

Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri

Management Approaches in Fibromyalgia Syndrome

Dilşad SINDEL, İlknur SARAL, Sina ESMAEILZADEH

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Fibromiyalji sendromu (FMS), genellikle allodini ve hiperaljezinin eşlik ettiği kronik yaygın ağrı ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Birçok hastada yorgunluk, tutukluk, uyku bozukluğu, depresyon ve anksiyete gibi komorbiditelerle ilişkili olduğundan sınıflandırılması ve tedavisi oldukça zordur. FMS'de görülen ağrı, yorgunluk, depresyon, uyku bozukluğu ve bilişsel fonksiyon bozukluğu gibi çok sayıda belirti ve bulgu hastalarda fonksiyonel disabilite yaratarak günlük yaşam için gerekli aktiviteleri sürdürme kabiliyetini azaltarak yaşam kalitesini belirgin düzeyde bozmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar, tedavide optimal yarar sağlayabilmenin ancak hastanın ağrı şiddetini, semptomlarını ve fonksiyonel durumunu göz önüne alan farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçeneklerinin bir arada bulunduğu tedavi yaklaşımları ile olabileceğini göstermektedir. Bu derlemede amacımız, FMS'de etkili olan farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerini güncel literatürler eşliğinde gözden geçirmek ve tedavi yöntemleri ile ilgili kanıtları incelemektir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2012;58:136-42.*

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji sendromu, farmakolojik tedavi, farmakolojik olmayan tedavi

Summary

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a multisystem disorder, characterized by widespread pain that is usually associated with hyperalgesia and allodynia. Comorbidities such as fatigue, stiffness, insomnia, depression and anxiety make its classification and treatment difficult. The confluence of pain and other symptoms and conditions such as fatigue, depression, sleep disturbance and cognitive dysfunction contribute to the reduced function and quality of life in patients with FMS. Clinical trials have shown that optimum benefit may be obtained only with therapeutic strategies including both pharmacological and non-pharmacological interventions taking into consideration pain severity, symptoms and functional status. The aim of this review was to summarize the current literature on pharmacological and non-pharmacological treatments of FMS as well as to evaluate the evidence of the value of the available treatment interventions. *Turk J Phys Med Rehab 2012;58:136-42.*

Key Words: Fibromyalgia syndrome, pharmacological treatment, non-pharmacological treatment

Giriş

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterize multisistemik bir hastalıktır (1). Ağır çalışma ve yaşam koşullarının getirmiş olduğu zorlukların yol açtığı stres ile tetiklenen FMS, artık çağın hastalığı haline gelmiştir. FMS'li 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 (3-5). FMS'nin görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır ve en sık 40-60 yaş arasında görülmektedir. Görülme sıklığı kadınlarda erkeklerden 4-9 kat daha fazladır (6-10).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, FMS'li hastalarda gelişen yaygın ağrının ve ağrı hassasiyetinin nedeni aydınlatılmamış, etyopatogenezi genetik ve çevresel faktörler ile periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığı düşünülmekle birlikte mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (2,11). FMS patogenezi açıklayabilmek amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda, araştırmacılar santral ve periferik teoriler oluşturmuştur. Santral teoriler kapsamında nöropeptid düzeyindeki değişiklikler, nöroendokrin disfonksiyon, uyku bozuklukları, santral sensitizasyon ve santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesindeki bozukluklardan şüphe edilirken; periferik teoriler kapsamında ise otonomik disfonksiyon, immünolojik fonksiyon bozukluğu, kas dokusu ve kas fonksiyon bozuklukları ile FMS patogenezi aydınlatılmaya çalışılmaktadır (12).

Kronik bir ağrı bozukluğu olan FMS'nin tedavisi oldukça zordur ve günümüzde az sayıda etkili tedavi yöntemi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda, en fazla desteklenen tedavi protokolleri FMS'yi bölgesel ya da multifokal bir kas bozukluğundan ziyade sistemik bir hastalık olarak ele alan yöntemlerdir. Tedavide optimal yarar sağlayabilmek için hastanın semptom şiddetini, çeşitliliğini ve fonksiyonel durumunu göz önüne alan, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin bir arada olduğu, psikososyal ve davranışsal yöntemler ile eğitim uygulamalarını içeren tedavi yaklaşımları gerekmektedir (13,14).

Uygulanan Tedavi Yöntemleri

FMS'de tedavi modalitelerinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar mevcut olup metodolojilerinde herhangi bir standardizasyon bulunmamaktadır. Tedavi protokolleri farklılık göstermekle birlikte bazı klinisyenlere göre FMS'nin etkili bir tedavi yöntemi yoktur (13). Bu karışıklığı çözebilmek için American Pain Society (APS), European League Against Rheumatism (EULAR) ve Association of the Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) FMS'de tedavi rehberleri yayınlamışlardır. Bu rehberlere göre birinci düzey kanıta dayalı tedavi yöntemleri Tablo 1'de verilmiştir (15).

A. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide birinci basamak, tanıyı doğrulayıp depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu gibi komorbiditeleri tespit edebilmektir (16,17). 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 (13,18,19). En uygun ve faydalı olan ise farmakolojik tedaviyi hastanın semptom ve bulgularına göre düzenlemektir (18,20). FMS'de etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanlar trisiklik antidepressanlar (TSA), siklobenzaprin, tramadol, serotonin norepinefrin gerilim inhibitörleri (SNRI), selektif serotonin gerilim inhibitörleri (SSRI) ve $\alpha 2\delta$ -ligand antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin)'dir (19,21).

