

**EDİTÖR**

*Prof. Dr. Volkan HANCI*

**KAS VE  
İSKELET  
SİSTEMİ  
AĞRILARI**

*Alanında Araştırmalar ve Değerlendirmeler*

**MART  
2025**

**İmtiyaz Sahibi • Yaşar Hız**  
**Genel Yayın Yönetmeni • Eda Altunel**  
**Yayına Hazırlayan • Gece Kitaplığı**  
**Editör • Prof. Dr. Volkan HANCI**

**Birinci Basım • Mart 2025 / ANKARA**

**ISBN • 978-625-388-229-7**

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.  
Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan  
hiçbir yolla çoğaltılamaz.

**Gece Kitaplığı**

**Adres:** Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak Ümit Apt  
**No:** 22/A Çankaya/ANKARA Tel: 0312 384 80 40

[www.gecekitapligi.com](http://www.gecekitapligi.com)  
[gecekitapligi@gmail.com](mailto:gecekitapligi@gmail.com)

**Baskı & Cilt**  
Bizim Buro  
**Sertifika No:** 42488

**Kas ve İskelet Sistemi  
Ağrıları Alanında  
Araştırmalar ve  
Değerlendirmeler**

**Mart 2025**

Editör:  
Prof. Dr. Volkan HANCI



# İÇİNDEKİLER

## BÖLÜM 1

### MYOFASİYAL AĞRI SENDROMUNA GÜNCEL BAKIŞ: BİR LİTERATÜR DERLEMESİ

*Erdem MARAŞLI* .....1

## BÖLÜM 2

### FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA AĞRI PATOFİZYOLOJİSİNE ÇOK YÖNLÜ BAKIŞ: BİR LİTERATÜR DERLEMESİ

*Erkan ÖZDURAN* .....17

## BÖLÜM 3

### KRONİK BEL AĞRISINDA ETİYOPATOGENEZDEN TEDAVİYE ÇOK YÖNLÜ BİR BAKIŞ: LİTERATÜR DERLEMESİ

*Yücel OLGUN* .....45



# BÖLÜM 1

## MİYOFASİYAL AĞRI SENDROMUNA GÜNCEL BAKIŞ: BİR LİTERATÜR DERLEMESİ

*Erdem MARAŞLI<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Aydın Devlet Hastanesi Algoloji/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Aydın, 0000-0002-5796-445

## **GİRİŞ:**

İlk kez 1942'de Miyofasiyal Ağrı Sendromu (MFAS) olarak isimlendirilen ve 1986'da Fibromiyalji Sendromu (FMS) kliniğinden ayrıştırılan MFAS klinik pratikte ve genel toplumda çok sık olmasına rağmen gözden kaçan bir kas iskelet sistemi rahatsızlığıdır (1).

Miyofasyal ağrı, tetik noktalardan (TN) kaynaklanan lokal ve yansıyan kas-iskelet sistem ağrısı olan yumuşak doku ağrısı sendromudur.

Miyofasyal ağrı, akut ve kronik ağrının yaygın bir nedenidir. Miyofasyal ağrı, primer MFAS olarak bilinir ve diğer ağrı yapan nedenlerden bağımsız olarak görülebilir. Yaygın primer MFAS tanıları şunları içerir: piriformis sendromu, iliopsoas ile ilişkili ağrı ve torasik outlet sendromu olarak bilinen skalen kaslar tarafından brakiyal pleksusun sıkıştırılmasıyla ilişkili ağrı (nörojenik torasik çıkış sendromu).

Sıklıkla, miyofasyal ağrı, baş ve boyun rahatsızlıkları (temporomandibular rahatsızlıklar, servikal dejeneratif disk hastalığı, servikal faset artropatisi, whiplash yaralanmasından sonra boyun ağrısı, servikobrakial sendrom ve servikojenik veya kronik gerilim tipi baş ağrısı), torakolomber sırt rahatsızlıkları (dejeneratif disk hastalığı, kifoz, skolyoz, lomber faset artropatisi), pelvik ağrı ve üst ve alt ekstremitte ağrı rahatsızlıkları dahil olmak üzere diğer akut ve kronik ağrılı kas-iskelet sistemi rahatsızlıklarıyla birlikte bulunur veya bunlara sekonderdir. Miyofasyal ağrı, enjeksiyon tedavisi (tetik nokta enjeksiyonları (TNE) olarak bilinir), fizik tedavi, postural veya ergonomik düzeltme ve altta yatan kas-iskelet sistemi ağrısı oluşturunularının tedavisi dahil olmak üzere çok modlu bir tedavi planı ile en etkili şekilde tedavi edilir. Miyofasyal ağrı oluşturan TN'ler, dijital basınca karşı aşırı derecede hassas olabilen gergin bantlar içeren iskelet kasının lokalize ağrılı bölgeleridir. TN'ler aktif veya latent olabilir. Aktif TN'ler bölgesel ağrı problemleri olan hastalarda bulunur. Latent TN'ler asemptomatiktir ancak fizik muayenede derin palpasyonla ortaya çıkarılabilir. Latent TN'ler sağlıklı genç yetişkinlerin %45-55'inin omuz kuşağı kaslarında bulunmuştur (2).

## **ETİYOLOJİ:**

MFAS'nin etiyojisi tam olarak anlaşılmamıştır. Steril inflamasyon etkilenen kaslarda ve fasyalarda yapışıklığa neden olabilir. Şu anda MFAS'na bağlı oluşan ağrının, inflamatuvar ortamda algojenik bir madde tarafından duyuusal sinirlerin uyarılması ve inflamatuvar ödemin dokuları sıkıştırması nedeniyle olduğu varsayılmaktadır. MFAS genellikle ofis çalışanları, müzisyenler, dişçiler ve diğer meslek grupları gibi sürekli düşük enerji seviyeli statik eforlar gerçekleştirenlerde görülür (3-4).



Uzun süre kötü postürde çalışma sonucunda kalıcı statik kuvvetin ürettiği gerginlik ciltte kan dolaşımı bozukluğuna neden olur. Kasta artan metabolitler periferel sinir uçlarında birikir ve onları uyararak yansıyan ağrının yayılması, hiperaljezi ve allodini dahil olmak üzere duyuusal sinir disfonksiyonuna neden olur. Aynı zamanda, sempatik sinir sistemi uyarımı cilt kan damarlarının vazokonstriksiyonuna neden olur ve kan akışını azaltarak kısır döngü oluşturur (5-6-7).

Myofasial tetik nokta gelişiminin nedenleri iki kategoriye ayrılabilir: Yatkınılığa yol açan faktörler ve risk faktörleri (8).

Yatkınılığa yol açan faktörler şunlardır: Akut kas yaralanması veya sürekli kas stresi, zihinsel stres, aşırı yorgunluk veya yetersiz uyku, kaslarda yoğun soğuk maruziyeti.

Risk faktörleri şunları içerir: Hipotiroidizm ve menoz gibi hormonal değişiklikler ve metabolik kusurlar, besin eksikliği, B vitamini ve demir eksikliği, kronik enfeksiyon, biyomekaniğin lokal kronik instabilitesi, bağışıklık hastalıkları.

## **EPİDEMİYOLOJİ:**

MFAS'na sahip hastaların oranı sürekli artmakla birlikte hastaneler ve ağrı merkezlerinde görülme sıklığı % 30-85 arası değere ulaşmıştır. Kadınlarda daha sık görülebilmekle birlikte daha çok erişkinleri etkilemektedir. Genellikle 30-60 yaşlar arasında sık görülür ve ilerleyen yaşlarda azalma gösterir (9).

Yaygın ağrı nedeniyle tıbbi kliniklere başvuran hastalar arasında TN yaygınlığı %30 ila %93 arasında değişmektedir. Kronik ağrı kliniklerini ziyaret eden hastaların yaklaşık %85'inin ve dahiliye kliniklerini ziyaret eden hastaların %30'unun miyofasial ağrısı olduğu tahmin edilmektedir (10). Diğer çalışmalar, sırt ağrısının %85'inden ve kronik baş ve boyun ağrısının %54,6'sından sorumlu olan miyofasial ağrı durumlarını en yaygın ağrı nedeni olarak göstermiştir (11).

## **PATOFİZYOLOJİ:**

MFAS ve fibromiyaljinin patofizyolojisini tanımlamak için ağrı inançlarından, travmaya ve kaslara kadar uzanan çok sayıda hipotez ortaya atılmıştır. Özünde, kronik kas-iskelet ağrısı, bağlamsal, bilişsel ve duyuusal faktörlerin yanı sıra biyolojik faktörlerin de ağrı algısını önemli ölçüde etkilediği biyopsikosozyal bir durum olarak kabul edilmiştir (12). Kronik kas-iskelet ağrısının gelişimi, akut ve subakut evreler şeklinde ilerlemesi konusunda önemli tartışmalar olmuştur. Ağrı mekanizmalarının hetero-

jenliği nedeniyle, akut kas-iskelet ağrısından kronik ağrıya geçişi tahmin etmek hala zordur. Bununla birlikte, kronik kas-iskelet ağrısı popülasyonlarının önemli bir kısmında, merkezi ağrı modülasyonunun değişmesiyle birlikte ağrı yollarının çoğunluğunda merkezi duyarlılığın artışı gösterilmiştir. Değişmiş merkezi ağrı modülasyonu, somatosensoryel sistemin hem zararlı hem de zararlı olmayan uyaranlara karşı genel aşırı duyarlılığı ile karakterize, nöronal hipereksitabiliteye neden olan merkezi sinir sisteminin (MSS) düzensizliği olarak tanımlanan baskın olarak nosiseptif olmayan, nöropatik olmayan bir ağrı mekanizması olarak ortaya çıkar. Değişmiş merkezi ağrı modülasyonu, nosiseptif yolların daha az engellendiği ve nosiseptif kolaylaştırıcı yolların güçlendirildiği, bunun sonucunda nosiseptif iletimde artışla sonuçlanan MSS içindeki bozulmuş modülasyon mekanizmalarını içerir (13). Ayrıca, çok sayıda çalışma, fibromiyalji, kompleks bölgesel ağrı sendromu ve nöropati dahil olmak üzere ağrı koşullarında fonksiyonel bağlantı ve ağrı semptomları arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (14). Kronik kas-iskelet ağrısı olan hastalarda ırk, etnik köken ve kültürden etkilenen ağrı inançlarının, bilişlerinin ve davranışlarının etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada çeşitli ırklar ve kültürler arasında ağrı ile başa çıkma stratejilerindeki farklılıklar, hastalık algıları, öz yeterlilik, korkudan kaçınma, inançlar, kontrol odağı ve ağrı tutumlarını belirlenmiştir (12). Kas-iskelet ağrısı olan hastalarda D vitamini eksikliği de gösterilmiştir (15). MSS ile ilgili çeşitli değerlendirmeleri desteklemek için, konservatif tedavinin kronik kas-iskelet ağrısı olan hastalarda beyni, prefrontal bölgelerde işlevsel ve yapısal değişikliklerinin indüklenmesiyle değiştirdiği gösterildi (16).

Bu nedenle MFAS'nun patogenezi karmaşıktır ve birden fazla etkilileşimli mekanizmanın sonucu olarak ortaya çıkar. MFAS'nun, kas-sinir kavşağındaki motor nöron ucundaki asetilkolin salınımındaki anormal bir artıştan kaynaklandığı varsayılmaktadır; bu da sürekli kas lifi kasılmalarına neden olur. Bu süreğen kasılmalar da lokal kas iskemisine ve gergin bantlar halinde görülen ağrıya neden olur. Miyofasyal tetik noktaları palpasyon ve basınç sırasında ağrı semptomları üretebilir. Kası sıkıştırıcı vasıfta parmaklarla sıkmak veya kasa iğne batırılması, bu kasın palpasyonu sırasında ağrı semptomlarını yeniden üretebilen lokal bir kas fasikülasyonu tepkisini tetikleyebilir. Çeşitli mekanik ve elektrofizyolojik çalışmalar, MFAS'da tetik noktadaki ağrı oluşumunun ardındaki mekanizmaları açıklığa kavuşturmuştur. Tetik noktaların aktif bir motor bölgesi ve duyuşsal bir nörojenik bölgeden oluştuğu varsayılmaktadır. Elektriksel potansiyellerin ekstrasfüzal lifler boyunca yayılması ve botulinium enjeksiyonu tedavisiyle ağrının azaltılması, TN'da bir nöromotor uç plak bölgesinin varlığına işaret eder (17). Etkilenen kas bölgesinden gelen sürekli nosiseptör uyarımı, lokalize ve yansıyan ağrıya katkıda bulunur. Çeşitli çalışma-

lar, TN'ların kendiliğinden elektriksel aktivite ürettiğini tanımlamıştır ve bu aktiviteler TN olmayan bölgelerde gösterilememiştir (18). Ayrıca iğne yerleştirilirken fasikülasyon şeklinde açığa çıkan lokal kas kasılması elektromiyografi esnasında elektrotlarda da görülebilir (19).

### TANI:

Miyofasiyal ağrı tanı kriteri olarak her şeyden önce tutarlı bir fiziksel muayene yapmak ve ağrının kaynağını hastadan alınacak anamnezle subjektif olarak dinlemek esastır.

1999 yılında Simons ve Travel tarafından tanımlanan kriterler ise tanıda ortak bir kabul görmektedir.

Buna göre beş majör ve üç minör tanı kriteri tanımlanmıştır:

Majör tanı kriterleri;

1. Bölgesel spontan ağrı,
2. Miyofasiyal TN'nın beklenen yansıyan bölgesinde ağrı ve duyuşal değişiklik,
3. Muayene esnasında tespit edilebilen kaslarda palpe edilebilir gergin bant,
4. Gergin bant boyunca keskin bir noktada bölgesel hassasiyet,
5. Eklem hareket açıklığında belirli bir ölçüde kısıtlılık.

Minör tanı kriterleri;

1. TN'nın üzerine basmak ile spontan ağrı ve duyuşal değişiklik,
2. Gergin bant içindeki miyofasiyal tetik noktaya iğneleme veya palpasyonla lokal fasikülasyon cevabı oluşması,
3. Kasın gerilmesiyle veya miyofasiyal TNE ile ağrının azalması.

Buna göre MFAS tanısı konulabilmesi için, beş majör kriter ile üç minör kriterden de en az bir tanesi gereklidir. Bunun yanı sıra tanıda uluslararası kriterler beklenirken, birçok araştırmacı klinik pratikte MFAS tanısı için, gergin bantın tanımlanması ve gergin bant üzerine palpasyon ile spontan bölgesel ağrı oluşmasını kabul etmektedir (20).

TN'leri latent ve aktif olarak sınıflandırmak için iki ayrı klinik kategori kullanılmıştır. Latent TN'ler kendiliğinden ağrıya neden olmaz, bunun yerine TN'ye basınç uygulanmasıyla yansıyan ağrıya neden olur; aktif TN'ler ise istirahatte ağrıya neden olabilir, kası zayıflatır, tam hareket

aralığını engeller ve genellikle latent TN'lerden daha büyük ağrı örüntüleri üretir (21).

TN'leri güvenilir bir şekilde tanımlamak ve tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olmak için daha nesnel araçlar geliştirilmektedir. Basınç algometre ölçümleri, basınca duyarlılığı veya basınç eşiğini ölçmeye yardımcı olmak için belirli bir kas grubu için basınç ağrı eşiklerini ölçme metodları kullanılabilir. Bu yöntemler TN'lerin tanısına yardımcı olabilir ve ayrıca müdahalelerin etkinliği ile ilgili uzun dönemli veriler sağlayabilir, ancak hastanın gerginlik ve anksiyete seviyelerindeki değişiklikler hastane ziyaretleri arasındaki değişkenliği artırabilir. Ultrason, titreşimli Sonolastografi, kas ağrısı tespit cihazları, Doppler akım çalışmaları ve manyetik rezonans elastografi (MRE) gibi ek yöntemler objektif tanı için gelişmiş araçlar olarak incelenmiştir, ancak hangi aracın en etkili olduğunu belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (21).

### AYIRICI TANI:

Akut kas ağrısı yaygındır ve herkes hayatının bir noktasında deneyimler; ancak akut ağrı kronikleştiğinde, temel nedeni teşhis etmek ve sonrasında yönetmek zor olabilir. Kronik ağrının uzun vadeli sonuçlarını önlemek için kas ağrı durumlarının nedenini, teşhisini ve yönetimini anlamak mutlaka gereklidir (11). Miyofasyal ağrı, genellikle ağrıdan başka belirti ve semptomlarla birlikte olduğu için tanı sırasında kolayca gözden kaçabilir (22). Myofasial ağrı, eklem rahatsızlıkları, migren baş ağrıları, nevraljiler, temporal arterit, spinal disk hastalığı gibi birçok başka duruma benzeyebilir ve ayrıca diğer ağrı bozukluklarıyla ilişkili olabilir (11). MFAS'nun, viral veya bakteriyel kökenli sistemik veya lokal enfeksiyonlara, lupus eritematozus, skleroderma ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklara eşlik ettiği bildirilmiştir. Sinir hasarının segmental dağılımı, sinir kökü sıkışmasının segmental dağılımı veya nevraljilerin segmental dağılımı boyunca ortaya çıkabilir (23). Ağrı sendromları düşünüldüğünde, MFAS ve fibromiyalji sendromu (FMS) sıklıkla birlikte düşünülen iki yaygın tanıdır; ancak, iki hastalık süreci arasında ayırım yapmak zor olabilir. Literatürde FMS ve MFAS için bir dizi tanı kriteri olmasına rağmen, henüz geçerli bir altın standart ayırıcı kriter seti oluşturulmamıştır (24). Bu iki durum arasındaki klinik ayırım şu anda kapsamlı bir klinik öykü ve fizik muayene ile belirlenmektedir (25). FMS ve MFAS arasında ayırım yapmanın bir yolu da ağrının ortaya çıkış şeklidir. MFAS, klasik olarak bölgesel dağılmış ağrı ve miyofasyal tetik noktaları (MFTN) olarak bilinen elle tutulabilen hassas nodüller olarak tanımlanırken, FMS tanısı üç aydan uzun süren yaygın ağrının varlığına dayanır. Bu iki sendromu birbirinden ayırmanın bir diğer önemli unsuru, MFAS'de görülen MFTN'nin temel

bir özelliği olan kas içindeki ayrı bir hiperirritabl lokusun klinik muayene bulgularıdır (25)

MFAS ile FMS arasında ayırım yapmanın zorluklarından bazıları, lokalize hassas nokta ve ilişkili ağrının ayırmacı olmaması ve çeşitli klinik durumlarda ortak olmasıdır (25). Bir diğer yaygın zorluk ise, MFAS'nin büyük ölçüde bölgesel bir ağrı fenomeni olarak kabul edilmesine rağmen, FMS'de yaygın olarak gözlemlendiği gibi üç aydan uzun süre devam etmesinin yanı sıra yaygınlaşma potansiyeline sahip olmasıdır (26). Ayrıca, bazı araştırmacılar ve klinisyenler FMS ve MFAS'nin iki çok farklı ve ayrı durum olduğuna inanırken, FMS ve MFAS'nin eř zamanlı olarak ortaya çıkabileceği yönünde varsayımlar vardır (24).

## **TEDAVİ:**

### ***Nsaud:***

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) sıklıkla ağrı kesici olarak kullanılır; ancak kronik ağrı bozukluklarında kullanımı, olumsuz gastrointestinal (GI) ve böbrek etkileriyle sınırlıdır. Bunlara dispepsi, GI ülserasyonu ve kanaması, periferik ödem ve organ yetmezliği dahildir ancak bunlarla sınırlı değildir (27). NSAID'ler siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonu ve dolayısıyla prostaglandin sentezinin inhibisyonu yoluyla ağrıyı hafifletmeye yardımcı olur, bu da periferik nosiseptörlerin duyarlılığının ve uyarılmasının azaltılmasını sağlar. MFAS tedavisinde oral NSAID'lerin kullanımını destekleyen sınırlı kanıt vardır. Bu bağlamda, topikal olarak uygulanan NSAID'lerin etkili olduğu gösterilmiştir. 153 hastada yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada (RCT), Hsieh ve ark. yama olarak uygulanan topikal diklofenak sodyumun, mentol yama verilen hastalarla karşılaştırıldığında, üst trapezius MFAS'li hastalarda ağrı kesici ve fonksiyon iyileştirici etkisi gösterilmiştir (28).

### ***Anksiyolitik ve antidepresan ilaçlar:***

Kronik ağrının tedavisinde 5-hidroksitriptamin ve norepinefrin geri alım inhibitörleri (duloksetin vb.) ve trisiklik antidepresanlar (amitriptilin vb.) yaygın olarak kullanılır. Kronik miyofasyal ağrısı olan hastalara genellikle anksiyete ve depresyon eşlik eder. Bu tür ilaçlar hastaların psikolojik sorunlarını hafifleterek ağrıyı hafifletebilir. Bu tür ilaçların yan etkileri arasında ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme vb. bulunur. Genellikle bu tür ilaçların düşük dozdan başlanması ve etkili bir doza kademeli olarak artırılması önerilir (29).

### ***Kas gevşetici ilaçlar:***

Kas gevşeticiler, iskelet kas tonusunu azaltarak işlev görür ve böylece MFAS'de görülen artmış kas aktivitesini hafifletir. Kas gevşeticiler, sedasyon, baş dönmesi, depresyon, antikolinerjik etkiler ve ataksi gibi yan etkilere neden olabilir. Mevcut literatüre göre, herhangi bir kas-iskelet ağrısının kullanımında kas gevşeticiler için önemli bir kanıt yoktur.

Tiyokolşikosid, oral, enjekte edilebilir ve topikal formda bulunan bir kas gevşeticidir. MFAS'li üç randomize grup arasında topikal ve enjekte edilebilir formu karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada, topikal grupta VAS skorlarında 1. günden itibaren düşüş olduğu ve bunun 5. güne kadar korunduğu bildirildi. Enjekte edilebilir ve enjekte edilebilir artı topikal grupta iyileşme 2. gün civarında başladı ve 5. güne kadar korundu. Her üç grupta da boyunun lateral fleksiyon hareket açıklığında artış gözlemlendi, ancak en belirgin olanı topikal gruptaydı. Algometre kullanılarak yapılan ağrı eşiği ölçümü üç grup arasında herhangi bir fark göstermedi. Bu, algometre ölçümleri şeklinde ağrı ölçümüne ilişkin objektif veriler üç grup arasında anlamlı bir fayda göstermemiş olsa da, topikal kas gevşeticinin enjekte edilebilir forma göre daha etkili olduğunu gösterebilir (30).

