



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ



**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA REPETETİF
TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON (rTMS)
TEDAVİSİNİN AĞRI, YORGUNLUK, YAŞAM KALİTESİ,
KOGNİTİF FONKSİYON VE DUYGU DURUM ÜZERİNE
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. İbrahim BİLİR**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ayhan AŞKIN**

Bu tez İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2019-TDU-TIPF-0005 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR- 2020

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ**

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA REPETETİF
TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON (rTMS)
TEDAVİSİNİN AĞRI, YORGUNLUK, YAŞAM KALİTESİ,
KOGNİTİF FONKSİYON VE DUYGU DURUM ÜZERİNE
ETKİSİ**

TEZİ HAZIRLAYAN

Dr. İbrahim BİLİR

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma tarafımızca her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayhan AŞKIN – İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye :.....

Üye :.....

Üye :.....

.....
Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. İbrahim BİLİR

İZMİR- 2020

ÖNSÖZ

Klinik eğitimimde ve tezimin her aşamasında bana yol gösteren, bilimsel katkı ve manevi desteklerini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Ayhan AŞKIN'a

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin şekillenmesinde katkıları bulunan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Aliye TOSUN'a ve Doç. Dr. İlker ŞENGÜL'e

Uzmanlık eğitimim süresince meslek hayatım boyunca kullanacağım bilgi ve birikimin oluşmasına büyük katkıları olan değerli hocalarım Doç. Dr. Neşe ÖLMEZ SARIKAYA'ya, Doç. Dr. Hikmet KOÇYİĞİT'e, Doç. Dr. Bengi ÖZOĞUL ÖZ'e, Doç. Dr. Ümit Seçil DEMİRDAL'a, Doç. Dr. Serpil BAL'a ve Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM'a

Tüm FTR kliniği uzmanlarıma, uzman olan kıdemlilerime, başta Dr. Yağmur AYDIN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen değerli aileme,

Hayatımın her alanında olduğu gibi bu yorucu süreçte de en büyük destekçim olan sevgili eşim Neriman Bilir'e sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İbrahim BİLİR

İZMİR- 2020

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	III
ÖNSÖZ.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
KISALTMALAR	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Fibromiyalji Tanımı.....	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Etyopatogenez.....	4
2.4.1. Genetik Faktörler.....	4
2.4.2. İmmun Sistem Değişiklikleri	5
2.4.3. Uyku Bozuklukları	5
2.4.4. Çevresel Faktörler	6
2.4.5. Nöroendokrin ve Nöropeptit Bozukluklar.....	6
2.4.6. Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu	7
2.4.7. Santral Sensitizasyon.....	8
2.4.8. Kas Yapısı Değişiklikleri ve Diğer Periferik Ağrı Mekanizmaları.....	8
2.5. Klinik	9
2.5.1. Ağrı.....	9
2.5.2. Sabah Tutukluğu-Katılık.....	9
2.5.3. Uyku Bozukluğu	9
2.5.4. Yorgunluk.....	10

2.5.5. Kognitif ve Psikolojik Bulgular	10
2.5.6. Diğer Semptomlar	10
2.6 Fizik Muayene ve Diğer İncelemeler	10
2.7 Tanı	11
2.7.1. ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri	11
2.7.2. ACR 2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri	12
2.7.3. ACR Modifiye 2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri.....	13
2.7.4. ACR 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri.....	14
2.7.5. ACR 2016 Revize Fibromiyalji Tanı Kriterleri	15
2.8. Tedavi	15
2.8.1. Farmakolojik Tedavi	16
2.8.2. Non-Farmakolojik Tedavi	17
2.9. Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon	20
3. GEREÇ-YÖNTEM	24
3.1. Hasta Seçimi	24
3.2. Çalışma Dizaynı ve Uygulama	25
3.2.1 Transkraniyal Manyetik Stimülasyon	25
3.2.2. Nöronavigasyon	27
3.3. Değerlendirme Yöntemleri	28
3.4. Örneklem Büyüklüğü.....	30
3.5. Randomizasyon.....	31
3.6. Körleme	31
3.7. İstatistiksel Yöntemler	31
4. BULGULAR	33
5.TARTIŞMA	51

6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	58
8. ÖZET.....	60
9. SUMMARY	62
10. KAYNAKÇA	64
11. EKLER.....	79



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmanın protokolü	25
Şekil 2. Transkraniyal manyetik stimülasyon cihazı	26
Şekil 3. Transkraniyal manyetik stimülasyon parametreleri	27
Şekil 4. Nöronavigasyon ile hedef belirleme	27
Şekil 5. Akış şeması	33
Şekil 6. Visual analog skala ile ölçülen ağrı grafiği	40
Şekil 7. Visual analog skala ile ölçülen tutukluk grafiği	41
Şekil 8. Fibromiyalji etki anketi ile ölçülen hayat kalitesi grafiği	43
Şekil 9. Yorgunluk şiddet ölçeği ile ölçülen yorgunluk grafiği	46

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterleri yaygın ağrı indeksi bölgeleri.....	13
Tablo 2.	ACR 2013 fibromiyalji alternatif tanı kriterleri ağrı yerleşim skoru bölgeleri.....	14
Tablo 3.	ACR 2013 fibromiyalji alternatif tanı kriterleri semptom etkilenme skoru semptomları	14
Tablo 4.	ACR 2016 revize fibromiyalji tanı kriterleri yaygın ağrı indeksi bölgeleri.....	15
Tablo 5.	EULAR 2016 fibromiyalji tedavi önerileri - Temel ilkeler	19
Tablo 6.	EULAR 2016 fibromiyalji tedavi önerileri - Özel öneriler.....	20
Tablo 7.	Hastaların demografik verileri – 1	34
Tablo 8.	Hastaların demografik verileri – 2	35
Tablo 9.	Hastaların kullanmış oldukları ilaçlar	36
Tablo 10.	Hastaların tedavi öncesi değerlendirmeleri.....	37
Tablo 11.	Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcı, 2. haftanın sonu ve 6. haftanın sonunda visual analog skala ile ölçülen ağrı şiddeti değerleri	38
Tablo 12.	Ağrı verisi için iki yönlü (tedavi yöntemi ve zaman) varyans analizi sonuçları.....	39
Tablo 13.	Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcı, 2. haftanın sonu ve 6. haftanın sonunda visual analog skala ile ölçülen tutukluk şiddeti değerleri.....	40
Tablo 14.	Tutukluk verisi için iki yönlü (tedavi yöntemi ve zaman) varyans analizi sonuçları	41
Tablo 15.	Aktif transkraniyal manyetik stimülasyon grubunda tutukluk şiddeti bakımından grup içi ikili karşılaştırma sonuçları	42

Tablo 16. Sham transkraniyal manyetik stimülasyon grubunda tutukluk şiddeti bakımından grup içi ikili karşılaştırma sonuçları	43
Tablo 17. Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcı, 2. haftanın sonu ve 6. haftanın sonunda fibromiyalji etki anketi skorları.....	43
Tablo 18. Fibromiyalji etki anketi verisi için iki yönlü (tedavi yöntemi ve zaman) varyans analizi sonuçları	44
Tablo 19. Aktif transkraniyal manyetik stimülasyon grubunda fibromiyalji etki anketi skorları bakımından grup içi ikili karşılaştırma sonuçları	45
Tablo 20. Sham transkraniyal manyetik stimülasyon grubunda fibromiyalji etki anketi skorları bakımından grup içi ikili karşılaştırma sonuçları	45
Tablo 21. Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcı, 2. haftanın sonu ve 6. haftanın sonunda yorgunluk şiddet ölçeği skorları	45
Tablo 22. Yorgunluk şiddet ölçeği verisi için iki yönlü (tedavi yöntemi ve zaman) varyans analizi sonuçları	46
Tablo 23. Tedavi gruplarına göre zaman içinde hastane anksiyete depresyon ölçeği skorlarında meydana gelen değişimlerin karşılaştırması.....	47
Tablo 24. Tedavi gruplarına göre zaman içinde kognitif skorlarda meydana gelen değişimlerin karşılaştırması.....	48

KISALTMALAR

ACE-R	: Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası Gzden Geçirilmiş Versiyonu
ACR	: American College of Radiology
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AMPA	: α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid
AYş	: Ağrı Yerleşim Skoru
BDT	: Bilişsel Davranışsal Terapi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
DLPFC	: Dorsolateral Prefrontal Korteks
DM	: Diabetes Mellitus
EEG	: Elektroensefalografi
EULAR	: The European League Against Rheumatism
FDA	: Amerikan Food and Drug Administration
FEA	: Fibromiyalji Etki Anketi
FIQ	: Fibromyalgia Impact Questionnaire
FMS	: Fibromiyalji Sendromu
FSH	: Follikl Stimle Edici Hormon
GABA	: Gama Amino Btirik Asit
GH	: Growth Gormon
HADS	: Hospital Anxiety and Depression Scale
HLA	: Human Leukocyte Antigens
HT	: Hipertansiyon
HZ	: Hertz
IGF-1	: Insulin Like Growth Factor 1

IL	: İnterlökin
KO	: Kareler Ortalaması
KT	: Kareler Toplamı
LH	: Luteinleştirici Hormon
LTD	: Long Term Depression
LTP	: Long Term Potentiation
M1	: Primer Motor Korteks
MMSE	: Mini Mental State Examination
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MUP	: Motor Uyarılmış Potansiyel
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NSAİİ	: Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaçlar
ORT	: Ortanca
PSG	: Polisomnografi
REM	: Rapid Eye Movement
TMS	: Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
SD	: Serbestlik Derecesi
SES	: Semptom Etkilenme Skoru
SS	: Standart Sapma
TMS	: Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TRH	: Thyrotropin Releasing Hormone
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
VAS	: Vizüel Analog Skalası
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
YŞÖ	: Yorgunluk Şiddet Ölçeği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji Sendromu (FMS) başlıca semptomları yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu olan beraberinde duygu durum değişikliklerinin, kognitif bozukluğun da görülebildiği kronik bir hastalıktır (1,2). Farklı çalışmalarda FMS prevalansının % 2-7 arasında olduğu belirtilmektedir (3). FMS kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Etiyolojisi ve patofizyolojisi henüz net olarak bilinmemektedir (4). Patogenezinde santral sensitizasyon, nöroendokrin, immünolojik, genetik, çevresel ve psikolojik faktörlerin rol aldığı gösterilmiştir (5).

Hastalığın tanısının zorluğunun yanı sıra fizyopatolojisinin de net olarak anlaşılabilmesi nedeniyle spesifik tek bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavide trisiklik antidepressanlar, pregabalin, duloksetin, milnasipran gibi ilaçların yanında egzersiz, kognitif ve davranışsal terapiler, fizik tedavi yöntemleri gibi çeşitli ilaç dışı tedaviler de tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir (4,6). Hastalık mevcut medikal tedavilerin olası yan etkileri, hastaların tedavilere uyum problemleri ve hastalığın kendi belirtileri nedeniyle iş gücünde kayıplara neden olmakta ve hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir (7).

FMS'li hastalarda medikal tedaviye ek olarak umut vaat eden bir tedavi seçeneği de invaziv olmayan bir beyin stimülasyon tekniği olan repetitif transkraniyal manyetik stimülasyondur (rTMS) (8,9). İlk kez 1985 yılında uygulanan transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), uygulama alanındaki hücrelerin elektriksel olarak uyarılması için elektromanyetik indüksiyon yöntemini kullanmaktadır (10). TMS cihazına bağlı bobin (coil) adı verilen bir aparatın içinde oluşturulan manyetik alan, bu aparatın temas ettiği kafa derisi altındaki beyin dokularında elektriksel alan oluşturmakta, oluşan bu alan sayesinde inhibitör ara nöronların ve projeksiyon nöronlarının aksiyon potansiyelleri tetiklenebilmektedir (11). Motor kortekse rTMS uygulanması ile FMS etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülen dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterlerin salınımının düzenlendiği ileri sürülmektedir (12).

Yakın zamanda yayınlanan kılavuza göre rTMS kronik ağrılı sendromlar, inme, spastisite, alzheimer, depresyon, tinnitus gibi birçok hastalıkta uygulanabilmektedir (13). Literatüre bakıldığında FMS hastalarında da rTMS

etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle M1 ve dorsolateral prefrontal korteksin (DLPFC) uyarıldığı ya da inhibe edildiği sham kontrollü çalışmalar dikkat çekmektedir (9,11). Olumlu sonuçların raporlandığı randomize kontrollü çalışmalar olmasına rağmen FMS’de etkili optimal rTMS parametreleri konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (8,9). Önceki yayınlar incelendiğinde DLPFC ve M1 bölgesine aktivasyon ya da inhibisyon uygulamalarını içeren çalışmaların olduğu görülmektedir. Son meta-analizlerde az sayıda randomize kontrollü, çift-kör çalışma değerlendirilmeye alınmış olup çalışmalar temel olarak FMS’de ağrı, hayat kalitesi, duygu durum üzerine yoğunlaşmıştır (8,9). Ancak kognitif işlevlerde de bozukluk bu sendromda sıklıkla görülmekte ve dikkat, bellek, çoklu görev yeteneğinde bozulma bu duruma eşlik etmektedir (fibrofog) (14). rTMS’nin kognitif duruma etkisi üzerine yapılan prospektif, randomize, çift kör, sham kontrollü çalışma sayısı görece azdır (8).

Duyuların işlendiği ve ağrı gibi duyuşal durumların down regülasyonunun olduğu beyin bölgesi DLPFC’dir. Aynı zamanda yorgunluk, duygu durum ve çeşitli kognitif süreçlerde de önemli rol oynamaktadır (15,16). DLPFC’nin, kortiko-subkortikal ve kortiko-kortikal yolların doğrudan modülasyonu yoluyla ağrı algısının düzenlenmesinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (17). Bu özelliği nedeniyle birçok rTMS tedavi programında tedavinin ana hedef bölgesi olmaktadır.

TMS uygulamalarında coilin istenilen noktaya stimülasyon yapacak şekilde yerleştirilmesi de sorun olabilmektedir. Bu sorunlara çözüm coilin beyin anatomisine göre tam olarak konumlandırılmasını sağlayan navigasyon cihazları tarafından sunulmaktadır. Nöronavigasyon sistemleri manyetik rezonans görüntüleme (MRG) verilerini TMS ile birleştirerek coili MRG görüntülerinde seçilen bölgelere yönlendirmektedir. Böylece yan etki oranı azalmakta ve tedaviden alınacak yarar artmaktadır. Bu tür sistemler özellikle DLPFC gibi motor korteks dışındaki kortikal bölgeleri hedeflemek için çok yararlıdır (18–20).

Bu çalışmada FMS hastalarında, sol DLPFC’e 10 Hz frekansında nöronavigasyon eşliğinde yapılan rTMS uygulamasının ağrıyı, yorgunluğu, depresyonu ve anksiyeteyi azaltmada, yaşam kalitesini ve kognitif fonksiyonları arttırmada etkinliğini ve güvenilirliğini saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Tanımı

FMS başlıca semptomları yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu olan beraberinde duygu durum değişikliklerinin, kognitif bozukluğun da görülebildiği kronik bir hastalıktır (3,21). Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Etiyolojisi ve patofizyolojisi henüz net olarak bilinmemektedir (4).

2.2. Tarihçe

1904 yılında Sir William Gowers FMS'ye ait şikayetlerin fibröz dokudaki inflamasyon nedeniyle oluştuğunu ileri sürerek "fibrozit" terimini kullanmıştır (22).

Fibroz doku, kas ve ağrı kelimelerinden türetilen (fibro-myo-algia) fibromiyalji Trout tarafından 1968 yılında yaygın ağrı, tendon yapışma bölgelerinde hassasiyet, uyku bozukluğu ve yorgunluğun birlikte görüldüğü bir sendrom olarak tanımlanmıştır (23). 1970'li yıllarda ise Smythe ve Moldofsky'nin yapmış olduğu çalışmalar ile FMS'de hassas noktalar anatomik olarak belirlenmiştir (24). 1976 yılında Kahler Hench hastalıkta inflamatuvar bir süreç bulunmaması nedeniyle fibrozit teriminin kullanılmasının doğru olmadığını belirtmiş, FMS teriminin kullanılması gerektiğini ileri sürmüştür (25). 1981 yılına gelindiğinde Muhammad B. Yunus tarafından FMS ile ilgili ilk klinik kontrollü çalışma yapılmıştır (22).

FMS'nin ilk sınıflandırma kriterleri 1990 yılında American College of Rheumatology (ACR) tarafından yayınlanmış, sonrasında tanısal doğruluğu arttırmak amacıyla revizyonlar ve alternatif kriterler de açıklanmıştır (3,26–29).

2.3. Epidemiyoloji

FMS osteoartritten sonra en sık gözlenen romatizmal hastalıktır (21). Epidemiyolojik veriler FMS prevalansının %2-7 arasında olduğunu göstermektedir (30). Branco ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada Almanya, İtalya, Fransa, İspanya ve Portekiz için genel prevalans %4,7 saptanmıştır (31). Wolfe ve

arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nde 1995 yılında yaptıkları çalışmada erişkin popülasyondaki FMS prevalansı %2 olarak bulunmuştur (30). Ülkemizde de FMS prevalansı ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (32–34). Topbaş ve arkadaşları, 2005 yılında 20-64 yaş aralığında 1930 kadın ile yapmış oldukları bir çalışmada FMS prevalansını %3,6 olarak saptamıştır (32). Türkiyede yapılan bir diğer çalışma olan Turhanoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında prevalansı %8,8, kadınlarda %12,5, erkeklerde %5,1 olarak bulunmuştur (33).

Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 9 kat daha sık görülmektedir. FMS kadınlarda her yaşta görülse de, prevalansının yaş ile arttığı saptanmıştır (35). Garip ve arkadaşlarının 65-80 yaş aralığındaki hastalarda yapmış olduğu çalışmada FMS prevalansı %31 olarak bulunmuş ve bu yaş grubunda eşlik eden osteoartritin tanıda ve tedavide gecikmeye yol açabileceği belirtilmiştir (36).

Epidemiyolojik çalışmalarda eğitim ve sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda daha sık FMS geliştiği gösterilmiştir (30). Literatüre bakıldığında FMS sıklığı ile medeni hal arasında bir fikir birliğine varılamadığı görülmektedir. White ve arkadaşları boşanmış kadınlarda, Çobankara ve arkadaşları ise evlilerde daha sık görüldüğünü ileri sürmüşlerdir (34,37).

FMS hastalarında baş ağrısı, duygu durum bozukluğu, irritabl bağırsak sendromu, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi durumlardan bir veya daha fazlasının bulunma ihtimalinin 2-7 kat arttığı saptanmıştır (38).

2.4. Etyopatogenez

FMS etyopatogenezi henüz net olarak belirlenememiştir (5).

2.4.1. Genetik Faktörler

FMS'de genetik faktörlerin rol oynadığı yapılan aile, ikiz çalışmaları ve moleküler genetik çalışmaları ile gösterilmiştir. FMS'li hastaların birinci derece yakınlarında FMS gelişme riskinin yaklaşık 8 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (1). FMS hastalarında görülen ailesel kümelenme, genetik faktörlerin etyopatogenezdeki rolünü desteklemektedir (2). Yunus ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FMS

etyopatogenezinde İnsan Lökosit Antijeni (HLA) ile ilişkili bir genin rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (39). Aday genler üzerine yapılan genomik ilişkilendirme ve bağlantı çalışmaları bazı genetik faktörlerle FMS arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmıştır (40). FMS etiyojisinde serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki genlerin polimorfizmlerinin rol oynadığına dair kanıtlar vardır (2).

2.4.2. İmmun Sistem Değişiklikleri

FMS ile kemokin-sitokin ağı ilişkisi net olarak aydınlatılamamıştır ancak çalışmalarda IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL8 ve TNF- α seviyelerindeki değişikliklerin bazı FMS semptomlarının görülmesinde artışa yol açtığı saptanmıştır. Bu sitokinlerin nörojenik inflamasyona yol açarak periferik ve santral sensitizasyon mekanizmaları üzerinden ağrının işlenmesinde ve algılanmasında bozukluklar ortaya çıkardığı düşünülmektedir (41).

2.4.3. Uyku Bozuklukları

İlk kez Moldofsky ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada uyku bozukluğunun yorgunluk, ağrı eşliğinde azalma, miyalji gibi FMS semptomlarına yol açtığı gösterilmiştir (42). Yapılan çalışmalarda FMS hastalarında uyku bozuklukları prevalansı %90'ları geçmektedir (43). Günümüzde ağrı ve anormal uykunun birinin diğerine neden olabileceği bir döngü içinde olduğuna inanılmaktadır. Uyku bozukluğunun şiddeti ağrının şiddeti ile ilişkili olabilmektedir (44).

Yu-Lin Wu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada FMS hastalarının sağlıklı kişilere göre uykuya başlamada zorluk yaşadıklarını, uyku başlaması sonrası uyanma sürelerinin uzadığını ve uyku kalitelerinde azalma olduğunu göstermişlerdir (45).

FMS hastalarında uykunun non-REM evresinde normal EEG (Elektroensefalografi) paterni saniyede 10-12 sıkluluk alfa dalgaları ile bozulmaktadır. Normal kişilerde de bu EEG anomalisi görülebilmekte olup, non-REM uykusunun sadece %25 kadarını kapsamaktadır. FMS hastalarında ise bu oran %60'ı geçmektedir (46,47).

Literatüre bakıldığında uykunun değerlendirilmesinde altın standart test olan Polisomnografi (PSG) ile yapılan çalışmalarda FMS hastalarında tutarlı ve benzersiz bir patern ortaya çıkarılmamıştır (44).

2.4.4. Çevresel Faktörler

FMS etyopatogenezinde rol oynayan çevresel faktörler arasında fiziksel travma ve psikososyal stresörler yer almaktadır. Al-Allaf ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada FMS hastalarında hastalık başlangıcından önceki 6 ay içinde fiziksel travmaya maruz kalma oranının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır (48).

Bennet ve arkadaşlarının 2596 FMS hastası ile yapmış oldukları çalışmada FMS başlangıcı ile ilişkili çevresel faktörler sorgulandığında hastalarda azalan sırayla fiziksel yaralanma, trafik kazaları ve cerrahi öyküsü bulunduğu görülmüştür (49).

2.4.5. Nöroendokrin ve Nöropeptit Bozukluklar

FMS hastalarında hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın çalışmasında bozukluklar görülmektedir. Hastalarda kortizolun diurnal ritmi bozulmuş ve 24 saatlik idrarda kortizol atılımı azalmıştır. FMS’de hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı artışına adrenal bezden yeterli kortizol artışı yanıtı verilememektedir (50). Begge ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada hipotalomo-hipofizer akstaki bozulma sonucu FMS hastalarında insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve büyüme hormonu (GH) kan düzeylerinin düşük olduğu bulunmuştur (51). FMS hastalarında Non-REM uykunun 4. evresindeki bozulma bu evredeki düşük GH üretimi ile ilişkilendirilmiştir (52). GH kan düzeyi düşüklüğünün hastalarda halsizlik, kas gücü zayıflığı ve egzersiz intoleransı ile ilişkili bulunması nedeniyle FMS etyopatogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (51,53).

