



T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA
EĞİTİM VE BALNEOTERAPİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burhan Fatih KOÇYİĞİT

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali GÜR

NİSAN-2015

TC.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA
EĞİTİM VE BALNEOTERAPİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burhan Fatih KOÇYİĞİT
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ALİ GÜR

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA EĞİTİM VE BALNEOTERAPİNİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI
DR. BURHAN FATİH KOÇYİĞİT

10/06/2015


Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı


Prof. Dr. Levent ELBEYLİ
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.


Prof. Dr. Savaş GÜR SOY
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.


Prof. Dr. Ali GÜR
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ali GÜR
2. Prof. Dr. Savaş GÜR SOY
3. Prof. Dr. Vedat NACİ TARHAN
4. Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ
5. Doç. Dr. Ali AYDENİZ

İmza



I.ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde önemli katkı sağlayan ve bu tezin hazırlanmasında çok büyük emeği geçen ve bu tezin danışmanlığını yapan sayın hocam Prof. Dr. Ali GÜR'e gösterdiği sabır, emek ve önderliği için teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Savaş GÜRSOY, Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ ve Doç. Dr. Ali AYDENİZ'e sonsuz teşekkürler.

Klinik rotasyonlarımda bilgilerinden faydalandığım İç Hastalıkları, Nöroloji, Ortopedi ve Travmatoloji, Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji, Radyodiagnostik Anabilim Dallarının değerli hoca ve asistanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, fizyoterapistlerimize, hemşire ve personellerimize de teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği geçen anne ve babama, bu zorlu zaman diliminde beni büyük bir sabırla destekleyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Aslı KOÇYİĞİT'e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Burhan Fatih Koçyiğit
Gaziantep 2015

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
KISALTMALAR	VII
TABLO LİSTESİ	IX
ŞEKİL LİSTESİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Fibromiyalji Sendromu	2
2.1.1. Tanım, Sınıflandırma	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez	4
2.1.4.1. Genetik Faktörler	5
2.1.4.2. Çevresel Faktörler	5
2.1.4.3 Santral Teoriler	6
2.1.4.3.1. Nöropeptid Düzeyinde Değişiklikler	6
2.1.4.3.2. Nöroendokrin Bozukluklar	6
2.1.4.3.3. Uyku Bozuklukları	7
2.1.4.3.4. Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Aktivitesi	8
2.1.4.3.5. Santral Sensitizasyon	8
2.1.4.4. Periferik Teoriler	9
2.1.4.4.1. Kas İşlevlerinde Bozukluk	9
2.1.4.4.2. Otonomik Disfonksiyon	9
2.1.4.4.3. İmmünolojik Faktörler	10

2.1.5. Fibromiyalji Sendromunda Klinik	10
2.1.5.1. Semptomlar	10
2.1.5.1.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler	10
2.1.5.1.1.1. Ağrı	10
2.1.5.1.1.2. Tutukluk	11
2.1.5.1.1.3. Yumuşak Dokularda Subjektif Şişlik Hissi	11
2.1.5.1.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Belirtiler	11
2.1.5.1.2.1. Yorgunluk	11
2.1.5.1.2.2. Uyku Bozukluğu	11
2.1.5.1.2.3. Paresteziler	12
2.1.5.1.3. Sendroma Eşlik Eden Belirtiler	12
2.1.6. Laboratuvar Bulguları ve Diğer Değerlendirme Yöntemleri	12
2.1.7. Tanı Yöntemleri	12
2.1.8. Ayırıcı Tanı	16
2.1.9. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri	17
2.1.9.1. Farmakolojik Tedavi	18
2.1.9.1.1. Basit Analjezikler, Kortikosteroidler ve Opioidler	18
2.1.9.1.2. Trisiklik Antidepresanlar	19
2.1.9.1.3. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri	19
2.1.9.1.4. Miyorelaksanlar	19
2.1.9.1.5. Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri	19
2.1.9.1.6. Antikonvülzanlar	20
2.1.9.2. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri	21
2.1.9.2.1. Egzersiz	21
2.1.9.2.1.1. Aerobik Egzersiz	21
2.1.9.2.1.2. Güçlendirme Egzersizleri	22
2.1.9.2.1.3. Germe Egzersizleri	22
2.1.9.2.2. Balneoterapi	23
2.1.9.2.3. Eğitim	24
2.1.9.2.4. Bilişsel Davranış Tedavisi	25
2.1.9.2.5. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu	25
2.1.9.2.6. Ultrason	25

2.1.9.2.7. Masaj ve Manipülasyon	26
2.1.9.2.8. Biofeedback	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Çalışma Grupları	27
3.1.1. Eğitim Tedavisi	28
3.1.2. Kaplıca Tedavisi	28
3.2. Kullanılan Ölçekler	29
3.2.1. Fibromiyalji Etki Anketi (Fibromyalgia Impact Questionnaire) (FIQ)	30
3.2.2. Modifiye Yorgunluk Etki Skalası (MYES)	30
3.2.3. Vizuel Analog Skala (VAS)	31
3.2.4. Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile) (NHP)	31
3.2.5. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)	31
3.2.6. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)	31
3.3. Verilerin Analizi	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	59

III. ÖZET

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA EĞİTİM VE BALNEOTERAPİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Burhan Fatih KOÇYİĞİT

Uzmanlık Tezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali GÜR

Nisan-2015, 83 sayfa

Amaç: Fibromiyalji, kronik yaygın kas iskelet ağrısı ile karakterize bir hastalıktır. Etyopatogenezi açıklamaya yönelik çeşitli teoriler öne sürülmüş olmakla birlikte henüz aydınlatılamamıştır. Farmakolojik ve non farmakolojik tedavi yöntemleri fibromiyalji tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda, eğitim tedavisinin hastalar üzerindeki etkinliğini belirlemeyi amaçladık. Ayrıca, eğitim ve balneoterapinin fibromiyalji üzerindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık

Yöntem: Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Şubat 2013- Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran ve ACR 2010 tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı almış 18-55 yaş arası 66 kadın hasta alındı. Hastalar randomize olarak eğitim tedavisi, eğitim ve balneoterapi tedavisi gruplarına ayrıldı. Tüm hastalar tedavi başlangıcında, 15. gün, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri kaydedildi. Hastalar hassas nokta sayısı, vizuel analog skala, Hamilton depresyon ölçeği, Hamilton anksiyete ölçeği, modifiye yorgunluk etki skalası, Nottingham sağlık profili ile değerlendirildi.

Sonuç: Eğitim tedavisi grubunda Nottingham sağlık profili fiziksel aktivite subskalası hariç tüm parametrelerde düzelme saptandı. Eğitim ve balneoterapi grubunda tüm parametrelerde iyileşme belirlendi. Eğitim tedavisi grubu, eğitim ve balneoterapi grubu ile karşılaştırıldı. 3 aylık takipte, eğitim ve balneoterapi grubunun tüm parametrelerde üstün olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, balneoterapi, kaplıca, eğitim

IV. ABSTRACT

COMPARISON THE EFFECTIVENESS OF THE EDUCATION AND BALNEOTHERAPY IN FIBROMYALGIA SYNDROME PATIENTS

Dr. Burhan Fatih KOÇYİĞİT

Residency Thesis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Supervisor: Prof. Dr. Ali GÜR

April-2015, 83 pages

Background: Fibromyalgia is a common disease characterized by chronic widespread musculoskeletal pain. Several hypotheses have been developed to explain the etiopathogenesis of fibromyalgia, but the cause of fibromyalgia is currently unknown. Pharmacological and non pharmacological treatments used in the treatment of fibromyalgia. In our study, we aimed to determine the effectiveness of the educational therapy on patients. In addition, we aimed to evaluate the efficiency of education and balneotherapy in fibromyalgia

Methods: Out of Gaziantep University, Medicine Faculty, Department of Physical Medicine and Rehabilitation visitors from February 2013 to January 2014, 66 female patients, aged 18-55, diagnosed as fibromyalgia according to 2010 ACR diagnostic criteria were included in the study. Patients were randomly assigned to either a educational therapy group or educational therapy and balneotherapy group. All patients were assessed at the beginning of the study, 15. day, 1st month, 3rd month and 6th month. Demographic information about the patients were recorded. Patients were evaluated by the number of tender points, visual analogue scale, Hamilton depression scale, Hamilton anxiety scale, modified fatigue impact scale, Nottingham health profile.

Results: In education therapy group, were stated improvements in all parameters except Nottingham health profile physical activity subscale. In education and balneotherapy group, were determined improvements in all parameters. Educational treatment group compared with the education and balneotherapy group. 3 month follow up, education and balneotherapy group was found to be superior in all parameters.

Key words: Fibromyalgia, balneotherapy, spa, education

V. KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Romatoloji Cemiyeti
ANOVA	: Varyans analizi
APS	: American Pain Society
AWMF	: Level of Evidence Association of The Scientific Medical Societies in Germany
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
EULAR	: European League Against Rheumatism
FDA	: Food and Drug Administration
FIQ	:Fibromiyalji etki sorgulaması
FMF	: Ailevi akdeniz ateşi
FMS	: Fibromiyalji sendromu
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HNS	: Hassas nokta sayısı
HPA	: Hipotalamik pituiter adrenal aksı
MYES	: Modifiye yorgunluk etki skalası
MPGH	: 3 metoksi 4 hidroksifenetilenin
NHP	:Nottingham Sağlık Profili
NHP-ağrı	: Nottingham sağlık profili ağrı subskalası
NHP-emos	: Nottingham sağlık profili emosyonel durum subskalası

NHP-fa	: Nottingham sağlık profili fiziksel aktivite subskalası
NHP-si	: Nottingham sağlık profili sosyal izolasyon subskalası
NHP-uyku	: Nottingham sağlık profili uyku subskalası
NHP-yor	: Nottingham sağlık profili yorgunluk subskalası
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PET	:Positron Emission Tomography
SNRI	: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri
SPECT	:Single Photon Emission Computed Tomography
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Symptom severity scale, semptom şiddeti skalası
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
TCA	: Trisiklik Antidepresanlar
VAS	: Görsel analog skala
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WPI	: Widespread Pain Index, yaygın vücut ağrı indeksi

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Primer FMS Sınıflandırılması	3
Tablo 2. Müller ve ark. FMS Sınıflandırması	4
Tablo 3. Fibromiyalji 1990 ACR tanı kriterleri	13
Tablo 4. Yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddeti skalası	15
Tablo 5. FMS’de birinci düzey kanıta dayalı tedavi yöntemleri	18
Tablo 6. Kaplıca suyunun mineral içeriği	29
Tablo 7. Hastaların sosyodemografik bulguları	33
Tablo 8. Grupların başlangıç skorlarının karşılaştırılması	34
Tablo 9. Eğitim tedavisi grubunun takip ölçümleri	35
Tablo 10. Eğitim ve kaplıca tedavisi grubunun takip ölçümleri	37
Tablo 11. Eğitim tedavisi, eğitim ve kaplıca tedavisi gruplarının takip parametrelerinin karşılaştırılması	38

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. FMS tanısı koymada kullanılan hassas noktalar	14
Şekil 2. VAS Skorlarının 6 Aylık Takip Grafiği	39
Şekil 3. HNS Skorlarının 6 Aylık Takip Grafiği	40
Şekil 4. HAM-D Skorlarının 6 Aylık Takip Grafiği	41
Şekil 5. HAM-A Skorlarının 6 Aylık Takip Grafiği	42
Şekil 6. FIQ Skorlarının 6 Aylık Takip Grafiği	43
Şekil 7. MYES Skorlarının 6 Aylık Takip Grafiği	44
Şekil 8. NHP-ağrı Skorlarının 6 Aylık Takip Grafiği	45
Şekil 9. NHP-fa Skorlarının 6 Aylık Takip Grafiği	46
Şekil 10. NHP-yor Skorlarının 6 Aylık Takip Grafiği	47
Şekil 11. NHP-uyku Skorlarının 6 Aylık Takip Grafiği	48
Şekil 12. NHP-si Skorlarının 6 Aylık Takip Grafiği	49
Şekil 13. NHP-emos Skorlarının 6 Aylık Takip Grafiği	50

GİRİŞ ve AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın kas iskelet ağrısı ile karakterize romatizmal bir hastalıktır (1). Hastalarda yaygın vücut ağrısına sabah sertliği, baş ağrısı, irritabl barsak ve mesane sendromu, anksiyete, depresyon, raynaud fenomeni, kuru göz, kuru ağız, uyku bozuklukları, ellerde şişlik hissi, parestezi gibi bulgu ve yakınmalar da eşlik etmektedir (2). Hastalığın etyopatogenezinde periferik ve santral mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir. Eşlik eden semptomların çeşitliliği ve etyopatogenezin tam aydınlatılmaması tanı ve tedaviyi güçleştirmekte, bu durumda kişinin fiziksel işlevlerini bozarak iş gücü ve maddi kayba neden olmaktadır.

FMS tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik yöntemler kullanılmaktadır. Uygulanan tedavi yöntemleri farklılık göstermekle birlikte bu konuda yapılan çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, tedavi protokollerinde herhangi bir standardizasyon bulunmamaktadır. Non-farmakolojik yöntemler içerisinde hasta eğitimi ve balneoterapi (kaplıca tedavileri) bulunmaktadır. Balneoterapi ülkemizde çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir yöntemdir.

FMS hastalarında balneoterapinin etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışma sayısı azdır. Hastalarda eğitimin etkinliğini değerlendiren birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte, bu çalışmaların büyük çoğunluğunda eğitim diğer tedavi yöntemleri ile kombine kullanılmıştır. Tek başına eğitimin etkinliğini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır.

Birçok uzman tedavi protokollerini belirlerken hasta eğitimini göz ardı etmektedir. Çalışmamızda tek başına eğitim tedavisi uygulanan FMS hastalarının sonuçlarını değerlendirerek, eğitim tedavisinin etkinliğini belirlemeyi amaçladık. Diğer tedavi grubumuzda ise eğitim ve balneoterapinin birlikte kullanımının FMS hastalarındaki etkinliğini değerlendirmeyi hedefledik. Bir diğer amacımız, iki tedavi grubunun sonuçlarını karşılaştırarak balneoterapinin FMS hastalarındaki etkinliğini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromyalji Sendromu

2.1.1. Tanım ve Sınıflandırma

Fibromiyalji sendromu (FMS); etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik yaygın vücut ağrısına hassas noktaların eşlik ettiği non-artikuler romatizmal bir hastalıktır (1). Hastalığa sabah sertliği, uyku bozukluğu, irritabl barsak sendromu, karın ve göğüs ağrısı, anksiyete, depresyon, kuru göz, kuru ağız, huzursuz bacak sendromu, raynaud fenomeni, dismenore, ellerde şişlik hissi gibi bulgu ve yakınmalar eşlik edebilmektedir (2). Yaygın ağrı ve eşlik eden komorbid durumlar hastaların yaşam kalitesini etkilemekte ve çevre ile ilişkisini bozmaktadır (3). FMS, verimliliği azaltarak iş gücü kayıplarına neden olmaktadır. Çok sayıda semptomlar bütünü bünyesinde barındırdığı için sadece fibromiyalji olarak değil, fibromiyalji sendromu (FMS) şeklinde ele almanın daha doğru olacağı belirtilmektedir (4).

FMS temel olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Primer FMS’de kliniği başlatabilecek kesin bir organik neden bulunmazken, sekonder FMS’de altta yatan başka bir hastalık mevcuttur (5). Turk ve ark. (6) çok boyutlu ağrı envanteri kullanarak yaptıkları grup analizi ile primer FMS’yi üç subgruba ayırmışlardır. Benzer şekilde Thieme ve ark. (7) primer FMS’yi üç alt gruba ayırmışlardır. Giesecke ve ark. (8) hastaların basınç ağrı değişiklikleri ile psikolojik faktörleri ele alarak farklı bir sınıflandırma yapmışlardır. Bu sınıflandırmalar tablo 1’de gösterilmiştir. Müller ve ark. (9) klinik semptom ve bulguları temel alarak primer FMS’yi dört subgruba ayırmışlardır. Tablo 2’de bu subgruplar gösterilmiştir.

2.1.2. Tarihçe

Fibromiyalji hastalığının, romatizmal bir durum olduğu ve kasta ağrılı noktalarla birlikteliği ilk kez Froiep tarafından 1843 yılında tarif edilmiştir (10). Sir William Gower 1904 yılında ‘fibrozitis’ terimini kullanmıştır. Graham 1950 yılında fibromiyaljinin modern konseptini ‘spesifik organik hastalık olmadan meydana gelen ağrı sendromu’ olarak çizmiştir (11). Smythe ve Modolfsky 1970’li yıllardan itibaren

fibromiyaljiyi bağ doku inflamasyonundan ziyade ağrı bozukluğu olarak kullanmaya başlamıştır (12). Hassas bölgeleri (hassas nokta) karakteristik bir bulgu olarak sunmuşlardır. Hastaların sıklıkla uyku bozukluğu çektiğini gözlemlemişlerdir. Sonraki dönemlerde Yunus ve ark. (13) diğer majör klinik bulguları bildirmişlerdir. 1990 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) fibromiyalji tanı kriterlerini belirlemiştir. Buna göre kişide en az üç aydır süren yaygın ağrı öyküsü, 18 hassas noktadan 11'i veya daha fazlasında 4 kg'lık basınca hassasiyet bulunmalıdır. 1990 tanı kriterlerinin FMS'nin subgruplarının ayrılmasında, ağrı dışı yakınmaların ön planda olduğu durumlarda ve tedavinin kişiselleştirilmesinde yeterli olmaması nedeniyle 2010 yılında ACR tarafından yaygın ağrı indeksi, semptom şiddeti skorlarını içeren ve hassas nokta sayısının bulunmadığı yeni tanı kriterleri belirlenmiştir

Tablo 1. Primer FMS Sınıflandırılması

Gruplar	Thieme ve ark.	Giesecke ve ark.
Grup 1	Anksiyetenin hakim olduğu disfonksiyonel FMS grubu	Orta düzeyde duygudurum bozukluğu ve katastrofizm, düşük düzeyde hassas nokta hassasiyeti ile karakterize FMS grubu
Grup 2	Psikiyatrik problemlerin eşlik ettiği FMS grubu	Yüksek düzeyde duygudurum bozukluğu, katastrofizm ve hassas nokta hassasiyeti ile karakterize FMS grubu
Grup 3	Psikiyatrik problemlerin eşlik etmediği FMS grubu	Normal duygudurum ve düşük düzeyde katastrofizm saptanan ancak hassas nokta hassasiyetinin en yüksek olduğu FMS grubu

Tablo 2. Müller ve ark. FMS Sınıflandırması

Grup 1	Psikolojik bir bozukluk olmadan ağrıya artmış hassasiyet ile karakterize FMS grubu
Grup 2	Kronik ağrıya sekonder oluşan depresyon birlikteliği olan FMS grubu
Grup 3	Depresyon birlikteliği olan FMS grubu
Grup 4	Somatizasyon bozukluğuna bağlı oluşan FMS grubu

2.1.3. Epidemiyoloji

Hastalarda kronik yaygın ağrı ve diğer klinik bulguların başlangıç tarihinin tam olarak belirlenmesi oldukça güçtür. Bu nedenle FMS’de prevalans değerlerinin bildirilmesinin daha doğru bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir. Hastalık tüm etnik gruplarda, her yaş ve cinsiyette görülebilmektedir. En sık 40-60 yaş arası kadınları etkilemektedir. FMS beyaz ırkta daha siktir. Coğrafi dağılımla hastalık arasında ilişki yoktur.

1990 tanı kriterleri kullanılarak ABD’de yapılan bir çalışmada genel popülasyondaki FMS prevalansı %2 olarak hesaplanmıştır. Kadınlardaki prevalans %3,4 erkeklerdeki prevalans ise %0,5’tir (14). Almanya’da yapılan bir çalışmada prevalans %3,8 olarak bulunmuştur (15). Aynı çalışmada kadın, erkek prevalansları birbirine yakın hesaplanmıştır. Bu durumun çalışmanın yapıldığı popülasyonun özelliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Branco ve ark. (16) beş Avrupa ülkesinden katılımın olduğu çok merkezli çalışmada prevalansı %4,7 olarak hesaplamıştır. Ülkemizde Topbaş ve ark. (17) FMS prevalansını 20-64 yaş arası kadınlarda %3,6 ve 20-29 yaş arasında ise %0,9 olarak bildirmiştir.

2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

FMS etiyojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. FMS’nin oluşumuna katkıda bulunan birçok mekanizmanın olduğu düşünülmektedir. FMS’de

genetik, travma, inflamasyon, stres ve enfeksiyon gibi tetikleyici faktörlerin nöroendokrin anormallikler yaratarak hastalık patogeneğinde rol aldıkları düşünülmektedir. Hastalığın oluşumunda santral ve periferik ağrı mekanizmaları üzerinde durulmaktadır.

2.1.4.1. Genetik Faktörler

FMS gelişiminde güçlü bir ailesel komponent bulunduğu zaman içinde araştırmalar ile ortaya konulmuştur. FMS'li hastaların birinci derecede akrabalarında FMS riskinin sekiz kat arttığı bulunmuştur (18). Serotonerjik, katekolaminerjik ve dopaminerjik sistem ile ilgili genlerdeki polimorfizmler ile FMS arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (19-21). Tüm bu gen polimorfizmleri monoaminlerin metabolizması ve taşınmasını etkileyerek stres cevabında kritik bir rol oynamaktadır. Genetik geçişin mendelian ve monogenik olmaktan ziyade poligenik olduğu düşünülmektedir. FMS ile ailevi akdeniz ateşi (FMF) arasında karın ağrısı ve irritabl barsak sendromunda artma gibi bazı benzerlikler mevcuttur. MEFV geninin missens varyantının FMS ile ilişkili olduğu ve hastaların %15'inde saptandığı bildirilmiştir (22). Yunus ve ark. (23) FMS ile insan lökosit antijeni (HLA) doku grupları arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. FMS tanılı hastaların %67'sinde DR4 mutasyonu saptanırken; HLA A, B, DRB1 lokusları ile de genetik bağlantı bulunmuştur.

2.1.4.2. Çevresel Faktörler

Birçok hastalığın etyopatogeneğinde olduğu gibi FMS'de de genetik zeminde çevresel faktörler hastalık gelişiminde suçlanmaktadır. Mekanik ve fiziksel travmalar, enfeksiyonlar, psikososyal stres FMS gelişiminde rol oynamaktadır. HIV, HBV, HCV, parvovirus, koksakivirus, Lyme hastalığı gibi enfeksiyon ajanlarının FMS kliniğinde tetikleyici olabilecekleri üzerinde durulmaktadır (24). FMS tanısı koyulan hastalar; hastalık öncesinde viral bir enfeksiyondan, düşme veya trafik kazası gibi fiziksel travmalardan, emosyonel travmadan bahsedebilirler (25). Yapılan bir çalışmada hayat boyunca travmatik olaylara maruz kalma, post travmatik stres bozukluğu bulgularının FMS hastalarında sıklıkla bulunduğu ve semptom şiddetini arttırdığı saptanmıştır (26). Hastaların bir kısmında çocukluk çağında geçirilmiş travma ve stres disregülasyonunun FMS gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (27).