Bir başka kas gevşetici olan alfa-2 adrenerjik agonist olan tizanidin de önerilmiştir; ancak hipotansiyon, bradikardi, idrar sıklığı ve bulanık görme gibi ek yan etkilere ve kanıtlanmış etkinliğin olmamasıyla ilişkilidir (31).

### ***Opioid ilaçlar:***

Kodein, tramadol, morfin ve oksikodon gibi opioidler, NSAID'lerin etkili olmaması koşuluyla, esas olarak orta ve şiddetli ağrısı olan hastalar için geçerlidir. Bu tür ilaçlar birinci basamak ilaçlar olarak kullanılmaz (32).

### ***Tetik nokta enjeksiyonları:***

Tetik Nokta Enjeksiyonu (TNE), MFAS'nun yönetimi için yaygın olarak kullanılan bir müdahaledir. Bu prosedür, geleneksel fiziksel modalitelere ve terapötik egzersizlere dirençli olduğu kanıtlanmış tetik nokta ağrısını hafifletmek için birincil amaçla bir tetik noktaya bir iğnenin yerleştirilmesini içerir (33)

İğneleme tedavisinin ayırt edici özelliği, hedeflenen kasta lokal bir fasyikülasyon tepkisinin üretilmesidir. İğnenin iskelet kası motor nöronunun motor uç plakasının işlevsiz aktivitesini mekanik olarak bozduğu ve durdurduğu teorize edilmiştir (34).

TNE uygulaması, sistemik veya lokalize enfeksiyon varlığı, koagülopati ve hastanın reddetmesi veya aşırı endişeli olması gibi belirli koşullar altında kontrendikedir. TNE'leri düşük riskli bir tıbbi prosedür olarak sınıflandırılır ve genellikle vücut bölgesine bağlı olarak antikoagülanların kesilmesini gerektirmeyebilir (34).

TNE esnasında lokal anestezipler, steroidler veya botulinum toksini kullanımını mümkündür. Özellikle, lidokain gibi daha kısa etkili ve daha düşük konsantrasyonlu bir lokal anesteziğin kullanımı, bupivakain gibi uzun etkili anesteziplere kıyasla azalmış miyotoksisite ve daha yüksek konsantrasyonlara kıyasla enjeksiyonla ilişkili rahatsızlığın azaldığını göstermiştir. MFAS'undaki TN'lerinin aşırı ağrıyan kas bölgelerinde vazoaaktif mediatörler, algojenik nörotransmitterler ve inflamatuvar mediatörler içerdiği bilinmektedir. Bunların MFAS'nda ağrıyı artırmaya katkıda bulunduğu kabul edilirken, steroidlerin TNE bağlamındaki etkinliği sınırlı kalmaktadır (35). Birden fazla çalışma, tek bir enjeksiyon modalitesinin izole bir müdahale olarak kuru iğnelemeye kıyasla üstün ağrı kesici sağladığını gösteren önemli kanıtlar sağlamada toplu olarak başarısız olmaktadır. Ek olarak, herhangi bir TNE tekniğinin diğerinden daha etkili olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur (35). MFAS için TNE ile ilgili sonuç verileri, lokal anestezipler ve kortikosteroidlerin uygulanması düşük riskli ve yüksek etkinlikli sonuçlar göstermiştir. Ancak, terapötik faydalar elde etmede herhangi bir spesifik enjeksiyonun diğerlerine göre üstünlüğünü kanıtlayan bir çalışma yoktur (33).

Kuru iğneleme, MFAS ile ilişkili ağrının yönetimine yönelik farmakolojik olmayan bir yaklaşımdır. Kuru iğneleme, solüsyonlar veya lokal farmakolojik ajanlar eklenmeden TN'lara ince filiform deliksiz bir iğnenin yerleştirilmesini içeren minimal invaziv bir terapötik prosedürdür (36). İğne, TN'nın bulunduğu kasta lokal fasikülasyon yanıtı olana kadar ilerletilir ve ardından çıkarılır. Kuru iğnelemenin etki mekanizması tartışılrsa da, kuru iğnelemenin ağrının kapı kontrol teorisi aracılığıyla rahatlamaya yol açtığı düşünülmektedir. Sistematik bir incelemede, Liu ve arkadaşları, kuru iğnelemeyi plasebo ve akupunktur gibi diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştıran 11 RCT'yi inceledi; sonuçlar, kuru iğnelemenin alternatif tedaviyle karşılaştırıldığında ağrı yoğunluğunda ve fonksiyonel iyileşmede müdahale sonrası önemli bir azalma sağladığını gösterdi (37).

Miyofasyal ağrının tedavisinde Botulinum Toksin-A (BoNT-A) kullanımını değerlendiren birkaç çalışma vardır ve etkinliğine ilişkin bilgiler karışıktır. Qerama ve ark., Kwanchuay ve ark. ve Dessie ve ark. tarafından yayınlananlar da dahil olmak üzere birkaç çalışma, sırasıyla omuz, üst trapezius ve pelvik miyofasyal ağrısı olan hastalarda BoNT-A enjeksiyonlarını normal salin enjeksiyonu ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmalar, değerlendirilen uç noktalarda hastalara salin enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında

BoNT-A uygulandığında etkinliklerinin mukayesesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığını bulmuştur; ancak her iki yöntem de miyofasyal ağrıyı tedavi etmede etkiliydi (38-40).

Kwanchuay ve ark. tarafından yapılan çalışma BoNT-A'nın salinle karşılaştırıldığında basınç ağrı eşliğini artırdığını buldu (39).

Bu çalışmaların dışında, BoNT-A'nın etkili olduğunu ancak lomber miyofasyal ağrı ve servikal miyofasyal ağrı konusunda TNE için diğer enjeksiyonlardan daha üstün olmadığını gösteren benzer bulgular bulan birkaç çalışma daha vardır (41). Bazı çalışmalar, BoNT-A'nın diğer yöntemlerle kıyaslandığında daha büyük bir etkinliğe sahip olabileceğini buldu. Gobel ve arkadaşları, salin ile karşılaştırıldığında BoNT-A ile tedavi edilen üst sırt miyofasyal ağrısı olan hastaları değerlendirdi. Çalışmaları, BoNT-A'nın salinle karşılaştırıldığında ilk tedaviden sonra 12 haftaya kadar ağrılı gün sayısının daha az olduğunu ve daha uzun dönemlerle (5 hafta) ağrıda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağladığını buldu (42). Kamanlı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma BoNT-A'yı lidokain ve kuru iğne ile karşılaştırarak servikal ve periskapüler miyofasyal ağrıyı tedavi etmeye çalışmıştır, lidokainli TNE'nun kuru iğnelemeden daha etkili olduğunu ancak BoNT-A'nın lidokain bazlı TNE'dan daha fazla rahatlama sağlamadığı ve BoNT-A bazlı TNE'nun dirençli MFAS vakalarında alternatif olarak düşünülebileceğini vurgulamıştır (43). İyi tasarlanmış birkaç çalışma olmasına rağmen, mevcut çalışmalar BoNT-A bazlı TNE'nun diğer TNE enjeksiyonlarına eşdeğer etkinlik sağlayabileceğini göstermektedir.

Radyofrekans tedavisinin (RFT) mekanizması, lokal hiperplazinin anormal periferik sinirini pulse akımla nöromodüle etmek ya da termal veya cool yöntemle hasar vererek, yumuşak dokunun kontraktürünü ayırıp serbest bırakılmasına yardımcı olmak ve mikro dolaşımı iyileştirerek terapötik bir etki üretmektir. Birkaç çalışma, trapezius ağrısı, psoas ağrısı, topuk ağrısı ve diğer MFAS'larında RFT'nin önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (44-45).

### ***Egzersiz ve fizik tedavi modaliteleri:***

Miyofasyal gevşeme (MFG), kas gerginliği olan bölgelere yavaş, sürekli basınç uygulanmasını ve fasyayı germek için yeterli kuvvet uygulanmasını içeren doğrudan miyofasyal gevşemeyi kullanma şeklinde uygulanabilen bir yöntemdir. MFG etkinliğini gösteren veriler yetersizdir, Kalichman ve arkadaşları 8 RCT incelemiş ve hepsinde MFG sonucunda ağrının azaldığını ve fonksiyonel iyileşmenin olduğunu bulmuştur ancak yalnızca 3 çalışmada 2 aylık kısa süreli takipte klinik olarak anlamlı kabul edilebilecek sonuçlar olduğu bildirilmiştir (46).



Tens, Interferensiyal akım ve terapotik ultrason MFAS tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ancak etkinliklerine dair literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır (47-48).

### KAYNAKÇA:

1. Acar B., Tunca Y., (2012), Servikal Miyofasyal Ağrı Sendromunda Fizyoterapinin Ağrı, Mental Durum ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*. 2012;23(2):73-82.
2. Appasamy, M., Lam, C., Alm, J., & Chadwick, A. L. (2022). Trigger Point Injections. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 33(2), 307–333. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2022.01.011>
3. Bron, C., & Dommerholt, J. D. (2012). Etiology of myofascial trigger points. *Current pain and headache reports*, 16(5), 439–444. <https://doi.org/10.1007/s11916-012-0289-4>
4. Hoyle, J. A., Marras, W. S., Sheedy, J. E., & Hart, D. E. (2011). Effects of postural and visual stressors on myofascial trigger point development and motor unit rotation during computer work. *Journal of electromyography and kinesiology : official journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology*, 21(1), 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2010.04.006>
5. Barnes J. F. (1996). Myofascial release for craniomandibular pain and dysfunction. *The International journal of orofacial myology : official publication of the International Association of Orofacial Myology*, 22, 20–22.
6. Hong, C. Z., & Simons, D. G. (1998). Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 79(7), 863–872. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(98\)90371-9](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(98)90371-9)
7. Fernández-de-las-Peñas, C., & Dommerholt, J. (2014). Myofascial trigger points: peripheral or central phenomenon?. *Current rheumatology reports*, 16(1), 395. <https://doi.org/10.1007/s11926-013-0395-2>
8. Zhuang, X., Tan, S., & Huang, Q. (2014). Understanding of myofascial trigger points. *Chinese medical journal*, 127(24), 4271–4277.
9. Otabaş T., (2016). Miyofasiyal ağrı sendromlu hastalarda düşük düzey lazer tedavisiyle yüksek güçte ağrı sınırında ultrason (statik ultrason) uygulamasının etkinliğinin karşılaştırılması, Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
10. Nasirzadeh, Y., Ahmed, S., Monteiro, S., Grosman-Rimon, L., Srbely, J., & Kumbhare, D. (2018). A Survey of Healthcare Practitioners on Myofascial Pain Criteria. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 18(5), 631–640. <https://doi.org/10.1111/papr.12654>
11. Friction J. (2016). Myofascial Pain: Mechanisms to Management. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 28(3), 289–311. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2016.03.010>
12. Orhan, C., Van Looveren, E., Cagnie, B., Mukhtar, N. B., Lenoir, D., & Meus, M. (2018). Are Pain Beliefs, Cognitions, and Behaviors Influenced

- by Race, Ethnicity, and Culture in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review. *Pain physician*, 21(6), 541–558.
13. Clark, J., Nijs, J., Yeowell, G., & Goodwin, P. C. (2017). What Are the Predictors of Altered Central Pain Modulation in Chronic Musculoskeletal Pain Populations? A Systematic Review. *Pain physician*, 20(6), 487–500.
  14. Thorp, S. L., Suchy, T., Vadivelu, N., Helander, E. M., Urman, R. D., & Kaye, A. D. (2018). Functional Connectivity Alterations: Novel Therapy and Future Implications in Chronic Pain Management. *Pain physician*, 21(3), E207–E214.
  15. Bansal, D., Boya, C. S., Vatte, R., & Ghai, B. (2018). High Prevalence of Hypovitaminosis D in Patients with Low Back Pain: Evidence from Meta-Analysis. *Pain physician*, 21(4), E389–E399.
  16. Kregel, J., Coppieters, I., DePauw, R., Malfiet, A., Danneels, L., Nijs, J., Cagnie, B., & Meeus, M. (2017). Does Conservative Treatment Change the Brain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain? A Systematic Review. *Pain physician*, 20(3), 139–154.
  17. Simons DG. (2002). Understanding effective treatments of myofascial trigger points. *J Bodyw Mov Ther Churchill Livingstone*. 2002;6:81–8. DOI: 10.1054/JBMT.2002.0271
  18. Ge, H. Y., Fernández-de-Las-Peñas, C., & Yue, S. W. (2011). Myofascial trigger points: spontaneous electrical activity and its consequences for pain induction and propagation. *Chinese medicine*, 6, 13. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-6-13>
  19. Simons DG, Dexter JR. (1995). Comparison of local twitch responses elicited by palpitation and needling of myofascial trigger points. *J Musculoskeletal Pain Informa Healthcare*. 1995;3:49–61. DOI: 10.1300/J094V03N01\_05 Corpus ID: 73299003
  20. Çağlar, Aslıcan. (2019), Miyofasiyal Ağrı Sendromlu Bireylerde Egzersiz Programına Ek Olarak Uygulanan Manuel Tedavi Yöntemlerinin Etkisi, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü .
  21. Barbero, M., Schneebeil, A., Koetsier, E., & Maino, P. (2019). Myofascial pain syndrome and trigger points: evaluation and treatment in patients with musculoskeletal pain. *Current opinion in supportive and palliative care*, 13(3), 270–276. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000445>
  22. Simons, D. G., & Travell, J. G. (1983). Myofascial origins of low back pain. 1. Principles of diagnosis and treatment. *Postgraduate medicine*, 73(2), . <https://doi.org/10.1080/00325481.1983.11697756>
  23. McCain, G. A., & Scudds, R. A. (1988). The concept of primary fibromyalgia (fibrositis): clinical value, relation and significance to other chronic musculoskeletal pain syndromes. *Pain*, 33(3), 273–287. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(88\)90285-0](https://doi.org/10.1016/0304-3959(88)90285-0).

24. Rivers, W. E., Garrigues, D., Graciosa, J., & Harden, R. N. (2015). Signs and Symptoms of Myofascial Pain: An International Survey of Pain Management Providers and Proposed Preliminary Set of Diagnostic Criteria. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 16(9), 1794–1805. <https://doi.org/10.1111/pme.12780>
25. Bourgaize, S., Newton, G., Kumbhare, D., & Srbely, J. (2018). A comparison of the clinical manifestation and pathophysiology of myofascial pain syndrome and fibromyalgia: implications for differential diagnosis and management. *The Journal of the Canadian Chiropractic Association*, 62(1), 26–41.
26. Gerwin R. D. (2001). Classification, epidemiology, and natural history of myofascial pain syndrome. *Current pain and headache reports*, 5(5), 412–420. <https://doi.org/10.1007/s11916-001-0052-8>
27. Rainsford K. D. (1999). Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *The American journal of medicine*, 107(6A), 27S–36S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00365-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00365-4)
28. Hsieh, L. F., Hong, C. Z., Chern, S. H., & Chen, C. C. (2010). Efficacy and side effects of diclofenac patch in treatment of patients with myofascial pain syndrome of the upper trapezius. *Journal of pain and symptom management*, 39(1), 116–125. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.05.016>
29. Knadler, M. P., Lobo, E., Chappell, J., & Bergstrom, R. (2011). Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clinical pharmacokinetics*, 50(5), 281–294. <https://doi.org/10.2165/11539240-000000000-00000>
30. Ketenci, A., Basat, H., & Esmailzadeh, S. (2009). The efficacy of topical thiocolchicoside (Muscoril) in the treatment of acute cervical myofascial pain syndrome: a single-blind, randomized, prospective, phase IV clinical study. *Agri : Agri (Algoloji) Derneği'nin Yayın organidir = The journal of the Turkish Society of Algology*, 21(3), 95–103.
31. Groves, L., Shellenberger, M. K., & Davis, C. S. (1998). Tizanidine treatment of spasticity: a meta-analysis of controlled, double-blind, comparative studies with baclofen and diazepam. *Advances in therapy*, 15(4), 241–251.
32. Inturrisi C. E. (2002). Clinical pharmacology of opioids for pain. *The Clinical journal of pain*, 18(4 Suppl), S3–S13. <https://doi.org/10.1097/00002508-200207001-00002>
33. Appasamy, M., Lam, C., Alm, J., & Chadwick, A. L. (2022). Trigger Point Injections. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 33(2), 307–333. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2022.01.011>
34. Borg-Stein, J., & Iaccarino, M. A. (2014). Myofascial pain syndrome treatments. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 25(2), 357–374. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2014.01.012>
35. Urits, I., Charipova, K., Gress, K., Schaaf, A. L., Gupta, S., Kiernan, H. C., Choi, P. E., Jung, J. W., Cornett, E., Kaye, A. D., & Viswanath, O. (2020).

- Treatment and management of myofascial pain syndrome. Best practice & research. *Clinical anaesthesiology*, 34(3), 427–448. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.08.003>
36. Espejo-Antúnez, L., Tejada, J. F., Albornoz-Cabello, M., Rodríguez-Mansilla, J., de la Cruz-Torres, B., Ribeiro, F., & Silva, A. G. (2017). Dry needling in the management of myofascial trigger points: A systematic review of randomized controlled trials. *Complementary therapies in medicine*, 33, 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.06.003>
  37. Liu, L., Huang, Q. M., Liu, Q. G., Thitham, N., Li, L. H., Ma, Y. T., & Zhao, J. M. (2018). Evidence for Dry Needling in the Management of Myofascial Trigger Points Associated With Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 99(1), 144–152.e2. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.06.008>
  38. Qerama, E., Fuglsang-Frederiksen, A., Kasch, H., Bach, F. W., & Jensen, T. S. (2006). A double-blind, controlled study of botulinum toxin A in chronic myofascial pain. *Neurology*, 67(2), 241–245. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000224731.06168.df>
  39. Kwanchuay, P., Petchnumsin, T., Yiemsiri, P., Pasuk, N., Srikanok, W., & Hathaiareerug, C. (2015). Efficacy and Safety of Single Botulinum Toxin Type A (Botox®) Injection for Relief of Upper Trapezius Myofascial Trigger Point: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 98(12), 1231–1236.
  40. Dessie, S. G., Von Bargaen, E., Hacker, M. R., Haviland, M. J., & Elkadry, E. (2019). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of onabotulinumtoxin A trigger point injections for myofascial pelvic pain. *American journal of obstetrics and gynecology*, 221(5), 517.e1–517.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.044>
  41. Nicol, A. L., Hurley, R. W., & Benzon, H. T. (2017). Alternatives to Opioids in the Pharmacologic Management of Chronic Pain Syndromes: A Narrative Review of Randomized, Controlled, and Blinded Clinical Trials. *Anesthesia and analgesia*, 125(5), 1682–1703. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002426>
  42. Göbel, H., Heinze, A., Reichel, G., Hefter, H., Benecke, R., & Dysport myofascial pain study group (2006). Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport) for the relief of upper back myofascial pain syndrome: results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain*, 125(1-2), 82–88. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.05.001>
  43. Kamanli, A., Kaya, A., Ardicoglu, O., Ozgocmen, S., Zengin, F. O., & Bayik, Y. (2005). Comparison of lidocaine injection, botulinum toxin injection, and dry needling to trigger points in myofascial pain syndrome. *Rheuma-*

tology international, 25(8), 604–611. <https://doi.org/10.1007/s00296-004-0485-6>

44. Cho, I. T., Cho, Y. W., Kwak, S. G., & Chang, M. C. (2017). Comparison between ultrasound-guided interfascial pulsed radiofrequency and ultrasound-guided interfascial block with local anesthetic in myofascial pain syndrome of trapezius muscle. *Medicine*, 96(5), e6019. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006019>
45. Park, S. M., Cho, Y. W., Ahn, S. H., Lee, D. G., Cho, H. K., & Kim, S. Y. (2016). Comparison of the Effects of Ultrasound-Guided Interfascial Pulsed Radiofrequency and Ultrasound-Guided Interfascial Injection on Myofascial Pain Syndrome of the Gastrocnemius. *Annals of rehabilitation medicine*, 40(5), 885–892. <https://doi.org/10.5535/arm.2016.40.5.885>
46. Kalichman, L., & Ben David, C. (2017). Effect of self-myofascial release on myofascial pain, muscle flexibility, and strength: A narrative review. *Journal of bodywork and movement therapies*, 21(2), 446–451. <https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2016.11.006>
47. Liu, C., Wang, Y., Yu, W., Xiang, J., Ding, G., & Liu, W. (2024). Comparative effectiveness of noninvasive therapeutic interventions for myofascial pain syndrome: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of surgery (London, England)*, 110(2), 1099–1112. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000860>
48. Xia, P., Wang, X., Lin, Q., Cheng, K., & Li, X. (2017). Effectiveness of ultrasound therapy for myofascial pain syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of pain research*, 10, 545–555. <https://doi.org/10.2147/JPR.S131482>

# BÖLÜM 2

## FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA AĞRI PATOFİZYOLOJİSİNE ÇOK YÖNLÜ BAKIŞ: BİR LİTERATÜR DERLEMESİ

*Erkan ÖZDURAN<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Doç. Dr., Sivas Numune Hastanesi Algoloji/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Sivas, 0000-0003-3425-313X

## Giriş

Fibromiyalji (FM) sendromu,yaygın kas-iskelet sistemi ağrısına neden olan, genellikle yorgunluk ve konsantrasyon sorunlarının eşlik ettiği, etiyojisi bilinmeyen kronik bir ağrı sendromudur (1). FM sıklıkla tek başına bir sendrom değil, psikiyatrik veya nörolojik bozukluklar, enfeksiyonlar, diyabet ve romatizmal patolojiler gibi diğer spesifik hastalıklarla ilişkilendirilen heterojen bir tablodur. Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadınlarda daha sık görülmekte, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemekte ve sıklıkla umulandan daha yüksek bir sağlık hizmeti çabası ve sosyal maliyetler gerektirmektedir (2). Ayrıca bu sendromdaki ağrının devamı bilişsel işlevlerin bozulması ve fibromiyaljinin psikolojik durumu üzerindeki olumsuz etkilemekte hastaların yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye neden olmaktadır (3). FM'nin genel popülasyondaki prevalansı %1,3-8 arasında değişmekte ve daha fazlası romatoloji kliniklerinde en sık görülen üçüncü tanı olarak listelenmektedir (4).