Basit Analjezikler, Steroid Olmayan Anti-İnflamatuvar İlaçlar, Kortikosteroidler ve Opioidler

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların (SOAİ) tek başına etkinliğini gösteren veri bulunamamıştır. Yine kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda, 20 mg prednizolon uygulaması plaseboya göre etkisiz bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, tramadolün 400 mg/gün'e çıkarılmasıyla

ağrı kontrolünde yeterli etki sağlanamazken, 650 mg asetaminofen ve 75 mg tramadol kombinasyonu kullanılarak yapılan 12 haftalık çift kör randomize kontrollü çalışmanın sonucunda FMS'li hastaların %35'inde ağrıda %50'den fazla azalma saptanmıştır (22). FMS'de parasetamol ve tramadol gibi basit analjezik ve zayıf opioidlerin tedavide kullanımı önerilirken, SOAİ'ler ve güçlü opioidlerin kullanımı önerilmemektedir (23-26).

Miyorelaksanlar

Siklobenzaprin ile yapılan çalışmalarda, 10 mg'lık gece dozuyla başlanıp doz artırılarak 30 mg'a çıkarılmış ve FMS'de ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve sabah tutukluğunun azaltılmasında güçlü kanıt düzeyinde etkili bulunmuştur (1,11,13,19,27).

Antidepressanlar

TSA'lar analjezik etkilerini nörohormonal mekanizmalar, nörotransmitterler ve endojen opioid sistem üzerinden gerçekleştirmektedirler. 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 düzelleme saptanmıştır (14,22,28,29). Çalışmalar sonucunda, amitriptilin tedavide birinci seçenek olarak önerilen ilaçlar arasındadır ve yatmadan önce 25-50 mg/gün şeklinde kullanımı önerilmektedir (14,30).

SSRI'lar, yapılan randomize kontrollü çalışmalar sonucunda FMS tedavisinde etkili bulunmuştur (28). Yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda ise semptom kontrolünde TSA'ların SSRI'lardan daha etkili olduğu saptanmıştır (21).

SNRI'lar uyku, dikkat, bilişsel fonksiyon, anksiyete ve inen ağrı inhibisyonu üzerinde etkili olan serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe etmektedirler. Duloksetin 2008'de, milnasipran ise 2009 yılında FMS'de kullanım için Food and Drug Administration (FDA) onayı almışlardır ve tedavide birinci seçenek ilaç olarak önerilmektedirler (31,32). Duloksetinin ağrı üzerindeki etkinliği duygudurum üzerindeki etkinliğinden bağımsızdır, bölünmüş dozlarda uygulama ile tek doz uygulama arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark yoktur ve tolerans için 30 mg'lık dozla başlanması ve 60 mg/gün veya 120 mg/gün'lük dozlarda kullanımı önerilmektedir (22,30). Milnasipran ile yapılan çok merkezli bir çalışmada 125 FMS'li hastaya 100 mg/gün tek veya iki bölünmüş doz halinde uygulama sonrasında hastaların %75'inde ağrının azaltılması ve fiziksel fonksiyonların artırılmasında etkili bulunurken, bir başka çalışmada ise 20 hastaya 12 hafta boyunca 30-100 mg/gün dozlarda (ortalama

Tablo 1. FMS'de birinci düzey kanıta dayalı tedavi yöntemleri (15).

APS	EULAR	AWMF
Aerobik egzersiz	Amitriptilin	Aerobik egzersiz
Multidisipliner tedavi	Tramadol	Multidisipliner tedavi
Bilişsel-davranışsal tedavi	Antikonvülzanlar	Bilişsel-davranışsal tedavi
Amitriptilin	SSRI'lar	Amitriptilin
Siklobenzaprin	SNRI'lar	

FMS: Fibromiyalji Sendromu, APS: American Pain Society, EULAR: European League Against Rheumatism Level of Evidence, AWMF: Association of the Scientific Medical Societies in Germany, SSRI: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri, SNRI: Serotonin Norepinefrin Gerilim İnhibitörleri.

57,7 mg/gün) uygulanmış ve çalışma sonunda depresyonu olmayan hastalarda da ağrı şiddetinde belirgin azalma saptanmıştır (18). Tedavide önerilen doz aralığı 100-200 mg/gün'dür ve uygulamaya 12,5 mg/gün ile başlanıp bir hafta sonunda 100 mg/gün'e çıkarılması önerilmektedir (18,22,33).

Yapılan çalışmalar sonucunda FMS'de ağrılı semptomların azaltılmasında SNRI'lar SSRI'lara göre daha etkili bulunmasına karşın, yan etki insidansları daha fazladır. Bulantı, ağız kuruluğu, terleme, baş dönmesi, baş ağrısı, uyuyamama, konstipasyon ve yorgunluk yan etkilerinden dolayı ilacı bırakma oranı %21 olarak bildirilmektedir (31).

Antikonvülzanlar

Tedavide birinci seçenek olarak önerilen gabapentin ile Arnold ve ark. (34) tarafından yapılan çalışmada, FMS'de 1800 mg/gün kullanımının plaseboya göre daha etkili olduğu bulunmuştur.