Yapılan araştırmalar sonucunda FMS'de hissedilen yaygın ve kronik ağrı gelişiminde anormal santral ve periferik ağrı mekanizmalarının rol oynadığı dűřünülmektedir.

2.1.4.3. Santral Teoriler

2.1.4.3.1. Nöropeptid Dűzeyindeki Deđiřiklikler

Merkezi sinir sisteminde ađrılı uyarıların iřlenmesi sırasında P maddesi (substant P) ađrının algılanmasını kolaylařtırmaktadır. Bunun tersine serotonin ve norepinefrin ise ađrı algılanmasını inhibe etmektedir. Vaeroy ve ark. (28) ilk olarak FMS tanısı koyulmuř hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) substant P dűzeylerini sađlıklı kontrollere gűre yűksek bulmuřtur. FMS'li hastalarda serum serotonin dűzeyi ve serotonin metaboliti olan 5 hidroksi indol asetik asit dűzeyi BOS'da kontrol grubuna gűre dűřűk bulunmuřtur (29). Benzer řekilde norepinefrinin bařlıca metaboliti olan 3 metoksi 4 hidroksifenetilenin (MPGH) FMS hastalarının serebrospinal sıvılarında daha dűřűk tespit edilmiřtir (30). Bununla birlikte sadece substant P yűksekliđinin ya da serotonin dűřűklűđűnűn tek bařına FMS'ye neden olamayacađı, iki durumun birlikteliđinin gerektiđini bildiren gűrűřler de mevcuttur (31). Substant P dűzeyleri ile FMS'li hastaların ađrı eřiđi arasında tam bir korelasyon tespit edilmemiřtir. Bu durum nöropeptid dűzeylerindeki deđiřikliklerin FMS etyopatogenezinde tek bařına rol almadıklarını dűřűndűrmektedir. Bunun dıřında yapılan incelemelerde BOS'da eksitatűr rolleri bulunan glutamat ve aspartat dűzeylerinin arttıđı saptanmıřtır (32).

FMS'de dopaminerjik sistem üzerinde de durulmuştur. Dopamin taşınmasında sorun olması hipodopaminerjizme neden olmaktadır. Bu durum ağrı algılanmasını ve doğal analjeziyi olumsuz etkilemektedir.

Serotonin, dopamin ve norepinefrinin serebrospinal sıvıda miktarlarının azalması endorfın ve enkefalin gibi endojenik opioidlerin dűzeylerini dűřűrmektedir. Bu durum ađrı algılanmasını arttırmaktadır.

2.1.4.3.2. Nűroendokrin Bozukluklar

FMS stres ile ilişkili bir hastalıktır. Emosyonel ve fiziksel stres hipotalamik pituiter adrenal aksı (HPA) etkileyerek FMS etyopatogenezinde etkili olmaktadır.

Bununla birlikte literatürde FMS’de bakılan kortizol seviyelerinde düşük, normal, yüksek sonuçlar elde edilmiştir.(33-36). FMS hastalarının kortizol seviyelerini romatoid artrit hastaları ile kıyaslayan bir çalışmada FMS hastalarında kortizol seviyeleri daha yüksek olarak belirlenmiştir (34). Gür ve ark. (35,36) yaptığı iki ayrı çalışmada ise FMS hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük kortizol seviyeleri tespit edilmiştir. Kortizol seviyesindeki düşüklük depresyon düzeyi yüksek hastalarda daha fazla görülmüştür. Ayrıca kortizol seviyeleri ile hassas nokta sayısı arasında negatif bir korelasyon tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada CRH stimülasyonuna kortizol cevabının azaldığı bulunmuştur (37). Bu çalışma da FMS’de gelişen adrenal yetersizliği teyit etmektedir.

Hastalarda tiroid hormon düzeyleri normal değerler içerisinde saptanmıştır, fakat uyarı sonrası tiroid hormon salgılanması sağlıklı kontrollerden düşük bulunmuştur (38).

Sağlıklı kişilerde büyüme hormonu ve prolaktin salınımı büyük miktarda uyku sırasında artmaktadır. FMS hastalarında gece büyüme hormonu ve prolaktin seviyeleri sağlıklı kişiler ile karşılaştırılmıştır. Her iki hormon seviyesinde de gece uyku sırasında düşüş saptanmıştır (39). Bu durum FMS’de bozulan non-REM uyku fazına bağlanabilir. Bir diğer mekanizma ise adrenal yetersizliğe bağlı artan ACTH seviyeleri somatostatin düzeylerini arttırmaktadır. Somatostatin doğal bir büyüme hormonu inhibitörü olduğu için seviyeleri düşürmektedir (40).

FMS’nin kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle gonadal hormonların etyopatogeneizde rolü olabileceği düşünülmüştür. Fakat yapılan çalışmalarda gonadotropin ve gonadal steroid hormon seviyelerinde farklılık tespit edilememiştir (41,42).

2.1.4.3.3. Uyku Bozuklukları

FMS tanılı hastaların büyük çoğunluğu uyku bozukluğundan yakınırırlar. Yapılan EEG incelemelerinde çeşitli anormallikler saptanmıştır. Rölatif olarak hızlı alfa dalgaları daha yavaş olan delta dalgaları üzerine superpoze olmaktadır. Bu duruma alfa EEG non-REM anomalisi denmektedir (43). Saniyede 1-2 dalganın oluştuğu non-REM uyku döneminin, saniyede 10-12 dalgalık bir seri alfa dalgası ile kesintiye uğradığı saptanmıştır. Bu bulgular FMS’ye spesifik değildir. Sağlıklı gönüllülerde de uykusuzluk

oluşturulduğunda benzer EEG bulguları saptanmıştır (44). FMS hastalarında gelişen uyku bozukluğu, yorgunluk ve ağrıyı arttırmaktadır (45). Bununla birlikte yavaş dalga uyku bozukluğunun FMS etyopatogenezinde şart olmadığı, FMS semptomlarının gelişimini etkilediği düşünülmektedir.

2.1.4.3.4. Santral Sinir Sistemi Fonksiyonel Aktivitesi

FMS hastalarında beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği bildirilmiştir. Bu alanda yapılan ilk çalışmada 10 hasta ve 7 kontrol grubunda SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ile serebral kan akımı değişimi ölçülmüştür (46). Hasta grubunda talamus ve kaudat nukleus düzeyinde kontrollere göre kan akımında azalma tespit edilmiştir. Adıgüzel ve ark. (47) yaptıkları çalışmada amitriptilin tedavisi sonrası bu bölgelerde kan akımının arttığını göstermişlerdir. Wik ve ark. (48) PET (Positron Emission Tomography) kullanarak yaptıkları çalışmada hasta grubunda bilateral retrosplenial kortekste aktivite artışı tespit etmişlerdir. Bununla birlikte sol frontal, temporal, parietal ve oksipital korteks aktivitesinde azalma bulunmuştur. Bu durumun FMS hastalarındaki normal ağrı proseslerinin bozulduğunun bir göstergesi olduğunu düşünmüşlerdir. Harris ve ark. (49) carfentanil (radiolabeled opioid) kullanarak endojen opioid sistem aktivitesini değerlendirmek istemiştir. Çalışma sonunda anlamlı derecede toplam mü reseptör bağlanma potansiyellerinde düşüş tespit edilmiştir. Sağ ve sol nukleus accumbens ve sol amigdala en çok etkilenen bölgeler olmuştur. FMS hastalarında santral sinir sisteminde fonksiyonel aktivitede değişiklikler ve uyarı sonrası nörosensoryel işlemlerde farklılıklar olduğu belirtilmektedir.

2.1.4.3.5. Santral Sensitizasyon

Nosiseptörler hücre gövdeleri arka boynuz gangliyonunda olan serbest sinir uçlarıdır. Uyarı varlığında aktive olarak uyarıyı sinir impulsuna çevirir ve ağrı sürecini başlatırlar (50). Ağrılı bir uyarıdan sonra A delta lifleri keskin ve lokalize ağrıyı, C lifleri ise künt ve yaygın ağrıyı taşır. C lifleri kronik ağrıda daha etkindir. Aktive C liflerinden P maddesi, vasoaktif intestinal peptid, glutamat ve aspartat gibi nöromodülatör maddeler salınır ve post sinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonunu arttırırlar. İyon kanalları açılır, hücre içi kalsiyum artar ve

santral duyuşal yolaklarda aksiyon potansiyeli kuvvetlendirilir. Tekrarlayıcı ve kronik ağrılı uyarın nedeni ile arka boynuz hücrelerinin uzamış ve güçlü aktivitesi nöronal yanıtta artmaya ve santral sensitizasyona neden olur. Bunun sonucunda allodini ve hiperaljezi oluşur (32). Arka boynuz C lifleri ile ardışık olarak uyarılar taşınır ve sinaptik aralığa glutamat gibi ağrı nörotransmitterleri salınır. Kronik olarak periferden sinyaller gelmesi sonucunda glutamat sinaptik aralığa fazla miktarda salınmakta, sinyal gelmese bile post sinaptik sinir ucu spontan uyarılarak santral sinir sistemine ağrı sinyalleri göndermektedir. Bu duruma temporal sumasyon adı verilir (51). Sağlıklı kişilerde de görölmesine karşın bu durum FMS'de yoğun ve abartılıdır (52).

2.1.4.4. Periferik Teoriler

2.1.4.4.1. Kas İşlevlerinde Bozukluk

FMS'de kas iskelet ağrısının başlıca semptom olması nedeni ile araştırmacılar kasta patoloji aramaya yönelmişlerdir. FMS hastalarının trapezius kasındaki ağrılı bölgelerde ATP ve fosfokreatin düzeyinde azalma tespit edilmiştir. Bununla birlikte kırmızı fibrillerde mikro travmalar olduğu bildirilmiştir (53). Buna karşın manyetik manyetik rezonans spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda yüksek enerjili fosfat metabolitlerinde ve inorganik fosfat düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmamıştır. İmmunokimyasal çalışmalar ile kasta P maddesi düzeyi normal saptanmıştır. Sintigrafi çalışmalarda kas dokusunda inflamasyon bulgusuna rastlanmamıştır (54).

2.1.4.4.2. Otonomik Disfonksiyon

FMS hastalarının sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalarda otonomik disfonksiyonu destekleyen bulgular mevcuttur. Kalp atım sayısı ve tilt table testi kullanılarak yapılan çalışmalarda FMS hastalarında sempatik sinir sisteminde hiperaktivite geliştiği fakat strese cevabın hiporeaktif olduğu tespit edilmiştir (55-57). Bu durum FMS hastalarındaki yorgunluk, uyku bozukluğu, anksiyete, raynaud fenomeni, sicca bulguları ve irritabl barsak hastalığını açıklayabilir (58). FMS'de otonomik disfonksiyonu saptamak için bakılan sempatik deri yanıtı latanslarında uzama tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında amplitüdlere anlamlı fark saptanmamıştır (59).

2.1.4.4.3. İmmünolojik Faktörler

FMS gelişiminde non-enflamatuvar basamaklar rol oynamasına rağmen klinik olarak görülen yorgunluk, allodini, hiperaljezi, ateş, anksiyete, uyku bozukluğu, kognitif disfonksiyon gibi bulgular araştırmacıları sitokinlerin patogeneizde rol oynayabileceği düşüncesine itmiştir (60). FMS'li hastaların serumlarında sempatik ağrıda rol oynayan IL-8 seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (61). Gür ve ark (62) yaptıkları çalışmada FMS hastalarının serumlarında IL-2r ve IL-8 düzeylerini kontrol grubuna yüksek tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada sol kaudat nukleus kan akımı ile IL-2r arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Sitokinler psikolojik, davranışsal ve hormonal değişiklikler gibi ağrıyı arttıran santral sinir sistemi sinyalleri oluştururlar.

Kaufman ve ark (61) FMS'li hastalarda lenfosit subgrup analizi yapmışlardır. Hasta grubunda CD8 T lenfosit sayısının kontrol grubuna göre düşük seviyede olduğunu tespit etmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada FMS'li hastalarda ANA pozitifliği kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir (63). Bir diğer çalışmada FMS'li hastalarda ANA pozitifliği veya titrasyonu ile klinik bulgular arasında bağlantı bulunamamıştır (64).

2.1.5. Fibromiyalji Sendromunda Klinik

2.1.5.1. Semptomlar

FMS hastalarında birçok farklı şikâyet bulunmasına rağmen en sık yakınma ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluktur. FMS'de görülen belirtiler kas iskelet sistemine ait olanlar, kas iskelet sistemine ait olmayanlar ve sendroma eşlik eden diğer belirtiler şeklinde gruplandırılabilir.

2.1.5.1.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler

2.1.5.1.1.1. Ağrı

FMS'nin en önemli bulgusu kronik, yaygın kas iskelet ağrısıdır. Yaygın ağrı; vücudun sağında, solunda, alt yarısında, üst yarısında ve aksiyal iskelette ağrı bulunmasıdır. 3 aydan uzun süren ağrılara kronik ağrı denilmektedir. Ağrı vücutta geniş bir dağılım gösterir ve sınırları çok net çizilemez (65). FMS'de ağrı eşiği düşüktür,

hastaların ağrıya toleransı azalmıştır (66). FMS'de ağrısız uyaranlarla ağrı ortaya çıkması (allodini), hafif ağrılı uyaranlarla beklenenden daha şiddetli ağrı ortaya çıkması (hiperaljezi) şeklinde ağrı patolojileri görülebilmektedir. Hastalarda ağrı yanıcı, karıncalanma, künt, üşüme şeklinde hissedilebilir. Ağrının şiddeti uyku bozukluklarından, stres, hava ve mevsimsel değişikliklerden etkilenmektedir.

2.1.5.1.1.2. Tutukluk

FMS hastalarında tutukluk yaygın olarak görülmektedir. Değişen oranlar verilmeyle birlikte ortalama %80 oranında hastalığa eşlik etmektedir. Romatoid artrit tablosundaki gibi sadece ellerde değil yaygın bir tutukluk mevcuttur (67). Tutukluk sabahları daha belirgin olmakla birlikte tüm güne yayılabilmektedir.

2.1.5.1.1.3. Yumuşak Dokularda Subjektif Şişlik Hissi

Fizik muayenede objektif bir şişlik bulunmazken, hastalar yumuşak dokuda ve/veya eklemlerde şişlik hissi tariflerler.

2.1.5.1.2. Kas İskelet Sistemi Dışı Belirtiler

2.1.5.1.2.1. Yorgunluk

Yorgunluk FMS hastalarında rastlanılan en sık semptomlar arasındadır. Hastalar anamnezlerinde sürekli yorgun olduklarını ifade ederler. Genel bir enerjisizlik söz konusudur fakat kas gücü kaybı yoktur (68). Günlük yaşamdaki rutin hareketler bile yorgunluğu artırır ve hastalar zamanla sedanter yaşama geçerler. Kronik ağrı uykusuzluğa ve depresyona neden olarak yorgunluğu arttırabilir. Ayrıca sitokinlerin de direkt etki ile yorgunluğa neden olabileceği düşünülmektedir (69).

2.1.5.1.2.2. Uyku Bozukluğu

Hastalar uykuya dalmakta güçlük çekerler ve geceleri sık uyanmaktan yakınırılar. Uyku bozukluğunun iyi bir göstergesi sabah yorgun uyanmadır. Uyku bozukluğu FMS hastalarında %70-90 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (70).

2.1.5.1.2.3. Paresteziler

Hastalarda uyuşukluk, iğnelenme, karıncalanma, yanma gibi belirtiler mevcuttur. Segmental bir dağılım göstermez.

2.1.5.1.3. Sendroma Eşlik Eden Belirtiler

FMS hastalarında %20-80 oranında depresyon ve %13-63 oranında anksiyete bozukluğu görülmektedir (68). Hastalarda hafıza, konsantrasyon bozuklukları ve motivasyonda zorluklar yaşanmaktadır. Bu bozukluklara hastalardaki yorgunluk, ağrı ve depresyonun neden olabileceği düşünülmektedir (71). FMS hastalarında irritabl barsak sendromu, dismenore, baş ağrısı, temporomandibular disfonksiyon, kronik yorgunluk sendromu, irritabl mesane sendromu, huzursuz bacak sendromu gibi durumların birlikte bulunmasına sık rastlanmaktadır. Bu tabloların tümü santral sensitizasyon sendromları olarak ele alınmaktadır (72).

2.1.6. Laboratuvar Bulguları ve Diğer Değerlendirme Yöntemleri

FMS tanısı koyabilmek için kullanılan bir laboratuvar bulgusu yoktur. Rutin kan tetkiklerinde herhangi bir bozukluk saptanmamaktadır. Radyolojik incelemeler ve EMG normaldir. Hastalığın anemi, hipotiroidi, polimiyaljiya romatika, artrit tabloları, sistemik enfeksiyonlar, miyopatiler, multiple myelom ve lösemi gibi malign durumlardan ayrımının yapılabilmesi için tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein, tiroid stimulan hormon düzeyi, kreatin kinaz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri istenilebilir (73). FMS'ye eşlik eden farklı bir patoloji düşünülüyorsa görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur. Laboratuvar ve radyolojik araştırmalar FMS tanısında yol gösterici olmayıp, diğer hastalıklardan ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır.

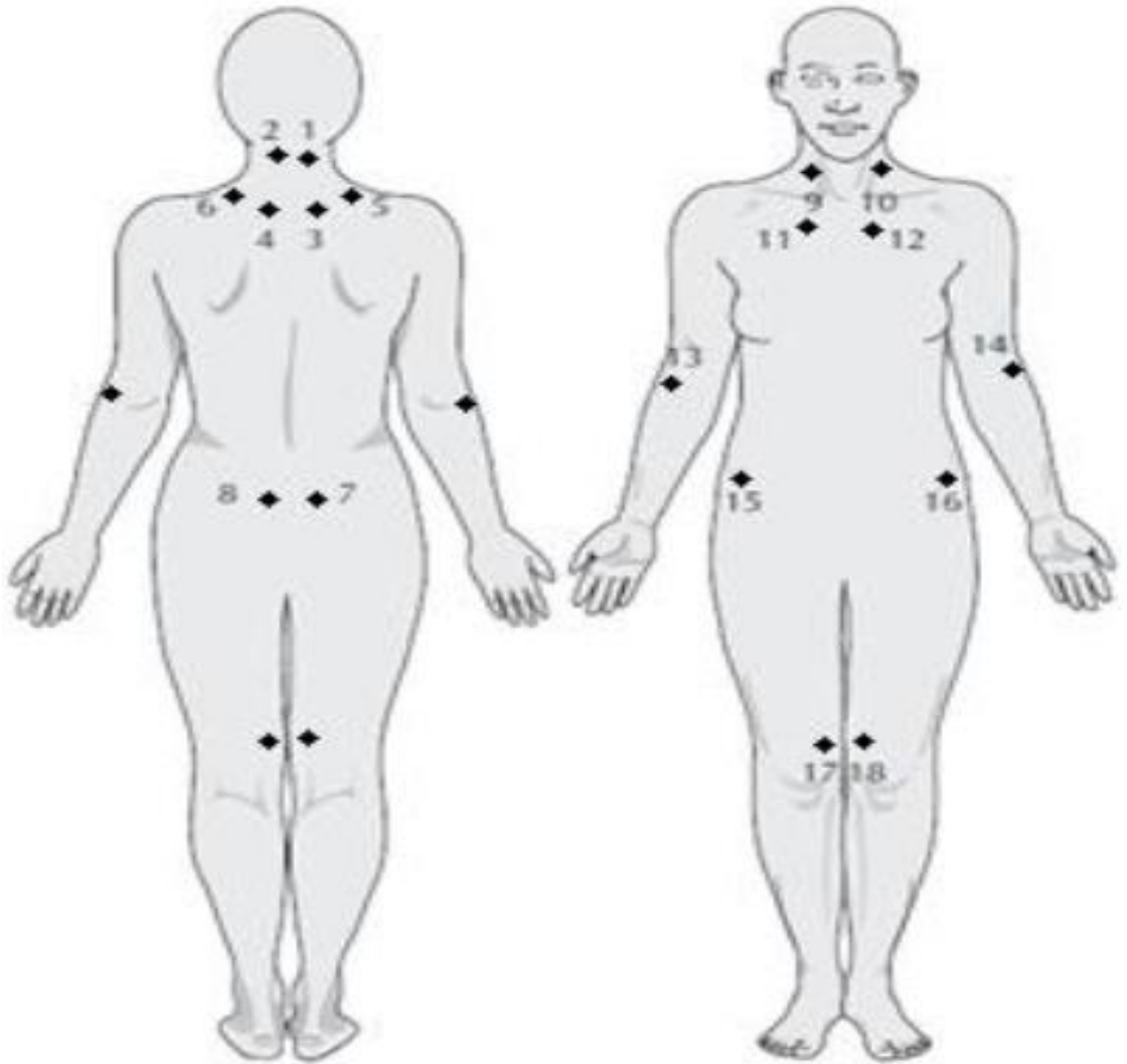
2.1.7. Tanı Yöntemleri

FMS'de spesifik bir laboratuvar bulgusu veya görüntüleme yöntemi bulunmaması nedeniyle tanı anamnez, fizik muayene ve ACR tanı kriterleri kullanılarak konulmaktadır. FMS tanısında kullanılan ilk ölçütler ACR tarafından 1990 yılında önerilmiştir (74). Bu kriterler FMS kliniğinin en önemli komponenti olan kronik yaygın vücut ağrısı ve hassas noktaların değerlendirilmesini içermektedir. Büyüklüğü 4 kg/cm²

olan basınç uygulaması ile ağrı oluşan özel vücut bölgelerine hassas noktalar denilmiştir (şekil 1). FMS 1990 ACR tanı kriterleri Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Fibromiyalji 1990 ACR tanı kriterleri

1. Yaygın ağrı öyküsü: Vücudun sağ ve sol yarısında, yukarısında ve aşağısında, aksiyel iskelet de dâhil 3 aydan uzun süren ağrı olması
 2. Hassas nokta ölçümü: 18 hassas noktadan 11’inin başparmak palpasyonla 4 kg’lık basınçla ağrılı olması
- FMS tanısı koyulabilmesi için hastada her iki kriterin pozitif olması gereklidir.