1990'da ise Amerikan Romatoloji Koleji tarafından bazı diagnostik kriterler getirilerek hastalık tanısı netleştirilmeye çalışılmıştır. Ancak tanı konması 2 yıldan uzun bir süre almakta bazen 10 yıla kadar uzamakta ve tanı konulmasına kadar minimum 3-4 farklı doktora hasta tarafından başvuru gerekebilmektedir (5). Amerikan Romatoloji Koleji en az 3 ay boyunca devam eden yaygın vücut ağrısı (bel üst ve alt kısmı olmak üzere beden her iki bölümünde) ve en az 11'inde hassasiyet olan toplamda 18 hassas nokta olmasını FM tanı kriteri olarak bildirmiştir. Duyarlılık ve özgüllükteki düşüklükler nedeniyle 2010 yılında bu kriterlere revizyon getirilmiş ve Yaygın Vücut Ağrısı Skalası (YAS, Widespread Body Pain Index (WPI)) ve uyku, kognitif semptomlar, ek somatik semptomları ve yorgunluk içeren Semptom Şiddet Skalasını (SSS, Symptom Severity Scale) içerecek şekilde güncellenmiştir. 2011 yılında modifiye kriterler oluşturularak semptomlara dayalı değerlendirmeye geçilmesi konusunda uzlaşya varılmıştır. 7 puan ve üzeri YAS ve 5 puan ve üzeri SSS veya 3-6 puan arası YAS ve 9 puan ve üzeri SSS FM tanısı konulmasında gerek yeter puanlar olarak görülmüştür. Tanı sonrası hastalık şiddetine dair takipte SSS kullanılabileceği belirtilmiştir. Alternatif kriterler 2013 yılında belirtilmiş; 10 maddeli semptom etkilenme değerlendirmesi ve 28 ağrılı bölge sunulmuştur. 2016 yılında ise YAS ve SSS kriterlerine göre maksimum puan YAS için 19 ve SSS için 12 olmak üzere 31'dir. Toplam skor 12 altında ise bu durum FM tanısını desteklemez. YAS=4-6 ve SSS  $\geq$ 9 olması ya da YAS  $\geq$ 7 ve SSS  $\geq$ 5; ya da fibromiyalji düşündürür (2).



## Patofizyoloji

Fibromiyaljinin (FM) patofizyolojik nedenleri henüz tam olarak aydınlatılamamış olup, bu konu bilimsel araştırmaların odak noktalarından biri olmaya devam etmektedir. FM'nin, beyindeki ağrı işleme süreçlerindeki bir bozuklukla bağlantılı olduğu düşünölmektedir. Pek çok hastada, ağrıya karşı anormal derecede hassasiyet gelişmektedir. Sürekli olarak ağrıya karşı aşırı duyarlı olmak, aynı zamanda psikolojik rahatsızlıklarla da ilişkili olabilir (6).

Fibromiyaljideki biyokimyasal mekanizmalar, literatürde geniş çapta ele alınan bir konudur. Buna göre, fibromiyaljinin nörotransmitter sistemlerinde değişikliklere yol açarak ağrı algısını, yorgunluğu, uyku bozukluklarını ve depresyon ve anksiyete ile bağlantılı semptomları etkilediğini göstermektedir. FM hastalarında plazma norepinefrin seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında dopamin ve serotonin seviyelerinde azalma gözlemlenmiş olup, bu durumun yaygın ağrı ve rahatsızlık hissine katkıda bulunabileceği belirtilmektedir. Ayrıca, glutamatın da FM sendromunda artan ağrı duyarlılığının başlıca nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir (3,7).

Omurilikte inen-nosiseptif yolların işlev bozukluğu, fibromiyalji sendromundaki disfonksiyonun temel özelliklerinden biridir. Bu bozukluk, Glutamat ve Substance P gibi uyarıcı nörotransmitterlerin seviyelerinin artmasıyla birlikte, serotonin ve norepinefrin düzeylerinin azalmasıyla karakterizedir. Fibromiyaljinin patogeneğinde, nöropeptid Substance P'nin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) konsantrasyonunun sağlıklı bireylere kıyasla üç kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Substance P, aşırı ağrının düzenlenmesine katkıda bulunarak fibromiyalji semptomlarının şiddetlenmesine yol açabilir. Bu nöropeptid, presinaptik terminal aksonunda bulunan veziküllerde depolanır ve nosiseptif iletim sırasında glutamat ile birlikte sinaptik boşluğa salınır (3,8).

Çoğu hastada uyku problemleri gözlemlendiğinden, melatonin seviyelerinin fibromiyaljinin gelişiminde etkili olabileceği düşünölmektedir. Yapılan araştırmalar, düşük melatonin seviyelerinin gece saatlerinde ağrı hissini artırabileceğini ortaya koymuştur (3). Manyetik rezonans görüntöleme (MRI) çalışmaları, ağrı atakları sırasında insula bölgesindeki duyuusal fonksiyon aktivitesinin arttığını göstermiştir (9). Insula, duyuusal uyarıların algılanması ve işlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu bölgedeki artan aktivite, semptomların şiddetlendiği dönemlerde ağrıyla doğrudan ilişkilidir (9).

Nörolojik faktörlerin yanı sıra, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenin işlev bozukluğu da fibromiyalji ile ilişkilendirilmektedir. Endorfin salgılayan hormon, ACTH ve kortizol sentezindeki bozukluklar, bu hastalığın

gelişiminde rol oynayan endokrinolojik düzensizlikler arasında yer almaktadır (3). Fibromiyalji hastalarında hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninde hipofonksiyon gözlemlenmiş olup, bu durum adrenal yetmezliğe yol açabilir (10). Söz konusu eksiklik, kronik yorgunluk, düşük egzersiz kapasitesi ve azalmış kas performansı gibi belirtileri açıklayabilecek potansiyel bir faktördür (3).

Fibromiyaljinin patogeneğinde en önemli etkenlerden biri oksidatif streştir. Güncel bulgular, FM hastalarında prooksidatif süreçler ile ağrı hassasiyeti arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle koenzim Q10 (CoQ10) seviyelerinin düşmesi, mitokondriyal işlev bozukluğuna katkıda bulunur. Bunun sonucunda, mitokondriyal membran potansiyelinde azalma, süperoksit aktivitesinde artış ve lipit peroksidasyon ürünlerinin aşırı üretimi gözlemlenmiştir (11-13). Zamanla, hücre mitofajisi meydana gelir ve fibromiyalji hastalarının kan mononükleer hücrelerinde ve plazmalarında otofaji tespit edilmiştir (14). Normal fizyolojik koşullarda otofaji, işlevini kaybetmiş hücresel organellerin ortadan kaldırılmasını sağlayarak faydalı bir süreçtir. Ancak fibromiyaljide aşırı otofaji, hücresel hasarı tetikleyebilir ve oksidatif stresin artmasına neden olabilir (12).

Beyin dokusunda da prooksidatif süreçlerin aktif olduğu gözlemlenmiştir. Merkezi sinir sistemi, yüksek lipit içeriği nedeniyle serbest radikal hasarına karşı en savunmasız yapılar arasındadır (3). Lipid peroksidasyon reaksiyonları, hidroperoksit türevleri gibi oksidatif stres belirteçlerinin yanı sıra malonaldehit ve 4-hidroksinonenal gibi aldehitlerin sentezini artırır (3). Yapılan araştırmalar, lipid peroksidasyon ürünlerinin seviyelerinin Fibromiyalji Etki Anketi (FIQR) ile değerlendirilen FM şiddetiyle pozitif bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (15, 16).

Zamanla, periferik ağrı jeneratörlerinin de FM'nin olası nedenlerinden biri olduğu kabul edilmiştir. Bu durum, hastalarda bilişsel işlev bozukluğu, kronik yorgunluk, uyku düzensizlikleri, irritabl bağırsak sendromu, interstisyel sistit ve duygudurum bozuklukları gibi belirtilerin ortaya çıkmasına neden olabilir (17,18). Periferik anormallikler, omurilikte artan sürekli no-siseptif uyarıya katkıda bulunarak merkezi duyarlılığa yol açabilir. FM'nin patofizyolojisinde etkili olduğu düşünülen diğer faktörler arasında nöro-endokrin bozukluklar, genetik yatkınlık, oksidatif stres ile çevresel ve psikososyal etmenler yer almaktadır (19). FM, aşağıdaki nedenlerden dolayı kadınlarda erkeklere kıyasla daha yaygın görülmektedir: Bu nedenler daha yüksek anksiyete ve depresyon seviyeleri, ağrıya verilen farklı davranışsal tepkiler, merkezi sinir sistemine (CNS) gelen girdilerdeki değişiklikler ve adet döngüsüne bağlı hormonal etkiler (6).

Yukarıda belirtildiği gibi FM, merkezi duyarlılık sendromu olarak kabul edilmektedir. Merkezi duyarlılaşma, merkezi sinir sisteminde ağrı algı-

sını artıran bir nöronal sinyal amplifikasyon mekanizmasını ifade eder (1). Bu nedenle, FM’li hastalarda ağrıya duyarlı bölgelerde genişleme, allodini (zararsız uyaranların ağrı olarak algılanması) ve hiperaljezi (ağrılı uyaranlara karşı aşırı hassasiyet) gözlemlenir. Ayrıca, merkezi duyarlılaşma kalıcı ve kronik ağrıya neden olur. FM’de merkezi duyarlılaşmanın önemli bir rol oynadığı bilinmekle birlikte, başlangıçtaki tetikleyici unsurun, yani periferik duyarlılığı da içeren doku hasarına bağlı sürekli nosiseptif girdinin anlaşılması daha kritik bir noktadır (20).

Vierck’e göre, periferik ağrı kaynakları ortadan kaldırılabilirse FM semptomlarının da kaybolması veya hiç ortaya çıkmaması gerekir. Ancak araştırmacılar, FM’de periferik ağrı kaynaklarına ilişkin kanıtların sınırlı olması nedeniyle, ağrı duyarlılığı mekanizmasını daha çok merkezi duyarlılaşma üzerinden incelemektedir (21). Bununla birlikte, duyarlılaşma tek boyutlu bir olgu değildir ve merkezi, periferik ve psikososyal duyarlılaşma arasında bir ayırım yapılması gerekir (1).

FM hastalarının ağrıya ve çevresel uyaranlara seçici bir dikkat gösterdiği gözlemlenmiştir. Bu bağlamda, belirli vücut ağrılarına yönelik bu seçici dikkatin, ağrı algısını nasıl artırabileceğini açıklamak için “bilişsel-duygusal duyarlılaşma” terimini ortaya atmışlardır. Ayrıca, ağrı duyarlılığının sosyal bağlamla da ilişkili olduğu öne sürülmüştür. “Kişilerarası duyarlılık” mekanizmasının, ağrı deneyiminin paylaşılan nöral temsiliyle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Başka bir deyişle, bir aile üyesinin ağrılı davranışlarını hafifletme amacıyla verilen aşırı ilginin, aslında ilgili kişide kaygıyı artırarak ağrı algısını şiddetlendirebileceği ileri sürülmüştür. Bu durum, ileri besleme etkisi olarak adlandırılır (22,23).

FM’li hastalar, yaygın hiperaljezi ve/veya allodini nedeniyle daha düşük bir ağrı eşliğine sahiptir. Bu durum, merkezi sinir sistemindeki (CNS) duyuşal işlemlerde bir bozukluk veya ağrının işlenmesinde bir anormallik olduğunu düşündürmektedir. FM’ye özgü bu fenomen, fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmalarında ve duyu iletimini veya ağrı algısını etkileyen nörotransmitter seviyelerindeki değişiklikleri inceleyen klinik araştırmalarla doğrulanmıştır (24-26).

Bunun yanında, MSS’deki anti-nosiseptif nörotransmitterleri artırmayı veya glutamat gibi pro-nosiseptif uyarıcı nörotransmitterlerin seviyelerini azaltmayı hedefleyen farmakolojik tedavilerin, FM hastalarında ağrı algısını iyileştirebildiği gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, düzenli egzersizin anti-nosiseptif nörotransmitterleri artırarak ve glutamat seviyelerini düşürerek FM semptomlarını hafiflettiği kanıtlanmıştır (27,28).

Buna karşılık, FM hastaları genellikle steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlara (NSAID) yanıt vermez, çünkü bu ilaçlar esas olarak inflamasyona bağlı ağrıları hafifletmeyi amaçlamaktadır. FM’de ise ağrı, doku

hasarına veya inflamasyona bağlı olmaktan çok merkezi sinir sistemindeki duyarlılaşma mekanizmalarıyla ilişkilidir. Bu nedenle, inflamatuvar olmayan ağrı mekanizmalarını incelemek amacıyla geliştirilen hayvan modelleri, FM'de gözlenen klinik belirtileri taklit etmek için kullanılmaktadır. Örneğin, gastroknemius kasına tekrarlanan asidik salin (pH 4 veya pH 5) enjeksiyonu ile oluşturulan inflamatuvar olmayan ağrı modelleri, FM'nin temel özelliklerini yansıtmaktadır (29,30). Bu çalışmalar, yaygın ve kalıcı hiperaljezinin dişi farelerde erkeklere kıyasla daha fazla olduğunu tespit etmiştir (29,30). Ek olarak, FM için kullanılan inflamatuvar olmayan ağrının hayvan modellerinde klinik olana benzer bir farmakolojik yanıt gözlenmiştir. Özellikle antidepresanlar, opioidler, glutamat reseptör antagonistleri ve Na<sup>+</sup> kanallarını hedefleyen tedaviler sonrasında ağrı ve hiperaljezide azalma görülürken, NSAID'lerin herhangi bir etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (32,33). Bu bulgular, FM'de ağrının esas olarak merkezi duyarlılaşma ile ilişkili olduğunu ve klasik antiinflamatuvar yaklaşımların etkisiz kalabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda, FM tedavisinde nörotransmitter seviyelerini düzenleyen farmakolojik ajanların ve sinir sistemi üzerinde modülatör etkileri olan yaklaşımların (örneğin egzersiz, bilişsel-davranışçı terapi) önemini vurgulamaktadır.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarında, FM'li hastaların nosiseptif süreçlerinde merkezi nöronal değişiklikler olduğu doğrulanmıştır. Özellikle, aynı miktarda basınç uyarısına maruz kalan FM'li bireylerde, kontrol gruplarına kıyasla beyin ağrı işleme bölgelerinde daha fazla nöronal aktivasyon gözlemlenmiştir (34). Bu bölgeler arasında özellikle arka insula ve ikincil somatosensoriyel kortekslerin öne çıktığı belirtilmektedir (35,36). Ancak fMRI çalışmalarında gözlenen farklılıklar, tetikleyici uyarının her denemede aynı yoğunlukta olmaması nedeniyle ortaya çıkabilmektedir. Yine de, bu çalışmalar FM'de ağrının işlenmesinde psikolojik faktörlerin rolünü belirlemede önemli katkılar sağlamıştır (36-38). Ayrıca fMRI, FM hastalarının beyin bölgeleri arasındaki bağlantı derecesini incelemekte de kullanılmıştır. Hem dinlenme hâlindeki hem de aktif durumdaki bireylerde yapılan analizlerde, FM hastalarının “varsayılan mod” (beyin dinlenme halindeyken aktif) ağı ile insula (pro-nosiseptif bölge) arasında daha fazla bağlantıya sahip olduğu gözlemlenmiştir (39). Bu bağlantının gücünün, bireylerin hissettiği spontan ve sürekli ağrının yoğunluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (40). Daha sonra yapılan çalışmalar, FM'li hastalarda bazı beyin bölgelerinin hipo-bağlantılı olabileceğini ortaya koymuştur. Örneğin, ağrılı bir uyarı sonrasında beyin sapındaki anti-nosiseptif alanlar arasındaki bağlantının azaldığı gözlemlenmiş ve bu durumun inen inhibitör sistemlerde bir kusur olduğunu düşündürdüğü belirtilmiştir (41). Bu bulgular, FM'nin yalnızca periferik ağrı mekanizmalarıyla açıklanamayacağını, aksine merkezi sinir

sistemindeki nörotransmitter dengesizlikleri ve fonksiyonel bağlantı değişikliklerinin de önemli rol oynadığını göstermektedir.

Literatürde FM'de glutamaterjik aktivitenin arttığı gösterilmiştir. Pregabalinin, FM'li hastalarda insuladaki glutamaterjik aktiviteyi ve varsayılan mod ağrı ile insula arasındaki fonksiyonel bağlantıyı azalttığı gösterilmiştir (42). Bu durum, pregabalinin FM'de merkezi ağrı işleme mekanizmalarına olan etkisini vurgulamaktadır.

Bir diğer önemli klinik gözlem, FM'li bazı hasta alt gruplarının N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptör antagonistlerine olumlu yanıt vermesidir. Bu durum da benzer şekilde, FM'de glutamaterjik aktivitede bir artış olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu ilaçlar her zaman iyi tolere edilmemekte ve dolayısıyla yaygın klinik kullanıma sahip olmayabilir (43-45). Alternatif bir yaklaşım olarak, düşük glutamatlı bir diyetin FM semptomlarını azalttığı bildirilmiştir (46).

Klinik verilerle uyumlu olarak, FM'nin tipik semptomlarını tetikleyen inflamatuvar olmayan ağrı modellerinde yapılan hayvan çalışmaları, omurilik ve rostral ventromedial medullada glutamat salınımının arttığını ortaya koymuştur (47,48). Özellikle, gastrocnemius kasına beş gün arayla iki asidik salin enjeksiyonu yapılan inflamatuvar olmayan ağrı modellerinde, ikinci enjeksiyondan sonra glutamat seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Ancak, ilk enjeksiyonda böyle bir artış saptanmamıştır. Bu bulgu, merkezi sinir sistemindeki uyarılabilirliğin birikimli etkisini göstermektedir; yani, düşük yoğunluklu bir kas saldırısının merkezi sinir sisteminde duyarlılığı artırarak, aynı uyarının tekrarlandığında daha abartılı bir tepkiye yol açmasına neden olduğu anlaşılmaktadır. Bu mekanizma, FM hastalarında gözlenen yaygın hiperaljezi ile paralellik göstermektedir.

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar, NMDA reseptör blokajının FM'ye benzer durumlarda etkili olduğunu göstermektedir (49-51). Özellikle, NMDA reseptörlerinin NR1 alt birimi, reseptör oluşumu ve sinapsa yerleştirilmesi için kritik bir rol oynar. Bir hayvan modelinde, NR1 alt biriminin aşırı ekspresyonu için rekombinant lentivirüsler kullanılmış ve ventromedial rostral medullada NR1 ekspresyonunun artmasının nosiseptif hassasiyetin yükselmesine neden olduğu bulunmuştur. Sonuçlar, NR1 aşırı ekspresyonunun kas ve deri çekilme eşiklerini düşürdüğünü ve inflamatuvar olmayan ağrı modelinde gözlemlenen yaygın hiperaljeziye benzer bir tabloya yol açtığını göstermiştir.

Bu veriler, FM'de merkezi sensitizasyonun temel mekanizmalarından birinin NMDA reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiğini desteklemekte ve glutamaterjik sistemin FM tedavisinde potansiyel bir hedef olabileceğini göstermektedir.

İn vivo çalışmalardan ortaya çıkan bir diğer temel rol, değişiklikleri nöronal uyarılabilirliği değiştirerek ve gen transkripsiyonunu iyileştirerek kalıcı etkiler üretebilen hücre içi habercilerin oynadığı roldür. Aralıklı soğuk stresi ile kısıtlama stresi ile indüklenen bir FM hayvan modelinde, beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) ve fosfo-cAMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (p-CREB) proteinleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığımda FM'li hayvanların medial prefrontal korteksinde ve hipokampusunda aşağı doğru düzenlenmiştir. Bu nedenle FM'nin bu hayvan modeli, BDNF-CREB yolunu ve ağrıyı araştırmak için kullanılabilir (52). Bir grup araştırmacı, FM'li hastaların tipik kronik kas ağrısını taklit eden bir kronik kas ağrısı modelinde (pH 4.0'da iki steril salin enjeksiyonu) mekanik hiperaljezi ve CREB transkripsiyon faktörünün fosforilasyonunda cAMP yolunun rolünü değerlendirmeyi amaçlamıştır. Bu çalışmanın sonuçları CREB fosforilasyonunun zamana bağlı olduğunu ve mekanik hiperaljezinin cAMP'ye bağımlı fazına paralel olarak gerçekleştiğini göstermiştir. CREB fosforilasyonundaki artış, cAMP yolunun bloke edilmesiyle tersine çevrilir ve mekanik yoksunluk eşiğiyle ilişkilidir. Bu nedenle fosforile CREB'deki artış mekanik hiperaljeziye katkıda bulunabilir. Bu veriler, cAMP yolunun modülasyonunun kas hiperaljezisinin erken evrelerinde faydalı olabileceğini öne sürdüğü için klinik açıdan bir miktar öneme sahiptir (53). Ayrıca paraventriküler talamus seviyesinde ve amigdalada hücre içi sinyal molekülü olan ERK'nin fosforilasyonunda da artış gözlenmiştir (54,55). Bu fenomen ve hiperaljezi, T tipi Ca<sup>2+</sup> kanallarının intraserebroventriküler blokajı ile önlenir (54). Bu son gözlem, Ca<sup>2+</sup> kanallarının bu değişikliklerin bazılarında aracılık edebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle incelenen hayvan modelleri, merkezi uyarılabilirlikteki değişikliklerin omurilikten kortekse kadar nosiseptif sistem boyunca meydana geldiğini göstermektedir.

FM'nin merkezi bir ağrı bozukluğu olarak kabul edilmesine rağmen, periferik sinir değişikliklerinin de önemli bir rol oynayabileceğini gösteren giderek artan kanıtlar mevcuttur. Özellikle cilt biyopsilerinde epidermal sinir liflerinin sayısındaki azalma FM'li hastaların nöropatik ağrı anketlerinde daha yüksek puan alması ve duyuşal eşiklerdeki değişiklikler, periferik sinir sisteminin FM'deki rolüne işaret etmektedir (56-59).

Mikronörografi çalışmaları, FM hastalarında mekanik olarak duyarsız C liflerinin spontan aktivitesinin arttığını ve mekanik stimülasyona karşı daha hassas hale geldiğini göstermiştir (60). Bu bulgu, FM'de periferik sinir liflerinin hipereksitabilite kazanabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, FM hastalarının kaslarına lokal olarak uygulanan lidokainin sadece hiperaljezinin olduğu bölgede değil, enjeksiyon bölgesi dışında da ağrıyı %38 oranında azalttığı gözlemlenmiştir (61). Bu sonuç, FM'deki ağrının

yalnızca merkezi sensitizasyon ile açıklanamayacağını ve periferik mekanizmaların da sürece katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Kas dokusuna yönelik yapılan araştırmalarda, FM'li bireyler ile sağlıklı kontroller arasında tip I veya II kas liflerinin sayısında veya kılcıl damar yoğunluğunda belirgin bir fark bulunamamıştır (62). Ancak, tip I kas liflerinin boyutu ve hemoglobinin oksijenlenmesi ile yorgunluğa karşı direnç arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Daha fazla tip I lifine sahip FM hastalarının kas fonksiyonlarını daha verimli bir şekilde geri kazandığı bildirilmiştir. Bu gözlem, FM'ye özgü yorgunluk semptomlarının altında yatan mekanizmalarla ilişkili olabilir.