FMS'de kullanım için 2007 yılında FDA onayı alan ve tedavide birinci seçenek olarak önerilen pregabalin ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ağrı, yorgunluk ile uyku bozukluğunu düzelttiği ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (22). Yapılan bir çalışmada, 450 mg/gün'lük dozun ağrı şiddetini azaltmada 150 mg/gün ve 300 mg/gün uygulamaya göre daha etkili olduğu, ayrıca 300 mg/gün ve 450 mg/gün dozların ise uyku kalitesi, yorgunluk ve genel değerlendirme parametreleri üzerinde etkinliği gösterilmiştir (35). Pregabalin tedavisinde analjezik etki 300-600 mg/gün doz aralığında elde edilmekte olup etki bir hafta içerisinde başlamaktadır. En sık bildirilen yan etkiler sersemlik ve uyku hali olup, altı aylık takip süresiyle yapılan çalışmalarda bu yan etkilerin giderek azaldığı bildirilmiştir (21,31,36-38).

Gelecekte Kullanılabilecek Diğer Farmakolojik Tedaviler

Holman ve ark. (39) yaptıkları bir çalışmada, dopamin agonisti olan pramipeksolün 14 hafta uygulanmasıyla ağrı skorlarında belirgin düzelleme sağlandığı (FMS grubunda %36, plasebo grubunda %9) gözlenmiştir. Gelecekte tedaviye dirençli hasta grubunda uygulanabilir ancak etkinlik ve güvenilirlik açısından çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır (14). Russell ve ark. (40) 118 hastayı içeren randomize kontrollü çalışmalarında, tedavi gruplarına sekiz hafta her gece 4,5 ve 6 gr gamma aminobütirik asit (GABA) prekürsörü olan gamma hidroksibütirat (sodyum oksibat) uygulamışlar ve her iki tedavi grubunda da uyku kalitesi, ağrı ve fonksiyonel skalalarda düzelleme saptamışlardır. Yine sodyum oksibat ile 24 hastada yapılan bir başka çalışmada gece 6 gr uygulama sonrasında hassas nokta sayısı, ağrı ve yorgunluk değerlendirmelerinde anlamlı düzelleme saptanmıştır (22). Yapılan bir başka çalışmada, düşük doz büyüme hormonu uygulaması FMS'li hastalarda ağrı şiddetinin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılmasında etkili bulunmuştur (41). Benzodiazepin olmayan sedatifler (zolpidem, zopiklon), yapılan çalışmalarda uyku üzerinde etkili fakat ağrı ve fonksiyonlar üzerinde etkisiz bulunmuştur (42). 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 (43). Beş 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'de kullanımıyla ilgili daha kaliteli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (14). Yapılan küçük randomize kontrollü çalışmalar vitaminler ve diyet modifikasyonlarının FMS semptomlarının kontrolünde etkili olduğunu göstermektedir (orta düzey kanıt) (25). Botanik yağlar, melatonin, magnezyum, S-adenozin metiyonin (SAME), GH, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), nikotinamid adenin dinükleotid-H (NADH), chlorella, 5-hidroksitriptofanın etkinliğini gösteren çalışmalar zayıf kalitede olup tedavide önerilmemektedirler (44,45).

B. Farmakolojik Olmayan Tedavi

Hastanın fiziksel fonksiyonlarını ve aktivite düzeyini arttırmayı, genel sağlık durumunu iyileştirmeyi hedefleyen farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinden egzersiz ve farklı içeriklerde uygulanabilen eğitim ve bilişsel-davranışsal tedavi (BDT) programları FMS tedavisinde sıklıkla uygulanmaktadır (44,46).

1. Egzersiz

FMS'de kas gücü ve dayanıklılığında azalma saptanmıştır (47). Yapılan çalışmalarda aerobik, güçlendirme, germe, gevşeme egzersizleri ile akuatik egzersizlerin etkinlikleri araştırılmış ve egzersizin FMS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (1,47). FMS'de egzersizin temel amaçları stresin azaltılması, bozulmuş postürün düzeltilmesi, dayanıklılığın artırılması ve kardiyovasküler endüransın restorasyonudur (48,49). Günümüzde FMS tedavisinde düşük yoğunluklu aerobik egzersizler ve diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilebilen egzersiz programları önerilmektedir (46). FMS'de egzersiz programları bireysel olarak düzenlenmeli, hastanın egzersiz kapasitesinin altında başlanmalı ve kademeli artırılarak hastanın tolerans durumuna göre düzenlemeler yapılmalıdır (44).

a. Aerobik Egzersizler

FMS'de bisiklete binme ve dans gibi orta-yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz programlarının ağrı ve aerobik kapasitenin artırılması, genel iyilik halinin düzeltilmesinde etkili olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (46). Yapılan bir meta-analizde, öngörülen maksimum kalp hızının %55-90'ında, haftada iki gün ve en az 20 dakika yapılan aerobik egzersiz programının aerobik kapasitede %17, hassas nokta ağrı eşiğinde %28 ve ağrı şiddetinde ise %11 oranında düzelleme sağladığı bildirilmiştir (46).

Çalışmalar, düşük-orta yoğunlukta yapılan yürüyüşün fiziksel fonksiyonlar, öz-yeterlilik, hassas nokta sayısı, genel iyilik hali ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğunu ve bu etkilerin 6-12 ay boyunca devam ettiğini göstermektedir (44,46). Valim ve ark. (50) yetmiş altı sedanter FMS'li kadın hasta ile yaptıkları çalışmalarında, bir gruba 20 hafta boyunca haftada bir gün 45 dakika yürüyüş diğer gruba ise germe egzersiz programı uygulayarak yürüyüş grubundaki hastaların %65'inde aerobik kapasitenin %15 oranında artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan bir diğer çalışmada, bir gruba %60-65 maksimum kalp hızı yoğunluğunda yürüyüş, yavaş ve tempolu koşu ve dansı içeren aerobik egzersiz programı uygulanırken diğer gruba

aerobik, güçlendirme ve relaksasyon egzersizlerini içeren kombine program uygulanmış ve her iki grupta da benzer şekilde iyileşme tespit edilmiştir (51).