Şekil 1. FMS tanısı koymada kullanılan hassas noktalar

FMS sadece ağrı ve hassas noktalar ile ilişkili tek boyutlu bir hastalık değildir. Hastalığın yorgunluk, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, kognitif disfonksiyonlar ve fiziksel fonksiyon bozuklukları gibi diğer birçok boyutları mevcuttur (75). Bu nedenle FMS’de ağrı dışındaki semptomları da dikkate alan, FMS’yi çok boyutlu değerlendiren ve hassas noktalara olan bağımlılığı azaltan 2010 ACR tanı kriterleri geliştirilmiştir (76). Bu kriterler ağırlı vücut bölgelerinin sayısını değerlendiren yaygın vücut ağrı indeksi (Widespread Pain Index, WPI) ve kognitif semptomların, yorgunluk, uyku ve ek bulguların değerlendirildiği semptom şiddeti skalasını (Symptom Severity Scale, SS) içermektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddeti skalası

<p>Yaygın Ağrı İndeksi: Son hafta içerisinde hastanın ağrılarının olduğu bölgelerin sayısını</p> <p>not edin. Kaç bölgede hastanın ağrısı olmuş? Skor 0 ile 19 arasında olacaktır.</p> <table> <tr> <td>1) Çene, sol</td> <td>11) Alt (sırt) bel</td> </tr> <tr> <td>2) Çene, sağ</td> <td>12) kalça (buttock (kaba et), trokanter),sol</td> </tr> <tr> <td>3) Boyun</td> <td>13) kalça (buttock (kaba et), trokanter), sağ</td> </tr> <tr> <td>4) Omuz kuşağı, sol</td> <td>14) Üst bacak, sağ</td> </tr> <tr> <td>5) Omuz kuşağı, sağ</td> <td>15) Üst bacak, sol</td> </tr> <tr> <td>6) Üst kol, sol</td> <td>16) Alt bacak, sol</td> </tr> <tr> <td>7) Üst kol, sağ</td> <td>17) Alt bacak, sağ</td> </tr> <tr> <td>8) Alt kol sol</td> <td>18) Göğüs</td> </tr> <tr> <td>9) Alt kol sağ</td> <td>19) Karın</td> </tr> <tr> <td>10) Üst sırt</td> <td></td> </tr> </table>		1) Çene, sol	11) Alt (sırt) bel	2) Çene, sağ	12) kalça (buttock (kaba et), trokanter),sol	3) Boyun	13) kalça (buttock (kaba et), trokanter), sağ	4) Omuz kuşağı, sol	14) Üst bacak, sağ	5) Omuz kuşağı, sağ	15) Üst bacak, sol	6) Üst kol, sol	16) Alt bacak, sol	7) Üst kol, sağ	17) Alt bacak, sağ	8) Alt kol sol	18) Göğüs	9) Alt kol sağ	19) Karın	10) Üst sırt	
1) Çene, sol	11) Alt (sırt) bel																				
2) Çene, sağ	12) kalça (buttock (kaba et), trokanter),sol																				
3) Boyun	13) kalça (buttock (kaba et), trokanter), sağ																				
4) Omuz kuşağı, sol	14) Üst bacak, sağ																				
5) Omuz kuşağı, sağ	15) Üst bacak, sol																				
6) Üst kol, sol	16) Alt bacak, sol																				
7) Üst kol, sağ	17) Alt bacak, sağ																				
8) Alt kol sol	18) Göğüs																				
9) Alt kol sağ	19) Karın																				
10) Üst sırt																					
<p>Semptom Şiddeti Skalası: 1, 2, 3 ve 4'ün toplamıdır.</p> <p>1)Yorgunluk</p> <p>2)Dinlenmeden uyanma</p> <p>3)Kognitif semptomlar</p> <p>Yukarıdaki her 3 semptom için, son bir hafta içerisindeki şiddetini aşağıdaki skalayı kullanarak gösterin:</p> <p>0 = Sorun yok</p> <p>1 = Hafif veya ılımlı problem, genel olarak ılımlı veya arada bir olan</p> <p>2 = Orta, hatırı sayılır problemler, genelde olan ve/veya orta seviyede</p> <p>3 = Şiddetli, yaygın, devamlı, yaşamı rahatsız eden problemler</p> <p>4) Somatik Semptomlar: Genel olarak somatik semptomları göz önünde bulundurarak, hastada hangisinin olduğunu gösterin:*</p> <p>0 = semptom yok</p> <p>1 = Birkaç semptom var</p> <p>2 = Orta sayıda semptomlar</p> <p>3 = Bir çok semptom</p>																					

*Göz önünde bulundurulacak somatik sendromlar: kas ağrısı, irritabl barsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemleri, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı ve kramplar, uyuşma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, konstipasyon, üst abdomende ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, diare, kuru ağız, kaşınma, wheesing, raynaud fenomeni, kulak çınlaması, kusma, gastroözofageal reflüdeki göğüs ağrısı, oral ülserler, tat değişiklikleri, nöbetler, kuru göz, nefes darlığı, iştah kaybı, güneşe hassasiyet, duyma güçlükleri, kolay morarma, saç dökülmesi, sık idrara gitme, ağrılı işeme, mesane spazmı.

2010 ACR tanı kriterlerine göre FMS tanısı koyabilmek için $WPI \geq 7$ ve $SS \geq 5$ veya $WPI 3-6$ ve $SS \geq 9$ olması gerektiği bildirilmiştir.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Kronik yaygın ağrı, yorgunluk, halsizlik romatizmal veya romatizmal olmayan birçok hastalıkta görülebilmektedir. Bu durum FMS tanısında zorluklara yol açabilmektedir.

Miyofasiyal ağrı sendromu, kas içerisinde palpe edilebilen tetik noktalar ve gergin bantlar ile karakterize bir hastalıktır. Tetik noktalar kas içerisinde bölgesel yayılan ağrıya, seğirme cevabına neden olmaktadır. Miyofasiyal ağrı sendromunda FMS'nin aksine çok belirgin kadın dominansı yoktur. Ağrı yaygın değil tetik noktanın bulunduğu bölgeye lokalizedir. Ağrı kuru iğneleme, lokal anestezi enjeksiyonları, iskemik kompresyon ve germe egzersizleri gibi lokal tedavilere iyi yanıt verir (77). Aktif bir tetik noktaya bastırıldığında hastanın zıplamasına zıplama belirtisi denir (78). Aynı bölgede lokal seğirme, hiperemi ve demografizm bulguları görülebilir.

Kronik yorgunluk sendromu günlük yaşam aktivitelerini engelleyen ağır yorgunluk tablosunu içerir. Bu durumun yanında ağrı, hafıza ve konsantrasyon bozuklukları, dinlendirmeyen uyku klinikleri de bulunur (79). Hassas noktalar kronik yorgunluk sendromunda FMS'ye göre daha az sayıdadır.

Hipotiroidi hastalarında yaygın ağrı, miyopati ve yorgunluk kliniğine sıklıkla rastlanır. Hastalarda kaslarda kuvvetsizlik ve kramplar mevcuttur. Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilerek tanı koyulabilir.

Osteomalazide FMS'de görülen yaygın vücut ağrısı kliniği bulunmaktadır. Bununla birlikte hastalarda proksimal kas güçsüzlüğü, ördek vari yürüyüş, serum fosfat ve vitamin D düşüklüğü söz konusudur. D vitamini takviyesi ile hastalar tedavi edilir.

Hiperparatiroidi kas ağrıları, halsizlik, kemik ve böbrek patolojileri, emosyonel problemler, peptik ülser gibi durumlar ile karşımıza çıkar. Artmış parathormon düzeyi, yaygın osteoporoz, osteitis fibrosa sistika tablosu mevcuttur.

Polimiyaljia romatika yaygın kas ve vücut ağrısı kliniği nedeniyle FMS ile karışabilir. Hastalığın 50 yaş ve üzerinde daha sık görülmesi, omuz ve pelvik kuşakta ağrının daha belirgin olması, sedimantasyonun saatte 50 mm'nin üzerinde olması ve düşük doz steroide iyi yanıt vermesi ile FMS'den ayrılmaktadır.

Polimiyozit ve dermatomiyozit inflamatuvar romatolojik hastalıklardır. Her iki hastalıkta da kas enzimleri belirgin olarak artmıştır ve proksimal kas güçsüzlüğü mevcuttur.

Enfeksiyonlar diğer bulguları belirginleşmeden yaygın vücut ağrısı, yorgunluk ve halsizlik kliniği oluşturabilmektedir. Laboratuvar testleri ayırıcı tanıda önem arz etmektedir.

H2 reseptör antagonistleri, statinler ve fibratlar yaygın kas ağrısına neden olabilmektedir. Anamnez alırken kullanılan ilaçların ayrıntılı sorgulanması fayda sağlayacaktır.

2.1.9. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri

FMS tedavisindeki ana amaçlar ağrıyı ve uyku bozukluklarını azaltmak ve hastaların fiziksel fonksiyonlarını arttırmaktır (80). FMS tedavisindeki en büyük problem hastalığın etyopatogenezine yönelik bilgilerin yeterli olmamasıdır. FMS bölgesel bir kas hastalığı olarak ele alınmamalı, sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmelidir. Hastanın o andaki kliniği ve fonksiyonel durumu göz önünde bulundurularak farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (81). FMS'de tedavi seçeneklerinin etkinliği açısından farklı sonuçlar mevcuttur ve standardize edilmiş tedavi protokolleri yoktur. FMS tedavisinde American Pain Society (APS), European League Against Rheumatism (EULAR) Level of Evidence Association of The Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) rehberleri mevcuttur. Bu rehberlere göre birinci düzey kanıtı bulunan tedavi yöntemleri tablo 5'de özetlenmiştir (82).

Tablo 5: FMS’de birinci düzey kanıta dayalı tedavi yöntemleri

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

2.1.9.1. Farmakolojik Tedavi

Hastalarda oluşabilecek yan etkileri ve ilaç intoleransını göz önünde bulundurarak tedaviye monoterapi ve düşük doz ile başlanılmalı; gerekiyorsa dozlar tedricen arttırılmalıdır (83). Farmakolojik tedaviler hastanın kliniği değerlendirilerek hastaya özel düzenlenmelidir.

2.1.9.1.1. Basit Analjezikler, Kortikosteroidler ve Opioidler

İbuprofen ve naproksen gibi steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçların plaseboya göre üstünlüklerinin bulunmadığı saptanmıştır (84). Kortikosteroidlerle yapılan bir çalışmada 20 mg prednizolon uygulaması plaseboya göre etkisizdir (85). FMS hastalarında opioid kullanım prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Goldenberg ve ark. (86) yaptıkları çalışmada steroid olmayan anti inflamatuvar ilaç dışı analjezik kullanımını %52 olarak saptamıştır.

Tramadolün FMS tedavisindeki olumlu etkinliğine yönelik çalışmalar mevcuttur (87,88). Bu etkinlik, diğer analjeziklerden farklı olarak serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe etmesine bağlıdır. Tek başına veya asetaminofen ile kombine şekilde günlük 200-300 mg dozlarda etkisi ortaya çıkmaktadır (89,90).

2.1.9.1.2. Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanların (TCA), antidepresan etkilerinden bağımsız olarak analjezik etkileri mevcuttur (91). Bu durum spinal dorsal boynuzda norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe etmesine bağlanmıştır. Norepinefrin üzerine etkisi daha belirgindir (92,93). Amitriptilin hastalarda uyku kalitesini arttırmakta, sabah tutukluluğunu azaltmaktadır. Bununla birlikte %60-70 hastada etki veya tolerans problemi yaşanmaktadır (94). Gece 25-50 mg dozlarında alınan amitriptilinin ağrıyı azaltmada, uyku kalitesini arttırmada ve genel iyilik halini düzeltmede yararlı etkileri mevcuttur. Amitriptilinin antikolinerjik, antihistaminerjik, antiadrenerjik ve kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle uzun dönem kullanımı sorunlar yaratabilmektedir (95).

2.1.9.1.3. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), TCA'lara göre daha iyi tolere edilmektedir. SSRI'lar ile yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Wolfe ve ark. (96) yaptıkları çalışmada günlük 20 mg fluoksetini plaseboya üstün bulmamışlardır. Buna karşın Arnold ve ark. (97) daha yüksek dozlarda ılımlı derecede etkinlik saptamışlardır. SSRI'ların TCA'lara göre ağrı üzerine daha az etkin bulunmuşlardır. FMS'de görülen duygu durum bozukluğu ve yorgunlukta olumlu etkileri mevcuttur (98).

2.1.9.1.4. Miyorelaksanlar

Siklobenzaprin, amitriptiline benzer etki gösteren santral etkili kas gevşetici ilaçtır. İlaç yatmadan önce kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda gece 10 mg'lık dozla başlayıp doz 30 mg'a çıkarılmış ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve sabah tutukluluğunda azalma gözlemlenmiştir (99). Benzer yan etki profili nedeniyle TCA'lar ile birlikte kullanılmamaktadır.

2.1.9.1.5. Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri

Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) FMS tedavisinde etkili ve tolere edilebilir ilaçlardır (100). Duloksetin ve milnacipran noradrenerjik anti-nosiseptif sistemi aktive ederek ağrıyı azaltmaktadır. Her iki ilacın da etkinliği randomize kontrollü çalışmalar ile kanıtlanmıştır (101).

Duloksetinin depresyonun daha belirgin olduğu FMS hastalarında kullanımı önerilmektedir. Maksimum günlük doz 60 mg'dır fakat 30 mg ile tedaviye başlamak yan etki gelişimi açısından daha uygundur (102).

Milnacipranın noradrenaline olan selektivitesi serotoninden daha fazladır. Yorgunluk ve kognitif disfonksiyonun belirgin olduğu hastalarda kullanımı uygundur. Başlangıçta 12,5 mg/gün ile tedaviye başlanır. Birkaç hafta içinde maksimum 100mg/gün dozuna çıkılabilir.

Duloksetin 2008 yılında, milnacipran 2009 yılında FMS tedavisinde Food and Drug Administration (FDA) onayı almıştır.

2.1.9.1.6. Antikonvülzanlar

Pregabalin bir alfa 2 delta ($\alpha 2\delta$) liganddır ve sinir terminallerinde voltaj kapılı kalsiyum kanallarını etkileyerek içeri kalsiyum girişini azaltır. Kalsiyum girişinin azalması ile glutamat, noradrenalin ve P maddesi gibi nörokimyasalların serbestleşmesinde azalma meydana gelir. Bu mekanizma ile pregabalin analjezik, antikonvülzan ve anksiyolitik etki meydana getirir (103). Önerilen günlük doz 300-450 mg'dır. FMS'de yapılan ilk pregabalin çalışmasında 529 FMS hastası 150 mg/gün, 300 mg/gün, 450 mg/gün ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. 300 mg/gün, 450 mg/gün dozlarında tedavi alan gruplarda ağrı, uyku bozuklukları, yorgunluk, yaşam kalitesi belirgin derecede düzelmiştir (104). Hastalarda kilo alımı, periferal ödem, baş dönmesi, uyku hali gibi yan etkiler görülebilmektedir. Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri kullanan hastalarda anjiödem neden olabilir. Pregabalin FMS tedavisinde FDA onayı almıştır.

Antikonvülzan ilaçlardan olan gabapentin GABA analogudur. Bir GABA analogu olmasına rağmen GABA reseptörlerine bağlanmaz. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa 2 delta ünitesi üzerinden etki göstermektedir. Gabapentin ile yapılan bir çalışmada 150 FMS hastası gabapentin ve plasebo gruplarına bölünmüştür. Gabapentin grubunda hastalar 1200-2400 mg günlük doz aralığında tedavi almışlardır. Ağrı, uyku bozuklukları ve yaşam kalitesi gabapentin grubunda anlamlı derecede düzelmiştir (105).

2.1.9.2. Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri

2.1.9.2.1. Egzersiz

Egzersiz bir ya da birden fazla fiziksel kapasite komponentini geliştiren planlı, yapılandırılmış, tekrarlayıcı vücut hareketleridir (106). FMS tanılı hastaların büyük çoğunluğu günlük yaşam aktivitelerinde zorlandıklarından ve fiziksel egzersiz kapasitelerinin düşük olduğundan yakınırırlar. Egzersizin FMS tedavisindeki yararı konusunda tartışma yoktur. Fiziksel egzersiz değerlendirilirken; egzersizin türü, uygulama sıklığı, uygulama süresi, egzersizin şiddeti gibi parametreler göz önünde bulundurulmalıdır. Aerobik egzersiz, güçlendirme egzersizleri, esneklik ve denge egzersizlerinin kronik hastalık gelişme riskini azaltıcı etkisinin bulunduğu kanıtlanmıştır (103).

2.1.9.2.1.1. Aerobik Egzersiz

Aerobik egzersiz yürüme, koşma, bisiklete binme, yüzme ve dans etme gibi etkinlikleri içeren bir kavramdır (107). FMS hastalarında düşük-orta yoğunluklu egzersiz programlarının yüksek yoğunluklu egzersiz programlarına göre daha iyi sonuçlar verdiği bilinmektedir (108). Aerobik egzersiz programları düşük riski ve maliyeti ile tek başına veya diğer tedaviler ile kombine şekilde FMS tedavisinde kullanılmaktadır (109,110). Literatürde aerobik egzersizin ağrı, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerini bildiren birçok çalışma mevcuttur (111-113). Düşük yoğunlukla aerobik egzersize başlayıp yavaş şekilde temponun yükseltilmesi gerektiği bildirilmektedir (start low and go slow) (114). Bu şekilde egzersiz sonrası ağrı ve yorgunluk minimum düzeyde tutulmaktadır. Ayrıca hastaların tedaviye uyumu artmaktadır (115). FMS hastalarında aerobik egzersizin depresyona olan etkisi de araştırılmıştır. Mannerkopi ve ark. (116) hastane depresyon skalası kullandıkları çalışmalarında aerobik egzersizin depresyon üzerinde olumlu etkileri olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan diğer bir meta-analiz de bu bulguları desteklemektedir (82).

Aerobik egzersiz hastalarda periferik beta endorfin düzeylerini arttırmaktadır (117-119). Bunun dışında serotonerjik sistemi etkilemekte ve sempatik aktiviteyi azaltmaktadır (120,121). Aerobik egzersiz 5 HT reseptörlerinin sensitivitesini arttırmaktadır (122).

Aerobik egzersiz şiddetinin sınıflandırılmasında maksimum kalp hızı ölçüt olarak kullanılmaktadır. Maksimum kalp hızının hesaplanması '220-yaş' formülü ile yapılmaktadır. Maksimum kalp hızının %50-70'ine çıkararak aktivite düşük, %70-85'ine çıkararak aktivite orta, %85-100'üne çıkararak aktivite ise yüksek şiddetli egzersiz olarak değerlendirilmektedir (123). Fiziksel aktivite sırasında harcanan enerji ile de egzersiz şiddeti ilişkilendirilmektedir. Buna aktivitenin metabolik eşdeğeri (metabolic equivalent of task, MET) denilmektedir (124,125). Buna göre MET<3,0 hafif, MET 3,0 ile 6,0 arasında ise orta, MET>6,0 ise yüksek şiddetli fiziksel egzersiz olarak sınıflandırılmaktadır. Örneğin, düz sert bir zeminde saatte 5 km hızla yürüme için MET değeri yaklaşık 3,3'dür (124,125). Egzersiz şiddeti değerlendirmesi 'konuşma testi' ile de yapılabilmektedir. Birey egzersiz sırasında en az üç kelimeyi art arda nefessiz kalmadan söyleyebiliyorsa egzersiz şiddeti uygundur denir (126). FMS'de aerobik egzersiz programları haftada 2-5 kez 15-60 dakika süreler içinde belirlenebilir. Çalışmanın içerisinde 4-10 dakika süre ile ısınma ve soğuma bölümleri olması uygundur.

2.1.9.2.1.2. Güçlendirme Egzersizleri

Kas gücünü arttırmak için kas kasılmasına zıt yönde direnç uygulamayı sağlayan, ağırlık ve direnç bantları gibi araçların kullanıldığı aerobik olmayan bir egzersiz türüdür. Yapılan bir çalışmada güçlendirme egzersizi kas gücünü belirgin derecede arttırmıştır fakat ağrı şiddeti ve hassas nokta sayısını azaltmada daha az etkin olduğu saptanmıştır (127).

2.1.9.2.1.3. Germe Egzersizleri

Sertlik ve kısıtlılık FMS tanımlı hastaların belirgin şikâyetlerindedir. Bu egzersiz türü kasları gevşeten bir ısınma dönemi sonrasında istenen bölgenin ağrı sınırında 10-30 saniye arasında gerilmesi ve o konumda tutulmasını içerir. Bu tür egzersiz ile hareket aralığı genişletilir, sertlik ve yaralanma riski azaltılır. Germe ve aerobik egzersizin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki egzersiz grubunda da ağrı ve fonksiyonel kapasitede düzelleme saptanmıştır. Aerobik egzersiz grubundaki etki germe egzersizlerine göre daha yüksek değerlendirilmiştir (128).

2.1.9.2.2. Balneoterapi

Kaplıca tedavisi, spa tedavisi ve balneoterapi olarak da adlandırılmaktadır. Balneoterapi kelimesi latince balneum'dan gelir. Balneum ise banyo, su içine daldırma, immersiyon anlamını taşır. Kaplıca tedavisi; doğal yeraltı kaynaklı mineralli suların, gazların ve peloidlerin dozları ayrıntılı olarak belirlenmiş, seri halinde düzenli aralıklarla tekrarlanarak kullanılmasıyla ve kür tarzında gerçekleştirilen bir tedavidir (129). Balneoterapide kullanılan sular aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

- Termal sular: Sıcaklığı 20 derecenin üzerinde olan sulardır.
- Mineralli sular: Litresinde 1 gramın üzerinde çözülmüş mineral içeren sulardır.
- Termomineral sular: Sıcaklığı 20 derecenin üzerinde ve litresinde 1 gramın üzerinde çözülmüş mineral içeren sulardır.
- Akrotermal sular: Toplam mineral içeriğinin litrede 1 gramın altında ancak sıcaklığı 20 derecenin üzerinde olan sulardır.
- Akrotopegal sular: Toplam mineral içeriği litrede 1 gramın altında ve sıcaklığı 20 dereceden düşük olan sulardır.
- Karışık termomineral sular: Birden fazla minerali aynı anda içeren sulardır.

Banyolar hipotermal (34 derecenin altında), izotermal (34-35 derece sıcaklıkta) ve hipertermal sular (40-42 derece sıcaklıkta) olarak da sınıflandırılır. Banyo süresi 20 dakikadır. Bu süre hipertermal sularda 10 dakikaya izotermal sularda 30 dakikaya çıkarılabilir. Banyo uygulaması tam, yarım, kol ve bacak banyoları şeklinde yapılabilir.

Kaplıca suyunun mekanik etkileri suyun kaldırma kuvveti, hidrostatik basınç ve viskozitesine ait etkilerdir. Suyun içinde kaldırma kuvveti etkisi ile ağırlık azalır, dokunma reseptörlerinin uyarılmasıyla kaslarda gevşeme ve analjezi sağlanır. Termal etkide sıcaklığın etkisi söz konusudur. Termal uyarı kollajenden zengin dokuların ekstansibilitesini artırır, etkilenmiş eklemlerin hareket açıklığı artar. Sıcaklığın etkisi ile beta endorfin düzeyi artmaktadır (130). Bununla birlikte katekolamin ve kortizol artışı ile anti inflamatuvar etki sağlanmaktadır (131). Kimyasal etkiler, suyun kimyasal içeriğine bağlı olarak minerallerin ve gazların emilimi ile gerçekleşir. Kaplıca tedavisi kimyasal, mekanik ve termal uyarı ile santral sinir sistemi ve hormonal sistemi etkilemektedir. Kaplıca tedavisi sırasında istirahat, çevre ve iklim değişiklikleri,

olumsuz çevre koşullarından uzaklaşma, kaplıca koşullarındaki özel ilgi ve bakım gibi faktörlerin etkisi ile psikolojik bir rahatlama sağlanır.