Her ne kadar FM'li ve sağlıklı bireyler arasında performans veya kas yorgunluğu ölçümlerinde belirgin bir fark gözlenmese de, FM'li hastalar (özellikle kadınlar) egzersiz sırasında yorgunluk ve ağrıya artış bildirmiştir (63,64). Geleneksel olarak, kişisel olarak hissedilen yorgunluk merkezi sinir sisteminden kaynaklanan bir semptom olarak değerlendirilmiş ve merkezi etkili ilaçlarla tedavi edilmeye çalışılmıştır. Ancak son veriler, bu yorgunluğun yalnızca CNS ile sınırlı olmadığını, kas dokusundaki değişikliklerin de FM'deki yorgunluk semptomlarına katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Bu bulgular, FM'nin yalnızca merkezi bir bozukluk olarak ele alınmasının eksik bir bakış açısı olabileceğini ve hem merkezi hem de periferik mekanizmaların hastalığın etiolojisinde ve semptomlarının yönetiminde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

P maddesi ve NK1 reseptörü ile ilgili çalışmalar, nosiseptif sinir liflerinden P maddesinin salınımının ve NK1 reseptör aktivasyonunun ağrı sinyallerinin iletilmesinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (65). P maddesi, spinal dorsal boynuzda ve bağışıklık hücreleri, düz kas, kan damarları gibi birçok periferik yapıda NK1 reseptörleri aracılığıyla etkileşime girer. Hayvan modellerinde P maddesi sinyal yollarını inhibe eden bileşiklerin anti-nosiseptif etkiler üretmesi, bu nöropeptidin ağrıyı artırıcı bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (66). Ancak, NK1 antagonistlerinin klinik çalışmalarda beklenen analjezik etkiyi gösterememesi, bu mekanizmanın henüz tam olarak açıklığa kavuşmadığını göstermektedir (67).

Bununla birlikte, P maddesinin kas afferent dorsal kök gangliyonu (DRG) nöronlarında beklenmedik bir anti-nosiseptif rolü olduğu keşfedilmiştir. Tekrarlanan kas içi asit enjeksiyonları ile oluşturulan kronik mekanik hiperaljezi modelinde, P maddesi salınımının nosiseptif plastisitede fizyolojik bir düzenleyici rol oynadığı ve kas nosiseptörlerinin aktivasyonunu sınırladığı gözlemlenmiştir. Bu sürecin, NK1 reseptörlerinin aktivasyonu

yoluyla uzun süreli hiperaljiyi önlediği ve bu nedenle terapötik açıdan ilgi çekici olabileceği öne sürülmektedir.

Bu hipotezi destekleyen çalışmalarda, Tac1 geni nakavt edilmiş farelerde veya NK1 reseptör antagonistleri ile tedavi edilen farelerde, normal koşullarda geçici olan hiperaljinin uzun süreli hale geldiği gösterilmiştir. İlginç bir şekilde, P maddesinin bu anti-hiperaljezik etkisi yalnızca asit-duyarlı iyon kanalı 3'ü (ASIC3) eksprese eden nöronlarda gözlenmiştir. Bu durum, P maddesinin NK1 reseptörü aracılığıyla G proteininden bağımsız, ancak tirozin kinaz aracılı bir sinyal yoluyla M-kanalı benzeri potasyum akımlarını artırmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Sonuç olarak, bu bulgular, kas içi P maddesinin tekrarlayan asit enjeksiyonlarıyla tetiklenen kronik mekanik hiperaljeziye karşı beklenmedik bir anti-nosiseptif mekanizmaya aracılık ettiğini göstermektedir. Bu alışılmadık NK1 sinyal yolunun keşfi, kronik kas ağrılarının tedavisi için yeni terapötik hedefler sunabilir (68).

Daha önce değinildiği gibi, FM'ye özgü kronik ağrı, merkezi ve periferik duyarlılıktaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, araştırmacılar yıllardır FM'ye özgü biyobelirteçleri tespit etmeye çalışmış ve özellikle sinir büyüme faktörü (NGF) gibi sinir hücrelerinin büyümesi ve hayatta kalması üzerinde etkili olan faktörlere odaklanmışlardır. NGF, ağrı, sıcaklık ve dokunma duyularını ileten duyuşal nöronların büyümesini, çoğalmasını ve hayatta kalmasını teşvik eden önemli bir faktördür (69).

Önceki çalışmalar, FM hastalarının beyin omurilik sıvısında NGF seviyelerinin arttığını göstermiştir (70). Ancak, yakın zamanda yapılan bir çalışmada, plazma NGF seviyelerinin FM hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark göstermediği bildirilmiştir. İlginç bir şekilde, bu çalışmada farklı istatistiksel yöntemler kullanılmış olmasına rağmen sonuçlar tutarlı kalmıştır (71).

Bu çelişkili bulgular, NGF'nin FM patofizyolojisindeki rolünü daha iyi anlamak için ileri araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Özellikle, NGF seviyelerindeki değişikliklerin merkezi sinir sistemi ve periferik dolaşımdaki etkilerinin ayrıntılı olarak incelenmesi, FM'ye özgü biyobelirteçlerin belirlenmesine yönelik önemli bir adım olabilir.

Bir diğer önemli konu FM'de ağrı patojenezinde artan inflamasyonun rolüdür. Artan kanıtlar, fibromiyalji (FM) patofizyolojisinde periferik dokular, omurilik ve beyinde meydana gelen nörojenik kaynaklı inflamatuvar süreçlerin önemli bir rol oynadığını göstermektedir (72-74). Kemokinler ve sitokinler gibi biyolojik olarak aktif ajanların salınması, doğal ve edinilmiş bağışıklık sisteminin aktivasyonuna yol açarak FM hastalarında gözlemlenen semptomlara katkıda bulunabilir.



Bu inflamatuvar süreçler, FM'li hastaların sıklıkla bildirdiği Őiřme ve disestezi gibi periferik klinik belirtilerle doğrudan ilişkili olabilir. Ayrıca, bilişsel değişiklikler ve kronik yorgunluk gibi merkezi semptomların da bu mekanizmalardan etkilendiği dşnlmektedir. Stres ve duygularla ilişkili fizyolojik mekanizmaların FM'deki nörojenik inflamasyonu tetikleyen ana etkenlerden biri olduğu öne sürülmektedir (75).

FM hastaları üzerinde yapılan çalışmalar, inflamasyonun FM patofizyolojisindeki rolünü desteklemektedir. Özellikle, bu hastaların dolaşımlarında inflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığı ve bağışıklık hücreleri tarafından daha fazla inflamatuvar sitokin salındığı gösterilmiştir (74,76). Bu bulgular, FM'de bağışıklık sisteminin rolünü ve inflamasyonun klinik semptomlara katkısını daha iyi anlamak için ileri araştırmalara olan ihtiyaı vurgulamaktadır.

FM hastalarının beyin omurilik sıvısında IL-8 konsantrasyonunun sağlıklı bireylere kıyasla arttığını ortaya koyulmuştur (77). Bu bulgu, merkezi duyarlılaşma sürecinde önemli bir rol oynayan glial hücrelerin aktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Glial hücreler, glutamat gibi uyarıcı sinaptik sinyallere yanıt olarak aktive olur ve bu durum inflamatuvar yanıtları tetikleyebilir (78).

Ayrıca, IL-8'in sentezinin ortosempatik aktivasyona bağlı olduğu bilinmekte ve bu durum da FM semptomları ile stres arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkıda bulunabilmektedir (79). Bunun yanı sıra, bazı alışmalar FM'li bireylerde serum IL-6 ve 8, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir. Ancak IL-6 dışında bu sitokinlerin semptom Şiddeti ile doğrudan bir korelasyon gösterdiğine dair net bir kanıt bulunmamaktadır (74, 80-82).

İmmün hücreler de FM'nin inflamatuvar mekanizmalarındaki rolü açısından önem taşımaktadır. Mast hücreleri, monositler ve nötrofiller gibi hücrelerin inflamasyon süreçlerine aracılık ederek FM'nin inflamatuvar temelini oluşturabileceği dşnlmektedir (83). Hayvan çalışmalarında, kas içinde bulunan makrofajların kronik yaygın kas ağrısının gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Örneğin, lokal klodronat lipozom enjeksiyonuyla asit enjeksiyon bölgesindeki makrofajların uzaklaştırılması, egzersize bağlı hiperaljezinin gelişimini nleyebilmiştir (84).

Bununla birlikte, interlökinler (IL-1 $\beta$ , IL-6) ve TNF- $\alpha$  gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin nosiseptörleri aktive edebildiği ve duyarlılığı artırarak hem insanlarda ağrıya neden olabileceği hem de hayvan modellerinde hiperaljeziyi tetikleyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, bu sitokinlerin potansiyel bir kaynağı da yağ dokusudur. Çeşitli alışmalar, yaygın veya multifokal ağrının obez bireylerde daha sık görüldüğünü ve obez hayvanların artmış nosiseptif tepkiler sergilediğini ileri sürmektedir (85-87).

Bu bulgular, pro-inflamatuar sitokinlerin FM de dahil olmak üzere kronik kas ağrısının gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

ANA (anti-nükleer antikor) pozitifliği ile karakterize edilen ve benekli desenin baskın olduğu belirli bir fibromiyalji (FM) alt grubu Smart ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmada, yaşa bağlı olarak eritrosit sedimentasyon hızı değerini düzelteren Akıllı İndeksin kullanımı, ANA pozitif FM hastalarının ANA negatif FM hastalarına kıyasla daha belirgin bir inflammatuar yanıt profiline sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, otoimmünitenin FM'deki sub-inflamatuar süreçlere katkıda bulunabileceğini ve bazı FM hastalarının inflammatuar özellikler açısından farklı bir biyolojik profile sahip olabileceğini düşündürmektedir (88).

Genetik çalışmalar, FM patofizyolojisinde genetik faktörlerin potansiyel rolünü giderek daha fazla ortaya koymaktadır. Yapılan araştırmalar, genetik varyantlar ile kronik ağrının gelişimi arasında yaklaşık %50 oranında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (89). Günümüzde, ağrı düzenlenmesiyle ilişkili yaklaşık 100 gen tanımlanmıştır. Bu genler arasında, özellikle voltaja bağlı sodyum kanalları, GABAerjik yol proteinleri, mu-opioid reseptörleri, katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve GTP siklohidrolaz 1 gibi bileşenleri kodlayan genler yer almaktadır (90). Ancak, küçük örneklem boyutları nedeniyle, tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) ile FM duyarlılığı arasındaki doğrudan ilişkinin tam olarak doğrulanması henüz mümkün olmamıştır.

Genom çapında yapılan bağlantı taramaları, FM'li bireylerin birinci derece akrabalarında hastalık riskinin arttığını göstermiş ve böylece genetik yatkınlık hipotezini desteklemiştir. Spesifik olarak, serotonin taşıyıcı geni (SLC64A4) ve geçici reseptör potansiyel vanilik kanal geni (TRPV2), FM'de ağrı duyarlılığı ile en güçlü şekilde ilişkili bulunan genlerdir (91).

- SLC64A4: Serotonin geri alım mekanizmasında değişiklikler ve depresyon ile ilişkilidir, aynı zamanda bazı kronik ağrı durumlarıyla bağlantılıdır (92).
- TRPV2: Dorsal kök ve trigeminal ganglionlardaki mekanik ve termo-duyarlı nöronlarda eksprese edilir ve FM hastalarında ağrı eşliğinin düşmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (93).

Ağrı duyarlılığıyla ilişkilendirilen diğer genetik polimorfizmler arasında serotonin taşıyıcı (5-HTT), katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve serotonin 2A (5-HT2A) yer almaktadır. Ancak, meta-analizler yalnızca 5-HT2A reseptöründeki 102T/C polimorfizminin FM ile bağlantılı olduğunu doğrulamıştır (94).

Daha büyük ölçekli genetik çalışmalar da FM ile ilişkili bazı genetik varyantları ortaya çıkarmıştır:

- MYT1L geni (rs11127292 polimorfizmi): Nöronal farklılaşmadan sorumlu olup bilişsel değişikliklerle ilişkilidir.
- NRXN3 geni (kopya numarası değişkenliği): Sinir sisteminde reseptör ve hücre yapışma molekülü olarak görev yapar ve otizm spektrum bozukluğunda da rol oynar (95).

FM ile ilişkili diğer genler arasında ağrı modülasyonunda yer alan TAAR1, RGS4, CNR1 ve GRIA4 bulunmaktadır:

- TAAR1: Dopamin aracılı sinyalleri düzenler ve eksikliği FM'de ağrı hassasiyetini artırabilir (96).
- RGS4: Omurilik arka boynuzunda ve locus coeruleus'ta eksprese edilir, ağrı algısının inhibisyonunu modüle eder (97).
- CNR1: Kannabinoid reseptörü CB-1'i kodlar ve merkezi duyarlılaştırma rol oynar (98,99).
- GRIA4: Nosiseptif sinyallerin hızlı uyarıcı iletimine aracılık eder ve FM'de merkezi duyarlılaştırmaya katkı sağlayabilir (100).

Bu genetik çalışmalar, FM'nin patogenezinde genetik faktörlerin önemini vurgulamakta ve genetik yatkınlık hipotezini güçlendirmektedir. Ancak, FM çok faktörlü bir hastalık olduğundan, gelişimini etkileyebilecek haplotipleri ve farklı genetik varyant kombinasyonlarını incelemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

FM semptomlarının alevlenmesinde stresin rolü ve hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenine olan ilişkisi bilinmektedir. HPA eksenine, strese yanıt olarak kortizol salgılanmasını düzenleyen temel bir sistemdir ve FM hastalarında bu eksenin işleyişinde düzensizlikler gözlemlenmiştir.

Özellikle, FM hastalarında kortizol seviyelerinin gün içindeki normal ritminde sapmalar olduğu belirtilmektedir. Bu sapmalar, sabah zirvesinin azalması veya kortizol seviyesinin gün boyunca daha kademeli bir düşüş göstermesi şeklinde ortaya çıkmaktadır (101). Ayrıca, adrenokortikotropik hormon (ACTH) testlerine yanıt olarak kortizol salgısında azalma da bildirilmiştir (102). HPA ekseninin FM'de aktif hale gelmesi, hastalığın bazı semptomlarını açıklayabilecek nörotransmitter ve nöroendokrin değişikliklere yol açabilir (103). Ancak, kortizol seviyelerine ilişkin çalışmaların tutarsız sonuçlar vermesi, FM'deki HPA eksenine işlev bozukluğunun daha ayrıntılı araştırılmasını gerektirmektedir. Bu konudaki araştırmalar, FM'nin sadece genetik veya çevresel faktörlere bağlı olmadığını, aynı zamanda nöroendokrin sistemdeki düzensizliklerle de ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Bir çalışmada FM hastalarında beyin omurilik sıvısındaki (BOS) kortikotropin salgılayan faktör (CRF), kalp atış hızı değişkenliği (HRV) ve ağrı semptomları (örneğin, yorgunluk ve depresyon) seviyeleri analiz edilmiştir. Çalışmanın sonuçları, CRF seviyelerinin duyuşsal ve duyuşsal ağrı semptomlarıyla bağlantılı olduğunu, ancak yorgunlukla doğrudan ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca, HRV'deki artışın FM hastalarında hem CRF seviyelerindeki hem de ağrının şiddetindeki yükselişle bağlantılı olduğu gözlemlenmiştir.

Bu veriler, yaş, cinsiyet ve depresif belirtiler dikkate alınarak yeniden değerlendirilmiş ve CRF düzeyleri ile duyuşsal ağrı semptomları arasındaki ilişki doğrulanmıştır. Öne çıkan bir diğer önemli bulgu, FM'li ve geçmişte fiziksel veya cinsel istismar yaşadığını bildiren kadınların BOS'larında CRF seviyelerinin yükselmemiş olmasıdır. Bu durum, FM hastalarının farklı nörobiyolojik özelliklere sahip alt gruplara ayrılabilceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, CRF ile FM'deki ağrı belirtileri arasındaki bağlantıyı daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (104).

Bununla birlikte, şu ana kadar HPA ekseninin FM'nin patofizyolojisindeki rolüne dair elde edilen bulgular tutarsızdır ve bu konunun net bir şekilde açıklığa kavuşturulması için gelecekte daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (105). Ayrıca, FM hastalarında toplam ve serbest kortizol seviyelerinin birbirinden farklılık gösterdiğine dair veriler mevcuttur. Her ne kadar toplam kortizol seviyeleri düşük olsa da, bu hastaların tükürük ve serbest plazma kortizol düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur.

Bu durum, glukokortikoid bağlayıcı globulin (CBG) konsantrasyonundaki azalma olması ile açıklanabilir. Nitekim, FM hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük CBG seviyeleri rapor edilmiştir. Özellikle kronik sosyal stresin CBG seviyelerini düşürebildiği göz önüne alındığında, bu durumun FM hastalarında da etkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, CBG üretimini baskılayabilen IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı da bu sürece katkıda bulunabilir (106).

Büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ekseninin fibromiyaljideki olası patogenetik rolü de incelenmiştir. Yapılan çeşitli araştırmalar, fibromiyalji hastalarının yaklaşık üçte birinde IGF-1 seviyelerinin kontrol gruplarına kıyasla daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (107). Ayrıca, 12 ila 24 saat boyunca yapılan seri ölçümler, özellikle gece saatlerinde GH salgısında bir azalma olduğunu göstermiştir.

GH'nin salgılanması büyük ölçüde uykunun 3. evresinde gerçekleştiğinden ve fibromiyalji hastalarının yaklaşık %80'inde uyku bozuklukları bulunduğundan, bu değişimin birincil mi yoksa ikincil mi olduğu netleştirilmelidir (108).

Öte yandan, fibromiyaljinin kadınlarda daha yaygın olması nedeniyle, östrojenlerin bu hastalıktaki rolü de araştırılmıştır. Ancak, farklı çalışmaların sonuçları bu etkinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Tek anlamlı bulgu, sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, fibromiyalji hastalarında G proteinine bağlı östrojen reseptörünün (GPER) serum seviyelerinin daha yüksek olduğudur (109). Bu reseptörün hastalıkla güçlü bir ilişkisi bulunması, onun potansiyel bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesini mümkün kılabilir. Ancak, bu mekanizmanın fibromiyaljinin patofizyolojik sürecine nasıl uyduğuna dair kesin bilgiler henüz netlik kazanmamıştır (110).

## Referanslar

1. Tertemiz, O. F., Özduran, E., & Tepe, N. (2024). The effect of transnasal sphenopalatine ganglion blockade on pain, functional capacity, sleep, and depression in patients with fibromyalgia. *Transnazal sphenopalatine ganglion blokajının fibromiyalji hastalarındaki ağrı, fonksiyonel kapasite, uyku ve depresyon üzerindeki etkisi. Agri : Agri (Algoloji) Derneği'nin Yayın organidir = The journal of the Turkish Society of Algology*, 36(3), 156–161. <https://doi.org/10.14744/agri.2023.67790>
2. Maffei M. E. (2020). *Fibromyalgia: Recent Advances in Diagnosis, Classification, Pharmacotherapy and Alternative Remedies. International journal of molecular sciences*, 21(21), 7877. <https://doi.org/10.3390/ijms21217877>
3. Assavarittirong, C., Samborski, W., & Grygiel-Górniak, B. (2022). Oxidative Stress in Fibromyalgia: From Pathology to Treatment. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022, 1582432. <https://doi.org/10.1155/2022/1582432>
4. Chinn, S., Caldwell, W., & Gritsenko, K. (2016). *Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. Current pain and headache reports*, 20(4), 25. <https://doi.org/10.1007/s11916-016-0556-x>
5. Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., Choy, E., Kosek, E., Amris, K., Branco, J., Dincer, F., Leino-Arjas, P., Longley, K., McCarthy, G. M., Makri, S., Perrot, S., Sarzi-Puttini, P., Taylor, A., & Jones, G. T. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(2), 318–328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
6. Bhargava J, Hurley JA. Fibromyalgia. [Updated 2022 Oct 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540974/>
7. Rus, A., Molina, F., Del Moral, M. L., Ramírez-Expósito, M. J., & Martínez-Martos, J. M. (2018). Catecholamine and Indolamine Pathway: A Case-Control Study in Fibromyalgia. *Biological research for nursing*, 20(5), 577–586. <https://doi.org/10.1177/1099800418787672>
8. Russell, I. J., Orr, M. D., Littman, B., Vipraio, G. A., Alboukrek, D., Michalek, J. E., Lopez, Y., & MacKillip, F. (1994). Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis and rheumatism*, 37(11), 1593–1601. <https://doi.org/10.1002/art.1780371106>
9. López-Solà, M., Pujol, J., Wager, T. D., Garcia-Fontanals, A., Blanco-Hinojo, L., Garcia-Blanco, S., Poca-Dias, V., Harrison, B. J., Contreras-Rodríguez, O., Monfort, J., Garcia-Fructuoso, F., & Deus, J. (2014). Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66(11), 3200–3209. <https://doi.org/10.1002/art.38781>