Birçok çalışmada akuatik egzersizlerin sedanter ve ağırlı hastalarda fiziksel fonksiyon, genel iyilik hali ve semptom şiddeti üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (1,46). Assis ve ark. (52), 60 sedanter kadın hasta ile 15 hafta süre ile yaptıkları çalışmalarında orta yoğunlukta derin suda koşma ve güçlendirme egzersizlerinin ağrı, duygudurum, yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonları düzelttiğini saptamışlardır.

b. Güçlendirme Egzersizleri

Yapılan araştırmalar, düşük şiddetli güçlendirme egzersizi programlarının kas gücünü arttırdığını ancak ağrı şiddeti ve hassas nokta sayısını azaltmada daha az etkinliğinin olduğunu göstermektedir (44). Valkeinen ve ark. (53). yirmialtı yaşlı FMS'li kadın hasta ile yaptıkları çalışmalarında, güçlendirme egzersizi programına katılan hastalarda, kontrol grubuna göre kas gücünde %33-36, kuadriseps kesit alanında %5 ve istemli kas aktivasyonunda %47-57 oranlarında artış olduğunu saptamışlardır.

c. Germe Egzersizleri

Germe egzersizlerinin FMS'de etkinliğiyle ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte Valim ve ark. (50) germe ve aerobik egzersizlerin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, her iki egzersiz grubunda da aerobik kapasite, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda iyileşme saptarken, aerobik egzersizler etkinlik açısından daha üstün bulunmuştur. Aynı çalışmada, depresyonun azaltılmasında germe egzersizlerinin etkisiz olduğu saptanmıştır.

2. Fizik Tedavi Modaliteleri

Sıcak uygulama ve kriyoterapi gibi fizik tedavi modalitelerinin, FMS'nin akut alevlenme dönemlerinde uygulanması önerilmektedir ve yapılan çalışmalarda etkinliklerine dair düşük düzey kanıtlar mevcut olup genellikle germeyi fasilite etmek ve kas

Tablo 2. FMS'de uygulanan eğitim programları ve içerikleri (46).

Teorik Bilgi	<ul style="list-style-type: none">• FMS'nin belirti ve bulgularının anlatılması• Egzersizin ve ağrı ile başa çıkma stratejilerinin önemi• Ağrıdaki etkili psikososyal faktörler• Farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yaklaşımları
Eğitim	<ul style="list-style-type: none">• Ağrı ile başa çıkma stratejilerini uygulama teknikleri
Toplantılar	<ul style="list-style-type: none">• Hedef belirleme ve işleri önem sırasına göre düzenleme• Davranışsal strateji geliştirme
Pratik	<ul style="list-style-type: none">• Teorik bilgiyi pratikle bütünleştirme
Uygulama	<ul style="list-style-type: none">• Ergonomik şekilde işleri yapabilme deneyimi kazanma• Günlük yaşamda problemlerle başa çıkma becerisi kazanma• Rahatlama yöntemleri (Progresif kas relaksasyonu, derin nefes egzersizleri)• Egzersiz uygulamaları ve önemi• Hedef belirlemenin öğretilmesi• Ağrı modifiye edici becerileri geliştirme

FMS: Fibromiyalji Sendromu

tonusunu azaltmak için kullanılmaktadırlar (44). Sıcak, soğuk ve elektroterapi yöntemleri ağrıyı modifiye ederek hastaların egzersiz uyumunu arttırmalar (48).

a. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu

Yapılan çalışmalarda, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)'nin ağrı kontrolünde %25-95 arasında etkili olduğuna dair farklı sonuçlar mevcut olup, FMS'de sadece lokalize ağrı tedavisinde önerilmektedir (44).

b. Tetik Nokta Enjeksiyonu

FMS'de oluşabilen aktif tetik noktalar, periferik ağrıyı ortaya çıkartıp santral sensitizasyonu tetikleyerek FMS'de ağrı şiddetini arttırabilmektedir (54). Kuru iğneleme, lidokain enjeksiyonuna göre ağrıyı azaltmada daha etkili bulunurken, steroid enjeksiyonu ile elde edilen sonuçlar çelişkilidir (27). Yapılan çalışmalarda, Botulinum toksin enjeksiyonunun kas hiperaktivitesini ve tetik noktadaki anormal nörofizyolojiyi bozarak periferik sensitizasyon üzerinden santral sensitizasyonu azalttığı bildirilmektedir (27).

c. Masaj ve Manipülasyon

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemelerde, masajın uyku kalitesini arttırdığı ve anksiyeteyi azalttığına yönelik orta düzey kanıt, manipülasyonun ise ağrıyı azalttığına dair sınırlı düzeyde kanıt mevcuttur (25).

d. Hidroterapi-Balneoterapi

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, FMS'de etkinliğine dair orta düzey (B düzey) kanıtlar elde edilmiştir (25). İki hafta boyunca 20'şer dakika, toplam 10 seans balneoterapi uygulanan bir çalışmada, FMS'li hastaların ağrı eşik değerlerinde artış ve ağrı şiddetinde azalma saptanmıştır (44).

