscle pain induced by capsaicin injection. *Int J Psychophysiol* 51(2):117-26, 2004
218. Chen AC. New perspectives in EEG/MEG brain mapping and PET/fMRI neuroimaging of human pain. *Int J Psychophysiol* 42(2):147-59, 2001
219. Chang PF, Arendt-Nielsen L, Chen AC. Dynamic changes and spatial correlation of EEG activities during cold pressor test in man. *Brain Res Bull* 15;57(5):667-75, 2002
220. Stevens A, Batra A, Kötter I, Bartels M, Schwarz J. Both pain and EEG response to cold pressor stimulation occurs faster in fibromyalgia patients than in control subjects. *Psychiatry Res* 27;97(2-3):237-47, 2000
221. Hargrove JB, Bennett RM, Simons DG, Smith SJ, Nagpal S, Deering DE. Quantitative electroencephalographic abnormalities in fibromyalgia patients. *Clin EEG Neurosci* 41(3):132-9, 2010
222. Le Pera D, Svensson P, Valeriani M, Watanabe I, Arendt-Nielsen L, Chen AC. Long-lasting effect evoked by tonic muscle pain on parietal EEG activity in humans. *Clin Neurophysiol* 111(12):2130-7, 2000
223. Stern J, Jeanmonod D, Sarnthein J. Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *Neuroimage* 31(2):721-31. Epub 2006 Mar 9, 2006
224. Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev* 53(1):63-88. Epub 2006 Aug 1, 2007