10. Adler, G. K., & Geenen, R. (2005). Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 31(1), 187–xi. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2004.10.002>
11. Cordero, M. D., de Miguel, M., Carmona-López, I., Bonal, P., Campa, F., & Moreno-Fernández, A. M. (2010). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuro endocrinology letters*, 31(2), 169–173.
12. Cordero, M. D., De Miguel, M., Moreno Fernández, A. M., Carmona López, I. M., Garrido Maraver, J., Cotán, D., Gómez Izquierdo, L., Bonal, P., Campa, F., Bullon, P., Navas, P., & Sánchez Alcázar, J. A. (2010). Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis research & therapy*, 12(1), R17. <https://doi.org/10.1186/ar2918>
13. Cordero, M. D., Moreno-Fernández, A. M., deMiguel, M., Bonal, P., Campa, F., Jiménez-Jiménez, L. M., Ruiz-Losada, A., Sánchez-Domínguez, B., Sánchez Alcázar, J. A., Salviati, L., & Navas, P. (2009). Coenzyme Q10 distribution in blood is altered in patients with fibromyalgia. *Clinical biochemistry*, 42(7-8), 732–735. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.12.010>
14. Levine, B., & Yuan, J. (2005). Autophagy in cell death: an innocent convict?. *The Journal of clinical investigation*, 115(10), 2679–2688. <https://doi.org/10.1172/JCI26390>
15. Shukla, V., Kumar, D. S., Ali, M. A., Agarwal, S., & Khandpur, S. (2020). Nitric oxide, lipid peroxidation products, and antioxidants in primary fibromyalgia and correlation with disease severity. *Journal of medical biochemistry*, 39(2), 165–170. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0033>
16. Bennett, R. M., Friend, R., Jones, K. D., Ward, R., Han, B. K., & Ross, R. L. (2009). The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis research & therapy*, 11(4), R120. <https://doi.org/10.1186/ar2783>
17. Clauw D. J. (2015). Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clinic proceedings*, 90(5), 680–692. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.03.014>
18. Malatji, B. G., Mason, S., Mienie, L. J., Wevers, R. A., Meyer, H., van Reenen, M., & Reinecke, C. J. (2019). The GC-MS metabolomics signature in patients with fibromyalgia syndrome directs to dysbiosis as an aspect contributing factor of FMS pathophysiology. *Metabolomics : Official journal of the Metabolomic Society*, 15(4), 54. <https://doi.org/10.1007/s11306-019-1513-6>
19. Bradley L. A. (2009). Pathophysiology of fibromyalgia. *The American journal of medicine*, 122(12 Suppl), S22–S30. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.008>

20. Vierck C. J., Jr (2006). Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). *Pain*, 124(3), 242–263. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.06.001>
21. Staud, R., Nagel, S., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2009). Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 145(1-2), 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.05.020>
22. Collado, A., Gomez, E., Coscolla, R., Sunyol, R., Solé, E., Rivera, J., Altarrriba, E., Carbonell, J., & Castells, X. (2014). Work, family and social environment in patients with Fibromyalgia in Spain: an epidemiological study: EPIFFAC study. *BMC health services research*, 14, 513. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0513-5>
23. Jackson, P. L., Meltzoff, A. N., & Decety, J. (2005). How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *NeuroImage*, 24(3), 771–779. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.09.006>
24. O'Brien, A. T., Deitos, A., Triñanes Pego, Y., Fregni, F., & Carrillo-de-la-Peña, M. T. (2018). Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *The journal of pain*, 19(8), 819–836. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.01.010>
25. Harris, R. E., & Clauw, D. J. (2012). Imaging central neurochemical alterations in chronic pain with proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroscience letters*, 520(2), 192–196. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.042>
26. Clauw D. J. (2014). Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA*, 311(15), 1547–1555. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
27. Sluka, K. A., O'Donnell, J. M., Danielson, J., & Rasmussen, L. A. (2013). Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md. : 1985), 114(6), 725–733. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01317.2012>
28. Bobinski, F., Ferreira, T. A. A., Córdova, M. M., Dombrowski, P. A., da Cunha, C., Santo, C. C. D. E., Poli, A., Pires, R. G. W., Martins-Silva, C., Sluka, K. A., & Santos, A. R. S. (2015). Role of brainstem serotonin in analgesia produced by low-intensity exercise on neuropathic pain after sciatic nerve injury in mice. *Pain*, 156(12), 2595–2606. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000372>
29. Sluka, K. A., & Rasmussen, L. A. (2010). Fatiguing exercise enhances hyperalgesia to muscle inflammation. *Pain*, 148(2), 188–197. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.07.001>
30. Gregory, N. S., Gibson-Corley, K., Frey-Law, L., & Sluka, K. A. (2013). Fatigue-enhanced hyperalgesia in response to muscle insult: induction and



- development occur in a sex-dependent manner. *Pain*, 154(12), 2668–2676. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.047>
31. Kim, S. H., Song, J., Mun, H., & Park, K. U. (2009). Effect of the combined use of tramadol and milnacipran on pain threshold in an animal model of fibromyalgia. *The Korean journal of internal medicine*, 24(2), 139–142. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.2.139>
  32. Kim, S. H., Song, J., Mun, H., & Park, K. U. (2009). Effect of the combined use of tramadol and milnacipran on pain threshold in an animal model of fibromyalgia. *The Korean journal of internal medicine*, 24(2), 139–142. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.2.139>
  33. Sharma, N. K., Ryals, J. M., Gajewski, B. J., & Wright, D. E. (2010). Aerobic exercise alters analgesia and neurotrophin-3 synthesis in an animal model of chronic widespread pain. *Physical therapy*, 90(5), 714–725. <https://doi.org/10.2522/ptj.20090168>
  34. Giesecke, T., Gracely, R. H., Grant, M. A., Nachevson, A., Petzke, F., Williams, D. A., & Clauw, D. J. (2004). Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis and rheumatism*, 50(2), 613–623. <https://doi.org/10.1002/art.20063>
  35. Wager, T. D., Atlas, L. Y., Lindquist, M. A., Roy, M., Woo, C. W., & Kross, E. (2013). An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *The New England journal of medicine*, 368(15), 1388–1397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204471>
  36. Segerdahl, A. R., Mezue, M., Okell, T. W., Farrar, J. T., & Tracey, I. (2015). The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nature neuroscience*, 18(4), 499–500. <https://doi.org/10.1038/nn.3969>
  37. Lee, M. C., & Tracey, I. (2013). Imaging pain: a potent means for investigating pain mechanisms in patients. *British journal of anaesthesia*, 111(1), 64–72. <https://doi.org/10.1093/bja/aet174>
  38. Eippert, F., & Tracey, I. (2014). Pain and the PAG: learning from painful mistakes. *Nature neuroscience*, 17(11), 1438–1439. <https://doi.org/10.1038/nn.3844>
  39. Napadow, V., Kim, J., Clauw, D. J., & Harris, R. E. (2012). Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, 64(7), 2398–2403. <https://doi.org/10.1002/art.34412>
  40. Napadow, V., LaCount, L., Park, K., As-Sanie, S., Clauw, D. J., & Harris, R. E. (2010). Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis and rheumatism*, 62(8), 2545–2555. <https://doi.org/10.1002/art.27497>
  41. Jensen, K.B.; Loitole, R.; Kosek, E.; Petzke, F.; Carville, S.; Fransson, P.; Marcus, H.; Williams, S.C.; Choy, E.; Mainguy, Y.; et al. Patients with

fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Mol. Pain* 2012, 8, 32.

42. Harris, R.E.; Napadow, V.; Huggins, J.P.; Pauer, L.; Kim, J.; Hampson, J.; Sundgren, P.C.; Foerster, B.; Petrou, M.; Schmidt-Wilcke, T.; et al. Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology* 2013, 119, 1453–1464. [CrossRef]
43. Staud, R., Vierck, C. J., Robinson, M. E., & Price, D. D. (2005). Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects. *The journal of pain*, 6(5), 323–332. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.01.357>
44. Cohen, S. P., Verdolin, M. H., Chang, A. S., Kurihara, C., Morlando, B. J., & Mao, J. (2006). The intravenous ketamine test predicts subsequent response to an oral dextromethorphan treatment regimen in fibromyalgia patients. *The journal of pain*, 7(6), 391–398. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2005.12.010>
45. Oliván-Blázquez, B., Herrera-Mercadal, P., Puebla-Guedea, M., Pérez-Yus, M. C., Andrés, E., Fayed, N., López-Del-Hoyo, Y., Magallon, R., Roca, M., & Garcia-Campayo, J. (2014). Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: A double-blind, randomised, controlled trial with 6-month follow-up. *Pain*, 155(12), 2517–2525. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.004>
46. Holton, K.F.; Taren, D.L.; Thomson, C.A.; Bennett, R.M.; Jones, K.D. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012, 30 (6 Suppl. 74), 10–17.
47. Skyba, D. A., Lisi, T. L., & Sluka, K. A. (2005). Excitatory amino acid concentrations increase in the spinal cord dorsal horn after repeated intramuscular injection of acidic saline. *Pain*, 119(1-3), 142–149. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.09.025>
48. Radhakrishnan, R., & Sluka, K. A. (2009). Increased glutamate and decreased glycine release in the rostral ventromedial medulla during induction of a pre-clinical model of chronic widespread muscle pain. *Neuroscience letters*, 457(3), 141–145. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.03.086>
49. Skyba, D. A., King, E. W., & Sluka, K. A. (2002). Effects of NMDA and non-NMDA ionotropic glutamate receptor antagonists on the development and maintenance of hyperalgesia induced by repeated intramuscular injection of acidic saline. *Pain*, 98(1-2), 69–78. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(01\)00471-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00471-7)
50. Da Silva, L. F., Desantana, J. M., & Sluka, K. A. (2010). Activation of NMDA receptors in the brainstem, rostral ventromedial medulla, and nucleus reticularis gigantocellularis mediates mechanical hyperalgesia produced by repeated intramuscular injections of acidic saline in rats. *The journal of pain*, 11(4), 378–387. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.08.006>

51. Da Silva, L. F. S., Walder, R. Y., Davidson, B. L., Wilson, S. P., & Sluka, K. A. (2010). Changes in expression of NMDA-NR1 receptor subunits in the rostral ventromedial medulla modulate pain behaviors. *Pain*, 151(1), 155–161. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.06.037>
52. Lee, H., Im, J., Won, H., Nam, W., Kim, Y. O., Lee, S. W., Lee, S., Cho, I. H., Kim, H. K., Kwon, J. T., & Kim, H. J. (2017). Effects of tianeptine on symptoms of fibromyalgia via BDNF signaling in a fibromyalgia animal model. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 21(4), 361–370. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2017.21.4.361>
53. Hoeger-Bement, M. K., & Sluka, K. A. (2003). Phosphorylation of CREB and mechanical hyperalgesia is reversed by blockade of the cAMP pathway in a time-dependent manner after repeated intramuscular acid injections. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(13), 5437–5445. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-13-05437.2003>
54. Chen, W. K., Liu, I. Y., Chang, Y. T., Chen, Y. C., Chen, C. C., Yen, C. T., Shin, H. S., & Chen, C. C. (2010). Ca(v)3.2 T-type Ca<sup>2+</sup> channel-dependent activation of ERK in paraventricular thalamus modulates acid-induced chronic muscle pain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(31), 10360–10368. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1041-10.2010>
55. Cheng, S. J., Chen, C. C., Yang, H. W., Chang, Y. T., Bai, S. W., Chen, C. C., Yen, C. T., & Min, M. Y. (2011). Role of extracellular signal-regulated kinase in synaptic transmission and plasticity of a nociceptive input on capsular central amygdaloid neurons in normal and acid-induced muscle pain mice. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(6), 2258–2270. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5564-10.2011>
56. Oaklander, A. L., Herzog, Z. D., Downs, H. M., & Klein, M. M. (2013). Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain*, 154(11), 2310–2316. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.001>
57. Üçeyler, N., Zeller, D., Kahn, A. K., Kewenig, S., Kittel-Schneider, S., Schmid, A., Casanova-Molla, J., Reiners, K., & Sommer, C. (2013). Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain : a journal of neurology*, 136(Pt 6), 1857–1867. <https://doi.org/10.1093/brain/awt053>
58. Caro, X. J., & Winter, E. F. (2014). Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66(7), 1945–1954. <https://doi.org/10.1002/art.38662>
59. Doppler, K., Rittner, H. L., Deckart, M., & Sommer, C. (2015). Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with

- fibromyalgia. *Pain*, 156(11), 2319–2325. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000285>
60. Serra, J., Collado, A., Solà, R., Antonelli, F., Torres, X., Salgueiro, M., Quiles, C., & Bostock, H. (2014). Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Annals of neurology*, 75(2), 196–208. <https://doi.org/10.1002/ana.24065>
  61. Staud, R., Weyl, E. E., Bartley, E., Price, D. D., & Robinson, M. E. (2014). Analgesic and anti-hyperalgesic effects of muscle injections with lidocaine or saline in patients with fibromyalgia syndrome. *European journal of pain (London, England)*, 18(6), 803–812. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00422.x>
  62. Srikuea, R., Symons, T. B., Long, D. E., Lee, J. D., Shang, Y., Chomentowski, P. J., Yu, G., Crofford, L. J., & Peterson, C. A. (2013). Association of fibromyalgia with altered skeletal muscle characteristics which may contribute to postexertional fatigue in postmenopausal women. *Arthritis and rheumatism*, 65(2), 519–528. <https://doi.org/10.1002/art.37763>
  63. Shang, Y., Gurley, K., Symons, B., Long, D., Srikuea, R., Crofford, L. J., Peterson, C. A., & Yu, G. (2012). Noninvasive optical characterization of muscle blood flow, oxygenation, and metabolism in women with fibromyalgia. *Arthritis research & therapy*, 14(6), R236. <https://doi.org/10.1186/ar4079>
  64. Dailey, D. L., Keffala, V. J., & Sluka, K. A. (2015). Do cognitive and physical fatigue tasks enhance pain, cognitive fatigue, and physical fatigue in people with fibromyalgia?. *Arthritis care & research*, 67(2), 288–296. <https://doi.org/10.1002/acr.22417>
  65. Navratilova, E., & Porreca, F. (2019). Substance P and Inflammatory Pain: Getting It Wrong and Right Simultaneously. *Neuron*, 101(3), 353–355. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.034>
  66. De Felipe, C., Herrero, J. F., O'Brien, J. A., Palmer, J. A., Doyle, C. A., Smith, A. J., Laird, J. M., Belmonte, C., Cervero, F., & Hunt, S. P. (1998). Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature*, 392(6674), 394–397. <https://doi.org/10.1038/32904>
  67. Hill R. (2000). NK1 (substance P) receptor antagonists--why are they not analgesic in humans?. *Trends in pharmacological sciences*, 21(7), 244–246. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(00\)01502-9](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(00)01502-9)
  68. Lin, C. C., Chen, W. N., Chen, C. J., Lin, Y. W., Zimmer, A., & Chen, C. C. (2012). An antinociceptive role for substance P in acid-induced chronic muscle pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(2), E76–E83. <https://doi.org/10.1073/pnas.1108903108>
  69. Nugraha, B., Karst, M., Engeli, S., & Gutenbrunner, C. (2012). Brain-derived neurotrophic factor and exercise in fibromyalgia syndrome patients:

- a mini review. *Rheumatology international*, 32(9), 2593–2599. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2348-2>
70. Giovengo, S. L., Russell, I. J., & Larson, A. A. (1999). Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 26(7), 1564–1569.
71. Baumeister, D., Eich, W., Saft, S., Geisel, O., Hellweg, R., Finn, A., Svensson, C. I., & Tesarz, J. (2019). No evidence for altered plasma NGF and BDNF levels in fibromyalgia patients. *Scientific reports*, 9(1), 13667. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49403-7>
72. Slade, G. D., Conrad, M. S., Diatchenko, L., Rashid, N. U., Zhong, S., Smith, S., Rhodes, J., Medvedev, A., Makarov, S., Maixner, W., & Nackley, A. G. (2011). Cytokine biomarkers and chronic pain: association of genes, transcription, and circulating proteins with temporomandibular disorders and widespread palpation tenderness. *Pain*, 152(12), 2802–2812. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.09.005>
73. Sturgill, J., McGee, E., & Menzies, V. (2014). Unique cytokine signature in the plasma of patients with fibromyalgia. *Journal of immunology research*, 2014, 938576. <https://doi.org/10.1155/2014/938576>
74. Mendieta, D., De la Cruz-Aguilera, D. L., Barrera-Villalpando, M. I., Becerril-Villanueva, E., Arreola, R., Hernández-Ferreira, E., Pérez-Tapia, S. M., Pérez-Sánchez, G., Garcés-Alvarez, M. E., Aguirre-Cruz, L., Velasco-Velázquez, M. A., & Pavón, L. (2016). IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *Journal of neuroimmunology*, 290, 22–25. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.11.011>
75. Littlejohn, G., & Guymer, E. (2018). Neurogenic inflammation in fibromyalgia. *Seminars in immunopathology*, 40(3), 291–300. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0672-2>
76. Bote, M. E., García, J. J., Hinchado, M. D., & Ortega, E. (2014). An exploratory study of the effect of regular aquatic exercise on the function of neutrophils from women with fibromyalgia: role of IL-8 and noradrenaline. *Brain, behavior, and immunity*, 39, 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.11.009>
77. Kadetoff, D., Lampa, J., Westman, M., Andersson, M., & Kosek, E. (2012). Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *Journal of neuroimmunology*, 242(1-2), 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.10.013>
78. Coskun Benlidayi I. (2019). Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatology international*, 39(5), 781–791. <https://doi.org/10.1007/s00296-019-04251-6>
79. Kosek, E., Altawil, R., Kadetoff, D., Finn, A., Westman, M., Le Maître, E., Andersson, M., Jensen-Urstad, M., & Lampa, J. (2015). Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory

- pain--interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1  $\beta$  in rheumatoid arthritis. *Journal of neuroimmunology*, 280, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.02.002>
80. Bote, M. E., García, J. J., Hinchado, M. D., & Ortega, E. (2012). Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation*, 19(6), 343–351. <https://doi.org/10.1159/000341664>
  81. Imamura, M., Targino, R. A., Hsing, W. T., Imamura, S., Azevedo, R. S., Boas, L. S., Tozetto-Mendoza, T. R., Alfieri, F. M., Filippo, T. R., & Battistella, L. R. (2014). Concentration of cytokines in patients with osteoarthritis of the knee and fibromyalgia. *Clinical interventions in aging*, 9, 939–944. <https://doi.org/10.2147/CIA.S60330>
  82. Ranzolin, A., Duarte, A. L., Bredemeier, M., da Costa Neto, C. A., Ascoli, B. M., Wollenhaupt-Aguiar, B., Kapczinski, F., & Xavier, R. M. (2016). Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia - A controlled cross-sectional study. *Cytokine*, 84, 25–28. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.05.011>
  83. Mastrangelo, F., Frydas, I., Ronconi, G., Kritas, S. K., Tettamanti, L., Caraffa, A. I., D Ovidio, C., Younes, A., Gallenga, C. E., & Conti, P. (2018). Low-grade chronic inflammation mediated by mast cells in fibromyalgia: role of IL-37. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 32(2), 195–198.
  84. Gregory, N. S., Brito, R. G., Fusaro, M. C. G. O., & Sluka, K. A. (2016). ASIC3 Is Required for Development of Fatigue-Induced Hyperalgesia. *Molecular neurobiology*, 53(2), 1020–1030. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9055-4>
  85. Cicuttini, F. M., & Wluka, A. E. (2016). Not just loading and age: the dynamics of osteoarthritis, obesity and inflammation. *The Medical journal of Australia*, 204(2), 47. <https://doi.org/10.5694/mja15.01069>
  86. Rossi, H. L., Luu, A. K., DeVilbiss, J. L., & Recker, A. (2013). Obesity increases nociceptive activation of the trigeminal system. *European journal of pain (London, England)*, 17(5), 649–653. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00230.x>
  87. Rossi, H. L., Luu, A. K., DeVilbiss, J. L., & Recker, A. (2013). Obesity increases nociceptive activation of the trigeminal system. *European journal of pain (London, England)*, 17(5), 649–653. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00230.x>
  88. Smart, P. A., Waylonis, G. W., & Hackshaw, K. V. (1997). Immunologic profile of patients with fibromyalgia. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 76(3), 231–234. <https://doi.org/10.1097/00002060-199705000-00014>
  89. Mogil J. S. (2012). Pain genetics: past, present and future. *Trends in genetics : TIG*, 28(6), 258–266. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.02.004>

90. Oertel, B., & Lötsch, J. (2008). Genetic mutations that prevent pain: implications for future pain medication. *Pharmacogenomics*, 9(2), 179–194. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.2.179>
91. Arnold, L. M., Fan, J., Russell, I. J., Yunus, M. B., Khan, M. A., Kushner, I., Olson, J. M., & Iyengar, S. K. (2013). The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis and rheumatism*, 65(4), 1122–1128. <https://doi.org/10.1002/art.37842>
92. Mergener, M., Becker, R. M., dos Santos, A. F., dos Santos, G. A., & de Andrade, F. M. (2011). Influence of the interaction between environmental quality and T102C SNP in the HTR2A gene on fibromyalgia susceptibility. *Revista brasileira de reumatologia*, 51(6), 594–602.
93. Mickle, A. D., Shepherd, A. J., & Mohapatra, D. P. (2015). Sensory TRP channels: the key transducers of nociception and pain. *Progress in molecular biology and translational science*, 131, 73–118. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.01.002>
94. Lee, Y. H., Choi, S. J., Ji, J. D., & Song, G. G. (2012). Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international*, 32(2), 417–426. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1678-9>
95. Docampo, E., Escaramís, G., Gratacòs, M., Villatoro, S., Puig, A., Kogevinas, M., Collado, A., Carbonell, J., Rivera, J., Vidal, J., Alegre, J., Estivill, X., & Rabionet, R. (2014). Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system. *Pain*, 155(6), 1102–1109. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.02.016>
96. Wood, P. B., Schweinhardt, P., Jaeger, E., Dagher, A., Hakyemez, H., Rabiner, E. A., Bushnell, M. C., & Chizh, B. A. (2007). Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *The European journal of neuroscience*, 25(12), 3576–3582. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05623.x>
97. Gold, S. J., Ni, Y. G., Dohlman, H. G., & Nestler, E. J. (1997). Regulators of G-protein signaling (RGS) proteins: region-specific expression of nine subtypes in rat brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(20), 8024–8037. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-20-08024.1997>
98. Lu, A. T., Ogdie, M. N., Järvelin, M. R., Moilanen, I. K., Loo, S. K., McCracken, J. T., McGough, J. J., Yang, M. H., Peltonen, L., Nelson, S. F., Cantor, R. M., & Smalley, S. L. (2008). Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 147B(8), 1488–1494. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30693>
99. Park, J. M., Choi, M. G., Cho, Y. K., Lee, I. S., Kim, S. W., Choi, K. Y., & Chung, I. S. (2011). Cannabinoid receptor 1 gene polymorphism and irritable bowel syndrome in the Korean population: a hypothesis-genera-