Santral sinir sisteminde ağırlı uyaranların işlenmesi sırasında P maddesi (substans P) eksitator olarak görev almakta, serotonin ve norepinefrin ise ağrı algılanmasını inhibe etmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda FMS hastalarında

kontrol grubuna göre serumda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) substans P düzeyi yüksek bulunurken, serotoninin azaldığı saptanmıştır (54).

FMS'de tanımlanan nöroendokrin bozukluklara ek olarak hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının da etkilendiği gösterilmiştir (51). FMS'li hastalarda tiroid salgılatıcı hormona (TRH) yanıtta azalma sonucu düşük tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve düşük T3, T4 yanıtı görülmektedir (55).

Kadınlarda FMS prevalansının yüksek olmasında cinsiyet hormonlarının rolü olduğu düşünülmektedir. Yunus ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada kadınlarda serotonin üretiminin daha düşük olmasının ağrı algılamasını arttırdığını ve androjenin erkekleri FMS'den koruduğunu belirtmiştir (56). Foliküler fazda sağlıklı kadınlar ile FMS'li kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada progesteron ve östradiolde farklılık olmadığı saptanmıştır (57). Akkus ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada premenopozal FMS hastaları ve sağlıklı kadınlar arasında erken foliküler fazda östradiol, follikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteal hormon (LH) düzeylerinde bir fark olmadığı bildirilmiştir (58).

2.4.6. Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu

FMS patogenezinde otonom sinir sistemi disfonksiyonunun da yer aldığı düşünülmektedir. Çalışmalarda FMS'de sempatik aktivitenin arttığı, parasempatik sistemin baskılandığı ve stres ile karşılaşıldığında yetersiz sempatik cevap verildiği gösterilmiştir (59). Otonom disfonksiyonla ilişkilendirilen bir diğer durum da serotoninle bir arada bulunan nöropeptid Y salınımındaki değişikliklerdir. Anderbeg ve arkadaşlarının çalışmasında FMS hastalarında serum nöropeptid Y düzeyleri ile ağrı ve diğer FMS semptomlarının ilişkili olduğu gösterilmiş, hastalarda nöropeptid Y genellikle yüksek düzeyde saptanmıştır (60). FMS hastalarında görülebilen uyku bozukluğu, yorgunluk, anksiyete, Raynaud sendromu, irritabl barsak sendromu gibi bulguların otonomik disfonksiyon ile açıklanabileceği düşünülmektedir (61). Hastalarında valsava manevrası ve derin nefes alımı ile kalp hızı değişikliği gibi çeşitli otonomik fonksiyon testlerinde anlamlı bozukluklar saptanmıştır (62). Vincent ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise FMS hastalarında kontrol grubuna göre subjektif otonomik semptomların anlamlı derecede daha fazla görüldüğü ancak

objektif testlerle ölçülen otonomik disfonksiyonun ılımlı farklılıklar gösterdiği bilgisine ulaşılmıştır (63).

2.4.7. Santral Sensitizasyon

Yunus ve arkadaşları santral sensitizasyonun etyopatogeneizde rol oynadığı “santral sensitivite sendromları” adı altında bir grup hastalık raporlamıştır. FMS de bu hastalıkların içinde yer almaktadır (64).

“Santral sensitizasyon” santral sinir sisteminin uyarılara aşırı reaksiyon göstermesidir. FMS’de normalde ağrılı olmayan bir uyarı ağrılı olarak algılama veya normal ağrılı bir uyarı beklenenden daha ağrılı olarak algılama şeklinde kendini kendini gösterebilir (65).

FMS patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen önemli bir fenomen olan “wind-up” medulla spinalis nöronlarının artan uyarılabilirliğini yansıtmaktadır. Ağrılı bir uyarıdan sonra aynı yoğunlukta takip eden uyarılar daha güçlü olarak algılanmaktadır. Sağlıklı insanlarda da fizyolojik olarak görülen bu fenomen FMS hastalarında artmış olup esas olarak medulla spinalis dorsal boynuzundaki postsinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörler aracılığı ile oluşmaktadır (66,67).

FMS hastalarında santral sensitizasyonda artışa yardımcı olan bir diğer mekanizma inen inhibitör ağrı yollarının çalışmasındaki bozukluklardır (66). Serotonin, noradrenalin, dopamin ve substans P sensitizasyon mekanizmalarında rol oynayan başlıca nörotransmitterlerdir (5).

2.4.8. Kas Yapısı Değişiklikleri ve Diğer Periferik Ağrı Mekanizmaları

Kaslarda hafif düzeydeki inflamatuvar bulgular, kas lifi yapısındaki düzensizlikler, adenosin trifosfat düzeylerinde ve mitokondriyal proliferasyonda azalmanın gösterilmesi patogeneizdeki periferik mekanizmaları işaret etmektedir (68).

Son yıllarda FMS'nin küçük lif polinöropatisi ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar yapılmıştır (69,70).

2.5. Klinik

FMS hastalarında kas iskelet sistemi ve diğer sistemlerle ilgili çeşitli semptomlar görülebilmektedir (65).

2.5.1. Ağrı

FMS'de tüm vücut bölgelerinde hissedilebilen yaygın ağrı hastalığın temel klinik belirtisidir. Baş, gövde, kol ve bacaklarda yanıcı, sızlayıcı, batıcı vasıfta ağrı görülebilir. Kas ağrısına ek olarak hastalarda eklem yerlerinde de ağrı ve şişlik yakınması bulunabilir ancak fizik muayenede artrit saptanmamaktadır (49).

İnaktivasyon, emosyonel stres ve hava değişiklikleri ağrıya artışa neden olabilmektedir (71,72).

2.5.2. Sabah Tutukluğu-Katılık

FMS hastalarında tutukluk yaygın bir semptom olup daha çok sabahları görülmektedir. Hastaların %75-85 i özellikle sabahları olan katılıktan yakınmaktadır (3).

2.5.3. Uyku Bozukluğu

Uyku bozukluğu FMS'de temel yakınmalardan birisidir. Yaygın şikayetler gece huzursuzluğu, istemsiz bacak hareketleri, sık uyanma, uykunun dinlendirici olmaması, uyanıldığında yorgunluk ve tutukluk hissedilmesidir. Uyku bozukluğu ağrı şiddeti ve hassas nokta sayısı ile ilişkilidir (45,47).

2.5.4. Yorgunluk

FMS hastalarının en az %75'inde yorgunluk yakınması görülebilmektedir. Yorgunluğun fiziksel aktivite ile arttığı ve hastaların günlük aktivitelerini zorlaştırdığı belirtilmektedir. Sabahları ve günün sonunda daha belirgin olup genellikle gün boyunca devam etmektedir (3,73).

2.5.5. Kognitif ve Psikolojik Bulgular

FMS'de sıklıkla kognitif fonksiyonlarda bozukluk bulunmaktadır. Hastalar çeşitli bilişsel görevlerde yaşa uygun kontrollere göre daha düşük performans göstermektedir. FMS'de dikkat, bellek, zihinsel uyanıklık ve sözel akıcılıkta azalma gibi kognitif fonksiyonlarda bozulma "fibrofog" olarak da tanımlanmaktadır (14,74). FMS'lilerde psikiyatrik hastalıkların görülme sıklığı %30-90 aralığındadır ve en yaygın bozukluklar depresyon ve anksiyetedir (75,76).

2.5.6. Diğer Semptomlar

Taşikardi, baş dönmesi, ağız ve göz kuruluğu, huzursuz bacak sendromu, irritabl barsak sendromu gibi semptom ve bozukluklar da FMS hastalarında görülebilmektedir (2,4).

2.6 Fizik Muayene ve Diğer İncelemeler

FMS hastalarında fizik muayenede hassas tetik noktalar bulunabilmekte olup romatolojik ve nörolojik olarak ek bulgu saptanmamaktadır. FMS spesifik olmayan semptomları nedeniyle birçok hastalığı taklit edebilmektedir. Eklemlerde şişlik, ısı artışı, kızarıklık gibi bulguların olup olmadığı mutlaka kontrol edilmedi, ayrıntılı nörolojik muayene yapılmalı, romatoid artrit, inflamatuvar miyopati, spondiloartrit, hipotroidi gibi hastalıklar ayırıcı tanıda öncelikle akla getirilmelidir (77,78). FMS hastalarında rutin klinik laboratuvar ve görüntüleme tekniklerinin normal olması beklenmektedir. Ancak bazı araştırmalarda beyin fonksiyonel MRG tetkiklerinde kontrol grubuna göre değişiklikler olduğu saptanmıştır (79).

2.7 Tanı

FMS'de altın standart bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Hastalığın tanımlanmasından sonra ACR tarafından 1990 yılında ilk sınıflandırma kriterleri yayınlanmış sonrasında eksiklik ve ihtiyaçlara göre yeni düzenlemeler yapılmış, modifiye ve alternatif kriterler açıklanmıştır (3,26–29).

2.7.1. ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Bu kriterlere göre 3 aydan uzun süreli yaygın vücut ağrısı ve tanımlanan 18 hassas noktadan 11'inde parmak palpasyonu ile 4 kg/cm²'lik basınç uygulanması sırasında ağrı oluşumu mevcutsa hastaya FMS tanısı konulmaktadır.

Tanımlanan hassas noktalar şunlardır:

Oksiput: Bilateral Suboksipital kas insersiyosu

Alt servikal: Bilateral C5-C7 intertransvers aralığının ön yüzleri

Trapezius: Bilateral üst kenarın orta noktası

Supraspinatus: Bilateral spina skapula üstünde medial kenara yakın supraspinatus kası origosu

İkinci kot: Bilateral 2. kostakondral bileşke üst kenarının laterali

Lateral Epikondil: Bilateral lateral epikondillerin 2 cm distali

Gluteal: Bilateral kalça üst dış kadranda kasın ön kıvrımı

Büyük trokanter: Bilateral trokanterik çıkıntının arkası

Diz: Bilateral eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastığı

Bu kriterler ile FMS tanısı konulabilme olup ek bir hastalık bulunması durumunda tanı dışlanmamaktadır. Yaygın hassasiyet olan hastalarda olası başka hastalıkları ayırmak amacıyla her iki ön kolun dorsal 1/3 distal bölgesi, her iki başparmağın tırnağı ve her iki 3. metatarsın dorsal bölgesi değerlendirilmelidir (3).

2.7.2. ACR 2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

FMS'de sabah tutukluğu, uyku problemleri, yorgunluk ve kognitif bozukluklar gibi semptomların sık görülmesi ve 1990 kriterlerinde tanımlanan noktalarda hassasiyet olmayan hastalarda yanlış negatif sonuçların görülmesi üzerine yeni kriter arayışları olmuştur. 2010 yılında ACR "Yaygın Ağrı Skalası" ve "Semptom Şiddet Skalası" gibi iki yeni skalayı içeren yeni bir tanı kriteri yayınlamıştır. Tanı için yaygın ağrı indeksi ≥ 7 ve semptom şiddet skalası ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi 3-6 ve semptom şiddeti ölçüğü ≥ 9 olmalı, semptomlar en az 3 aydır olmalı ve ağrıyı açıklayabilecek başka hastalığın bulunmaması gerekmektedir.

Yaygın Ağrı İndeksi

Son 1 hafta içerisinde ağrı hissedilen her vücut bölgesi için 1 puan verilir (Tablo 1).

Semptom Şiddet Skalası

Yorgunluk, dinlendirmeyen uyku ve kognitif semptomlardan her 3 semptom için son bir haftanın şiddet düzeyi 0-3 puan arasında değerlendirilir.

0 = problem yok

1 = hafif sorunlar, genellikle hafif veya aralıklı

2 = orta, dikkate değer problemler, sıklıkla mevcut ve / veya orta seviyede

3 = şiddetli, yaygın, sürekli, hayatı bozan problemler

Somatik semptomlar genel olarak somatik belirtiler göz önüne alınarak hastada olup olmamasına göre değerlendirilir.

0 = semptom yok

1 = az sayıda semptom

2 = orta derecede semptom

3 = çok fazla semptom

Tablo 1. ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterleri yaygın ağrı indeksi bölgeleri

Sol çene	Sağ çene	Sol kalça	Sağ kalça	Boyun
Sol omuz kuşağı	Sağ omuz kuşağı	Sol üst bacak	Sağ üst bacak	Üst sırt
Sol üst kol	Sağ üst kol	Sol alt bacak	Sağ alt bacak	Alt sırt
Sol alt kol	Sağ alt kol			Göğüs Karın

Semptom şiddet skalasından toplam 0 ile 12 arasında puan alınabilmektedir. Dikkate alınabilecek somatik semptomlar kas ağrısı, kas zayıflığı, iritabl barsak sendromu, yorgunluk, baş ağrısı, karın ağrısı, kramp, uyuşukluk, karıncalanma, düşünme veya hatırlama problemi, depresyon, baş dönmesi, oral ülser, uykusuzluk, kabızlık, Raynaud fenomeni, mide bulantısı, sinirlilik, kusma, göğüs ağrısı, bulanık görme, iştahsızlık, ateş, ishal, göz kuruluğu, ağız kuruluğu, hırıltı, kulakta çınlama, tat almada kayıp, nefes darlığı, döküntü, güneş hassasiyeti, kaşıntı, işitme güçlüğü, saç dökülmesi, sık ve ağrılı idar yapma, nöbet ve mesane spazmlarıdır (26).

2.7.3. ACR Modifiye 2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

ACR tarafından 2010 yılında yayınlanan kriterlerin hekim değerlendirmesine gerek duymasından dolayı, epidemiyolojik çalışmalarda yararlanmak amacıyla sadece hasta ifadesinin yeterli olduğu kriterler yayınlanmıştır. Bu kriterler oluşturulurken 2010 yılında ilk kez ifade edilen semptom şiddet skalası değiştirilmiştir. Değiştirilen, semptom şiddet skalasının somatik semptom sorgulama alt birimi olup son 6 ayda karın ağrısı, depresyon ve baş ağrısının olup olmadığı sorulmakta, hastalar tarafından evet ya da hayır şeklinde (Evet:1 puan, Hayır: 0 puan) yanıtlanması istenmektedir. Bu kısımdan en fazla 3 puan alınabilmekte olup semptom şiddet skalasından maksimum 12 puan alınabilmektedir. Semptom şiddet skalası ve buna yaygın ağrı indeksi eklenerek 0 ile 31 arasında skorlanan Fibromiyalji Semptom Ölçeği oluşturulmuştur. 13'ten büyük skorlar FMS tanısı koydurmaktadır (27).

2.7.4. ACR 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri

Bennet ve arkadaşları eski kriterlerin yüksek yalancı pozitif olması, düşük spesifite ve sensitiviteye sahip olması nedeniyle 2013'te alternatif tanısal kriterleri açıklamışlardır. Bu kriterler ağrı yerleşim skoru ve semptom etkilenme skorunu içermekte olup ağrı yapabilen başka hastalıkların bulunması FMS'yi dışlamamaktadır. Ağrı yerleşim skoru (AYS) hesaplamasında 28 ağrılı bölge (Tablo 2), semptom etkilenme skoru (SES) hesaplamasında da 10 adet semptom sorgulanmaktadır (Tablo 3).

Tablo 2. ACR 2013 fibromiyalji alternatif tanı kriterleri ağrı yerleşim skoru bölgeleri

Boyun	Sırt sol yanı	Sağ el bileği	Sol üst bacak
Çene sağ yanı	Bel sağ yanı	Sol el bileği	Sağ diz
Çene sol yanı	Bel sol yanı	Sağ el	Sol diz
Sırt orta hat	Sağ omuz	Sol el	Sağ ayak bileği
Göğüs ön kısmı	Sol omuz	Sağ kalça	Sol ayak bileği
Bel orta hat	Sağ kol	Sol kalça	Sağ ayak
Sırt sağ yanı	Sol kol	Sağ üst bacak	Sol ayak

Tablo 3. ACR 2013 fibromiyalji alternatif tanı kriterleri semptom etkilenme skoru semptomları

Ağrı	Enerji	Tutukluk	Uyku	Depresyon
Hafıza problemleri	Endişe	Dokunmaya duyarlılık	Denge problemleri	Yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık

Bu 10 maddeli sorgulamada her bir semptom 0-10 puan arasında değişmekte, toplam 0-100 arasında puan alınabilmektedir. Bu puanın yarısı semptom etkilenme

skorunu (SES) vermektedir. FMS tanısı için semptomlar 3 aydır bulunmalı, AYS $17 \leq$ ve SES $21 \leq$ olmalıdır (28).

2.7.5. ACR 2016 Revize Fibromiyalji Tanı Kriterleri

ACR 2016 yılında ağrısı jeneralize olmayan hastaların yanlış tanı alması nedeniyle tanı kriterlerini güncellemiştir. FMS tanısı için yaygın ağrı indeksi ≥ 7 ve semptom şiddet skalası ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi 4-6 ve semptom şiddeti ölçüğü ≥ 9 olmalı, belirlenen 5 bölgenin en az 4'ünde ağrı (çene, göğüs, karın dahil değil) olmalı ve semptomlar en az 3 aydır devam ediyor olmalıdır (Tablo 4). Başka bir klinik tanı varlığı FMS tanısını dışlamamaktadır.

Tablo 4. ACR 2016 revize fibromiyalji tanı kriterleri yaygın ağrı indeksi bölgeleri

Bölge 1	Bölge 2	Bölge 3	Bölge 4	Bölge 5
Sol çene*	Sağ çene*	Sol kalça	Sağ kalça	Boyun
Sol omuz kuşağı	Sağ omuz kuşağı	Sol üst bacak	Sağ üst bacak	Üst sırt
Sol üst kol	Sağ üst kol	Sol alt bacak	Sağ alt bacak	Alt sırt
Sol alt kol	Sağ alt kol			Göğüs* Karın*

* çene, göğüs, karın jeneralize ağrı tanımına dahil değildir

Bu kriterlerin duyarlılığı %86 ve özgüllüğü %90 olarak verilmiştir (29).

2.8. Tedavi

Etyopatogenezdeki belirsizlik FMS tedavisini zorlaştırmakta olup günümüzde altın standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (80).

2.8.1. Farmakolojik Tedavi

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve kortikosteroidler ağrı tedavisinde yaygın kullanımı olan ilaçlar olduğu için FMS tedavisinde de ilk çalışılan ilaçlar arasındadır (81). Ağrı tedavisi için sıklıkla kullanılan basit analjeziklerin ve NSAİİ'lerin tek başına etkinliği gösterilememiştir (82). Clark ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada prednisolon FMS'de etkili bulunmamıştır (83).

Fibromiyaljide zayıf opioidlerin kullanılması önerilirken, güçlü opioidler önerilmemektedir (82). 1700 FMS hastasında yapılan bir kohort çalışmasında kronik opioid kullananlarda kullanmayanlara göre günlük yaşam, fonksiyonellik, depresyon ve insomnia ile ilgili değerlendirmelerde daha az iyileşme olduğu gösterilmiştir (84). Zayıf opioidler grubundan bir ilaç olan tramadol tek başına ya da asetaminofen ile birlikte kullanımında FMS hastalarında etkili bulunmuştur. Diğer medikal tedavilere yanıt alınamayan hastalarda kısa süreli kullanımı önerilmektedir (82).

Trisiklik antidepresanların FMS tedavisinde başlıca kullanımı amitriptilindir. Çalışmalarda ilk seçenek ilaçlar arasında önerilmiş olup 50 yaş üzeri hastalarda olası yan etkiler nedeniyle kullanımı uygun görülmemektedir (85). Amitriptilin ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğu üzerine etkili bulunmuştur (86).

Selektif serotonin - noradrenalin geri alım inhibitörü olan duloksetin ve milnasipran FMS tedavisinde etkili olup Amerikan Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay almışlardır (87). Duloksetin yaşam kalitesi, ağrı ve uyku üzerine hafif etkili, yorgunluk üzerine etkisiz bulunmuştur (88). Duloksetine 30 mg/gün dozunda başlanması, sonrasında 60 mg/gün veya 120 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir (85). Milnasipramın 200 mg/gün dozunda kullanımı ağrı, yorgunluk, depresyon ve uykuda anlamlı düzelleme sağlamaktadır (89).

Selektif serotonin geri alım inhibitörü olan fluoksetinin FMS hastalarında ağrı, fonksiyonel iyilik ve uyku bozukluğu üzerine olumlu etki ettiği, özellikle amitriptilin ile birlikte kullanımının daha etkili olduğu gösterilmiştir (90).

Yeni kuşak bir antikonvülzan olan pregabalin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının $\alpha 2-\delta$ alt ünitesine bağlanmaktadır (91). Pregabalinin depolarizasyon sırasında kalsiyum geçişini ve glutamat, noradrenalin, P maddesi salınımını azaltarak

etki ettiği düşünölmektedir. 2007 yılında FDA tarafından FMS’de kullanım için onay almıştır. Çift-kör ve plasebo kontrollü dizayn edilen çalışmaların sonuçlarına göre, ağrıda azalma ile birlikte yorgunluk, uyku ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi skorlarında düzelme olduğu görölmektedir (92). Yapılan bir çalışmada 450 mg/gün dozunda pregbalinin ağrı şiddetini azaltmada 150 mg/gün ve 300 mg/gün dozlarına göre daha etkili olduğu saptanmıştır (93). Gama amino bütirik asit (GABA) agonisti olan gabapentin santral sinir sisteminde GABA konsantrasyonunu ve sentezini arttırarak etki gösteren bir diğer yeni nesil antikonvülzan ilaçtır. 1200-2400 mg/gün dozunda kullanımının ağrı, uyku ve fonksiyonel kapasite skorlarında yapmış olumlu etkinin plaseboya üstün olduğu saptanmıştır (92).

Siklobenzaprin yapıcıa trisiklik antidepresanlara benzeyen santral etkili bir kas gevşeticidir. Tofferi ve arkadaşlarının 5 randomize kontrollü çalışmayı inceledikleri meta-analizde siklobenzaprinin FMS hastalarında uyku kalitesinde ve ağrıda iyileşme sağlayarak hastaların global fonksiyonlarını iyileştirdiği gözlenmiştir (94).

2.8.2. Non-Farmakolojik Tedavi

FMS’de ilaç dışı tedaviler hasta eğitimi, egzersiz, kognitif davranış terapileri, fiziksel tıp uygulamaları, hidroterapi gibi yöntemleri kapsamaktadır (95).

Tedavinin ilk basamağı hasta ve hasta yakınının eğitimidir. Eğitim programı çerçevesinde hasta, FMS ve tedavi seçenekleri konusunda bilgilienmeli, hastalıkla ilgili yanlış inanışlar ve yanıltıcı bilgiler düzeltilmelidir. FMS’nin hayatı tehdit eden bir hastalık olmadığı açıklanmalıdır (96). FMS hastalarında eğitim ve egzersizin birlikte uygulanması tek başlarına uygulanmalarına göre daha iyi sonuçlar sağlamaktadır (97).