e. Biofeedback

FMS'li hastalarda yapılan çalışmalarda, Heart Rate Variability Biofeedback (HRV-BF)'in uyku bozukluğu, ağrı şiddeti ve yorgunluğu azalttığı, fiziksel fonksiyonları ise arttırdığı gözlenmiştir (45). EMG-BF ile yapılan çalışmalarda ise öz-yeterliliğin arttığı ve hassas nokta sayısında azalma olduğu saptanmıştır. Kayıran ve ark. (55,56) yaptıkları iki EEG-BF çalışması sonucunda ağrı, yorgunluk, depresyon, anksiyete ve fonksiyonel değerlendirme parametrelerinde belirgin düzelme olduğunu bildirmişlerdir.

d. Akupunktur

Akupunktur tedavisinin FMS'de etkinliği, kanıta dayalı çalışmaların azlığı ve çalışma sonuçlarının farklı olmasından dolayı çelişkilidir (1). Assefi ve ark. (57) yaptıkları çalışmada ağrı, yorgunluk, uyku kalitesi, fiziksel ve mental fonksiyonları değerlendirdiklerinde akupunktur grubu ve sham grubu arasında anlamlı fark bulamazken, Martin ve ark. (58) ise her iki grupta da fiziksel fonksiyonlarda düzelme saptamış ve 1. ay kontrollerinde akupunktur grubundaki iyilik halinin devam ettiğini gözlemlemişlerdir.

3. Eğitim

FMS tanısı konulduktan sonra tedavide ilk basamak, hastalıkla ilgili yanlış beklenti ve bilgiyi düzeltmek amacıyla hastaya hastalıkla ilgili bilgi vermek ve FMS'nin yaşamı tehdit eden bir hastalık olmadığını anlatmaktır. Hastanın hastalığını bilmesi ve kooperasyonu tedaviye cevapta çok önemlidir (16,44). FMS'de eğitimin amacı, hastanın öz-yönetim ve öz-yeterliliğini

geliştirerek semptom dalgalanmaları ile başa çıkabilecek hasta bilincini geliştirmek; engellenmişlik ve acizlik hissi gibi olumsuz algılamaları pozitif hislere dönüştürebilmektir (46,59,60). Kronik ağrıda uygulanan birçok tedavi ağrı ve diğer semptomları kontrol edebilme stratejilerini geliştirmeyi amaçlayan davranışsal eğitim, bilişsel-davranışsal eğitim veya sadece eğitim programlarını içermektedir (46). Yapılan çalışmalar incelendiğinde, uygulanan eğitim programları ve içerikleri Tablo 2'de verilmiştir (46).

Öz-yönetimin geliştirilmesiyle, hasta, semptomlarda pozitif değişiklik sağlayacak aktivite sorumluluğunu üstlenir ve problem çözme becerilerini geliştirir. Hastanın seçimlerini, davranışlarını ve hastalığa karşı direncini güçlü şekilde etkileyen öz-yeterlilik ise hastanın duygularını kontrol edip spesifik davranışlar sergileyerek veya düşünce paternini değiştirerek semptomların şiddetini azaltabilmesidir. Öz-yeterliliği fazla olan hastalar, rehabilitasyon programlarından daha fazla yarar görmekteyler (44,59).

Sadece eğitimin etkinliğini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır (46). Rooks ve ark. (61) 207 FMS'li hasta ile yaptıkları çalışmalarında, birinci gruba aerobik ve germe egzersizleri, ikinci gruba aerobik, germe ve güçlendirme egzersizleri, üçüncü gruba eğitim ve dördüncü gruba ise bu modalitelerin hepsini kombine etmişler ve tedaviye en iyi yanıtın kombinasyon grubunda olduğunu gözlemlemişlerdir. Eğitimin tek başına etkin olduğunu fakat egzersiz programlarına göre etkisinin daha az olduğunu saptayarak eğitimin etkinliğinin en iyi multidisipliner tedavi protokollerinde ortaya çıktığını belirtmişlerdir.

4. Bilişsel-Davranışsal Tedavi

BDT 20. yüzyılın ortalarında geliştirilmiş bir psikoterapi şeklidir. Başlangıcı 1950'lerde ilk Alber Ellis'in akılcı duygusal terapi terimini ortaya attığı dönemlere dayanmaktadır. Sonrasında Aeron Beck 1960'ların başlarında depresyon tedavisinde bilişsel terapiyi kullanmış, 1970'lerde ise Michael Mahoney ilk kez davranış modifikasyon prensiplerini uygulamıştır ve son olarak Donald Meichenbaum ise stresle başa çıkma ve stres yönetimi için yeni bir yaklaşım geliştirerek adını bilişsel davranışsal modifikasyon koymuştur (62). Akut ağrı sırasında koruyucu rol oynayan davranışsal (kaçınma davranışı), bilişsel (katastrofizim, bedensel duyumlara karşı dikkat artışı) ve fizyolojik (otonom cevabın ve kas gerginliğinin artması) reaksiyonlar ortaya çıkmakta ancak bu reaksiyonlar kronik ağrıda olduğu gibi uzun dönem devam ettiğinde zararlı ve etkisiz hale gelmektedir (59). Bu prensibe dayanarak kronik ağrı tedavisinde kullanılmaya başlanan BDT, FMS'de en yaygın kullanılan yöntemlerden biri haline gelmiştir ve rehberlerin büyük bir kısmında tedavide birinci seçenek tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (13,15,45,59). BDT prensibine göre negatif duygular, hastanın inanç sistemi tarafından şekillenen düşüncenin fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır (45).

BDT, eğitim veya relaksasyon programları gibi tek bir metodla yapılabileceği gibi bilişsel yeniden yapılandırma, ağrı ile başa çıkma stratejileri, problem çözme yöntemleri, hedef belirleme teknikleri, aktivite seviyesini artırma ve hızını ayarlama yöntemleri, stres yönetimi, eğitim ve relaksasyon teknikleri gibi bileşenleri içeren multimetod BDT şeklinde de uygulanabilmektedir (44,45,59).

BDT iki ana başlık altında yapılmaktadır. Bilişsel tedavide duygudurum ve davranışı etkileyen maladaptif düşünceler modifiye edilmeye, düşüncedeki hata (katastrofizim, negatif olayları büyütme gibi) düzeltilmeye, daha gerçekçi düşünce sistemi yerleştirilmeye çalışılıp hastaların ağrı şiddetini azaltmak ve fonksiyonunu arttırmak hedeflenirken davranışsal tedavide ise düşünce ve duygudurum arka plana atılarak davranış değiştirme teknikleri ile negatif ve pozitif zorlamalar uygulayarak maladaptif davranış değiştirilmeye çalışılmaktadır (45,63). Hastanın aktivite düzeyini arttırarak egzersize teşvik etmek gibi davranış aktivasyon teknikleri, aktivite hızını düzenleme, ağrıyla baş edebilme yeteneğini geliştirme, sekonder kazançta neden olan davranışları önleme, uyku hijyeni sağlama ve progresif kas relaksasyonu gibi gevşeme tekniklerini öğretmekle davranışsal teknikler uygulanmaya çalışılmaktadır (45).

Yapılan çalışmalarda, tek metod BDT olarak uygulanan eğitim programlarının hastanın öz-yeterlilik ve ağrıyla başa çıkma becerilerinde yarar sağladığı gösterilmiş olup ağrı, disabilite ve duygudurum üzerinde etkinlik gösterilememiştir. Yine tek metod BDT olarak uygulanabilen progresif kas relaksasyonu, BF ve otojenik eğitim gibi relaksasyon tekniklerinin kas gerginliğini azalttığı ve ağrı siklüsünü kırdığı saptanırken yapılan farklı çalışmalarda disabilite ve duygudurum üzerinde etkinlik bulunamamıştır (59,63). FMS'de BDT'nin etkinliğini destekleyen çalışmalarda, en çok etkinlik fonksiyonel durum üzerinde saptanmıştır (64). BDT'nin multidisipliner tedavi yaklaşımındaki etkinliğini araştıran bir çalışmada, bir gruba farmakolojik tedavi, egzersiz ve eğitim programları uygulanırken diğer gruba ek olarak BDT uygulanmış ve sonuç olarak BDT'nin multidisipliner tedavi yaklaşımının etkinliğinde kısmi artış sağladığı gözlenmiştir (3). BDT'nin etkinliğinin gösterildiği çalışmaların çoğunda ağrı ilişkili davranış, başa çıkma stratejileri ve fiziksel fonksiyonlarda iyileşme saptanmış ancak etkinin kısa süreli (altı ay) olduğu gözlenmiştir (63). Thieme ve ark. (65) bilişsel ağrı tedavisinin ağrı, disabilite, duygudurum üzerinde belirgin şekilde etkili olduğunu ve etkinin 15 ay boyunca devam ettiğini belirtmişlerdir.

5. Interdisipliner ve Multidisipliner Tedavi Yaklaşımları

FMS tedavisinin zor oluşu, farmakolojik tedavi ve fizik tedavi ile hastalığın yeterince kontrol altına alınamayışı gibi nedenlerle günümüzde psikososyal ve davranışsal tedavi yöntemleri ile eğitim uygulamalarının bir arada olduğu multidisipliner ve interdisipliner tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir (44,66). Tek bir modalitenin kullanıldığı tedavi yöntemleri FMS'li hastalarda tam etkinlik sağlayamamakta ve klinik pratikte en etkili yöntemin multidisipliner tedavi olduğu düşünülmektedir (13). Multidisipliner ve interdisipliner tedavilerde farklı tedavi modalitelerini koordine edecek standart bir ekibin kurulması gerekmektedir (67). Farmakolojik tedavi, hastalarda kısa dönemde rahatlama sağlarken her iki tedavi yaklaşımında ise fiziksel fonksiyon bozukluğu, psikolojik stres, kas dekonduksiyonu ve güçsüzlüğü gibi FMS'nin uzun dönem sonucu olarak ortaya çıkan bulgular hedef alınmaktadır (59).

Fiziksel, bilişsel, davranışsal ve eğitim stratejilerini içeren multidisipliner ve interdisipliner tedavilerin uluslararası kabul görmüş bir tanımı yoktur (13). Yapılan sistematik derlemelerde, en az bir eğitimsel veya psikolojik tedavi yanında en az bir egzersiz tedavisini içermesi gerektiği görüşü hakimdir.