- ting study. *Journal of clinical gastroenterology*, 45(1), 45–49. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181dd1573>
100. Bleakman, D., Alt, A., & Nisenbaum, E. S. (2006). Glutamate receptors and pain. *Seminars in cell & developmental biology*, 17(5), 592–604. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2006.10.008>
  101. Weissbecker, I., Floyd, A., Dedert, E., Salmon, P., & Sephton, S. (2006). Childhood trauma and diurnal cortisol disruption in fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 31(3), 312–324. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.08.009>
  102. Abeles, A. M., Pillinger, M. H., Solitar, B. M., & Abeles, M. (2007). Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Annals of internal medicine*, 146(10), 726–734. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-10-200705150-00006>
  103. Rea, K., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016). The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiology of stress*, 4, 23–33. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.03.001>
  104. McLean, S. A., Williams, D. A., Stein, P. K., Harris, R. E., Lyden, A. K., Whalen, G., Park, K. M., Liberzon, I., Sen, A., Gracely, R. H., Baraniuk, J. N., & Clauw, D. J. (2006). Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor concentration is associated with pain but not fatigue symptoms in patients with fibromyalgia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31(12), 2776–2782. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301200>
  105. McLean, S. A., Williams, D. A., Harris, R. E., Kop, W. J., Groner, K. H., Ambrose, K., Lyden, A. K., Gracely, R. H., Crofford, L. J., Geisser, M. E., Sen, A., Biswas, P., & Clauw, D. J. (2005). Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*, 52(11), 3660–3669. <https://doi.org/10.1002/art.21372>
  106. Wingenfeld, K., Heim, C., Schmidt, I., Wagner, D., Meinlschmidt, G., & Hellhammer, D. H. (2008). HPA axis reactivity and lymphocyte glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia syndrome and chronic pelvic pain. *Psychosomatic medicine*, 70(1), 65–72. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31815f-f3ce>
  107. Bennett, R. M., Cook, D. M., Clark, S. R., Burckhardt, C. S., & Campbell, S. M. (1997). Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 24(7), 1384–1389.
  108. Paul-Savoie, E., Marchand, S., Morin, M., Bourgault, P., Brissette, N., Rattanaovong, V., Cloutier, C., Bissonnette, A., & Potvin, S. (2012). Is the deficit in pain inhibition in fibromyalgia influenced by sleep impairments?. *The open rheumatology journal*, 6, 296–302. <https://doi.org/10.2174/1874312901206010296>



109. Koca, T., Koçyiğit, B., Seyithanoğlu, M., & Berk, E. (2019). The Importance of G-protein Coupled Estrogen Receptor in Patients With Fibromyalgia. *Archives of rheumatology*, 34(4), 419–425. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2019.7236>
110. Epstein, S. A., Kay, G., Clauw, D., Heaton, R., Klein, D., Krupp, L., Kuck, J., Leslie, V., Masur, D., Wagner, M., Waid, R., & Zisook, S. (1999). Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation. *Psychosomatics*, 40(1), 57–63. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(99\)71272-7](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(99)71272-7)



# BÖLÜM 3

## KRONİK BEL AĞRISINDA ETİYOPATOGENEZDEN TEDAVİYE ÇOK YÖNLÜ BİR BAKIŞ: LİTERATÜR DERLEMESİ

*Yücel OLGUN<sup>1</sup>*

---

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Ağrı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Algoloji/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Ağrı, 0000-0003-4940-2740

## Giriş

Bel ağrısı, insanlık tarihinin en eski dönemlerinden bu yana tanık olunan ve günümüzde de en yaygın sağlık sorunlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. MÖ 1550’li yıllara ait Ebers Papirüsü’nde bel ağrısına yönelik tedavi yöntemlerine yer verilmiş olması, bu sorunun antik çağlardan bu yana varlığını sürdürdüğünü ve toplumların sağlık gündeminde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir (1). Modern tıbbın ilerlemesiyle birlikte bel ağrısına bakış açısı da yalnızca omurganın yapısal bozukluklarıyla sınırlı kalmayıp, nöroplastisite, epigenetik mekanizmalar ve immünolojik süreçlerin de etkili olduğu karmaşık bir fenomen olarak yeniden yorumlanmaktadır (2-4). Bu çok boyutlu yaklaşım, bel ağrısının nedenlerinin ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına olanak tanırken, hastaların tanı ve tedavi süreçlerinin de daha bütüncül bir perspektifle ele alınmasını sağlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2023 raporu, bel ağrısını “küresel engelliliğin birincil nedeni” olarak tanımlayarak, bu durumun bireysel yaşam kalitesi kadar toplum sağlığı açısından da ne denli önemli olduğunu vurgulamaktadır (5). Özellikle, bel ağrısı sadece bireysel ağrı ve rahatsızlığa yol açmakla kalmayıp, iş gücü kaybı, artan tıbbi harcamalar ve dolaylı ekonomik maliyetler üzerinden ulusal sağlık sistemleri üzerinde ciddi baskılar oluşturmakta, dolayısıyla sosyal ve ekonomik alanlarda da geniş kapsamlı etkiler yaratmaktadır (6). Bu kitap bölümü, kronik bel ağrısının etiopatogenezi, epidemiyolojisi, risk faktörleri ve tedavi stratejileri gibi temel konuları detaylı bir şekilde ele alarak, klinisyenler ve akademisyenler için güncel bilimsel bilgileri ve literatürdeki gelişmeleri kapsamlı biçimde sunmayı hedeflemektedir.

## Epidemiyoloji

Kronik bel ağrısı, dünya genelinde yetişkin nüfusun önemli bir kısmını etkileyen ve yaygınlığı ile dikkat çeken bir sağlık sorunu olarak ön plana çıkmaktadır. Çok sayıda araştırma, yaşam boyu bel ağrısı geçirme oranlarının %84’e kadar ulaşabildiğini ortaya koyarken, ülkemizde özellikle kırsal bölgelerde bu oranın %80 civarında seyrettiği tespit edilmiştir (7,8). Akut bel ağrısı vakalarının büyük bir çoğunluğu kısa sürede iyileşme eğilimi gösterse de, bazı klinik çalışmalar, akut bel ağrısı vakalarının yaklaşık %10 ila %30’unun, hatta bazı araştırmalarda %25’e kadar olan oranlarda bir yıl içerisinde kronikleşme potansiyeli taşıdığını belirtmektedir (9,10). Kadınlarda kronik bel ağrısının daha sık görülmesi, hormonal faktörler, pelvik stabilite ve toplumsal roller gibi biyolojik ve sosyal etmenlerin etkileşimiyle açıklanmakta, cinsiyete özgü farklılıkların bu sağlık sorununun epidemiyolojik dağılımında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (11).

Bel ağrısının ortaya çıkışında etkili olan risk faktörleri oldukça çeşitlilik göstermektedir. Modifiye edilebilir etmenler arasında obezite, sigara kullanımı, sedanter yaşam tarzı ve mesleki etkenler önemli yer tutmaktadır. Örneğin, vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması, bel ağrısı riskini artıran belirgin bir faktör olarak karşımıza çıkarken, sigara içiminin nikotinin disk vaskülarizasyonunu azaltarak omurga sağlığını olumsuz etkilediği ve dolayısıyla bel ağrısı riskini yükselttiği bilimsel çalışmalarda ortaya konmuştur. Ayrıca, özellikle ağır makine kullanan ya da uzun süreli oturma gibi ergonomik açıdan uygun olmayan çalışma koşullarına maruz kalan bireylerde, omurgaya gelen sürekli mekanik yükün sonucu olarak disk basıncının artması, bel ağrısının kronikleşmesine zemin hazırlamaktadır. Uzun yol şoförlerinde ve benzeri meslek gruplarında, vibrasyona ve uzun süreli oturmaya maruz kalmanın disk üzerindeki etkileri, bel ağrısı riskinin daha da yükselmesine neden olmaktadır (8,11,12).

Ekonomik etkiler açısından bel ağrısı, sadece bireysel yaşam kalitesinde düşüşe yol açmakla kalmayıp, aynı zamanda sağlık sistemleri ve ulusal ekonomiler üzerinde de derin izler bırakmaktadır. ABD'de bel ağrısına bağlı tedavi masrafları, doğrudan tıbbi giderlerin yanı sıra iş gücü kaybı ve verimlilik düşüşleri gibi dolaylı maliyetleri de kapsayarak yıllık yaklaşık 200 milyar dolara ulaşırken, Avrupa'da bel ağrısı nedeniyle kaybedilen iş günlerinin toplamı yılda 149 milyon iş gününü bulmaktadır (13). Bu ekonomik yük, hem bireylerin yaşam standardını olumsuz yönde etkileyip hem de sağlık hizmetlerinin finansmanı ve planlaması üzerinde önemli baskılar oluşturmaktadır. Dolayısıyla, bel ağrısı ile mücadele etmek ve etkilerini minimize etmek amacıyla geliştirilecek stratejik yaklaşımlar, sağlık politikalarının yeniden yapılandırılmasında da kritik bir rol oynayacaktır.

### **Anatomi ve Biyomekanik Temeller**

Omurganın anatomik yapısı, bel ağrısının nedenlerini ve ortaya çıkış mekanizmalarını anlamada temel bir rol oynar. Lomber omurga, L1'den L5'e kadar beş vertebradan ve sakrumdan oluşarak, vücut ağırlığının büyük bölümünü taşır ve hareket kabiliyetinin dengeli bir şekilde sağlanmasına olanak tanır. Bu yapı, hem statik duruş hem de dinamik hareketler sırasında omurganın stabilitesini korur. Vertebral cisimler, trabeküler kemik yapısıyla desteklenir; bu yapı kompresyon kuvvetlerini eşit olarak dağıtırken, özellikle osteoporoz gibi kemik yoğunluğunu azaltan durumlarda kırık riskinin artması söz konusudur (11,14).

Her omurun ön yüzünü oluşturan vertebral cisimler, birbirlerine omurlar arası diskler aracılığıyla bağlanır. İntervertebral diskler; omurlar arasında şok emilimini sağlayan, yük dağılımını düzenleyen ve omurgaya esneklik katan dinamik yapılardır. Bu disklerin merkezi kısmı olan nuc-

leus pulposus, yüksek su içeriği, proteoglikanlar ve Tip II kollajen sayesinde hidrostatik basınç üretir; böylece omurgaya gelen mekanik yüklerin etkili bir biçimde dağıtılmasına katkıda bulunur. Diski çevreleyen anulus fibrosus ise, Tip I kollajen lifleriyle sarmalanmış olup, disk yapılarına torsiyonel direnç kazandırır. Zamanla, yaşlanma ve sürekli mekanik stresin etkisiyle, nucleus pulposus su kaybına uğrayarak dejenerasyon sürecini başlatır; benzer şekilde, anulus fibrosus'ta meydana gelen yırtıklar bu süreci hızlandırır. Sonuç olarak, disk yüksekliğinde azalma ve omurga üzerindeki yük artışına bağlı olarak, anulus fibrosustaki radial yırtıklar sinir infiltrasyonuna yol açabilir ve ağrı semptomlarının ortaya çıkmasına neden olabilir (14,15).

Faset eklemler, omurların arka kısmında yer alarak segmental stabilitenin korunmasında hayati öneme sahiptir. Bu eklemler, yaşlanma ve mekanik aşırı yüklenme nedeniyle osteoartritik değişiklikler yaşayabilir. Faset eklem patolojisi; sinovyal inflamasyon, kapsüller hipertrofi ve artan eklem stresi gibi faktörlerle kendini gösterir. Bu durum, spinal stenoz ve radiküler ağrı gibi klinik problemlerin ortaya çıkmasında etkili olabilir. Ayrıca, anterior ve posterior longitudinal ligamentler, ligamentum flavum, interspinöz ve süspinöz ligamentler, omurganın bütünlüğünü ve hareket sınırlarını belirleyerek, aşırı hareketi engellemekte ve spinal kanalın genişliğini korumaktadır. Kronik bel ağrısı olan bireylerde, bu ligamentlerde gözlenen aşırı gerilme ve spazmlar, hareket kısıtlamalarına ve ek stabilite kaybına yol açmaktadır (11,16,17).

Bel bölgesinde bulunan paraspinal kaslar, özellikle derin stabilizatör kaslar olarak nitelendirilen multifidus, transversus abdominis ve pelvik taban kasları, omurganın segmental kontrolünü ve stabilizasyonunu destekler. Bu kasların etkin çalışması, omurganın hem dinamik hem de statik dengesinin korunmasında kritik rol oynar. Kronik bel ağrısı durumlarında, bu kaslarda meydana gelen atrofi ve yağ infiltrasyonu, kas fonksiyonlarının bozulmasına ve segmental instabilitenin artmasına yol açar. Özellikle multifidus kasında yapılan elektromiyografik (EMG) çalışmalarında, kronik bel ağrısı yaşayan bireylerde kas atrofisinin %30'a kadar varabildiği gözlemlenmiştir. Kas yetersizliği, omurgadaki ligamentlerin aşırı gerilmesine ve mikroskobik hasarların artmasına sebep olarak, mekanik yükün anormal dağılımıyla ağrının kronikleşmesine katkıda bulunur (11,18).

### **Patofizyoloji ve Etiyopatogenez**

Bel ağrısının patofizyolojisi, omurga yapılarını etkileyen dejeneratif süreçlerin yanı sıra kas-iskelet sistemi disfonksiyonları, mekanik travmalar ve merkezi sinir sisteminde artan duyarlılık gibi çok boyutlu etkenlerin bir araya gelmesiyle ortaya çıkar. İntervertebral disk dejenerasyonu, disk

yüksekliğinde azalma, fissürasyonların oluşması ve omurgadaki yükün artmasıyla başlayarak, faset eklemler üzerinde artan mekanik baskıya ve osteoartritik değişikliklere yol açar. Mekanik yüklenmeler, yanlış kaldırma teknikleri ve sürekli zorlanmalar omurga yapılarına mikroskobik hasarlar verir; bu durum uzun vadede omurga stabilitesinin bozulmasına ve ağrı semptomlarının sürekliliğine neden olur. Derin kaslardaki yetersizlik, segmental instabiliteye katkıda bulunarak ligamentlerin aşırı gerilmesine veya spazmlarına sebep olur; bu mekanizma, ağrının şiddetlenmesine ve kronikleşmesine zemin hazırlar (18,19).

Merkezi sinir sistemi, bel ağrısının kronikleşmesinde önemli bir rol oynar. Ağrı sinyallerine karşı artan duyarlılık, merkezi sensitizasyon olarak adlandırılan sürecin temelini oluşturur. Bu süreç; NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ve glial hücrelerin yanıtlarıyla ilişkilidir. Glial hücrelerin IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılaması, ağrı şiddetinin artmasına yol açarak, hem lokal hem de yaygın ağrı semptomlarının daha yoğun hissedilmesine neden olur (20,21). Buna ek olarak, psikososyal faktörler de bel ağrısının kronikleşmesinde belirleyici rol oynar. Depresyon, anksiyete, stres ve korku-kaçınma davranışları gibi etmenler, ağrı algısını artırır ve ağrı eşliğini düşürür. Olumsuz inançlar ve bireysel psikolojik durumlar, ağrıya karşı duyarlılığı yükselterek bel ağrısının tedaviye dirençli hale gelmesinde katkıda bulunur (22,23).

Moleküler ve hücresel düzeyde, bel ağrısının etiyopatogenezinde inflamatuvar ve apoptotik süreçlerin karmaşık etkileşimi söz konusudur. İnflamatuvar kaskad; TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin salınımıyla başlar ve bu durum, intervertebral disk dejenerasyonu ile faset eklem patolojisinin ilerlemesine katkıda bulunur. Artan fas ligand ekspresyonu, kondrositlerin apoptosisine neden olarak disk dejenerasyonunu hızlandırır. Bu moleküler süreçler, ağrının kronikleşmesinde ve tedaviye direnç geliştirmesinde önemli rol oynayan faktörler arasında yer almaktadır (20,21,24,25).

Bu kompleks etiyopatogenez, bel ağrısının tedavisinde multidisipliner yaklaşımların benimsenmesini zorunlu kılar. Tedavi stratejileri, farmakolojik tedaviler, fiziksel terapi, invaziv prosedürler ve psikososyal müdahalelerin entegrasyonu ile uygulanmalı; böylece ağrının biyolojik, psikolojik ve sosyal boyutlarının birlikte ele alınması sağlanmalıdır (26,27).

### **Primer ve Sekonder Bel Ağrısı**

Bel ağrısı klinik olarak primer ve sekonder olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. Primer bel ağrısı, spesifik bir yapısal patoloji belirlenemeyen vakalarda ortaya çıkarak vakaların %90-95'ini oluşturur. Bu tip vakalarda, ağrı genellikle mekanik stres, kas-iskelet sistemi disfonksiyonu, hafif disk dejenerasyonu veya postüral dengesizlikler ile ilişkilendirilir.

Örneğin, lomber kaslarda meydana gelen tekrarlayan mikrotravmalar veya kronik zorlanmalar, lokal inflamatuvar mediatörlerin salınımını tetikleyerek nosisepsiyonu artırır ve ağrının başlamasına yol açar. Primer bel ağrısında nörolojik defisitlerin görülmesi nadirdir; semptomlar çoğunlukla dinlenme veya pozisyon değişikliği ile hafifler. Yapılan klinik çalışmalar, bu tür ağrıların genellikle 6-12 hafta içinde kendiliğinden gerileyebildiğini, ancak bazı hastalarda kronikleşme eğiliminin bulunduğunu göstermektedir. Kronikleşme sürecinde merkezi sensitizasyon, periferik sinir sistemindeki plastisite değişiklikleri ve psikososyal faktörlerin etkisi belirgin hale gelir (28-30).

Sekonder bel ağrısı ise, belirli patolojik süreçlere bağlı olarak gelişir ve vakaların %5-10'unu oluşturur. Disk herniasyonu, spinal stenoz, osteoporotik vertebral kırıklar, spondilolistezis gibi mekanik nedenlerin yanı sıra, spinal enfeksiyonlar (örn. spondilodiskit), maligniteler (örn. metastatik spinal tümörler), inflamatuvar artritler (örn. ankilozan spondilit) ve visseral patolojiler (örn. böbrek taşı) sekonder bel ağrısının ortaya çıkmasına neden olur. Bu tip vakalarda ağrı istirahatle azalmayabilir, ateş, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar veya güçsüzlük, duyu kaybı gibi nörolojik defisitler de eşlik edebilir. Özellikle sinir kökü basısına bağlı olarak gelişen radiküler ağrı, kalçadan bacağına yayılan keskin ve elektrik çarpması benzeri bir ağrı tipini sergiler. Acil durumlarda, kauda equina sendromu kapsamında idrar/barsak inkontinansı, perianal anestezi veya bilateral alt ekstremitelerde güçsüzlüğü gibi ciddi kırmızı bayrak bulguları gözlenebilir. Sekonder bel ağrısının doğru ayırıcı tanısı, hastanın detaylı klinik öyküsü, kapsamlı fizik muayenesi ve ileri görüntüleme teknikleri kullanılarak titizlikle yapılmalıdır (31,32).

### **Klinik Değerlendirme Ve Tanı**

Klinik değerlendirme süreci, bel ağrısının tanısız yaklaşımlarında temel dayanak noktası olup, detaylı anamnez ve kapsamlı fizik muayene ile hastanın öyküsünden elde edilen verilerin sistematik olarak değerlendirilmesine dayanır. Hastanın ağrıya ilişkin öyküsü; ağrının başlangıç zamanı, süresi, karakteri (örn. mekanik veya inflamatuvar özellikte olup olmadığı), şiddeti, yayılımı, tetikleyici ve hafifletici faktörler gibi detaylı unsurlar açısından derinlemesine sorgulanmalıdır. Mekanik ağrı, hareketle artış gösterip istirahatle hafifleyen bir seyir izlerken, inflamatuvar ağrı genellikle sabah tutukluğu, uzun süreli istirahatle kötüleşme ve gün ilerledikçe hafifleme özellikleri sergiler. Bu ayırım, hastanın yaşının da değerlendirilmesiyle daha da belirginleşir; örneğin, 40 yaş altında başlayan kronik bel ağrısı inflamatuvar artropatileri işaret ederken, ileri yaşta yeni ortaya çıkan ağrı durumunda malignite veya osteoporotik kırıkların göz önünde bulundurulması gerekir (33-35).



Klinik öyküde, özellikle kırmızı ve sarı bayraklar olarak tanımlanan belirti ve bulguların dikkatle saptanması büyük önem taşır. Kırmızı bayraklar, acil müdahale gerektiren ciddi patolojilerin varlığına işaret eder. Bu bayraklar arasında yüksek enerji travması öyküsü (motorlu araç kazası, yüksekten düşme), ani nörolojik defisitler, sistemik belirti gösteren durumlar, önceki malignite öyküsü, uzun süreli kortikosteroid kullanımı veya immünsupresyon öyküsü gibi unsurlar yer alır. Ayrıca, 50 yaş üstü hastalarda açıklanamayan kilo kaybı (>10 kg/6 ay), gece terlemeleri gibi bulgular da kritik öneme sahiptir. Acil klinik durumlarda, kauda equina sendromu gibi yaşamı tehdit eden durumların varlığı da mutlaka değerlendirilmelidir (36-38).

Bunun yanı sıra, sarı bayraklar olarak adlandırılan psikososyal risk faktörleri, ağrının kronikleşme riskini artıran önemli belirteçler arasında yer alır. Depresyon, anksiyete, işsizlik, düşük eğitim düzeyi, ağrıya yönelik felaketleştirici düşünceler ve pasif başa çıkma stratejileri, hastanın ağrıya karşı duyarlılığını ve tedavi sürecine uyumunu doğrudan etkileyen faktörlerdir. Örneğin, “ağrı hareket etmekle artarsa kalıcı hasar oluşur” gibi yanlış inançlar, hastaların gereksiz yere fiziksel aktivitelerden kaçınmasına ve bu durumun deconditioning (kondisyon kaybı) döngüsünü tetiklemesine neden olabilir. Bu tür sarı bayrakların erken saptanması, bilişsel-davranışçı terapi, hasta eğitimi ve multidisipliner rehabilitasyon programları ile müdahaleyi mümkün kılarak, kronik ağrı gelişimini önleyici stratejilerin temelini oluşturur (36-38).

Fizik muayene, klinik değerlendirmenin ayrılmaz bir parçası olup, hastanın postürü, omurga hareket açıklığı, kas spazmları ve nörolojik bulgularının titizlikle incelenmesini içerir. Kas gücü, refleksler ve duyu testleri gibi temel nörolojik muayene bulguları, hastalığın ciddiyeti ve ağrının kaynağı hakkında önemli ipuçları sunar. Özel testler arasında düz bacak kaldırma testi, FABER testi ve faset yüklenme testi gibi uygulamalar yer almakta olup, bu testler radiküler ve faset kaynaklı ağrıların ayırt edilmesinde kritik rol oynar (36,37). Ayrıca, bu testlerin kombine edilmesi, klinisyenin tanıda daha net ve güvenilir sonuçlara ulaşmasını sağlar.

Görüntüleme yöntemlerinin seçimi, klinik şüphe ve elde edilen fiziksel bulgulara dayalı stratejik bir yaklaşımla gerçekleştirilir. Röntgen, kemik yapıların ilk basamak değerlendirilmesinde kullanılsa da, yumuşak doku patolojilerinde sınırlı kalmaktadır. Bu nedenle, disk herniasyonu, spinal stenoz, nöral foramen daralması ve yumuşak doku abselerinin değerlendirilmesinde en yüksek tanısal değeri sağlayan yöntem olarak MRG öne çıkar. Enfeksiyon veya malignite şüphesinde kontrastlı MRG, lezyonların karakterizasyonunu daha net ortaya koyarak, tanıda önemli rol oynar. Bilgisayarlı tomografi (BT) ise özellikle akut travma durumlarında kemik fraktürlerinin hızlı değerlendirilmesinde ve cerrahi planlama sürecinde

tercih edilir. Elektrofizyolojik çalışmalar (sinir ileti/iğne EMG çalışmaları) ise, radikülopati ile periferik nöropati arasında ayırım yapabilmek ve sinir hasarının lokalizasyonunu belirlemek adına yararlı ek testlerdir. Nadir durumlarda, SPECT ve PET gibi nükleer tıp yöntemleri, osteoid osteoma gibi enflamatuvar veya neoplastik süreçlerin saptanmasında kullanılır (38-41).

Laboratuvar testleri, özellikle sekonder nedenlerin dışlanması tamamlayıcı rol oynar. Enflamatuvar bel ağrısında ESR ve CRP düzeylerinin yükselmesi, ankilozan spondilit şüphesinde HLA-B27 pozitifliği, multipl miyelom gibi hematolojik bozuklukların değerlendirilmesinde serum protein elektroforezi ve idrarda Bence Jones proteini araştırması yapılması önem arz eder. Ayrıca, kemik metastazı düşünülen hastalarda alkalin fosfataz ve kalsiyum düzeyleri, enfeksiyon şüphesinde ise lökosit sayımı ve kan kültürleri anlamlı olabilir (38-41).

### **Tedavi Yaklaşımları**

Bel ağrısının tedavi yönetimi, patolojinin evresine (akut, subakut, kronik) ve altta yatan etiyojiye bağlı olarak dinamik bir şekilde şekillenir. Akut bel ağrısı vakalarında konservatif yaklaşımlar öncelikli olarak uygulanırken, kronikleşmiş durumlarda multidisipliner stratejiler ve girişimsel yöntemler devreye girer. Fizik tedavi ve rehabilitasyon, hastanın ağrısının yönetiminde ve fonksiyonel kapasitesinin yeniden kazanılmasında temel unsurlar arasında yer alır. (42,43). Chou ve ark. tarafından yapılan meta-analiz sonuçları, lomber stabilizasyon egzersizlerinin ve aerobik aktivitelerin omurga hareketliliğini artırdığı, ağrı şiddetini azalttığı ve tekrarlayan atakların önlenmesinde etkin bir rol oynadığını ortaya koymuştur (44). Buna ek olarak, hasta eğitimi ve ergonomik düzenlemelerin iş hayatına dönüş süresini kısalttığı ve ağrı ile ilişkili dizabilyiteyi önemli ölçüde azalttığı literatürde vurgulanmıştır.

Farmakolojik tedavi, bel ağrısının semptomatik yönetiminde geniş bir yelpazeye sahiptir. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), akut ağrı dönemlerinde kısa süreli kullanım için etkili kabul edilirken, parasetamol gibi analjeziklerin de bazı durumlarda tercih edildiği, ancak plaseboya göre üstünlüğünün kanıtlanamadığı belirtilmektedir (5,45). Bununla birlikte, uzun süreli NSAİİ kullanımının gastrointestinal ve kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle sınırlandırılması gerektiği Oliveria ve arkadaşları tarafından ifade edilmiştir (46). Miyorelaksanlar, özellikle akut kas spazmlarında semptomatik rahatlama sağlayarak hastanın konforunu artırsa da, yan etkileri göz önünde bulundurularak 2 haftadan uzun süre kullanılmamalıdır. Kronik ağrı durumlarında, trisiklik antidepressanlar (örn. amitriptilin) ve antiepileptik ajanlar (örn. gabapentin) merkezi sensitizasyonu modüle ederek ağrı şiddetini azaltmada etkili bulunmuştur (47,48). Tablo

1’de 2023 Dünya Sağlık Örgütü’nün kronik bel ağrısında konservatif tedavi önerileri gösterilmektedir (5).

**Tablo 1: 2023 DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) Kronik Bel Ağrısı Konservatif Tedavi Önerileri**

|  | Öneri (Güç, Yönü Ve Kanıt Seviyesi)   |
|--|---|
| <b>A: EĞİTİM</b>   |   |
| <b>A.1 Yapılandırılmış ve standartlaştırılmış eğitim</b>   | Kullanım lehine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt                                     |
| <b>B: FİZİKSEL MÜDAHALELER</b>   |   |
| <b>B.1 Yapılandırılmış egzersiz programı</b>   | Kullanım lehine koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt   |
| <b>B.2 İğneleme terapileri (geleneksel Çin tıbbi akupunktur ve diğer kuru iğneleme modaliteleri)</b> | Kullanım lehine koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt   |
| <b>B.3 Omurga manipülasyon tedavileri</b>  | Kullanım lehine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt                                     |
| <b>B.4 Masaj</b>   | Kullanım lehine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt                                     |
| <b>B.5 Traksiyon</b>   | Kullanım aleyhine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt (rutinde kullanılmamalı)          |
| <b>B.6 Terapötik ultrason</b>  | Kullanım aleyhine koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt (rutinde kullanılmamalı)              |
| <b>B.7 Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)</b>  | Kullanım aleyhine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt (rutinde kullanılmamalı)          |
| <b>B.8.1 Bel destekleri, kemerleri ve/veya destekler</b>   | Kullanım aleyhine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt (rutinde kullanılmamalı)          |
| <b>B.8.2 Mobilitiyi arttırmaya yardımcı ürünler</b>  | Kişi merkezli değerlendirmeye dayalı, kaliteli ve uygun fiyatlı ürün sunulmalı (iyi uygulama) |
| <b>C: PSİKOLOJİK MÜDAHALELER</b>   |   |
| <b>C.1 Operant terapi (Edimsel Terapi)</b>   | Kullanım lehine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt                                     |
| <b>C.2 Respondent terapi (Tepkisel Terapi)</b>   | Öneri yok, çok düşük kesinlikte kanıt   |

|  |  |
|--|--|
| <b>C.3 Bilişsel terapi</b>   | Öneri yok, çok düşük kesinlikte kanıt  |
| <b>C.4 Bilişsel davranışçı terapi (BDT)</b>  | Kullanım lehine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt                            |
| <b>C.5 Farkındalık temelli stres azaltma terapisi</b>                                  | Öneri yok, düşük kesinlikte kanıt  |
| <b>D: İLAÇLAR</b>  |  |
| <b>D.1 Sistemik İlaçlar</b>  |  |
| <b>D.1.1 Opioid analjezikler</b>   | Kullanım aleyhine koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt                               |
| <b>D.1.2 Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)</b>                              | Kullanım lehine koşullu öneri, orta kesinlikte kanıt                                 |
| <b>D.1.3 SNRI antidepressanlar (Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri)</b> | Kullanım aleyhine koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt                              |
| <b>D.1.4 Trisiklik antidepressanlar</b>  | Kullanım aleyhine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt                          |
| <b>D.1.5 Antikonvülzanlar</b>  | Kullanım aleyhine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt                          |
| <b>D.1.6 Kas gevşeticiler</b>  | Kullanım aleyhine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt                          |
| <b>D.1.7 Glukokortikoidler</b>   | Kullanım aleyhine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt                          |
| <b>D.1.8 Parasetamol (asetaminofen)</b>  | Öneri yok; çalışmada fayda/zarar değerlendirilmesi yapılmamıştır                     |
| <b>D.1.9 Benzodiazepinler</b>  | Öneri yok; çalışmada fayda/zarar değerlendirilmesi yapılmamıştır                     |
| <b>D.2 Terapötik kullanım için kenevir ile ilişkili farmasötik hazırlıklar</b>         | Öneri yok; çalışmada fayda/zarar değerlendirilmesi yapılmamıştır                     |
| <b>D.3 Enjeksiyonla uygulanan lokal anestezi</b>                                       | Kullanım aleyhine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt (rutinde kullanılmamalı) |
| <b>D.4 Bitkisel İlaçlar</b>  |  |
| <b>D.4.1 Topikal Kırmızı Biber (Capsicum frutescens)</b>                               | Kullanım lehine koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt                                |

|   |  |
|---|--|
| <b>D.4.2 Şeytan Peçesi (Harpagophytum procumbens)</b>                   | Kullanım aleyhine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt (rutin bakımda kullanılmamalı) |
| <b>D.4.3 Beyaz söğüt (Salix spp.)</b>                                   | Kullanım aleyhine koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt (rutinde kullanılmamalı)           |
| <b>D.4.4 Topikal Brezilya arnikası (Solidago chilensis)</b>             | Öneri yok, çok düşük kesinlikte kanıt  |
| <b>D.4.5 Zencefil (Zingiber officinale Roscoe)</b>                      | Öneri yok, çok düşük kesinlikte kanıt  |
| <b>D.4.6 Topikal beyaz zambak (Lilium candidum)</b>                     | Öneri yok, çok düşük kesinlikte kanıt  |
| <b>D.4.7 Topikal kombinasyon bitkisel kompres a</b>                     | Öneri yok, çok düşük kesinlikte kanıt  |
| <b>D.4.8 Topikal kombinasyon bitkisel transdermal difüzyon yaması b</b> | Öneri yok, çok düşük kesinlikte kanıt  |
| <b>E: ÇOK BİLEŞENLİ MÜDAHALELER</b>                                     |  |
| <b>E.1.1 Kilo yönetimi: Farmakolojik kilo kaybı</b>                     | Kullanım aleyhine koşullu öneri, çok düşük kesinlikte kanıt                                |
| <b>E.1.2 Kilo yönetimi: Non-farmakolojik kilo kaybı</b>                 | Öneri yok, çok düşük kesinlikte kanıt  |
| <b>E.2 Çok bileşenli biyopsikososyal bakım</b>                          | Kullanım lehine koşullu öneri, düşük kesinlikte kanıt                                      |

Girişimsel algolojik tedaviler, konservatif yöntemlere yanıt alınmayan ve radiküler semptomları belirgin olan hastalarda düşünülmelidir. Epidural steroid enjeksiyonları, sinir kökü inflamasyonunun baskılanmasında ve ağrı kontrolünde önemli rol oynarken, transforaminal epidural enjeksiyonlar radiküler ağrılı hastalarda fonksiyonel iyileşme sağlamada da etkili bulunmuştur (49-53). Faset eklem enjeksiyonları ve radyofrekans ablasyonu ise mekanik bel ağrısında kısa ve orta vadeli rahatlama sunan yöntemler olarak öne çıkar; ancak bu müdahalelerin etkinliği, hastanın anatomik patolojisi ve tedaviye uyumuyla doğrudan ilişkilidir. Ayrıca, son dönemde artan ilgi gören disk içi biyolojik tedaviler (örn. PRP, ozon tedavisi) üzerine yapılan çalışmalar, dejeneratif disk hastalığında umut vaat etse de henüz rutin kullanım için yeterli kanıt düzeyine ulaşamamıştır (54-56).

Cerrahi müdahaleler, genellikle acil nörolojik defisitler (örneğin, kuda equina sendromu, progresif motor kayıplar), belirgin spinal instabilite (spondilolistezis, fraktür) veya konservatif tedaviye dirençli şiddetli ağrı durumlarında endikasyon kazanır. Weinstein ve ark. tarafından yürütülen

SPORT çalışması, özellikle diskektomi veya dekompresyon cerrahisinin, radiküler ağrılı hastalarda fonksiyonel iyileşme sağladığını göstermiştir. Bununla birlikte, kompleks prosedürler – örneğin spinal füzyon – uygulandığında enfeksiyon, psödoartroz gibi komplikasyon risklerinin arttığı bilinmektedir. Minimal invaziv cerrahi teknikler, örneğin endoskopik diskektomi, doku travmasını azaltarak iyileşme süresini kısaltmakta; ancak uzun dönem sonuçlar standart cerrahi müdahalelerle benzerlik göstermektedir (57-59).

Multidisipliner yaklaşım, kronik bel ağrısı yönetiminde altın standart olarak kabul edilebilir. Fizik tedavi, psikiyatrik destek ve mesleki rehabilitasyonun entegrasyonu, ağrı şiddetini azaltırken yaşam kalitesini artırır. Kamper ve ark. bilişsel-davranışçı terapinin kronik ağrılı hastalarda dizabilite skorlarını düşürdüğünü ve işe dönüş oranlarını iyileştirdiğini belirtmiştir. Ayrıca, işyeri ergonomisinin düzenlenmesi ve kademeli aktivite artışının relapsların önlenmesinde kritik rol oynadığı literatürde vurgulanmaktadır (27,44,60-62).

Bel ağrısının prognozu ve uzun dönem yönetimi, klinik evrelerin yanı sıra biyopsikososyal faktörlerle şekillenir. Akut bel ağrılı hastaların yaklaşık %90'ı 6 hafta içinde spontan iyileşme gösterirken, kronikleşen vakalarda ağrı 1 yıldan uzun sürebilir. Kronikleşme riski; yüksek ağrı şiddeti, kırmızı bayrak bulguları (örneğin, sistemik semptomlar) ve sarı bayrak faktörleri (depresyon, felaketleştirici düşünceler) ile artış göstermektedir. Kronikleşen vakalarda iş memnuniyetsizliği ve psikolojik stresin ağrı süresini uzattığı ve yaşam kalitesinde belirgin düşüşe yol açtığı gösterilmiştir. Subakut evrede ise erken multidisipliner müdahale, kronikleşme riskini azaltabilir. Bu süreçte, fizik tedavi protokollerinin yanı sıra bilişsel-davranışçı terapi gibi psikososyal müdahaleler, hastaların ağrı algısını yeniden yapılandırarak fonksiyonel iyileşmeyi hızlandırır (36-38,63,64).

Uzun dönem izlemde, düzenli fizik muayeneler, ağrı skalaları (VAS) ve fonksiyonel testlerin uygulanması, tedavi yanıtının objektif olarak değerlendirilmesini sağlar. Görüntüleme yöntemlerinin tekrarlanması ise, yapısal patolojilerin progresyonunu izlemek açısından sınırlı tutulmalı; çünkü asemptomatik dejeneratif değişikliklerin sık görülmesi nedeniyle gereksiz cerrahi müdahalelere yol açabilir. Chou ve ark., nörolojik defisit şüphesi veya cerrahi planlama söz konusu olduğunda kontrastlı MRG veya dinamik radyograflerin, spinal stabilitenin değerlendirilmesinde kritik rol oynadığını belirtmiştir. Psikososyal izlem, depresyon ve anksiyete taramalarını düzenli olarak içermeli; ayrıca hasta-hekim iletişimini güçlendiren dijital anketler ve diğer araçlarla desteklenmelidir. Bu tür izlem protokolleri, tedaviye uyumu artırarak relapsların önlenmesinde etkili sonuçlar vermektedir (65-69).

## Gelecek Perspektifleri

Geleceğe yönelik bel ağrısı yönetim stratejileri, kişiselleştirilmiş tıp, teknolojik yenilikler ve psikososyal araştırmaların entegrasyonu ile daha hedefe yönelik ve etkili müdahalelerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Genetik ve biyobelirteç temelli yaklaşımlar, tedavi yanıtını optimize etmede giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Örneğin, Zunieta ve arkadaşlarının çalışmaları, COMT geninin Val158Met polimorfizminin  $\mu$ -opioid reseptör aktivitesini modüle ederek bireysel ağrı toleransını etkilediğini göstermiştir. Bu tür bulgular, farmakogenomik verilerin analizi yoluyla opioid tedavisinin kişiselleştirilmesinde önemli bir temel oluşturur. Nörofizyolojik belirteçler ise, gelecekte kronik ağrı alt gruplarının tanımlanması ve hedefe yönelik nöromodülasyon tekniklerinin (periferik sinir stimülasyonu, spinal kord stimülasyonu gibi) geliştirilmesinde kullanılabilir (70-74).

Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC), işlevsel ve yapısal olarak heterojen bir beyin bölgesi olup, bilişsel, duygusal ve duyuşal işlemlerde rol oynayan çeşitli beyin ağlarının temel bir düğümüdür. Bu nedenle, DLPFC deneysel ağrı çalışmalarında sıklıkla aktive edilir ve kronik ağrı yaşayan popülasyonlarda anormal derecede artmış bir işlev sergilemektedir. Dahası, birkaç klinik araştırma, bazı kronik ağrıların sol DLPFC gri maddesinde belirgin bir azalma ile ilişkili olduğunu ve başarılı müdahalelerin bu yapısal anormalliği kısmen veya tamamen düzeltebildiğini göstermiştir. Ek olarak, yapılan çalışmalar, sol DLPFC'nin invaziv olmayan stimülasyonunun – örneğin, transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) gibi yöntemlerin – bazı kronik ağrı türlerinin tedavisinde etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Kronik ağrı için uygulanan başarılı müdahaleler sonrasında, DLPFC'de gözlemlenen işlevsel ve yapısal anormalliklerin önemli ölçüde düzelme gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca, DLPFC'nin invaziv olmayan beyin stimülasyonunun, ağrı modülasyonu sağlayarak ağrı şiddetinde anlamlı bir azalma sağladığı gösterilmiştir (75-78).

Teknolojik gelişmeler, tanı ve tedavi algoritmalarının yeniden şekillendirmektedir. Yapısal ve fonksiyonel MRG analizleri ise, disk dejenerasyonu, paraspinal kasların yağlı infiltrasyonu, kas atrofisi gibi patolojiler arasındaki dinamik ilişkiyi haritalayarak rehabilitasyon protokollerinin bireyselleştirilmesini sağlar. Yapay zeka destekli görüntüleme sistemleri ve derin öğrenme algoritmaları, lomber MRG görüntülerinde spinal patolojilerin erken tanısında ve ayırıcı tanıda büyük potansiyele sahiptir. Biyomekanik analizler, giyilebilir sensörler ve 3D hareket analizleri ile omurga stabilitesinin dinamik olarak değerlendirilmesi, postüral dengesizliklerin gerçek zamanlı tespit edilmesine olanak tanımakta ve tekrarlayan bel ağrısı riskinin azaltılmasında katkı sağlamaktadır. Ayrıca, tele-rehabilitasyon platformları ve mobil uygulamalar, hastaların evde fiziksel aktivite uy-

munu izleyerek tedavi etkinliğini artıran önemli araçlar olarak öne çıkmaktadır. Dijital terapiler, kronik ağrılı hastalarda ağrı şiddetinin düşürülmesi ve yaşam kalitesinin artırılması açısından umut vaat eden yenilikler arasındadır (79-86).

Psikososyal müdahalelerin etkinliği ve rehabilitasyon programlarının uzun vadeli sonuçları konusunda daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalar, bilişsel-davranışçı terapinin kronik bel ağrısındaki etkisini kanıtlaya da, müdahale süresi ve hasta alt gruplarına yönelik protokoller konusunda yeterli netlik sunmamaktadır (87). Multidisipliner rehabilitasyonun uzun dönem etkileri, özellikle işe dönüş oranları ve sağlık ekonomisi açısından titizlikle değerlendirilmelidir. Ayrıca, sosyal destek mekanizmalarının ve işyeri ergonomisi düzenlemelerinin, kronik ağrı yönetimindeki rolünü uzun dönemde değerlendiren randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Sonuç

Bel ağrısı, klinik pratiğin en karmaşık ve çok boyutlu problemlerinden biri olarak karşımıza çıkmakta; primer bel ağrısı vakalarının yüksek oranı ve sekonder bel ağrısı vakalarında belirgin patolojik süreçlerin varlığı, tanı ve tedavi stratejilerini zorlaştırmaktadır. Erken tanı, detaylı klinik değerlendirme, kırmızı ve sarı bayrakların doğru şekilde saptanması, uygun görüntüleme yöntemlerinin kullanılması ve multidisipliner tedavi stratejilerinin uygulanması, hem akut hem de kronik bel ağrısının başarılı yönetiminde temel unsurlar olarak ön plana çıkmaktadır. Girişimsel yöntemler, konservatif tedaviye yanıt alınamayan hastalarda kısa dönem rahatlama sağlarken, cerrahi müdahaleler özellikle nörolojik defisitlerin ve spinal instabilitenin varlığında hayat kurtarıcı nitelik taşımaktadır.

Gelecekte, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları, ileri teknolojik uygulamalar ve kapsamlı multidisipliner araştırmalar, bel ağrısı yönetiminde daha hedefe yönelik ve etkin stratejilerin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır. Bu yaklaşım, hastaların yaşam kalitesini artırırken, iş gücü kaybı ve sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yükün azaltılmasına da katkı sağlayacaktır. Klinik evrelerin, biyopsikososyal faktörlerin ve teknolojik gelişmelerin entegrasyonu, bel ağrısının uzun dönem yönetiminde başarılı sonuçlara ulaşmak için kritik bir unsur olarak değerlendirilmektedir.