Egzersiz, FMS’li kişilerin tedavisinde yaygın olarak önerilmekte ve egzersizin etkilerinin incelenmesine olan ilgi son yıllarda artmaktadır (98). FMS’de aerobik, germe, güçlendirme gibi egzersizlerin yanı sıra qigong, plates, tai chi ve yoga gibi zihin-beden kavramı üzerine kurulu egzersizler de önerilebilmektedir (99). Busch ve arkadaşlarının 2276 hastayı içeren 34 çalışmayı inceledikleri derlemesinde FMS hastalarında aerobik egzersizler ile ağrı, fiziksel fonksiyon, genel iyilik hali üzerine olumlu etkiler gözlenmiştir (98). Başlıca aerobik ve güçlendirici egzersizler

daha yararlı olarak gözüke de egzersiz tipi seçimi konusunda genel bir kesin karar bulunmamaktadır (100). Karada ya da suda yapılan egzersizlerin birbirine üstünlüğü saptanamamıştır (101). FMS hastalarında şiddetli egzersizin ağrı ve yorgunluk gibi semptomları arttırabileceği bilindiğinden egzersiz şiddetinin belirlenmesi oldukça önemlidir (102).

Bilişsel davranışsal terapi (BDT) FMS hastalarında da uygulanabilen bir psikoterapi yöntemidir. BDT uygulamalarında kullanılan temel teknik öncelikle fonksiyonel olmayan düşünce modellerinin tanımlanması ve modifikasyonudur (103).

Luciano ve arkadaşlarının çalışmasında 168 FMS hastasında standart farmakolojik tedaviler ve BDT etkinliği karşılaştırılmış, BDT farmakolojik tedaviye göre daha ucuz ve yaşam kalitesinde artış açısından daha yararlı bulunmuştur (104).

Fibromiyaljide sıklıkla kullanılan non-farmakolojik tedavi yöntemlerinden biri de sıcak ve soğuk uygulama, elektroterapi, hidroterapi ve biyofeedback gibi fizik tedavi uygulamalarıdır. Fizik tedavi yöntemleri FMS hastalarının ağrı, yorgunluk gibi semptomlarını azaltmayı, duyu durumunu ve fiziksel fonksiyonunu iyileştirmeyi hedeflemektedir. Termal uygulamalar ve elektroterapi yöntemleri hastaların egzersiz toleranslarını arttırmak için de kullanılmaktadır (105). FMS tedavisi ile ilgili birçok kılavuz hazırlanmış olup European League Against Rheumatism (EULAR) en son olarak 2016 FMS tedavi kılavuzunu yayınlamıştır (Tablo 5, Tablo 6) (106).

Tablo 5. EULAR 2016 fibromiyalji tedavi önerileri - Temel ilkeler

ÖNERİLER	Kanıt Düzeyi	Seviye	Öneri Gücü	Anlaşma
TEMEL İLKELER				
Optimal yönetim için erken tanıyı gerektirmektedir. FMS'yi tam anlamıyla anlamak ağrı, fonksiyon ve psikososyal durumu kapsamlı şekilde değerlendirmeyi gerektirir. FMS anormal ağrı işlenmesi ve diğer sekonder özelliklerin olduğu kompleks ve heterojen bir durum olarak tanınmalıdır. Genel olarak FMS tedavisi dereceli yaklaşım şeklinde olmalıdır.		IV	D	100
FMS'de tedavinin yararları ve riskleri arasındaki dengeyi sağlayarak sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini arttırmak amaçlanmalıdır. Bu da genellikle hastanın ağrı şiddetine, yorgunluğuna, fonksiyonuna, uyku bozukluğuna, hastalıkla ilgili durumlarına (depresyon vb.), komorbiditelerine ve kendi seçeneklerine göre hasta ile birlikte karar verilerek non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi modalitelerinin kombinasyonu ile multidisipliner yaklaşım gerektirir. Tedaviye başlarken non-farmakolojik tedavilere odaklanılmalıdır.		IV	D	100

Tablo 6. EULAR 2016 fibromiyalji tedavi önerileri - Özel öneriler

ÖNERİLER	Kanıt Düzeyi	Seviye	Öneri Gücü	Anlaşma
ÖZEL ÖNERİLER				
NON- FARMAKOLOJİK TEDAVİLER				
Aerobik ve güçlendirme egzersizleri	Ia	A	Güçlü	100
Bilişsel davranışsal tedaviler	Ia	A	Zayıf	100
Multikomponent tedavi	Ia	A	Zayıf	93
Tanımlanmış fiziksel tedaviler: akupunktur ve hidroterapi	Ia	A	Zayıf	93
Meditasyon tedavileri (qigong, yoga, tai chi) ve dikkatlilik temelli stres azaltma	Ia	A	Zayıf	71-73
FARMAKOLOJİK TEDAVİLER				
Amitriptilin (düşük doz)	Ia	A	Zayıf	100
Duloksetin veya Milnasipran	Ia	A	Zayıf	100
Tramadol	Ia	A	Zayıf	100
Pregabalin	Ia	A	Zayıf	94
Siklobenzapirin	Ia	A	Zayıf	75

2.9. Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

Başlıca kranial nöromodülasyon uygulamaları transkraniyal doğru akım stimülasyonu ve TMS'dir. Manyetik stimülasyon uygulamaları elektromanyetik uyarı prensiplerini temel almaktadır. Bu prensipler ilk kez 1831 yılında Michael Faraday tarafından açıklanmıştır. İlk TMS uygulaması 1985 yılında Antony Barker tarafından gerçekleştirilmiş ve bu tarihten itibaren kullanımı giderek artmıştır (10). TMS tanı ve prognoz belirleme amacıyla kullanılabildiği gibi tedavi amacıyla da kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanımı son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır.

Manyetik alan uyarımı dokuda bir elektrik alan oluşumunu sağlar. TMS uygulamalarında içerisinde manyetik alan oluşturan, hastanın kafa derisi üzerine yerleştirilen aplikatörlere bobin (coil) adı verilmiştir. Dokuda indüklenen bu akım bobindeki akıma paraleldir ancak ters yöndedir. Manyetik alanın kendisi değil indüklediği elektrik alan vasıtasıyla eğer başlatılan akımın süresi ve amplitüdü yeterliyse sinir membranlarında depolarizasyon oluşmaktadır (107). Yapılan stimülasyonun moduna bağlı olarak TMS'nin kısa ya da uzamış etkileri olabilir (108).

TMS'nin kısa süreli etkileri uyarılan korteks bölgesine bağlı olmaktadır. M1'e yapılan uyarı motor uyarılmış potansiyel (MUP) olarak adlandırılan bir kas aktivitesi üretmekteyken, oksipital kortekste yapılan görsel bozukluklara neden olabilir. Diğer bölgelerde de bilişsel yavaşlamalar veya konuşmada durma gibi etki oluşturabilir (109). RTMS'nin nöronlar arası bağlantıların ve nöronal özelliklerin işlevsel olarak yeniden düzenlenmesi olarak adlandırılan kortikal plastisiteyi modüle ettiği düşünülmektedir (110). RTMS ile oluşan sinaptik plastisite uzun süreli güçlenme (long term potentiation-LTP) ve uzun süreli depresyon (long term depression-LTD) ile açıklanmaktadır (111). LTP yüksek frekanslı stimülasyon ile, LTD ise düşük frekanslı stimülasyon ile oluşturulmaktadır. LTP'ye N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri aracılık etmektedir. NMDA aktivitesiyle post sinaptik nöron içine kalsiyum akışı sağlanmakta ve enzimatik aktivasyona neden olmaktadır (112). RTMS ayrıca Alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionat (AMPA) reseptör ekspresyonunu arttırarak nöronların glutamata olan duyarlılığını da arttırmaktadır. LTD mekanizmasında ise NMDA reseptörleri modülasyonu ile hücre içi kalsiyum akışı azaltılmaktadır (113). RTMS ile striatumdaki dopamin ve hipokampüsteki serotonin seviyelerinde artış görülmektedir (12,114).

TMS, uygulamanın değiştirilebilen parametrelerine bağlı olarak kafa derisi altında yaklaşık 2 cm derinliğine kadar kortikal ve subkortikal yapılara etki edebilmektedir (115). RTMS uygulamalarında farklı tip bobinler kullanılabilir. Çalışmaların büyük bir kısmı uyarılan alanı 2 cm'den daha az bir derinlikte ve birkaç cm² ile sınırlandıran "sekiz şeklinde coil" ile gerçekleştirilmektedir. Daha derin beyin yapılarını uyarmak amacıyla "H coil" olarak isimlendirilen bobinler de kullanılabilir (11).

TMS uygulamalarında frekans, atım sayısı, süre, pulse, uyarı gücü gibi farklı parametreler bulunmaktadır (116). TMS’de uyarılar tekli, ikili, teta uyarımlı veya tekrarlayıcı şekilde yapılabilmektedir. Repetitif TMS’de 1 Hz ve altındaki düşük frekanslı uygulamalar kortikal uyarılabilirliği azaltmakta, 5 Hz ve üzerindeki yüksek frekanslı uygulamalar ise arttırmaktadır. Stimülasyonun gücü, hedef kasta en düşük amplitüdü güvenilir motor uyarılmış potansiyel (MUP) elde edebilecek minimum stimülasyon gücü olarak tanımlanan motor eşiğe göre ayarlanmaktadır. Uyarı ile oluşan kas aktivitesi EMG ile kayıt altına alınabilmektedir (11). Klinik çalışmalarda stimülasyon gücü sıklıkla istirahat motor eşiğinin %80 - %90’ı gibi eşik altında bir değerdir (117).

RTMS inme, spastisite, kronik ağrı, nöropatik ağrı, epilepsi, alzheimer, depresyon, tinnitus gibi birçok hastalıkta uygulanmaktadır (6,8). RTMS ilk kez 2008 yılında FDA tarafından dirençli depresyon tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (118).

Kılavuzlarda önerilen güvenlik protokollerine uyulduğunda rTMS oldukça güvenilir bir yöntemdir. Yan etkileri hafif olup en sık görülenleri uygulama yerinde lokal ağrı, baş ve boyun ağrısıdır. Nadir görülen ancak ciddi yan etkileri nöbet, işitme kaybı, duyuşal geçiş ve psikozdur (119).

Baş bölgesindeki ferromanyetik metal parçalar (plak, çivi, mermi, şarapnel vb.), mikroişlemcili implantlar (kohlerar implant vb), vücudun herhangi bir yerindeki hayatı sürdürücü mikroişlemcili implantlar (protez kalp kapakları) TMS için kesin kontraendikasyonları oluşturmaktadır. Gebelik, epilepsi ve eski nöbet öyküsü, boyun bölgesindeki mikroişlemcili implantlar (vagal sinir stimülatörü vb.), göğüs ve boyun bölgesindeki ferromanyetik metaller, boyun altı bölgelerdeki spinal pompa, stimülatör gibi mikroişlemcili implantlar, eski beyin lezyonları, majör kafa travması, nöbet eşiğini düşüren ilaçlar, nöbet riski arttıran sedatif ilaçların çekilmeleri, işitme kaybı, tinnitus rölatif kontraendikasyonlardır (120).

Literatüre baktığımızda FMS hastalarında da rTMS etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Birçok tedavi protokolü bulunmakla birlikte yaygın kabul görmüş tedavi şeması az sayıdadır. Özellikle M1’in ve DLPFC’in uyarıldığı sham kontrollü çalışmalar dikkati çekmektedir (8,9). Tekin ve arkadaşları yaptıkları

çalışmada M1'e uygulanan 10 Hz rTMS tedavisinin global ağrı skorlarında azalmada ve hayat kalitesinde artmada etkili olduğunu bildirmişlerdir (121). Yağcı ve arkadaşları M1'e düşük frekanslı (1Hz) rTMS uyguladıkları çalışmada hayat kalitesindeki artışın placeboya göre anlamlı olduğunu saptamışlardır (122). Passard ve arkadaşları yapmış oldukları randomize kontrollü çalışmada sol M1'e aktif rTMS uygulanan FMS hastalarında duygu durumunda değişiklik olmaksızın yaşam kalitesinde artış ve ağrıda uzun süreli azalma olduğunu bildirmişlerdir (123). Bir başka çalışmada Boyer ve arkadaşları sol M1'e rTMS uygulamasının sham uygulamaya göre hayat kalitesinde anlamlı artışa yol açtığını saptamışlardır (124). Carretero ve arkadaşları FMS ve major depresyonu olan hastalarda sağ DLPFC'e uygulanan düşük frekanslı (1 Hz) rTMS ile ağrı, yorgunluk ve depresyon skorlarında sham gruba göre anlamlı değişim olmadığını saptamışlardır (125). Short ve arkadaşları yapmış oldukları randomize kontrollü çalışmada sol DLPFC'e 10Hz rTMS uygulamasının ağrı, yaşam kalitesi ve depresyon, anksiyete üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışmaları Sol DLPFC'ye uygulanan yüksek frekanslı rTMS uygulamalarının, farmakoterapiye yardımcı olarak, FMS ağrısını azaltabileceği hipotezini desteklemiştir (126). Maestu ve arkadaşları düşük yoğunluklu manyetik stimülasyon ile günlük aktivitelerde global iyileşme, algılanan ağrıda azalma, uyku kalitesinde artma olduğunu raporlamışlardır (127). Literatürde olumlu sonuçlar düşündürecek randomize kontrollü çalışmalar olmasına rağmen FMS'ye etkili optimal rTMS parametreleri konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (8,9).

TMS uygulamalarında coilin istenilen noktaya stimülasyon yapacak şekilde yerleştirilmesi de sorun olabilmektedir. Bu sorunlara çözüm coilin beyin anatomisine göre tam olarak konumlandırılmasını sağlayan navigasyon cihazları tarafından sunulmaktadır. Nöronavigasyon sistemi MRG verilerini TMS ile birleştirerek coilin MR görüntülerinde seçilen bölgelere yönlendirir. Nöronavigasyon sistemlerinin kullanımı sayesinde her bir TMS atımının beyinde oluşturduğu elektriksel alanın değişkenliği azalır ve sifıra yakın bir değere düşer. Böylece yan etki oranı azalmakta ve tedaviden alınacak yarar artmaktadır. Bu tür sistemler DLPFC gibi motor korteks dışındaki kortikal bölgeleri hedeflemek için özellikle yararlıdır (18–20).

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran ya da servisinde yatmakta olan, 2016 kriterlerine göre FMS tanısı almış, 18-65 yaş arası en az 20 hastanın çalışmamıza alınması planlandı.

Dahil Edilme Kriterleri:

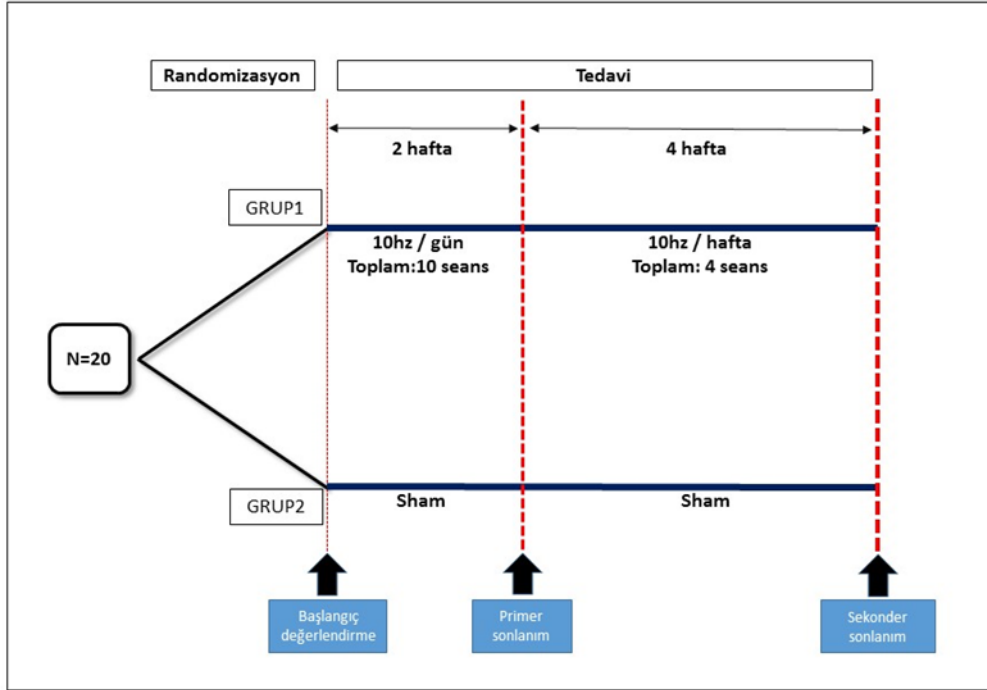
- 18-65 yaş arasında olmak
- 2016 Fibromiyalji tanı kriterlerine göre Fibromiyalji tanısı almış olmak
- Ortalama ağrı şiddetinin VAS ≥ 4 /10 olması
- Fibromiyalji medikal tedavisinin son 3 aydır stabil olması ve çalışma süresince medikasyon değişikliği planlanmış olmaması
- Bilgilendirilmiş rıza formunu imzalayarak katılımı kabul eden hastalar

Dışlama Kriterleri:

- TMS açısından kontraendikasyon teşkil edecek klinik duruma (metalik implant, kardiyak paze, epilepsi, kafa travması, kranial operasyon öyküsü) sahip olmak
- Malignite varlığı
- Sistemik romatolojik hastalıklar
- Günlük yaşam aktivitelerini kısıtlayan major ortopedik/nörolojik sorunlar
- Alkol ya da ilaç bağımlılığı
- Major depresyon/kişilik bozukluğu öyküsü
- Daha önce TMS tedavisi almış olmak
- Gebelik veya emzirme durumu

3.2. Çalışma Dizaynı ve Uygulama

Çalışmamız prospektif, randomize, çift kör, sham-kontrollü olarak tasarlandı. Yazılı onam veren hastalar çalışmaya alındı ve rTMS güvenlik formu dolduruldu. Nöronavigasyon sistemini kullanabilmek amacıyla çalışmaya alınan hastaların konvansiyonel beyin MRG ve difüzyon beyin MRG tetkikleri yapıldı. Toplam 20 FMS hastası 2 gruba randomize edildi. Birinci gruba ilk 2 hafta 10 seans, (hafta içi her gün) sonrasında 4 hafta boyunca haftada 1 seans olmak üzere 10 hz frekansında toplam 14 seans rTMS (sol DLPFC); ikinci gruba ilk 2 hafta 10 seans (hafta içi her gün) sonrasında 4 hafta boyunca haftada 1 seans olmak üzere toplam 14 seans sham uygulama yapıldı (Şekil 1). Her iki grubun mevcut ilaç tedavilerine devam edildi.

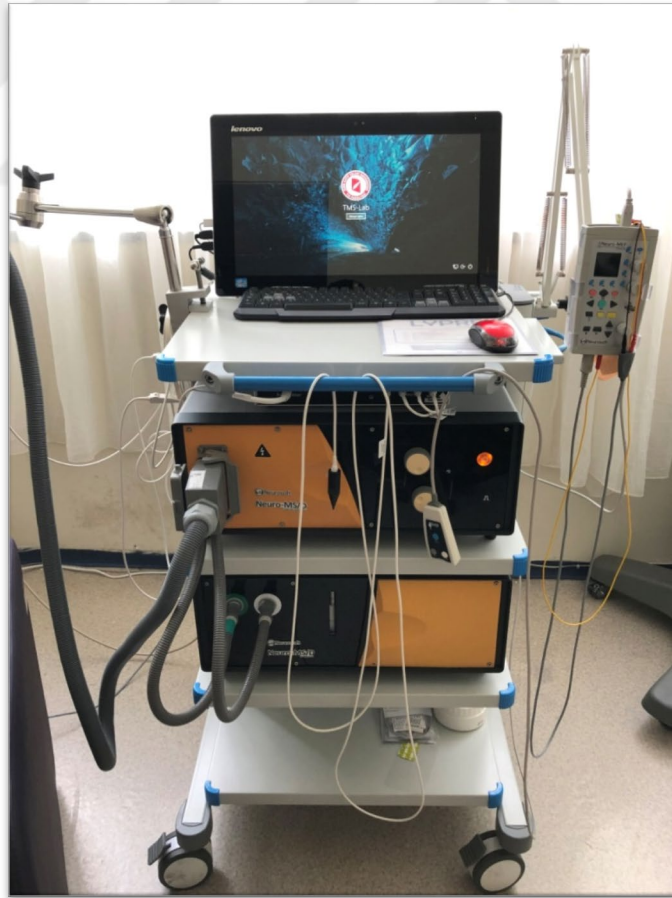


Şekil 1. Çalışmanın protokolü

3.2.1 Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

İşlem Neurosoft-Neuro MS/D cihazı ile yapıldı (Şekil 2). Hastalar işlem için hazırlanmış kollukları ve başlığı olan rahat bir koltukta oturur pozisyonda ve her iki eli uyluk üst bölümlerinde rahat bir şekilde duruyor olarak beklediler. Her katılımcı

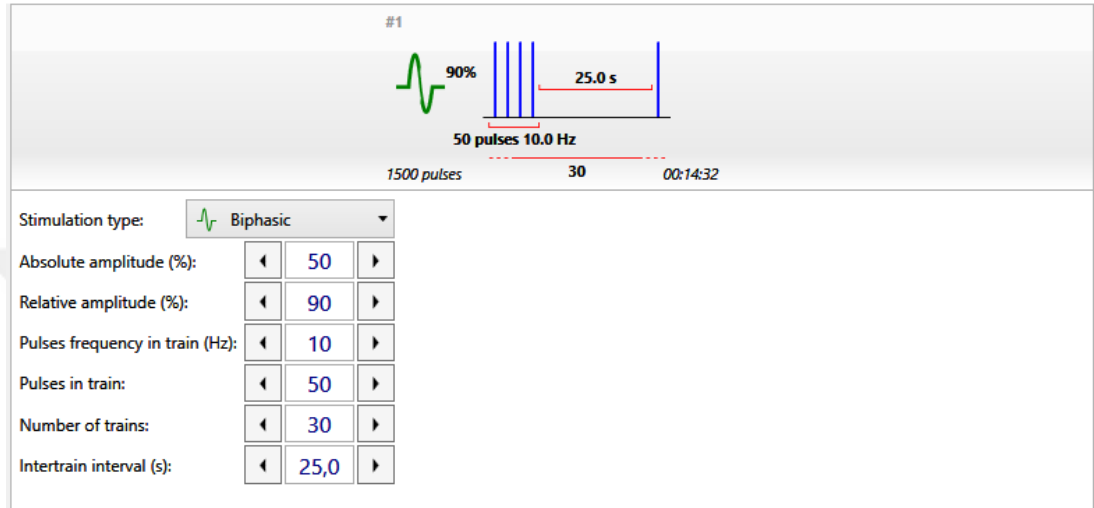
için her seans öncesi motor eşik belirleme (resting motor threshold) işlemi yapıldı. Sol primer motor kortekse verilen 10 uyarıdan en az beşinde karşı birinci dorsal interosseöz kasın elektromyografi kaydında (Neuro-MEP-Micro 2 kanallı EMG cihazı ile) $>50 \mu\text{V}$ amplitüdü motor uyandırılmış potansiyel elde edilen en düşük değer motor eşik olarak belirlendi. Motor eşğin %90'ından uyarım yapıldı. Uyarım işlemi 5 sn 10 Hz uyarı ardından 25 saniye ara periyod şeklinde toplam 15 dakika ve toplam 1500 atım olacak şekilde planlandı (**Şekil 3**). Çalışma protokolün stimülasyon parametreleri rTMS için önerilen güvenlik sınırları içinde tutuldu. Normal uygulamada cihazın probu baş bölgesine paralel tutularak uygulama yapıldı. Sham uygulamada prop literatürde yaygın şekilde belirtildiği gibi vertikal pozisyona getirilip, vertexe dik pozisyonda tutularak 1 gücünden çalıştırıldı. Bu şekilde cihazdan aktif uyarı benzeri ses çıkması sağlandı.