Kaplıca tedavisi romatizmal hastalıkların tedavisinde uzun zamandır kullanılan bir yöntemdir. Balneoterapi lökomotor sistem hastalıklarında ideal bir rehabilitasyon aracıdır. Ağrı kontrolü ve egzersiz yoluyla fonksiyonların düzenlenmek istendiği bozukluklarda kullanılabilir. Kaplıca tedavisi osteoartrit, gut, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriatik artrit gibi romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır (132).

FMS tedavisinde balneoterapinin etkinliğini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Evcik ve ark. (133) yaptıkları çalışmada FMS’de balneoterapinin uzun dönem etkinliğini araştırmışlardır. 42 hasta iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup haftada 5 gün toplam 15 seans kaplıca tedavisi almıştır. İkinci grup rutin yaşamına devam etmiştir. Her iki grup 6 ay boyunca takip edilmiştir. Balneoterapi grubunda ağrı, depresyon, fibromiyalji etki skalasında kısa ve uzun dönem sonuçlar kontrol grubuna göre anlamlı derecede iyi çıkmıştır. Dönmez ve ark (134) spa merkezinde yatılı kalarak yapılan kaplıca tedavisini kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Kaplıca tedavisi alan grupta belirgin düzelme saptanmıştır. Ardıç ve ark. (135) balneoterapinin FMS hastalarındaki interlökin 1, prostoglandin E2 ve lökotrien B4 üzerine etkisini araştırmışlardır. Kaplıca tedavisi alan grupta bu markerlar kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

2.1.9.2.3. Eğitim

FMS tedavisindeki önemli köşe taşlarından birisi de hasta eğitimidir. Birçok uzman tedavi seçeneklerinin önemi konusunda hastayı değerlendirirken hasta eğitimine gereken önemi vermemektedir. Hastaya FMS’nin yaşamı tehdit eden bir hastalık olmadığı, hastalığının gerçek olduğu ve ağrısının zaman zaman çok artabileceği anlatılmalıdır. Hasta, hastalığı kabul edilmeyen bir psikiyatrik hasta değil çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilen romatizmal bir hastalığı olduğu konusunda ikna edilmelidir. Benzer yakınmalar ile tedavi gören çok sayıdaki hasta grubunun bir üyesi olduğu anlatılmalıdır. FMS’de eğitimin amacı, hastanın öz yönetim ve öz yeterliliğini geliştirerek semptom dalgalanmaları ile başa çıkabilecek hasta bilincini geliştirmektir

(136). FMS hastaları ile yapılan bir çalışmada hastalar dört gruba ayrılmıştır. Birinci gruba aerobik ve germe egzersizleri, ikinci gruba aerobik, germe ve güçlendirme egzersizleri, üçüncü gruba eğitim, dördüncü gruba ise bu tedavilerin kombinasyonu verilmiştir (137). En iyi yanıt kombinasyon grubundan alınmıştır. Eğitimin tek başına etkin olduğu fakat egzersiz gruplarına nazaran daha az etki sağlandığı tespit edilmiştir. Bu durum bize eğitimin multidisipliner tedavinin birleşeni olması gerektiğini göstermektedir.

2.1.9.2.4. Bilişsel Davranış Tedavisi

Bilişsel davranış tedavisi gevşeme teknikleri, sağlıklı davranış örneklerinin güçlendirilmesi, ağrıyı kontrol etme konusundaki inançların değiştirilmesi gibi yaklaşımları içerir. Tedavinin temeli bilişsel tedavi ve kognitif tedavi olmak üzere iki birleşenden oluşur. Davranışsal tedavi hastalarda semptomların artmasına neden olan sakınma, ağrıyı azaltmak için hareketsiz kalma gibi olumsuz çevresel faktörlerle ilgilendir. Kognitif tedavi ise ağrı duyumunu arttırarak insanı tüketen düşünceler, inanışlar ve beklentiler ile ilgilendir. Bilişsel davranış tedavisi eğitim veya relaksasyon programları gibi tek bir metotla yapılabileceği gibi bilişsel yeniden yapılandırma, ağrı ile başa çıkma stratejileri, problem çözme yöntemleri, hedef belirleme teknikleri, aktivite seviyesini arttırma, stres yönetimi, eğitim gibi birleşenleri içeren multimetot şeklinde de uygulanabilir (138)

2.1.9.2.5. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu

Yapılan çalışmaların sonucunda transkutanöz elektriksel sinir stimulasyonunun FMS kontrolünde etkisi konusunda farklı sonuçlar mevcuttur. FMS’de lokalize ağrı tedavisinde önerilmektedir (139).

2.1.9.2.6. Ultrason

Ultrason derin ısıtıcı olarak kullanılmaktadır. Doku ısısında artış, masaj etkisi, kas gevşemesi ve ağrı eşiğinde yükselme sağlar. Bu nedenlerle FMS hastalarında basınca karşı multifokal hassasiyeti azaltabilir (139).

2.1.9.2.7. Masaj ve Manipülasyon

Masajın uyku kalitesinde artmaya neden olduğu ve anksiyeteyi azalttığı bildirilmiştir. Manipülasyonun ağrıyı azalttığına dair sınırlı düzeyde kanıt vardır (140).

2.1.9.2.8. Biofeedback

Biofeedback normal olarak hissetmediğimiz fizyolojik olayların monitorizasyonu ile kişinin bu olaylarda kendi regülasyonunu kazanmasını amaçlayan bir tekniktir. Kayıran ve ark. (141) yaptıkları EEG biofeedback çalışmasında ağrı, yorgunluk, depresyon, anksiyete parametrelerinde belirgin düzelme saptamışlardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine Şubat 2013 - Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran FMS tanısı almış 18-55 yaş arası 66 kadın, hasta grubu olarak alındı. Hastalara 2010 ACR tanı kriterlerine uygun olarak tanı konuldu. Şizofren, paronoid, somatoform hastalık gibi psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar, immün yetersizlik, malignitesi olan, diyabetes mellitus, hipo/hipertiroidi, kronik enfeksiyon ve inflamasyon (tüberküloz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ülseratif kolit, crohn hastalığı, ankilozan spondilit vb.), kardiyak ve renal hastalığı olan, hamile, laktasyon döneminde olanlar, major travma ve cerrahi girişim geçirmiş olanlar, son bir yıl içerisinde kaplıca tedavisi uygulananlar ve son 4 haftada selektif serotonin geri alım inhibitörleri, MAO inhibitörleri, selektif serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri, pregabalin, gabapentin, non steroid antienflamatuvar ilaç ile asetaminofen gibi ilaçları kullananlar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışma öncesi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul onayı alındı. Çalışmayla ilgili olarak aday katılımcı ön bilgilendirmesi yapıldı. Kabul edenlere "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" esas alınarak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve onayları alındı. Araştırma süresince, herhangi bir zamanda isterlerse çalışmayı sonlandırabilecekleri belirtildi.

3.1. Çalışma Grupları

Çalışma popülasyonu Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniği'ne Şubat 2013 - Ocak 2014 tarihleri arasında başvuran FMS tanılı hastalar arasından seçildi ve randomize - kontrollü takip çalışması planlandı. Hastalara 2010 ACR tanı kriterlerine uygun olarak tanı konuldu. Çalışmaya toplam 66 hasta dâhil edildi. Hastalar eğitim tedavisi grubu, eğitim ve kaplıca tedavisi grubu olacak şekilde randomize olarak ikiye ayrıldı. Randomizasyon kura yöntemiyle yapıldı. Eğitim tedavisi grubuna 33 hasta, eğitim ve kaplıca tedavisi grubuna 33 hasta dahil edildi. Eğitim tedavisi grubunda 30 hasta, eğitim ve kaplıca tedavisi grubunda 31

hasta çalışmayı tamamladı. Eğitim tedavisi grubunda 1 hasta ameliyat nedeniyle, 2 hasta neden bildirmeden çalışmayı tamamlamamıştır. Eğitim ve kaplıca tedavisi grubunda 1 hasta kaplıca tedavisine uyum sağlayamadığı için, 1 hasta neden bildirmeden çalışmayı tamamlamamıştır.

3.1.1. Eğitim Tedavisi

Her iki gruptaki hastalara tedavinin başlangıcında, 15. günde, 1. ayda, 3. ayda ve 6. ayda FMS hakkında eğitim verilmiştir. Hastaya hastalığın doğal seyri, kişilik özellikleri ile hastalığın ilgisi ve sık tekrarlaması hakkında bilgi verildi. Hastalara FMS nedir? FMS tanısı nasıl konur? FMS'nin nedeni nedir? FMS iyileşir mi? gibi konularda kısa bilgiler verildi. Hastalığın psikolojik kökenli bir rahatsızlık olmadığı ancak stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, aşırı çalışma gibi durumların şikayetleri arttırabileceği anlatıldı. Hastalığın selim bir hastalık olup, doku hasarı yapmadığı vurgulandı. FMS'nin yaşamı tehdit eden bir hastalık olmadığı belirtildi. Hastalara hastalıkla başa çıkma stratejileri anlatıldı. Bu stratejilerin günlük yaşam aktiviteleri içine adapte edilmesi gerektiği vurgulandı. Hastalara bu hastalıkla baş edebilme yeteneklerinde oldukları güveni kazandırılmaya çalışıldı. Eğitim boyunca hastaya, ağrısı ile baş edebilmek için gerekli teknikleri öğrenebileceği inancı benimsetilmeye çalışıldı. Her bir eğitim seansı 20 dakika sürdü. Her eğitim seansı Gaziantep Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğinde aynı hekim tarafından, hasta ile yüz yüze iletişim kurularak ve bire bir verilmiştir.

3.1.2. Kaplıca Tedavisi

Eğitim ve kaplıca tedavisi grubundaki hastalara, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı bünyesinde faaliyet gösteren Uğurlu Termal Tesislerinde kaplıca tedavisi uygulandı. Tüm hastaların kaplıca tedavisi 09.00 ile 11.00 saatleri arasında olacak şekilde düzenlendi. Hastalar günlük gidiş geliş şeklinde tedaviye alındı. Kaplıca tedavisinde sıcaklığı 34.8 °C olan termal su kullanıldı. Termomineral su içeriği Tablo 6'da gösterilmiştir. Hastalara kaplıca tedavisi tüm vücut banyosu şeklinde 20 dakika süreyle uygulanmıştır. Hastalara, haftada 5 gün toplam 21 seans kaplıca tedavisi uygulanmıştır. Tüm kaplıca tedavileri sorumlu doktor ve fizyoterapist gözetiminde uygulanmıştır

Tablo 6. Kaplıca suyunun mineral içeriği

Mineral	Konsantasyon (mg/L)	Konsantrasyon (mEq/L)
Sodyum (Na)	317.262	13.800
Potasyum (K)	3.715	0.095
Amonyum (NH)	0.000	0.000
Magnezyum (Mg)	12.763	1.050
Kalsiyum (Ca)	125.801	6.290
Mangan (Mn)	0.000	0.000
Demir (Fe)	0.000	0.000
Flourür (F)	1.130	0.060
Klorür (Cl)	534.586	15.080
Promür	0.009	0.000
İyodür (I)	0.008	0.000
Nitrit (NO ₂)	0.425	0.009
Nitrat (NO ₃)	12.760	0.206
Sülfat (SO ₄)	27.000	0.563
Bikarbonat (HCO ₃)	305.000	5.000
Sülfür (S)	0.008	0.000
Fosfat (HPO ₄)	0.420	0.009
Toplam	1340.886	42.155

3.2. Kullanılan Ölçekler

Her iki grup için yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), semptom süresi, eğitim durumu, iş durumu, medeni durum, hassas nokta sayısı (HNS), 10 cm ölçekli görsel analog skala (VAS), fibromiyalji etki sorgulaması (FIQ), Hamilton anksiyete (HAM-A) ve depresyon değerlendirme ölçeği (HAM-D), modifiye yorgunluk etki skalası (MYES) ve Nottingham sağlık profili skalasını (NHP) içeren hastanın bilgilendirildiği ve imzalı onayının alındığı form dolduruldu.

3.2.1. Fibromiyalji Etki Anketi (Fibromyalgia Impact Questionnaire) (FIQ)

Hastalara uygulanan fiziksel etki ölçęęi Burchardt ve ark. (142) tarafından FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve ülkemize özgü geçerlik güvenirlik uyarlaması Sarmer ve ark. (143,144) tarafından yapılmıştır. Bu ölçek; fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer. Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. FIQ hasta tarafından doldurulur ve tamamlanması yaklaşık 5 dakika sürer. Talimatlar basittir. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10'dur. Böylece toplam maksimum skor 100'dür. Ortalama bir FMS hastası 50 puan alırken, daha şiddetli etkilenmiş FMS hastaları genellikle 70 ve 70'in üzerinde puan alır. İlk başlık 11 soru içerir ve fiziksel fonksiyon skalasını oluşturur. 11 soru skorlanır ve 1 fiziksel engellik toplam skoru elde edilir. Her alt başlık 4'lü Likert tipi skala ile puanlanır. Her alt başlık 0 (her zaman) - 3 (hiçbir zaman) arası puanlanır ve maksimum puan 33 olabilir. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır, soru sayısına bölünür ve 0-3 arası bir ortalama sonuç elde edilir. 2. başlık ters olarak skorlanır ve böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur (örnek: 0=7, 1=6, 2=5, 3=4, 4=3, 5=2, 6=1, 7=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Üçüncü başlık direkt olarak puanlanır (örnek: 7=7, 0=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. 4-10 arası sorular hasta tarafından 10 aşamalı puanlanır, skor her soru için 0-10 arasında puan alır. Hasta bir soruda eğer 2 rakam arasını işaretlerse 0.5 puan anlamına gelir. Her sorudan elde edilen cevaplar toplanıp toplam sonuç elde edilebilmesi için bir normalizasyon prosedürü gereklidir. Normalize edilmiş skorlar 0-10 arası puanlanmış olur ve 0= engellilik yok ve 10= maksimum engellilik anlamına gelir. Eğer hasta tüm soruları yanıtlamamışsa elde edilen toplam sonuç 10'la çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür. Ör: hasta 10 maddeden 1 tanesine cevap vermemişse 10/9 ile 2 tane soruya cevap vermemişse 10/8 ile çarpılır (142,143).

3.2.2. Modifiye Yorgunluk Etki Skalası (MYES)

Yorgunluk 21 soru ile değerlendirilir. Üç alt bölümden oluşur. Bu skor hesaplanırken her bir madde, sorulara verilen cevaba göre 0-4 puan arasında bir puan alır. Bunlar modifiye yorgunluk subskalalarının her birinde ayrı ayrı olmak üzere toplanır. Toplam skor 0 ile 84 arasında bir değerdir. Puan artışı soruların şiddeti ile

koreledir. En yüksek skor, en şiddetli yorgunluk değerini verir. Bu hesaplamalar; fiziksel fonksiyon subskalası, kognitif fonksiyon subskalası ve psikososyal fonksiyon subskalası için aynı şekilde hesaplanır.

3.2.3. Vizuel Analog Skala (VAS)

0'dan 10'a kadar ilerler (10 cm'lik ölçek). 0'da yok, 10'da çok şiddetli olduğunu ifade eder.

3.2.4. Nottingham Sağlık Profili (Nottingham Health Profile) (NHP)

Sağlık durum profilini değerlendirir. Alt başlıklar hastanın aktivitesi hakkında bilgi verir. Ağrı (8 madde), fiziksel aktivite (8 madde), yorgunluk (3 madde), uyku (5 madde), sosyal izolasyon (5 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde) toplam 38 sorudan oluşur. Sorulara evet veya hayır yanıtı verilir. Her bir maddenin kendi puanı vardır. Skorlar 0 (en iyi skor) ile 100 (en kötü skor) arasında puanlandırılır.

3.2.5. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

Hastada depresyonun düzeyini ölçer. 17 sorudan oluşur. En yüksek 53 puan alınır. 14 puan ve üzeri depresyona işaret eder. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve ark. (144) tarafından yapılmıştır.

3.2.6. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Hamilton tarafından geliştirilen bu ölçek bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşur. Ölçekte maddelerin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve ark. (145) tarafından yapılmıştır.

Hastalar tedavi başlangıcında, 15. gün, 1. ay, 3. ay ve 6. ayda belirtilen ölçekler ile toplam 5 kez değerlendirilmiştir. Tedavi ve takip süresince çalışmaya katılan hastalar değerlendirme sonuçlarını değiştirebilecek herhangi bir ilaç kullanmamışlardır.

3.3. Verilerin Analizi

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows version 11.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında parametrik dağılım gösteren verilerde Student- t testi, non-parametrik dağılım gösteren verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında iki yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı 0.05 olarak belirlendi

4.BULGULAR

Çalışmayı tamamlayan eğitim tedavisi grubunun yaş ortalaması; $41,77 \pm 10,51$ iken, eğitim ve kaplıca tedavisi grubunun yaş ortalaması; $42,45 \pm 9,93$ idi. Her iki grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Eğitim tedavisi grubunun VKİ'si (vücut kitle indeksi) $27,94 \pm 18$ iken eğitim ve kaplıca tedavisi grubunun VKİ'si $27,65 \pm 5,00$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Eğitim tedavisi, eğitim ve kaplıca tedavisi gruplarının demografik özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir. Her iki grubun sosyodemografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 7: Hastaların sosyodemografik bulguları

	Eğitim (n=30)	Eğitim + Kaplıca (n=31)	p	
Cinsiyet	30 Kadın	31 Kadın	P = 1,000	
Yaş (yıl) (ortalama \pm SS)	$41,77 \pm 10,51$	$42,45 \pm 9,93$	P = 0,795	
VKI (ortalama \pm SS)	$27,94 \pm 4,18$	$27,65 \pm 5,00$	P = 0,807	
Semptom süresi (ortalama \pm SS)	$69,40 \pm 40,10$	$73,65 \pm 59,15$	P = 0,744	
Herhangi bir işte Çalışma (n, %)	6, (%20)	7, (%22,6)		
Medeni Durum	Evli	26		
	Bekâr, Dul veya Boşanmış	7	P = 0,699	
	Okur Yazar Değil (n)	6	0	
	Okuma Yazma Biliyor (n)	1	2	
Eğitim Seviyesi	İlkokul (n)	14	16	
	Ortaokul (n)	1	2	P = 0,142
	Lise (n)	4	8	
	Üniversite (n)	4	3	

Her iki grup VAS, HNS, HAM-A, HAM-D, FIQ, MYES, NHP-ağrı, NHP-fiziksel aktivite, NHP-yorgunluk, NHP-uyku, NHP-sosyal izolasyon, NHP-emosyonel ölçekleri açısından değerlendirildiğinde başlangıç skorları arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştı (($p>0,05$). Bulgular Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8: Grupların başlangıç skorlarının karşılaştırılması

	Grup	Ortalama	SS	Ortanca	(min-max)	p
VAS	Eğitim	8,1	1,32	8,00	(5-10)	0,754*
	Eğitim + Kaplıca	8,06	1,23	8	(5-10)	
HNS	Eğitim	12,5	3,28	13	(2-18)	0,954*
	Eğitim + Kaplıca	12,58	3,29	13	(4-18)	
HAM-D	Eğitim	22,23	3,52	22	(16-29)	0,894 ¹
	Eğitim + Kaplıca	22,35	3,56	23	(16-28)	
HAM-A	Eğitim	26,36	5,14	25,5	(19-41)	0,806*
	Eğitim + Kaplıca	26,51	4,83	28	(18-33)	
FIQ	Eğitim	69,88	8,5	69,89	(43,21-82,30)	0,939 ¹
	Eğitim + Kaplıca	69,7	9,36	71,8	(44,75-82,43)	
MYES	Eğitim	56,6	7,48	58	(42-69)	0,926 ¹
	Eğitim + Kaplıca	56,77	7,14	57	(46-70)	
NHP-ağrı	Eğitim	76,41	12,84	78,54	(46,49-100)	0,935 ¹
	Eğitim + Kaplıca	76,7	15,38	78,29	(48,91-100)	
NHP-fa	Eğitim	57,21	16,48	56,47	(11,54-88,46)	0,564*
	Eğitim + Kaplıca	56,56	10,97	56,02	(33,97-78,23)	
NHP-yor	Eğitim	82,37	19,22	88	(39,20-100)	0,925*
	Eğitim + Kaplıca	81,21	23,01	100	(36,8-100)	
NHP-uyku	Eğitim	68,78	12,96	65,73	(28,67-100)	0,582*
	Eğitim + Kaplıca	70,1	15,45	72,74	(34,27-100)	
NHP-si	Eğitim	62,17	23,24	63,9	(0,00-100)	0,409*
	Eğitim + Kaplıca	62,12	17,27	58,11	(35,33-100)	
NHP-emos	Eğitim	70,64	13,17	70,77	(41,30-90,69)	0,974 ¹
	Eğitim + Kaplıca	70,75	12,75	69,8	(44,33-100)	

¹ Student t testi

* Mann-Whitney U testi

VAS: vizuel analog skala, HNS: hassas nokta sayısı, HAM-D: Hamilton depresyon ölçeği, HAM-A: Hamilton anksiyete ölçeği, FIQ: fibromiyalji etki skalası, MYES: modifiye yorgunluk etki skalası, NHP-ağrı: Nottingham sağlık profili ağrı subskalası, NHP-fa: Nottingham sağlık profili fiziksel aktivite subskalası, NHP-yor: Nottingham sağlık profili yorgunluk subskalası, NHP-uyku: Nottingham sağlık profili uyku subskalası, NHP-si: Nottingham sağlık profili sosyal izolasyon subskalası, NHP-emos: Nottingham sağlık profili emosyonel durum subskalası.

Eğitim tedavisi grubunun kendi içerisinde tekrarlayan ölçümleri değerlendirildiğinde NHP-fa subskalası başlangıç değerlerine göre istatistiksel anlamlı derecede farklı değildi ($p>0.05$). NHP-si subskalası değerlendirildiğinde başlangıç ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme mevcuttu ($p<0.05$). Diğer tüm parametrelerde başlangıç skorlarına göre istatistiksel olarak kuvvetli derecede anlamlı iyileşme mevcuttu ($p<0,001$). Eğitim tedavisi grubunun takip lümleri Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Eğitim tedavisi grubunun takip lümleri

Değişkenler	15. Gün	1. Ay	3. Ay	6. ay
VAS	6.13 ± 1.35 ^a	5.63 ± 1.62 ^a	5.70 ± 1.31 ^a	7.50 ± 0.86 ^a
HNS	9.90 ± 2.88 ^a	9.33 ± 2.96 ^a	9.36 ± 2.45 ^a	11.23 ± 2.37 ^a
HAM-D	15.10 ± 4.16 ^a	13.63 ± 4.51 ^a	12.86 ± 3.59 ^a	17.73 ± 4.37 ^a
HAM-A	16.63 ± 5.32 ^a	15.26 ± 5.91 ^a	14.80 ± 5.14 ^a	20.33 ± 5.20 ^a
FIQ	58.45 ± 8.66 ^a	55.75 ± 10.58 ^a	55.47 ± 9.13 ^a	65.76 ± 6.23 ^a
MYES	48.30 ± 7.93 ^a	46.90 ± 9.58 ^a	46.13 ± 9.20 ^a	54.93 ± 6.45 ^a
NHP- ağrı	58.39 ± 13.69 ^a	55.22 ± 14.13 ^a	56.70 ± 11.70 ^a	69.70 ± 8.46 ^a
NHP- fa	51.88 ± 12.19 ^c	50.27 ± 11.29 ^c	52.81 ± 9.53 ^c	57.56 ± 11.20 ^c
NHP- yor	70.58 ± 19.85 ^a	62.76 ± 26.18 ^a	58.34 ± 24.35 ^a	77.65 ± 15.04 ^a
NHP- uyku	53.89 ± 12.95 ^a	51.33 ± 15.68 ^a	54.50 ± 12.08 ^a	64.28 ± 11.43 ^a
NHP- si	54.54 ± 16.72 ^b	51.76 ± 16.11 ^b	53.79 ± 12.14 ^b	57.85 ± 14.33 ^b
NHP-emos	60.21 ± 15.70 ^a	55.79 ± 15.36 ^a	55.27 ± 12.84 ^a	65.84 ± 9.67 ^a

Değerler ortalama ± standart deviasyon şeklinde belirtilmiştir. Takip lümleri başlangıç verileri ile karşılaştırılmıştır.

VAS: vizuel analog skala, HNS: hassas nokta sayısı, HAM-D: Hamilton depresyon leği, HAM-A: Hamilton anksiyete leği, FIQ: fibromiyalji etki skalası, MYES: modifiye yorgunluk etki skalası, NHP-ağrı: Nottingham sağlık profili ağrı subskalası, NHP-fa: Nottingham sağlık profili fiziksel aktivite subskalası, NHP-yor: Nottingham sağlık profili yorgunluk subskalası,

NHP-uyku: Nottingham sağlık profili uyku subskalası, NHP-si: Nottingham sağlık profili sosyal izolasyon subskalası, NHP-emos: Nottingham sağlık profili emosyonel durum subskalası.

Grup içi tekrarlayan ölçümlerin değerlendirilmesinde iki yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi kullanılmıştır. ^a: $p < 0.001$, ^b: $p < 0.05$, ^c: $p > 0.05$

Eğitim ve kaplıca tedavisi grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde tüm takip parametrelerinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak kuvvetli derecede anlamlı düzelme saptanmıştı ($p < 0,001$). Eğitim ve kaplıca tedavisi grubunun takip ölçümleri tablo 10'da özetlenmiştir.

Eğitim tedavisi grubu ile eğitim ve kaplıca tedavisi grubunun takip parametreleri değerlendirildiğinde 15. gün, 1. ay ve 3. ay değerlendirmelerinde eğitim ve kaplıca tedavisi grubu, eğitim tedavisi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla iyileşme göstermişti ($p < 0.05$). 6. ay takiplerinde HNS, HAM-A, MYES ölçümlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). 6.ayda diğer ölçüm parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık eğitim ve kaplıca tedavisi lehine devam etmekteydi ($p < 0.05$). Eğitim tedavisi, eğitim ve kaplıca tedavisi takip parametreleri karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir. Eğitim tedavisi, eğitim ve kaplıca tedavisi gruplarının takip parametrelerinin 6 aylık grafikleri şekil 2-13'de gösterilmiştir (Dikey sütunlar takip parametreleri skorlarını, yatay sütunlar takip periyotlarını göstermektedir. Yatay sütunlarda 1: başlangıç, 2: 15. gün, 3: 1. ay, 4: 3. ay, 5: 6. ay takibini göstermektedir.

Tablo 10. Eğitim ve kaplıca tedavisi grubunun takip ölçümleri

Değişkenler	15. Gün	1. Ay	3. Ay	6. Ay
VAS	4.32 ± 1.93 ^d	3.12 ± 1.25 ^d	4.48 ± 1.63 ^d	6.61 ± 1.64 ^d
HNS	6.87 ± 3.35 ^d	6.00 ± 1.98 ^d	7.29 ± 2.80 ^d	9.74 ± 3.58 ^d
HAM-D	10.38 ± 3.58 ^d	8.41 ± 2.41 ^d	10.19 ± 3.61 ^d	16.70 ± 4.65 ^d
HAM-A	11.77 ± 4.20 ^d	9.22 ± 2.77 ^d	10.70 ± 4.29 ^d	18.38 ± 6.07 ^d
FIQ	38.89 ± 10.59 ^d	29.01 ± 6.87 ^d	37.01 ± 8.86 ^d	58.81 ± 9.99 ^d
MYES	35.35 ± 7.71 ^d	30.09 ± 5.07 ^d	36.41 ± 6.16 ^d	51.22 ± 9.72 ^d
NHP- ağrı	42.92 ± 15.98 ^d	31.04 ± 11.49 ^d	44.05 ± 13.96 ^d	59.71 ± 17.88 ^d
NHP- fa	31.76 ± 14.83 ^d	27.66 ± 8.87 ^d	36.44 ± 9.27 ^d	48.51 ± 10.25 ^d
NHP- yor	43.63 ± 22.03 ^d	30.96 ± 15.26 ^d	44.38 ± 17.44 ^d	61.53 ± 19.55 ^d
NHP- uyku	37.84 ± 12.49 ^d	27.81 ± 7.57 ^d	39.61 ± 12.72 ^d	57.86 ± 16.20 ^d
NHP- si	35.56 ± 14.64 ^d	26.78 ± 13.16 ^d	38.42 ± 12.24 ^d	53.05 ± 15.13 ^d
NHP-emos	38.97 ± 13.81 ^d	30.80 ± 10.47 ^d	40.42 ± 11.19 ^d	52.63 ± 16.88 ^d

Değerler ortalama ± standart deviasyon şeklinde belirtilmiştir. Takip ölçümleri başlangıç verileri ile karşılaştırılmıştır.

VAS: vizuel analog skala, HNS: hassas nokta sayısı, HAM-D: Hamilton depresyon ölçeği, HAM-A: Hamilton anksiyete ölçeği, FIQ: fibromiyalji etki skalası, MYES: modifiye yorgunluk etki skalası, NHP-ağrı: Nottingham sağlık profili ağrı subskalası, NHP-fa: Nottingham sağlık profili fiziksel aktivite subskalası, NHP-yor: Nottingham sağlık profili yorgunluk subskalası, NHP-uyku: Nottingham sağlık profili uyku subskalası, NHP-si: Nottingham sağlık profili sosyal izolasyon subskalası, NHP-emos: Nottingham sağlık profili emosyonel durum subskalası.

Grup içi tekrarlayan ölçümlerin değerlendirilmesinde iki yönlü varyans analizi (ANOVA) yöntemi kullanılmıştır.

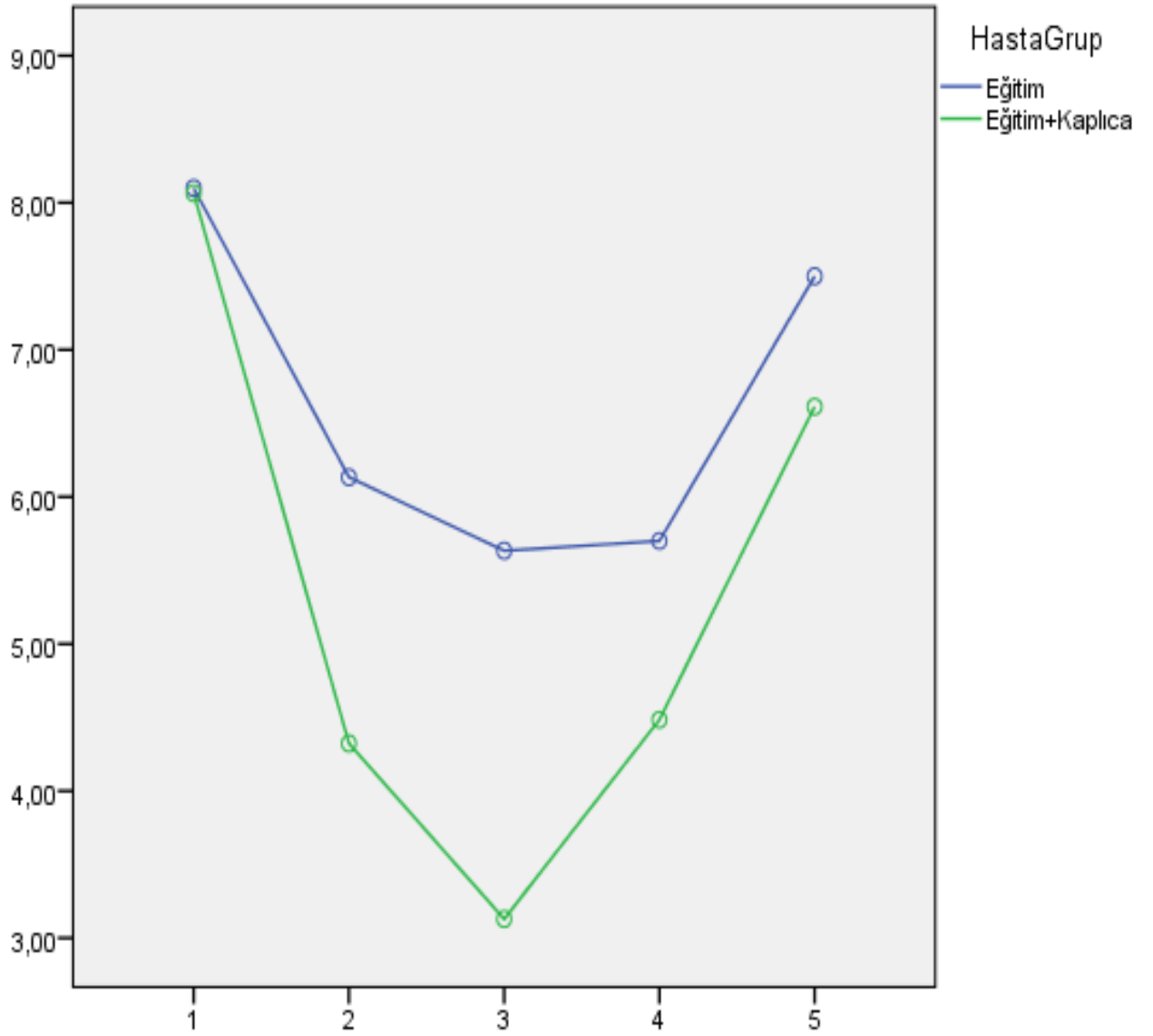
^d: $p < 0.001$

Tablo 11. Eğitim tedavisi, eğitim ve kaplıca tedavisi gruplarının takip parametrelerinin karşılaştırılması

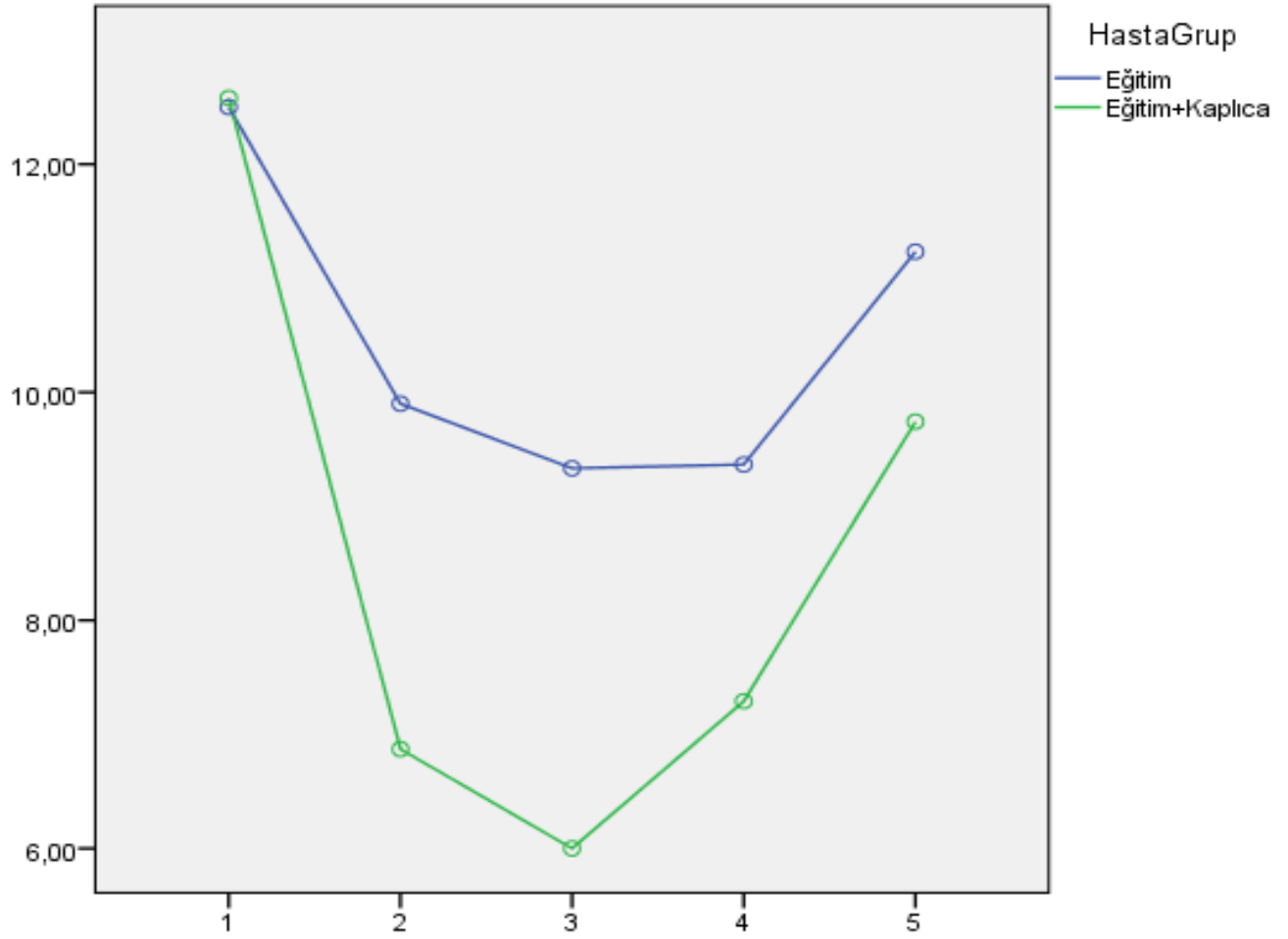
		15. Gün		1. Ay		3. Ay		6. Ay	
		ortanca*	p	ortanca*	p	ortanca*	p	ortanca*	p
VAS	E	6,00*	0.000	6,00*	0.000	6,00*	0.001	8,00*	0.011
	E + K	4,00*		3,00*		4,00*		7,00*	
HNS	E	10,00*	0.001	9,50*	0.000	9,37±2,46 ¹	0.003	11,23±2,37 ¹	0.06
	E + K	6,00*		5,00*		7,29±2,81 ¹		9,74±3,57 ¹	
HAM-D	E	15,10±4,16 ¹	0.000	13,63±4,51 ¹	0.000	12,00*	0.000	17,73±4,37 ¹	0.000
	E + K	10,39±3,58 ¹		8,42±2,42 ¹		9,00*		16,71±4,66 ¹	
HAM-A	E	15,50*	0.000	15,27±5,91 ¹	0.000	13,50*	0.000	20,33±5,21 ¹	0.185
	E + K	11,00*		9,23±2,78 ¹		10,00*		18,39±6,07 ¹	
FIQ	E	58,45±8,66 ¹	0.000	55,01*	0.000	56,99*	0.000	65,76±6,24 ¹	0.002
	E + K	38,90±10,59 ¹		29,13*		33,08*		58,82±10,00 ¹	
MYES	E	48,30±7,94 ¹	0.000	46,90±9,59 ¹	0.000	44,50*	0.000	54,93±6,46 ¹	0.086
	E + K	35,35±7,72 ¹		30,10±5,08 ¹		36,00*		51,23±9,73 ¹	
NHP-ağrı	E	55,01*	0.000	57,19*	0.000	56,71±11,70 ¹	0.000	69,09*	0.002
	E + K	42,35*		29,44*		44,05±13,96 ¹		56,42*	
NHP-fa	E	51,88±12,20 ¹	0.000	54,30*	0.000	52,81±9,53 ¹	0.000	56,24*	0.001
	E + K	31,76±14,83 ¹		24,23*		36,44±9,28 ¹		44,70*	
NHP-yor	E	63,20*	0.000	62,20*	0.000	60,80*	0.000	76,00*	0.002
	E + K	39,20*		36,80*		39,20*		60,80*	
NHP-uyku	E	49,29*	0.000	49,29*	0.000	50,00*	0.000	65,06*	0.041
	E + K	38,47*		27,26*		39,83*		55,93*	
NHP-si	E	56,40*	0.000	50,94*	0.000	55,46*	0.000	58,11*	0.041
	E + K	36,10*		22,53*		41,37*		55,46*	
NHP-emos	E	60,22±15,70 ¹	0.000	55,80±15,37 ¹	0.000	55,27±12,85 ¹	0.000	66,01*	0.001
	E + K	38,98±13,82 ¹		30,81±10,47 ¹		40,42±11,20 ¹		45,75*	

VAS: vizuel analog skala, HNS: hassas nokta sayısı, HAM-D: Hamilton depresyon ölçeği, HAM-A: Hamilton anksiyete ölçeği, FIQ: fibromiyalji etki skalası, MYES: modifiye yorgunluk etki skalası, NHP-ağrı: Nottingham sağlık profili ağrı subskalası, NHP-fa: Nottingham sağlık profili fiziksel aktivite subskalası, NHP-yor: Nottingham sağlık profili yorgunluk subskalası, NHP-uyku: Nottingham sağlık profili uyku subskalası, NHP-si: Nottingham sağlık profili sosyal izolasyon subskalası, NHP-emos: Nottingham sağlık profili emosyonel durum subskalası.

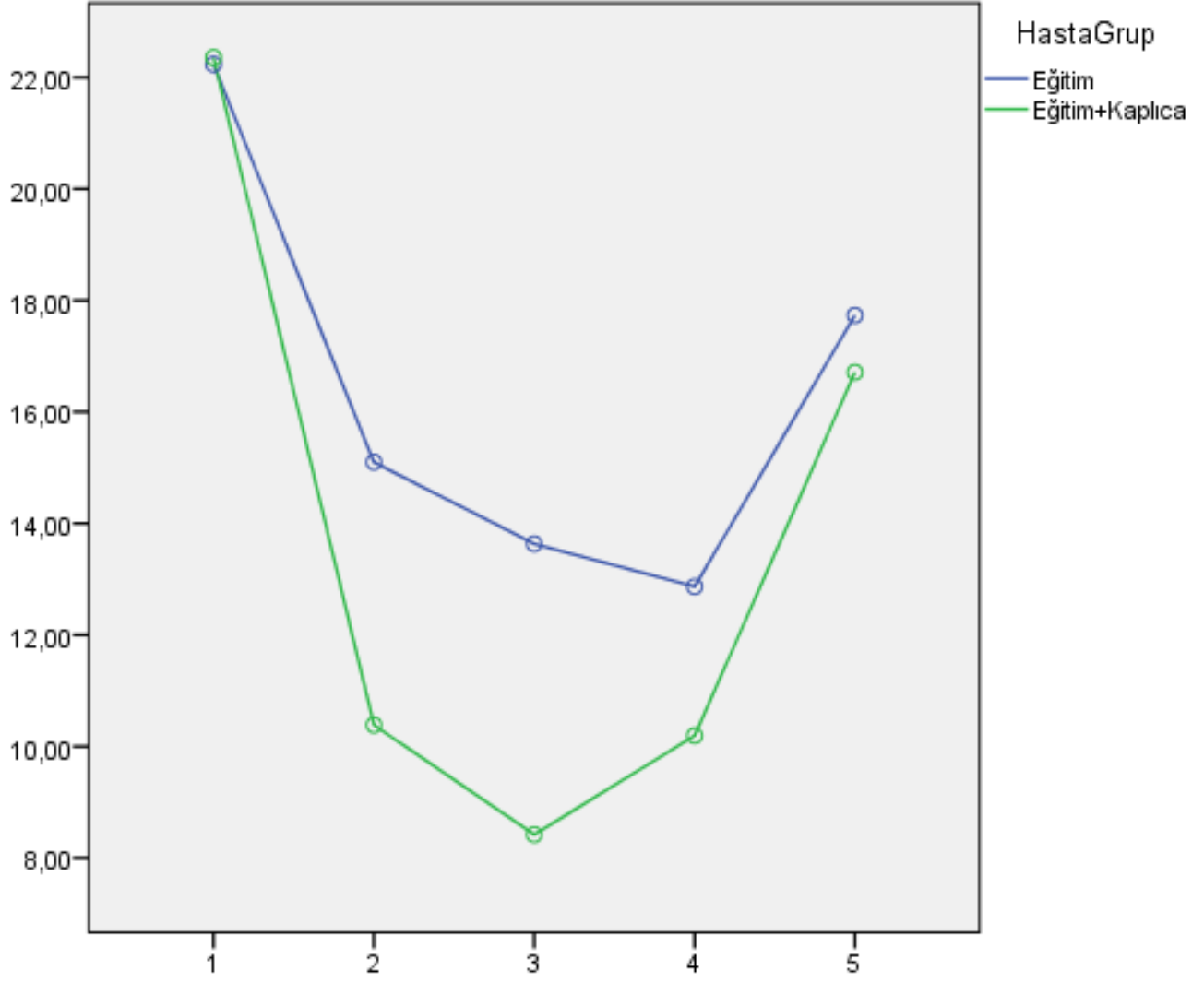
E: Eğitim tedavisi grubu, E + K: Eğitim ve kaplıca tedavisi grubu, ¹ Student t testi, * Mann-Whitney U test



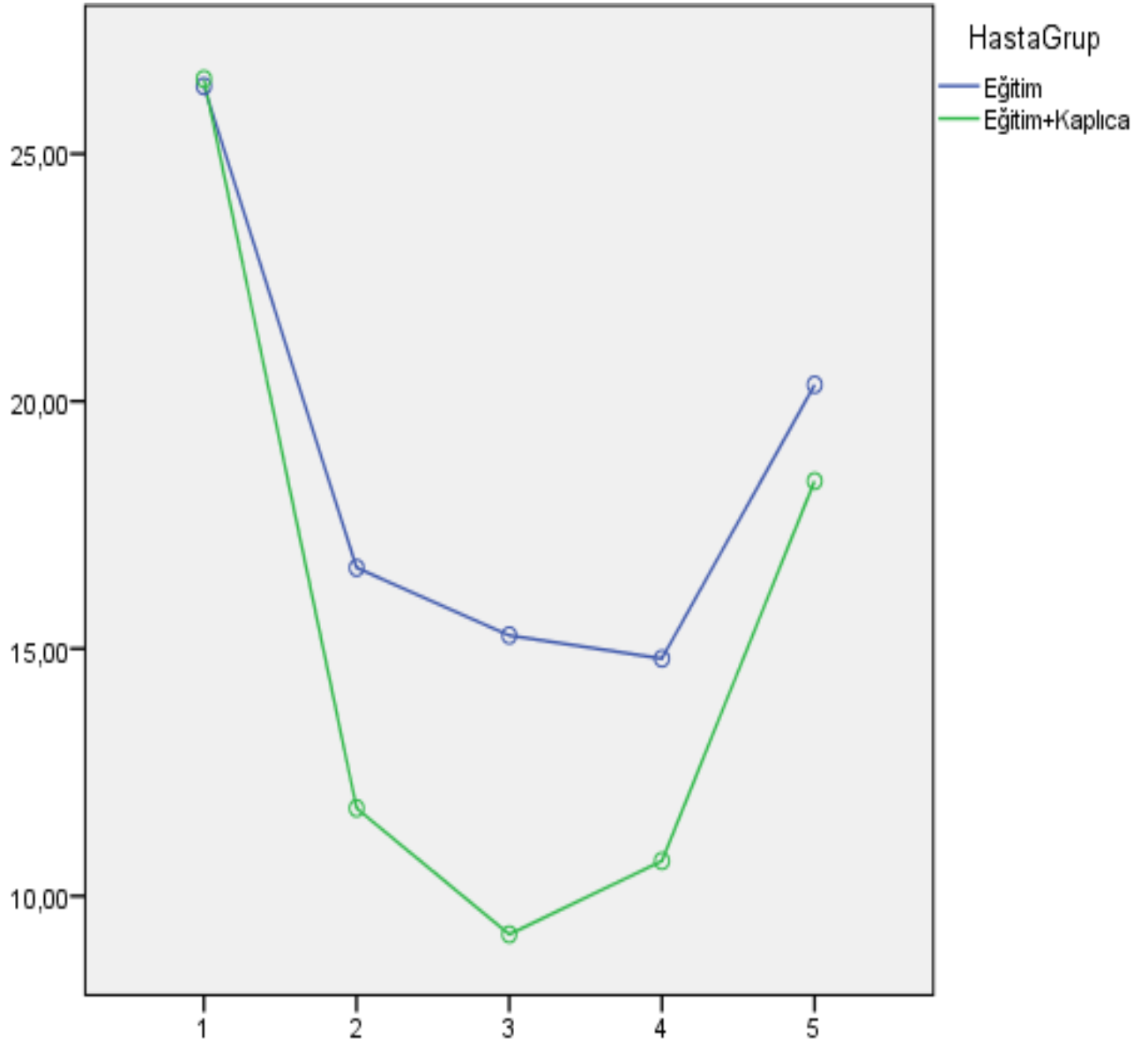
Şekil 2. VAS skorlarının 6 aylık takip grafiği



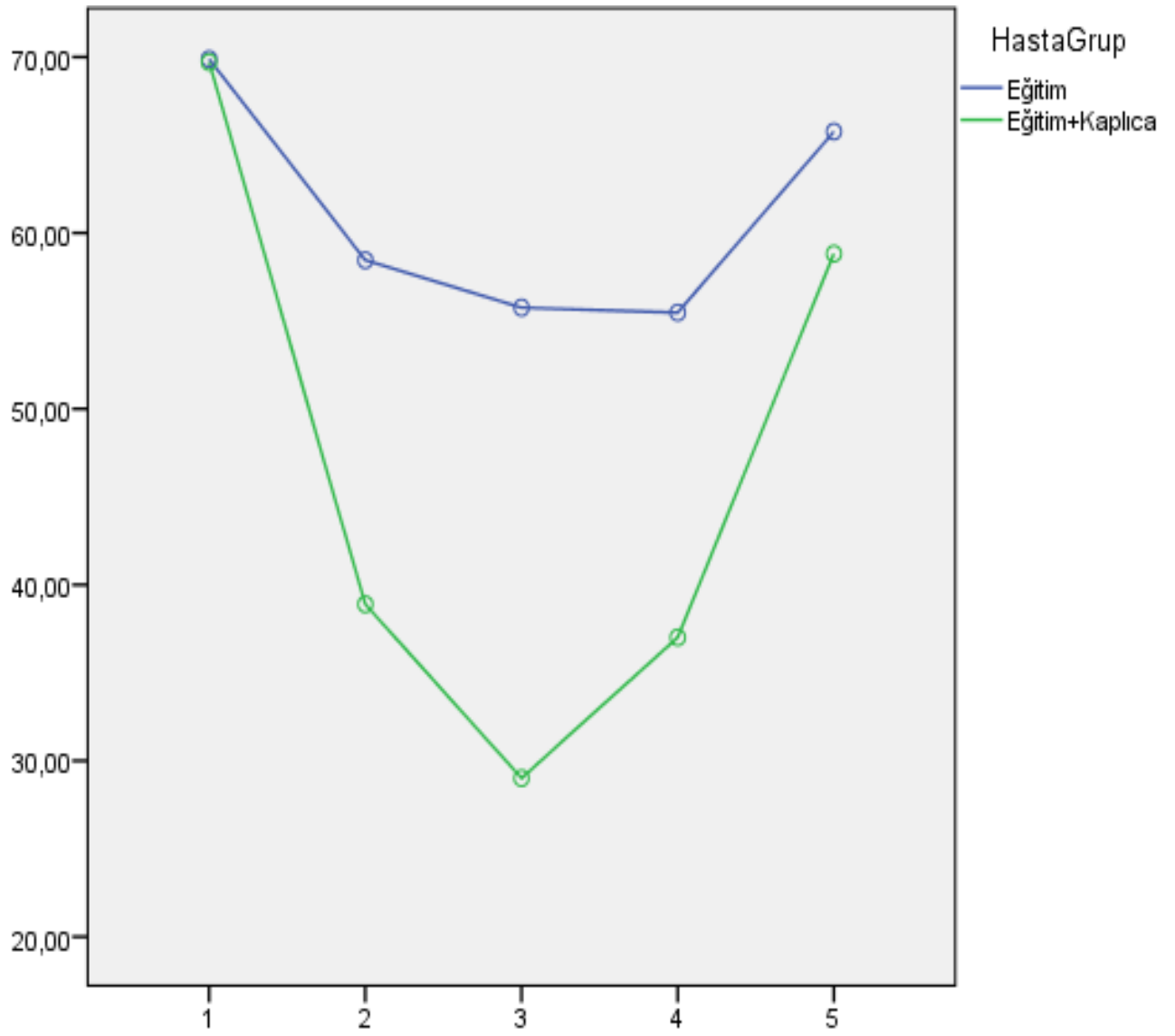
Şekil 3. HNS skorlarının 6 aylık takip grafiği



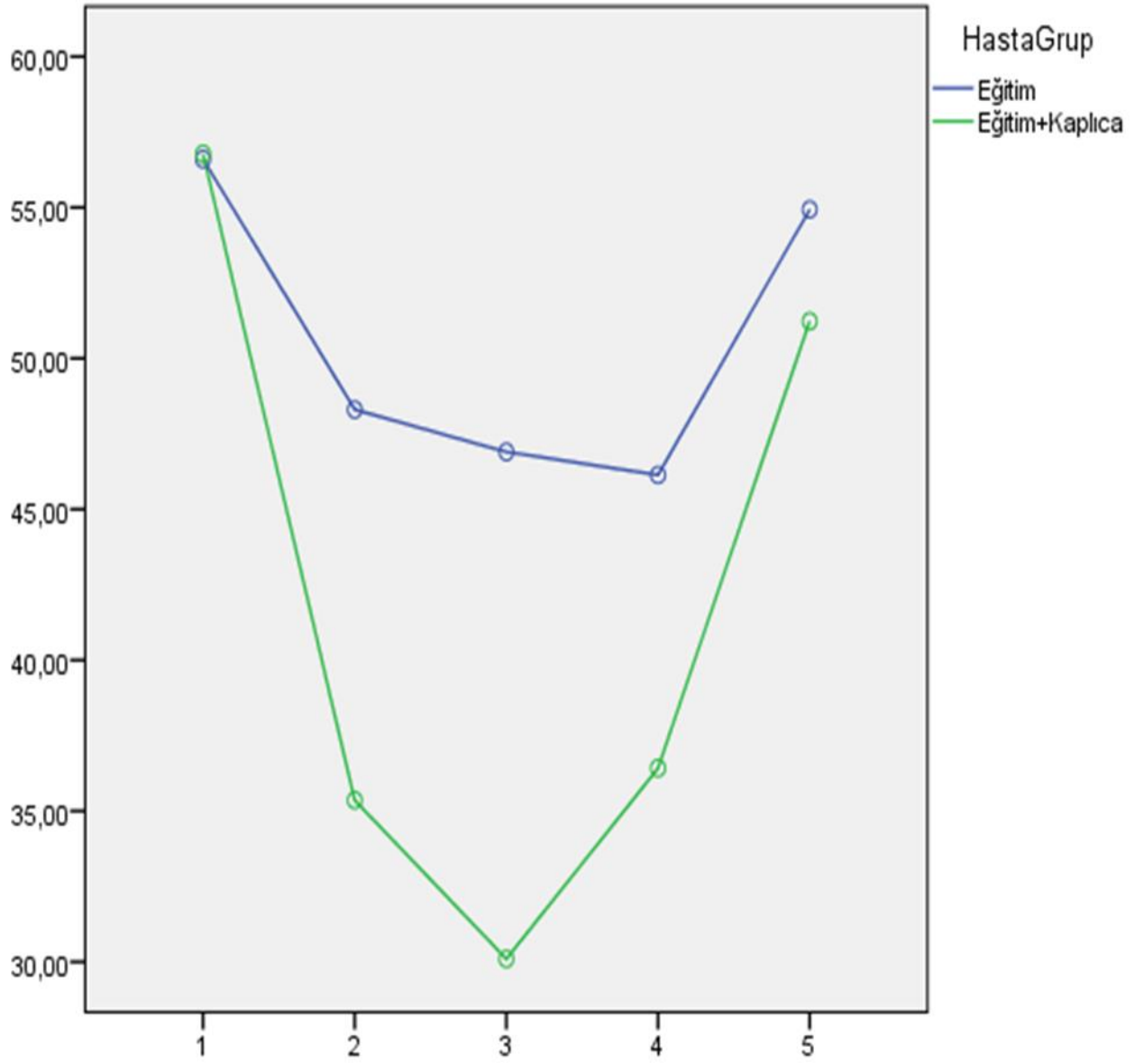
Şekil 4. HAM-D skorlarının 6 aylık takip grafiği



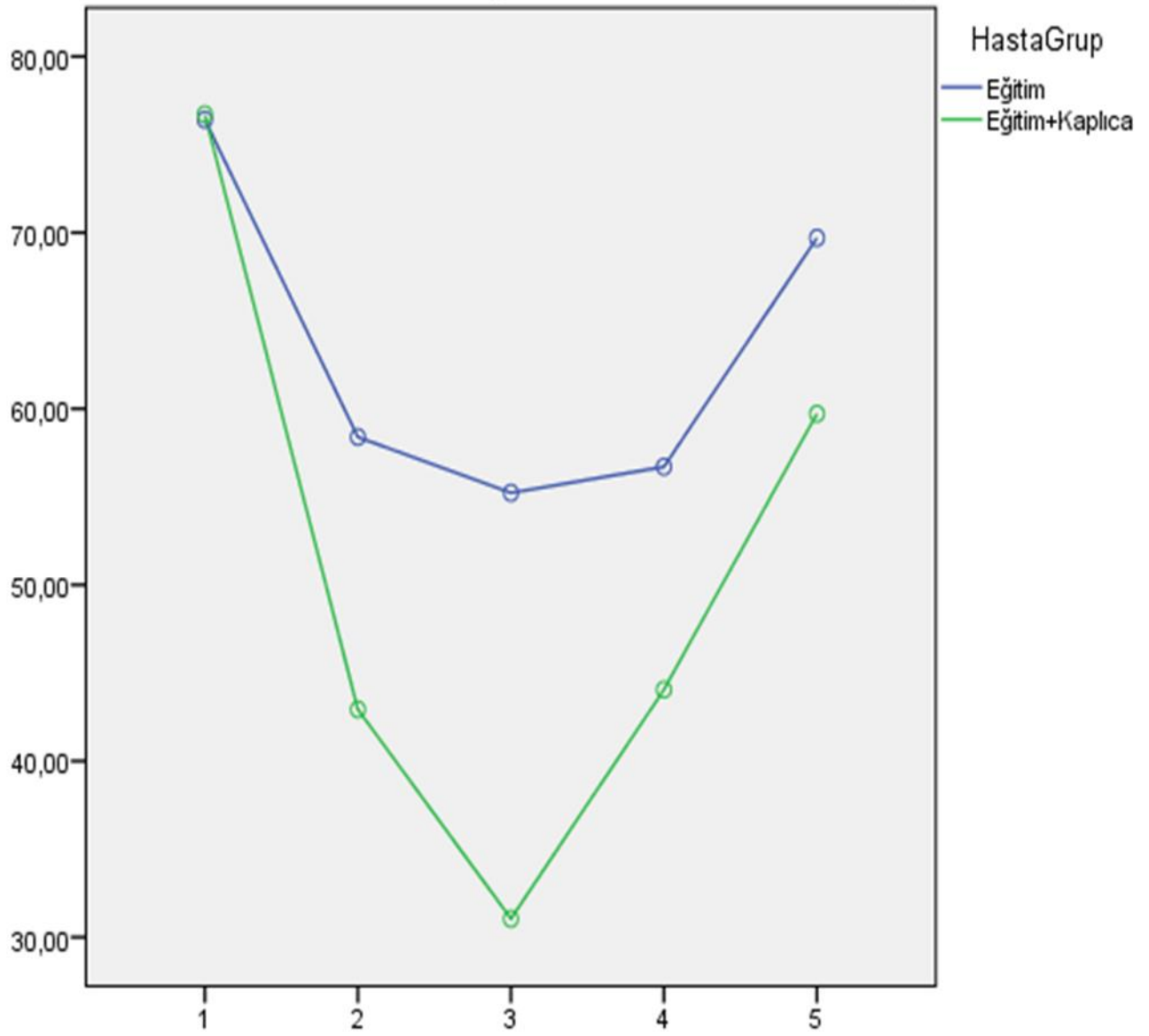
Şekil 5. HAM-A skorlarının 6 aylık takip grafiği



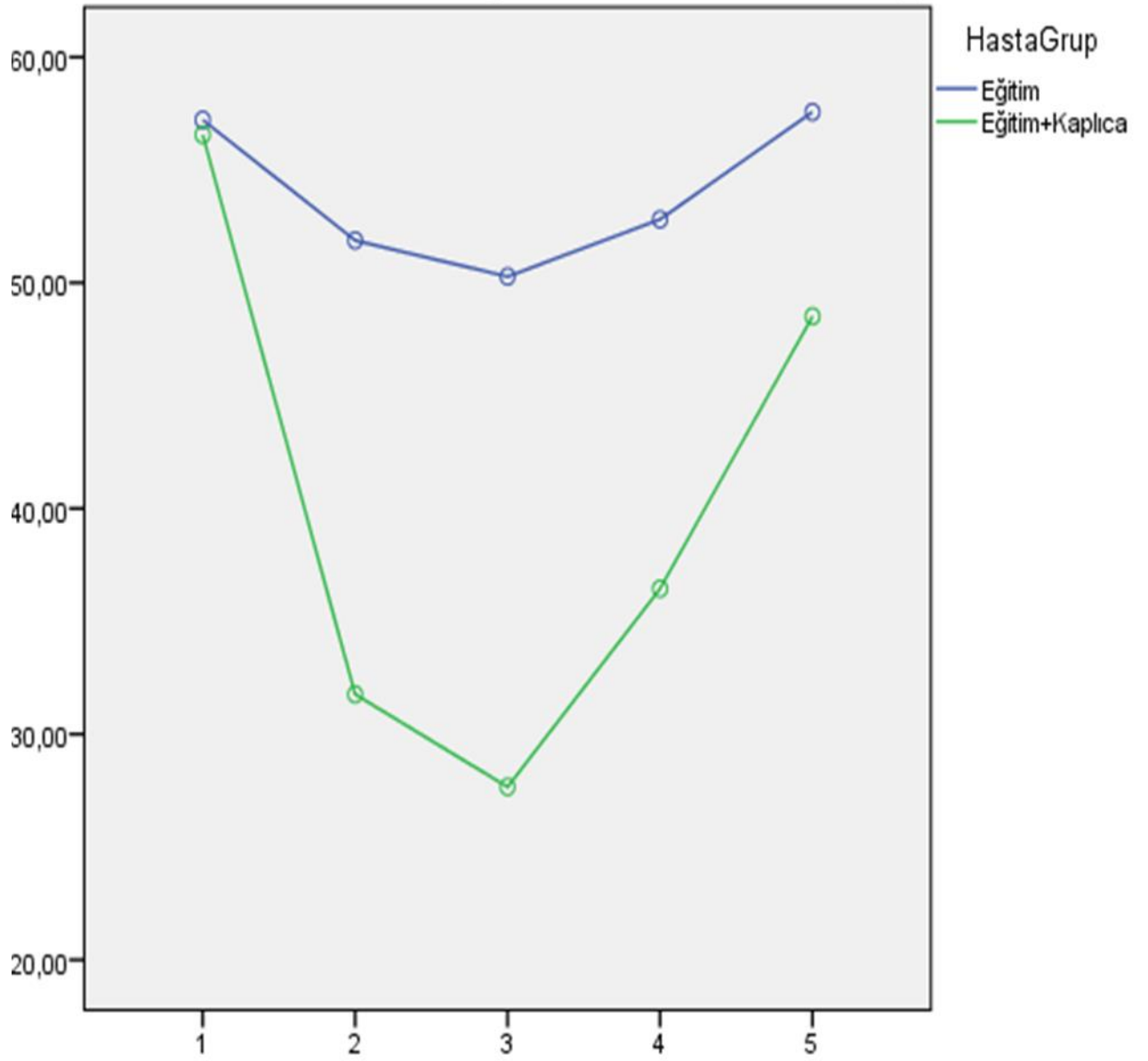
Şekil 6. FIQ skorlarının 6 aylık takip grafiği



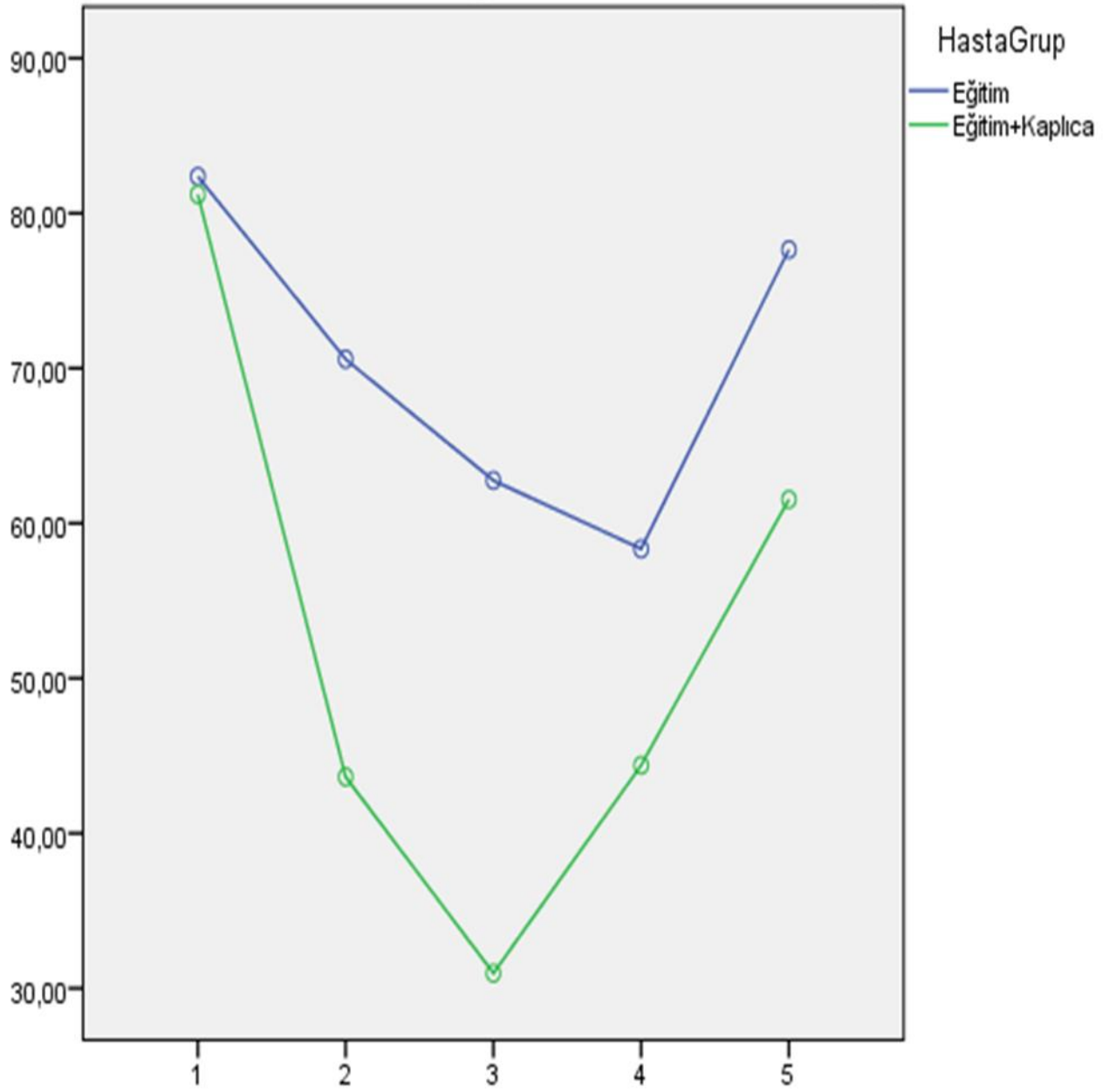
Şekil 7. MYES skorlarının 6 aylık takip grafiği



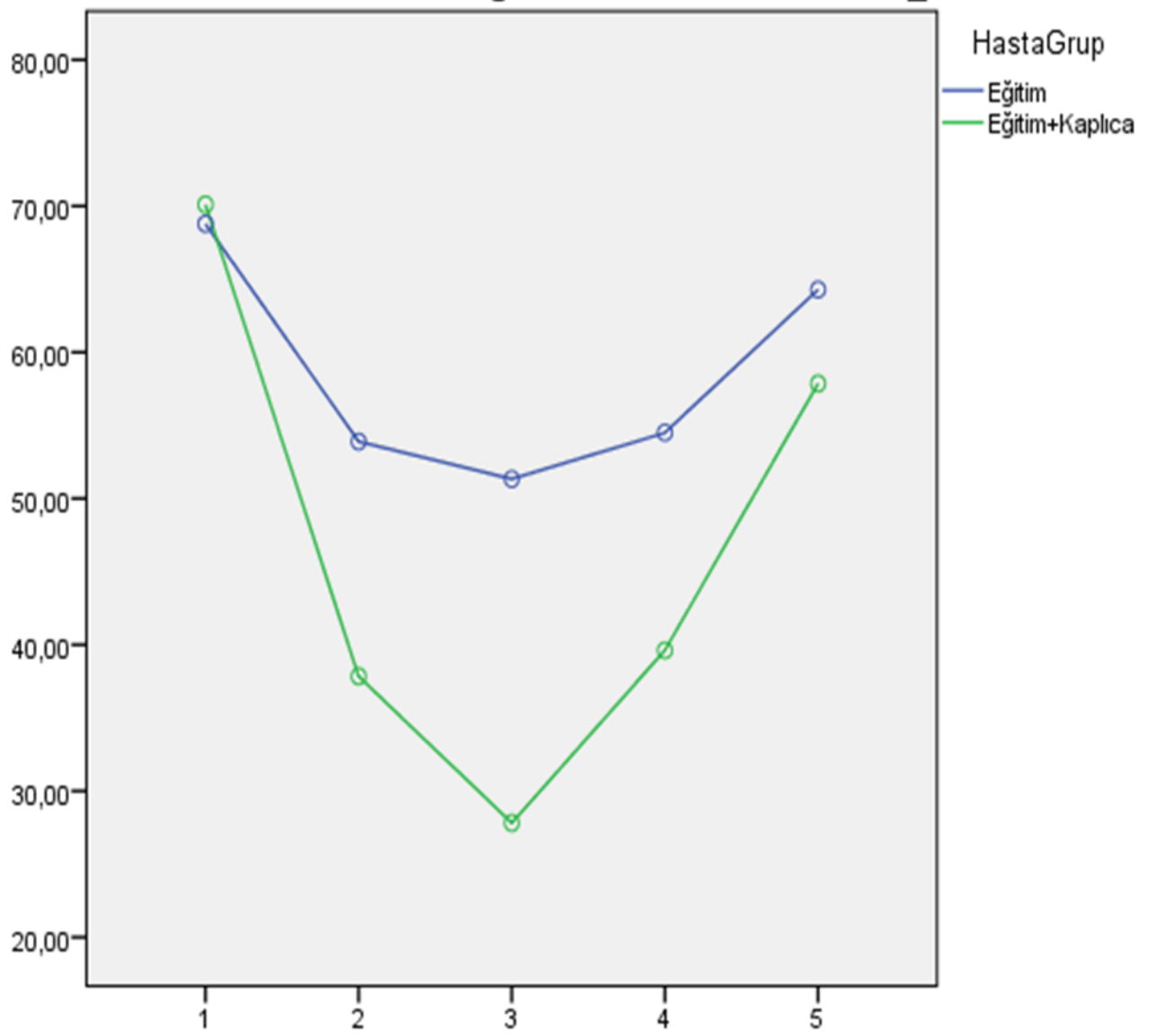
Şekil 8. NHP-ağrı skorlarının 6 aylık takip grafiği



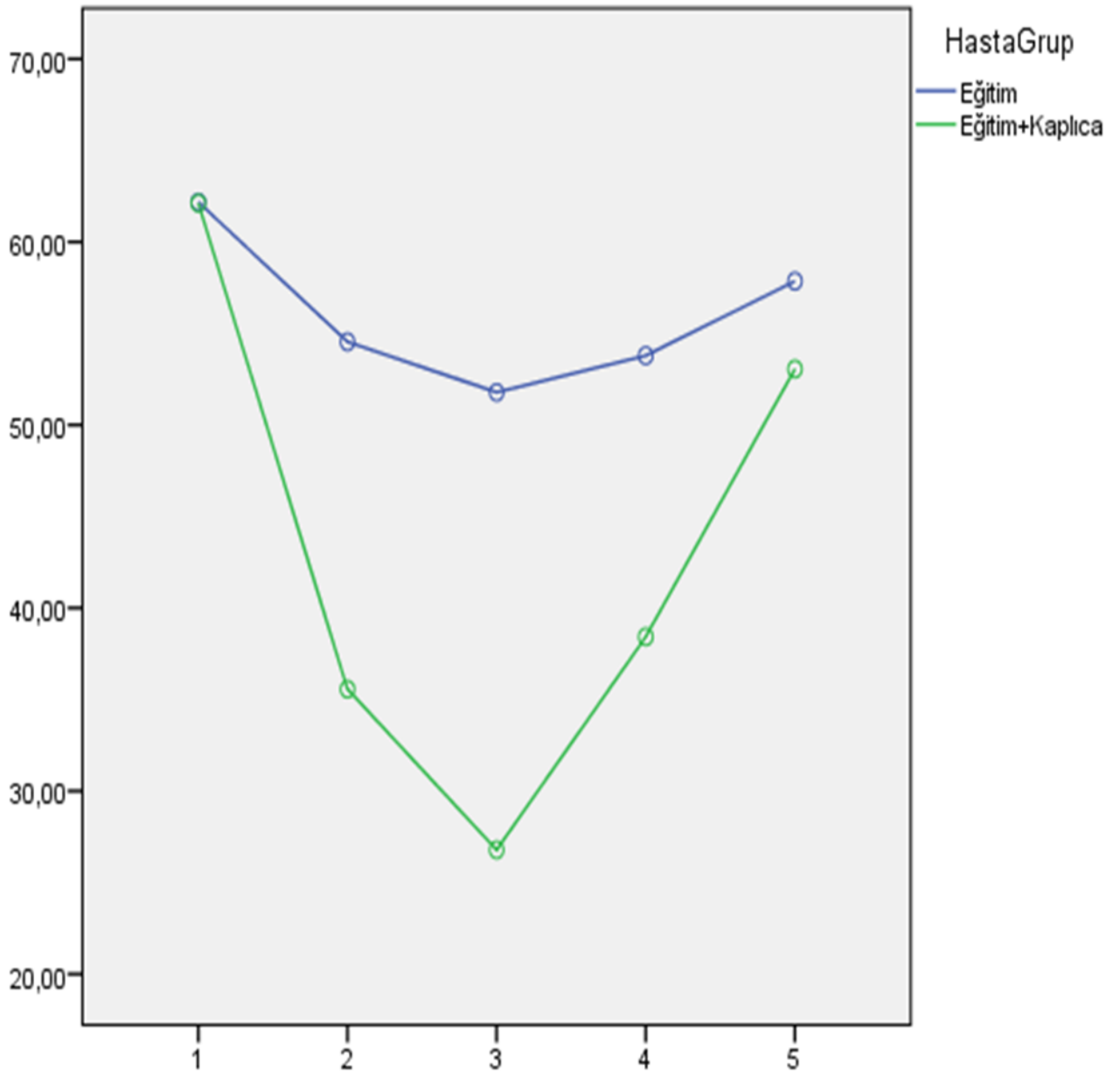
Şekil 9. NHP-fa skorlarının 6 aylık takip grafiği



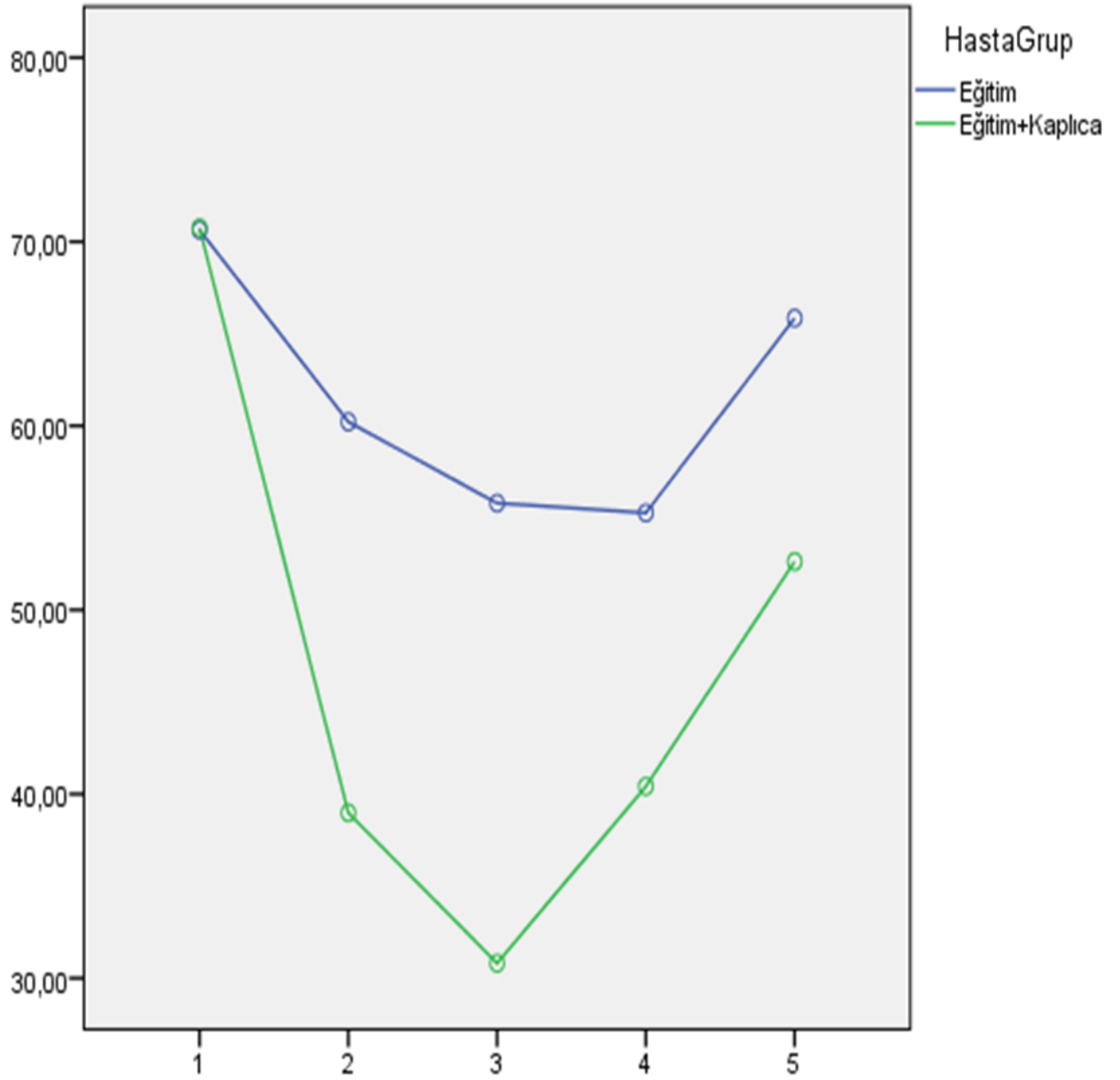
Şekil 10. NHP-yor skorlarının 6 aylık takip grafiği



Şekil 11. NHP-uyku skorlarının 6 aylık takip grafiği



Şekil 12. NHP-si skorlarının 6 aylık takip grafiği



Şekil 13. NHP-emos skorlarının 6 aylık takip grafiği

5.TARTIŞMA

FMS, kronik yaygın kas iskelet ağrısı ile karakterize romatizmal bir hastalıktır. Hastalarda yaygın vücut ağrısına sabah sertliği, baş ağrısı, irritabl barsak ve mesane sendromu, anksiyete, depresyon, raynaud fenomeni, kuru göz, kuru ağız, uyku bozuklukları, ellerde şişlik hissi, parestezi gibi bulgu ve yakınmalar da eşlik etmektedir. Tüm bu semptomlar bütünü hastaların yaşam kalitesini etkilemekte, iş gücü ve mali kayıplara neden olmaktadır. Hastalığın etyopatogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle periferik ve santral mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir. FMS'nin etyopatogenezi tam olarak açıklanamadığından tüm hastalarda etkili tek bir tedavi yöntemi yoktur. Hastaların kliniği göz önünde bulundurularak farmakolojik, non-farmakolojik tedavi seçenekleri içerisinde bir veya birkaçı tedavi yöntemi olarak belirlenmelidir. Böylece tedavi kişiselleştirilmeli, tedaviye uyum artırılmalıdır.

FMS tedavisinde önemli köşe taşlarından birisi hasta eğitimidir. Birçok uzman tedavi seçeneklerini değerlendirirken hasta eğitimini göz ardı etmekte, eğitime gereken önemi vermemektedir. Literatürde FMS hastalarında sadece eğitim tedavisinin değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Genellikle çalışmalarda eğitim diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilerek uygulanmıştır. Rooks ve ark. (137) 207 hastayı dâhil ettikleri çalışmada hastaları dört ana gruba ayırmışlardır. Birinci gruba aerobik egzersiz ve germe egzersizleri, ikinci gruba aerobik, germe ve güçlendirme egzersizleri, üçüncü gruba eğitim ve dördüncü gruba tüm bu tedavi yöntemlerinin kombinasyonunu uygulamışlardır. Eğitim tedavisi grubundaki hastalar toplam 7 seans FMS konusunda bilgilendirilmiştir. Eğitim tedavisi uygulanan hastaların takiplerinde SF-36 fiziksel rol subskalasında, öz etkililik-yeterlilik ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme saptanmıştır. Bununla birlikte FIQ ve Beck depresyon ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme saptanmamıştır. En iyi tedavi cevabı tüm yöntemlerin kombine edildiği gruptan elde edilmiştir.

Yapılan bir diğer çalışmada FMS hastaları 7 haftalık bir eğitim programına tabi tutulmuştur. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası hastane anksiyete ve depresyon ölçeği, artritli bireylerde öz etkililik ölçeği ile değerlendirilmişlerdir (146). Tedavi

sonrası hastane anksiyete ve depresyon ölçeği depresyon subskalasında ılımlı düzeyde bir düzelme saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değildir. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği anksiyete subskalasında istatistiksel olarak anlamlı seviyede düzelme olmuştur. Artritli bireylerde öz etkililik ölçeğinde istatistiksel olarak kuvvetli derecede anlamlı iyileşme saptanmıştır.

Randomize kontrollü çift kör yapılan bir çalışmada tedavi grubuna 2 seans yüz yüze FMS’de ağrı nörofizyolojisi konusunda eğitim verilmiştir (147). Hastalar üç aylık bir süre ile takibe alınmıştır. Üçüncü ay sonunda tedavi grubunda ağrı nörofizyolojisi testi (neurophysiology of pain test), SF-36 fiziksel fonksiyon, mental sağlık, genel sağlık algısı, zindelik/yorgunluk subskalalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır.

Yapılan bir diğer randomize kontrollü çalışmada 150 hasta randomize olarak iki gruba ayrılmıştır (148). Birinci gruba 1 hafta boyunca her gün FMS’de öz yönetim konusunda eğitim verilmiştir. Diğer gruba tedavi uygulanmamıştır. 3 hafta sonunda hastalar genel sağlık anketi, effective musculoskeletal consumer ölçeği, FIQ ve öz etkililik-yeterlilik ölçeği ile değerlendirilmiştir. Eğitim tedavisi grubunda sadece effective musculoskeletal consumer ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır. Diğer değerlendirilen ölçeklerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir düzelme saptanmamıştır. Çalışmada eğitim tedavisi grubunda istenilen düzeyde bir iyilik hali saptanmaması çeşitli nedenlere bağlanmıştır. Bir hafta boyunca her gün eğitim verilmesi hastalara yoğun gelmiş olabilir. Hastaların yaşı, eğitim seviyesi, motivasyonu uygulanan programın etkinliğini düşürmüş olabilir. Uygulanan eğitim programı hastaların ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde olmayabilir. Bu çalışma eğitim verilen hasta grubunun yaşı, eğitim seviyesi, ihtiyaçları ve beklentileri göz önünde bulundurularak eğitim programlarının düzenlenmesi gerektiğini göstermektedir. Eğitim seansları art arda yoğun şekilde uygulanmamalıdır. Belirli aralıklarla uygulanan eğitim seansları daha iyi sonuçlar verebilmektedir.

Van Ittersum ve ark. (149) FMS hastalarında yüz yüze bir sağlık personelinin eğitim vermesi yerine FMS konusunda hazırlanmış özel kitapçıklarla eğitim vermenin etkinliğini araştırmışlardır. Bu çalışmanın amacı hazır bilgilendirici kitapçıklar ile sağlık personeline zaman kazandırmaktır. Bir diğer avantajı ise uygulamanın kolay ve

ucuz olmasıdır. Hastaların kendilerini iyi hissettikleri bir anda kitapçıkları okuyarak gerekli eğitimi alabilecekleri düşünülmüştür. Hastalar 2. ve 6. haftada değerlendirilmiştir. Değerlendirilen parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir iyileşme saptanmamıştır. Bu durum çeşitli nedenlere bağlanabilir. Eğitim, konusunda deneyimli sağlık personeli tarafından yüz yüze ve hastanın ihtiyaçlarına, kliniğine, eğitim seviyesine uygun olarak verilmelidir. Hastalar ile iletişim kurmadan standart hazırlanmış eğitim kitapçıkları ile istenen sonuçların elde edilmesi güçtür.

Yukarıda belirtilen literatür bilgilerinde görülmektedir ki, hastalara aralıklı olarak yüz yüze uygulanan eğitim programları FMS bulgu ve semptomlarının kontrol altına almada çeşitli seviyelerde etkindir. Eğitim programları kişinin eğitim seviyesi, yaşına uygun olarak hastanın anlayabileceği şekilde düzenlenmelidir. Eğitimin konusunda bilgi sahibi olan, deneyimli bir sağlık personeli tarafından verilmesi uygundur.

Çalışmamızda hastalara eğitim; tedavi başlangıcında, 15. günde, 1. ayda, 3. ayda ve 6. ayda aynı fiziksel tıp ve rehabilitasyon hekimi tarafından hastalarla bire bir ve yüz yüze iletişim kurularak verilmiştir. Eğitim tedavisi grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde NHP-fa subskalasında başlangıç değerlendirmeleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir iyileşme saptanmamıştır. NHP-si subskalası değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir iyileşme saptanmıştır. Diğer değerlendirilen tüm parametrelerde (VAS, HNS, HAM-D, HAM-A, FIQ, NHP-ağrı, NHP-yor, NHP-uyku, NHP-emos) istatistiksel olarak kuvvetli derecede anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu sonuçlar bize hastaya zaman ayırarak, birebir, yüz yüze ve hastanın anlayabileceği şekilde eğitim verilmesinin FMS semptom ve bulgularının kontrolünde önemli bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Çalışmamız, hangi tedavi yöntemi uygulanacak olursa olsun tedaviye hasta eğitimi ile başlamanın hastalık kontrolündeki önemini ortaya koymaktadır. Eğitimin herhangi bir maliyetinin olmaması ve teknik ekipman gerektirmemesi önemli avantajlarıdır. FMS hastalarında tedaviye eğitim ile başlanılmalı ve hastanın her kontrole gelişi bir eğitim fırsatı olarak değerlendirilmelidir.

Kaplıca tedavisi; doğal yeraltı kaynaklı mineralli suların, gazların ve peloidlerin dozları ayrıntılı olarak belirlenmiş seri halindeki düzenli aralıklarla tekrarlanarak kullanılmasıyla ve kür tarzında gerçekleştirilen bir tedavidir (129).

Biz çalışmamızda balneoterapi (kaplıca tedavisi) ve eğitim tedavilerinin birlikte kullanımının FMS hastalarında kısa ve uzun dönem etkinliğini araştırmayı amaçladık. Ayrıca sadece eğitim tedavisi uygulanan grup ile eğitim ve balneoterapi tedavisi birlikte uygulanan grubun takip parametrelerini karşılaştırarak balneoterapinin FMS hastalarındaki etkinliğini belirlemeyi hedefledik.

FMS hastalarında balneoterapinin etkinliğini değerlendiren çalışma sayısı azdır.

Evcik ve ark. (133) 42 primer FMS hastasını çalışmalarına dâhil etmişlerdir. Randomize olarak ikiye bölünen hastalardan birinci gruba haftada beş gün toplam 15 seans kaplıca tedavisi uygulanmıştır. Diğer grup rutin yaşamına devam etmiştir. Her iki grup 24 hafta boyunca takip edilmiştir. Kaplıca tedavisi grubu VAS, FIQ ve HNS parametrelerinde 3. ve 24. haftada istatistiksel olarak anlamlı derecede iyileşme göstermiştir. Beck depresyon ölçeği değerlendirildiğinde 3. hafta takibinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülse de, bu anlamlılık 24. hafta takibinde ortadan kalkmıştır. Kontrol grubunun takip parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme saptanmamıştır.

Dönmez ve ark. (134) yaptıkları çalışmaya 30 kadın FMS hastasını dâhil etmişlerdir. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba kaplıca merkezinde kalarak iki hafta boyunca haftada altı gün kaplıca tedavisi uygulanmıştır. İkinci grup günlük yaşamına ve medikal tedavisine devam etmiştir. Kaplıca tedavisi grubunda 2. hafta, 1. ay, 3. ay, 6. ay ve 9. ay takiplerinde başlangıç değerlendirmelerine göre FIQ, VAS, Beck depresyon ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme saptanmıştır. HNS'de ise 2. hafta, 1. ay, 3. ayda başlangıç değerlendirmelerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme mevcuttur. Bununla birlikte bu anlamlılık 6. ay ve 9. ay takiplerinde bozulmaktadır. Kontrol grubunda ise 9. ay VAS, 3. ay HNS, 1. ve 3. ay Beck depresyon ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme saptanmıştır. Diğer takip parametrelerinde değişiklik saptanmamıştır.

Özkurt ve ark. (150) medikal tedavi altındaki 50 FMS hastasını çalışmalarına dâhil etmişlerdir. Hastalar randomize olarak iki gruba bölünmüştür. Birinci gruba iki hafta boyunca günde iki kez kaplıca tedavisi uygulanmıştır. İkinci grup medikal tedavisine devam etmiştir. Hastalar 2. haftada, 1. ayda, 3. ayda değerlendirilmiştir. Balneoterapi tedavisi grubunda FIQ, Beck depresyon ölçeği, VAS, hekimin hastalığı değerlendirme ölçeği, hastanın hastalığı değerlendirme ölçeği, HNS değerlendirmelerinde başlangıç skorları ile karşılaştırıldığında tüm takip periyotlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelmeye saptanmıştır. Kontrol grubunun takip parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık saptanmamıştır. Kaplıca tedavisi grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 3. ay hekimin hastalığı değerlendirme ölçeği, 1. ay Beck depresyon ölçeği dışındaki tüm değerlendirmelerde kaplıca tedavisi grubu kontrol grubuna göre üstün bulunmuştur.

Kesiktaş ve ark. (151) 56 FMS hastasını randomize olarak üç gruba ayırmışlardır. Birinci gruba fizik tedavi modaliteleri (TENS, US, IR) ve balneoterapi, ikinci gruba tek başına fizik tedavi modaliteleri, üçüncü gruba fizik tedavi modaliteleri ve hidroterapi uygulanmıştır. Bütün hastalar başlangıçta, 1. hafta, 3. hafta ve 6. ayda değerlendirilmiştir. Gruplar arası değerlendirme yapıldığında en yüksek etkinlik fizik tedavi modaliteleri ve balneoterapi grubunda saptanmıştır. HNS ve VAS değerlendirildiğine fizik tedavi modaliteleri ve hidroterapi grubunda, fizik tedavi modaliteleri ve balneoterapi grubunda 6 aylık takip boyunca istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir iyileşme saptanmıştır. Sadece fizik tedavi modaliteleri uygulanan grupta başlangıç takiplerinde bir düzelmeye saptansa da 6. ay takipte bu düzelmeye ortadan kalkmıştır.

Ardıç ve ark. (135) FMS hastalarını iki gruba ayırmışlardır. Birinci gruba balneoterapi uygulanmıştır. İkinci grup rutin tedavisine devam etmiştir. Üçüncü bir sağlıklı grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. FMS hastaları ve kontrol grubu VAS, HNS, FIQ, Beck depresyon ölçeği, PGE2, LTB4, IL1- α açısından değerlendirilmiştir. Kaplıca tedavisi uygulanan grupta tedavi sonrası VAS, HNS, Beck depresyon ölçeği ve FIQ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelmeye saptanmıştır. Sadece kaplıca tedavisi uygulanan grupta tedavi sonrası PGE2, LTB4 ve

IL1- α düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır. Bu sonuçlar kaplıca tedavisinin biyokimyasal temelini açıklamaktadır (152).

Çalışmamızda eğitim ve kaplıca tedavisi birlikte uygulanan grup kendi içerisinde değerlendirildiğinde; başlangıç değerlerine göre tüm takip parametrelerinde istatistiksel olarak kuvvetli derecede anlamlı bir düzelme mevcuttu. İyilik hali 6 ay boyunca devam etmekteydi. Bu sonuçlar bize eğitim ve kaplıca tedavisinin birlikte kullanımının FMS hastalarının semptom ve bulgularını kontrol altına almakta etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Tek başına eğitim tedavisi uygulanan grup ile eğitim ve kaplıca tedavisi birlikte uygulanan grup karşılaştırıldığında; 15. gün, 1. ay, 3. ay takip değerlendirmelerinde eğitim ve kaplıca tedavisi uygulanan grup tüm parametrelerde daha fazla iyileşme gösterdi. 6. ay değerlendirmelerinde HNS, HAM-A, MYES ölçümlerinde gruplar arası istatistiksel anlamlı fark yoktu. 6. ay takibinde VAS, HAM-D, FIQ ve NHP subskalaları değerlendirmelerinde yükselme saptansa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık eğitim ve kaplıca tedavisi lehine devam etmekteydi.

Çalışmamızdaki bu sonuçlar kaplıca tedavisinin 3 aylık dönemde yüksek derecede etkinliğinin olduğunu göstermektedir. 3. aydan sonra grafiklerde de görüldüğü gibi VAS, HAM-D, FIQ ve NHP subskalalarında istatistiksel olarak anlamlılık bozulmasa da skorlamalarda yükselme eğilimi mevcuttu. HNS, HAM-A ve MYES skorlarında ise gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık 6. ayda mevcut değildi. Hastalar özellikle 3. aydan sonra hastalık aktivitelerinin yükselme eğilimine geçmesiyle birlikte ‘hastalığım yeniden aktifleşiyor’ düşüncesine kapılmış olabilirler. Bu durumun etkisi ile eğitim ve kaplıca tedavisi grubundaki hastalarda hastalık aktifleşme anksiyetesi gelişmiş olabilir. Sonuç olarak HAM-A ölçeğindeki skorlar yükselmiş, istatistiksel olarak anlamlılık bozulmuş olabilir.

Kaplıca tedavisi FMS hastalarında 3 aylık takip döneminde yüksek bir etkinliğe sahiptir. 6. aydan itibaren hastalardaki iyilik hali bozulma eğilimi göstermektedir. Bu durumda hastalar 6 ayda bir tekrarlanan kaplıca kürleri ile tedavi edilerek hastaların genel iyilik halleri korunabilir. Bu imkân mevcut değil ise kaplıca tedavisi ile hastalık aktivitesi baskılandıktan sonra tedaviye farklı bir yöntemin eklenmesi doğru olabilir.

Bulguların baskılandığı dönemde hastaların yeni tedavi yöntemine uyumları yüksek olabilir. Hastaya zaman ayırarak, birebir, yüz yüze eğitim verilmesinin FMS semptom ve bulgularının kontrolünde önemli bir tedavi yöntemidir. Eğitimin maliyeti ve teknik ekipman gereksinimi yoktur. FMS hastalarında tedaviye eğitim ile başlanıp, belirli aralıklarla eğitim seanslarının tekrar edilmesi belirgin fayda sağlayabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

FMS hastalarında eğitim ve kaplıca tedavilerinin etkinliklerini karşılaştırdığımız çalışmamızın sonuçlarına göre;

1. Eğitim tedavisi uygulanan grubun 6 aylık takiplerinde VAS, HNS, HAM-D, HAM-A, FIQ, MYES, NHP-ağrı, NHP-yor, NHP-uyku, NHP-emos değerlendirmelerinde başlangıç skorlarına göre istatistiksel olarak kuvvetli derecede anlamlı düzelme mevcuttu ($p<0.001$). NHP-si subskalası değerlendirildiğinde başlangıç skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelme saptandı ($p<0.05$). NHP-fa subskalası ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).
2. Eğitim ve kaplıca tedavisinin birlikte uygulandığı grup değerlendirildiğinde 6 aylık takip boyunca tüm parametrelerde başlangıç skorlarına göre istatistiksel olarak kuvvetli derecede anlamlı düzelme saptandı ($p<0.001$).
3. Eğitim tedavisi grubu eğitim ve kaplıca tedavisi grubu ile karşılaştırıldığında 15. gün, 1. ay ve 3. ay takip değerlendirmelerinde eğitim ve kaplıca tedavisi grubu, eğitim tedavisi grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla iyileşme göstermişti ($p<0.05$). 6. ay takiplerinde HNS, HAM-A, MYES ölçümlerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). 6.ayda diğer ölçüm parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık eğitim ve kaplıca tedavisi lehine devam etmekteydi ($p<0.05$).
4. Tek başına eğitim uygulanması FMS hastalarında etkili bir tedavi yöntemidir. Eğitim programları yanına kaplıca tedavisinin eklenmesi tedavinin etkinliğini arttırmaktadır.
5. Kaplıca tedavisi FMS hastalarında 3 aylık takip döneminde yüksek bir etkinliğe sahiptir. 6. Aydan itibaren etkinlik azalma eğilimi göstermektedir. Bu nedenle hastaların 9. ay ve 12. ayda tekrar değerlendirildiği çalışmaların yapılması kaplıca tedavisinin uzun dönem etkinliğini belirlemek açısından uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum.* 2008;59(7):961-967.
2. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu Etiyopatogenez. *Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.* 1998;4:219-225.
3. Cetin N. Factors affecting the quality of life in patients with fibromyalgia. *Turk J Rheumatol.* 2009;24:77-81.
4. Eich W, Häuser W, Arnold B, Jäckel W, Offenbächer M, Petzke F, et al. Fibromyalgia syndrome. Definition, classification, clinical diagnosis and prognosis. *Schmerz.* 2012;26(3):247-258.
5. Lee YC, Lu B, Boire G, Haraoui BP, Hitchon CA, Pope JE, et al. Incidence and predictors of secondary fibromyalgia in an early arthritis cohort. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):949-954.
6. Turk DC, Okifuji A, Sinclair JD, Starz TW. Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1996;23(7):1255-1262.
7. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med.* 2004;66(6):837-844.
8. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10) 2916-2922.
9. Müller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2007;27(11):1005-10.
10. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. In *Arthritis and allied condition, 12th.ed., Lea &Febiger* edited by DJ.Mc Carty and WJ Kopman, 1992:1383.
11. Graham W. The fibrosits syndrome. *Bull Rheum Dis.* 1953;3(8):33-4.
12. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the“fibrositis” syndrome. *Bull Rheum Dis* 1977;28:928-31.

13. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum.* 1981;11:151-71.
14. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38:19-28.
15. Hauser W, Schmutzer G, Glaesmer H, Brähler E. Prevalence and predictors of pain in several body regions: results of representative German population survey. *Schmerz.* 2009;23:461-470.
16. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, Spaeth M, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:448-453.
17. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(2):140-144.
18. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004 Mar;50(3):944-952.
19. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT_{2A}-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis.* 1999;6:433-439.
20. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B. Association of T102C polymorphism of the 5-HT_{2A} receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2001;21:58-61.
21. Buskila D, Cohen H, Neumann L, Ebstein RP. An association between fibromyalgia and the dopamine D₄ receptor exon III repeat polymorphism and relationship to novelty seeking personality traits. *Mol Psychiatry.* 2004; 9:730-731.
22. Feng J, Zhang Z, Wu X, Mao A, Chang F, Deng X, et al. Discovery of potential new gene variants and inflammatory cytokine associations with fibromyalgia syndrome by whole exome sequencing. *PLoS One.* 2013 Jun 10;8(6).
23. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1999;26(2):408-412.
24. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev.* 2008;8:41-43.

25. Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A Model of ascs severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1995;22(12):2313-2318.
26. Dell'Osso L, Carmassi C, Consoli G, Conversano C, Ramacciotti CE, Musetti L, et al. Lifetime post-traumatic stress symptoms are related to the health-related quality of life and severity of pain/fatigue in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(6 Suppl 69):73-78.
27. Loevinger BL, Shirtcliff EA, Muller D, Alonso C, Coe CL. Delineating psychological and biomedical profiles in a heterogeneous fibromyalgia population using cluster analysis. *Clin Rheumatol*. 2012 Apr;31(4):677-685.
28. Vaeroy H, Helle R, Forre Q, Kåss E, Terenius L. Elevated CFS levels of substance P and high incidence of reynoud fenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*. 1988;32:21-26.
29. Russel IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994;37(11):1593-1601.
30. Russel IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1999;35(5):550-556.
31. Iqbal R, Mughal MS, Arshad N, Arshad M. Pathophysiology and antioxidant status of patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int*. 2011;31(2):149-52.
32. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs*. 2011;12:15-24.
33. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(11):1407-33.
34. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med*. 2009;122:22-30.
35. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1504-1506.
36. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther*. 2004;6:232-238.

37. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1994;37(11):1583-1592.
38. Neeck G, Riedel W. Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Ann New York Acad Sci.* 1999;876:325-338.
39. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1672-1678.
40. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. *Semin Arthritis Rheum.* 2007 Jun;36(6):357-379.
41. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1526-1530.
42. El Maghraoui A, Tellal S, Achemlal L, Nouijai A, Ghazi M, Mounach A, et al. Bone turnover and hormonal perturbations in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(4):428-431.
43. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbances in patients with 'fibrositis' syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med.* 1975;37:341-351.
44. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol.* 1999;26(7):1586-1592.
45. Moldofsky H. The significance of dysfunctions of the sleep/waking brain to the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(2):275-283.
46. Bradley LA, Sotolongo A, Alberts KR, Alarcon GS, Mountz JM, Liu HG, et al. Abnormal cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset. *J Musculoskel Pain.* 1999;7:285-292.
47. Adigüzel O, Kaptanoglu E, Turgut B, Nacitarhan V. The possible effect of clinical recovery on regional cerebral blood flow deficits in fibromyalgia: a prospective study with semiquantitative SPECT. *South Med J.* 2004;97(7):651-655.

48. Wik G, Fischer H, Bragée B, Kristianson M, Fredrikson M. Retrosplenial cortical activation in the fibromyalgia syndrome. *Neuroreport*. 2003 Mar 24;14(4):619-621.
49. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*. 2007;27(37):10000-10006.
50. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr*. 2008;13:12-17.
51. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J Neurosci Res*. 2011;89:29-34.
52. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:218.
53. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: light microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol*. 1986;15:1-6.
54. Sprott H, Bradley LA, Oh SI, Wintersberger W, Alarcón GS, Mussell HG, et al. Immuno histochemical and molecular studies of serotonin, substance P, galanin, pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide and secretoneurin in fibromyalgic muscle tissue. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1689-1694.
55. Cohen H, Neumann L, Kotler M, Buskila D. Autonomic nervous system derangement in fibromyalgia syndrome and related disorders. *Isr Med Assoc J*. 2001;3(10):755-760.
56. Kooh M, Martínez-Lavín M, Meza S, Martín-del-Campo A, Hermosillo AG, Pineda C, et al. Simultaneous heart rate variability and polysomnographic analyses in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4):529-530.
57. Furlan R, Colombo S, Perego F, Atzeni F, Diana A, Barbic F, et al. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2005;32(9):1787-1793.
58. Stisi S, Cazzola M, Buskila D, Spath M, Giamberardino MA, Sarzi-Puttini P, et al. Etiopathogenetic mechanisms of fibromyalgia syndrome. *Reumatismo*. 2008;60 Suppl 1:25-35.
59. Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cakci A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. *Rheumatol Int*. 2006;26:383-387.
60. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia? *Curr Pharm Des*. 2006;12:17-22.

61. Kaufmann I, Eisner C, Richter P, Hüge V, Beyer A, Chouker A. Lymphocyte subsets and the role of TH1/TH2 balance in stressed chronic pain patients. *Neuroimmunomodulation*. 2007;14:272-280.
62. Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20(6):753-760.
63. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol*. 1993;20:1557-1560.
64. Bridges AJ. Fibromyalgia, antinuclear antibodies and clinical features of connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11(6):696-697.
65. Bradley L.A, Alarcon G.S. Fibromyalgia, In *Arthritis and Allied Conditions*, 1996: 84,1619, 199.
66. Endresen GK. Fibromyalgia: a rheumatologic diagnosis? *Rheumatol Int*. 2007;27:999-1004.
67. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia Syndrome And Nonarticular Tenderness In Relatives Of Patients With FM. *J Rheumatol*. 1997;24:941-994.
68. Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Hum Psychopharmacol*. 2009;24:25-30.
69. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2010;37:2156-2166.
70. Theadom A, Croy M, Humphrey KL. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *J Psychosom Res*. 2007;62:145-151.
71. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:215-232.
72. Yunus MB. Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:339-356.
73. Brady DM, Schneider MJ. Fibromyalgia syndrome: a new paradigm for differential diagnosis and treatment. *J Manipulative Physiol Ther*. 2001;24:529-541.
74. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the

- Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990 Feb;33(2):160-72.
75. Williams DA, Arnold LM. Measures of fibromyalgia *Arthritis Care and Res.* 2011;63(S11):S86-S97.
 76. Wolfe F. New American College of Rheumatology Criteria for fibromyalgia: a twenty-year journey. *Arthritis Care and Res.* 2010;62(5):583-584.
 77. Yunus MB. Research in Fibromyalgia and Myofascial Pain Syndromes: Current Status, Problems and Future Directions. *Journal of Musculoskeletal Pain.* 1993;(1):23-47.
 78. Berker E. Myofasyal ağrı sendromu ve tedavisi. *Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi.* 1997;8(2):121-124.
 79. Fukuda K, Straus SE, Hickie I. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Case Definition Study Group. *Ann Intern Med.* 1994;121:953-959.
 80. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007 Mar 9;8:27.
 81. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-541.
 82. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain.* 2010;14:5-10.
 83. Ormseth MJ, Eyler AE, Hammonds CL, Boomershine CS. Milnacipran for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res.* 2010;3:15-24.
 84. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004;292(19):2388-2395.
 85. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21:499-511.
 86. Goldenberg DL, Schaefer C, Ryan, K. What Is the true cost of fibromyalgia to our society: results from a cross-sectional survey in the United States. *Arthritis Rheumatism.* 2009;60,supplement 10,104.
 87. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):536-541.

88. Clauw DJ. Pharmacotherapy for patients with fibromyalgia. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2008;69,supplement 2,25–29.
89. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1998;18(1):13-9.
90. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2003;114(7):537-545.
91. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *J Psych Neurosci*. 2001;26:21-29.
92. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician*. 2005;71:483-490.
93. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2000;15:659-666.
94. Arnold LM, Keck PE. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics*. 2000;41:104-113.
95. Arnold LM. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):212–32.
96. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(5):255–259.
97. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med*. 2002;112(3):191–197.
98. Rossy LA, Buckelew SP, Dorr N, Hagglund KJ, Thayer JF, McIntosh MJ. A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions. *Ann Behav Med*. 1999;21(2):180–91.
99. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37:353-365.
100. Arnold LM. Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Medicine*. 2007;8,supplement 2,S63–S74.
101. Holman AJ. Pragmatic consideration of recent randomized, placebo-controlled clinical trials for treatment of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2008;12(6):393-398.

102. Perahia DG, Pritchett YL, Desai D, Raskin J. Efficacy of duloxetine in painful symptoms: an analgesic or antidepressant effect? *Int Clin Psychopharmacol.* 2006;21(6):311-317.
103. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, Cazzola M, Benucci M, Mease PJ. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011; 25:311-319.
104. Crofford L, Rowbotham M, Mease P, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheum.* 2005;52:1264–1273.
105. Arnold LM, Goldenberg D, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis and Rheum.* 2007;56(4):1336–1344.
106. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:364–369.
107. Thomas EN, Blotman F. Aerobic exercise in fibromyalgia: a practical review. *Rheumatol Int.* 2010;30:1143–1150.
108. Van Santen M, Bolwijn P, Landewé R, Verstappen F, Bakker C, Hidding A, et al. High or low intensity aerobic fitness training in fibromyalgia: does it matter? *J.Rheumatol.* 2002;29:582-587.
109. Kelley GA, Kelley KS, Hootman JM, Jones DL. Exercise and global well-being in community-dwelling adults with fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health.* 2010;10:198.
110. Maurel S, Rodero B, Lopez-del-Hoyo Y, Luciano JV, Andrés E, Roca M, et al. Correlational analysis and predictive validity of psychological constructs related with pain in fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:4.
111. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Bello-Haas VD, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15:358–367.
112. Assis MR, Silva LE, Alves AM, Pessanha AP, Valim V, Feldman D, et al. A randomized controlled trial of deep water running: clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2006;55:57–65.
113. Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988–2005). *Health Qual Life Outcomes.* 2006;4:67.

114. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Bello-Haas VD, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2011;15(5):358-367.
115. Jones KD, Liptan GL. Exercise interventions in fibromyalgia: clinical applications from the evidence. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:373–391.
116. Mannerkorpi K, Nordeman L, Ericsson A, et al. GAU Study Group: Pool exercise for patients with fibromyalgia or chronic widespread pain: a randomized controlled trial and subgroup analyses. *J Rehabil Med.* 2009;41:751–760.
117. Dearman J, Francis KT. Plasma levels of catecholamines, cortisol and β -endorphins in male athletes after running 26.2, 6 and 2 miles. *J Sports Med* 1983;23:30-8.
118. Droste C, Greenlee M, Schreck M, Roskamm H. Experimental pain thresholds and plasma β -endorphin levels during exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23:334-42.
119. Goldfarb AH, Jamurtas AZ. Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Med.* 1997;24(1):8-16.
120. Soares J, Naffah-Mazzacoratti MG, Cavaleiro EA. Increased serotonin levels in physically trained men. *Brazilian J Med Biol Res.* 1994; 27:1635-1638.
121. Thoren P, Floras J, Hoffman P, Seals DR. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sports Exerc.* 1990;22:417-428.
122. Dey S. Physical exercise as a novel antidepressant agent: possible role of serotonin receptor subtypes. *Physiol Behav.* 1994;55:323-329.
123. Winkelmann A, Häuser W, Friedel E, Moog-Egan M, Seeger D, Settan M, et al. Physiotherapy and physical agent therapies for fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guidelines. *Schmerz.* 2012;26(3):276-286.
124. Haskell WL, Lee JM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(8):1423-1434.
125. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116:1094-1105.

126. Kulshreshtha P, Deepak KK. Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: a mini review. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013;33(2):83-91.
127. Zinnuroğlu M. Nonpharmacological and multidisciplinary treatment of fibromyalgia syndrome. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics*. 2009;2:59-66.
128. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2003;30:1060-1069.
129. Karagülle Z. Kaplıca tedavisi, balneoterapi, hidroterapi. In Beyazova M, Gökçe Kutsal Y(eds). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, birinci baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2000,878-908.
130. Bellometti S, Galzigna L. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. *Int J Clin Pharm Res*. 1999;19:27-33.
131. Odabasi E, Turan M, Erdem H, Tekbas F. Does mud pack treatment have any chemical effect? A randomized controlled clinical study. *J Altern Complement Med*. 2008;14(5):559-565.
132. Fabiani D, Partsch G, Casale R, Cerinic MM. Rheumatologic aspects of mineral water. *Clin Dermatol*. 1996 Nov-Dec;14(6):571-575.
133. Evcik D, Kizilay B, Gökçen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2002;22:56-59.
134. Dönmez A, Karagülle MZ, Tercan N, Dinler M, İşsever H, Karagülle M, et al. SPA therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. *Rheumatol Int*. 2005;26:168-172.
135. Ardiç F, Ozgen M, Aybek H, Rota S, Cubukçu D, Gökğöz A. Effects of balneotherapy on serum IL-1, PGE2 and LTB4 levels in fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2007;27:441-446.
136. Burckhardt CS. Educating patients: self-management approaches. *Disabil Rehabil*. 2005;27:703-709.
137. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, Cross ML, Stratigakis D, Evans B, et al. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2007;167:2192-2000.
138. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35:393-407.

139. Gur A. Physical therapy modalities in management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12(1):29-35.
140. Sarac AJ, Gur A. Complementary and alternative medical therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12(1):47-57.
141. Kayiran S, Dursun E, Dursun N, Ermutlu N, Karamürsel S. Neurofeedback intervention in fibromyalgia syndrome; a randomized, controlled, rater blind clinical trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2010;35:293-302.
142. Burckhardt CS, Clark Sr, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18(5):728-733.
143. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and realibility of the Turkish version of the Fibromyalgia impact questionnaire *Rheumatol Int.* 2000;20:9-12.
144. Akdemir A, Turkcapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry.* 2001;42(2):161–165.
145. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg.*1998;9:114–117.
146. Nam S, Tin D, Bain L, Thorne JC, Ginsburg L. Clinical utility of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) for an outpatient fibromyalgia education program. *Clin Rheumatol.* 2014;33(5):685-692.
147. Van Oosterwijck J, Meeus M, Paul L, De Schryver M, Pascal A, Lambrecht L, et al. Pain physiology education improves health status and endogenous pain inhibition in fibromyalgia: a double-blind randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2013;29(10):873-882.
148. Hamnes B, Mowinckel P, Kjekken I, Hagen KB. Effects of a one week multidisciplinary inpatient self-management programme for patients with fibromyalgia: a randomised controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012;13:189.
149. van Ittersum MW, van Wilgen CP, Groothoff JW, van der Schans CP. Is appreciation of written education about pain neurophysiology related to changes in illness perceptions and health status in patients with fibromyalgia? *Patient Educ Couns.* 2011;85(2):269-274.
150. Ozkurt S, Dönmez A, Zeki Karagülle M, Uzunoğlu E, Turan M, Erdoğan N. Balneotherapy in fibromyalgia: a single blind randomized controlled clinical study. *Rheumatol Int.* 2012;32(7):1949-1954.

151. Kesiktaş N, Karagülle Z, Erdoğan N, Yazıcıoğlu K, Yılmaz H, Paker N. The efficacy of balneotherapy and physical modalities on the pulmonary system of patients with fibromyalgia. *J Back Musculoskeletal Rehabil.* 2011;24(1):57-65.
152. Naumann J, Sadaghiani C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):141.