## Referanslar

1. Allan, D. B., & Waddell, G. (1989). An historical perspective on low back pain and disability. *Acta orthopaedica Scandinavica. Supplementum*, 234, 1–23. <https://doi.org/10.3109/17453678909153916>
2. Ruffilli, A., Neri, S., Manzetti, M., Barile, F., Violi, G., Traversari, M., Assirelli, E., Vita, F., Geraci, G., & Faldini, C. (2023). Epigenetic Factors Related to Low Back Pain: A Systematic Review of the Current Literature. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 1854. <https://doi.org/10.3390/ijms24031854>
3. Wami, S. D., Chala, M. B., Wolde, S. Y., Donnelly, C., Gelaye, K. A., Pullatayil, A., Adefris, E., & Miller, J. (2025). Clarifying the characteristics of interprofessional rehabilitation programs for adults with chronic low back pain: A scoping review. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 38(1), 4–18. <https://doi.org/10.1177/10538127241290643>
4. Zou, J., & Hao, S. (2024). Exercise-induced neuroplasticity: a new perspective on rehabilitation for chronic low back pain. *Frontiers in molecular neuroscience*, 17, 1407445. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1407445>
5. *WHO guideline for non-surgical management of chronic primary low back pain in adults in primary and community care settings*. (2023). World Health Organization.
6. Solankee, J., Sumayo, R., & Annaswamy, T. M. (2025). Strategies for combining interventional and behavioral therapies in management of chronic low back pain: A scoping review. *Interventional pain medicine*, 4(1), 100551. <https://doi.org/10.1016/j.inpm.2025.100551>
7. Trybulski, R., Michał, W., Małgorzata, S., Bogdański, B., Bichowska-Pawęska, M., Ryszkiewicz, I., Gepfert, M., & Clemente, F. M. (2025). Impact of isolated lumbar extension strength training on reducing nonspecific low back pain, disability, and improving function: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 15(1), 6426. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90699-5>
8. NABIYEV, V., AYHAN, S., & ACAROĞLU, E. (2015). Bel ağrısında tanı ve tedavi algoritması. *Totbid Dergisi*, 14(4), 242-251.
9. Başkan, B. M., Sivas, F., Güler, T., & Özoran, K. (2009). Kronik Bel Ağrısı, Risk Faktörleri ve Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkisi. *Archives of Rheumatology*, 24(4), 172-177.
10. Stanton, T. R., Henschke, N., Maher, C. G., Refshauge, K. M., Latimer, J., & McAuley, J. H. (2008). After an episode of acute low back pain, recurrence is unpredictable and not as common as previously thought. *Spine*, 33(26), 2923–2928. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31818a3167>
11. Polat, M. (2017). Bel ağrısına yaklaşım: tanıdan tedaviye. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 9(6).

12. Shiri, R., Karppinen, J., Leino-Arjas, P., Solovieva, S., & Viikari-Juntura, E. (2010). The association between obesity and low back pain: a meta-analysis. *American journal of epidemiology*, *171*(2), 135-154.
13. Freburger, J. K., Holmes, G. M., Agans, R. P., Jackman, A. M., Darter, J. D., Wallace, A. S., Castel, L. D., Kalsbeek, W. D., & Carey, T. S. (2009). The rising prevalence of chronic low back pain. *Archives of internal medicine*, *169*(3), 251–258. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.543>
14. Adams, M. A., & Roughley, P. J. (2006). What is intervertebral disc degeneration, and what causes it?. *Spine*, *31*(18), 2151–2161. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000231761.73859.2c>
15. Urban, J. P., & Roberts, S. (2003). Degeneration of the intervertebral disc. *Arthritis research & therapy*, *5*(3), 120–130. <https://doi.org/10.1186/ar629>
16. Gellhorn, A. C., Katz, J. N., & Suri, P. (2013). Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nature reviews. Rheumatology*, *9*(4), 216–224. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.199>
17. Kosaka, H., Sairyo, K., Biyani, A., Leaman, D., Yeasting, R., Higashino, K., Sakai, T., Katoh, S., Sano, T., Goel, V. K., & Yasui, N. (2007). Pathomechanism of loss of elasticity and hypertrophy of lumbar ligamentum flavum in elderly patients with lumbar spinal canal stenosis. *Spine*, *32*(25), 2805–2811. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31815b650f>
18. Hides, J. A., Stokes, M. J., Saide, M., Jull, G. A., & Cooper, D. H. (1994). Evidence of lumbar multifidus muscle wasting ipsilateral to symptoms in patients with acute/subacute low back pain. *Spine*, *19*(2), 165–172. <https://doi.org/10.1097/00007632-199401001-00009>
19. Luoma, K., Riihimäki, H., Luukkonen, R., Raininko, R., Viikari-Juntura, E., & Lamminen, A. (2000). Low back pain in relation to lumbar disc degeneration. *Spine*, *25*(4), 487–492. <https://doi.org/10.1097/00007632-200002150-00016>
20. Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The journal of pain*, *10*(9), 895–926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
21. Ji, R. R., Nackley, A., Huh, Y., Terrando, N., & Maixner, W. (2018). Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology*, *129*(2), 343–366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
22. Pincus, T., Burton, A. K., Vogel, S., & Field, A. P. (2002). A systematic review of psychological factors as predictors of chronicity/disability in prospective cohorts of low back pain. *Spine*, *27*(5), E109–E120. <https://doi.org/10.1097/00007632-200203010-00017>
23. Vlaeyen, J. W. S., & Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, *85*(3), 317–332. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00242-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00242-0)

24. Rannou, F., Lee, T. S., Zhou, R. H., Chin, J., Lotz, J. C., Mayoux-Benhamou, M. A., Barbet, J. P., Chevrot, A., & Shyy, J. Y. (2004). Intervertebral disc degeneration: the role of the mitochondrial pathway in annulus fibrosus cell apoptosis induced by overload. *The American journal of pathology*, *164*(3), 915–924. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63179-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63179-3)
25. Le Maitre, C. L., Hoyland, J. A., & Freemont, A. J. (2007). Interleukin-1 receptor antagonist delivered directly and by gene therapy inhibits matrix degradation in the intact degenerate human intervertebral disc: an in situ zymographic and gene therapy study. *Arthritis research & therapy*, *9*(4), R83. <https://doi.org/10.1186/ar2282>
26. Koes, B. W., van Tulder, M., Lin, C. W., Macedo, L. G., McAuley, J., & Maher, C. (2010). An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, *19*(12), 2075–2094. <https://doi.org/10.1007/s00586-010-1502-y>
27. Kamper, S. J., Apeldoorn, A. T., Chiarotto, A., Smeets, R. J., Ostelo, R. W., Guzman, J., & van Tulder, M. W. (2015). Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, *350*, h444. <https://doi.org/10.1136/bmj.h444>
28. Maher, C., Underwood, M., & Buchbinder, R. (2017). Non-specific low back pain. *Lancet (London, England)*, *389*(10070), 736–747. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30970-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30970-9)
29. Woolf C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, *152*(3 Suppl), S2–S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
30. Deyo, R. A., & Weinstein, J. N. (2001). Low back pain. *The New England journal of medicine*, *344*(5), 363–370. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102013440508>
31. Chou, R., Qaseem, A., Snow, V., Casey, D., Cross, J. T., Jr, Shekelle, P., Owens, D. K., Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians, American College of Physicians, & American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel (2007). Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Annals of internal medicine*, *147*(7), 478–491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-7-200710020-00006>
32. van Tulder, M., Becker, A., Bekkering, T., Breen, A., del Real, M. T., Hutchinson, A., Koes, B., Laerum, E., Malmivaara, A., & COST B13 Working Group on Guidelines for the Management of Acute Low Back Pain in Primary Care (2006). Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *European spine journal*

: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society, 15 Suppl 2(Suppl 2), S169–S191. <https://doi.org/10.1007/s00586-006-1071-2>

33. Sieper, J., Rudwaleit, M., Baraliakos, X., Brandt, J., Braun, J., Burgos-Vargas, R., Dougados, M., Hermann, K. G., Landewé, R., Maksymowych, W., & van der Heijde, D. (2009). The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 68 Suppl 2, ii1–ii44. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.104018>
34. Enthoven, W. T., Geuze, J., Scheele, J., Bierma-Zeinstra, S. M., Bueving, H. J., Bohnen, A. M., Peul, W. C., van Tulder, M. W., Berger, M. Y., Koes, B. W., & Luijsterburg, P. A. (2016). Prevalence and “Red Flags” Regarding Specified Causes of Back Pain in Older Adults Presenting in General Practice. *Physical therapy*, 96(3), 305–312. <https://doi.org/10.2522/ptj.20140525>
35. *Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management*. (2020). National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
36. Nicol, V., Verdaguer, C., Daste, C., Bissériex, H., Lapeyre, É., Lefèvre-Colau, M. M., Rannou, F., Rören, A., Facione, J., & Nguyen, C. (2023). Chronic Low Back Pain: A Narrative Review of Recent International Guidelines for Diagnosis and Conservative Treatment. *Journal of clinical medicine*, 12(4), 1685. <https://doi.org/10.3390/jcm12041685>
37. Custers, P., Van de Kelft, E., Eeckhaut, B., Sabbe, W., Hofman, A., Debuyssecher, A., Van Acker, G., & Maes, G. (2024). Clinical Examination, Diagnosis, and Conservative Treatment of Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(9), 1090. <https://doi.org/10.3390/life14091090>
38. Farley, T., Stokke, J., Goyal, K., & DeMicco, R. (2024). Chronic Low Back Pain: History, Symptoms, Pain Mechanisms, and Treatment. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(7), 812. <https://doi.org/10.3390/life14070812>
39. Hutchins, T. A., Peckham, M., Shah, L. M., Parsons, M. S., Agarwal, V., Boulter, D. J., ... & Corey, A. S. (2021). ACR appropriateness criteria® low back pain: 2021 update. *Journal of the American College of Radiology*, 18(11), S361–S379.
40. Preston, D. C., & Shapiro, B. E. (2020). *Electromyography and Neuromuscular Disorders* (4th ed.). Elsevier.
41. Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2020). *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease* (10th ed.). Elsevier.
42. Moser, I., Sommer, I., & Gartlehner, G. (2024). WHO-Leitlinie zur nicht-operativen Behandlung chronisch unspezifischer Kreuzschmerzen bei Erwachsenen in der Primärversorgung [Who Guideline for Non-Surgical Management of Chronic Primary Low Back Pain in Adults in Primary and

- Community Care Settings]. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*, 86(11), 715–722. <https://doi.org/10.1055/a-2375-3671>
43. Qaseem, A., Wilt, T. J., McLean, R. M., Forcica, M. A., Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians, Denberg, T. D., Barry, M. J., Boyd, C., Chow, R. D., Fitterman, N., Harris, R. P., Humphrey, L. L., & Vijan, S. (2017). Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, 166(7), 514–530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>
  44. Chou, R., Deyo, R., Friedly, J., Skelly, A., Hashimoto, R., Weimer, M., Fu, R., Dana, T., Kraegel, P., Griffin, J., Grusing, S., & Brodt, E. D. (2017). Nonpharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Annals of internal medicine*, 166(7), 493–505. <https://doi.org/10.7326/M16-2459>
  45. Williams, C. M., Maher, C. G., Latimer, J., McLachlan, A. J., Hancock, M. J., Day, R. O., & Lin, C. W. (2014). Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 384(9954), 1586–1596. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60805-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60805-9)
  46. Oliveira, C. B., Maher, C. G., Pinto, R. Z., Traeger, A. C., Lin, C. C., Chenot, J. F., van Tulder, M., & Koes, B. W. (2018). Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 27(11), 2791–2803. <https://doi.org/10.1007/s00586-018-5673-2>
  47. Cashin, A. G., Folly, T., Bagg, M. K., Wewege, M. A., Jones, M. D., Ferraro, M. C., Leake, H. B., Rizzo, R. R. N., Schabrun, S. M., Gustin, S. M., Day, R., Williams, C. M., & McAuley, J. H. (2021). Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.)*, 374, n1446. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1446>
  48. Enke, O., New, H. A., New, C. H., Mathieson, S., McLachlan, A. J., Latimer, J., Maher, C. G., & Lin, C. C. (2018). Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 190(26), E786–E793. <https://doi.org/10.1503/cmaj.171333>
  49. Olgun, Y., Sacaklıdır, R., Okumus, Y., ŞENCAN, S., & Guenduez, O. (2023). EFFICACY OF EPIDURAL STEROID INJECTION IN ELDERLY PATIENTS: DOES DIAGNOSIS AFFECT TREATMENT SUCCESS?. *Turkish Journal Of Geriatrics-Turk Geriatri Dergisi*, 26(1).

50. Olgun, Y., Sacaklıdır, R., Kokar, S., Sencan, S., & Gunduz, O. H. (2024). Comparison of Radiation Doses of Contralateral Oblique and Lateral View for Fluoroscopy-Guided Lumbar Interlaminar Epidural Steroid Injection. *Pain physician*, 27(2), E269–E274.
51. Manchikanti, L., Knezevic, E., Knezevic, N. N., Vangala, B. P., Sanapati, M. R., Thota, S., Abdi, S., Abd-Elseyed, A., Kaye, A. D., & Hirsch, J. A. (2021). A Comparative Systematic Review and Meta-Analysis of 3 Routes of Administration of Epidural Injections in Lumbar Disc Herniation. *Pain physician*, 24(6), 425–440.
52. Manchikanti, L., Knezevic, N. N., Boswell, M. V., Kaye, A. D., & Hirsch, J. A. (2016). Epidural injections for lumbar radiculopathy and spinal stenosis: a comparative systematic review and meta-analysis. *Pain physician*, 19(3), E365.
53. Manchikanti, L., Benyamin, R. M., Falco, F. J., Kaye, A. D., & Hirsch, J. A. (2015). Do Epidural Injections Provide Short- and Long-term Relief for Lumbar Disc Herniation? A Systematic Review. *Clinical orthopaedics and related research*, 473(6), 1940–1956. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3490-4>
54. Cohen, S. P., Huang, J. H., & Brummett, C. (2013). Facet joint pain--advances in patient selection and treatment. *Nature reviews. Rheumatology*, 9(2), 101–116. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.198>
55. Tuakli-Wosornu, Y. A., Terry, A., Boachie-Adjei, K., Harrison, J. R., Gribbin, C. K., LaSalle, E. E., Nguyen, J. T., Solomon, J. L., & Lutz, G. E. (2016). Lumbar Intradiskal Platelet-Rich Plasma (PRP) Injections: A Prospective, Double-Blind, Randomized Controlled Study. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*, 8(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.08.010>
56. Magalhaes, F. N., Dotta, L., Sasse, A., Teixeira, M. J., & Fonoff, E. T. (2012). Ozone therapy as a treatment for low back pain secondary to herniated disc: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain physician*, 15(2), E115–E129.
57. Weinstein, J. N., Lurie, J. D., Tosteson, T. D., Tosteson, A. N., Blood, E. A., Abdu, W. A., Herkowitz, H., Hilibrand, A., Albert, T., & Fischgrund, J. (2008). Surgical versus nonoperative treatment for lumbar disc herniation: four-year results for the Spine Patient Outcomes Research Trial (SPORT). *Spine*, 33(25), 2789–2800. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e-31818ed8f4>
58. Deyo, R. A., Mirza, S. K., Martin, B. I., Kreuter, W., Goodman, D. C., & Jarvik, J. G. (2010). Trends, major medical complications, and charges associated with surgery for lumbar spinal stenosis in older adults. *JAMA*, 303(13), 1259–1265. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.338>
59. Ruetten, S., Komp, M., Merk, H., & Godolias, G. (2008). Full-endoscopic interlaminar and transforaminal lumbar discectomy versus conventional

- microsurgical technique: a prospective, randomized, controlled study. *Spine*, 33(9), 931–939. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e31816c8af7>
60. Burns, J. W., Lumley, M. A., Vowles, K. E., Jensen, M. P., Day, M. A., Scubiner, H., Jaszczak, E., Abro, B., Addicks, S. H., Bordieri, M. J., Dow, M. M., Krohner, S., Mendoza, Z., Meyer, E. C., Miro, D. Z., Tankha, H., Tubman, D. S., Yamin, J. B., & You, D. S. (2025). Comparative main effects, mediators, and moderators of cognitive behavioral therapy, acceptance and commitment therapy, and emotional awareness and expression therapy for chronic spinal pain: Randomized controlled trial rationale and protocol. *Contemporary clinical trials communications*, 44, 101428. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2025.101428>
  61. Ceulemans, D., Moens, M., Reneman, M., Callens, J., De Smedt, A., Godderis, L., Goudman, L., Lavreysen, O., Putman, K., & Van de Velde, D. (2024). Biopsychosocial rehabilitation in the working population with chronic low back pain: a concept analysis. *Journal of rehabilitation medicine*, 56, jrm13454. <https://doi.org/10.2340/jrm.v56.13454>
  62. Driessen, M. T., Proper, K. I., van Tulder, M. W., Anema, J. R., Bongers, P. M., & van der Beek, A. J. (2010). The effectiveness of physical and organisational ergonomic interventions on low back pain and neck pain: a systematic review. *Occupational and environmental medicine*, 67(4), 277–285. <https://doi.org/10.1136/oem.2009.047548>
  63. Hestbaek, L., Leboeuf-Yde, C., & Manniche, C. (2003). Low back pain: what is the long-term course? A review of studies of general patient populations. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 12(2), 149–165. <https://doi.org/10.1007/s00586-002-0508-5>
  64. da C Menezes Costa, L., Maher, C. G., Hancock, M. J., McAuley, J. H., Herbert, R. D., & Costa, L. O. (2012). The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 184(11), E613–E624. <https://doi.org/10.1503/cmaj.111271>
  65. Chou, R., Fu, R., Carrino, J. A., & Deyo, R. A. (2009). Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 373(9662), 463–472. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60172-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60172-0)
  66. Nicholas, M. K., Linton, S. J., Watson, P. J., Main, C. J., & “Decade of the Flags” Working Group (2011). Early identification and management of psychological risk factors (“yellow flags”) in patients with low back pain: a reappraisal. *Physical therapy*, 91(5), 737–753. <https://doi.org/10.2522/ptj.20100224>
  67. Chou, R., Qaseem, A., Owens, D. K., Shekelle, P., & Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians (2011). Diagnostic imaging

- for low back pain: advice for high-value health care from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, 154(3), 181–189. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-3-201102010-00008>
68. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B., & Löwe, B. (2010). The Patient Health Questionnaire Somatic, Anxiety, and Depressive Symptom Scales: a systematic review. *General hospital psychiatry*, 32(4), 345–359. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2010.03.006>
69. Jarvik, J. G., & Deyo, R. A. (2002). Diagnostic evaluation of low back pain with emphasis on imaging. *Annals of internal medicine*, 137(7), 586–597. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00010>
70. Balagué, F., Mannion, A. F., Pellisé, F., & Cedraschi, C. (2012). Non-specific low back pain. *Lancet (London, England)*, 379(9814), 482–491. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60610-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60610-7)
71. Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S. A., Shagin, D., Max, M. B., Makarov, S. S., & Maixner, W. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human molecular genetics*, 14(1), 135–143. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi013>
72. Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y., Koeppe, R. A., Stohler, C. S., & Goldman, D. (2003). COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science (New York, N.Y.)*, 299(5610), 1240–1243. <https://doi.org/10.1126/science.1078546>
73. Kapur, B. M., Lala, P. K., & Shaw, J. L. (2014). Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clinical biochemistry*, 47(13-14), 1169–1187. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.05.065>
74. Sarnthein, J., Stern, J., Aufenberg, C., Rousson, V., & Jeanmonod, D. (2006). Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain : a journal of neurology*, 129(Pt 1), 55–64. <https://doi.org/10.1093/brain/awh631>
75. Seminowicz, D. A., & Moayedi, M. (2017). The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *The journal of pain*, 18(9), 1027–1035. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.03.008>
76. Brighina, F., Piazza, A., Vitello, G., Aloisio, A., Palermo, A., Daniele, O., & Fierro, B. (2004). rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *Journal of the neurological sciences*, 227(1), 67–71. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.08.008>
77. Graff-Guerrero, A., González-Olvera, J., Fresán, A., Gómez-Martín, D., Méndez-Núñez, J. C., & Pellicer, F. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human



- experimental pain. *Brain research. Cognitive brain research*, 25(1), 153–160. <https://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.05.002>
78. Reid, P., & Pridmore, S. (2001). Improvement in chronic pain with transcranial magnetic stimulation. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 35(2), 252. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.0884e.x>
79. Gu, H., Hong, J., Wang, Z., Chen, J., Yuan, F., Jiang, Y., Yang, Y., Luo, M., Zhang, Z., He, B., Huang, Y., & Sun, L. (2024). Association of MRI findings with paraspinal muscles fat infiltration at lower lumbar levels in patients with chronic low back pain: a multicenter prospective study. *BMC musculoskeletal disorders*, 25(1), 549. <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07649-x>
80. Cui, Y., Zhu, J., Duan, Z., Liao, Z., Wang, S., & Liu, W. (2022). Artificial Intelligence in Spinal Imaging: Current Status and Future Directions. *International journal of environmental research and public health*, 19(18), 11708. <https://doi.org/10.3390/ijerph191811708>
81. Papi, E., Koh, W. S., & McGregor, A. H. (2017). Wearable technology for spine movement assessment: A systematic review. *Journal of biomechanics*, 64, 186–197. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2017.09.037>
82. Baker, S. A., Billmire, D. A., Bilodeau, R. A., Emmett, D., Gibbons, A. K., Mitchell, U. H., Bowden, A. E., & Fullwood, D. T. (2023). Wearable Nanocomposite Sensor System for Motion Phenotyping Chronic Low Back Pain: A BACPAC Technology Research Site. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 24(Suppl 1), S160–S174. <https://doi.org/10.1093/pm/pnad017>
83. Pradal-Cano, L., Lozano-Ruiz, C., Pereyra-Rodríguez, J. J., Saigí-Rubió, F., Bach-Faig, A., Esquius, L., Medina, F. X., & Aguilar-Martínez, A. (2020). Using Mobile Applications to Increase Physical Activity: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 17(21), 8238. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218238>
84. Shaygan, M., & Jaberli, A. (2021). The effect of a smartphone-based pain management application on pain intensity and quality of life in adolescents with chronic pain. *Scientific reports*, 11(1), 6588. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86156-8>
85. Ma, K. P. K., Stephens, K. A., Geyer, R. E., Prado, M. G., Mollis, B. L., Zbikowski, S. M., Waters, D., Masterson, J., & Zhang, Y. (2023). Developing Digital Therapeutics for Chronic Pain in Primary Care: A Qualitative Human-Centered Design Study of Providers' Motivations and Challenges. *JMIR formative research*, 7, e41788. <https://doi.org/10.2196/41788>
86. Medina, S., Forero, C. G., Sanabria-Mazo, J. P., Rodríguez-Freire, C., Navarrete, J., O'Daly, O. G., Howard, M. A., & Luciano, J. V. (2025). Baseline Functional Connectivity of the Mesolimbic, Salience, and Sensorimotor Systems Predicts Responses to Psychological Therapies for Chronic Low Back Pain With Comorbid Depression: A Functional MRI Study. *Brain and behavior*, 15(3), e70380. <https://doi.org/10.1002/brb3.70380>

87. Cherkin, D. C., Sherman, K. J., Balderson, B. H., Cook, A. J., Anderson, M. L., Hawkes, R. J., Hansen, K. E., & Turner, J. A. (2016). Effect of Mindfulness-Based Stress Reduction vs Cognitive Behavioral Therapy or Usual Care on Back Pain and Functional Limitations in Adults With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *315*(12), 1240–1249. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2323>