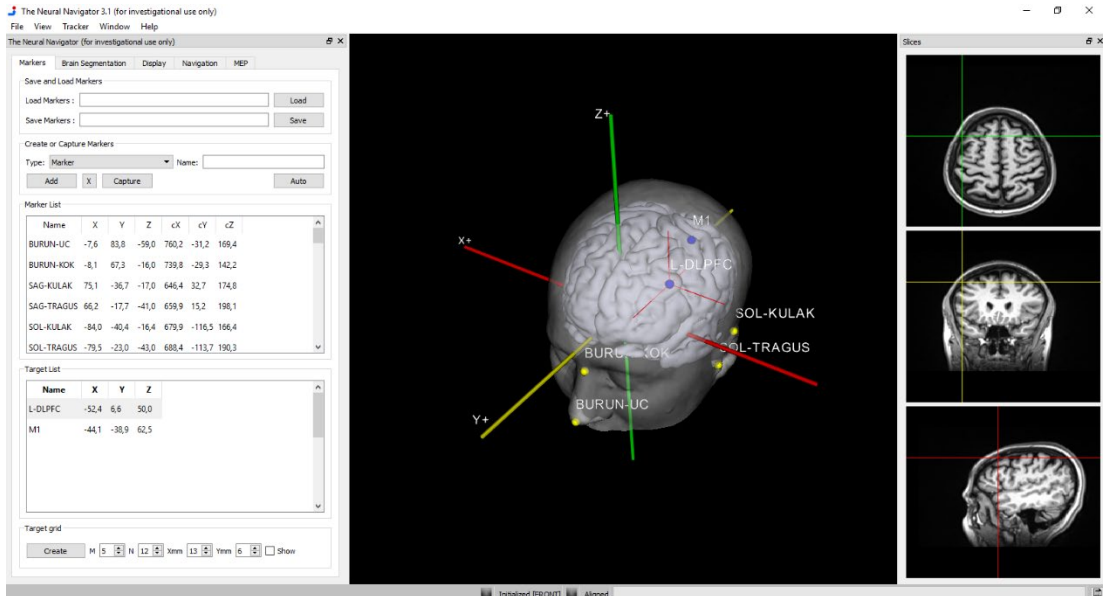
Şekil 2. Transkraniyal manyetik stimülasyon cihazı

3.2.2. Nöronavigasyon

Çalışmamızda sol DLPFC lokalizasyonu Brain Science Tools Neural Navigator sistemi ile hastaların çekilen kranial görüntülemeleri kullanılarak belirlendi (Şekil 4).



Şekil 3. Transkranial manyetik stimülasyon parametreleri



Şekil 4. Nöronavigasyon ile hedef belirleme

Çalışma için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan onay alındı (2019-073 sayılı klinik araştırma - 20.04.2019).

Çalışma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklendi (Proje Numarası:2019-TDU-TIPF-0005).

Bu çalışmanın protokolü ClinicalTrials.gov ID NCT03909009 ile kayıt altına alınmıştır.

3.3. Değerlendirme Yöntemleri

Hastalarda olgu rapor formu ile yaş, cinsiyet, kilo, boy, VKİ, dominant taraf, medeni durum, eğitim düzeyi, meslek, hastalık süresi, ek hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı, FMS tedavisi için kullanılan ilaçlar sorgulandı. Primer sonlanım noktası ikinci hafta sonundaki ağrı şiddetinde değişim (VAS), sekonder sonlanım noktasını ise altıncı hafta sonundaki ağrı şiddetinde değişim (VAS) ve yaşam kalitesinde değişim (FIQ) olarak belirlendi.

Vizüel Analog Skalası (VAS) - Ağrı

Çalışmada ağrıyı değerlendirilmek için VAS kullanıldı. 10 cm'lik soldan sağa düz bir çizgi şeklinde olan bu skalanın sol ucunda "yok", sağ ucunda ise "çok şiddetli" ibaresi yer almaktaydı. Hastalar hissettikleri ağrıyı 0'dan 10'a kadar bu skala üzerinde işaretlediler. VAS – ağrı tedavi başlangıcında, 2. haftanın sonunda ve tedavi sonunda (6. haftanın sonu) değerlendirildi.

Vizüel Analog Skalası - Tutukluk

Hastaların tutuklukları 10 cm'lik VAS kullanılarak tedavi başlangıcında, 2. haftanın sonunda ve tedavi sonunda (6. haftanın sonu) değerlendirildi.

Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)

FEA fibromiyalji hastalarına özgü hayat kalitesini gösteren bir anket olması nedeniyle çalışmada hayat kalitesini değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Burchardt ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu ölçek 4 temel sorudan oluşmaktadır (128). Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sarmer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (129). İlk soru bazı aktivitelerin son 1 hafta içerisinde gerçekleştirilme sıklığını sorgulamaktadır. İlk soru altında 11 tane aktivite sıralanmış olup hastalar bu aktivitelere her zaman (0), nadiren (1), sıklıkla (2) ve hiç (3) ifadelerinden birini seçerek cevap verirler. Toplam puan alt soru sayısı olan 11'e bölünüp 3.33 ile çarpılarak ilk sorunun puanı elde edilir. İkinci soru hastaya son 1 haftanın kaç günü kendini iyi hissettiğini sorar. Sıfır ve 7 arasında cevaplandırılan bu soruda verilen yanıt 7'den çıkarılır ve 1.43 ile çarpılır. Üçüncü soruda FMS nedeniyle kaç gün işlerden uzak kaldığı sorgulanır, 0 ile 7 arasında verilen cevap 1.43 ile çarpılır. Son soru ise her biri 0 dan 10'a kadar puanlanan 7 alt soruyu içermektedir. Bu sorulara verilen yanıtların herbiri ile ilk 3 sorudan elde edilen puan ile toplanarak FEA toplam skoruna ulaşılır. Toplam skor 0 ile 100 arasında olup skordaki artış FMS'de hayat kalitesindeki azalmayı göstermektedir. Çalışmamızda FEA tedavi başlangıcında, 2. haftanın sonunda ve tedavi sonunda (6 .haftanın sonu) değerlendirildi.

Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ)

Hastaların yorgunluklarını değerlendirmek için yorgunluk şiddet ölçeği kullanıldı. YŞÖ Krupp ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup Gencay ve arkadaşları tarafından da Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir. Ölçekte hastalara yorgunluk ile ilgili 9 soru sorulmakta, hastalardan her bir soruya 1 (kimsinlikle katılmıyorum) ve 7 (kesinlikle katılıyorum) arasında puan vermesi istenmektedir. YŞÖ'den alınan toplam skor en az 9, en çok 63 olabilir (130,131). Çalışmamızda YŞÖ tedavi başlangıcında, 2. haftanın sonunda ve tedavi sonunda (6. haftanın sonu) değerlendirildi.

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (Hospital Anxiety and Depression Scale- HADS)

Depresyon ve anksiyete risk ve durumunu değerlendirmeyi amaçlayan bu ölçek 14 soruyu içermektedir. Çift sayılardaki sorular depresyonu, tek sayılardaki sorular ise anksiyeteyi değerlendirmektedir. Her bir sorunun yanıtı 0-3 arası puanlanmakta olup ilgili soruların toplamı ile anksiyete alt ölçeği skoru ve depresyon alt ölçeği skoru hesaplanmaktadır. Alt ölçeklerden en düşük 0, en yüksek 21 puan alınabilmektedir. Zigmond ve Snaith tarafından geliştirilen bu ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Aydemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (132,133). Çalışmamızda HADS tedavi başlangıcında ve tedavi sonunda (6. haftanın sonu) değerlendirildi.

Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası Gözden Geçirilmiş Versiyonu (ACE-R)

Çalışmamızda kullandığımız ACE-R dikkat ve oryantasyon (maksimum 18 puan), hafıza (maksimum 26 puan), sözel akıcılık (maksimum 14 puan), dil (maksimum 26 puan) ve görsel-mekansal yetenekler (maksimum 16 puan) olmak üzere 5 temel bölümden oluşmaktadır. Mioshi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Mihci ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Alınabilecek en yüksek puan 100 olup ACE-R mini mental testi (Mini Mental State Examination – MMSE) de içermektedir (134,135). Çalışmamızda kognitif durumu saptamak amacıyla hastalar tedavi başlangıcında ve tedavi sonunda (6. haftanın sonu) ACE-R ile değerlendirildi.

3.4. Örneklem Büyüklüğü

Çalışmamız için örneklem büyüklüğü hesaplamasında Tekin ve arkadaşlarının çalışmasındaki tedavi öncesi-sonrası VAS ile değerlendirilmiş ağrı skorlarında meydana gelen değişim verileri esas alındı (121). *(Bakınız ilgili makale tartışma bölümü öncesindeki paragraf: The calculated power according to post hoc power analysis was 0.998 [for determined effect size Cohen's $d=1.73$, and $\alpha=0.05$;*

G Power 3.1, Dusseldorf, Germany]).(Bu web adresinden kontrolü de yapılmıştır. <https://campbellcollaboration.org/escal/html/EffectSizeCalculator-Home.php>)

Buna göre %80 güç, %5 yanılma payı ve 1.73 etki büyüklüğüne göre her bir grupta en az 5, toplam en az 10 hastanın çalışmaya alınması gerektiği saptandı. İstatistiksel yöntemler ve hastaların çalışmadan düşmesi (drop) göz önüne alınarak örneklem büyüklüğü her grupta en az 10 ve toplamda en az 20 hasta olarak planlandı.

3.5. Randomizasyon

Yirmi hasta bir bilgisayar yazılım programı ile rastgele bir sıralama dizisi oluşturularak iki gruba ayrıldı.

3.6. Körleme

Çift kör olan bu çalışmayı iki araştırmacı yürüttü. Araştırmacılardan birisi hasta seçimini, grupların oluşturulmasını ve uygulamayı (rTMS) yaptı. İkinci araştırmacı ise grupların dağılımı, hasta seçimi ve uygulama konusunda kör kaldı. Kör araştırmacı tedavi başlangıcındaki, 2. ve 6. haftanın sonundaki anketleri içeren hasta değerlendirmelerini gerçekleştirdi. Hastalar hangi gruba dahil olduklarını çalışma süresince bilmemekteydi.

3.7. İstatistiksel Yöntemler

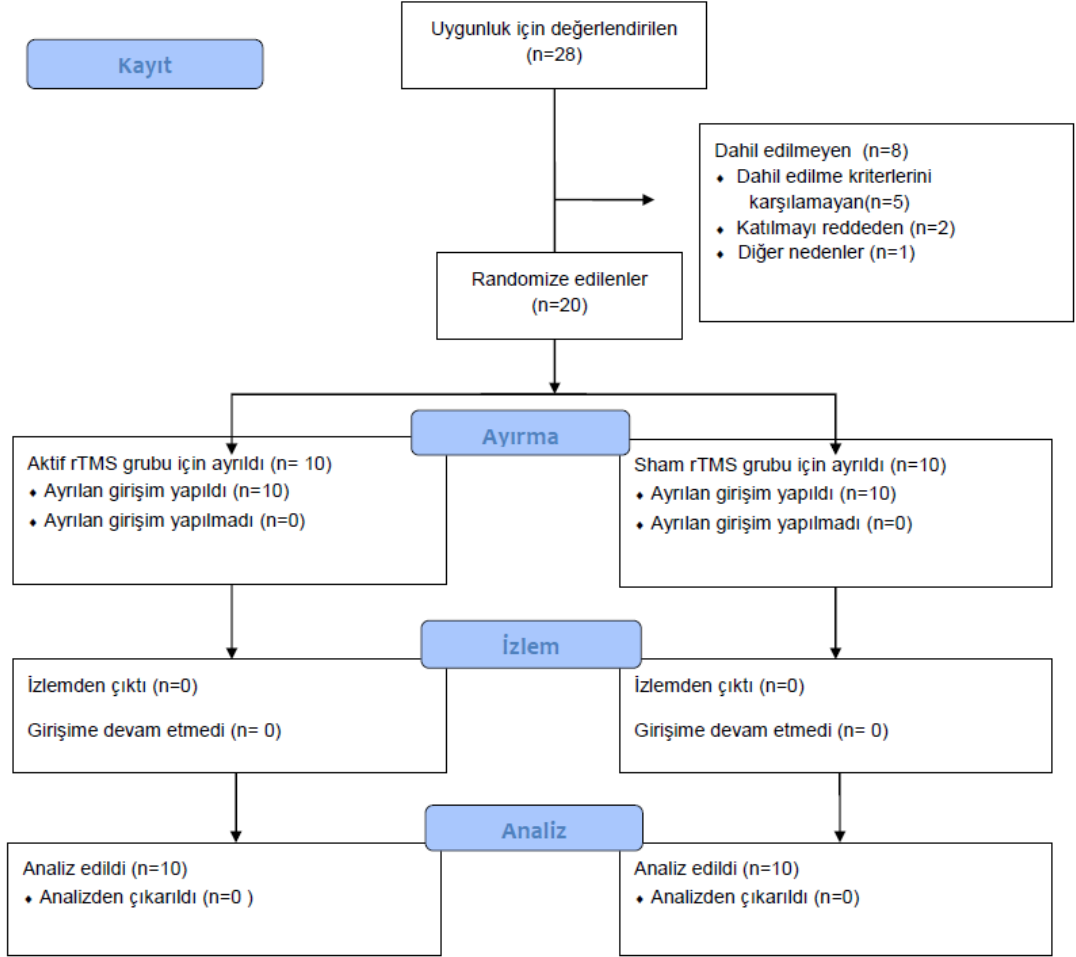
Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler olarak birim sayısı(n), yüzde(%), ortalama±standart sapma ($\bar{x} \pm ss$), Ortanca [ÇADA (çeyrekler arası dağılım aralığı)] değerleri olarak verildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde Pearson Ki-Kare veya Fisher's exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve $Q-Q$ grafikleri ile değerlendirildi. İki grup, üç farklı zamanda ölçüm yapılan ağrı, tutukluk, FEA ve YŞÖ değişkenleri bakımından varsayımları karşılamaları durumunda tekrarlı ölçümlerde iki yönlü (tedavi yöntemi x zaman) varyans analizi

kullanılarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası iki farklı zamanda ölçüm yapılan diğer sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında ise normal dağılım gösterip göstermemelerine göre gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda t testi veya Mann-Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarda ise bağımlı gruplarda t testi veya Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

CONSORT 2010 Flow Diagram



Şekil 5. Akış şeması

Çalışmanın akış şeması Şekil 5'te verilmiştir. Yirmi sekiz hasta uygunluk için değerlendirildi. Bunlardan 8'i çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 20 hasta aktif rTMS ve sham rTMS olmak üzere iki gruba randomize edildi. İzlemde çıkan ya da girişime devam etmeyen hasta olmadı. Toplam 20 hasta analiz edildi.

Tablo 7. Hastaların demografik verileri - 1

	Aktif grup n=10	Sham grup n=10	p
Yaş	46.70±9.06	43.80±9.37	0.490
Boy (m)	1.61±0.04	1.60±0.07	0.817
Kilo (kg)	75.90±18.54	68.00±15.84	0.319
VKİ (kg/m²)	29.42±7.31	25.28±3.74	0.134
Eğitim süresi (yıl)	4.10±3.96	9.10±4.31	0.014
Hastalık süresi (ay) Ortanca (ÇADA)	60(24-63)	66(48.73-66)	0.179

n:hasta sayısı, m:metre, kg:kilogram, VKİ: vücut kitle indeksi, ÇADA: çeyrekler arası dağılım aralığı, veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (ÇADA) olarak verilmiştir.

Hastaların yaş, boy, kilo, VKİ, eğitim süresi ve hastalık süresi ile ilgili demografik özellikleri Tablo 7’de verilmiştir.

Aktif ve sham grup arasında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve hastalık süreleri bakımından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Eğitim süreleri yıl olarak belirtilmiş olup aktif grupta (4.10±3.96) sham gruba göre (9.10±4.31) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandı ($p=0.014$).

Tablo 8. Hastaların demografik verileri - 2

		Aktif grup n=10	Sham grup n=10	p
Dominant ekstremitte	Sağ	9	9	1.000
	Sol	1	1	
Evlilik durumu	Bekar	0	2	0.474
	Evli	10	8	
Meslek	Ev hanımı	7	8	1.000
	İşçi	2	1	
	Memur	0	1	
	Emekli	1	0	
Ek hastalık	Yok	6	7	1.000
	HT	2	2	
	HT+DM	1	0	
	HT+DM+Migren	1	0	
	Migren	0	1	
Sigara	Var	2	3	1.000
	Yok	8	7	
Alkol	Var	1	0	1.000
	Yok	9	10	

n:hasta sayısı, HT:hipertansiyon, DM:diabetes mellitus

Tablo 8’de verildiği gibi dominant taraf, evlilik durumu, meslek, ek hastalık, sigara ve alkol kullanımı bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 9. Hastaların kullanmış oldukları ilaçlar

		Aktif grup n=10	Sham grup n=10	p
İlaç tedavisi	Yok	2	4	0.383
	Duloksetin	4	3	
	Pregabalin	1	3	
	Venlafaksin	1	0	
	Pregabalin+Duloksetin	2	0	

n:hasta sayısı

Hastaların FMS tedavisi amacıyla kullandıkları ilaçlar sıklık sırasına göre duloksetin, pregabalin, venlafaksin olup aktif ve sham grup arasında kullandıkları ilaçlar bakımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 10. Hastaların tedavi öncesi değerlendirmeleri

	Aktif grup n=10	Sham grup n=10	p
VAS-Ağrı T.B.	7.20±1.75	7.40±1.35	0.778
VAS-Tutukluk T.B.	7.40±1.58	7.60±1.17	0.751
FEA T.B.	65.86±8.27	66.44±11.40	0.898
YŞÖ T.B.	5.28±1.23	6.08±1.11	0.143
HADS toplam T.B.	19.30±8.14	22.90±5.61	0.264
HADS anksiyete T.B.	11.40±5.42	13.90±3.21	0.226
HADS depresyon T.B.	7.90±3.28	9.00±3.27	0.462
ACE-R toplam T.B.	62.50±18.80	76.90±11.17	0.052
MMSE T.B.	22.10±5.22	27.10±2.56	0.017
Dikkat ve oryantasyon T.B. Ortanca (ÇADA)	13.5 (9.25, 16.5)	17.5 (15, 18)	0.036
Hafıza T.B.	10.40±3.92	13.20±3.71	0.118
Sözel akıcılık T.B.	8.20±3.19	9.60±3.95	0.395
Dil T.B. Ortanca (ÇADA)	22 (10.5, 25)	23.5 (20.75, 25.25)	0.270
Görsel ve mekansal yetenekler T.B. Ortanca (ÇADA)	13 (11, 14.25)	15 (13.75, 16)	0.021

n:hasta sayısı, VAS:Visual analog skala, T.B:tedavi başlangıcı, FEA:Fibromiyalji etki anketi, YŞÖ:Yorgunluk şiddet ölçeği, HADS:Hastane anksiyete depresyon ölçeği, ACE-R: Addenbrook kognitif değerlendirme bataryası gözden geçirilmiş versiyonu, MMSE:Mini mental state exam, ÇADA:çeyrekler arası dağılım aralığı, veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (ÇADA) olarak verilmiştir.

Hastaların tedavi öncesi değerlendirmeleri Tablo 10’da verilmiştir. Dikkat ve oryantasyon, dil, görsel ve mekansal yetenekler normal dağılıma uymadığı için tedavi başlangıcı ortanca ve çeyrekler arası dağılım aralığı olarak belirtilmiştir. Mini mental test skoru, ACE-R dikkat ve oryantasyon alt skoru ile görsel ve mekansal yetenekler alt skoru sham grupta aktif gruba göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.05$). Başlangıç VAS ağrı, VAS tutukluk, FEA skoru, YŞÖ skoru, HADS toplam skoru, HADS anksiyete alt skoru, HADS depresyon alt skoru, ACE-R total skoru, hafıza, sözel akıcılık, dil alt skorlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 11. Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcı, 2. haftanın sonu ve 6. haftanın sonunda visual analog skala ile ölçülen ağrı şiddeti değerleri

	Aktif grup, n=10		Sham grup, n=10	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
Tedavi başlangıcı	7.20	1.75	7.40	1.35
2. Haftanın sonu	5.30	2.11	6.80	1.69
6. Haftanın sonu	5.70	2.63	6.70	1.83

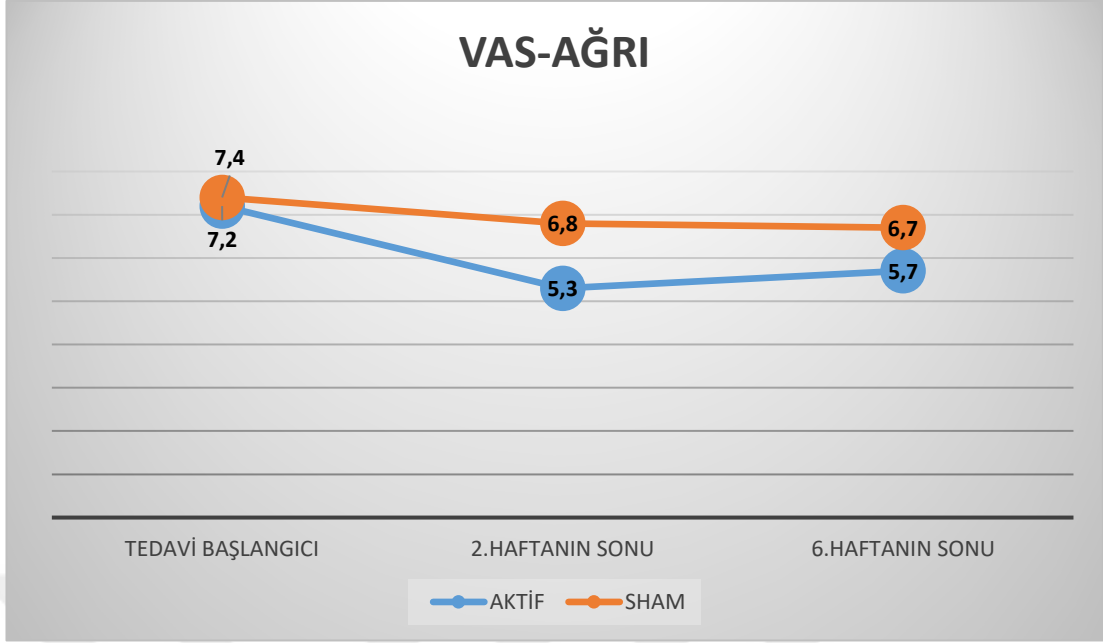
n:hasta sayısı

Tablo 12. Ağrı verisi için iki yönlü (tedavi yöntemi ve zaman) varyans analizi sonuçları

Değişim kaynağı	SD	KT	KO	F	p
Gruplar arası					
Tedavi yöntemi	1	12,150	12,150	2,822	0,110
Hata	18	77,500	4,306		
Gruplar içi					
Zaman	2	18,633	9,317	2,696	0,081
Tedavi yöntemi x zaman (etkileşim)	2	4,300	2,150	0,622	0,542
Hata	36	124,400	3,456		

SD: serbestlik derecesi, KT: kareler toplamı, KO: kareler ortalaması

Ağrı şiddetinde uygulanan tedavi yöntemine göre zaman içinde meydana gelen değişimler test varsayımları karşılandığından dolayı tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile incelenmiştir. Buna göre, tedavi yönteminin ve zamanın ağrı şiddeti üzerine etkisi anlamlı değildir (sırasıyla $F=2,822$, $p=0.110$ ve $F=2,696$, $p=0.081$). Ayrıca ağrı şiddetinde zaman içinde meydana gelen değişim tedavi gruplarına göre farklılık göstermemektedir ($F=0,622$, $p=0.542$) (Tablo 11 ve 12). VAS ile ölçülen ağrı grafiği **Şekil 6**'da verilmiştir.