Almanya'da ise multidisipliner tedavinin BDT başta olmak üzere psikoterapi, fizyoterapi, relaksasyon eğitimi, iş-uğraşı terapisi, aerobik ve güçlendirme egzersizleri, sensorimotor eğitim, yaratıcılık terapisi veya müzik terapiden en az üçünü içermesi gerektiği görüşü hakimdir (67). Çoğu araştırmada multidisipliner ve interdisipliner tedavilerin temel bilişsel süreç ve çevresel riskleri modifiye ederek yetersizliği azaltmayı amaçlayan BDT prensiplerine dayanmaktadır (66). Çalışmalarda, FMS tedavisinde multidisipliner olarak yapılan farmakolojik, rehabilitatif yaklaşım ve BDT'nin en etkili yöntemler olduğunu vurgulamışlardır (13). Her iki tedavi yaklaşımında da davranışsal yöntemler ve stres yönetimi daha önde gelen bileşenler olup, egzersiz ve eğitimin ise uzun dönemde etkinliği ortaya çıkmaktadır (44).

Hauser ve ark. (67) yayınladıkları derlemede, multidisipliner tedavinin ağrı, yorgunluk ve depresyonu azalttığı, hastanın öz-yeterlilik ve fiziksel fonksiyonlarını arttırdığına yönelik güçlü kanıtlar olduğunu vurgulamışlardır. Saral ve ark. (68) yaptıkları çalışmalarında, FMS'li hastalarda ağrı şiddeti ve hassasiyetinin azaltılması, hastalık aktivitesinin kontrol altına alınması ve fiziksel disfonksiyonun giderilmesinde BDT, eğitim ve egzersiz programlarını içeren kısa ve uzun süreli interdisipliner tedavi yaklaşımlarının etkili olduğunu saptamışlardır. Yapılan bir başka çalışmada, multidisipliner tedavi sonrasında hastanın iyileşme algısıyla ağrı, yorgunluk ve fonksiyonel disabilite gibi tedavi öncesi ve sonrası değerlendirme parametreleri arasında ilişki saptanırken, psikolojik değerlendirmelerde fark bulunamamıştır (69). Multidisipliner ve interdisipliner tedavilerin etkinliğini araştırmak için yapılan meta-analizler sonucunda, egzersiz ve eğitim programlarının bir arada uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır (59). Yapılan çalışmalar, bu tedavi yaklaşımlarının protokollerinde uygulanan egzersiz programlarının etkinliklerini desteklemektedir ve BDT gibi psikolojik girişimlerle kombine edildiğinde etkinliğin daha da arttığını göstermektedir (3,17,62,70). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, multidisipliner ve interdisipliner tedavilerin etkinlikleri gösterilmiştir, ancak içeriklerinde uygulanan tedavi bileşenlerinden hangisinin daha etkili olduğu konusu halen tartışmalıdır (66).

Sonuç

FMS'de tedavi modalitelerinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar mevcut olup metodolojilerinde herhangi bir standardizasyon bulunmamaktadır. FMS'de etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanlar TSA, siklobenzaprin, tramadol, SNRI, SSRI ve $\alpha 2\delta$ -ligand antikonvülzanlardır (pregabalin, gabapentin). Hastanın fiziksel fonksiyonlarını arttırmayı, genel sağlık durumunu iyileştirmeyi hedefleyen farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinden egzersiz ve farklı içeriklerde uygulanabilen eğitim ve BDT programları FMS tedavisinde etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak, yapılan çalışmalar tek bir modalitenin kullanıldığı tedavi yöntemlerinin FMS'li hastalarda tam etkinlik sağlayamadığını ve klinik pratikte en etkili yöntemlerin farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerini bir arada bulunduran tedavi yaklaşımları olduğunu göstermektedir.

Çıkar Çatışması:

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:111-17.
2. Cetin N. Factors affecting the quality of life in patients with fibromyalgia. *Turk J Rheumatol* 2009;24:77-81.
3. Lera S, Gelman SM, López MJ, Abenoza M, Zorrilla JC, Castro-Fornieles J, et al. Multidisciplinary treatment of fibromyalgia: does cognitive behavior therapy increase the response to treatment? *J Psychosom Res* 2009;67:433-41.
4. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:403-25.
5. Ozkan O, Yıldız M, Koklukaya E. The correlation of laboratory tests and sympathetic skin response parameters by using artificial neural networks in fibromyalgia patients. *J Med Syst* 2011 Jan 5. [Epub ahead of print]
6. Solitar BM. Fibromyalgia: knowns, unknowns, and current treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010;68:157-61.
7. Forbes D, Chalmers A. Fibromyalgia: revisiting the literature. *J Can Chiropr Assoc* 2004;48:119-31.
8. Wolfe F, Hassett AL, Walitt B, Michaud K. Mortality in fibromyalgia: a study of 8,186 patients over thirty-five years. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011;63:94-101.
9. Recla JM. New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update. *J Pain Res* 2010;3:89-103.
10. Jones GT, Nicholl BI, McBeth J, Davies KA, Morriss RK, Dickens C, et al. Role of road traffic accidents and other traumatic events in the onset of chronic widespread pain: Results from a population-based prospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011;63:696-701.
11. Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy insight: fibromyalgia-a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:364-72.
12. Gür A. Fibromiyalji etiopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008;54:4-11.
13. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:353-65.
14. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-41.
15. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain* 2010;14:5-10.
16. Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Hum Psychopharmacol* 2009;24:25-30.
17. Oh TH, Stueve MH, Hoskin TL, Luedtke CA, Vincent A, Moder KG, et al. Brief interdisciplinary treatment program for fibromyalgia: six to twelve months outcome. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89:115-24.
18. Ormseth MJ, Eyer AE, Hammonds CL, Boomershine CS. Milnacipran for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res* 2010;3:15-24.
19. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004;292:2388-95.
20. Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, Cazzola M, Salaffi F, Valesini G, et al. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:110-16.
21. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:206-19.
22. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:499-511.
23. Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2011;14:6-11.
24. Cuatrecasas G, Riudavets C, Güell MA, Nadal A. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:119.
25. M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther* 2009;32:25-40.

26. Bonifazi M, Suman AL, Cambiaggi C, Felici A, Grasso G, Lodi L, et al. Changes in salivary cortisol and corticosteroid receptor-alpha mRNA expression following a 3-week multidisciplinary treatment program in patients with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:1076-86.
27. Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006;17:491-510.
28. Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain Physician* 2011;14:217-45.
29. Kranzler JD, Gendreau RM. Role and rationale for the use of milnacipran in the management of fibromyalgia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:197-208.
30. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Uçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2012;26:297-307.
31. Malemud CJ. Focus on pain mechanisms and pharmacotherapy in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27(Suppl 56):86-91.
32. Fitzcharles MA, Yunus MB. The clinical concept of fibromyalgia as a changing paradigm in the past 20 years. *Pain Res Treat* 2012;2012:184835. Epub 2011 Oct 29.
33. Derry S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD008244.
34. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1336-44.
35. Straube S, Derry S, Moore RA, Paine J, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia-responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:150.
36. Siler AC, Gardner H, Yanit K, Cushman T, McDonagh M. Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. *J Pain* 2011;12:407-15.
37. Tzellos TG, Toulis KA, Goulis DG, Papazisis G, Zampeli VA, Vakfari A, et al. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:639-56.
38. Stacey BR, Emir B, Petersel D, Murphy K. Pregabalin in treatment-refractory fibromyalgia. *Open Rheumatol J* 2010;4:35-8.
39. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 2005;52:2495-505.
40. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE; Oxybate SXB-26 Fibromyalgia Syndrome Study Group. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:299-309.
41. Cuatrecasas G, Alegre C, Fernandez-Solà J, Gonzalez MJ, Garcia-Fructuoso F, Poca-Dias V, et al. Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia. *Pain* 2012 Mar 30. [Epub ahead of print]
42. 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* 2010;37:2156-66.
43. 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* 2009;27:16-20.
44. lu M. Nonpharmacological and multidisciplinary treatment of fibromyalgia syndrome. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2009;2:59-66.
45. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am* 2009;35:393-407.
46. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:513-34.
47. deHueck A. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:138-42.
48. Sindel D, Ketenci A. Fibromiyalji. *Fibromiyalji'de diğer tedavi yaklaşımları*. Gökçe Kutsal Y, editor. *Modern Tıp Seminerleri* 2001;16:45-56.
49. Vierck CJ. A mechanism-based approach to prevention of and therapy for fibromyalgia. *Pain Res Treat* 2012;2012:951354. Epub 2011 Oct 2.
50. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003;30:1060-9.
51. Sañudo B, Galiano D, Carrasco L, Blagojevic M, de Hoyo M, Saxton J. Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1838-43.
52. Assis MR, Silva LE, Alves AM, Pessanha AP, Valim V, Feldman D, et al. A randomized controlled trial of deep water running: clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006;55:57-65.
53. Valkeinen H, Häkkinen K, Pakarinen A, Hannonen P, Häkkinen A, Airaksinen O, et al. Muscle hypertrophy, strength development, and serum hormones during strength training in elderly women with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 2005;34:309-14.
54. Ge HY, Wang Y, Danneskiold-Samsøe B, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. The predetermined sites of examination for tender points in fibromyalgia syndrome are frequently associated with myofascial trigger points. *J Pain* 2010;11:644-51.
55. Kayiran S, Dursun E, Ermutlu N, Dursun N, Karamürsel S. Neurofeedback in fibromyalgia syndrome. *Agri* 2007;19:47-53.
56. Kayiran S, Dursun E, Dursun N, Ermutlu N, Karamürsel S. Neurofeedback intervention in fibromyalgia syndrome; a randomized, controlled, rater blind clinical trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010;35:293-302.
57. 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* 2005;143:10-9.
58. Martin DP, Sletten CD, Williams BA, Berger IH. Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2006;81:749-57.
59. van Koulik S, Eftting M, Kraaimaat FW, van Lankveld W, van Helmond T, Cats H, et al. Cognitive-behavioural therapies and exercise programmes for patients with fibromyalgia: state of the art and future directions. *Ann Rheum Dis* 2007;66:571-81.
60. Burckhardt CS. Educating patients: self-management approaches. *Disabil Rehabil* 2005;27:703-9.
61. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, Cross ML, Stratigakis D, Evans B, et al. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007;167:2192-200.
62. Bennett R, Nelson D. Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:416-24.
63. Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008;4:1059-71.
64. Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain* 2009;10:777-91.
65. Thieme K, Gromnica-Ihle E, Flor H. Operant behavioral treatment of fibromyalgia: a controlled study. *Arthritis Rheum* 2003;49:314-20.
66. Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S, Sprott H. Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:670-8.
67. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenswolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009;61:216-24.
68. Saral I, Sindel D, Berk OS, Esmailzadeh S. The effectiveness of long-term and short-term interdisciplinary treatment approaches in female patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2011;22:364-5 (P930).
69. van Koulik S, Kraaimaat FW, van Lankveld W, van Riel PL, Evers AW. A patient's perspective on multidisciplinary treatment gain for fibromyalgia: an indicator for pre-post treatment effects? *Arthritis Rheum* 2009;61:1626-32.
70. Edwards RR, Calahan C, Mensing G, Smith M, Haythornthwaite JA. Pain, catastrophizing, and depression in the rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:216-24.