Şekil 6. Visual analog skala ile ölçülen ağrı grafiği

Tablo 13. Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcı, 2. haftanın sonu ve 6. haftanın sonunda visual analog skala ile ölçülen tutukluk şiddeti değerleri

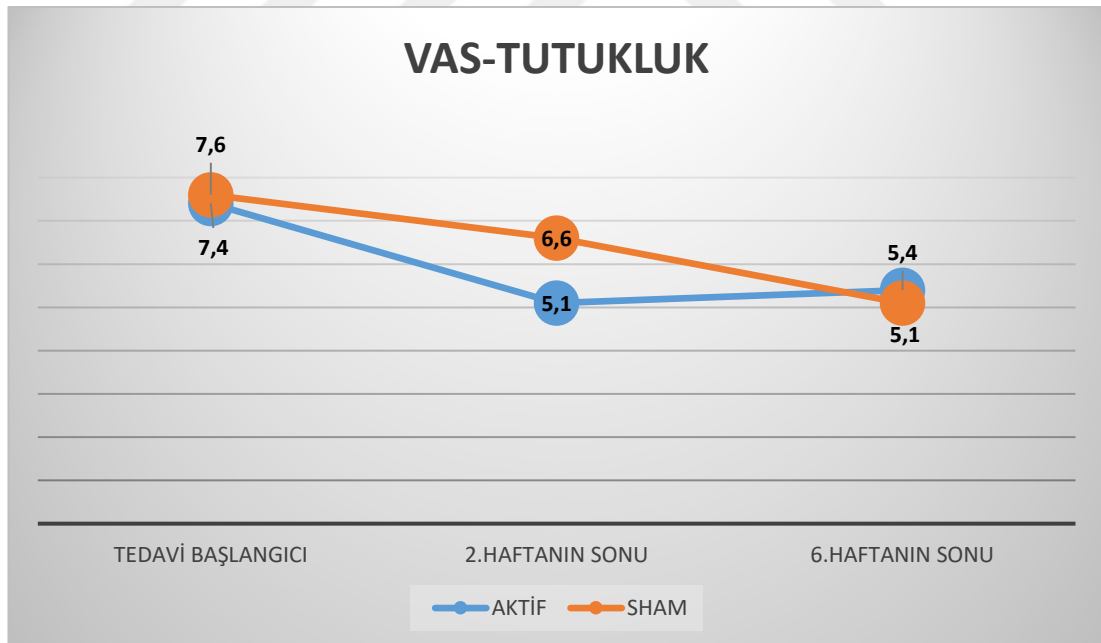
	Aktif grup, n=10		Sham grup, n=10	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
Tedavi başlangıcı	7.40	1.58	7.60	1.17
2. Haftanın sonu	5.10	2.13	6.60	1.96
6. Haftanın sonu	5.40	2.67	5.10	3.51

n:hasta sayısı

Tablo 14. Tutukluk verisi için iki yönlü (tedavi yöntemi ve zaman) varyans analizi sonuçları

Değişim kaynağı	SD	KT	KO	F	p
Gruplar arası					
Tedavi yöntemi	1	3,267	3,267	0,543	0,471
Hata					
Gruplar içi					
Zaman	1,529	54,300	35,516	5,520	0.015
Tedavi yöntemi x zaman (etkileşim)	1,529	8,633	5,647	0,878	0,401
Hata	27,520	177,067	6,434		

SD: serbestlik derecesi, KT: kareler toplamı, KO: kareler ortalaması



Şekil 7. Visual analog skala ile ölçülen tutukluk grafiği

Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcında, 2. haftanın sonunda ve 6.haftanın sonunda VAS ile ölçülen tutukluk şiddeti değerleri Tablo 13'te verilmiştir.

Tutukluk şiddetinde uygulanan tedavi yöntemine göre zaman içinde meydana gelen değişim tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile incelenmiştir. Küresellik varsayımı karşılanmadığından ($p=0.044$) Greenhouse-Geisser düzeltmesi yapılmıştır ($\epsilon=0.764$). Genel olarak, tedavi yönteminin tutukluk şiddeti üzerine etkisi anlamlı değilken ($F=0,543$, $p=0.471$) zamanın tutukluk şiddeti üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur ($F=5,520$, $p=0.015$) (Tablo 14). Ayrıca tutukluk şiddetinde zaman içinde meydana gelen değişim tedavi gruplarına göre farklılık göstermemektedir ($F=0,878$, $p=0.401$). Zaman değişkeni için yapılan post-hoc analizde 2. haftanın sonunda ve 6. haftanın sonunda tutukluk şiddetinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı (sırasıyla, 2. haftanın sonu ve tedavi başlangıcı değerleri arasındaki ortalama fark -1.650 , standart hata 0.478 ve düzeltilmiş $p=0.08$, 6. haftanın sonu ve tedavi başlangıcı değerleri arasındaki ortalama fark -2.250 , standart hata 0.827 ve $p=0.042$). Tutukluk şiddetinde zamanla meydana gelen anlamlı değişimin hangi grup veya gruplarda meydana geldiğini anlamak her iki grup içinde varsayımlar karşılandığı için tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi yapılmıştır. Genel anlamda zamanla tutukluk şiddetinde meydana gelen değişimin tedavi öncesine göre 2. haftanın sonunda ve 6. haftanın sonunda anlamlı olduğu saptansa da her bir grup için yapılan grup içi karşılaştırmalarda sadece aktif TMS grubunda 2. haftanın sonunda tedavi başlangıcına göre istatistiksel anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (ortalama fark -2.3 , standart hata 0.496 ve düzeltilmiş $p=0.04$) (Tablo 15, 16). VAS ile ölçülen tutukluk grafiği **Şekil 7'** de verilmiştir.

Tablo 15. Aktif TMS grubunda tutukluk şiddeti bakımından grup içi ikili karşılaştırma sonuçları

	Ortalama fark	Standart hata	p*
Tedavi başlangıcı - 2. Haftanın sonu	2.3	0.496	0.004
Tedavi başlangıcı - 6. Haftanın sonu	2.0	0.894	0.157
2. Haftanın sonu - 6. Haftanın sonu	-0.3	0.907	1.0

* Çoklu karşılaştırma için düzeltme Bonferroni ile yapılmıştır.

Tablo 16. Sham TMS grubunda tutukluk şiddeti bakımından grup içi ikili karşılaştırma sonuçları

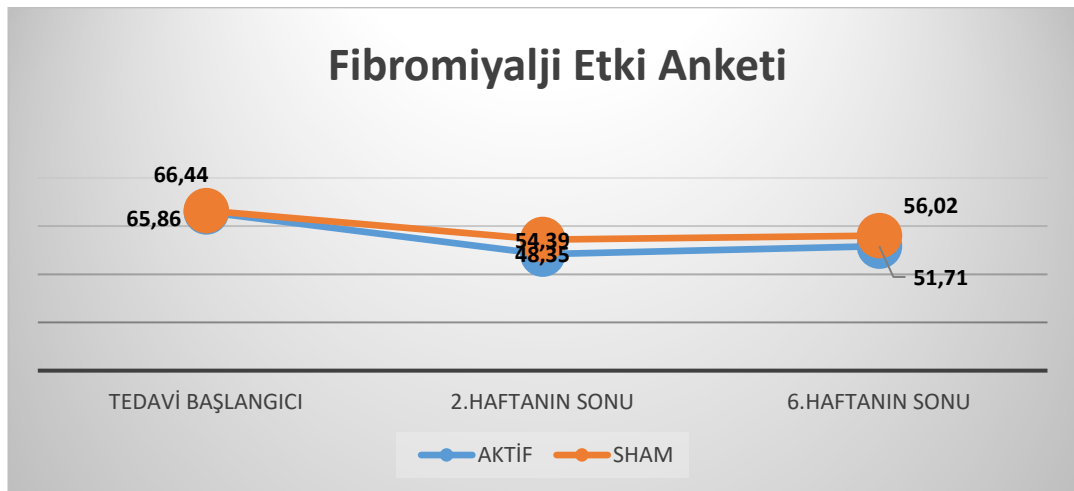
	Ortalama fark	Standart hata	p*
Tedavi başlangıcı - 2. Haftanın sonu	1.0	0.816	0.755
Tedavi başlangıcı - 6. Haftanın sonu	2.5	1.392	0.318
2. Haftanın sonu - 6. Haftanın sonu	1.5	1.195	0.723

* Çoklu karşılaştırma için düzeltme Bonferroni ile yapılmıştır.

Tablo 17. Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcı, 2. haftanın sonu ve 6. haftanın sonunda fibromiyalji etki anketi skorları

	Aktif grup, n=10		Sham grup, n=10	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
Tedavi başlangıcı	65.86	8.27	66.44	11.40
2. Haftanın sonu	48.35	16.64	54.39	15.47
6. Haftanın sonu	51.71	22.17	56.02	22.57

n:hasta sayısı



Şekil 8. Fibromiyalji etki anketi ile ölçülen hayat kalitesi grafiği

Tablo 18. Fibromiyalji etki anketi verisi için iki yönlü (tedavi yöntemi ve zaman) varyans analizi sonuçları

Değişim kaynağı	SD	KT	KO	F	p
Gruplar arası					
Tedavi yöntemi	1	199,108	199,108	0,420	0,525
Hata	18	8526,100	473,672		
Gruplar içi					
Zaman	2	2503,964	1251,982	6,521	0,004
Tedavi yöntemi x zaman (etkileşim)	2	77,862	38,931	0,203	0,817
Hata	36	6911,987	192,00		

SD: serbestlik derecesi, KT: kareler toplamı, KO: kareler ortalaması

FEA skorlarında uygulanan tedavi yöntemine göre zaman içinde meydana gelen değişimler test varsayımları karşılandığından dolayı tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile incelenmiştir. Genel olarak tedavi yönteminin FEA skorları üzerine etkisi anlamlı değilken ($F=0,420$, $p=0,525$) zamanın FEA skorları üzerine etkisi anlamlı bulunmuştur ($F=6,521$, $p=0,004$). Ayrıca FEA skorlarında zaman içinde meydana gelen değişim tedavi gruplarına göre farklılık göstermemektedir ($F=0,203$, $p=0,817$). Zaman değişkeni için yapılan post-hoc analizde 2. haftanın sonunda FEA skorlarında tedavi başlangıcına göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı (2. haftanın sonu ve tedavi başlangıcı değerleri arasındaki ortalama fark $-14,780$, standart hata $3,784$ ve düzeltilmiş $p=0,003$). FEA skorlarında zamanla meydana gelen anlamlı değişimin hangi grup veya gruplarda meydana geldiğini anlamak için her iki grupta da varsayımlar karşılandığından tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi yapılmıştır. Her bir grup için ayrı ayrı yapılan grup içi karşılaştırmalarda sadece aktif TMS grubunda 2. haftanın sonunda tedavi başlangıcına göre istatistiksel anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (ortalama fark $-17,510$, standart hata $3,975$ ve düzeltilmiş $p=0,05$) (Tablo 17, 18, 19, 20). FEA ile ölçülen hayat kalitesi grafiği **Şekil 8**'de verilmiştir.

Tablo 19. Aktif TMS grubunda fibromiyalji etki anketi skorları bakımından grup içi ikili karşılaştırma sonuçları

	Ortalama fark	Standart hata	p*
Tedavi başlangıcı - 2. Haftanın sonu	17,510	3.975	0.005
Tedavi başlangıcı - 6. Haftanın sonu	14,140	6.228	0.148
2. Haftanın sonu - 6. Haftanın sonu	-3.360	5.199	1.0

* Çoklu karşılaştırma için düzeltme Bonferroni ile yapılmıştır

Tablo 20. Sham TMS grubunda fibromiyalji etki anketi skorları bakımından grup içi ikili karşılaştırma sonuçları

	Ortalama fark	Standart hata	p*
Tedavi başlangıcı - 2. Haftanın sonu	12.050	6.349	0.282
Tedavi başlangıcı - 6. Haftanın sonu	10.420	8.237	0.713
2. Haftanın sonu - 6. Haftanın sonu	-1.630	6.282	1.0

* Çoklu karşılaştırma için düzeltme Bonferroni ile yapılmıştır

Tablo 21. Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcı, 2. haftanın sonu ve 6. haftanın sonunda yorgunluk şiddet ölçeği skorları

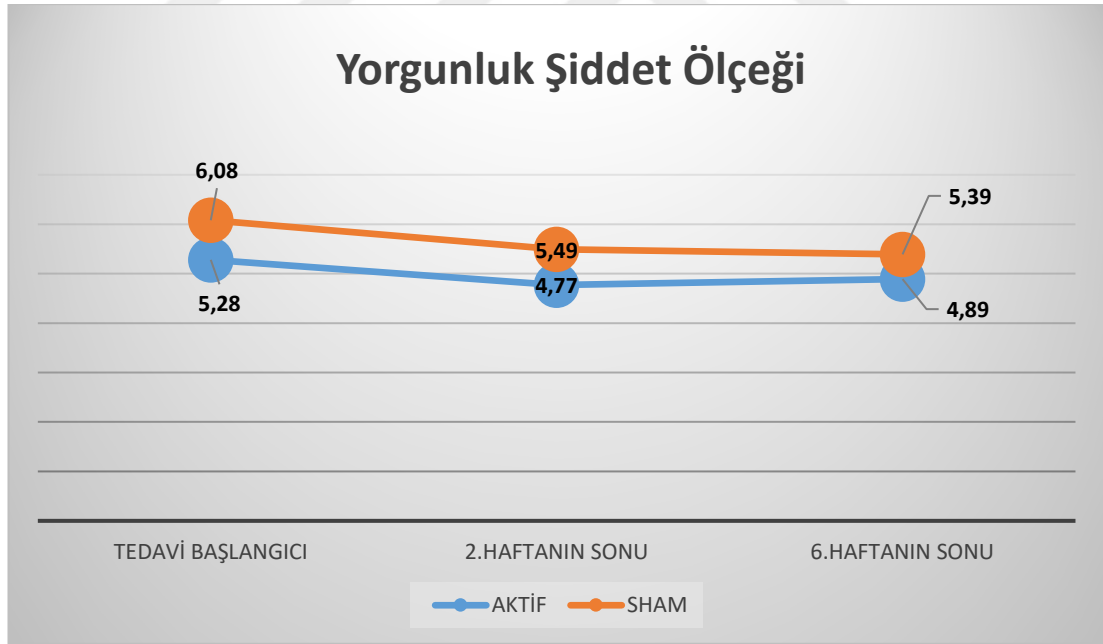
	Aktif grup, n=10		Sham grup, n=10	
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma
Tedavi başlangıcı	5.28	1.23	6.08	1.11
2. Haftanın sonu	4.77	1.53	5.49	1.50
6. Haftanın Sonu	4.89	1.59	5.39	1.62

n:hasta sayısı

Tablo 22. Yorgunluk şiddet ölçeği verisi için iki yönlü (tedavi yöntemi ve zaman) varyans analizi sonuçları

Değişim kaynağı	SD	KT	KO	F	p
Gruplar arası					
Tedavi yöntemi	1	6,801	6,801	2,032	0,171
Hata	18	60,256	3,348		
Gruplar içi					
Zaman	2	3,961	1,981	1,336	0,268
Tedavi yöntemi x zaman (etkileşim)	2	0,241	0,121	0,083	0,920
Hata	36	52,184	1,450		

SD: serbestlik derecesi, KT: kareler toplamı, KO: kareler ortalaması



Şekil 9. Yorgunluk şiddet ölçeği ile ölçülen yorgunluk şiddeti grafiği

YŞÖ skorlarında uygulanan tedavi yöntemine göre zaman içinde meydana gelen değişimler test varsayımları karşılandığından dolayı tekrarlı ölçümlerde iki

yönlü varyans analizi ile incelenmiştir. Buna göre, tedavi yönteminin ve zamanın ağrı şiddeti üzerine etkisi anlamlı değildir (sırasıyla $F=2,032$, $p=0.171$ ve $F=1,366$, $p=0.268$). Ayrıca yorgunluk şiddetinde zaman içinde meydana gelen değişim tedavi gruplarına göre farklılık göstermemektedir ($F=0,083$, $p=0.920$) (Tablo 21, 22). YŞÖ ile ölçülen yorgunluk grafiği **Şekil 9**'da verilmiştir.

Tablo 23. Tedavi gruplarına göre zaman içinde hastane anksiyete depresyon ölçeği skorlarında meydana gelen değişimlerin karşılaştırması

		Aktif grup n=10	Sham grup n=10	p
Anksiyete	Tedavi Başlangıcı	11.40±5.42	13.90±3.21	0.226
	6. Haftanın Sonu	11.50±4.35	10.30±5.10	0.578
	p	0.915	0.045	
	Değişim [ort (ÇADA)]	-1 (-2, 2.75)	-2.5 (-8, 0.25)	0.167
Depresyon	Tedavi Başlangıcı	7.90±3.28	9.00±3.27	0.462
	6.Haftanın Sonu	7.30±4.64	7.30±4.64	1.0
	p	0.546	0.381	
	Değişim	-0.6±3.02	-1.7±5.83	0.603

n: hasta sayısı, Ort: ortanca, ÇADA: çeyrekler arası dağılım aralığı, veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (ÇADA) olarak verilmiştir.

Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcı ve 6. haftanın sonundaki HADS anksiyete ve depresyon skorları ve zamanla meydana gelen değişim miktarları tablo 23'te gösterilmiştir. İstatistiksel analizde anksiyete skorlarında zamanla meydana gelen değişim değerleri normal dağılmadığından karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Bunun dışındaki karşılaştırmalarda, gruplar arası karşılaştırma bağımsız gruplarda t testi ile grup içi karşılaştırmaları ise bağımlı gruplarda t testi ile yapılmıştır. Analiz sonucu sadece sham TMS grubunda anksiyete skorlarında 6.

haftanın sonunda tedavi başlangıcına göre anlamlı düzelme saptanmıştır ($p=0.045$). Ancak istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05'e yakındır. Bunun dışında, iki grup arasında önce sonra değerleri arasında ve zamanla anksiyete ve depresyon skorlarında meydana gelen değişim bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 23).



Tablo 24. Tedavi gruplarına göre zaman içinde kognitif skorlarda meydana gelen değişimlerin karşılaştırması

		Aktif grup, n=10	Sham grup, n=10	p
ACE-R Toplam	T.B.	62.50±18.80	76.90±11.17	0.052
	6. Haftanın Sonu	66.50±19.67	81.40±7.79	0.046
	p	0.064	0.099	
	Değişim	4.0±6.00	4.5±7.73	0.873
MMSE	T.B.	22.10±5.22	27.10±2.56	0.017
	6. Haftanın Sonu	23.50±5.80	27.30±2.31	0.079
	p	0.089	0.846	
	Değişim	1.4±2.31	0.2±3.15	0.345
Dikkat ve oryantasyon	T.B.	13.5 (9.25, 16.5)	17.5 (15, 18)	0.036
	6. Haftanın Sonu	15.5 (11.25, 17)	18 (17.75, 18)	0.003
	p	0.062	0.059	
	Değişim	1.5 (0,2)	0 (0,3)	0.664
Hafıza	T.B.	10.40±3.92	13.20±3.71	0.118
	6. Haftanın Sonu	12.90±3.78	15.80±3.85	0.107
	p	0.004	0.075	
	Değişim	2.5±2.06	2.6±4.08	0.946
Sözel akıcılık	T.B.	8.20±3.19	9.60±3.95	0.395
	6. Haftanın Sonu	7.90±3.03	9.60±1.96	0.154
	p	0.560	1.0	
	Değişim	-0.3±1.56	0.0±2.78	0.770
Dil	T.B.	22 (10.5, 25)	23.5 (20.75, 25.25)	0.270
	6. Haftanın Sonu	21.5 (14.25, 23.5)	24.5 (21.75, 25.25)	0.079
	p	0.677	0.242	
	Değişim	0.2±3.5	0.8±1.81	0.642
Görsel mekansal yetenekler	T.B.	13 (11, 14.25)	15 (13.75, 16)	0.021
	6. Haftanın Sonu	14 (9.75, 15.25)	15.5 (13.75, 16)	0.185
	p	0.394	1.0	
	Değişim	0.5±1.95	0.0±1.63	0.543

n: hasta sayısı, ACE-R: Addenbrook kognitif değerlendirme bataryası gözden geçirilmiş versiyonu, MMSE: Mini mental state exam, veriler ortalama ± standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası dağılım aralığı) olarak verilmiştir.

Normal dağılıma sahip değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında bağımlı gruplarda t testi, normal dağılıma uymayan grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada ise değişkenler normal dağılıyorsa bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermiyorlarsa Man-Whitney U testi kullanılmıştır.

Tedavi gruplarına göre tedavi başlangıcı ve 6. haftanın sonundaki kognitif değerlendirme skorları ve zamanla meydana gelen değişim miktarları Tablo 24'te gösterilmiştir. İki grup alt faktörler olan MMSE, dikkat ve oryantasyon ile görsel-mekansal yetenekler bakımından tedavi başlangıcında benzer değildi (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.036$ ve $p=0.021$). Bu durumdan dolayı iki grup uygulanan tedavilere bağlı olarak zaman içinde meydana gelen değişim skorları açısından da karşılaştırıldı. Buna göre kognitif değerlendirme toplam skorlarında meydana gelen değişim ve tüm alt faktörlerde meydana gelen değişimler bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 24).

5.TARTIŞMA

Ağrı FMS hastalarında en çok görülen şikayet olup rTMS çalışmalarının neredeyse tümünde ağrı üzerine etkiler araştırılmıştır. Ağrıyı azaltmada rTMS'nin etkisini araştıran bu çalışmalarda ek olarak stimülasyonun hayat kalitesinde artışa yol açıp açmadığı, depresyon ve anksiyete gibi duygu durum bozukluklarına etki edip etmediği bilgisine de ulaşılmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda primer sonlanım noktası 2. haftadaki ağrı şiddetinde değişim (VAS), sekonder sonlanım noktası ise altıncı haftadaki ağrı şiddetinde değişim (VAS) ve yaşam kalitesinde değişim (FEA). Çalışmamızda aktif rTMS grubunda sham gruba göre ağrı, tutukluk, yorgunluk, hayat kalitesi, anksiyete, depresyon ve kognitif durumda anlamlı olumlu değişim görülmedi.

Literatüre bakıldığında FMS ile ilgili randomize kontrollü çalışmalarda stimülasyon yeri olarak başlıca M1 ve DLPFC bölgelerinin hedef alındığı görülmektedir (8,9). 2014 yılında Lefaucheur ve arkadaşları tarafından yayınlanan kanıta dayalı rTMS tedavi uygulamaları kılavuzunda FMS hastaları için öneride bulunulmazken 2014-2018 arası çalışmaları değerlendiren 2019 yılında yayınlanan güncel kılavuzda sol M1 bölgesine yüksek frekanslı rTMS uygulamasının hayat kalitesinde artışta ve sol DLPFC bölgesine yüksek frekanslı rTMS uygulamasının ise ağrıda azalmanda muhtemel etkili (Level B) şekilde önerildiği görülmektedir (13,136). Bununla birlikte rTMS parametreleri çalışmalarda değişiklik göstermekte olup bu konuda bir fikir birliğine varılamamıştır. Uyarı gücünün motor eşiğin yüzde kaçından uygulanacağı konusu literatürde net olmamakta birlikte FMS hastalarında DLPFC bölgesini hedef alan Avery, Short ve Fitzgibbon çalışmalarında %120, Carretero %110, Altaş %90 ve Lee %80 olarak uygulamıştır (125,126,137-140). Çalışmamızda ise motor eşiğin %90'ından uyarım yapılmıştır.

FMS'de rTMS uygulamasının ağrı üzerine etkisini değerlendiren ilk çalışmalardan biri olan olan Passard ve arkadaşlarının 30 FMS hastasında yapmış oldukları çalışmada, sol M1 bölgesine 10 Hz 10 seans rTMS uygulanmış olup ölçümler tedavi başlangıcında, 15'inci, 30'uncu ve 60'ıncı günlerde yapılmıştır. Son bir haftadaki ağrıda azalmanın sorgulanmasında 30. güne kadar aktif grupta sham

gruba göre anlamlı azalma izlenmiştir. Hayat kalitesinin de 15. günde anlamlı arttığı, sonraki ölçümlerde ise bu artışın devam etmediği saptanmıştır. FEA'nin bir alt skalası ile sorgulanan tutuklukta ve HADS ile sorgulanan duygu durumunda anlamlı değişiklik izlenmemiştir (123).

Mhalla ve arkadaşlarının 40 FMS hastasına 25 hafta boyunca toplam 14 seans 10 Hz rTMS uygulaması yapmış oldukları çalışma bildiğimiz kadarıyla bu alanda literatürdeki en uzun süreli çalışmadır. Bu çalışmada sol M1 hedef alınmış olup 5. günden itibaren çalışma süresince aktif grupta shama göre ağrı ve tutuklukta anlamlı azalma görülmüştür. Yorgunluktaki anlamlı azalma ise 3. haftadan itibaren başlayıp tedavi süresince tüm ölçümlerde izlenmeye devam edilmiştir. Çalışmada 5. günden 9. haftaya kadar hayat kalitesinde anlamlı artış gözlenmiştir. Depresyon ve anksiyetede anlamlı etki görülmemiştir (141).

Boyer ve arkadaşları 38 FMS hastasına 10 hafta boyunca toplam 14 seans rTMS uygulamış, hastaları tedavi başında 2. haftada ve 11. haftada değerlendirmişlerdir. Sol M1 bölgesine 10 Hz rTMS uygulamasını içeren bu çalışmada 11. haftada FEA ile ölçülen hayat kalitesinde aktif grupta sham gruba göre anlamlı artış saptanmış olup ağrı, depresyon ve anksiyete ile ilgili ölçümlerde anlamlı değişiklik izlenmemiştir (124).

Ülkemizde FMS hastalarında rTMS etkinliğinin değerlendirildiği ilk çalışma Tekin ve arkadaşları tarafından yapılmış olup 2014 yılında yayınlanmıştır. 52 FMS hastasının aktif ve sham olarak 2 gruba ayrıldığı bu çalışmada M1'e ardışık 10 seans 10 Hz rTMS uygulanmıştır. Aktif rTMS grubunda sham gruba göre ağrıda anlamlı azalma, hayat kalitesinde anlamlı artış saptanmış, depresyon skorlarında anlamlı değişiklik izlenmemiştir (121).

Literatürde FMS hastalarında motor kortekse düşük frekanslı (1 Hz) rTMS uygulanan ilk randomize kontrollü çalışma olan Yağcı ve arkadaşlarının çalışmasında, 25 hasta aktif ve sham olarak ayrıldıktan sonra 2 hafta süresince sol M1 bölgesine 10 seans rTMS uygulanmıştır. Ağrı skorlarında azalmada her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamakta olup tedavi bittikten sonra ölçülen hayat kalitesinde aktif grupta shama göre anlamlı artış görülmektedir. Bu anlamlı artış 1. ve 3. aylarda devam etmemektedir (122).

Duyuların işlendiği ve ağrı gibi duyuşal durumların down regülasyonunun olduğu beyin bölgesi DLPFC'dir. Aynı zamanda yorgunluk, duyuşu durum ve çeşitli kognitif süreçlerde de önemli rol oynamaktadır (15,16). DLPFC'nin, kortiko-subkortikal ve kortiko-kortikal yolların doğrudan modülasyonu yoluyla ağrı algısının düzenlenmesinde anahtar rol oynadığı düşünölmektedir (17). Bu özelliğı nedeniyle birçok rTMS tedavi programında tedavinin ana hedef bölgesi olmaktadır. FMS hastalarında DLPC hedef alınan çalışmalara bakıldığında sol DLPFC'in yüksek frekans (10 Hz) ile aktive edilmek istendiğı ya da sağı DLPFC'in düşük frekans (1Hz) ile inhibe edilmek istendiğı görölmektedir (136).

TMS 2008 yılında FDA tarafından dirençli depresyon tedavisinde kullanım izni alarak bu hastalarda etkili bir tedavi seçeneğı olarak karşımıza çıkmıştır (118). Mutz ve arkadaşlarının meta-analizinde depresyon hastalarında rTMS etkililiğı ile ilgili en güçlü kanıtlar sol DLPFC'e yüksek frekanslı rTMS uygulamasına ait olarak saptanmıştır (142).

Hou tarafından 2016 yılında yayınlanan meta-analizde FMS hastalarında DLPFC'e yüksek frekanslı rTMS uygulamasının M1'e göre depresyona daha etkili olduğu belirtilmiştir (8).

Çalışmamızda ağrı tedavi başlangıcında, 2. haftanın ve 6. haftanın sonunda VAS ile değerlendirildi. Aktif ve sham grupta ağrıda anlamlı azalma izlenmedi.

Çalışmamızda rTMS'nin duyuşu durum üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla HADS kullanıldı. Anksiyete ve depresyon için ayrı soruları içeren ve alt skorlar veren bu ölçek ile tedavi başında ve 6. hafta sonunda hastalar değerlendirildi. Aktif rTMS grubunda anlamlı değışiklik olmazken sham grupta anksiyete skorlarında 6. haftanın sonunda tedavi başlangıcına göre anlamlı düzelme saptanmıştır. Ancak istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05'e yakındır. Bunun dışında, iki grup arasında önce sonra değışeri arasında ve zamanla anksiyete ve depresyon skorlarında meydana gelen değışim bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Carretero ve arkadaşlarının FMS ve majör depresyon tanılı 28 hastada yapmış oldukları çalışmada sağı DLPFC 4 hafta süresince toplam 20 seans, 1 Hz frekansında uyarılmış, çalışma süresince 2'nci, 4'üncü ve 8'inci hafta yapılan ölçümlerde ağrı,

yorgunluk ve depresyonda aktif grupta sham gruba göre anlamlı iyileşme görülmemiştir (125).

Çalışmamızda FMS nedeniyle etkilenen hayat kalitesi tedavi başında ikinci hafta sonunda ve 6. hafta sonunda FEA ile değerlendirildi. Aktif grupta sham gruba göre anlamlı hayat kalitesi artışı izlenmemiş olup sadece aktif rTMS grubunda 2. haftanın sonunda tedavi başlangıcına göre istatistiksel anlamlı iyileşme olduğu saptanmıştır. Short ve arkadaşlarının yapmış oldukları randomize kontrollü pilot çalışmada 20 FMS hastasına 2 hafta süresince toplam 10 seans 10 Hz rTMS uygulanmış sol DLPFC hedeflenmiştir. Aktif rTMS alan grupta sham gruba göre 1'inci haftadan tedavi sonrası takiplerde 2. haftaya kadar olan değerlendirmelerde ağrı VAS anlamlı olarak azalmıştır. FEA skorlarında 2. hafta sonunda aktif rTMS grubunda sham gruba göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiş olup bu anlamlı azalma sonraki ölçümlerde saptanamamıştır. Depresyon ile ilgili değerlendirmelerde tedavi bitiminden 2 hafta sonra aktif grupta sham gruba göre anlamlı düzelme görülmüştür (126). Lee ve arkadaşlarının FMS hastalarında yapmış oldukları rTMS çalışmasında sağ DLPFC (1 Hz), sol M1 (10 Hz) ve sham uygulamaları karşılaştırılmıştır. İki hafta süresince toplam 10 seans rTMS alan hastalar tedavi başlangıcında, tedavi bitiminde ve birinci ayda değerlendirilmiş olup sağ DLPFC grubunda tedavi bitiminde ağrı ve depresyon skorlarında sham gruba göre anlamlı azalma ve FEA ile ölçülen hayat kalitesinde anlamlı artış görülmüştür. Depresyon skorlarındaki azalma 1'inci aydaki değerlendirmede de devam etmiştir. Sol M1 bölgesine rTMS alan grupta ise tedavi bitiminde ağrı ve depresyon skorlarında sham gruba göre anlamlı azalma izlenmiş olup hayat kalitesinde anlamlı değişiklik görülmemiştir (140). Kronik yaygın ağrılı 18 hastada Avery ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada sol DLPFC hedeflenerek 4 hafta süresince toplam 15 seans 10 Hz rTMS uygulanmış. Çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde aktif grupta sham gruba göre ağrı, yorgunluk ve depresyon ile ilgili skorlarda anlamlı iyileşme gözlenmemiştir (137). Altaş ve arkadaşlarının çalışmasında 30 FMS hastası sol M1 rTMS, sol DLPFC rTMS ve sham uygulama alacak 3 gruba randomize olarak ayrılmış olup 3 hafta süresince toplam 15 seans 10 hz uygulama yapılmıştır. Ağrı, hayat kalitesi, yorgunluk ve depresyon ile ilgili veriler tedavi başında ve tedavi sonunda değerlendirilmiş, her 3 grupta da başlangıca göre ağrı, yorgunluk ve

depresyonda azalma hayat kalitesinde artış saptanmıştır. Çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde DLPFC aktif rTMS grubunda sham gruba göre ağrı, yorgunluk ve hayat kalitesinde anlamlı değişim saptanmamıştır. Beck depresyon ölçeği ile değerlendirilen depresyon skorlarında ise aktif grupta sham gruba göre anlamlı azalma izlenmiştir. M1 ve DLPFC rTMS grupları arasında ağrı, hayat kalitesi, yorgunluk ve depresyon bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (139).

FMS hastalarında temel yakınmalardan biri olan yorgunluk fiziksel aktivitelerle artmakta ve hastaların günlük aktivitelerini yapmasını zorlaştırmaktadır (3,73).

Çalışmamızda yorgunluk tedavi başında, ikinci hafta sonunda ve 6. hafta sonunda YŞÖ ile değerlendirildi. Aktif grupta sham gruba göre anlamlı azalma izlenmedi. Fitzgibbon ve arkadaşlarının çalışmasında FMS hastalarında sol DLPFC bölgesine toplam 4 hafta boyunca 20 seans 10 Hz rTMS uygulanmış tedavi bitiminden 1 ay sonra yapılan değerlendirmede aktif rTMS grubunda sham gruba göre fiziksel ve genel yorgunlukta anlamlı azalma saptanmıştır (138).

Çalışmamızda tutukluk tedavi başında, ikinci hafta sonunda ve 6. hafta sonunda VAS - tutukluk ile değerlendirildi. Aktif rTMS grubunda 2. haftanın sonunda tedavi başlangıcına göre istatistiksel anlamlı azalma olduğu saptanmıştır, ancak aktif ve sham grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Literatürde DLPFC'e rTMS uygulamasının FMS hastalarında tutukluk üzerine etkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Passard ve Mhalla'nın çalışmalarında sol M1 bölgesine yönelik yüksek frekanslı rTMS'nin tutukluk üzerine etkisi araştırılmıştır. Passard ve arkadaşlarının çalışmasında rTMS tutukluk üzerine etkili bulunmamakta olup Mhalla ve arkadaşlarının çalışmasında aktif rTMS grubunda 5. günden itibaren shama göre tutuklukta anlamlı azalma görülmüştür (123,141).

Literatürde mevcut çalışmaların neredeyse tamamında ağrı değişimi, hayat kalitesi ve duygu durum araştırılmış olup fibrofog olarak da olarak adlandırılan kognitif durum üzerine rTMS'nin etkisi ile ilgili veri oldukça azdır. Çalışmamızda hastaların kognitif durumları ACE-R ile tedavi başlangıcında ve 6. haftanın sonunda değerlendirildi. Bu batarya kognitif durum ile ilgili çalışmalarda literatürde sıkça kullanılan mini mental testi içermesi, dikkat, dil, sözel akıcılık, hafıza, görsel

algılama gibi kognitif durumun alt parametrelerini ayrıntılı değerlendirmesi ve uygulama kolaylığı nedeniyle seçildi. Tedavi başlangıcında her iki grup arasında ACE-R total skorlarında anlamlı farklılık bulunmamakta olup MMSE, dikkat ve oryantasyon, görsel ve mekansal yetenekler alt skorlarında sham grupta istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı. Sham grubun aktif gruba göre ortalama yaklaşık 5 yıl daha fazla eğitim almış olmasının bu durumu açıklayabileceğini düşünmekteyiz. Kognitif değerlendirme toplam skorlarında ve tüm alt faktörlerde zamanla meydana gelen değişimler bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sadece aktif rTMS grubunda hafıza skorlarında başlangıçlarına göre anlamlı artış izlendi. Baudic ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma, FMS hastalarında rTMS uygulamasının kognitif değişiklik yapıp yapmadığını araştıran literatürdeki ilk randomize kontrollü çalışmadır. Bu çalışmada sol M1 bölgesine 11 hafta boyunca toplam 11 seans 10 Hz rTMS uygulanmış 3'üncü ve 11'inci haftada yapılan değerlendirmelerde anlamlı kognitif değişiklik raporlanmamıştır. Çalışmamız FMS'de DLPFC rTMS uygulamasının kognitif durum üzerine etkisini değerlendiren bildiğimiz kadarıyla ilk çalışmadır (142).

Nöronavigasyon sistemleri manyetik rezonans görüntüleme (MRG) verilerini TMS ile birleştirerek coili MRG görüntülerinde seçilen bölgelere yönlendirmektedir. Böylece yan etki oranı azalmakta ve tedaviden alınacak yarar artmaktadır. Bu tür sistemler çalışmamızda da hedeflediğimiz bölge olan DLPFC gibi motor korteks dışındaki kortikal bölgeleri hedeflemek için çok yararlıdır (18–20). Çalışmamızda nöronavigasyon sistemi kullanılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla FMS hastalarında nöronavigasyonun kullandığı ülkemizdeki ilk çalışma olup FMS hastalarında DLPFC rTMS uygulamasında nöronavigasyon kullanan literatürdeki ilk çalışmadır.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde seans sayısı, seans sıklığı, hasta değerlendirme zamanları gibi parametrelerde de değişiklikler olduğu görülmektedir. FMS'de DLPFC bölgesine rTMS uygulaması ile ilgili önceki çalışmalara bakıldığında en uzun uygulama süresinin 4 hafta olduğu görülmektedir (13,136,138). Çalışmamız 6 hafta süresince 14 seans rTMS uygulaması yapılması ile literatürdeki bu bölgeye yapılan en uzun süreli rTMS uygulama protokolünü içermektedir. Çalışmamızda son değerlendirme rTMS seansları tamamlanınca, 6. haftanın sonunda

yapılmış olup rTMS sonrası devam edebilecek olası değişikliklerin gözlenebilmesi açısından daha uzun süreli takipleri içeren çalışmaların yapılması gerekmektedir.

FMS hastalarında rTMS uygulamalarını içeren yayınlar incelendiğinde ciddi yan etki görülmemiş olup aktif ve sham grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmayan rahatsızlık hissi, boyun ağrısı ve stimülasyon süresince baş dönmesi gibi yakınmalar raporlanmıştır (136). Çalışmamızda tedaviye son vermeyi gerektirecek herhangi bir ciddi yan etki gözlenmemiş olup sham uygulama alan bir hasta rTMS seansları sonrası birkaç saat süren baş ağrısı tarifledi. Aktif grupta rTMS alan bir hasta ise stimülasyon süresince olup geçen sol mandibüler alana uyan çene ağrısından yakındı. Bu yakınmalar rTMS ile ilişkilendirilmedi. Bu iki hasta bu semptomlarına yönelik mevcut medikal tedavileri dışında herhangi bir ağrı kesici kullanmadıklarını belirtti.

Hasta sayısının az olması, her iki grubun tamamen kadın hastalardan oluşması, hasta grupları arası eğitim sürelerinde ve başlangıç kognitif verilerinde anlamlı farklılık bulunması, son değerlendirmenin rTMS uygulaması bitiminde yapılması, sonraki haftalarda ya da aylarda etkililik açısından takiplerin olmaması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

Literatürde görüldüğü gibi FMS hastalarında sol DLPFC hedeflenerek yapılan rTMS uygulamalarının etkililiği konusunda çelişkiler bulunmaktadır. Mevcut çalışmaların rTMS parametrelerindeki değişiklikler, değerlendirme zaman ve metodlarının farklılığı, hasta sayılarının az olması buna neden olmuş olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda FMS hastalarında sol DLPFC'e 10 Hz rTMS uygulamasının ağrı, tutukluk, yorgunluk, hayat kalitesi, anksiyete, depresyon ve kognitif durumda sham gruba göre anlamlı iyileştirici etki oluşturmadığı görülmüş olup bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

FMS'de sol DLPFC'e yüksek frekanslı rTMS uygulamasının ağrı, tutukluk, yorgunluk, hayat kalitesi, kognitif fonksiyon ve duygu durum üzerine etkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda şu sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Demografik özelliklere bakıldığında aktif ve sham grup arasında yaş, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ) ve hastalık süreleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Eğitim süreleri yıl olarak belirtilmiş olup aktif grupta (4.10 ± 3.96) sham gruba göre (9.10 ± 4.31) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandı ($p<0.05$).
2. Dominant taraf, evlilik durumu, meslek, ek hastalık, sigara ve alkol kullanımı bakımından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
3. Hastaların FMS tedavisi amacıyla kullandıkları ilaçlar sıklık sırasına göre duloksetin, pregabalin, venlafaksin olup aktif ve sham grup arasında kullandıkları ilaçlar bakımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
4. Tedavi öncesi değerlendirmede Mini mental test skoru, ACE-R dikkat ve oryantasyon alt skoru ile görsel ve mekansal yetenekler alt skoru sham grupta aktif gruba göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0.05$). Başlangıç VAS ağrı, VAS tutukluk, FEA skoru, YŞÖ skoru, HADS toplam skoru, HADS anksiyete alt skoru, HADS depresyon alt skoru, ACE-R total skoru, hafıza, sözel akıcılık, dil alt skorlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
5. İkinci haftanın sonunda ve 6.haftanın sonunda VAS ile değerlendirilen ağrı skorlarında gruplar içinde ve aktif grupta sham gruba göre anlamlı azalma görülmedi ($p>0.05$).
6. İkinci haftanın sonunda ve 6.haftanın sonunda VAS ile değerlendirilen tutukluk skorlarında aktif grupta sham gruba göre anlamlı azalma görülmedi ($p>0.05$). Ancak Aktif rTMS grubunda 2. haftanın sonunda tedavi başlangıcına göre istatistiksel anlamlı azalma olduğu saptandı ($p=0.004$).

7. İkinci haftanın sonunda ve 6.haftanın sonunda FEA ile değerlendirilen hayat kalitesi skorlarında aktif grupta sham gruba göre anlamlı iyileşme görülmedi ($p>0.05$). Sadece aktif rTMS grubunda 2. haftanın sonunda tedavi başlangıcına göre istatistiksel anlamlı iyileşme olduğu saptandı ($p=0.005$).
8. İkinci haftanın sonunda ve 6.haftanın sonunda YŞÖ ile değerlendirilen yorgunluk skorlarında gruplar içinde ve aktif grupta sham gruba göre anlamlı azalma görülmedi ($p>0.05$).
9. Sadece sham TMS grubunda anksiyete skorlarında 6. haftanın sonunda tedavi başlangıcına göre anlamlı düzelme saptandı ($p=0.045$). Ancak istatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05'e yakındır. Bunun dışında, iki grup arasında önce sonra değerleri arasında ve zamanla anksiyete ve depresyon skorlarında meydana gelen değişim bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
10. İki grup alt faktörler olan MMSE, dikkat ve oryantasyon ile görsel-mekansal yetenekler bakımından tedavi başlangıcında benzer değildi (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.036$ ve $p=0.021$). Bu durumdan dolayı iki grup uygulanan tedavilere bağlı olarak zaman içinde meydana gelen değişim skorları açısından da karşılaştırıldı. Buna göre kognitif değerlendirme toplam skorlarında meydana gelen değişim ve tüm alt faktörlerde meydana gelen değişimler bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Sadece aktif rTMS grubunda hafıza skorlarında başlangıçlarına göre anlamlı artış izlendi ($p=0.004$).

Çalışmamızda FMS'de sol DLPFC'e uygulanan yüksek frekanslı rTMS'nin ağrı, tutukluk, yorgunluk, hayat kalitesi, kognitif fonksiyon ve duygu durum üzerine etkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Erkek hastaların da dahil olduğu daha fazla hasta sayısını içeren, protokolünde tedavi sonrası takipler de olan, farklı uygulama bölgelerinin de karşılaştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın TMS'nin FMS için gelecek vadeden bir tedavi seçeneği olup olmadığı konusunda yapılacak yeni araştırmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

8. ÖZET

Fibromiyalji Hastalarında Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS) Tedavisinin Ağrı, Yorgunluk, Yaşam Kalitesi, Kognitif fonksiyon ve Duygu Durum Üzerine Etkisi

Amaç: Bu çalışmada fibromiyalji (FMS) hastalarında, sol dorsolateral prefrontal korteks'e (DLPFC) 10 Hz frekansında nöronavigasyon eşliğinde yapılan rTMS uygulamasının ağrıyı, yorgunluğu, depresyonu ve anksiyeteyi azaltmada, yaşam kalitesini ve kognitif fonksiyonları arttırmada etkinliğini ve güvenilirliğini saptamak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 20 FMS hastası 2 gruba randomize edildi. İlk gruba ilk 2 hafta 10 seans, sonraki 4 hafta ise haftada 1 seans olmak üzere toplam 14 seans rTMS (Sol DLPFC, motor eşğin %90'ından uyarım işlemi, 5 sn 10 hz uyarı ardından 25 saniye ara period, 15 dakika 1500 atım) uygulandı. İkinci gruba 14 seans sham uygulama yapıldı. Hastalar tedavi başlangıcında, 2. ve 6. haftanın sonunda olmak üzere 3 kez visual analog skala (VAS) ağrı, VAS tutukluk, fibromiyalji etki anketi (FEA), yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ) ile değerlendirildi. Hastane anksiyete depresyon ölçeği (HADS) ve Addenbrook kognitif değerlendirme bataryası gözden geçirilmiş versiyonu (ACE-R) ile de tedavi başlangıcı ve 6.haftanın sonunda olmak üzere 2 kez değerlendirildi.

Bulgular: VAS Ağrı ve YŞÖ skorlarında zamanla gruplar içinde ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. VAS tutukluk, FEA skorlarında aktif grupta 2. haftanın sonunda tedavi başlangıcına göre anlamlı iyileşme saptandı. Ancak sham gruba göre anlamlı farklılık saptanmadı. Sham TMS grubunda HADS anksiyete skorlarında 6. haftanın sonunda tedavi başlangıcına göre anlamlı düzelme saptandı. Bunun dışında, gruplar arasında ve grup içinde zamanla anksiyete ve depresyon skorlarında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı. Kognitif değerlendirme toplam

skorlarında meydana gelen değişim ve tüm alt faktörlerde meydana gelen değişimler bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Sadece aktif rTMS grubunda hafıza skorlarında başlangıca göre anlamlı artış izlendi.

Sonuç: FMS hastalarında sol DLPFC'e 10 Hz rTMS uygulamasının ağrı, tutukluk, yorgunluk, hayat kalitesi, anksiyete, depresyon ve kognitif durumda sham gruba göre anlamlı iyileştirici etki oluşturmadığı sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: fibromiyalji, rTMS, ağrı, tutukluk, yorgunluk, kognitif fonksiyon

9. SUMMARY

Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Pain, Fatigue, Quality of Life, Cognitive Function and Mood in Fibromyalgia

Objective: This study aims to determine the reliability and efficacy of 10 Hz rTMS treatment which is applied with neuronavigation to the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), in decreasing pain, fatigue, depression and anxiety; increasing the quality of life and cognitive functions of fibromyalgia (FMS) patients.

Materials and Methods: 20 FMS patients were randomly separated into 2 groups. In the first group, a total of 14 sessions rTMS (Left DLPFC, with the 90% of the resting motor threshold, an interval of 25 seconds following 5 seconds of 10 Hz stimulation, 15 minutes 1500 pulses) were applied. In the second group, 14 sessions of sham rTMS were applied. The visual analogue scale (VAS) pain, VAS stiffness, fibromyalgia impact questionnaire (FIQ), fatigue severity scale (FSS) were evaluated for three times as at the beginning of the treatment, at the end of 2nd week and at the end of the 6th week. Also Hospital anxiety depression scale (HADS), Addenbrook cognitive examination – last revised version (ACE-R) were evaluated twice as at the beginning of the treatment and end of 6th week.

Results: There was no significant difference in VAS pain and fatigue severity scale within and between groups over time. The results showed significant improvement in VAS stiffness and fibromyalgia impact questionnaire in the active group at the end of the 2nd week in comparison to the beginning of the treatment. However no significant difference was found in comparison to the sham group. A significant improvement was detected in the HADS anxiety scores in the sham TMS group at the end of the 6th week in comparison to the beginning of the treatment. Apart from that there was no statistically significant change in anxiety and depression scores between and within groups. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of changes in total scores of cognitive evaluation and

changes in all sub-factors. Only the memory scores in active rTMS group was increased significantly in comparison to the beginning.

Conclusion: The study concluded that 10 Hz rTMS application to left DLPFC in FMS patients did not have a significant healing effect in comparison to the sham group in pain, stiffness, fatigue, quality of life, anxiety, depression and cognitive state.

Keywords: fibromyalgia, rTMS, pain, stiffness, fatigue, cognitive functions



10. KAYNAKÇA

1. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, vd. Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. Mart 2004;50(3):944-52.
2. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5):242.
3. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, vd. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. Şubat 1990;33(2):160-72.
4. Clauw DJ. Fibromyalgia: A Clinical Review. *JAMA*. 16 Nisan 2014;311(15):1547.
5. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, vd. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Pain Research and Treatment*. 2012;2012:1-17.
6. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. *Romatoloji*. 4. Baskı Amsterdam:Elsevier; 2011. p.701-711. İçinde.
7. Juuso P, Skär L, Sundin K, Söderberg S. The Workplace Experiences of Women with Fibromyalgia. *Musculoskeletal Care*. 2016;14(2):69-76.
8. Hou W-H, Wang T-Y, Kang J-H. The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology*. Ağustos 2016;55(8):1507-17.
9. Knijnik LM, Dussán-Sarria JA, Rozisky JR, Torres ILS, Brunoni AR, Fregni F, vd. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract*. Mart 2016;16(3):294-304.
10. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet*. Mayıs 1985;325(8437):1106-7.
11. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, vd. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and

- peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*. Haziran 2015;126(6):1071-107.
12. Brunelin J, Fecteau S. Can the Effects of Noninvasive Brain Stimulation Alleviating Neuropsychiatric Symptoms Result From a Common Beneficial Regulation of the Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis? *Brain Stimulation*. Mart 2015;8(2):173-6.
 13. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, vd. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. Kasım 2014;125(11):2150-206.
 14. Kravitz HM, Katz RS. Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatol Int*. Temmuz 2015;35(7):1115-25.
 15. Barbey AK, Colom R, Grafman J. Dorsolateral prefrontal contributions to human intelligence. *Neuropsychologia*. Haziran 2013;51(7):1361-9.
 16. Seminowicz DA, Moayedi M. The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *J Pain*. 2017;18(9):1027-35.
 17. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*. 01 Mayıs 2003;126(5):1079-91.
 18. Lefaucheur J-P. Why image-guided navigation becomes essential in the practice of transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*. Mart 2010;40(1):1-5.
 19. Cincotta M, Giovannelli F, Borgheresi A, Balestrieri F, Toscani L, Zaccara G, vd. Optically tracked neuronavigation increases the stability of hand-held focal coil positioning: Evidence from “transcranial” magnetic stimulation-induced electrical field measurements. *Brain Stimulation*. Nisan 2010;3(2):119-23.
 20. Mylius V, Ayache SS, Ahdab R, Farhat WH, Zouari HG, Belke M, vd. Definition of DLPFC and M1 according to anatomical landmarks for navigated brain stimulation: inter-rater reliability, accuracy, and influence of gender and age. *Neuroimage*. Eylül 2013;78:224-32.

21. Ata AM, Çetin A. Fibromiyalji Tanımı, Epidemiyolojisi: Türkiye Klinikleri J. PM&R-Special Topics 2015;8:1-4.
22. Inanici FF, Yunus MB. History of fibromyalgia: Past to present. Current Science Inc. Ekim 2004;8(5):369-78.
23. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. In Mc Carty, Kopman DJ (eds). Arthritis and Allied Condition. 12th ed. Philadelphia: Lea Febiger,1993: 1383-1405.
24. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the “fibrositis” syndrome. Bull Rheum Dis. 1978 1977;28(1):928-31.
25. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. Arthritis Rheum 1976;19:1081-1089.
26. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, vd. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. Arthritis Care Res. 23 Şubat 2010;62(5):600-10.
27. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, vd. Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Rheumatol. Haziran 2011;38(6):1113-22.
28. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, vd. Criteria for the Diagnosis of Fibromyalgia: Validation of the Modified 2010 Preliminary American College of Rheumatology Criteria and the Development of Alternative Criteria: FM Diagnostic Criteria. Arthritis Care & Research. Eylül 2014;66(9):1364-73.
29. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, vd. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. 2016;46(3):319-29.

30. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population: FIBROMYALGIA PREVALENCE AND CHARACTERISTICS. *Arthritis & Rheumatism*. Ocak 1995;38(1):19-28.
31. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, vd. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*. Haziran 2010;39(6):448-53.
32. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. Nisan 2005;34(2):140-4.
33. Turhanoğlu AD, Yilmaz Ş, Kaya S, Dursun M, Kararmaz A, Saka G. The Epidemiological Aspects of Fibromyalgia Syndrome in Adults Living in Turkey: A Population Based Study. *Journal of Musculoskeletal Pain*. Ocak 2008;16(3):141-7.
34. Cobankara V, Unal UO, Kaya A, Bozkurt AI, Ozturk MA. The prevalence of fibromyalgia among textile workers in the city of Denizli in Turkey. *Int J Rheum Dis*. Ekim 2011;14(4):390-4.
35. Buskila D, Neumann L, Odes LR, Schleifer E, Depsames R, Abu-Shakra M. The prevalence of musculoskeletal pain and fibromyalgia in patients hospitalized on internal medicine wards. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Haziran 2001;30(6):411-7.
36. Garip Y, Öztaş D, Güler T. Prevalence of fibromyalgia in Turkish geriatric population and its impact on quality of life. *Agri*. Ekim 2016;28(4):165-70.
37. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol*. Temmuz 1999;26(7):1570-6.
38. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, vd. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol*. Haziran 2006;12(3):124-8.

39. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* Şubat 1999;26(2):408-12.
40. Park D-J, Lee S-S. New insights into the genetics of fibromyalgia. *Korean J Intern Med.* Kasım 2017;32(6):984-95.
41. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunology Letters.* Ekim 2014;161(2):200-3.
42. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Medicine Reviews.* Ekim 2001;5(5):385-96.
43. Choy EHS. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol.* Eylül 2015;11(9):513-20.
44. Diaz-Piedra C, Di Stasi LL, Baldwin CM, Buela-Casal G, Catena A. Sleep disturbances of adult women suffering from fibromyalgia: A systematic review of observational studies. *Sleep Medicine Reviews.* Haziran 2015;21:86-99.
45. Wu YL, Chang LY, Lee HC, Fang SC, Tsai PS. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *J Psychosom Res.* 2017;96:89–97.
46. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal Symptoms and Non-REM Sleep Disturbance in Patients with “Fibrositis Syndrome” and Healthy Subjects: *Psychosomatic Medicine.* Temmuz 1975;37(4):341-51.
47. Moldofsky HK. Disordered sleep in fibromyalgia and related myofascial facial pain conditions. *Dent Clin North Am.* Ekim 2001;45(4):701-13.
48. Al-Allaf AW, Dunbar KL, Hallum NS, Nosratzadeh B, Templeton KD, Pullar T. A case-control study examining the role of physical trauma in the onset of fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford).* Nisan 2002;41(4):450-3.
49. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 09 Mart 2007;8:27.
50. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, vd. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* Kasım 1994;37(11):1583-92.

51. Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia--a preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol.* Ocak 1998;25(1):145-8.
52. Florini JR, Prinz PN, Vitiello MV, Hintz RL. Somatomedin-C Levels in Healthy Young and Old Men: Relationship to Peak and 24-Hour Integrated Levels of Growth Hormone. *Journal of Gerontology.* 01 Ocak 1985;40(1):2-7.
53. Gupta A, Silman AJ. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(3):98.
54. Russell IJ. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* Mayıs 2002;28(2):329-42.
55. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* Temmuz 1992;19(7):1120-2.
56. Yunus MB. Gender differences in fibromyalgia and other related syndromes. *J Gend Specif Med.* Nisan 2002;5(2):42-7.
57. Carette S, Dessureault M, Bélanger A. Fibromyalgia and sex hormones. *J Rheumatol.* Mayıs 1992;19(5):831.
58. Akkus S, Delibas N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology.* 01 Ekim 2000;39(10):1161-3.
59. S. Ay, "Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi", *Türkiye Klin.*, c. 8, sayı 3, ss. 5-9, 2015.
60. Anderberg null, Liu null, Berglund null, Nyberg null. Elevated plasma levels of neuropeptide Y in female fibromyalgia patients. *Eur J Pain.* Mart 1999;3(1):19-30.
61. Gür A. Fibromiyaljide etiyopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Dergisi*2008. 54(1):4-11.
62. Cohen H, Neumann L, Kotler M, Buskila D. Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders. *Isr Med Assoc J.* Ekim 2001;3(10):755-60.

63. Vincent A, Whipple MO, Low PA, Joyner M, Hoskin TL. Patients With Fibromyalgia Have Significant Autonomic Symptoms But Modest Autonomic Dysfunction. *PM&R*. Mayıs 2016;8(5):425-35.
64. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. Haziran 2007;36(6):339-56.
65. Simms RW. Fibromyalgia syndrome: current concepts in pathophysiology, clinical features, and management. *Arthritis Care Res*. Ağustos 1996;9(4):315-28.
66. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*. Mart 2001;91(1-2):165-75.
67. Dickenson AH. A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. *Trends Pharmacol Sci*. Ağustos 1990;11(8):307-9.
68. Staud R. New Insights into the Pathogenesis of Fibromyalgia Syndrome: Important Role of Peripheral and Central Pain Mechanisms. *CRR*. 01 Mayıs 2007;3(2):113-21.
69. Üçeyler N, Zeller D, Kahn A-K, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, vd. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. Haziran 2013;136(Pt 6):1857-67.
70. Lawson VH, Grewal J, Hackshaw KV, Mongiovi PC, Stino AM. Fibromyalgia syndrome and small fiber, early or mild sensory polyneuropathy: Pain Characteristics in Fibromyalgia-Small Fiber Neuropathy. *Muscle Nerve*. Kasım 2018;58(5):625-30.
71. Hagglund KJ, Deuser WE, Buckelew SP, Hewett J, Kay DR. Weather, beliefs about weather, and disease severity among patients with fibromyalgia. *Arthritis Care & Research*. Eylül 1994;7(3):130-5.
72. van Houdenhove B, Neerinckx E, Onghena P, Vingerhoets A, Lysens R, Vertommen H. Daily Hassles Reported by Chronic Fatigue Syndrome and

- Fibromyalgia Patients in Tertiary Care: A Controlled Quantitative and Qualitative Study. *Psychother Psychosom.* 2002;71(4):207-13.
73. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol Suppl.* Kasım 1989;19:62-71.
74. Glass JM, Park DC. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* Mart 2001;3(2):123-7.
75. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope HG. Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry.* Nisan 1985;142(4):441-6.
76. Epstein SA, Kay G, Clauw D, Heaton R, Klein D, Krupp L, vd. Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics.* Şubat 1999;40(1):57-63.
77. Schneider MJ, Brady DM, Perle SM. Commentary: differential diagnosis of fibromyalgia syndrome: proposal of a model and algorithm for patients presenting with the primary symptom of chronic widespread pain. *J Manipulative Physiol Ther.* Ağustos 2006;29(6):493-501.
78. B. C. Gilliland, "Fibromyalgia, arthritis associated with systemic disease, and other arthritides," in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, D. L. Kasper and T. R. Harrison, Eds., vol. 2, pp. 2055–2064, McGraw-Hill, Medical Publication Division, New York, NY, USA, 16th edition, 2005.
79. Bhargava J, Hurley JA. Fibromyalgia. [Updated 2019 Nov 29]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540974/>.
80. Fitzcharles M-A, Yunus MB. The clinical concept of fibromyalgia as a changing paradigm in the past 20 years. *Pain Res Treat.* 2012;2012:184835.
81. Okifuji A, Gao J, Bokar C, Hare BD. Management of fibromyalgia syndrome in 2016. *Pain Management.* Temmuz 2016;6(4):383-400.

82. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Haziran 2007;21(3):499-511.
83. Clark S, Tindall E, Bennett RM. A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol*. Ekim 1985;12(5):980-3.
84. Peng X, Robinson RL, Mease P, Kroenke K, Williams DA, Chen Y, vd. Long-term evaluation of opioid treatment in fibromyalgia. *Clin J Pain*. Ocak 2015;31(1):7-13.
85. 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*. 01 Nisan 2012;26(4):297-307.
86. Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Aralık 2008;4(6):1059-71.
87. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, vd. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. Nisan 2008;67(4):536-41.
88. Arnold LM, Clauw DJ, Wohlreich MM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, vd. Efficacy of duloxetine in patients with fibromyalgia: pooled analysis of 4 placebo-controlled clinical trials. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2009;11(5):237-44.
89. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol*. Ekim 2004;19 Suppl 1:S27-35.
90. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*. 15 Şubat 2002;112(3):191-7.
91. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:521-55.

92. Tzellos TG, Toulis KA, Goulis DG, Papazisis G, Zampeli VA, Vakfari A, vd. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* Aralık 2010;35(6):639-56.
93. Straube S, Derry S, Moore RA, Paine J, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia-responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskelet Disord.* 05 Temmuz 2010;11:150.
94. Tofferi JK, Jackson JL, O'Malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 15 Şubat 2004;51(1):9-13.
95. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain.* Ocak 2010;14(1):5-10.
96. Dilşad SİNDEL, İlknur SARAL, Sina ESMAEILZADEH ... Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri. *Tftr.* 15 Haziran 2012;58(2):136-42.
97. Rooks DS. Group Exercise, Education, and Combination Self-management in Women With Fibromyalgia: A Randomized Trial. *Arch Intern Med.* 12 Kasım 2007;167(20):2192.
98. Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM, Barber KAR. Exercise for fibromyalgia: a systematic review. *J Rheumatol.* Haziran 2008;35(6):1130-44.
99. Mist SD, Firestone KA, Jones KD. Complementary and alternative exercise for fibromyalgia: a meta-analysis. *J Pain Res.* 2013;6:247-60.
100. Cazzola M, Atzeni F, Salaffi F, Stisi S, Cassisi G, Sarzi-Puttini P. Which kind of exercise is best in fibromyalgia therapeutic programmes? A practical review. *Clin Exp Rheumatol.* Aralık 2010;28(6 Suppl 63):S117-124.
101. Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenwolf M, vd. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R79.

102. Busch AJ, Overend TJ, Schachter CL. Fibromyalgia treatment: the role of exercise and physical activity. *International Journal of Clinical Rheumatology*. Haziran 2009;4(3):343-80.
103. Bennett R, Nelson D. Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol*. Ağustos 2006;2(8):416-24.
104. Luciano JV, D'Amico F, Cerdà-Lafont M, Peñarrubia-María MT, Knapp M, Cuesta-Vargas AI, vd. Cost-utility of cognitive behavioral therapy versus U.S. Food and Drug Administration recommended drugs and usual care in the treatment of patients with fibromyalgia: an economic evaluation alongside a 6-month randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 01 Ekim 2014;16(5):451.
105. Ediz L, Hiz O. Physical therapy in treating fibromyalgia syndrome: A Brief Review. *J PMR Sci* 2011;14:28–32.
106. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, vd. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. ubat 2017;76(2):318.
107. Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*. Ocak 1991;8(1):26-37.
108. Chail A, Saini R, Bhat P, Srivastava K, Chauhan V. Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. *Ind Psychiatry J*. 2018;27(2):172.
109. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol*. Aralık 2006;117(12):2584-96.
110. Onesti E, Gori MC, Frasca V, Inghilleri M. Transcranial magnetic stimulation as a new tool to control pain perception. *WJA*. 2016;5(1):15.
111. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*. 19 Temmuz 2007;55(2):187-99.
112. Cooke SF, Bliss TVP. Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. Temmuz 2006;129(Pt 7):1659-73.

113. Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*. 30 Eylül 2004;44(1):5-21.
114. Ben-Shachar D, Belmaker RH, Grisaru N, Klein E. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm (Vienna)*. 1997;104(2-3):191-7.
115. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimul*. Ocak 2013;6(1):1-13.
116. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*. Eylül 2015;58(4):208-13.
117. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Cañete C, Catalá MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. Temmuz 1998;15(4):333-43.
118. Horvath JC, Mathews J, Demitrack MA, Pascual-Leone A. The NeuroStar TMS Device: Conducting the FDA Approved Protocol for Treatment of Depression. *JoVE*. 12 Kasım 2010;(45):2345.
119. Taylor R, Galvez V, Loo C. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australas Psychiatry*. Nisan 2018;26(2):189-92.
120. Klein MM, Treister R, Raji T, Pascual-Leone A, Park L, Nurmikko T, vd. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. *Pain*. Eylül 2015;156(9):1601-14.
121. Tekin A, Özdil E, Güleken MD, İlişer R, Bakım B, Öncü J, vd. Efficacy of High Frequency [10 Hz] Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Primary Motor Cortex in Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Randomized, Double Blind, Sham-Controlled Trial. *Journal of Musculoskeletal Pain*. Mart 2014;22(1):20-6.

122. Yagci I, Agirman M, Ozturk D, Eren B. Is the Transcranial Magnetic Stimulation an Adjunctive Treatment in Fibromyalgia Patients? *Turk J Phys Med Rehab.* 04 Eylül 2014;60(3):206-11.
123. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, vd. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain.* Ekim 2007;130(Pt 10):2661-70.
124. Boyer L, Dousset A, Roussel P, Dossetto N, Cammilleri S, Piano V, vd. rTMS in fibromyalgia: a randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology.* 08 Nisan 2014;82(14):1231-8.
125. Carretero B, Martín MJ, Juan A, Pradana ML, Martín B, Carral M, vd. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain Med.* Haziran 2009;10(4):748-53.
126. Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, Frohman H, Beam W, Reeves ST, vd. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain.* Kasım 2011;152(11):2477-84.
127. Maestú C, Blanco M, Nevado A, Romero J, Rodríguez-Rubio P, Galindo J, vd. Reduction of pain thresholds in fibromyalgia after very low-intensity magnetic stimulation: a double-blinded, randomized placebo-controlled clinical trial. *Pain Res Manag.* Aralık 2013;18(6):e101-106.
128. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* Mayıs 1991;18(5):728-33.
129. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatology International.* 06 Aralık 2000;20(1):9-12.
130. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* Ekim 1989;46(10):1121-3.

131. Gencay-Can A, Can SS. Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* Ocak 2012;32(1):27-31.
132. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* Haziran 1983;67(6):361-70.
133. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlik Güvenilirlik Çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 1997;8(4):280-7.
134. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry.* Kasım 2006;21(11):1078-85.
135. Mihci E, Gurvit H, Bilgic B, Alpaslan H, Tumac A, Yildiz S, vd. Validation of the Turkish version of the Addenbrooke's cognitive examination in Turkey. *Alzheimer's & Dementia.* Temmuz 2011;7(4):S162.
136. Lefaucheur J-P, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, vd. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol.* 27 Aralık 2019.
137. Avery DH, Zarkowski P, Krashin D, Rho W, Wajdik C, Joesch JM, vd. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Chronic Widespread Pain: A Randomized Controlled Study. *The Journal of ECT.* Mart 2015;31(1):57-66.
138. Fitzgibbon BM, Hoy KE, Knox LA, Guymer EK, Littlejohn G, Elliot D, vd. Evidence for the improvement of fatigue in fibromyalgia: A 4-week left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation randomized-controlled trial. *Eur J Pain.* Ağustos 2018;22(7):1255-67.
139. Altas EU, Askin A, Beşiroğlu L, Tosun A. Is high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left primary motor cortex superior to the stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in fibromyalgia syndrome? *Somatosensory & Motor Research.* 02 Ocak 2019;36(1):56-62.

140. Lee SJ, Kim DY, Chun MH, Kim YG. The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Fibromyalgia: A Randomized Sham-Controlled Trial with 1-Mo Follow-Up. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. Aralık 2012;91(12):1077-85.
141. Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, vd. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*. Temmuz 2011;152(7):1478-85.
142. Baudic S, Attal N, Mhalla A, Ciampi de Andrade D, Perrot S, Bouhassira D. Unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex does not affect cognition in patients with fibromyalgia. *J Psychiatr Res*. Ocak 2013;47(1):72-7.

11. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	FİBROMİYALJİ HASTALARINDA REPETİTİF TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON (rTMS) TEDAVİSİNİN AĞRI, YORGUNLUK, YAŞAM KALİTESİ, KOGNİTİF FONKSİYON VE DUYGU DURUM ÜZERİNE ETKİSİ	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar/İZMİR
	TELEFON	0232 245 04 38
	FAKS	0232 245 04 38
	E-POSTA	-

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ayhan AŞKIN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TUBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input checked="" type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Dr. Öğr. Üyesi Barış KARADAŞ

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

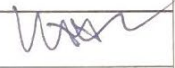
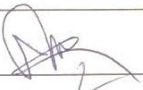
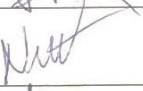
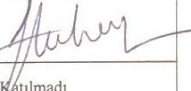
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	FİBROMİYALJİ HASTALARINDA REPETİTİF TRANSKRANİYAL MANTETİK STİMÜLASYON (rTMS) TEDAVİSİNİN AĞRI, YORGUNLUK, YAŞAM KALİTESİ, KOGNİTİF FONKSİYON VE DUYGU DURUM ÜZERİNE ETKİSİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLU	21.01.2019	1
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	21.01.2019	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	21.01.2019		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-		Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/> 21.01.2019	-	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>		-Neural Navigator Tms Cihazı Kullanım Kılavuzu (Türkçe) -Ayhan AŞKIN 21.01.2019 -İbrahim BİLİR 21.01.2019 özgeçmiş formu -Çalışma akış şeması -Araştırma Ekibini İKU VE İLU Çerçevesinde Bilgilendirme Belgesi (imza tarihi 21.01.2019) -Çalışmanın akademik amaçlı olduğunu belirten Doç. Dr. Aliye TOSUN imzalı yazı (imza tarihi 21.01.2019) -Tıbbi Cihaz klinik araştırma başvuru formu (imza tarihi 21.01.2019) -Dünya Tıp Helsinki Bildirgesi -Anketler (FIQ, FSS, HADS ve ACE-R)
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:25	Tarih:14.03.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili 31.01.2019 tarihli etik kurul toplantısında istenen düzeltmeler araştırmacılar tarafından yapılmış uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Dr. Öğr. Üyesi Barış KARADAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Dr. Öğr. Üyesi Barış KARADAŞ / Başkan	Tıbbi Farmakoloji	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nihal OLGAÇ DÜNDAR / Başkan Yardımcısı	Çocuk Nörolojisi	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Servet AKAR	İç Hastalıkları/ Romatoloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Abdi SAĞCAN	Kardiyoloji	Kent Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI			FİBROMİYALJİ HASTALARINDA REPETİTİF TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMÜLASYON (rTMS) TEDAVİSİNİN AĞRI, YORGUNLUK, YAŞAM KALİTESİ, KOĞNİTİF FONKSİYON VE DUYGU DURUM ÜZERİNE ETKİSİ						
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			-						
Doç. Dr. Melih Kaan SÖZMEN	Halk Sağlığı	İKÇÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ebru KÜÇÜKYILMAZ	Pedodonti	İKÇÜDHF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı
Dr. Öğr. Üyesi Hatice Sabiha TÜRE	Nöroloji	İKÇÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Nermin TOPALOĞLU AVŞAR	Biyomedikal Mühendisliği	İKÇÜMMF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av. Fatma GÜLMEZOĞLU	Hukuk	İKÇÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Meral MEHREKULA	Sivil	İKÇÜ ATATÜRK EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı

*:Toplantıda Bulunma

Dr. Öğr. Üyesi Barış KARADAŞ



Ek 2: TMS Güvenlik Formu

1. Epilepsiniz (sara hastalığı) var mı?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
2. Hiç nöbet geçirdiniz mi? En son ne zaman nöbet geçirdiniz?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
3. Ailenizde epilepsisi olan var mı?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
4. Bilinmeyen bir nedenle hiç bilincinizi kaybettiniz mi?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
5. Hiç şiddetli bir kafa travması geçirdiniz mi?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
6. Hiç baş bölgesinden cerrahi geçirdiniz mi?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
7. Vücudunuzda aşağıdaki implantlardan biri var mı?		
<i>(metal) plaklar/vidalar</i>	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
<i>Damar klipsleri</i>	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
<i>Suni kalp kapakçığı</i>	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
<i>Metalik parçalar/şarapnel</i>	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
<i>Kalp pili</i>	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
<i>İnsülin pompası</i>	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
<i>İç işitme cihazı (kohlear implant)</i>	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
<i>Yukarıda belirtilmeyen herhangi başka bir şey Nedir?</i>	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
8. Omurilik, kemik iliği veya ventriküler sisteminizde (beyinde içi su dolu boşluklar) herhangi bir sorun var mı?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
9. İşitme sorunuz veya kulak çınlamanız var mı?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
10. Hiç beyin ile ilişkili veya nörolojik hastalık geçirdiniz mi?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
11. Sık baş ağrılarınız olur mu?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
12. Şu an kullandığımız bir antibiyotik var mı? Nedir?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
13. Hiç antihistaminik (alerji ilacı) kullandınız mı/ kullanıyor musunuz? En son ne zaman kullandınız?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
14. Şu an aldığımız herhangi başka bir ilaç var mı? Neler:	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır
15. Herhangi bir kronik hastalığınız var mı?	<input type="checkbox"/> evet	<input type="checkbox"/> hayır

Neler?

16. Hiç psikiyatrik bir hastalık geçirdiniz mi?

evet

hayır

Nedir?

17. Hiç madde bağımlılığı yaşadınız mı?

evet

hayır

Nedir?

18. Alkol kullanıyor musunuz?

evet

hayır

Kaç kadeh?

19. Uyku sorunuz var mı?

evet

hayır

20. Hamile misiniz veya hamilelik şüpheniz var mı?

evet

hayır

21. Hiç MR'a girdiniz mi?

evet

hayır

22. Hiç TMS tedavisi aldınız mı?

evet

hayır

23. TMS ve riskleri konusunda yeterince bilgilendirildiniz mi?

evet

hayır

Ek 3: Olgu Rapor Formu

Olgu Rapor Formu

TARİH:

KATILIMCI NO:

TELEFON:

YAŞ:

CİNSİYET:

BOY(cm):

KİLO(kg):

VKİ(kg/m2):

DOMİNANT TARAF:

MEDENİ DURUM: a) hiç evlenmemiş b) evli c) boşanmış

EĞİTİM DÜZEYİ: ___/yıl

MESLEK:

HASTALIK SÜRESİ: ___/ay

EK HASTALIKLAR:

SİGARA KULLANIM ÖYKÜSÜ:

ALKOL KULLANIM ÖYKÜSÜ:

KULLANDIĞI İLAÇLAR:

	TEDAVİ BAŞLANGICINDA	2. HAFTA	6. HAFTA (TEDAVİ SONUNDA)
VAS (AĞRI)			
VAS (TUTUKLUK)			
FIQ			
FSS			
HADS		X	
ACE-R		X	

Ek 4:

VAS-AĞRI SKORU

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ

VAS-TUTUKLUK

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
YOK ÇOK ŞİDDETLİ



Ek 5:

FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ

Soru 1. Geçtiğimiz hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri ne sıklıkta gerçekleştirebildiğinizi belirtin.

Bu aktivitelerden normal zamanlarda yapmadıklarınız için “hiç yapmam” şikkını işaretleyin.

Her zaman(0) Nadiren (1) Sıklıkla (2) Hiç (3)

Alışveriş yapmak

Yemek yapmak

Elde bulaşık yıkamak

Makineyle halı süpürmek

Yatak toplamak

Orta mesafe yürümek

Misafirlğe gitmek

Bahçe işi yapmak

Araba sürmek

Merdiven çıkmak

Çamaşır makinesinde Çamaşır yıkamak

Soru 2. Geçtiğimiz haftanın kaç günü kendinizi iyi hissettiniz?

(0-7 gün arası işaretleyin)

0 1 2 3 4 5 6 7

Soru 3. Fibromiyalji rahatsızlığı yüzünden geçtiğimiz hafta kaç gün işlerinizden uzak kaldınız? (ev işleri dahil)

0 1 2 3 4 5 6 7

Soru 4. Aşağıdaki her soruyu geçtiğimiz hafta yaşadıklarınıza ve hissettiklerinize göre cevaplayın

A. Çalışmalarınızı (ağır işler dahil) ağrı ve diğer fibromiyalji şikayetleriniz ne ölçüde etkiledi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç etkilemedi

Çok etkiledi

B. Ağrınız ne derecede şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Çok şiddetli

C. Ne kadar yorgundunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Çok yorgunum

D. Sabah katılgınızda kendinizi nasıl hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Çok fazla

E. Sabah sertliğiniz ne kadar şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Çok fazla

F. Sinirliliğiniz ya da kaygınız ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Çok fazla

G. Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yok

Çok fazla

Ek 6:

HAD ÖLÇEĞİ

Tarih

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1) Kendimi gergin “patlayacak gibi” hissediyorum.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, bazen
- Hiçbir zaman

2) Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

- Aynı eskisi kadar
- Pek eskisi kadar değil
- Yalnızca biraz eskisi kadar
- Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3) Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

- Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli
- Evet, ama çok da şiddetli değil
- Biraz, ama beni endişelendiriyor
- Hayır, hiç de öyle değil

4) Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

- Her zaman olduğu kadar
- Şimdi pek o kadar değil
- Şimdi kesinlikle o kadar değil
- Artık hiç değil

5) Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

- Çoğu zaman
- Birçok zaman
- Zaman zaman, ama çok sık değil
- Yalnızca bazen

6) Kendimi neşeli hissediyorum.

- Hiçbir zaman
- Sık değil
- Bazen
- Çoğu zaman

7) Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- Kesinlikle
- Genellikle
- Sık değil
- Hiçbir zaman

8) Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- Hemen hemen her zaman
- Çok sık
- Bazen
- Hiçbir zaman

9) Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- Hiçbir zaman
- Bazen
- Oldukça sık
- Çok sık

10) Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- Kesinlikle
- Gerektiği kadar özen göstermiyorum
- Pek o kadar özen göstermeyebilirim
- Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11) Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- Gerçekten de çok fazla
- Oldukça fazla
- Çok fazla değil
- Hiç değil

12) Olacakları zevkle bekliyorum.

- Her zaman olduğu kadar
- Her zamankinden biraz daha az
- Her zamankinden kesinlikle daha az
- Hemen hemen hiç

13) Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- Gerçekten de çok sık
- Oldukça sık
- Çok sık değil
- Hiçbir zaman

14) İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- Sıklıkla
- Bazen
- Pek sık değil
- Çok seyrek

Ek 7:

YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ

Test tarihi:

FSS, yorgunluk semptomlarının ciddiyetini derecelendiren dokuz adet farklı durumu ifade eden kısa sorulardan oluşur. Her şıktaki durumu okuyunuz ve geçen ay içerisindeki durumu tam yansıtan, bu durumlara katılıp yada katılmamayı değerlendiren 1'den 7'ye kadar olan sayılardan biri işaretleyiniz. İşaretleyeceğiniz düşük bir değer (örn:1) bu duruma kesinlikle katılmadığınızı , yüksek bir değer ise (örn: 7) kesinlikle katıldığınızı ifade etmektedir. Her soru için sadece bir sayıyı (1 ile 7 arasında) işaretlemeniz gerekmektedir.

Gecen hafta boyunca gördüm ki;

- 1) Yorulduğum zaman motivasyonum azalmakta:.....1 2 3 4 5 6 7
- 2) Egzersiz beni yoruyor:.....1 2 3 4 5 6 7
- 3) Çok kolay yoruluyorum:.....1 2 3 4 5 6 7
- 4) Yorgunluk fiziksel fonksiyonuma mani oluyor:.....1 2 3 4 5 6 7
- 5) Yorgunluk bana çok sık problem yaratmakta:.....1 2 3 4 5 6 7
- 6) Yorgunluğum sürekli fiziksel fonksiyon yapmamı engellemekte:.....1 2 3 4 5 6 7
- 7) Yorgunluk belli görevlerimi ve sorumluluklarımı yerine getirmeme mani olmakta:
.....1 2 3 4 5 6 7
- 8) Yorgunluk beni engelleyen 3 şikayetimden biri halinde:.....1 2 3 4 5 6 7
- 9) Yorgunluk işimi yapmama, aile ve sosyal hayatıma mani olmakta:
.....1 2 3 4 5 6 7













Ek 8:


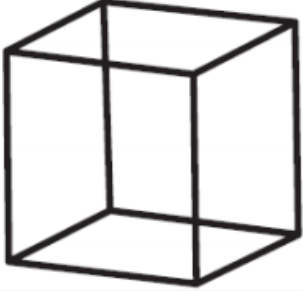
ADDENBROOK KOGNİTİF MUAYENESİ – ACE-R Son Gözden Geçirilmiş Versiyon A (2005)					
Doğum Yılı: _____		Tarih: _____			
Ei Tercihi: _____		Muayene eden: _____			
		Eğitim (yıl): _____			
		Meslek: _____			
ORYANTASYON					
Gün	Tarih	Ay	Yıl	Mevsim	[Skor 0-5]
_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	
Ülke	Kent	Hastane	Bölüm	Kat	[Skor 0-5]
_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	
KAYIT					
Mavi □	Şahin □	Lale □	Deneme sayısı _____		[Skor 0-3]
DİKKAT ve KONSANTRASYON					
93	86	79	72	65	[Skor 0-5]
_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	
A	Y	N	Ü	D	
_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	_____ □	
BELLEK - Hatırlama					
Mavi □	Şahin □	Lale □	[Skor 0-3]		
BELLEK – Anterograd Bellek					
	1. Deneme	2. Deneme	3. Deneme	[Skor 0-7]	
Mahir Çelik	_____	_____	_____		
Arpaçay mah.	_____	_____	_____		
Hisar Yokuşu sok, no:73	_____	_____	_____		
Ereğli	_____	_____	_____		
BELLEK – Retrograd Bellek					
Başbakanın adı _____ □					[Skor 0-4]
Türkiye'nin eski kadın başbakanının adı _____ □					
Cumhurbaşkanının adı _____ □					
Türkiye'nin 1960'larda idam edilen başbakanının adı _____ □					

SÖZEL AKICILIK – “K” harfi ve hayvanlar		
K harfi		[Skor 0-7]
	>17	7
	14-17	6
	11-13	5
	8-10	4
	6-7	3
	4-5	2
	2-2	1
	<2	0
	Toplam	Doğru
Hayvanlar		[Skor 0-7]
	>21	7
	17-21	6
	14-16	5
	11-13	4
	9-10	3
	7-8	2
	5-6	1
	<5	0
	Toplam	Doğru
DİL -Anlama		
Okuma		[Skor 0-1]
GÖZLERİNİZİ KAPAYIN		
3 basamaklı emir		[Skor 0-3]
“Kağıdı sağ elinize alın. <input type="checkbox"/> Ortadan ikiye katlayın. <input type="checkbox"/> Ayağınızın dibine bırakın. <input type="checkbox"/> ”		
DİL - Yazma		
		[Skor 0-1]

AKICILIK

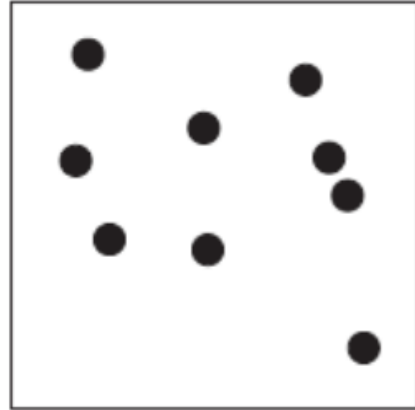
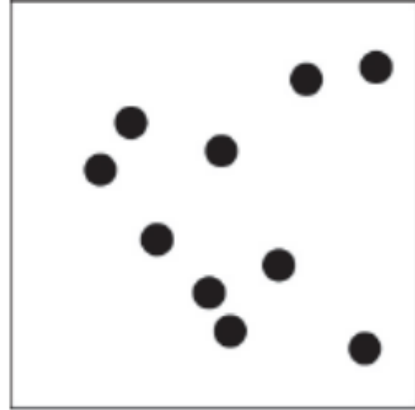
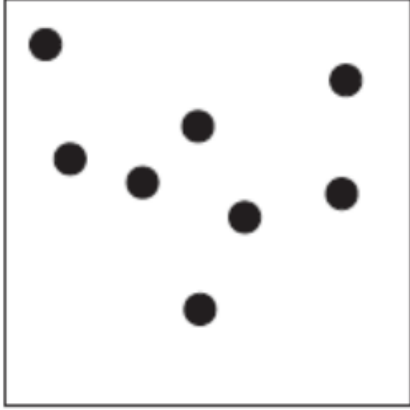
DİL

DİL - Tekrarlama					
Şereflikoçhisar <input type="checkbox"/>	Kavrayışsızlık <input type="checkbox"/>	2	4	[Skor 0-2]	
Zavalıcık <input type="checkbox"/>	İstatistikçi <input type="checkbox"/>	1	3		
		0	0-2		
“Üstünde, ötesinde ve altında” <input type="checkbox"/>				[Skor 0-1]	
“Eğer gelmiş olsaydı belki anlayabilirdik” <input type="checkbox"/>				[Skor 0-1]	
DİL -Adlandırma					
_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>	[Skor 0-2]	DİL	
			Kalem + saat		
_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>	[Skor 0-10]		
					
_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>			
					
_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>	_____ <input type="checkbox"/>			
					
DİL - Anlama					
<ul style="list-style-type: none"> • Krallıkla ilgili olanı gösterin _____ • Hangisi keseli bir hayvandır, gösterin _____ • Hangisi Antarktika'da yaşar, gösterin _____ • Hangisi denizcilikle ilgili bir nesnedir, gösterin _____ 					[Skor 0-4]

DİL - Okuma			DİL	
Vahşet <input type="checkbox"/>	Tedavi <input type="checkbox"/>	Serdengeçti <input type="checkbox"/>		[Skor 0-1]
Sabahın köründe gitmiş. <input type="checkbox"/>	Geldiğini görmemişim. <input type="checkbox"/>			
GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER			GÖRSEL-MEKANSAL İŞLEVLER	
				[Skor 0-1]
				[Skor 0-2]
Saat			[Skor 0-5]	

ALGISAL YETENEKLER

[Skor 0-4]



GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER

ALGISAL YETENEKLER				[Skor 0-4]	GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER
HATIRLAMA				[Skor 0-7]	BELLEK
Mahir Çelik Arpaçay mah. Hisar Yokuşu sok., no:73 Ereğli		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
TANIMA				[Skor 0-5]	SKOR
Tahir Çelik	Mahir Çelik	Mahir Çetin	hatırladı		
Bostanlık mah.	Arpaçay mah.	Narlıçeşme mah.	hatırladı		
Eskihisar sok.	Kale Yokuşu sok.	Hisar Yokuşu sok.	hatırladı		
No: 37	No: 73	No: 76	hatırladı		
Ereğli	Eğridir	Salihli	hatırladı		
GENEL SKORLAR					
			MMSE	/30	
			ACE-R	/100	
ALTSKORLAR					
			Dikkat ve Oryantasyon	/18	
			Bellek	/26	
			Akıcılık	/14	
			Dil	/26	
			Görsel-Mekansal	/16	

NOTLAR

DİL (Adlandırma):

Kalem	Saat	Kanguru	Penguen	Çapa	Deve
Keman	Gergedan	Fıçı	Taç	Timsah	Akordiyon

DİL (Anlama):

Krallıkla ilgili olanı gösterin	
Hangisi keseli bir hayvandır, gösterin	
Hangisi Antartika'da yaşar, gösterin	
Hangisi denizcilikle ilgili bir nesnedir, gösterin	

DİL (Okuma):

Vahşet	Sabahın köründe gitmiş.
Tedavi	Geldiğini görmemişim.
Serdengeçti	

ALGISAL YETENEKLER

(Noktaları Sayma):

1	2	3	4

ALGISAL YETENEKLER

(Harfleri Tanıma):

1	2	3	4

Diğer Notlar:

Ek 9:

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) Receipt
Release Date: December 9, 2019

ClinicalTrials.gov ID: NCT03909009

Study Identification

Unique Protocol ID: 14032019

Brief Title: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Fibromyalgia

Official Title: Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Pain, Fatigue, Quality of Life, Cognitive Function and Mood in Fibromyalgia

Secondary IDs:

Study Status

Record Verification: December 2019

Overall Status: Recruiting

Study Start: April 11, 2019 [Actual]

Primary Completion: April 2020 [Anticipated]

Study Completion: April 2020 [Anticipated]

Sponsor/Collaborators

Sponsor: Izmir Katip Celebi University

Responsible Party: Principal Investigator

Investigator: İbrahim Bilir [ibilir]

Official Title: Principal Investigator

Affiliation: Izmir Katip Celebi University

Collaborators: