



**T.C.**

**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**AEROBİK EGZERSİZ VE BALNEOTERAPİ  
TEDAVİLERİNİN FİBROMYALJİ HASTALARINDA SERUM  
BETA-ENDORFİN SEVİYESİNE ETKİSİ**

**Dr. Fahrettin BOSTANCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS-2019**





**T.C.**

**SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**AEROBİK EGZERSİZ VE BALNEOTERAPİ  
TEDAVİLERİNİN FİBROMYALJİ HASTALARINDA SERUM  
BETA-ENDORFİN SEVİYESİNE ETKİSİ**

**Dr. Fahrettin BOSTANCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Dr. Öğretim Üyesi Ahmet KARADAĞ**

**SIVAS-2019**

## ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

**Başkan: Prof. Dr. Hasan ELDEN**

**Üye: Dr. Öğretim Üyesi Ahmet KARADAĞ**

**Üye: Yrd. Doç. Dr. Hülya DEVECİ**

Bu tez, // tarih ve // Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

/0/2019

**Prof. Dr. İlhan ÇETİN**

**Tıp Fakültesi Dekanı**



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

## TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yetişmemde büyük katkılarının yanı sıra tezimin oluşturulmasında bana bilgi ve deneyimlerini aktaran, tez danışmanım Sayın Dr. Öğretim Üyesi Ahmet KARADAĞ'a, eğitimim süresince değerli katkılarının yanı sıra bilgi ve deneyimleri ile her zaman destek olan Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hasan ELDEN'e, uzmanlık eğitimimde ve eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Sami HİZMETLİ'ye, eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Özlem ŞAHİN'e, akademik katkılarından ve yardımlarından dolayı Sayın Dr. Öğretim Üyesi Sevil CEYHAN DOĞAN'a,

Tezimin her aşamasında büyük katkılarının yanı sıra bilgi ve deneyimleri ile bana her konuda yardımcı olan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Sayın Dr. Öğretim Üyesi Halef Okan DOĞAN'a,

Sabır ve ilgi ile desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Dr. Öğretim Görevlisi Ziyet ÇINAR'a,

İş hayatımda benden yardım ve desteklerini esirgemeyen Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı araştırma görevlisi, hemşire, fizyoterapist, sekreter, tekniker ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve bana hep destek olan annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

**Fahrettin BOSTANCI**

## ÖZET

### AEROBİK EGZERSİZ VE BALNEOTERAPİ TEDAVİLERİNİN FİBROMYALJİ HASTALARINDA SERUM BETA-ENDORFİN SEVİYESİNE ETKİSİ

**Dr. Fahrettin BOSTANCI, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı,  
Sivas, 2019**

Fibromyalji sendromu (FMS); etiyojisi net olarak bilinmeyen, 3 aydan uzun süren yaygın vücut ağrısı ve vücudun belirli bölgelerinde hassas noktalarla karakterize klinik bir durumdur. FMS; yaygın vücut ağrılarının yanı sıra depresyon, anksiyete ve uyku bozukluğu ile ilişkilidir. FMS etyopatogenezi multifaktöriyel olup santral ve otonom sinir sisteminin disfonksiyonu, hormonal, genetik ve psikolojik faktörlerin karşılıklı etkileşimiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Hipotalamo - hipofizer aksın bozukluğu etyopatogeneizde önemli sebeplerden bir tanesidir. FMS hastalarında bu aksın hormonlarından biri olan beta-endorfinin ( $\beta$ -Endorfin) etyopatogeneizde rol aldığı düşünülmektedir. Endorfinler ağrı duyumunu vücudun birçok bölgesinde modüle ederler.  $\beta$ -Endorfin, assendan ağrı yollarında nosisepsiyon sinyalizasyonunun zayıflatılmasında rol oynar. Bununla birlikte,  $\beta$ -Endorfinin ve bu analjezik etkinin FMS'de azaldığı gözlemlenmiştir. FMS tedavisinde kullanılan aerobik egzersiz ve balneoterapinin FMS hastalarında ağrı, hassas nokta sayısı, yorgunluk, depresif duygu durum ve uyku bozukluğu gibi birçok semptomda azalma ve klinik düzelme sağladığı gösterilmiştir. Bu tedavilerin aynı zamanda  $\beta$ -Endorfin seviyelerini arttırdığı da bazı çalışmalarca gösterilmiştir.

Biz de bu çalışmada, FMS hastalarında  $\beta$ -Endorfin seviyelerini belirlemeyi ve FMS tedavisinde kullanılan aerobik egzersiz ve balneoterapi tedavilerinin  $\beta$ -Endorfin seviyesi üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya 2010 Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) FMS klasifikasyon kriterlerine göre FMS tanısı konan 60 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dâhil edildi. FMS'li hastalar rastgele 30 kişilik iki eşit gruba ayrıldı. Birinci hasta grubuna günde 1 kez olmak üzere 15 seans fizik tedavi (FT) ve 21 seans

balneoterapi uygulanırken ikinci gruba günde 1 kez olmak üzere 15 seans FT, 21 seans balneoterapi ve 6 hafta süreyle aerobik egzersiz programı uygulandı. Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrasında semptom sorgulama, ağrı için Vizüel Analog Skala (VAS), Fibromyalji Etki Sorgulaması (FIQ), Beck Depresyon Ölçeği (BDI) ve Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) anketlerinin doldurulması ile değerlendirildi. Sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınırken 1 kez, FMS'li hasta gruplarının ise tedavi öncesi ve sonrası 2 kez olmak üzere plazma  $\beta$ -Endorfin düzeyleri ölçüldü. Tüm değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

FMS'li hasta grupları sağlıklı kontrol grubuyla serum  $\beta$ -Endorfin düzeyi açısından karşılaştırıldığında her iki FMS'li grupta  $\beta$ -Endorfin düzeyi kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). FMS'li hasta gruplarının kendi arasında ise serum  $\beta$ -Endorfin düzeyi birbirine benzerdi ( $p>0.05$ ). FT ve balneoterapi alan FMS'li grubun ve FT, balneoterapi ve aerobik egzersiz tedavisi alan FMS'li grubun tedavi sonrası  $\beta$ -Endorfin düzeyi tedavi öncesine göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Bununla birlikte FT, balneoterapi ve aerobik egzersiz tedavisi alan FMS'li grupta FT ve balneoterapi alan FMS'li gruba oranla tedavi sonrası  $\beta$ -Endorfin düzeyi daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Her iki hasta grubunda, tedavi sonrası FIQ, VAS, BDI ve PUKİ ortalama değerini tedavi öncesine göre azalmış olarak saptadık ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). FMS'li gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında; FT, balneoterapi ve aerobik egzersiz tedavisi alan grupta FIQ ve VAS değerleri, FT ve balneoterapi alan gruba göre daha düşük saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Her iki hasta grubunda da yorgunluk düzeyi, baş ağrısı şikayeti, subjektif ekstremitelerde şişlik hissi, konsantrasyon güçlüğü, parestezik yakınmalar ve irritabl bağırsak sendromu (IBS) yakınmaları tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında azalmış olarak saptandı ( $p<0.05$ ).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre FMS'li hastalarda FT'ye ek olarak uygulanan balneoterapi ve aerobik egzersiz tedavileri serum,  $\beta$ -Endorfin düzeyini arttırmaktadır. Ayrıca bu tedavi yöntemlerinin FMS'li hastalarda disabilite, ağrı, depresyon ve uyku



kalitesi üzerine olumlu etkileri vardır. Yine de FMS’de bu tedavi modalitelerinin etkisini daha uzun süre takip eden kapsamlı ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji Sendromu, Etyopatogenez, Aerobik Egzersiz,  $\beta$ -Endorfin



## **ABSTRACT**

### **THE EFFECT OF AEROBIC EXERCISE AND BALNEOTHERAPY THERAPIES ON SERUM BETA-ENDORPHINE LEVEL IN FIBROMYALGIA PATIENTS**

**Dr. Fahrettin BOSTANCI, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Cumhuriyet University, School of Medicine, Sivas, 2019**

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a clinical condition characterized by diffuse body pain and tender points that lasting for more than 3 months and the etiology is still unknown. FMS is commonly associated with body pain, as well as depression, anxiety, and sleep disturbance. The etiopathogenesis of FMS is multifactorial and it is thought that the dysfunction of the central and autonomic nervous system is caused by the interaction of hormonal, genetic and psychological factors. Disruption of hypothalamo - pituitary axis is one of the important causes of etiopathogenesis. Beta-endorphin ( $\beta$ -Endorphin), one of the hormones of this axis, is thought to play a role in the etiopathogenesis of FMS patients. Endorphins modulate the sensation of pain in many parts of the body.  $\beta$ -Endorphin plays a role in attenuating nociception signaling in ascending pain pathways. However, it was observed that  $\beta$ -endorphin and this analgesic effect decreased in FMS. Aerobic exercise and balneotherapy used in the treatment of FMS have been shown to reduce and clinically improve many symptoms such as pain, tender points, fatigue, depressive mood and sleep disturbance in FMS patients. Some studies have also shown that these treatments increase  $\beta$ -endorphin levels.

In this study, we aimed to determine  $\beta$ -Endorphin levels in FMS patients and to investigate the effect of aerobic exercise and balneotherapy treatments on  $\beta$ -Endorphin levels. Sixty patients diagnosed with FMS according to 2010 American College of Rheumatology (ACR) FMS classification criteria and 30 healthy volunteers were included in the study. The patients with FMS were randomly divided into two equal groups of 30 people. The first group of patients received 15 sessions of physical therapy (PT) and 21 sessions of balneotherapy once a day, while the second group received 15 sessions of FT, 21 sessions of balneotherapy and aerobic exercise program for 6 weeks. Patients were

evaluated by symptom questioning before and after treatment, Visual Analogue Scale for Pain (VAS), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Beck Depression Scale (BDI) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) questionnaires. Plasma  $\beta$ -Endorphin levels were measured once in the healthy control group and twice before and after the treatment of FMS patients. Significance level was accepted as  $p < 0.05$  in all evaluations.

When the patient groups with FMS were compared with the healthy control group in terms of serum  $\beta$ -Endorphin level, the  $\beta$ -Endorphin level was lower in both FMS groups than the control group and this was statistically significant ( $p < 0.001$ ). Serum  $\beta$ -Endorphin levels were similar among the groups of patients with FMS ( $p > 0.05$ ). Post-treatment  $\beta$ -Endorphin levels were high in the both FMS group and this difference was statistically significant ( $p < 0.001$ ). However, in the FMS group receiving PT, balneotherapy and aerobic exercise, post-treatment  $\beta$ -Endorphin levels were higher than the FMS group receiving PT and balneotherapy, and this was statistically significant ( $p < 0.001$ ). In both groups, we found that the mean values of FIQ, VAS, BDI and PSQI after treatment were decreased compared to pretreatment and this was statistically significant ( $p < 0.001$ ). When the groups with FMS are compared among themselves; FIQ and VAS values were lower in PT, balneotherapy and aerobic exercise groups compared to PT and balneotherapy group and this difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Fatigue level, headache complaints, subjective extremity swelling, difficulty in concentration, paresthetic complaints and irritable bowel syndrome (IBS) were found to be decreased in both groups when compared with pre-treatment ( $p < 0.05$ ).

According to the results of this study, balneotherapy and aerobic exercise treatments in addition to FT increase the serum,  $\beta$ -Endorphin levels in patients with FMS. In addition, these treatment modalities have positive effects on disability, pain, depression and sleep quality in patients with FMS. Nevertheless, extensive further clinical trials are needed to observe the effect of these treatment modalities for longer periods in FMS.

**Keywords:** Fibromyalgia Syndrome, Etiopathogenesis, Aerobic Exercise,  $\beta$ -Endorphin



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
KISALTMALAR DİZİNİ .....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Fibromyalji Sendromu.....	4
2.1.1. Tanım .....	4
2.1.2. Tarihçe.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji .....	5
2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez.....	5
2.1.5. Fibromyalji Sendromunda Klinik Bulgular.....	15
2.1.6. Fizik Muayene.....	20
2.1.7. Laboratuvar Bulguları ve Diğer Değerlendirme Yöntemleri .....	20
2.1.8. Tanı.....	21
2.1.9. Ayırıcı Tanı .....	24
2.1.10. Prognoz.....	24
2.1.11. Tedavi.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	49
3.1. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması.....	49
3.2. Tedavi grupları .....	50
3.3. Klinik Değerlendirme Parametreleri .....	51
3.4. Kardiyopulmoner Egzersiz Tolerans Testi .....	54
3.5. Beta-Endorfin Analizleri .....	55

3.6. İstatistiksel Yöntemler .....	55
4. BULGULAR .....	56
4.1. Demografik Özellikler .....	56
4.2. Başlangıç Değerlendirmesi.....	58
4.2.1. Parasetamol/NSAİD Kullanımı .....	58
4.2.2. Tedavi öncesi semptom değerlendirme .....	58
4.2.3. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi FIQ, VAS, BDI, PUKİ Puanları Karşılaştırılması .....	60
4.2.4. Fibromyalji Hasta Gruplarının Tedavi Öncesi $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması.....	60
4.3. Sonuçların Değerlendirmesi .....	61
4.3.1. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası İlaç Kullanımı Karşılaştırması .....	61
4.3.2. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Semptom Karşılaştırması .....	62
4.3.3. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Sonrası FIQ, VAS, BDI, PUKİ karşılaştırması .....	65
4.3.4. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası FIQ, VAS, BDI, PUKİ karşılaştırması .....	66
4.3.5. Fibromyalji Hasta Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması.....	67
4.3.6. Fibromyalji Hasta Gruplarının Tedavi Sonrası $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Hasta Grupları Arasında ve Kontrol Gubu ile Karşılaştırılması.....	68
4.3.7. AEG Hasta Grubundaki Bireyleri Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası MET Değerlerinin karşılaştırılması .....	70
4.3.8. Hasta Gruplarının Tedavi Sonrası $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Klinik Değerlendirme Anketleri Değerleriyle Korelasyonu.....	70
5. TARTIŞMA .....	72
KAYNAKLAR.....	87
EKLER .....	104
Ek-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU .....	104
Ek-2. FİBROMYALJİ HASTA BİLGİSİ VE SEMPTOM SORGULAMA .	109
Ek-3. FİBROMYALJİ ETKİ ANKETİ (FIQ).....	110
Ek-3. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ.....	113

Ek-5. PİTTSBURGH UYKU KALİTE ÖLÇEĞİ.....	118
ÖZGEÇMİŞ .....	122



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. FMS'de Görülen Semptomlar ve Görülme Sıklıkları.....	19
Tablo 2. 2010 ACR tanı kriterleri .....	23
Tablo 3. Borg Skalasına Göre Zorlanma Dereceleri. ....	32
Tablo 4. Fibromyalji Etki Anketi Hesaplama .....	53
Tablo 5. Fibromyalji Hasta Grupları İle Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri .....	57
Tablo 6. Her İki Hasta Grubundaki Bireylerin İlaç Kullanma Durumları. ....	58
Tablo 7. Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi Semptom Değerlendirme.....	59
Tablo 8. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi FIQ, VAS, BDI ve PUKİ Karşılaştırması.....	60
Tablo 9. Fibromyalji Hasta Gruplarının Tedavi Öncesi $\beta$ -endorfin Değerlerinin Kontrol Grubu $\beta$ -endorfin Değerleriyle Karşılaştırılması.....	61
Tablo 10. Fibromyalji Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Tedavi Öncesi $\beta$ - Endorfin Değerlerinin İkişerli Karşılaştırılması.....	61
Tablo 11. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrasında İlaç Kullanma Durumları. ....	62
Tablo 12. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Semptom Karşılaştırılması.....	63
Tablo 13. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesinde ve Tedavi Sonrasında FIQ, VAS, BDI, PUKİ Değerlerinin Karşılaştırması.....	66
Tablo 14. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası FIQ, VAS, BDI, PUKİ karşılaştırması. ....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Tablo 15. Fibromyalji Hasta Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması.....	68
Tablo 16. Fibromyalji Hasta Gruplarının Tedavi Sonrası $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Hasta Grupları Arasında ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırması.....	69



Tablo 17. Fibromyalji Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Tedavi Sonrası $\beta$ -Endorfin Değerlerinin İkişerli Karşılaştırması.....	69
Tablo 18. AEG Hasta Grubundaki Bireyleri Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası MET Değerlerinin Karşılaştırması.....	70
Tablo 19. Hasta Gruplarının Tedavi Sonrası $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Klinik Değerleriyle Korelasyonu. ....	71



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. ACR 1990 FMS Tanı Kriterlerine Göre Hassas Noktalar .....22



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>°C</b>	:Derece Celcius
<b>5-HIAA</b>	:5-Hidroksi İndol Asetik Asit
<b>ACR</b>	:Amerikan Romatoloji Birliği (American Collage of Rheumatology)
<b>ACTH</b>	:Adrenokortikotropik Hormon
<b>AEG</b>	:Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu
<b>AMP</b>	:Adenozin Monofosfat
<b>ANA</b>	:Anti Nükleer Antikor (Anti Nuclear Antibody )
<b>APA</b>	:Antipolimer Antikorları
<b>AV</b>	:Atriyovenriküler
<b>BDI</b>	:Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Invertory )
<b>BDT</b>	:Bilişsel Davranışçı Terapi
<b>BLN</b>	:Balneoterapi Grubu
<b>BOS</b>	:Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BT</b>	:Balneoterapi
<b>Ca<sup>++</sup></b>	:Kalsiyum (Calcium)
<b>CGRP</b>	:Kalsitonin Gen İlişkili Peptit (Calcitonin Gene-Related Peptide)
<b>CRH</b>	:Kortikotropin Salgılatıcı Hormon (Corticotrophin-Releasing Hormone)
<b>CRP</b>	:C-Reaktif Protein (C- Reactive Protein)
<b>CÜ</b>	:Cumhuriyet Üniversitesi
<b>DK</b>	:Dakika
<b>DNA</b>	:Deoksiribonükleik Asit (Deoxyribonucleic Acid)
<b>EEG</b>	:Elektroensefalografi
<b>EKG</b>	:Elektrokardiyografi
<b>EMG</b>	:Elektromiyografi
<b>FDA</b>	:Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)
<b>FIQ</b>	:Fibromyalji Etki Anketi (Fibromyalgia Impact Questionnaire)
<b>FMS</b>	:Fibromyalji Sendromu
<b>FTR</b>	:Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

<b>GABA</b>	:Gama Aminobütirik Asit (Gamma Aminobutyric Acid)
<b>GH</b>	:Büyüme Hormonu (Growth Hormone)
<b>GHRH</b>	:Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (Growth Hormon Releasing Hormone)
<b>HAQ</b>	:Sağlık Değerlendirme Anketi ( Health Assessment Questionnaire)
<b>HCO<sub>3</sub></b>	:Bikarbonat
<b>HDL</b>	:Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)
<b>HPA</b>	:Hipotalamik – Pituitar – Adrenal
<b>IBS</b>	:İrritabl Bağırsak Sendromu
<b>IGF-1</b>	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (Insulin Like Growth Factor)
<b>IL</b>	:İnterlökin
<b>kg</b>	:Kilogram
<b>KH</b>	:Kalp Hızı
<b>KTL</b>	:Kontrol grubu
<b>LDL</b>	:Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
<b>LTB-4</b>	:Lökotrien B-4
<b>m<sup>2</sup></b>	:Metrekare
<b>MAS</b>	:Myofasiyal Ağrı Sendromu
<b>Max</b>	:En Fazla (Maksimum)
<b>MET</b>	:Metabolik Denklik Birimi (Metabolic Equivalent Task)
<b>Mİ</b>	:Miyokard İnfarktüsü
<b>Min</b>	:En Düşük (Minimum)
<b>mL</b>	:Mililitre
<b>mm</b>	:Milimetre
<b>MRG</b>	:Manyetik Rezonans Görüntüleme Tekniği
<b>MS</b>	:Multiple Skleroz
<b>MSH</b>	:Melatonin Stimulan Hormon
<b>n</b>	:Kişi sayısı
<b>NGF</b>	:Sinir Büyüme Faktörü (Nerve Growth Factor)
<b>NMDA</b>	:N-metil-D-aspartik asit (N-Methyl D-Aspartic Acid)

<b>NREM</b>	:Non Rem
<b>NSAİD</b>	:Non-Steroidal Anti-İnflamatuar İlaçlar
<b>O<sub>2</sub></b>	:Oksijen
<b>PCO<sub>2</sub></b>	:Parsiyel Karbon Dioksit Basıncı
<b>PGE<sub>2</sub></b>	:Prostoglandin E <sub>2</sub>
<b>PUKİ</b>	:Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi
<b>RF</b>	:Romatoid Faktör
<b>RNA</b>	:Ribonükleik Asit (Ribonucleic Acid)
<b>SD</b>	:Standart Sapma (Standard Deviation)
<b>SF-36</b>	:Kısa form 36 (Short Form 36)
<b>SLE</b>	:Sistemik Lupus Eritematozus (Systemical Lupus Erythematosus)
<b>SNRI</b>	:Serotonin ve Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (Serotonin And Norepinephrine Reuptake Inhibitors )
<b>SPECT</b>	:Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computed Tomography)
<b>SPO<sub>2</sub></b>	:Oksijen Saturasyonu
<b>SSRI</b>	:Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor)
<b>SSS</b>	:Semptom Şiddet Skalası (Symptom Severity Scale)
<b>SWS</b>	:Yavaş Dalga Uykusu ( Slow-Wave Sleep)
<b>TAT</b>	:Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi
<b>TENS</b>	:Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyon (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	:Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$
<b>TÖ</b>	:Tedavi Öncesi
<b>TRH</b>	:Tirotropin Salgılatıcı Hormon (Thyrotropin-Releasing Hormone)
<b>TS</b>	:Tedavi Sonrası
<b>TSA</b>	:Trisiklin Antidepresanlar
<b>TSH</b>	:Tiroid Stimüle Edici Hormon (Thyroid Stimulating Hormone)
<b>VAS</b>	:Vizüel Ağrı Skoru

**VKI** :Vücut Kitle İndeksi  
**VO<sub>max</sub>** :Maksimum Oksijen Tüketimi  
**WPI** :Yaygın Ağrı Skalası (Widespread Pain Index)  
**β-Endorfin** :Beta- Endorfin



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

FMS; etiyolojisi net bilinmeyen, 3 aydan uzun süren yaygın vücut ağrısı ve vücudun belirli bölgelerinde hassas noktalarla karakterize klinik bir durumdur. Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda sabah yorgunluğu, tutukluk, uyku sonrası yeterli dinlenememe hissi, subjektif yumuşak doku şişliği, ellerde ve ayaklarda uyuşma, baş ağrısı, aşırı terleme, dizürü, dismenore, iritabl barsak sendromu, huzursuz bacak sendromu ağız ve göz kuruluğu gibi birçok semptom bu tabloya eşlik eder (1).

FMS etyopatogenezinde nöroendokrin ve otonom disfonksiyon rol oynamaktadır. Bu disfonksiyonun yanında genetik olarak predispozisyonu olan kişilerde çevresel, fizyolojik ve psikolojik streslere maruz kalma ile sendromun geliştiği kabul edilmektedir. Patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, omurilik veya beyin sapı düzeyinde periferik ya da santral hipereksitabilite, ağrı algısında değişiklik ve somatizasyonun etkili olduğu düşünülmektedir. Ağrının santral kaynaklı olduğu ve ağrı algılama-ayarlama sistemlerinde bir disfonksiyon bulunduğu kanıtlanmıştır. Hastalarda görülen allodini ve hiperaljezinin bu duruma bağlı olduğu düşünülmektedir. Bugün FMS'nin etyopatogenezinin multifaktöriyel olduğu ve nörohormonal, genetik, psikolojik faktörlerin ortak etkisi ve karşılıklı etkileşimi ile ortaya çıktığı kabul edilmektedir (2-5).

FMS etyopatogenezinde hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aks disfonksiyonunun rolü tartışılmıştır (6-8). HPA aksı stres cevapların düzenlenmesinde büyük rol oynamaktadır. Kortizol düzeylerinin, FMS hastalarında normal diüurnal paternden sabit-bağımsız salgılanma düzeylerine geçtiği gösterilmiştir ve hormon düzeylerinin düşük olduğu ve bunların deksametazon tarafından bastırılmadığı gösterilmiştir (9). FMS hastalarında düşük serum büyüme hormonu (Growth Hormon-GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insülin like growth factor-IGF-1) düzeyleri de bildirilmiştir (10). Adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve melatonin stimülan hormon (MSH) ile birlikte  $\beta$ -Endorfin, proopiomelanokortinin önemli bir sentez ürünüdür ve pitüiter-adrenal aksın stimülasyonu ile üretilir. Endorfinler, ağır egzersiz, heyecan, ağrı sırasında omurgalılarda hipotalamus ve hipofiz bezi tarafından üretilen endojen opioid

polipeptit bileşikleridir ve analjezi ve mutluluk hali sağlamaları açısından opiatlara benzemektedirler (11).  $\beta$ -Endorfinin, assendan ağrı yollarında nosisepsiyon sinyalizasyonunun zayıflatılmasında hatırı sayılır bir rolü vardır (12,13). Bununla birlikte,  $\beta$ -Endorfinin ve bu analjezik etkinin fibromiyalji sendromunda azaldığı gözlemlenmiştir (14). Makul bir hipoteze göre de, nosiseptif sinyalizasyonun, omurilik düzeyinde inhibitör kontrolün bozulması nedeniyle fibromiyaljili hastalarda beyine erişme olasılığının artmasıdır (14,15)

FMS tedavisi zordur ve çok yönlü tedavi yöntemleri sıklıkla gereklidir. Mevcut kanıta dayalı kılavuzlar, FMS için tek bir ideal tedavi olmadığı gerçeğine dayanmaktadır. Özellikle, aktif hasta katılımını içeren kişisel yönetim stratejileri (egzersiz, psikolojik teknikler), terapötik planın ayrılmaz bir bileşenidir. Genellikle hastaların günlük aktiviteleri sınırlıdır; bu yüzden, fiziksel ve aerobik performans kapasiteleri düşer.

Aerobik egzersiz (devamlı - aralıklı); büyük kas gruplarının kullanıldığı ritmik ve dinamik aktiviteleri kapsayan dayanıklılığı arttıran egzersizlerdir. Aerobik egzersizde temel hedef kalp ve akciğerin çalışma verimliliğini arttırmak ve oksijen kullanım kapasitesini yükseltmektir. Büyük kasların ritmik ve dinamik olarak kasıldığı, kalp hızı ve kan basıncının yükseldiği hızlı yürüme, koşma, bisiklet çevirme ve yüzme aerobik egzersizlere örnektir. Oksijeni kullanma kapasitesini arttırabilmek için bu egzersizlerin en az 20 dakika sürmesi gerekir. Aerobik egzersiz, FMS semptomlarını hafifletmesi yoluyla FMS üzerinde olumlu etkilere sahiptir (16,17). Aerobik egzersiz sonrası serum  $\beta$ -Endorfin düzeyi, immünreaktivite ve öfori artar, emosyonel ve mental pozitif etkiler ortaya çıkar, uyku kalitesi artar ve ağrı duyarlılığı azalır. 'Endorfin Hipotezi'ne göre, egzersiz beyindeki endojen opioid peptidlerin salgısını arttırarak ağrıyı azaltır ve genel öforiye neden olur (18,19).

Balneoterapi, mineralli ve termal sular, peloidler ve gazlar gibi doğal faktörlerin banyo, içme ve inhalasyon yöntemleriyle tedavi amaçlı kullanılmasıyla gelişen geleneksel bir tedavi yöntemidir. Günümüzde balneoterapi, kaplıca ve kür merkezlerinde küratif, preventif ve rehabilitatif amaçlarla kullanılmaktadır. Balneoterapi ve hidroterapi fibromiyaljide tedavi alternatifleri olarak sunulur ve etkinlikleri hakkında devam eden



tartışmalara rağmen fibromyaljinin yönetiminde sıklıkla ilave tedavi yöntemi olarak kullanılır. Bununla birlikte, mineral veya termal suya daldırma veya çamur uygulamasının, FMS semptomlarını hafifleten mekanizmaları neredeyse bilinmemektedir. FMS'in anahtar semptomu olan ağrı, hidrostatik basınca ve sıcaklığın sinir uçlarına etkisi yanında kas gevşemesi ile rahatlatılabilir (20). Dahası, termal çamur banyolarının  $\beta$ -Endorfinin plazma düzeylerini arttırdığı ve böylece analjezik ve antispastik etkisini açıkladığı gösterildi ki bu fibromyaljili hastalarda özellikle önemlidir. Su tedavisinin yararlı etkileri büyük olasılıkla spesifik (örneğin, suya daldırma, su direnci, ısı) ve spesifik olmayan (örneğin, çevre değişimi, spa etkisi) etkilerinin bir kombinasyonunun sonucudur (21).

FMS'de nöroendokrin disfonksiyon suçlanan bir sebeptir ve HPA aks bozukluğu halen tartışılmaktadır. Pitüiter-adrenal aks hormonlarından  $\beta$ -Endorfinin, FMS hastalarının plazma seviyelerinde düşük olduğu ve bunun assendan ağrı yollarında nosisepsiyon sinyalizasyonunun zayıflatılmasında yetersiz kaldığı düşünülmektedir. Aerobik egzersiz ve balneoterapinin  $\beta$ -Endorfin seviyelerini yükselttiği ve fibromyalji sendromunda bu tedavilerin bu açıdan yararlı olabileceği düşünülerek biz bu çalışmada aerobik egzersiz ve balneoterapinin plazma  $\beta$ -Endorfin seviyesine ve fibromyalji hastalık semptomları üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Fibromyalji Sendromu**

#### **2.1.1. Tanım**

FMS; etiyojisi hala net bilinmeyen, en az 3 aydan uzun süren yaygın vücut ağrısı ve hassas noktalarla karakterize klinik bir durumdur. Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda sabah yorgunluğu, tutukluk, uyku sonrası yeterli dinlenememe hissi, subjektif yumuşak doku şişliği, ellerde ve ayaklarda uyuşma, baş ağrısı, aşırı terleme, dizüri, dismenore, irritabl barsak sendromu, huzursuz bacak sendromu ağız ve göz kuruluğu gibi birçok semptom bu tabloya eşlik eder (1).

#### **2.1.2. Tarihçe**

Hipokrat döneminden bu yana, belirli bir organik nedene bağlanamayan kronik ağrı ve somatik yakınmalarla giden bir hastalığın varlığı bilinmektedir. FMS benzeri semptomlar 1800'lerde "nörasteni" gibi terimlerle anılmış ve tanımı ilk defa 1850'li yıllarda Froriep tarafından romatizma tanısı konan bazı hastaların kaslarında sert ve basmakla ağrılı bölgelerin varlığı şeklinde yapılmıştır (22,23).

Sir Williams Gowers 1904'te bu tabloyu tanımlamak için "fibrozit" terimini kullanmıştır. 1970'lerde "fibrozit", durumu daha iyi anlatmak için fibromyalji olarak yeniden adlandırılmış ve inflamatuvar olmayan, ancak ağrı ve hassasiyetin eşlik ettiği hassas noktalarla tanımlanmıştır (22). FMS ile ilgili semptomları ve hassas noktaları doğrulama amacıyla ilk kontrollü klinik çalışma 1981 yılında yayınlanmıştır. Biyopsilerde gerçek bir inflamasyon saptanamaması nedeniyle "fibrozit" yerine "fibromyalji" teriminin kullanılmasının daha doğru olacağı savunulmuştur (24).

1981 yılında yayınlanan ölçütlerde değişiklik yapılarak, 1990'da Amerikan Romatoloji Birliği (American Collage of Rheumatology-ACR) tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı tanımlandığı kriterler yayınlanmıştır (25).

2010 yılında ACR, hassas noktaların muayenesini kaldırarak; yorgunluk, kognitif semptomlar ve diğer somatik belirtilerin değerlendirilmesini içeren yeni tanı ölçütleri

yayınlanmıştır. 2010 kriterleri, 1990 kriterlerinin yerini almayı değil, hassas nokta muayenesinin rutin olarak yapılmadığı birinci basamak sağlık merkezlerinde tanı koymaya yardımcı olmayı amaçlamıştır (26).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

ACR kriterlerine göre, farklı çalışmalar FMS prevalansını % 0.2 ila % 5 arasında bildirmiştir. Yine başka çalışmalar, erkekler ve kadınlar arasındaki prevalansı sırasıyla % 0.2-3.9 ve % 0.7-13 olarak göstermektedir. Ülkeler arasındaki heterojenlik, farklı metodolojiler ve hatta ülkeler arasındaki koşulların farklılıkları gibi faktörlere bağlı olabilir. Kadınlarda FMS prevalansı erkeklerden 8-9 kat daha fazladır ve yaşla birlikte artmaktadır (27).

FMS görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde %2 (kadınlarda %3,4; erkeklerde %0,5), Kanada'da %3,3 (kadınlarda %4,9; erkeklerde %1,6) oranında saptanmıştır. Türkiye'de (Trabzon) ise 20-64 yaşlarındaki 1930 kadın ile yapılan çalışmanın sonucunda FMS prevalansı %3,6 bulunmuştur. Eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzey düştükçe, yapılan çalışmalarca FMS prevalansının arttığı bildirilmektedir (28). FMS her yaş ve cinsiyette görülebilmekte ancak en çok 40-60 yaş grubu kadınları etkilemektedir (29).

### **2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez**

FMS'nin etiyojisi ve patogenezini hala tam olarak anlayamamıştır. Santral ve otonom sinir sistemlerinin disfonksiyonu, nörotransmitterler, hormonlar, immün sistem, eksternal stresörler, psikiyatrik özellikler gibi çeşitli faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (2). Mevcut kavram, FMS'nin santral sinir sisteminin işlev bozukluğu sonucu; ağrı iletimi ve ağrı değerlendirilmesinin artmasına neden olmasından kaynaklandığını savunmaktadır (30).

### **Genetik**

FMS olan bireylerde ailevi yatkınlık saptanmasına rağmen hastalıkla ilgili kesin bir gen bölgesi tespit edilmemiştir. Genetik yatkınlık zemininde çevresel, immünolojik,

inflatuar, travmatik etkenlerin ve stresin bu sendromu tetikleyebileceği düşünölmektedir (30). Yunus ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada FMS'de ailesel eğilimin olduğu ve güçlü olmasa da FMS ve insan lökosit antijeni doku grupları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (31).

Yine yapılan bazı araştırmalar, FMS hastalarında; gen polimorfizminin serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerde olduğunu göstermiştir. FMS'nin kalıtım şekli tam olarak bilinmemektedir, ancak büyük olasılıkla poligenik olduğu ve etyopatogenezi tek başına açıklayacak yeterlilikte olmadığı düşünölmektedir (30).

### **İmmunolojik ve İnfeksiyöz Faktörler**

Otoimmün hastalıktan etkilenen hastalarda FMS yaygındır. Literatürdeki farklı çalışmalar FMS'de şüpheli sonuçlu otoantikorlarla ilgilidir. Özellikle birkaç yazar, bu hastalık ve antipolimer antikorları (APA'lar) arasındaki ilişkiyi araştırmıştır: sonuçlar tartışmalı olup; APA'lar tanı için bir belirteç olarak kullanılamaz şeklinde yorumlanmıştır (2).

Bir takım çalışmalar sitokinler ile FMS arasında bağlantı kurmuştur. Tekrarlanan çalışmalarda yüksek düzeydeki interlökin-6 (IL-6), IL-8 ve IL-1RA düzeylerinin, P maddesi ekspresyonunu up-regüle ettiğini ve böylece ağrı eşiğini azalttığını göstermiştir. IL-1 beta, IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL8, tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve kemokinlerin seviyelerindeki değişiklikler FMS'de bazı semptomların ortaya çıkmasında ve nörojenik inflamasyona neden olarak periferik ve santral sensitizasyonun oluşumuna katkıda bulunmaktadır (32). FMS'li bir hasta grubunda yapılan kontrollü çalışmada serum IL-2 ve IL-8 düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuş ve IL-8 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (33). Bununla birlikte, kemokin-sitokin ağı ve FMS arasındaki ilişki henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (32).

Bazı enfeksiyöz ajanlar, örneğin; insan immün yetmezlik virüsü, hepatit C virüsü, hepatit B virüsü, Lyme hastalığı, parvovirüs B19, coxsackievirus B, Epstein-Barr virüsü ve mikoplazmalar, FMS'nin tetikleyicileri olarak öne sürölmüştür. Ancak;

enfeksiyonlarla FMS arasında bir ilişkinin kanıtı kesin değildir ve persistan enfeksiyon veya enfeksiyonun tedavisiyle ağrının azalması ile korelasyon yoktur (34).

## **Santral Teoriler**

### Psikolojik faktörler

FMS psikiyatrik bir hastalık değildir ancak; psikolojik faktörler ağrının önemli bir bileşenidir. Genetik olarak FMS'ye yatkın kişilerde psikolojik faktörler, travma gibi stres faktörleri FMS gelişimini tetiklemektedir (35). FMS'li hastalar, çoğunlukla diğer insanlar tarafından güvensiz, damgalanmış, 'tembel' ya da 'dikkat isteyen' ve tüm semptomları 'kendi kafasının içinde yaşayan' insanlar olarak görülürler. Çoğunluğu akrabaları, arkadaşları, iş arkadaşları ve sağlık sistemi tarafından kabul görmemezlik gibi dışlayıcı tavırlarla karşılaştıklarını bildirmişlerdir. Böylesi bir dışlanmışlık hissi, zaten sıkıntılı olan bu hastalarda ve ağrı derecesi üzerinde olumsuz etkiye sahip olabilir (36). Hastalarda psikiyatrik komorbidite görülme oranı %30-60 arasındadır. En sık görülen rahatsızlıklar anksiyete, somatizasyon, distimi, panik bozukluklar, travma sonrası stres bozukluğu ve depresyondur (2,37).

Özellikle, FMS'li kişilerde FMS'si olmayanlara göre majör depresyon olasılığı 5 kat daha fazladır. FMS'li hastaların yaklaşık % 50-70'inin yaşam boyu majör depresyon öyküsünün olduğu ve % 20-30'unda mevcut majör depresyon olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, FMS'de daha fazla tedaviye dirençli depresyon öngörülmekte ve depresyonun tekrarlama riski artmaktadır. Depresyon ve FMS arasındaki güçlü komorbidite birkaç faktöre bağlanmaktadır. İlki, majör depresyon kronik ağrı ve diğer debilizan semptomlarla yaşamın bir sonucu olabilir; ikincisi FMS, depresyonun temel alt belirtisi olan çekirdek belirtilerle birlikte, depresyonun kendine özgü bir manifestasyonunu temsil edebilir. Son olarak, depresyon ve FMS'nin aynı hastalık spektrumunun bir parçası olduğu ve HPA aks disfonksiyonu ve/veya inflamatuvar disregülasyon ve/veya her iki bozukluğun aracılık ettiği ya da sebep olduğu gibi altta yatan patofizyolojik yolları paylaştığına dair çok fazla kanıt vardır (36). Psikolojik faktörlerin tedavi edilmesi FMS'nin klinik bulgularının gerilemesine neden olmakla birlikte semptomların tamamen ortadan kalkmasını sağlamamaktadır (29).

Çocukluk çağında fiziksel ve cinsel istismara uğramış, ebeveyn ihmali olan bireylerin daha fazla oranda kronik ağrı semptomları gösterdiği tespit edilmiştir (4,5). Yakın zamandaki bir derleme, erken yaşamdaki psikolojik stresle daha sonraki yaşam sürecinde ortaya çıkan kronik ağrı bağlantısını ve bu birlikteliğin altında yatan nörobiyolojik mekanizmaların klinik verilerini incelemiştir. Bu derleme, HPA aksının dahil olduğu, monoaminerjik, opioidergik, endokannabinoid ve immün sistemler gibi nörobiyolojik substratların yanı sıra bazı epigenetik mekanizmaların da kilit rolünü doğrulamıştır (36).

FMS'li hastalarda tetikleyici faktörler üzerine yapılan çalışmaların çoğu, öncelikle fiziksel travmayı incelemiştir. Motorlu taşıt kazaları, motorlu olmayan araç kazaları, ameliyat, cinsel ve fiziksel istismar, tıbbi hastalık ve doğum gibi bedensel travmalar, FMS'li hastaların % 21-47'sinde presipitan fiziki travma olarak bildirilmiştir (34). Fiziksel travma ve FMS arasındaki patofizyolojik ilişki tartışmalıyken, FMS'li hastalarda fiziksel travmanın artmış disabilite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada fiziksel bir travmayı tetikleyici faktör olarak tanımlayan hastaların işsizlik, özürüllüğü telafi etme ve fiziksel aktivite düzeylerini azaltma olasılıklarının daha yüksek olduğunu ve travmanın daha disabilizan bir hastalık seyri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (38).

#### Uyku Bozuklukları

FMS hastalarının çoğu uyku kalitesinin yetersiz olduğunu bildirmektedir. Uyku kalite anketlerine dayanarak, FMS hastalarında diğer romatizmal hastalıklar ve diğer ağrı bozukluklarına göre daha uzun sürede uykuya dalma, gece daha sık uyanma, daha az uyku süresi ve dinlenmiş uyanamama gibi problemler daha sık görülmektedir. Polisomnografi, FMS hastalarının bildirdiği zayıf uyku kalitesini kısmen doğrular (39).

FMS'li hastalar genellikle “hiç uyumadıkları” hissini ifade ederler ve bu hastalarda uyku ve ağrı arasındaki kesin ilişkiyi belirlemek zor olabilir. Örneğin, uyku yoksunluğu potansiyel olarak FMS semptomlarının oluşumuna katkıda bulunabilir ve bazı primer uyku bozukluklarının özellikle FMS ile ilişkili olduğu bilinmektedir. FMS hastalarında aynı zamanda noktürnal miyoklonus, obstrüktif uyku apnesi ve huzursuz bacak sendromu gibi uyku bozuklukları gösterilmiştir (35). Obstrüktif uyku apnesi, özellikle erkeklerde,

üst solunum yolunun tıkanmasıyla hipoksi oluşumuna neden olan, uykunun sürekli olarak kesildiği, uykusuzluk ve yorgunluk belirtileri ile sonuçlanan yaygın bir durumdur. Bir başka primer uyku bozukluğu, bacaklarda epizodik tekrarlayan istemsiz kısa hareketlerin meydana geldiği, uyku fragmantasyonuna neden olan, huzursuz bacak sendromu veya periyodik bacak hareketleri sendromudur. Yaşlı bireylerde sık görülen bu durum, huzursuz uyku tanımlayan FMSli hastalarda düşünülmelidir (40).

Normalde uykunun non-REM (NREM) döneminde elektroensefalografide (EEG) bioelektrik aktivitede yavaşlama ve amplitüdlerinde azalma gözlenir. FMS'li hastalarda bu dönemde hızlı aktivite gösteren alfa dalgaları ortaya çıkar ve yavaş aktivite gösteren delta dalgaları içine karışır. Bu anormal paterne “alfa-delta uykusu” anomalisi denir (35).  $\alpha$  EEG frekansları genellikle uyanıklık ile ilişkili olduğundan, Moldofsky ve arkadaşları NREM uykusundaki bu artmış  $\alpha$  aktivitesinin FMS hastalarında nonrestoratif uyku paterninden sorumlu olduğunu varsaymışlardır (41). Moldofsky, FMS'li hastalarda alfa-delta aktivitesinin ağrı, enerji ve duygudurum ile ilişkili olduğunu ve uyku sırasındaki alfa frekans miktarının, gece ağrı oranlarındaki artışla ilişkili olduğunu göstermiştir (40). Sonuçta non-REM uykunun 4. fazında büyüme hormonu ve IGF-1 salgılanması azalır. Hormonların azalması uyku bozukluğunu tetikler ve kas homeostazının bozulmasına neden olur (35).

Bununla birlikte, NREM uykusunda oluşan  $\alpha$ -dalgası intrüzyonları FMS'ye özgü değildir, çeşitli ağrı sendromlarına sahip hastalarda ve hatta sağlıklı kontrollerde de görülür ve aslında uyku bozukluğundan ziyade uyku kalitesinin bir göstergesi olabilirler (42). FMS'de ağrı ve uyku arasındaki neden-sonuç ilişkisi karmaşık olsa da, dinlendirici uykuların sağlanmasının FMS tedavisinde önemli bir öncelik olduğu açıktır (40).

#### Nöropeptid ve Nöroendokrin Bozukluklar

FMS'li hastalarda hastalığın patogenezini açıklamada HPA aks fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozukluklar üzerinde son yıllarda önemle durulmaktadır. HPA aks ve sempatik sinir sistemi primer strese yanıt sistemleridir ve nöroendokrin sistem olarak adlandırılırlar. Hipotalamustan salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını

düzenler. ACTH'nin etkinliği de adrenal korteksten salınan kortizole bağlıdır. Kortizolün salınımının diurnal bir ritmi vardır ve sabahları daha fazladır. Adrenal bezden salınan kortizolün hem CRH hem de ACTH üzerinde negatif geribildirim vardır. Strese cevap durumunda hipotalamustan CRH, ön hipofizden ACTH ve adrenal bezlerden kortizol salınımı gerçekleşir. FMS'de HPA aks işleyişinde bozukluk görülür. Kortizolün 24 saatlik idrarda azalmış atılımı, bozulmuş diurnal ritmi, serumda azalmış kortizol düzeyi, akşamları kortizol düzeyinde görece yükseklik olduğu gösterilmiştir. Hipofizden ACTH salınımı artsa bile adrenal bezden salınan kortizolde buna uygun artış olmamaktadır (35).

HPA aksının bir diğer hormonu GH olup pulsatil salınımı vardır en çok uyku sırasında salınmaktadır. Salınımı hipotalamik büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) tarafından stimüle edilirken, somatostatin tarafından da inhibe edilir (35). GH; DNA, RNA ve proteinlerin sentezini uyaran anabolik bir peptiddir; bu etki, karaciğer tarafından somatomedin C (IGF-1) sekresyonunun stimülasyonu yoluyla gerçekleşir. Yetişkinlerde, büyüme hormonu-somatomedini C aksının, kas homeostazında önemli olduğu gösterilmiştir; GH'nin terapötik uygulamasının yaşlanma süreciyle ilişkili kas kaybını tersine çevirdiği gösterilmiştir. FMS'li hastalarda hipotalamo-hipofizer akstaki bozulma sonucunda GH'nin ve IGF-1'in bazal düzeylerinin düşük olduğu ve stimülasyon sonrası GH salgılanmasının daha az olduğu tespit edilmiştir. GH düşüklüğü hastalarda halsizlik, yorgunluk, uyku bozukluğu, kaslarda güçsüzlük, egzersiz toleransında azalma gibi semptomlarla ilişkilendirilmiştir (43). GH salınımındaki azalma aynı zamanda hastalarda kas mikrotravmasına ve/veya mikrotravmanın normal süreçte iyileşmesinin bozulmasına yol açabilir (44).

FMS'li hastalarda tanımlanan bu bozukluklara ek olarak hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının da bozulduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) yanıt olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının sekresyonunun beklenenden az artması, TRH'ya hipofizer yanıtın küntleştiğini göstermektedir. (44).

FMS'nin çoğunlukla kadınlarda görülmesi nedeniyle, son zamanlarda FMS ile seks hormonları arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, östrojen



ile substans P ve serotonin arasında bir ilişkinin var olduğu ve bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda, iskelet kası miyoblastlarında östrojen reseptörlerinin varlığı farkedilmiştir. Buradan hareketle FMS'li hastalarla sağlıklı kontroller arasında gonadal hormonların serum düzeyleri araştırılmış ancak anlamlı farklılık bulunamamıştır (44).

Prolaktinin gece sekresyonu, GH gibi kısmen uykuya bağımlı olduğundan FMS'de potansiyel olarak önemli olabileceği düşünölmüştür. En fazla miktarda prolaktin uyku sırasında salınmaktadır (44). FMS'li hastalarda gece GH ve prolaktin düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve FMS'li hastalarda uyku sırasında her iki hormon seviyelerinde düşüş olduğunu saptamışlardır (45).

FMS'de endokrin disfonksiyonun araştırıldığı derlemede serum GH, androjen ve 24 saatlik idrar kortizol düzeyleri FMS'li hastalarda normal aralığın altında yer alırken, tiroid hormonu, kadın cinsiyet hormonları, prolaktin ve melatonin düzeyleri normaldir. Yapılan farmakolojik stimölasyon testlerinde GH, tiroid hormon, prolaktin yanıtında çok az değişiklik olmasının FMS'ye periferel bozukluktan çok santral bozukluğun sebep olabileceği görüşüne varılmıştır (46).

FMS hastalarında yapılan çalışmalarda, düşük serum serotonin düzeyleri ile birlikte serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) beyin omurilik sıvısında (BOS) sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Başka çalışmalarda FMS'li hastaların beyin omurilik sıvısında substans P düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir. Serotonin ve substans P çalışmaları FMS'li hastalardaki klinik semptomların anlaşılmasına ve bu hastalardaki düşük ağrı eşiğinin izahına yardımcı olabilir. Serotonin, derin uyku ve ağrı algılanmasından sorumlu bir kimyasal mediatördür ve sensoriyel uyarılarla substans P düzeyindeki değişimleri düzenler. Substans P ağrıya özgül olmayıp, davranışsal aktivasyonla ilgilidir ve immünolojik fonksiyonları düzenler. Bu nedenle plazma serotonin ve BOS'da 5-HIAA düzeylerinin düşük olması bu hastalarda görölen uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir. Bununla birlikte BOS'da yüksek substans P düzeyleri ile FMS'li hastalardaki ağrı algılanması veya ağrı eşiği seviyeleri arasında

anlamli bir ilişki gösterilememiştir. Bu nedenle nöroendokrin anomalilerin bu hastalardaki anormal ağrı algılanmasından tek başına sorumlu olmadığı dşnlmektedir (44).

FMS ile ilgili diğer peptit grubu endorfinlerdir ve ağrı duyumunu vücudun birçok bölgesinde modüle ederler. ACTH ve melatonin stimülan hormon (MSH) ile birlikte  $\beta$ -Endorfin, proopiomelanokortinin önemli bir sentez ürünüdür ve pitüiter-adrenal aksın stimülasyonu ile üretilir. Endorfinler, ağır egzersiz, heyecan, ağrı sırasında omurgalılarda hipotalamus ve hipofiz bezi tarafından üretilen endojen opioid polipeptit bileşikleridir ve analjezi ve mutluluk hali sağlamaları açısından opiatlara benzemektedirler (11).  $\beta$ -Endorfinin, assendan ağrı yollarında nosisepsiyon sinyalizasyonunun zayıflatılmasında hatırı sayılır bir rolü vardır (12,13). Bununla birlikte,  $\beta$ -Endorfinin ve bu analjezik etkinin FMS'de azaldığı gözlemlenmiştir (14). Endorfin hipotezinin varlığı Moldofsky ve arkadaşları'nın zorlu egzersize bağlı olarak endorfin sisteminin aktive olduğu bilinen maraton koşucularında, uyku bozuklukları olsa da FMS olmamaları veya Mc Cain'in kardiyovasküler egzersiz yapan kişilerde ağrı, hassas nokta skorları ve psikolojik sıkıntıda azalma olduğunu göstermesi gibi dolaylı yollarla belirtilmiştir. Bu durum fiziksel kondisyonu yüksek kişilerde artmış endorfin salınımına bağlanmaktadır. Ayrıca bu hastalarda BOS'ta sinir büyüme faktörü (nerve growth factor-NGF), dynorphin A ve kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP) gibi eksitatör aminoasit seviyelerinin arttığı da gösterilmiştir. Bu nöropeptidler, N-metil-D-aspartik asit (NMDA) reseptör aktivitesinde artış ile santral sensitizasyon sürecine katkıda bulunurlar (44).

Ayrıca bir çalışmada, FMS'li hastalarda plazma melatoninin gece düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Melatonin seviyelerinin artmış oluşu stres nedenli hipotalamik bozukluklara artmış duyarlılığın bir göstergesi olabilir (44).

Özetle; ağrılı uyaranların işlenmesinde rol oynayan eksitatör ve inhibitör nörotransmitterler arasındaki balans bozulmuştur. Dolayısıyla hem ağrılı uyaranların şiddetli olarak algılandığı (hiperaljezi) hem de ağrısız uyaranların ağrılı olarak algılandığı (allodini) ileri sürülmektedir (47).

### Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Aktivitesi

FMS'li hastaların ağrıyı algılaması ile ilişkili olarak nöropeptit düzeylerindeki değişikliklerin yanı sıra beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği bildirilmiştir. Bu yapılardan en çok talamus ve kaudat nükleus ilgi çekmiştir. Talamus, ağrı algılanmasında ve integrasyonunda önemli bir role sahip olduğu gibi HPA aksını regüle eden uyarılar da talamustan orijin almaktadır. Mountz ve arkadaşları, tarafından yapılan ilk çalışmada istirahat durumundaki bölgesel serebral kan akımını ölçmek için Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) kullanılmış ve hastalarda kontrollere göre talamus ve kaudat nükleusta bölgesel serebral kan akım düzeyinin önemli düzeyde azaldığı tespit edilmiş ve bu bulgunun FMS'li hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (48).

### Santral Sensitizasyon ve Ağrı Modülasyon Bozukluğu

Santral teorilerin başında ağrının işlenmesi gelmektedir. FMS'li hastalar ağrılı uyarılara daha duyarlı hale gelmektedirler. Periferden kaynaklanan tekrarlayan termal, mekanik uyarılar sonrasında santral sensitizasyon tetiklenmekte ve temporal sumasyonda bozulma, wind up fenomeni ortaya çıkmaktadır. FMS'li hastalarda ağrıya karşı duyarlılığın artması ve ağrı yapmayacak bir uyarının ağrı oluşturması sonucu "allodini" gelişmesine neden olmaktadır. Nöronal hiperaktivite ve santral sensitizasyondan sorumlu glutamat ve substans P maddesi gibi eksitator transmitterler ve serotonin, norepinefrin gibi inhibitör nörotransmitterler ağrı modülasyonundan sorumludur. FMS'li hastalarda inhibitör transmitterlerde azalma ve eksitator transmitterlerde yüksek aktivite ile karakterize santral sensitizasyon oluşmaktadır. Ayrıca opioid reseptörleri beyinde azalırken periferde artış göstermektedir. Bu da sonuçta hastalarda düşük ağrı eşiği ve "hiperaljeziye" neden olmaktadır. FMS'li hastalarda kan glisin ve taurin düzeyleri ağrı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca NMDA reseptörlerinin aktivasyonunda bozukluklar olduğu gösterilmiştir (2-4,49).

Periferde başlayan ağrı santral sensitizasyona yol açmaktadır. Santral sensitizasyon geliştikten sonra daha düşük eşikteki periferik uyarılar şiddetli olarak

algılanmaya başlamakta ve inhibitör mekanizmaların etkinliği azalmakta ve santral sensitizasyonun devamlılığı sağlanmaktadır (4,35).

### **Periferik Teoriler**

#### Kas ve Kas İşlevlerinde Bozukluk

FMS'si olan hastaların başlıca şikâyeti yaygın kas ağrıları olmasından yola çıkılarak birçok araştırmacı kasta yapısal bir patoloji olup olmadığını araştırmışlardır. Biyopsiler, elektromiyografi (EMG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kas enzim düzeyleri ile objektif bir kas defekti gösterilememiştir. Kas biyopsilerinde atrofik fibriller, fibriler düzensizlik ve mitokondrilerde düzensiz krista paterni gibi nonspesifik bulgular bildirilmiştir (50). FMS'li hastaların hassas noktalarında adenosin trifosfat ve fosfokreatinin düzeyinde azalma, kas oksijenasyon bozukluğu ve kas-kan akımında düşüklük tespit edilmiştir. Uzun süreli kas gerginliği ve iskemi FMS'de ağrı semptomunu tetiklemektedir (37). FMS'de ağrı, kaslardaki aşırı gerginliğe ve defektif sempatik kontrole bağlanmış, buna karşın EMG çalışmalarında herhangi bir bozukluğa saptanmamıştır. Sonuçta ilk çalışmalarda saptanan bazı patolojilerin FMS'ye özgü değil bu hastaların sedanter yaşam sürdürmelerine bağlı olduğu sonucuna varılmıştır (51).

#### Otonomik Disfonksiyon

FMS'de otonom disfonksiyon düşündürülen bazı bulgular saptanmıştır. Beta adrenerjik reseptör aracılı siklik AMP oluşumunun in-vitro testiyle, FMS'li hastalarda beta-adrenerjik stimülasyona karşı azalan duyarlılık gösterilmiştir (4). Yapılan bir çalışmada, FMS hastalarının otonomik durumunun, bazalde sempatik hiperaktivite ile azalmış parasempatik aktivite ve stresörlere karşı azalmış sempatik aktivite ile karakterize olduğuna dair kanıtlar vardır (52).

Hastalarda görülen subjektif şişlik, ortostatik hipotansiyon, irritabl barsak sendromu (IBS), raynauld sendromu, baş ağrısı, parestezi, dismenore bulgularının otonomik disfonksiyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (35).

Aynı yaş grubunda FMS hastaları ve sağlıklı kontroller de dahil olmak üzere 58 kadının yer aldığı bir çalışmada, kontrollü bir hastane ortamında (dinlenme zamanı, uzun

sürekli zihinsel stres ile ilgili bir test ve uyku dahil) ve günlük aktivite sırasında 24 saatlik bir süre boyunca üriner katekolaminler ve kalp hızı değerlendirilmiş. FMS hastalarında katekolamin düzeyleri kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. Genel olarak, hastalardaki kalp hızı da kontrollerden daha yüksek saptanmıştır (53).

Otonom disfonksiyonu araştırmak için yapılan çalışmaların birinde, stellat ganglion blokajında kontrollü bir terapötik çalışma yapılmış, boyun bölgesine sahte bir enjeksiyondan sonra beklenen düşük etkinin tersine, bu manevraya yanıt olarak bölgesel ağrı ve hassasiyette belirgin iyileşme bildirmişlerdir. Yine yapılan başka bir çalışmada, el derisindeki cilt kan akımını ölçmek için kullanılan doppler cihazıyla; FMS hastalarının akustik stimülasyon ve soğumaya daha az vazokonstriksiyon cevabı verdiklerini görmüşlerdir. Dolayısıyla, daha önce Raynaud fenomeni olarak yorumlanan FMS'nin deri bulgularının tekrar gözden geçirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (54).

Sempatik hiperaktivite anksiyete, uyku bozukluğu, ağrı, yorgunluk ile ilişkili bulunmuştur. FMS'li hastalarda egzersiz sonrası ağrıda artış, kas hipoksisisi, artmış kas duyarlılığı ve kas dokusu mikrosirkülasyonunun bozulması periferik sempatik aktivitenin adrenerjik komponentinde hipofonksiyonu sonucu olduğu belirtilmiştir (37). Bunun yanında otonomik disfonksiyona sebep olan nöropeptid-Y düzeyi FMS'li hastalarda yüksek bulunmuştur (2).

#### **2.1.5. Fibromyalji Sendromunda Klinik Bulgular**

FMS, yaygın kronik ağrı, aşırı yorgunluk, uyku bozukluğu, duygu durum bozukluğu ve yaşam kalitesinin bozulmasının yanı sıra günlük işlevselliğin de azalmasını içeren semptom spektrumuna sahip bir sendromdur. Kronik yaygın ağrı, halsizlik, sabah yorgunluğu, katılık ve uyku bozuklukları FMS'nin en sık görülen semptomlarıdır (55).

FMS'de görülen semptomlar kas iskelet sistemi ile ilgili, kas iskelet sistemi dışı ve sendroma eşlik eden semptomlar şeklinde incelenebilir. FMS'de görülen semptomlar ve görülme sıklıkları tablo 1'de gösterilmiştir (29).

## **Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler**

### Ağrı:

FMS'de ağrı, tipik olarak uzun süreli (>3 ay) ve tüm vücutta yaygın olarak hissedilir. Ağrı hastalar tarafından 'vücudun her tarafında' ya da 'grip benzeri' şeklinde tarif edilebilir. Ağrının karakteri yanıcı, batıcı, sızlayıcı, kemirici tarzda olabilir. Boyun, omuz çevresi, bel ve pelvik bölgede ağrı sıklıkla başvuru sebebi olsa da, genellikle tüm vücutta hassasiyet mevcuttur. Ağrının belin alt ve üstünde, vücudun sağ ve sol yarısında ve aksiyal iskelet boyunca (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga, bel) görülmesi FMS'nin özelliğidir (56). Ağrıyı arttıran faktörler fiziksel inaktivite, travma, mevsimsel değişiklikler, emosyonel stres, yüksek çalışma temposu ve yorgunluktur (57).

### Tutukluk

Özellikle sabahları belirgin olmakla birlikte yaygın olarak tüm vücutta hissedilir ve fonksiyonel yetersizliklere yol açmaz. Romatoid artritte görülen sabah tutukluğu sadece etkilenen inflamasyonlu eklemlerde olurken FMS'deki sabah sertliği yaygındır (58).

### Yumuşak Doku Şişliği

Hastaların yaklaşık yarısında özellikle ekstremitelerde belirgin olmak üzere yumuşak doku şişliği hissi olmaktadır. Eklem ya da eklem dışı yerleşimli olabilmeyle birlikte fizik muayenede belirgin ve objektif bir şişlik mevcut değildir (58).

## **Kas İskelet Sistemi Dışı Belirtiler**

### Yorgunluk

Genelde sabah saatlerinde uyandıktan sonra belirgindir; ancak öğleden sonraları ve gün sonunda da belirgin olabilmekte veya gün boyu sürebilmektedir. Görünüşte minör aktiviteler bile ağrıyı ve yorgunluğu daha da artırır, ancak uzun süre inaktivite de semptomları arttırmaktadır. Hastalar sabahları tutuktur ve 8 ila 10 saat uyuyor olsalar bile kendilerini dinlenmiş hissetmezler. Hastalardaki ortak deyim ' ne kadar uyursam uyuyayım uyandığımdaya üstümden kamyon geçmiş gibi yorgun uyanıyorum.' dur (59).

### Uyku bozuklukları

Uyku bozukluğu tipik olarak FMS hastalarının büyük bir kısmında görülmektedir. Dinlendirmeyen uyku, gece sık uyanma ve buna bağlı olarak halsizlik ve yorgunluk sıklıkla semptomlar arasında yer almaktadır. Hastalar uzun süre uyusalar da dinlenemediklerini dile getirebilmektedirler. Uyku bozukluğunun mu ağrıyı tetiklediği yoksa ağrının mı uyku bozukluğu yarattığı ise tartışma konusudur (55).

### Parestezik Şikayetler

Hastalar, özellikle hem kollarda hem de bacaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma veya rahatsızlık verici tanımlanamayan hisler olmak üzere parestezi tarif ederler (59). Nöropatik ağrıya benzer karakterde semptomların bulunması ve bu semptomların pregabalin ve gabapentin gibi ilaçlar ile rahatlaması FMS'nin aslında nöropatik ağrı grubu hastalıkların içinde değerlendirilmesinin uygun olabileceği fikrini gündeme getirmiştir (55).

### Psikiyatrik Semptomlar Ve Kognitif Bozukluklar

Depresyon ve/veya anksiyete, tanı anında hastaların yüzde 30 ila 50'sinde bulunur (59). FMS'li hastalarda yapılan bir çalışmada psikiyatrik hastalık eşlik etmesi açısından tahmini rölatif risk bipolar bozukluk için 153, majör depresif bozukluk için 2.7, herhangi bir anksiyete bozukluğu için 6.7, herhangi bir yeme bozukluğu için 2.4 ve herhangi bir madde kullanımı için 3.3 olarak bulunmuştur (55). FMS grubunun %22'sinde eşzamanlı majör depresyon bulunmuştur. Bu gruptaki depresyon genç yaş, kadın cinsiyet, bekârlık, gıda güvencesinin azalması, kronik hastalıklar ve aktivitelerdeki kısıtlılık ile ilişkilidir. Duygu durum bozuklukları ayrıca FMS semptomlarının ciddiyeti ile de ilişkilidir (59). Bununla beraber FMS'li hastalarda dikkat ve hafıza, depresif semptomlardan bağımsız olarak etkilenmiştir. FMS'li hastalardaki kognitif bozukluğun daha çok kronik ağrı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. FMS hastalarındaki bilişsel bozukluklar ile ilgili yapılan çalışmalarda çalışan, anlamsal, olaysal belleklerde ve seçici dikkatte bozulma gösterilmiştir. Konsantrasyon bozukluğu ve hafıza problemleri ile ilgili bu durum 'fibro-fog' olarak da bilinmektedir (55).

### **Sendroma Eşlik Eden Belirtiler**

Hastalar ayrıca, kostokondrit belirtileri gibi karın ve göğüs duvarı ağrısı, IBS düşündürülen semptomlara ve interstisyel sistit/ağrılı mesane (eskiden kadın üretra sendromu olarak bilinirdi) düşündürülen sık idrara çıkma ve acil idrar yapma hissi gibi semptomlar dâhil olmak üzere çok az anlaşılmış ağrı semptomlarına da sahip olabilir. IBS, FMS ile ilişkili en yaygın gastrointestinal sendrom olmasına rağmen, gastroözofageal reflü hastalığı da, FMS'de genel popülasyona göre daha yaygındır (59). Diğer yaygın belirtiler arasında gerilim tipi baş ağrısı, migren, kronik yorgunluk sendromu, temporamandibuler patolojiler, huzursuz bacak sendromu, primer dismenore ve çoklu kimyasal duyarlılık bulunabilmekte ve tüm bu hastalıklar santral sensitivite sendromları olarak da değerlendirilmektedir. Ek olarak, vazomotor rinit, alerjik yakınmalar, kuru göz, kuru ağız, tinnitus, vestibuler yakınmalar gibi üst solunum yolu rahatsızlıkları; livedo retikülaris, kızarıklıklar, malar raş, raynoud fenomeni gibi dermatolojik rahatsızlıklar; ortostatik hipotansiyon, taşikardi atakları, disritmiler ve dispne gibi otonomik disfonksiyon belirtileri ve kardiyak problemler görülebilmektedir (55).



Tablo 1. FMS'de Görülen Semptomlar ve Görülme Sıklıkları

<b>Semptom</b>	<b>Görülme sıklığı (%)</b>
<b>Kas İskelet sistemi</b>	
Yaygın Ağrı	100
Katılık	76
Yumuşak dokularda subjektif şişlik	52
<b>Kas İskelet Sistemi dışı</b>	
Halsizlik	87
Sabah Yorgunluğu	75
Uyku bozukluğu	72
Kognitif disfonksiyon	61
Mental stres	61
Anksiyete	60
Parestezi	54
Baş ağrısı	54
Sersemlik/Baş dönmesi	59
Dismenore	43
Depresyon	37
Tinnitus	17
Sikka semptomları	15
Reynaud fenomeni	14
<b>Eşlik Eden Sendromlar</b>	
Premenstruel sendrom	42
İrritabl barsak sendromu	38
Huzursuz bacak sendromu	31
Kadın üretral sendromu	15
Periyodik bacak hareketi bozukluğu	14
Temporomandibuler eklem disfonksiyonu	12

### **2.1.6. Fizik Muayene**

Hassas noktaların varlığı FMS'nin en önemli fizik muayene bulgusudur. Spesifik anatomik bölgelerdeki yumuşak doku hassasiyeti olarak tanımlanabilir. FMS'li hastaların sağ ve sol vücut yarısında simetrik olarak yer alan 18 adet hassas noktasına algometre ile veya başparmak/2. ve 3. parmak pulpasıyla 4 kg'lık bir basınç uygulandığında hastalar tarafından 'ağrılı' olarak ifade edilir. Hassas noktalar üzerine basılırken, basıyı yapan parmağın tırnak altı derisinde bir soluklaşma meydana gelmesi, yeterli düzeyde bir bası uygulandığını göstermektedir (25). Klinik olarak her ne kadar 2010 ve 2011 ACR tanı kriterlerine hassas nokta muayenesi dâhil olmasa da Kanada ve İsrail rehberlerinde hassas nokta muayenesinin yapılmasının yararlı olduğu bildirilmiştir (55). Bununla birlikte bu bulgular zamanla ve günden güne değişebilmektedir. Fizik muayenede eklem şişliği, hassasiyeti, kızarıklığı ve ısı artışı mutlaka bakılmalıdır. Hastaların ayırıcı tanısına yönelik ayrıntılı romatolojik ve nörolojik muayeneleri yapılmalıdır. Nörolojik değerlendirme bazen başka bir durumun olmadığı durumlarda minör duyuşsal ve motor anormallikleri ortaya çıkarır (59).

### **2.1.7. Laboratuvar Bulguları ve Diğer Değerlendirme Yöntemleri**

FMS rutin klinik laboratuvar testleri veya görüntüleme herhangi bir anormallik yaratmaz. Yine de bazı ayırıcı tanıların dışlanması için bazı tetkikler istenebilmektedir. İlk değerlendirmede tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP), tam biyokimya, TSH istenebilir. Romatolojik hastalık şüphesi varlığında ayırıcı tanıya yönelik anti nükleer antikor (ANA), Romatoid faktör (RF) gibi diğer laboratuvar tetkikleri de istenebilir. FMS'ye eşlik eden farklı bir patoloji düşünülüyorsa görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasına gerek yoktur (2,29).

## 2.1.8. Tanı

### ACR 1990 Tanı Kriterleri

FMS tanısına yönelik ilk yardımcı ölçütler ACR tarafından 1990 yılında önerilmiştir. Bu sınıflama kriterleri yaygın vücut ağrısını tespiti ve hassas noktaların muayenesine dayanmaktadır (25).

#### Yaygın ağrı öyküsü

En az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı öyküsü olmalıdır. Ağrının yaygın olarak nitelendirilebilmesi için vücudun sağ ve sol yarısında, belin alt ve üst yarısında ve aksiyal iskelette (servikal omurga, göğüs kafesi, torasik omurga veya bel) ağrı olması gerekir.

#### Hassas nokta ölçümü

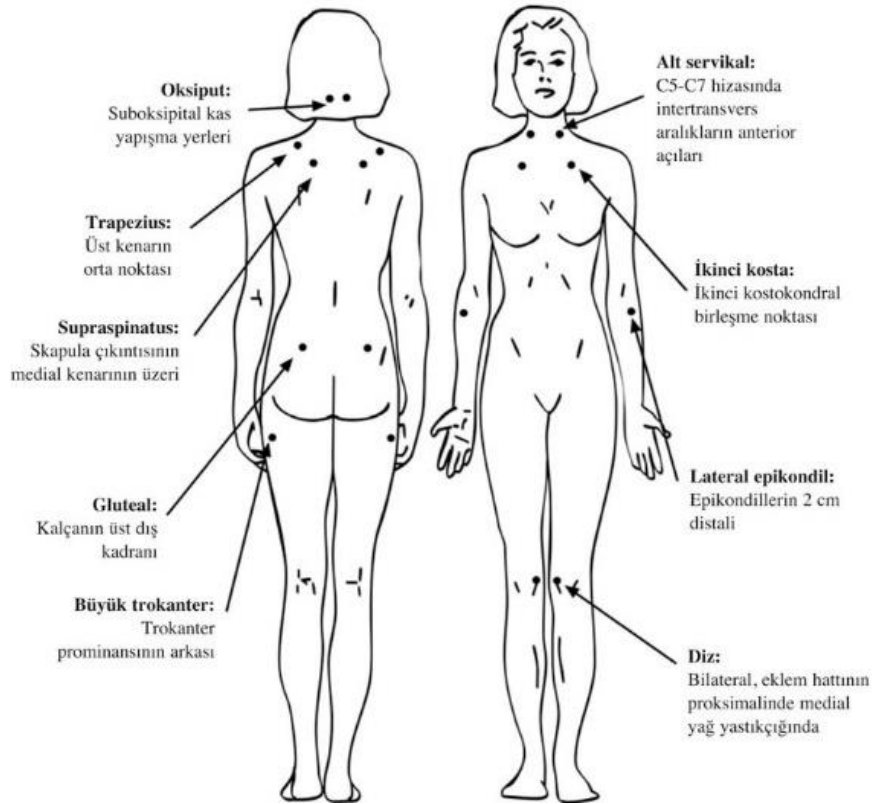
Tanımlanan 18 hassas noktadan en az 11’inde başparmak palpasyonu ile 4 kg’ın altındaki basınçta ağrı hissedilmesidir (Şekil 2.1). Bu hassas noktalar;

- **Oksiput:** Suboksibital kas yapışma yerinde iki taraflı
- **Alt Servikal:** C5-C7’de intertransvers aralığın ön yüzleri, iki taraflı
- **Trapezius:** Üst kenarının orta noktası, iki taraflı
- **Supraspinatus:** Spina skapulanın üst medial kenarı üzerindeki kas orjin noktası, iki taraflı
- **İkinci Kot:** 2. kostakondral bileşkede, iki taraflı
- **Lateral Epikondilit:** Epikondillerin 2 cm distalinde, iki taraflı
- **Gluteal:** Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranda, iki taraflı
- **Büyük Torokanter:** Trokanterik çıkıntı arkası, iki taraflı
- **Diz:** Medial yağ yastığında, iki taraflı

FMS tanısı için bu iki kriterin bulunması yeterlidir. Başka klinik bozukluğun varlığı FMS tanısını ekarte ettirmez. FMS hastalarında yaygın hassasiyeti diğer nedenlerden ayırmak için 3 çift olan 6 kontrol noktası muayene edilir. Bu kontrol

noktaları; ön kol dorsal 1/3 distali, başparmak tırnağı ve orta ayaktaki üçüncü metatars dorsaldır (25).

Şekil 2.1. ACR 1990 FMS Tanı Kriterlerine Göre Hassas Noktalar



### ACR 2010 Tanı Kriterleri

1990 sınıflandırma kriterleri uzmanlık kliniklerinde iyi performans göstermiş ve klinik denemeler için hasta homojenliğini sağlamada çok yararlı olmuştur. Bununla birlikte, birinci basamakta yaygın bir şekilde kullanılamamıştır (56).

2010 tanı ölçütleri 1990 sınıflandırma ölçütlerinin yerine geçme amaçlı yayımlanmamıştır. Bunun yerine, belirli gerçekleri ele almak için tasarlanmışlar. İlk olarak birinci basamakta hassas nokta muayenesi rutin olarak yapılmamakta, yapıldığında ise hassas noktalar düzgün sayılamamaktadır. İkincisi 1990 kriterlerinde dikkate alınmamış olan bilişsel problemlerin ve somatik semptomların önemini kavranmasıyla

fibromyalji vaka tanımı da değişmiştir. Yeni tanı kriterleri geliştirirken, FMS'yi ve semptom spektrumunu en iyi tanımlayan 2 değişken tanımlandı: yaygın Ağrı Skalası [Widespread Pain Index (WPI)] ve Semptom Şiddet Skalası [Symptom Severity Scale (SSS)] (56).

Tanı konulabilmesi için tablo 2'de gösterilen 3 kriterinde karşılanması gerekmektedir (56).

Tablo 2. 2010 ACR tanı kriterleri

1. Yaygın ağrı indeksi $\geq 7$ ve semptom şiddet skalası skoru $\geq 5$ veya Yaygın ağrı indeksi 3-6 arasında ve semptom şiddet skalası skoru $\geq 9$
2. Semptomların en az 3 aydır devam ediyor olması
3. Hastada ağrıyı açıklayacak başka bir hastalık olmaması

WPI; Son 1 hafta içinde hastanın ağrılarının olduğu bölgeleri belirtilmesiyle elde edilen skaladır. Sağ omuz, sol omuz, sağ kalça (gluteal bölge), sol kalça (gluteal bölge), sol çene, sağ çene, sol üst kol, sol alt kol, sağ üst kol, sağ alt kol, sol üst bacak, sol alt bacak, sağ üst bacak, sağ alt bacak, göğüs, boyun, karın, üst sırt, alt sırt bölgeleri olmak üzere toplam 19 bölgenin kaçında ağrı olduğu sorulur. (Skor 0 ile 19 arasında olacaktır)

SSS; Yorgunluk, dinlenmeden uyanma ve kognitif fonksiyonlar değerlendirilir. Her 3 semptom için son bir haftada ki ciddiyet düzeyi değerlendirilir. Her bir semptom için 0-3 puan arası (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=ağır) değerlendirme yapılır. Bunun yanı sıra kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, raynaud fenomeni, kulak çınlaması, kusma, kabızlık, ağız kuruluğu vs. gibi somatik semptomları da değerlendirir. Somatik belirtilerde de (klinikyeni değerlendirilmesi),0-3 arası puanlama yapılır (0=semptom yok, 1=az sayıda semptom, 2=orta düzeyde semptomlar, 3=çok sayıda semptom). Toplam puan 0-12 arası olmaktadır (56).

### **2.1.9. Ayırıcı Tanı**

FMS hastalığının ayırıcı tanısında myofasiyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu gibi kronik ağrı ile giden durumlar, lupus gibi otoimmün hastalıklar, romatoid artrit, polimiyaljia romatika, miyozit, Sjögren sendromu gibi romatizmal hastalıklar, nöropatiler ve hipotiroidi gözden geçirilmelidir. FMS sendromu ile beraber komorbid durumların bulunabileceği ve başka bir hastalık bulunmasının FMS tanısını dışlamayacağı da göz önünde bulundurulmalıdır (55).

### **2.1.10. Prognoz**

FMS, semptomların remisyonu ve alevlenmesi ile karakterize kronik bir durumdur (60). Erken tanı, genç yaş, düzenli ve uzun süreli egzersiz prognozun daha iyi göstergeleridir. Başlangıçta ağrı şiddetinin fazla olması ve daha fazla sayıda anatomik bölgeyi içermesi, stres, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik sorunların varlığı kötü prognoz göstergesi olarak belirtilmektedir (61,62)

### **2.1.11. Tedavi**

FMS’de klinik sorunların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeni ile tüm hastalara etkili olan standart bir tedavi stratejisi yoktur. Zengin klinik tablodan ötürü FMS’nin tedavisi zordur ve tedaviyi planlarken ağrı dışında diğer klinik bulgular da göz önünde tutulmalıdır. Hiç kuşkusuz FMS sadece farmakolojik olarak tedavi edilebilecek bir hastalık değildir. Yapılan çalışmalar sonucunda, en fazla desteklenen tedavi protokolleri FMS’yi bölgesel ya da multifokal bir kas bozukluğundan ziyade sistemik bir hastalık olarak ele alan farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin bir arada olduğu, psikososyal ve davranışsal yöntemler ile eğitim uygulamalarını yöntemlerdir (63).

### **Farmakolojik Tedavi Yöntemleri**

Farmakolojik tedavide önerilen tedavi şeklinin hastanın öne çıkan semptom (yorgunluk, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu) ve bulgularına göre düzenlenmesidir. Yaşam kalitesi ve genel sağlık durumu mutlaka sorgulanmalıdır ve verilen ilaca olumlu yanıt varsa tedaviye devam edilmelidir. Farmakolojik tedavilere başlarken özellikle

tedavinin ilk zamanlarında, ortaya çıkabilecek yan etkiler ve ilaç intoleransı göz önüne alarak tedaviye düşük dozlarda ve monoterapi şeklinde başlayıp, dozu yavaş yavaş titre etmek gerekmektedir. Tedavi süresince hasta düzenli takip edilmelidir. İlaça olumlu klinik yanıt alınması durumunda, 6 ay devam edilmeli, ancak bu süre sonunda ilaca ara verilmesi düşünülmelidir (63).

#### Analjezikler, Opioidler, Kortikostreoidler

Kortikosteroidler ve diğer anti-inflamatuvar ilaçlar, muhtemelen ağrı yönetimindeki yaygın kullanımlarından dolayı çalışılan ilk ajanlar arasındaydı. Steroid ve steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlarla yapılan çalışmalar FMS’de ağrı yönetimi konusunda bu ilaçların başarısız olduğu yönündedir (64).

Güçlü opioidlerin FMS tedavisinde analjezik olarak kullanımını destekleyen yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. FMS sendromu tedavisinde kullanılmaları önerilmemektedir (65).

#### Miyorelaksanlar

Siklobenzaprin ile yapılan çalışmalarda, 10 mg’lık gece dozuyla başlanıp doz artırılarak 30 mg’a çıkarılmış ve FMS’de ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve sabah tutukluğunun azaltılmasında güçlü kanıt düzeyinde etkili bulunmuştur (65).

#### Antidepresanlar

Antidepresanlar, FMS’de en iyi çalışılmış ilaç grubudur. Amitriptilin, duloxetin ve milnasipran, pregabalinin yanı sıra, FMS hastalarının tedavisinde ilk seçeneklerdir (66).

Trisiklin antidepresanlar (TSA) analjezik etkilerini nörohormonal mekanizmalar, nörotransmitterler ve endojen opioid sistem üzerinden gerçekleştirmektedirler. Günümüze kadar TSA’larla yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, özellikle amitriptilinin etkinliğiyle ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiş olup hastaların %25- 45’inde yorgunluk üzerinde hafif; ağrı şiddeti, uyku bozukluğu ve genel iyilik hali üzerinde orta derecede düzelme saptanmıştır (65).

Yüksek düzeyde selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) (örneğin, norepinefrinin geri alımını önemli ölçüde etkilemeyen sitalopram), önemli bir analjezi sağlamaz. Serotonin geri alımı için daha az selektif olan SSRI'lar (fluoksetin, paroksetin ve sertralin) norepinefrin geri alımını etkileyebilir ve bu nedenle FMSde analjezi sağlayabilir, ancak serotonin ve nöradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) veya TSA'lardan daha az analjezik potansiyele sahiptir (67).

SNRI'lar uyku, dikkat, bilişsel fonksiyon, anksiyete ve inen ağrı inhibisyonu üzerinde etkili olan serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe etmektedirler. Duloksetin 2008'de, milnasipran ise 2009 yılında FMS'de kullanım için Food and Drug Administration (FDA) onayı almışlardır ve tedavide birinci seçenek ilaç olarak önerilmektedirler. Duloksetin ve milnasipranın ağrı üzerindeki etkinliği, duygu durum üzerindeki etkinliğinden bağımsızdır (68).

#### Antikonvülzanlar

Pregabalin, GABA A ve B (gama aminobütirik asit A ve B) reseptörleri üzerine inaktif; voltaj kapılı  $Ca^{++}$  kanal modülatörleridir, GABA salınımını azaltır (63). Pregabalin ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ağrı, yorgunluk ile uyku bozukluğunu düzelttiği ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (65).

Tedavide diğer bir seçenek olarak önerilen gabapentin GABA analogu ya da GABA reseptörleri üzerine direkt etkili bir ilaç değildir. Non veziküler GABA salınımını arttırarak sinaptik aralıkta GABA konsantrasyonunu arttırır. N tipi  $Ca^{++}$  kanalları üzerinden etkilidir. Yan etkisi az, tolerabilitesi yüksektir. Yapılan çalışmalarda etkisinin plaseboya göre üstün olduğu bulunmuştur (65).

#### Kombinasyon tedavileri

Duloksetin ve pregabalin kombine edilebilir ancak tramadol ile kombinasyon yapılmamalıdır (69).



## **Farmakolojik Olmayan Tedavi Yöntemleri**

En iyi çalışılmış 3 farmakolojik olmayan terapi, eğitim, bilişsel davranışçı terapi ve egzersizdir. Hepsinde FMS’de etkinlik için gcl (seviye 1A kanıtı) kanıtlar vardır. Bu tedavilerin tedavi yanıtının büyüklüğü genellikle farmasötiklerin yanıtını aşmıştır (69). Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri ile hastanın fiziksel fonksiyonları ve aktivite düzeyini arttırmak hedeflenmektedir. Bununla birlikte doğal olarak temel hedef kronik ağrıyı azaltmak olmalıdır. Bu yöntemler genellikle 1 yıldan uzun süreli düzelmeler sağlamaktadır. Ancak klinik pratikte bu tedavi yöntemlerine hastanın erişimi, devamı ve sağlayacağı uyum gibi etkenler tedavinin başarıya ulaşmasındaki en önemli sınırlandırıcı faktörler olmaktadır (70).

### Eğitim

Hastaya FMS tanısı konulduktan sonra hastalığın doğası, planlanan tedavi stratejisi ve beklenen sonuç hakkında net bir açıklama yapılmalıdır. Bu yaklaşım, doğal olarak kronik ağrıya eşlik eden anksiyeteyi azaltmaya yöneliktir (71).

### Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)

Katastrofize etme veya olası en kötü sonucun ortaya çıkacağı inancı, FMS’de ağrı şiddeti, azalmış işlevsellik ve duygusal stres ile ilişkilidir. Bilişsel tedavi ile ‘‘Benim ağrılarım çok kötü ve bunun için yapacak hiçbir şey yok’’ düşüncesi yerini ‘‘Ağrılarım ne kadar kötü olursa olsun en azından biraz daha iyi gelecek çözüm nerileri mevcuttur’’ şeklinde değişmektedir. Bilişsel tedavinin aksine davranış tedavisi, içsel durumun (duygu ve düşünceler) etkin davranış değişikliği tekniklerinin kullanımına göre daha az önemli olduğunu vurgular ve davranış değiştirme teknikleri ile olumlu ya da olumsuz zorlamalar yaparak maladaptif davranışı değiştirmeye çalışmaktadır (67). Meta analizler BDT’nin anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik hastalıkların etkin tedavisinde deneysel olarak anlamlı destek olduğunu göstermektedir ve FMS tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. FMS hastalarında medikal tedaviye BDT’nin eklenmesi özellikle psikiyatrik komorbiditelerin düzelmesi açısından yararlı olacaktır. Yaygın kanı BDT’nin kronik ağrı gibi durumlar üzerinde etkinliği olduğu yönündedir. BDT, FMS hastalarında tek bir yöntemle uygulanabileceği gibi bilişsel yeniden yapılandırma, problem zme ve

ağrı ile başa çıkma becerileri kazanımı, aşamalı aktivite artımı, eğitim ve relaksasyon teknikleri gibi oklu BDT şeklinde de uygulanabilmektedir (70).

### Egzersiz

FMS'de egzersiz uygulamaları büyük lde FMS semptomlarında ve fiziksel fonksiyonlarda görülen faydalarla olumludur. FMS hastalarında gözlenen kas gücü ve dayanıklılığında gözlenen azalma egzersiz tedavileri ile kardiyovasküler enduransın ve dayanıklılığın arttırılması yolu ile düzelmeye çalışılır. Hastalarda postürün düzelmesi ve stresin azalmasına da yardımcı olur. Egzersizin ağrı modüle edici etkisine ilişkin çeşitli açıklamalar mevcuttur. Egzersiz; serum  $\beta$ -Endorfin, prolaktin ve büyüme hormonu düzeylerinde artış sağlayarak ağrı duyarlılığında azalma sağlamaktadır (72,73). Ayrıca egzersizin HPA aks disfonksiyonunu düzelterek ağrı, halsizlik ve uyku sorunlarında iyileşme sağladığı bilinmektedir (74). Egzersiz aynı zamanda ACTH ve kortizol düzeylerinde artışa yol açar ve bu yolla da analjeziye katkı sağlanır (73). FMS'de egzersiz programları hastaya göre özel olarak düzenlenmeli ve şiddeti aşamalı arttırılarak hastanın tolerans durumuna göre düzenlemeler yapılmalıdır (70). Düşük yoğunluklu düşük şiddetli programların kullanılması ve protokolün kişiselleştirilebilme özelliğinin sürdürülmesi, rejimlere en uygun şekilde uyulması için çok önemlidir. Mikst tip veya aerobik egzersiz için kanıtlar, kuvvet antrenmanından elde edilen faydalı etkilerle kanıtları ortaya koymada en güçlü olanıdır. Yoga alışmaları da dâhil olmak üzere fleksibilite egzersizlerinin sonuçları olumludur, ancak fleksibilite egzersizlerinin FMS'de tek bir yöntem olarak kullanılmasını destekleyen bir kanıt yoktur. Qi Gong ve Tai Chi gibi FMS'de hareket bazlı tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir, çünkü bu yöntemlerde ortaya çıkan kanıtlar olumludur (67).

### **Aerobik Egzersiz (Kardiyovasküler Endurans Egzersizleri)**

Büyük kas gruplarının katıldığı sürekli, ritmik ve dinamik egzersizlerdir. Endurans (dayanıklılık) uzun sure iş yapabilme ve devam ettirebilme yeteneğidir. Dayanıklılığı etkileyen sistem aerobik sistemdir.

Aerobik, "oksijen ile" (oksijene ihtiyaç duyan) anlamına gelir; metabolik ya da enerji üreten süreçlerin oksijen kullanımıyla ilgilidir. Aerobik egzersizler oksijen

sistemini geliştirirler. Kalp ve akciğerlere yüklenerek onların daha fazla çalışmasına neden olurlar; yürüme, koşma, merdiven çıkma, bisiklete binme, dans etme ve yüzme gibi aktiviteler maksimum oksijen tüketimini arttıran aerobik egzersiz türleridir. Aerobik egzersiz yaparken soluk alıp verme hızlanır ve derinleşir, kalp daha güçlü ve hızlı atmaya başlar. Aerobik kapasite, kardiyorespiratuvar fitness, maksimum oksijen tüketimi ( $VO_{2max}$ ) ve kardiyovasküler dayanıklılık eş anlamlı olarak kullanılır.

Aerobik kapasite, oksijen taşıma ve kullanma yeteneğidir; kardiyak ve pulmoner sistemlerin etkin entegrasyonuna bağlıdır. Aerobik kapasite, oksijen sisteminin ve kardiyorespiratuvar sistemin fonksiyonel kapasitesinin bir ölçümüdür; genellikle  $VO_{2max}$  (mL  $O_2$ /kg/dk) veya metabolik denklik birimi (MET) olarak ifade edilir.  $VO_{2max}$  kilogram başına, mililitre cinsinden dakikada tüketilen oksijen miktarıdır. Bir MET yaklaşık 3,5 mL  $O_2$ /kg/dk'ya eşittir. Program oluşturulurken önce hastanın semptomları, eşlik eden kronik hastalıkları ve kardiyopulmoner durumu kontrolden geçirilmelidir. Aerobik egzersiz programı egzersizin sıklığı, şiddeti, tipi, süresi, progresyonu ilkelerine dayanılarak hazırlanır (75).

## **İlkeler**

### **a) Egzersiz şiddetinin (yoğunluğunun) belirlenmesi**

Egzersiz programı hazırlanırken kişiye uygun egzersiz şiddetinin saptanması en önemli konudur. Egzersiz şiddeti mutlak (ör. Watt) veya göreceli (egzersiz kapasitesi cinsinden) olarak ifade edilebilir. Aerobik kapasitenin artması için maksimum egzersiz şiddetinde çalışmak gerekmez. Genellikle egzersiz şiddetinin, egzersiz kapasitesinin %40-85'i arasında tutulması kondisyon artışı için yeterlidir. Bu, submaksimal egzersiz düzeyi anlamına gelir. Egzersiz şiddeti hastanın egzersiz kapasitesinin yüzdesi olarak ifade edilir; kalp hızı (KH), zorlanma derecesi (rate of perceived exertion), MET veya  $O_2$  tüketimi esas alınarak belirlenir (76). Orta ve yüksek şiddette egzersiz programına katılmadan önce hastanın semptomları ile birlikte yaş, aile öyküsü, sigara, sedanter yaşam stili, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, prediyabet gibi kardiyak risk faktörlerinin varlığına (düşük, orta, yüksek risk) göre egzersiz testi yapılmasına karar verilmelidir. Pratikte maksimum egzersiz şiddeti, iskemi veya kardiyak ve solunum sorunu oluşturmayan maksimum iş

yükü olarak tanımlanır. Hastaya uygulanacak egzersizin şiddeti maksimum iş yükünün ya da maksimum kalp hızının belirli bir yüzdesi olarak tanımlanır (77).

Kardiyak semptomu olmayan gençlerde sadece bir kardiyovasküler risk faktörü varlığında egzersiz testine gerek görülmesi de güvenli ve etkili bir egzersiz reçetesi için egzersiz testinden edinilen veriler yararlıdır. 45 yaşın üzerindeki erkek ve 55 yaşın üzerindeki kadınlar iki ve daha fazla kardiyak risk faktörü taşıyorsa egzersiz testi yapılmalıdır. Kardiyopulmoner hastalığı olanlara semptomla sınırlı egzersiz testinden sonra egzersiz reçetesi yazılabilir (75).

#### ***Kardiyorespiratuvar Egzersiz Testi:***

Güvenilir bir egzersiz düzeyi belirlemek ve yetersizlikleri göstermek amacıyla yapılır. Özellikle kronik hastalığı olanlarda fiziksel iş kapasitesinin ve egzersiz şiddetinin saptanması önemlidir. Kondisyonun ve aerobik kapasitenin belirlenmesinde en kesin ve güvenilir yöntem  $VO_{2max}$  değerinin ölçülmesidir. Bisiklet, koşu bandı veya kol ergometresiyle yapılabilen submaksimal veya maksimal egzersiz testi sırasında,  $VO_{2max}$  doğrudan oksijen tüketim analizörleriyle ölçülür ya da indirekt yoldan kalp atım hızı ile yakın korelasyonundan yararlanılarak  $VO_{2max}$  tahmin edilir. İş yükünün giderek arttığı, elektrokardiyografi (EKG) ve tansiyon arteriyel kontrollü yapılan egzersiz testleri esnasında kalp hızı ile birlikte yorgunluk derecesi ve iskemik bulgular, göğüs ağrısı, dispne, baş dönmesi, senkop, solukluk, siyanoz, ciddi aritmi, bacak krampları ve kladikasyo semptomları takip edilir (75).

#### ***Egzersiz Şiddetini Belirleme Yöntemleri:***

***Maksimum  $VO_2$ 'nin %40-85'i:*** Egzersiz şiddetini saptamada altın standart olmakla birlikte, uygulanabilmesi için kardiyopulmoner egzersiz testi sistemi gerekmektedir. Bu sistem oldukça pahalı ve karmaşıktır; maske kullanımı gerektirdiğinden hasta için de uyum zorluğu oluşturmaktadır. Bisiklet ve treadmillde yapılan testlerde her bir inspirasyon ve ekspirasyon sırasında  $O_2$  ve  $CO_2$  düzeyi tam olarak ölçülerek gerçek maksimal  $O_2$  tüketimi elde edilir.

***Maksimum KH'nin %55-90'ı:*** Eforlu EKG sistemleri aracılığıyla yapılan egzersiz testinde ulaşılan maksimum kalp hızına göre hesaplanır. Maksimum kalp hızı

"220-Yaş" formülü ile belirlenir. Egzersiz şiddeti maksimum kalp hızının %55-90'ına ulaşacak şekilde arttırılmalıdır. Son zamanlarda maksimum kalp hızı formülü yaşlı bireylerde düşük kaldığı görüşüyle sorgulanmaya başlamıştır. Yapılan yeni meta analiz çalışmalarına göre yeni bir formül önerilmiştir. Maksimum kalp hızı formülü '220-0,7xYaş' şeklinde oluşturulmuştur.

**Kalp hızı rezervi (Karvonen) formülü:** İstirahat ve maksimum kalp hızı değerleri kullanılarak hesaplanır.

Hedef kalp hızı aralığı= (maksimum kalp hızı-istirahat kalp hızı) x (Egzersiz şiddeti yüzdesi) + istirahat kalp hızı

Egzersiz yoğunluk yüzdesi 'orta yoğunluklu egzersiz' için %40-60'tır. Bu yüzde, hastanın egzersiz tolerans düzeyine göre, 'yüksek yoğunlukta egzersiz' sınırına denk gelen %85'e kadar arttırılabilir (76).

**Konuşma testi:** Kalp hızının takip edilemediği, monitörizasyonun gerekmediği ya da hastane egzersiz programını tamamlayan idame dönemindeki hastaya önerilebilecek yöntemdir. Hasta egzersiz sırasında nefesi sıklaşmış olmasına rağmen, konuşturulduğunda nefessiz kalmıyorsa uygulanan egzersiz şiddeti endurans artırıcı etkiye sahiptir. Ancak hasta rahatlıkla şarkı söyleyebiliyorsa egzersiz şiddeti yetersiz olarak düşünölmelidir (77).

**Borg Zorlanma Derecesi:** KH'nin takip edilemediği, ya da beta blokör gibi KH'yi etkileyen ilaç kullanımı gibi durumlarda veya hastanın egzersiz şiddeti-KH ve zorlanma derecesi arasındaki bağlantıyı kurması istendiğinde, zorlanma derecesine göre egzersiz şiddeti belirlenmesi yöntemi uygulanabilir. Zorlanma derecesi Borg ölçeğine göre 6-20 skorlarıyla değerlendirilir (Tablo 3). 12-16 derecesi arasında çalışan bir hasta, maksimum KH'nin %60-85'i arasında çalışıyor anlamına gelir; ancak zorlanma farkındalığı depresyon, heves, egzersiz geçmişi, grup dinamiği gibi psikolojik etmenlerden etkilenir. Çoğunlukla hasta tarafından çalışılan KH aralığında beklenenden daha az zorlanma olduğu söylenir. Bunun nedeni, egzersizle meydana gelen kondisyon artışı, hastanın psikolojik durumu olumlu etkilendiğinden gereğinden fazla optimist davranması ve zorlanma derecesini olduğundan düşük değerlendirmesi olabilir.

Egzersiz şiddetinin üst sınırı belirlenirken aşağıdaki belirti ve bulgular dikkate alınmalıdır:

- Anjina ve yetmezlik bulgularının başlaması
- Sistolik kan basıncının yükselmemesi veya düşmesi, sistolik kan basıncının  $>240$  mmHg, diyastolik kan basıncının  $>110$  mmHg olması
- $>1$  mm ST segment depresyonu (horizontal/aşağı doğru)
- Ventriküler aritmi sıklığının artması
- Diğer önemli EKG anormallikleri (2. ve 3. derece AV blok, atriyal fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, kompleks ventriküler ektopik atımlar gibi)
- Egzersiz toleransının bozulduğunu gösteren diğer belirti ve bulgular

Tablo 3. Borg Skalasına Göre Zorlanma Dereceleri.

Skor	Zorlanma Derecesi
6	
7	Çok çok hafif
8	
9	Çok hafif
10	
11	Oldukça hafif
12	
13	Biraz zor
14	
15	Zor
16	
17	Çok zor
18	
19	Çok çok zor
20	

\*Skalaya göre;

<12 maksimum kalp hızının %40-60'ına

12-13 maksimum kalp hızının %60-70'ine

14-16 maksimum kalp hızının %75-90'ına tekabül eder.

**MET düzeyi:** 1 MET istirahat halinde otururken ml/kg/dk olarak enerji tüketimidir. Ortalama bir erişkinde 1 MET; 3,5 ml/kg/dk'ye eşittir. Çoğu fiziksel aktivite için o fiziksel aktivitenin gerektirdiği O<sub>2</sub> tüketimi (MET) belirlenmiştir. Böylece hastanın egzersiz kapasitesinin izin verebileceği egzersiz şiddeti aralığındaki aktiviteler belirlenebilir. Fakat kardiyovasküler endurans arttıkça KH ve zorlanma derecesi azalacak,

sonuç olarak hedef MET düzeyi de artacaktır. Bu sebeple sıkça gerekli adaptasyonu yaparak hedef MET düzeyi yeniden düzenlenir (77).

#### **b) Aerobik egzersiz programının süresinin belirlenmesi**

Her egzersiz seansı ısınma ve soğuma dönemleri hariç 15-60 dakika sürmeli, seans başlangıcı ve sonunda hemodinamik parametrelerin uygun adaptasyonlarını sağlamak için ısınma ve soğuma periyotlarına 10'ar dakika ayrılmalıdır.

Aerobik egzersiz seansı 3 aşamadan oluşur:

Isınma: 5-10 dk süre ile yapılan germe ve esneme egzersizlerinin ardından kalp hızını hedef değere yavaşça arttıracak şekilde aerobik aktiviteden oluşur. Oksijen kullanımının yavaşça artması egzersize bağlı kardiyovasküler komplikasyonların gelişme ihtimalini azaltır.

Kondisyon arttırıcı eğitim aşaması: 20-45 dk süre ile devamlı veya aralıklı aerobik egzersiz uygulaması yer almaktadır.

Toparlanma: Düşük şiddette 5-10 dk süre ile yapılan egzersizde, kondisyon arttırıcı dönemde artmış olan kalp hızı ve sistolik kan basıncının yavaşça düşmesi sağlanır. Aksi takdirde bu dönem atlanırsa venöz dönüşte geçici bir azalma gerçekleşebileceğinden koroner kan akımı azalabilir ve hipotansiyon, anjina, iskemik ST-T değişiklikleri ve ventriküler aritmiler meydana gelebilir.

#### **c) Aerobik egzersiz programının sıklığının belirlenmesi**

Kardiyovasküler endurans artışı sağlamak için egzersiz seans sayısı haftada en az 3 olmalıdır. Son zamanlarda haftada 5-7 kez aerobik egzersiz görüşü yaygınlaşmaktadır. Kas iskelet yaralanmalarını en aza indirmek için seansların gün aşırı olmasında fayda vardır.

#### **d) Aerobik egzersiz programında tipin belirlenmesi**

Egzersiz uygulamalarında koşu bandı, bisiklet, kol ergometrisi, kürek gibi modaliteler değişerek kullanılabilir. Egzersiz sırasında kullanılan kas kütlelerinin



lokalizasyonu ve miktarına göre enerji tüketimi kalp hızı yanıtı değişir. Aerobik egzersizlerin kas metabolizması üzerine etkisi kullanılan kas grubuna özeldir.

#### **e) Yüklenme-Progresyon**

şiddet, süre ve sıklık parametreleri ile kademeli yüklenme sağlanmalıdır. nce süre ve sıklık arttırılmalı, daha sonra hastanın zorlanma derecesi veya kalp hızı rezervine göre istenen seviyeye gelindiğinde de egzersiz şiddeti arttırılmalıdır (75–77).

#### **Aerobik egzersizlerin yararları**

##### *i. Kardiyak*

Düzenli egzersiz miyokardın metabolik kapasitesini arttırarak mekanik performansı yükseltir. İskemi/reperfüzyon oranını korur. Yaşa bağlı diyastolik disfonksiyonu önler, fizyolojik hipertrofiye neden olur. Koroner ateroskleroz üzerine dolaylı ve dolaysız pek çok pozitif etki etki gösterir. Bu etkilerini HDL kolesterol ve insülin duyarlılığında artma, total ve LDL kolesterolde azalma, kan basıncında düşme, inflamasyonda azalma, vücut yağ yüzdesinde azalma gibi faktörlerle gösterir.

Miyokardın oksijen gereksiniminin azalması, sempatik tonusun düşmesi ve katekolamin salınımının azalması sonucunda ventriküler fibrilasyon riski de azalır.

##### *ii. Vasküler-Antiiskemik*

Endotel fonksiyonunun önemli belirleyicileri nitrik oksit ve dolaşan öncül hücrelerdir. Aerobik egzersizin endotel fonksiyonunu iyileştirici etkisi nitrik oksit salınımını ve dolaşan öncül hücreleri arttırmak yoluyla meydana gelir. Koroner kan akımını yükseltip ve aort sertliğini azaltıp kompliyansını arttırarak da antiiskemik etkilere sahiptir.

##### *iii. Hemoreolojik-Antitrombotik*

Bu etkilerini fibrinojen düzeyinde düşme, doku plazminojen aktivatör düzeyinde artma plazminojen aktivatör inhibitör düzeyinde azalma, oksijen transport kapasitesinde artma ile gösterir.

iv. *Nörohüümorale, hormonal ve otonomik*

Sempatik tonusta azalma, parasempatik tonusta artma sağlar. Adrenerjik aktiviteyi arttırır.

Aerobik egzersizin GH-IGF, tiroid, prolaktin ve  $\beta$ -Endorfin üzerine etkileri vardır. GH-IGF, tiroidler ve prolaktin, düzenlemenin belirli yönlerini ortak olarak paylaştığı için birbirine bağlıdır. Bunun en önemli örneği, hipotalamustan TRH salınımındaki artışın, sadece TSH salınımına değil aynı zamanda pitüiter GH ve prolaktin salınmasına da bir uyarıcı olmasıdır. Ek olarak, seks steroidleri (örneğin östrojenler) ayrıca GH, tiroidler ve prolaktin üzerinde pozitif bir etki yaparak düzenleyici bir ilişki sağlar. İşlevsel olarak, egzersiz sırasında bu hormonal karşılıklı tepkiler çok sayıda yararlı fizyolojik etki sağlayabilir. Örneğin, GH, IGF'ler, tiroidler ve prolaktin, genel olarak immün düzenleyici hormonlar olarak tarif edilebilir. Bu hormonlar kemotaksis, fagositoz, fagositlerin mikrobisidal kapasitesi, sitokin üretimi ve makrofaj fonksiyonu gibi aktivitelerle ilişkilidir. Sonuç olarak, bu tür işlevler, bu hormonların, egzersiz ve egzersiz eğitimi ile adaptif rejenerasyon sürecinin bir parçası olarak egzersiz sonrası bağışıklık ve doku inflamatuvar tepkilerine yardım etmek ve desteklemek için potansiyel rollere sahip olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar GH, prolaktin gibi hormonları arttırdığı yönündedir. Tiroid hormonları üzerindeki etkisi tam belli olmamakla birlikte bazı çalışmalar arttırdığı bazı çalışmalar ise etkilemediği yönündedir.

$\beta$ -Endorfin ve ACTH egzersiz sırasında eş zamanlı olarak salgılanır ve bunu takiben kortizol gecikmeli bir şekilde salınır. Yapılan çoğu çalışma yeterli süre ve yoğunlukta aerobik egzersizin  $\beta$ -Endorfini arttırdığı yönündedir. Egzersizle indüklenen ve artan serum  $\beta$ -Endorfin konsantrasyonları, ruh hali değişiklikleri ve egzersize bağlı öfori, değişen ağrı algısı, kadın sporcularda menstrüel değişiklikler ve sayısız hormonun (ACTH, prolaktin, katekolaminler ve kortizol) stres yanıtları gibi çeşitli psikolojik ve fizyolojik değişikliklerle ilişkilendirilmiştir.

v. *Ventilasyon*

Vital kapasite ve tidal volümde artma, maksimum inpiratuar ve ekspiratuar kuvette artma, ventilasyon verimliliğinde artma sağlar.

*vi. Kas-iskelet sistemi*

Kas miyoglobin düzeyinde artma, kas mitokondri ve boyutu ile enzim aktivitesinde artma, kasın aerobik kapasitesinde artma, kas hipertrofisi, kas gücü ve dayanıklılığında artma, bağ dokusu ve tendon gücünde artma, eklem stabilitesi ve esnekliğinde artma, kemik kütlelerinin korunması sonucu osteoporoz ve kırık riskinde azalma, denge, koordinasyon, derin duyu ve reaksiyon zamanında iyileşme, düşme riskinde azalmayla etkilerini gösterir.

*vii. Kan glikozunu düzenleyici etki*

Düzenli aerobik egzersiz kasın glikoz kullanımını ve insülin duyarlılığını artırır, kilo kaybına yardımcı olarak kan glikozunun düzenlenmesine yardım eder.

*viii. Psikolojik*

Aerobik egzersiz hastanın sosyalleşmesini sağlamakta, depresyon, anksiyete ve stres düzeyini azaltmaktadır.

*ix. Bilişsel fonksiyonlar*

Egzersiz, yaşlanmaya bağlı bilişsel fonksiyonlardaki azalmayı önler ve geciktirir. 65 yaş ve üzeri bireylerde haftada 3 veya daha fazla sıklıkta aerobik egzersiz ile Alzheimer insidansında azalma olduğu belirtilmektedir.

*x. Kanser riski*

Aerobik kapasitenin yüksek olduğu bireylerde kanser riski ve mortalite hızının daha düşük olduğu gösterilmiştir.

**Egzersiz eğitiminin riskleri**

Riski etkileyen en önemli üç faktör yaş, kalp hastalığı varlığı ve egzersizin şiddetidir. Koşu dışındaki hemen tüm egzersiz tiplerinde ani kardiyak arrest riski çok düşük olup kalp hastalığına sahip bireylerde daha fazladır. Koroner kalp hastalığına sahip bireylerde yüksek şiddette egzersiz sırasında kardiyak arrest riski orta şiddette egzersize oranla 6-164 kat fazladır.

Özellikle 6 MET üzerinde yapılan egzersiz sırasında ya da sonrasında miyokard infarktüsü (MI) riski yükselmektedir. Ancak sedanter kalp hastalarının egzersiz yapanlara

oranla Mİ riski 50 kat artmıştır. Başka bir ifadeyle kardiyopulmoner zindelik seviyesi ile egzersiz sırasında akut Mİ gelişme riski arasında kuvvetli bir negatif korelasyon vardır.

Egzersize bağlı kardiyovasküler komplikasyonları azaltmak için yüksek şiddette egzersiz yapılmamalı, ısınma ve soğuma dönemleri ihmal edilmemeli, hasta uyarıcı semptom ve bulgular (göğüs ağrısı, baş dönmesi, dispne ve çarpıntı) konusunda eğitilmeli, egzersiz reçetesinde belirtilen hedef kalp hızının üstüne çıkılmamalı, yarışmalı aktivitelerden uzak durulmalıdır.

Egzersize bağlı kas-iskelet sistemiyle ilgili yaralanmalar egzersizin tipi, şiddeti ve uygulanış şekliyle yakından bağlantılıdır. En sık morarma, burkulma, incinme, artrit ve bel ağrısı görülür. Egzersiz eğitiminde ortopedik yaralanmayı en aza indirmek için egzersizlerin gūnaşırı düzenlenmesinde fayda vardır. Riski azaltmak için ısınma dönemine önem vermek, uygun ayakkabı kullanmak ve düzgün zeminde egzersiz yapmak gerekir (12,76–79).

### **Fibromyaljide aerobik egzersiz**

#### **i. Orta-Yüksek Yoğunluklu Aerobik Egzersizler**

Çoğu çalışmada orta-yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz, hastalara bisiklet, dans ya da tüm vücut egzersizleri vasıtasıyla verilmiş ve aerobik kapasite, ağrı ve iyilik halinde düzelmeler gözlenmiştir. Aerobik egzersiz programlarının çalışıldığı bir meta analizde, haftada en az iki gün maksimum kalp hızının %55-90'ında en az 20 dakika yapılan bir egzersizin aerobik kapasitede %17, hassas nokta ağrı eşliğinde %28 ve ağrı şiddetinde ise %11 oranında iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmaların aksine van Santen ve arkadaşları aerobik egzersizin aerobik kapasitenin gelişmesi üzerinde hiçbir pozitif etkinliğinin olmadığını yayınlamışlardır. Bunun bir sebebi olarak çalışmadaki hastaların düşük temel fiziksel kapasitelerinin olması nedeni ile gereken egzersiz şiddetine ulaşmada güçlük çekmeleri veya o egzersiz şiddetini sürdürmede yetersiz olduklarını ifade etmişlerdir. Bu nedenle özellikle yüksek yoğunluklu egzersizlerin kullanılacağı bir çalışma ise; mutlaka çalışmaya dahil olacak hastaların bazal fonksiyonları, semptom şiddetleri ve egzersizin tetiklediği ağrıya toleransları çalışmaya

uygun olmalıdır. Egzersiz sonrası ağrı, egzersizin olası olumsuz bir etkisidir ve yakından izlenmelidir. Sonuç olarak maksimum kalp hızının %55-90'ında, haftada iki gün ve 20'şer dakika uygulanan aerobik egzersiz programları aerobik fitness ve hassa nokta ağrı eşiklerinde düzelmeye neden olmaktadır.

## **ii. Hafif-Orta Yoğunluklu Aerobik Egzersizler**

a. Yürüme: Sedanter insanlar için ucuz, kolay erişilebilir ve güvenli bir egzersiz alternatifidir. Yoğunluk şiddeti hastadan hastaya farklı uygulanabilir ve özellikle yüksek yoğunluklu egzersizleri yapamayan FMS'li hastalarda çok uygun bir fiziki aktivitedir. Düşük-orta yoğunlukta yapılan yürüyüşler hassas nokta sayısı, fiziksel fonksiyonlar, öz-yeterlilik, yaşam kalitesi ve genel iyilik hali üzerinde olumlu etkiler yaratmaktadır, bu etkiler 6-12 ay süresince devam etmektedir. Yetmiş altı sedanter FMS'li kadın hasta ile yapılan bir çalışmada bir gruba 20 hafta boyunca haftada bir gün 45 dakika yürüyüş diğer gruba ise germe egzersiz programı verilmiş ve yürüyüş grubundaki hastaların %65'inde aerobik kapasitenin %15 oranında artmış olduğu saptanmıştır. Sonuçta sedanter FMS'li hastalarda yürüme aracılığıyla yapılan hafif-orta yoğunluklu egzersizler fiziksel fonksiyonlar ve genel sağlık üzerinde olumlu etki yaratır.

b. Havuz Egzersizi: Ağrılardan yakınan sedanter hastalarda rahatlıkla önerilebilecek diğer bir terapötik tedavidir. Havuz egzersizleri, özellikle sedanter ve ağrılı hastalarda fiziksel fonksiyon, semptomlar ve iyilik hali üzerinde olumlu etkileri olduğu saptanmıştır. 30-34 derece havuz sıcaklığı ağrı ve tutuklukta azalma için idealdir. Su yoğunluğunun sağladığı direnç aerobik ve güçlendirme egzersizleri için ihtiyacı karşılamakta, suyun kaldırma etkisi de hareket etkinliğini arttırmaktadır. Genellikle tüm vücut hareket egzersizleri şeklinde uygulama yapılmakta olup zaman zaman gevşeme veya vücut farkındalık terapileri ile birlikte uygulanabilmektedir. Bu programlar aynı zamanda eğitimi de içermektedir. Assis ve arkadaşları 15 hafta süre ile yaptıkları çalışmalarında orta yoğunlukta derin suda koşma ve güçlendirme egzersizlerinin ağrı, duygu durum, yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonları düzelttiğini belirlemişlerdir. Çalışma bitiminde egzersize devam eden hastalarda iyilik bulguları 2 yıla kadar

sürebilmektedir. Evcik ve arkadaşları havuz ve ev egzersizlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada, havuz egzersizi ile FMS'li hastalarda ağrıda ev egzersiz grubuna göre daha fazla azalma saptanmış ve iyilik halinin daha uzun devam ettiği gözlenmiştir. Havuz egzersizleri ile balneoterapinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grupta da ağrı, yorgunluk ve tutukluk düzeylerinde anlamlı düzelme saptanmış, ancak yalnızca havuz grubunda duygu durumunda düzelme saptanmıştır. Sonuç olarak sedanter FMS'li hastalarda uygulanacak havuz egzersizleri fiziksel fonksiyonlar, genel sağlık, semptom şiddeti ve duygu durum üzerinde iyileşme sağlamaktadır (70,80).

c. Germe Egzersizleri: Yeterli veri olmamasına rağmen aerobik egzersizlere üstünlüğü gösterilememiştir. Valim ve arkadaşları, germe ve aerobik egzersizlerin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında her iki egzersiz grubunda da aerobik kapasite, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda düzelme saptarken, aerobik egzersizler etkinlik açısından daha iyi bulunmuştur. Aynı çalışmada, depresyonun azaltılmasında germe egzersizlerinin etkisiz olduğu belirtilmiştir (81).

d. Güçlendirme Egzersizleri: FMS'li hastaların kas kuvvetinin sağlıklı kontrollere göre daha az olduğu bilinmektedir. FMS'li hastalarda güçlendirme egzersizleri hakkında yapılmış az sayıda randomize kontrollü çalışma vardır. Bu çalışmalardaki benzer sonuç gözetim altında düşük şiddetli güçlendirme programlarının kas kuvvetini arttırdığı, yorgunluğu azalttığı, ağrı ve hassas noktalar üzerine az miktarda etkili olduğu yönündedir. Kas boyunda veya eklem hareketinde değişikliğin olmadığı statik olarak izometrik güçlendirme şeklinde veya eklem hareketi boyunca sabit bir dirence karşı dinamik olarak izotonik güçlendirme şeklinde uygulanabilir (82).

e. Hareket Terapisi: Qigong geleneksel Çin tıbbı içerisinde tanımlanan bir hareket terapisi. Bu terapi ayakta uygulanır ve hareket kalitesi, farkındalık, iç huzur, gevşeme ve beden ile akıl arasındaki iletişim açısından iyileşmelere yol açmaktadır. Ayrıca vital enerji akımını kolaylaştırdığı yönünde bir inanış vardır. Astin ve arkadaşları 128 FMS'li hastada Qigong ve meditasyon kombinasyonu ile eğitimi

karşılaştırmışlardır. 8 haftalık tedavi sonrasında her iki grupta fibromyalji etki sorgulamasında, total myaljik skorda, ağrı ve depresyonda düzelme görülmüş ve bu iyilik durumunun 6 ay takiplerinde de devam ettiği gözlenmiştir. Quigong açısından yapılan çalışmalara henüz yeterli olmayıp daha çok randomize kontrollü çalışma ihtiyacı bulunmaktadır (70).

#### Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi (TAT)

TAT son yıllarda FMS'li hastalarca yakından ilgi görmekte ve merak uyandırmaktadır. Bu tedavi multidisipliner tedaviler içinde güvenle uygulanabilmekte ancak tek başına faydaları ile ilgili yeterli kanıt oluşmamıştır. Özellikle ilaç tedavilerini uzun dönem kullanan ve yan etkiler ortaya çıkmış hastalarda TAT uygulama sıklığı hekimlerce de giderek artmaktadır. İlgili çalışmalarda takip sürelerinin kısalığı ve randomizasyon eksikliği gibi önemli sorunlarla karşılaşmaktadır (70,83,84).

#### Hassas nokta enjeksiyonu

FMS'de aktif hassas noktalar periferik ağrıyı ortaya çıkararak santral sensitizasyonu tetikleyip ağrı şiddetini arttırmaktadır. Özellikle hassas noktalar üzerine yapılacak enjeksiyonlar (lokal anestezipler, botulinum nörotoksini, kortikosteroid), oluşturulacak antinosiseptif etkinliğin ağrı kapı kontrol teorisi ile olan ilişkisine dayanmaktadır (85).

#### Ultrason

FMS'de kas ağrısı santral kaynaklı olmasına rağmen, kontrollü çalışmalarda kas patofizyolojisi ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Perfüzyon değişimi ve bölgesel metabolik değişiklikler kas da lokal süregelen kontraksiyonlara neden olabilmektedir Ultrason uygulamaları ile hücre membran geçirgenliği artarak bu kontraksiyonlar düzenlenir, hücre içi enerji tüketimi dengelenir ve artan anjiogenez ile iskemik dokularda onarım meydana gelir. Elektroterapi bile kombine kullanımı ayrıca hastalarda uyku kalitesinde de artışa neden olur (86).

### Elektroterapi

TENS, elektro-akupunktur, fonksiyonel elektrik stimülasyonu, iyontoforez, lazer gibi elektroterapi yöntemleri FMS gibi kas iskelet sistemi ağrılı hastalıklarında kullanılmaktadır (70,73).

### Biofeedback

EMG biofeedback ile yapılan bir çalışmada hassas nokta sayısı ve sabah tutukluğunun azaldığı rapor edilmiştir. Ancak fizik tedavi ajanlarının etkinliğini gösteren daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (73).

### Masaj ve Manipülasyon

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik derlemelerde, masajın uyku kalitesini arttırdığı ve anksiyeteyi azalttığına yönelik orta düzey kanıt, manipülasyonun ise ağrıyı azalttığına dair sınırlı düzeyde kanıt mevcuttur (65).

### Balneoterapi

Balneoterapi (BT), termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların çeşitli yöntemler ile belli bir süre aralığında tekrarlanarak kür tarzında uygulandığı bir tedavi yöntemidir. BT yöntemleri arasında banyolar, içmeler, inhalasyonlar, peloidoterapi, paket, hidroterapi uygulamaları, yıkamalar, duşlar, dökmeler vb. uygulamalar bulunmaktadır (87).

### **Balneolojik Suların Sınıflaması**

Doğal “şifalı” sular; BT’nin en yaygın kullanılan kaynaklarından. Fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre uluslararası kabul gören Alman Kaplıcalar Birliği tarafından balneolojik sular şöyle sınıflanır:

*Termal Sular:* Doğal sıcaklıkları 20°C’nin üzerinde olan sulardır.

*Mineralli Sular:* Litresinde 1 gramın üzerinde çözülmüş mineral içeren sulardır.

*Termomineral Sular:* Hem doğal sıcaklığı 20°C’nin üzerinde olan hem de litresinde 1 gramın üzerinde çözülmüş mineral içeren sulardır



Ayrıca, bazı mineralleri eşik değerin üzerinde içeren özel balneolojik sular da tanımlanmıştır. Bunlar karbondioksitli sular, kükürtlü sular, radonlu sular, tuzlalar, tuzlu sular, iyotlu sular, florürlü sular, arsenikli sular, demirli sular, radyumlu sular olarak sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırmada herhangi bir özel su grubuna girmeyen termomineral sular ise “mikst sular” olarak sınıflandırılırlar.

Banyolar suyun ısısına göre de sınıflandırılabilir:

*Hipotermal Banyolar:* 33°C'nin altındaki sıcaklıkları kapsar ve ısısına göre soğuktan ılığa kadar değişir, deniz banyoları da bu grubun içine girer.

*İzotermal (İndiferent) Banyolar:* 34-35°C sıcaklıkta olup vücut ısısında belirgin bir artışa neden olmazlar.

*Termal Banyolar:* 36-38°C ve 38-40°C sıcaklıkta olan banyolardır.

*Hipertermal Banyolar:* 40-42°C sıcaklıkta olan banyolardır.

İzotermal ve hipotermal banyolarda mekanik ve kimyasal etki, termal ve hipertermal banyolarda ise termik etki ön plandadır (88).

### **Balneoterapinin Etki Mekanizması**

Termomineral suların etki mekanizması özel ve genel olmak üzere iki başlıkta ele alınır. Özel etkiler mekanik, termik, kimyasal olarak ayrılır. Genel etkilerse kür şeklinde uygulandıklarında ortaya çıkar.

#### **I. Özel Etkileri**

##### ***Mekanik etkileri:***

- a. Suyun kaldırma kuvvetinin etkisi:** Suyun özgül ağırlığından az özgül ağırlığa sahip olan insan vücudu su içinde yüzer. Göbek hizasına kadar immersiyonda bir insan ağırlığının %50'sini, ksifoid hizasına kadar %70-75'ini, yedinci servikal vertebra hizasına kadar ise %90'ını kaybeder. Ayrıca boyun bölgesine (C7 seviyesine) kadar suya girildiği zaman omurga, kalça ve dizlere ortalama 8 kilogram kaldırma kuvveti uygulanır.

**b. Hidrostatik basınç etkisi:** İmmersiyon sırasında suyun vücut yüzeyine yaptığı basınçtır. Bu basınç derinliğine bağlı olarak altlarda daha fazladır, su yüzeyine yaklaştıkça azalır. İmmersiyon sırasında vücut yüzeyine uygulanan hidrostatik basınç, hasarlı dokudaki ödemin çözülmesine yardımcı olur. Hidrostatik basıncın etkisi, vücudun suya girmesinden hemen sonra vücutta plastik deformasyon yaparak başlar ve kan dolaşımı vücudun üst kısımlarına doğru yönelir, sağ atriyum basıncı yükselmeye başlar. Volüm ekspansiyonu sağ atrium, karotid-aortik sinüsler ve böbrekteki baroreseptörleri gerer. Sonuçta kardiyovasküler, renal, endokrin, pulmoner ve gastrointestinal sistemleri etkiler (89,90).

***Termik etkileri:***

Su tedavi amacıyla soğuktan sığağa geniş bir ısı aralığında kullanılabilir Termik etkiyi yaratan banyo suyunun sıcaklığı ve termomineral suyun spesifik ısı kapasitesidir. Kaplıcalarda terapötik amaçla genellikle izotermal, termal ve hipertermal sular kullanılmaktadır.

İnsan vücudu sıcak suya girince normal kayıp yollarından hiçbirisiyle ısı kaybedilmez. Tersine, suyun sıcaklığı ve hareketi ile kişinin vücut yapısı, metabolizması, su içindeki hareketi ve uygulama süresine bağlı olarak bir miktar ısı kazanır. Su, ısıyı havaya göre 25 kat daha hızlı iletmediğinden hipertermi suda havaya göre çok daha kolay oluşur. 40°C suda 15-25 dakikada, 42°C suda yaklaşık 10 dakikada vücut ısısı 39°C'ye ulaşır. Tüm vücut hipertermisi hücre, doku, organ ve sistemleri yaygın olarak etkiler. Termal banyoların kardiyovasküler, endokrin ve diğer sistemlere etkisi genellikle 38°C'de başlar ve 40°C üzerinde daha belirgin hale gelir (91,92).

Termal stimülasyonla sağlanan analjezi; termal stimülasyonun cildi sürekli uyarmasıyla kapı kontrol teorisi, periferik  $\beta$ -Endorfinleri artırması, duyuşal kutanöz sinir uçlarının inhibisyonu ve sedasyon indüksiyonu gibi mekanizmalar ile açıklanabilir (93). Ayrıca termal çamur banyolarının ve kaplıcaların  $\beta$ -Endorfinin plazma düzeylerini arttırdığı ve böylece analjezik ve antispastik etkisini açıkladığı gösterilmiştir (94,95). Ayrıca termik etki ile kas relaksasyonu oluşur, immobilizasyona bağlı oluşan adheziv

kollajen fibriller ayrılmaya başlar; bu da kapsüller ve tendinöz fleksibilitiyi artırır. Böylece termal tedaviyle spazm-ağrı-spazm kısır döngüsü de kırılır (96).

### ***Kimyasal etkileri***

BT uygulamalarında suyun veya ortamın sıcaklığına, kimyasal içeriğine, derinin kanlanmasına, uygulama süresine, stratum korneumun yapısına ve başka faktörlere bağlı olarak suyla birlikte içerisinde bulunan bazı mineral ve gazların bir kısmı da vücut tarafından absorbe edilir. Bu mineraller bazı organlar ve dolaşım sistemi aracılığıyla immün sistemi stimüle ederek, fiziksel ve mental relaksasyonu indükleyerek, endorfin üretimini artırarak ve endokrin fonksiyonları normalize ederek iyileştirici etki sağlar (97).

## **II. Genel Etkileri**

Genel (nonspesifik) etki, tekrarlayan uyarılarla organizmanın kendi dinamiklerinin harekete geçirilmesi temeline dayanır. Otonom sinir sistemi, endokrin ve immün sistem uyarılarak adaptif yanıtlar geliştirir, bunun sonucunda endojen ve ekzojen uyarılara direnç artar. Genel etkilerin ortaya çıkmasında termik etkinin, termik etkinin meydana gelmesinde de ısıya yanıt olarak sentezlenen ısı şok proteinlerinin rolü büyüktür. Genel etkiler 3-4 hafta içinde ortaya çıkar ve ortalama 6-12 ay sürebilir (90).

### **Balneoterapinin sistemlere etkisi**

#### **I. Kardiyovasküler sisteme etkisi**

BT'nin kardiyovasküler sisteme etkisi temel olarak hidrostatik basınç ve ısıya bağlıdır. Suyu girildiğinde hidrostatik basınç etkisiyle dolaşım, venöz ve lenfatik sistem yoluyla önce uyluklara, sonra bacak ve göğüs boşluğundaki büyük damarlara ve kalbe doğru yer değiştirir. Su seviyesi ksifoide çıktığı zaman santral venöz basınç artar, vücudun tamamını kaplayıncaya dek artmaya devam eder; aynı zamanda sağ kalbe dönen kan miktarı da artar (98).

#### **II. Solunum sistemine etkisi**

Su toraks düzeyine çıkınca solunum sistemi oldukça fazla etkilenir. Ksifoide kadar olana göre boyuna dek suya girenlerin vital kapasitesi %6-9 azalır; bu azalmanın yarısı

artan torasik kan hacmine ve diğ er yarısı inspirasyon kaslarına karşı koyan hidrostatik basınca bağı ldır. Boyuna kadar suya girildiğ inde toplam solunum iş yükü artar, akciğ er kompliyansı, vital kapasite, ekspiratuar rezerv volüm azalır (99).

### III. Kas İskelet sistemine etkisi

İmmersiyon kas iskelet sistemi üzerine kompresyon ve kas tonusunun refleks düzenlenmesiyle etki eder. Suya girince artan kalp debisinin büyük kısmı splanik yataktan ziyade deri ve kaslara gider. Kas kan akımının kuru ortamdakinin %225 üzerine çıkması ile kasların oksijenizasyonu anlamlı şekilde artmaktadır (96).

### IV. Hematolojik sisteme etkileri

Hafif bir lökosit artışı olurken eozinofillerde azalma görülür. Hafif düzeyde stres reaksiyonuyla da buna benzer bir tablo ortaya çıkar. 40°C ve üzerindeki sular venöz kanın arteriyalizasyonuna yol açar; arteriyel oksijen satürasyonu, arteriovenöz O<sub>2</sub> farkı ve venöz PCO<sub>2</sub> artarken, venöz O<sub>2</sub> satürasyonu ve pH azalır. Aynı zamanda kan akışkanlığında artış meydana gelir (100).

### V. Bağı şıklık sistemine etkileri

Genel olarak hafif hiperterminin (38-38,5°C) immünstimulan, şiddetli hiperterminin (>40°C) immünsüpressif olduğu düşünülür. Lokal hiperterminin ise, derinin immün fonksiyonunda farklı etki gösterdiğı ve IL-6 seviyesinde, lenfosit aktivasyonunda artışa ve prostoglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), lökotrien B-4 (LTB-4) gibi inflamatuvar mediyatörlerde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (100).

## **Balneoterapinin Endikasyon Ve Kontrendikasyonları**

BT'nin uygulanabileceğı durumlar; kas iskelet sistemi, kalp ve dolaşım sistemi, solunum sistemi ve üriner sistem hastalıkları, dermatolojik hastalıklar, nörolojik, posttravmatik ve postoperatif ortopedik rehabilitasyon ve obezite rehabilitasyonu olarak özetlenebilir (101).

BT'nin genel kontrendikasyonları; ciddi psikiyatrik hastalık, akut alkolik durum, epilepsi, kardiyak disritmi, ciddi variköz ven, denge bozukluğu, açık yara, mineralli suya

karşı hipersensitivitedir. Hipertermik suya girmek ektopik atım ve ciddi taşikardi gibi kardiyovasküler tehlike oluşturabilir (102).

***Mutlak Kontrendikasyonlar;***

Tüm akut ateşli iltihabi durumlar, akut ve kronik enfeksiyonlar

Kronik progresif hastalıklar

Dekompanse organ yetmezlikleri

Akut kanama ve kanama riski olan durumlar

Akut obstrüksiyonlar (üriner, interstisyel, biliyer gibi )

***Göreceli Kontrendikasyonlar;*** (Belirli şartlar sağlandığında BT uygulanabilir)

Labil hipertansiyon

Miyokard enfarktüsü sekelleri

Kompanse kalp hastalıkları

Buerger hastalığı

Varis

Ven trombozu

Flebit

Anemi

Erişkin tip diyabet

Kognitif fonksiyon bozuklukları

**Fibromyaljide Balneoterapi Kullanımı**

BT ile tedavi edilen FMS hastalarında ağrı, hassas nokta sayısı, yorgunluk, depresif duygu durum ve uyku bozukluğu gibi birçok semptomda azalma ve klinik düzelme gösterilmiştir. BT hem kas spazmını çözerek, hem de ağrı eşliğini arttırarak ağrı-

kas spazmı-ağrı kısır döngüsünü kırabilir. Aynı zamanda FMS etiyolojik faktörleri arasında olduğu düşünülen ve semptomları provoke eden stresi ortadan kaldırır. Periferik dolaşımı artırarak hipoksiyi azaltır veya ortadan kaldırır. Özellikle sülfat-bikarbonat suları ve bunların içerdiği iyodin ve bromür tuzları bu amaçla etkin kullanılmaktadır. İki haftalık periyotta en az 12 kez uygulama etkin tedavi için önerilmektedir. Evcik ve arkadaşlarının 42 FMS'li hastada yaptıkları bir çalışmada balneoterapinin etkin bir tedavi olduğunu ve tedavi sonrası 6. ayda dahi etkinliğin devam ettiğini raporlamıştır. Bu konu ile ilgili bir meta analiz olmamakla birlikte literatürde bir çalışma dışında yapılmış tüm çalışmalarda FMS'de balneoterapinin semptomlar üzerinde anlamlı olumlu etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (70,103).

### **Balneoterapi Kürü Uygulaması**

Bir kaplıca küründe BT ve diğer tedaviler hastanın genel durumuna, hastalığına ve o kaplıcanın spesifik balneolojik kaynaklarına göre düzenlenir ve alınan yanıtı göre de kür sırasında modifiye edilir. Banyo süresi genellikle 20 dakikadır; fakat hipertermal banyolarda 10 dakikaya inilirken izotermal banyolarda 25-30 dakikaya kadar uzatılabilir. Banyo uygulamaları tam, yarım ve oturma banyoları ve ekstremiteler banyoları şeklinde yapılabilir. Banyolar, genellikle 2-4 hafta süreyle ya her gün (haftada bir gün banyosuz) ya da gün aşırı tek seans şeklinde uygulanabilir. Ayrıca, radyoaktif sularla yapılan kürlerde daha seyrek, örneğin üç günde bir banyo alınabilir. Karbondioksit banyolarında sıklıkla önerilen iki gün üst üste banyo yapıp, üçüncü gün ara verilmesidir. Bir kaplıca küründeki banyo sayısı 5-20 arasında değişmektedir (104).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için, Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan 06.02.2018 tarihli, 2018-02/10 karar no'lu onay alındı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlandı. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanmaktadır. Katılımcılar çalışmaya alınmadan önce konu hakkında bilgilendirilerek, katılımları için yazılı onamları alındı (Ek-1).

#### 3.1. Hastalar ve Kontrol Grubunun Oluşturulması

Bu çalışma 90 kişide yapılmış olup, hasta grubuna Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümüne başvuran American College of Rheumatology'nin (ACR) 2010 kriterlerini karşılayan, FMS tanısıyla takip edilen, Sıcak Çermik FTR Tedavi Merkezi'nde yatarak tedavi alması uygun görülmüş ve yattığı süre içerisinde çalışmaya katılmayı kabul etmiş olan 60 hasta alındı. Hasta grubu 18-65 yaşlar arasındaki bireylerden seçildi.

Çalışmaya dâhil etme kriterleri:

- Hastaların ACR 2010 kriterlerine göre FMS tanısı almış olması
- Hastalık süresinin en az bir yıl olması
- 18 ile 65 yaş arasında olmaları
- Kadın olmaları
- Çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmaları

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Hastalarda bilinen sistemik bir hastalık olması (Tiroid fonksiyon bozukluğu, D vitamini eksikliği, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hepatik ve renal disfonksiyon, anemi, osteoporoz veya inflamatuvar artrit )
- $\beta$ -Endorfin değerlerini etkilememesi açısından son 8 hafta içinde psikotrop ilaçlar, opiatlar veya hormon replasman tedavisi alan hastalar
- Egzersize katılımı risk yaratacak yüksek tansiyon, morbid obezite ( $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) kardiyovasküler hastalık, pulmoner hastalık, nörolojik ve psikiyatrik hastalığa sahip olanlar ile ortopedik problemi olanlar

- Düzenli bir egzersiz programına katılmış olanlar
- Balneoterapi seanslarına katılmayı engelleyecek akut ve kronik enfeksiyonlar, kanama riski olan durumlar, dekompanse organ yetmezliği, akut obstrüksiyonlar (üriner, interstisyel, biliyer gibi ), ven trombozu, labil hipertansiyon, miyokard infarktüsü sekellerine sahip olan hastalar

Kontrol grubuna ise yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna benzeyen ve ACR fibromyalji kriterlerine uymayan, iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, hipertansiyon gibi kardiyak problemler; depresyon, bipolar bozukluk gibi takip gerektiren psikiyatrik hastalıklar; epilepsi, Alzheimer, multipl skleroz (MS) gibi kronik nörolojik sorunlar; diyabet, tiroid hastalıkları gibi endokrin bozukluklar; sistemik lupus eritematosus (SLE), romatoid artrit, skleroderma gibi romatolojik hastalıklar gibi herhangi bir kronik hastalığı olmayan, gönüllü, sağlıklı 30 birey alındı.

### **3.2. Tedavi grupları**

Çalışmaya alınan hastalara çalışma ile ilgili bilgi verilerek izinleri alındı.

60 kişilik hasta grubu randomizasyonla 30'ar kişilik iki gruba ayrıldı. 30 kişilik FMS tanılı ilk gruba FT, aerobik egzersiz ve balneoterapi tedavileri birlikte verildi (AEG). 30 kişilik ikinci FMS tanılı grup FT ve balneoterapi seanslarına alındı (BLN). Olgular takip edilirken 4 hafta boyunca her gün günde 20 dakika süreyle balneoterapi seanslarına tabi tutuldular. BT'de sıcaklığı 40°C olan, Ca ve HCO<sub>3</sub>'dan zengin termal su kullanıldı. Balneoterapi esnasında bir havuz sorumlu hemşiresi hastalara eşlik etti. Balneoterapiyi de içeren tedavi sürecinin öncesinde ve sonrasında hastaların tansiyon ve nabız ölçümü gibi klinik değerlendirmeleri yapıldı.

Her iki hasta grubuna, üç hafta süre ile haftada beş gün toplam 15 seans olmak üzere 20 dakika sıcak paket, 50-100 Hz frekansında 20 dakika TENS, 1 Mhz frekansında 1,5 w/cm<sup>2</sup> dozunda 6 dakika süreyle ultrason tedavileri uygulandı.

Balneoterapi, FT ile beraber aerobik egzersiz grubundaki 30 hastanın tedavi öncesi koşu bandında kardiyopulmoner egzersiz testleri yapıldı. VO<sub>2max</sub> ve MET değerleri



hesaplandı. Maksimum kalp hızının % 70-75'i şiddetinde olmak üzere hastaların yaş ve cinsiyeti de gözeticilerle egzersiz programları düzenlendi. Aerobik egzersiz için treadmill cihazı kullanıldı. Egzersiz süresi 5'er dakikalık ısınma ve soğuma periyotlarını da içerecek şekilde 40-50 dk şeklinde planlandı. Egzersiz yoğunluğu egzersiz sırasında ölçülen kalp hızı, SPO<sub>2</sub> ve Borg zorlanma derecesi değerlerine bakılarak düzenlendi. Hastalara 6 hafta süreyle, haftada 5 seans egzersiz programı uygulandı.

Hastaların çalışma süresi boyunca, gerektiği takdirde sadece basit analjezik ilaç (Parasetamol) ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanmalarına izin verilmiştir.

### **3.3. Klinik Değerlendirme Parametreleri**

Çalışmaya dâhil olan hastalara adı, soyadı, yaş, cinsiyet, boyu, kilosu, mesleği, medeni durumu, telefon numarası, eğitim durumu, yaşadığı yer, kullandığı ilaçlar, soygeçmiş bilgileri soruldu. Sabah yorgunluğu, yorgunluk, baş ağrısı, ağız kuruluğu, parestezi, göz kuruluğu, konsantrasyon güçlüğü, yumuşak dokularda şişlik hissi ve irritabl barsak sendromu gibi çeşitli sorular soru-cevap şeklinde soru formuna hastanın çalışmaya alındığı ve çalışma sonlandığında olmak üzere iki defa kaydedildi (Ek-2). Yine çalışmaya alındığı ve çalışmanın sonlandığı zamanlarda Beck depresyon ölçeği (BDI), vizüel ağrı skoru (VAS), Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ) ve fibromyalji etki anketi (FIQ) doldurtuldu ve bu bilgiler kaydedildi.

Vizüel analog skorda (Ek-2) ağrının değerlendirilmesi için eşit aralıklarla bölünmüş 100 mm'lik, 0 noktasında 'ağrı yok', bitiminde 'dayanılmaz ağrı' yazılı düz bir çizgi kullanılarak hastadan son 1 haftada hissettiği ağrısının şiddetini, bu çizgi üzerinde uygun gördüğü yeri işaretleyerek belirtmesi istendi ve daha sonra milimetrik cetvelle işaretlenen mesafe ölçülüp kaydedildi (105).

FIQ FMS'de fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir (Ek-3). 1991 yılında geliştirilen bu ölçek, 2005'te yeniden düzenlenmiş, Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2000'de yapılmıştır (106). FIQ, 10 madde içerir. Sorgulamada ilk madde alışveriş yapma, çamaşır yıkama, yemek yapma, yatak düzeltme, elle bulaşık yıkama, elektrik süpürgesi ile halı süpürme, birkaç blok

yürüme, arkadaş/akraba ziyareti, bahçe işleri, araba kullanma ve merdiven çıkma şeklindeki 11 adet günlük yaşam aktivitesinin 0-3 üzerinden değerlendirildiği bir ölçeği içerir (0: her zaman 1: çoğu zaman 2: ara sıra 3: asla). İkinci madde bir önceki hafta boyunca hastanın kendisini iyi hissettiği gün sayısını belirlerken, üçüncü madde hastanın hastalık nedeniyle önceki hafta boyunca işe gidemediği ya da ev işlerini yapamadığı gün sayısını sorgular. Diğer yedi madde ise; önceki hafta süresince hastaların ağrı şiddeti, iş yapabilme düzeyleri, yorgunluk, uyku sonrası dinlenmiş olma hali, tutukluk, anksiyete ve depresyon durumlarını VAS ile değerlendirmeye yöneliktir. Toplam FIQ skoru maksimum 100'dür. Yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini gösterir.

FIQ'in birinci bölümünde yer alan alışveriş yapmak, çamaşır yıkamak, yemek yapmak, yatak düzeltmek gibi 11 adet günlük yaşam aktivitesi 0-3 arası puanlanır, elde edilen toplam puan, hastaların yanıt verdiği madde sayısına bölünür. Bu puan, normalizasyon sağlamak amacıyla 3,33 ile çarpılır. Hastaların bir önceki hafta kendilerini iyi hissettikleri gün sayısı hastalıktan etkilenme şiddeti ile ters orantılı olduğu için  $0=7$ ,  $7=0$  olarak puanlanır. Puan, normalizasyon sağlamak amacıyla 1,43 ile çarpılır. Üçüncü bölümde, hastaların önceki hafta boyunca ağrı ve diğer semptomlardan dolayı kaç gün işe gidemediği veya ev işlerini yapamadığı sorgulanır. Belirtilen gün sayısı normalizasyon sağlamak amacıyla 1,43 ile çarpılır. 4-10. sorularda VAS üzerinde işaretlenen sayı kaydedilip toplam FIQ puanı tüm bölümlerin toplamı olarak hesaplanmıştır. (Tablo 4)

Tablo 4. Fibromyalji Etki Anketi Hesaplama

Alt başlık	Numara	Tersine çevirme işlemi	Skor(S) aralığı	Normalizasyon
<b>Fiziksel engellilik</b>	1	Hayır	0-3	Sx3.33
<b>İyi hissetme</b>	2	Evet	0-7	Sx1.43
<b>İş günü kaybı</b>	3	Hayır	0-7	Sx1.43
<b>İş yapabilme</b>	4	Hayır	0-10	Yok
<b>Ağrı</b>	5	Hayır	0-10	Yok
<b>Yorgunluk</b>	6	Hayır	0-10	Yok
<b>Dinlenmişlik</b>	7	Hayır	0-10	Yok
<b>Tutukluk</b>	8	Hayır	0-10	Yok
<b>Anksiyete</b>	9	Hayır	0-10	Yok
<b>Depresyon</b>	10	Hayır	0 10	Yok

BDI depresyonda görülen vejetatif, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri değerlendirmek üzere geliştirilen bir ölçektir (Ek-4). Her madde, depresyona özgü bir davranışsal örüntüyü belirlemekte ve azdan çoğa doğru giden dört seçeneği olan 21 ifadeden oluşmaktadır. Ölçekteki maddeler, depresyonun belirtilerine ilişkin olup herhangi bir etiyolojik kuramı yansıtmamaktadır. Bu belirtiler depresif ruh durumu, karamsarlık, başarısızlık duygusu, doyumsuzluk, suçluluk duyguları, kendinden nefret etme, kendini suçlama, cezalandırılma beklentisi, intihar düşüncesi, ağlama nöbeti, irritabilite, sosyal çekilme, kararsızlık, beden imajında değişiklik, çalışmama, uyku bozukluğu, yorgunluk, iştah azalması, kilo kaybı, bedene odaklanma ve libido kaybıdır. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Seber tarafından 1991 yılında yapılmıştır. Puan hesaplanırken her bir ifadeye tek bir puan verilir. Birden fazla seçenek işaretlendiğinde yüksek puan hesaba dâhil edilir. Ölçekten alınabilecek puan 0-63 arasında değişmektedir. Ölçeğin kesim puanı 17 olarak belirlenmiştir. Alınacak puan 0-9 puan normal, 10-16 puan hafif depresyon, 17-29 puan orta derece depresyon, 30 puan ve üstü ağır depresyon

şeklinde yorumlanır (107,108). Hastalar tarafından doldurulan anket sorularının puanları toplanarak kaydedildi.

PUKİ, geçmiş bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, 19 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir (Ek-5). 1989 yılında Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (109). PUKİ'nin Türkçe güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Ağargün ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır (110). 24 sorudan oluşur, 19 soru öz bildirim sorusu, 5 soru eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanacak sorulardır. Ölçeğin puanlanan 18 sorusu 7 bileşenden oluşur. Öznel Uyku Kalitesi, Uyku Latansı, Uyku Süresi, Alışılmış Uyku Etkinliği, Uyku Bozukluğu, Uyku İlacı Kullanımı ve Gündüz İşlev Bozukluğu. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilir. 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanını verir. Toplam puan 0-21 arasında değişir. Toplam puanın 5'ten büyük olması "kötü uyku kalitesini" gösterir. Hastalar tarafından doldurulan anket sorularının puanları toplanarak kaydedildi.

### **3.4. Kardiyopulmoner Egzersiz Tolerans Testi**

C.Ü Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda mevcut olan Care Fusion Run-7402 yürüme bandı ve Jaeger MS-CPX marka gaz analizatörü ile kardiyopulmoner egzersiz testi yapıldı. Kardiyopulmoner egzersiz tolerans testi ile aşağıdaki parametreler değerlendirildi:

- a. İstirahat ve ulaşılan maksimal kalp hızı (atım/dakika)
- b. Egzersiz süresi (dakika)
- c. Sistolik ve diyastolik kan basıncı
- d. Egzersizde ulaşılan maksimal oksijen tüketimi ( VO<sub>2</sub>maks, ml/kg/dk)
- e. Anaerobik eşikteki oksijen tüketimi (L/dk)
- f. Metabolik eşdeğer (MET) değeri

Gruptaki 30 hastaya kardiyopulmoner kondisyon düzeyi için Bruce protokolü uygulanarak Jaeger MS-CPX cihazı ile yürüme bandında submaksimal egzersiz testi uygulandı. Test sırasında ve sonrasında sürekli 12 derivasyonlu EKG izlemi yapıldı.6 hafta sonunda başlangıçta uygulanan egzersiz testi tekrar edildi.

### 3.5. Beta-Endorfin Analizleri

Hastalardan tedaviye başlamadan önce ve tedavi sonlandıktan sonra iki defa, sağlıklı kontrol grubunda bir defa olmak üzere plazma  $\beta$ -Endorfin seviyeleri çalışıldı.

Her bir hastadan 4-5 mL kan alındı, 10-20 dakika oda sıcaklığında bekletilip, 2000-3000 rpm hızda santrifüje edildi. Ayırışan serum tüpten alınıp, analiz başlayana kadar -20 °C’de muhafaza edildi. 60 hastaya ait serum örneklerinin toplanması tamamlandıktan sonra serumlar çözündürülüp  $\beta$ -Endorfine ait kit prospektüs bilgilerine (SunRed Human Beta-Endorphin Elisa Kit) uygun olarak çalışıldı. İnsan  $\beta$ -Endorfin ELISA kiti serum  $\beta$ -Endorfin seviyelerini ölçmek için kullanıldı.

### 3.6. İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışmada  $\alpha= 0,05$   $\beta= 0,10$  ( $1-\beta$ )=0,90 olarak alındığında her üç gruba 30’ar bireyin alınmasına karar verildi. Testin gücü 0,9013 olarak bulundu. Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Ver:22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov Smirnov) bağımsız iki gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, bağımsız iki gruptan fazla gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken varyans analizi, tukey testi; parametrik varsayımlar yerine getirilemediğinde bağımsız iki gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken Mann – Whitney U testi, bağımsız ikiden fazla gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken Kruskal – Wallis testi kullanılmıştır. Sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare ( $\chi^2$ ) kullanılmış ve verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değer, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip, ODDS oranı (ihtimal oranı) ve %95 güven sınırları (Confidence Interval) bulunup, yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Özellikler

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Sıcak Çermik Fizik Merkezi'nde fibromyalji sendromu tanısıyla takip edilen 60 hasta (30 AEG, 30 BLN olmak üzere) ile kontrol grubu olarak alınan 30 sağlıklı kadın (KTL) üzerinde yapıldı.

Hastaların yaş ortalaması AEG'de  $46,10 \pm 7,40$ , BLN'de  $44,40 \pm 7,47$ , KTL'de  $43,06 \pm 4,42$  olarak, VKİ ortalaması AEG'de grubunda  $28,37 \pm 4,42$ , BLN'de  $28,67 \pm 5,48$ , KTL'de  $26,37 \pm 3,79$  saptandı.

Her üç gruptaki bireyler yaş, VKİ, medeni durum, eğitim durumu ve mesleki durum açısından karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulundu.

Fibromyalji hastaları ve kontrol gruplarının özellikleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Fibromyalji Hasta Grupları İle Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Demografik veriler	AEG	BLN	KTL	p
<b>Yaş ortalaması ± SD *</b>	46,10± 7,40	44,40 ± 7,47	43,06 ± 4,42	0,209
<b>Vücut kitle indeksi ortalaması ± SD *</b>	28,37± 4,42	28,67 ± 5,48	26,37 ± 3,79	0,117
<b>Medeni durum **</b>				
<b>n (%)</b>				
Evli	25 (83,3)	27 (90)	25 (83,3)	0,846
Bekâr	2 (6,7)	1 (3,3)	3 (10)	
Dul	3 (10)	2 (6,7)	2 (6,7)	
<b>Eğitim düzeyi**</b>				
<b>n (%)</b>				
Okuryazar değil	1 (3,3)	0 (0,0)	1 (3,3)	0,099
Okuryazar	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	
İlköğretim	22 (73,3)	20 (66,7)	11 (36,7)	
Lise	1 (3,3)	5 (16,7)	10 (33,3)	
Üniversite	5 (16,7)	4 (13,3)	7 (23,3)	
<b>Meslek**</b>				
<b>n (%)</b>				
Ev Hanımı	26 (86,7)	25 (83,3)	20 (66,7)	0,314
Çalışan	3 (10,0)	4 (13,3)	9 (30,0)	
Emekli	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, KTL: Kontrol Grubu

\*ANOVA (Varyans Analizi) \*\*Ki Kare testi yöntemleri kullanılmıştır.

## 4.2. Başlangıç Değerlendirmesi

### 4.2.1. Parasetamol/NSAİD Kullanımı

Her iki hasta grubundaki bireyler ilaç kullanımını açısından karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemsiz bulundu. (Tablo 6)

Tablo 6. Her İki Hasta Grubundaki Bireylerin İlaç Kullanma Durumları.

			Kullandığı ilaçlar		p
			Kullanmıyor	Parasetamol ve/veya NSAİD	
Gruplar	AEG	n	7	23	0,085
		%	23,3	76,7	
	BLN	n	13	17	
		%	43,3	56,7	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, n: Kişi Sayısı.

Ki Kare Testi kullanılmıştır.

### 4.2.2. Tedavi öncesi semptom değerlendirme

Her iki hasta grubundaki bireyler sabah yorgunluğu, yorgunluk, subjektif ekstremitelerde şişlik hissi, baş ağrısı, ağız kuruluğu, konsantrasyon güçlüğü, parestezik yakınmalar ve irritabl barsak sendromu açısından karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemsiz bulundu.

Her iki hasta grubundaki bireyler göz kuruluğu açısından karşılaştırıldığında BLN grubundaki hastalarda göz kuruluğu daha çok görülmüş olup aralarındaki fark önemli bulundu ( $p<0.05$ ).

Hastaların tedavi öncesi semptom değerlendirme verileri tablo 7’de verilmiştir.



Tablo 7. Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi Semptom Değerlendirme.

Tedavi öncesi semptom değerlendirme	AEG n (%)	BLN n (%)	p
<b>Sabah Yorgunluğu</b>			
Var	30 (100,0)	29 (96,7)	0,50
Yok	0 (0,0)	1 (3,3)	
<b>Yorgunluk</b>			
Var	28 (93,3)	30 (100,0)	0,24
Yok	2 (6,7)	0 (0,0)	
<b>Subjektif Ekstremitte Şişlik Hissi</b>			
Var	23 (76,7)	23 (76,7)	0,61
Yok	7 (23,3)	7 (23,3)	
<b>Baş Ağrısı</b>			
Var	22 (73,3)	23 (76,7)	0,50
Yok	8 (26,7)	7 (23,3)	
<b>Göz Kuruluğu</b>			
Var	10 (33,3)	18 (60,0)	<b>0,03*</b>
Yok	20 (67,7)	12 (40,0)	
<b>Ağız kuruluğu</b>			
Var	21 (70,0)	18 (60,0)	0,29
Yok	9 (30,0)	12 (40,0)	
<b>Konsantrasyon güçlüğü</b>			
Var	18 (60,0)	23 (76,7)	0,13
Yok	12 (40)	7 (23,3)	
<b>Parestezik yakınmalar</b>			
Var	26 (86,7)	26 (86,7)	0,64
Yok	4 (13,3)	4 (13,3)	
<b>İrritabl Barsak Sendromu</b>			
Var	24 (80,0)	19 (63,3)	0,12
Yok	6 (20,0)	11 (36,7)	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, n: Kişi Sayısı. \*p<0.05

Ki Kare Testi kullanılmıştır.

#### 4.2.3. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi FIQ, VAS, BDI, PUKİ Puanları Karşılaştırılması

Her iki hasta grubundaki bireylerin tedavi öncesi FIQ, VAS, BDI ve PUKİ puanları karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulundu. (Tablo 8)

Tablo 8. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi FIQ, VAS, BDI ve PUKİ Karşılaştırması.

Değerlendirme Ölçekleri	Gruplar	n	Ortalama $\pm$ SD	p
TÖ FIQ	AEG	30	67,04 $\pm$ 7,30	0,954
	BLN	30	66,90 $\pm$ 10,62	
TÖ VAS	AEG	30	8,41 $\pm$ 1,05	0,793
	BLN	30	8,33 $\pm$ 1,37	
TÖ BDI	AEG	30	23,73 $\pm$ 9,23	0,425
	BLN	30	21,76 $\pm$ 9,76	
TÖ PUKİ	AEG	30	9,86 $\pm$ 2,80	0,759
	BLN	30	9,63 $\pm$ 3,06	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, n: Kişi Sayısı, SD: Standart Sapma, TÖ: Tedavi Öncesi.

T Testi kullanılmıştır.

#### 4.2.4. Fibromyalji Hasta Gruplarının Tedavi Öncesi $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

Hastaların tedavi öncesi  $\beta$ -Endorfin değerleri incelendiğinde AEG grubunda ortalama değer 122,94 $\pm$ 60,01, BLN grubunda 108,96 $\pm$ 54,12, KTL grubunda 249,06 $\pm$ 102,01 olarak hesaplandı. Gruplara ilişkin tedavi öncesi  $\beta$ -Endorfin değerleri karşılaştırıldığında üç grup arasındaki farklılık önemli bulundu (**p<0.05**). (Tablo 9) Gruplara ilişkin tedavi öncesi  $\beta$ -Endorfin ölçümleri ikiyeşerli karşılaştırıldığında KTL grubuna göre AEG'de (**p<0.05**) ve KTL grubuna göre BLN'de düşük saptanmış olup, aralarındaki farklılık önemli bulundu (**p<0.05**). AEG ile BLN arasında ise fark saptanmadı. (Tablo 10)

Tablo 9. Fibromyalji Hasta Gruplarının Tedavi Öncesi  $\beta$ -endorfin Değerlerinin Kontrol Grubu  $\beta$ -endorfin Değerleriyle Karşılaştırılması

Gruplar	n	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca	Min	Max	P
AEG	30	122,94 $\pm$ 60,01	121,98	24,76	290,20	<b>0,001*</b>
BLN	30	108,96 $\pm$ 54,12	103,46	6,43	213,65	
KTL	30	249,06 $\pm$ 102,01	240,40	78,28	425,87	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, KTL: Kontrol Grubu, Min: Minimum, Max: Maksimum, n: Kişi Sayısı, SD: Standart Sapma. \*p<0.05

Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.

Tablo 10. Fibromyalji Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Tedavi Öncesi  $\beta$ -Endorfin Değerlerinin İkişerli Karşılaştırılması.

Gruplar	n	TÖ $\beta$ -Endorfin Ortalama $\pm$ SD	p
AEG	30	122,94 $\pm$ 60,01	0,50
BLN	30	108,96 $\pm$ 54,12	
AEG	30	122,94 $\pm$ 60,01	<b>0,001*</b>
KTL	30	249,06 $\pm$ 102,01	
BLN	30	108,96 $\pm$ 54,12	<b>0,001*</b>
KTL	30	249,06 $\pm$ 102,01	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, KTL: Kontrol Grubu, n: Kişi Sayısı, TÖ: Tedavi Öncesi, SD: Standart Sapma. \*p<0.05

Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.

### 4.3. Sonuçların Değerlendirmesi

#### 4.3.1. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası İlaç Kullanımı Karşılaştırması

AEG ve BLN grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası ilaç (parasetamol ve/veya NSAİD) kullanma durumu karşılaştırıldığında AEG’de BLN’ye göre ilaç ihtiyacı anlamlı

olarak daha düşük saptanırken ( $p<0.05$ ), BLN grubunda farklılık önemsiz bulundu. Sonuçlar Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrasında İlaç Kullanma Durumları.

Gruplar		n (%)	p
AEG	TÖ Parasetamol / NSAİD kullanan	23	0,001*
	TS Parasetamol / NSAİD kullanan	4	
BLN	TÖ Parasetamol / NSAİD kullanan	17	0.057
	TS Parasetamol / NSAİD kullanan	9	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, n: Kişi Sayısı, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi sonrası. \* $p<0.05$

McNemar Testi kullanılmıştır.

#### 4.3.2. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Semptom Karşılaştırması

Hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası hastalık semptomlarının karşılaştırılması Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi ve Sonrası Semptom Karşılaştırılması.

Gruplar	Semptomlar	n (%)	p
AEG	TÖ sabah yorgunluğu	30 (100)	
	TS sabah yorgunluğu	6 (20)	
	TÖ yorgunluk	28 (93,3)	<b>0.001*</b>
	TS yorgunluk	8 (26,6)	
	TÖ Sübjektif ekstremitte şişlik hissi	23 (76,6)	<b>0,001*</b>
	TS Sübjektif ekstremitte şişlik hissi	9 (30)	
	TÖ Baş ağrısı	22 (73,3)	<b>0,001*</b>
	TS Baş ağrısı	10 (33,3)	
	TÖ Ağız kuruluğu	21 (70)	0.109
	TS Ağız kuruluğu	15 (50)	
	TÖ Göz Kuruluğu	10 (33,3)	0.063
	TS Göz kuruluğu	15 (50)	
	TÖ Konsantrasyon güçlüğü	18 (60)	<b>0.021*</b>
	TS Konsantrasyon güçlüğü	10 (33,3)	
TÖ Parestezik yakınmalar	26(86,6)	<b>0.003*</b>	
TS Parestezik yakınmalar	15 (50)		
TÖ İrritabl barsak sendromu	24 (80)	<b>0.003*</b>	
TS İrritabl barsak sendromu	12 (40)		

Tablo 12. devamı

Gruplar	Semptomlar	n (%)	p
BLN	TÖ sabah yorgunluğu	29 (96,6)	<b>0.001*</b>
	TS sabah yorgunluğu	18 (60)	
	TÖ yorgunluk	30 (100)	
	TS yorgunluk	18 (60)	
	TÖ Sübjektif ekstremite şişlik hissi	23 (76,6)	<b>0.001*</b>
	TS Sübjektif ekstremite şişlik hissi	9 (30)	
	TÖ Baş ağrısı	23 (76,6)	<b>0.001*</b>
	TS Baş ağrısı	9 (30)	
	TÖ Ağız kuruluğu	18 (60)	0.125
	TS Ağız kuruluğu	14 (46,6)	
	TÖ Göz Kuruluğu	18 (60)	0.065
	TS Göz kuruluğu	11 (36,6)	
	TÖ Konsantrasyon güçlüğü	23 (76,6)	<b>0.001*</b>
	TS Konsantrasyon güçlüğü	8 (26,6)	
TÖ Parestezik yakınmalar	26 (86,6)	<b>0.002*</b>	
TS Parestezik yakınmalar	13 (43,3)		
TÖ İrritabl barsak sendromu	19 (63,3)	<b>0.002*</b>	
TS İrritabl barsak sendromu	8 (26,6)		

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, n: Kişi Sayısı, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi sonrası. \*p<0.05

McNemar Testi kullanılmıştır.

AEG grubunda tedavi öncesi sabah yorgunluğu olan hasta sayısında belirgin düşüş gözlenmiş olup tedavi öncesi sabah yorgunluğu olmayan hasta bulunmadığından istatistiksel analiz yapılamadı. BLN grubunda fark sabah yorgunluğunun tedavi sonrasında azaldığı yönünde anlamlı bulundu (**p<0.05**).

AEG grubunda fark yorgunluğun tedavi sonrasında azaldığı yönünde anlamlı bulundu (**p<0.05**), BLN grubunda tedavi öncesi yorgunluğu olan hasta sayısında kısmi düşüş gözlenmiş olup tedavi öncesi yorgunluğu olmayan hasta bulunmadığından istatistiksel analiz yapılamadı.

Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası subjektif ekstremitte şişliği ( $p<0.001$ ), baş ağrısı ( $p<0.05$ ), konsantrasyon güçlüğü (AEG ( $p<0.05$ ), BLN ( $p<0.05$ )), parestezik yakınmalar ( $p<0.05$ ) ve irritabl barsak sendromu ( $p<0.05$ ) incelendiğinde fark tedavi sonrası semptomun azaldığı yönünde anlamlı bulundu.

Her iki grupta da tedavi öncesi ve sonrası ağız kuruluğu ve göz kuruluğu incelendiğinde fark önemsiz bulundu.

#### **4.3.3. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Sonrası FIQ, VAS, BDI, PUKİ karşılaştırması**

Hastaların tedavi sonrası FIQ değerleri incelendiğinde, AEG grubunda ortalama değer  $33,63\pm 15,78$ , BLN grubunda  $42,93\pm 17,65$  olarak hesaplandı. Tedavi sonrası VAS oranları incelendiğinde; AEG grubunda ortalama değer  $3,70\pm 1,23$ , BLN grubunda  $4,83\pm 1,62$  olarak hesaplandı. Her iki hasta grubundaki bireylerin tedavi sonrası ölçümleri karşılaştırıldığında FIQ ve VAS değerleri açısından AEG grubunda daha düşük saptanmış olup gruplar arası farklılık anlamlıydı ( $p<0.05$ ).

Hastaların tedavi sonrası BDI değerleri incelendiğinde AEG grubunda ortalama değer  $17,16\pm 8,17$ , BLN grubunda  $15,03\pm 8,75$  olarak hesaplandı. Tedavi sonrası PUKİ değerleri incelendiğinde AEG grubunda ortalama değer  $6,16\pm 3,19$ , BLN grubunda  $7,46\pm 3,28$  olarak hesaplandı. Her iki hasta grubundaki bireylerin tedavi sonrası ölçümleri karşılaştırıldığında BDI ve PUKİ yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulundu. (Tablo 13)

Tablo 13. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesinde ve Tedavi Sonrasında FIQ, VAS, BDI, PUKİ Değerlerinin Karşılaştırması.

Gruplar		n	Ortalama (SD)	ortanca	min-max	p
TS FIQ	AEG	30	33,63±15,78	28,49	8,85-74,32	<b>0,027*</b>
	BLN	30	42,93±17,65	36,91	16,30-89,50	
TS VAS	AEG	30	3,70±1,23	4,00	1,00-7,00	<b>0,005*</b>
	BLN	30	4,83±1,62	5,00	2,00-9,00	
TS BDI	AEG	30	17,16±8,17	15,00	4,00-39,00	0,351
	BLN	30	15,03±8,75	15,00	2,00-34,00	
TS PUKİ	AEG	30	6,16±3,19	14,00	1,00-14,00	0,112
	BLN	30	7,46±3,28	6,00	3,00-16,00	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, Min: Minimum, Max: Maksimum, n: Kişi Sayısı, SD: Standart Sapma, TS: Tedavi sonrası \*p<0.05

T Testi kullanılmıştır.

#### 4.3.4. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası FIQ, VAS, BDI, PUKİ karşılaştırması

Her iki hasta gruplarındaki bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası FIQ, VAS, BDI ve PUKİ değerleri karşılaştırıldığında fark; her iki grupta da bu değerlerin azaldığı yönünde anlamlı bulundu (**p<0.05**). (Tablo 14)



Tablo 14. Fibromyalji Hasta Gruplarında Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası FIQ, VAS, BDI, PUKİ karşılaştırması.

Gruplar		Ortalama (SD)	ortanca	min-max	p
AEG	TÖ FIQ	67,04±7,30	67,07	47,90-78,00	<b>0,001*</b>
	TS FIQ	33,63±15,78	28,49	8,85-74,32	
	TÖ VAS	8,41±1,05	9,00	6,00-10,00	<b>0,001*</b>
	TS VAS	3,70±1,23	4,00	1,00-7,00	
	TÖ BDI	23,73±9,23	21,00	10,00-43,00	<b>0,001*</b>
	TS BDI	17,1667±8,17	15,00	4,00-39,00	
	TÖ PUKİ	9,86±2,80	10,00	5,00-16,00	<b>0,001*</b>
	TS PUKİ	6,16±3,19	6,00	1,00-14,00	
BLN	TÖ FIQ	66,90±10,62	67,40	41,69-87,65	<b>0,001*</b>
	TS FIQ	42,93±17,65	36,91	16,30-89,30	
	TÖ VAS	8,33±1,37	8,50	5,00-10,00	<b>0,001*</b>
	TS VAS	4,83±1,62	5,00	2,00-9,00	
	TÖ BDI	21,76±9,76	21,00	6,00-40,00	<b>0,001*</b>
	TS BDI	15,03±8,75	15,00	2,00-34,00	
	TÖ PUKİ	9,63±3,06	9,00	3,00-16,00	<b>0,001*</b>
	TS PUKİ	7,46±3,28	6,00	3,00-16,00	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, Min: Minimum, Max: Maksimum, n: Kişi Sayısı, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi sonrası, SD: Standart Sapma. \*p<0.05

Wilcoxon Testi kullanılmıştır.

#### 4.3.5. Fibromyalji Hasta Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması

Hastaların  $\beta$ -Endorfin değerleri incelendiğinde AEG grubunda tedavi öncesi ortalama değer 122,94±60,01, tedavi sonrası 370,54±46,98; BLN grubunda tedavi öncesi 108,96±54,12, tedavi sonrası 194,71±48,13 olarak hesaplandı. Hasta gruplarına ilişkin tedavi öncesi ve sonrası  $\beta$ -Endorfin değerleri grup içi karşılaştırıldığında her iki grupta da değerlerin arttığı yönünde anlamlı bulundu (**p<0.05**). (Tablo 15)

Tablo 15. Fibromyalji Hasta Gruplarının Tedavi Öncesi ve Sonrası  $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Grup İçi Karşılaştırması.

Gruplar	Ortalama (SD)	ortanca	min-max	p
AEG TÖ $\beta$ -Endorfin	122,94±60,01	121,98	24,76-290,20	<b>0,001*</b>
TS $\beta$ -Endorfin	370,54±46,98	273,83	258,28-427,91	
BLN TÖ $\beta$ -Endorfin	108,96±54,12	103,46	6,43-213,65	<b>0,001*</b>
TS $\beta$ -Endorfin	194,71±48,13	207,16	75,87-251,24	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, Min: Minimum, Max: Maksimum, n: Kişi Sayısı, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi sonrası, SD: Standart Sapma.  $p < 0.05$

Wilcoxon Testi kullanılmıştır.

#### 4.3.6. Fibromyalji Hasta Gruplarının Tedavi Sonrası $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Hasta Grupları Arasında ve Kontrol Gubu ile Karşılaştırılması

Hastaların tedavi sonrası  $\beta$ -Endorfin değerleri incelendiğinde AEG grubunda ortalama değer 370,54±46,98, BLN grubunda 194,71±48,13 olarak bulundu. Gruplara ilişkin tedavi sonrası  $\beta$ -Endorfin değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulundu ( $p < 0.05$ ). (Tablo 16) Gruplara ilişkin ölçümler ikişerli karşılaştırıldığında AEG'de BLN'ye göre yüksek ve anlamlı ( $p < 0.05$ ), AEG'de KTL'ye göre yüksek ve anlamlı ( $p < 0.05$ ) bulundu. BLN ile KTL arasındaki farklılık ise anlamlı bulunmadı. (Tablo 17)

Tablo 16. Fibromyalji Hasta Gruplarının Tedavi Sonrası  $\beta$ -Endrofin Değerlerinin Hasta Grupları Arasında ve Kontrol Grubu İle Karşılaştırması.

Gruplar	n	Ortalama(SD)	ortanca	Min	Max	p
<b>AEG</b>	30	370,54±46,98	273,83	258,28	437,91	<b>0,001*</b>
<b>BLN</b>	30	194,71±48,13	207,16	75,87	251,24	
<b>KTL</b>	30	249,06±102,01	240,40	78,28	425,87	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, Min: Minimum, Max: Maksimum, n: Kişi Sayısı, SD: Standart Sapma. \*p<0.001

Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.

Tablo 17. Fibromyalji Hasta Gruplarının ve Kontrol Grubunun Tedavi Sonrası  $\beta$ -Endorfin Değerlerinin İkişerli Karşılaştırması.

Gruplar	n	TS $\beta$ -Endorfin Ortalama (SD)	p
<b>AEG</b>	30	370,54±46,98	<b>0,001*</b>
<b>BLN</b>	30	194,71±48,13	
<b>AEG</b>	30	370,54±46,98	<b>0,001*</b>
<b>KTL</b>	30	249,06±102,01	
<b>BLN</b>	30	194,71±48,13	0,053
<b>KTL</b>	30	249,06±102,01	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, KTL: Kontrol Grubu, n: Kişi Sayısı, TS: Tedavi Sonrası, SD: Standart Sapma. \*p<0.001

Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır.

#### 4.3.7. AEG Hasta Grubundaki Bireyleri Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası MET Değerlerinin karşılaştırılması

AEG grubunda tedavi öncesi MET değeri ortalama  $4,06\pm 0,86$ , tedavi sonrası MET değeri ortalama  $4,5\pm 0,82$  olarak hesaplanmıştır. Bu hasta grubundaki bireylerin tedavi sonrası MET değerleri tedavi öncesiyle karşılaştırıldığında artmış olarak saptanmış olup; aralarındaki fark önemli bulundu ( $p<0.05$ ). (Tablo 18)

Tablo 18. AEG Hasta Grubundaki Bireyleri Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası MET Değerlerinin Karşılaştırılması.

gruplar	ortalama	p
AEG TÖ MET	$4,06\pm 0,86$	<b>0,001*</b>
TS MET	$4,5\pm 0,82$	

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi sonrası, SD: Standart Sapma. \* $p<0.05$

T Testi kullanılmıştır.

#### 4.3.8. Hasta Gruplarının Tedavi Sonrası $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Klinik Değerlendirme Anketleri Değerleriyle Korelasyonu

AEG grubunda tedavi sonrasında  $\beta$ -Endorfin değerleri ile FIQ değerleri arasında negatif yönde  $r<0,467$ 'lik bir ilişki bulundu. Bulunan bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemlidir.  $\beta$ -Endorfin arttığında FIQ değeri azalmaktadır. Bu ilişki katsayısı da bir ölçüt olarak orta kuvvetlidir. AEG ve BLN grubunda  $\beta$ -Endorfin değerinin diğer değerlendirme anket değerleriyle ilişkisi istatistiksel olarak önemsizdi. (Tablo 19)

Tablo 19. Hasta Gruplarının Tedavi Sonrası  $\beta$ -Endorfin Değerlerinin Klinik Değerleriyle Korelasyonu.

Gruplar		TS $\beta$ -Endorfin
<b>AEG</b>		
TS FIQ	r	<b>-0,467*</b>
	p	0,009
TS VAS	r	-0,205
	p	0,277
TS BDI	r	-0,016
	p	0,933
TS PUKİ	r	0,214
	p	0,255
<b>BLN</b>		
TS FIQ	r	0,120
	p	0,529
TS VAS	r	0,092
	p	0,627
TS BDI	r	0,240
	p	0,201
TS PUKİ	r	-0,243
	p	0,196

AEG: Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Grubu, BLN: Balneoterapi Grubu, KTL: Kontrol Grubu, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi sonrası, \* $(-0,9 \leq r < -0,5 =$  orta kuvvette)

Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır.

## 5. TARTIŞMA

FMS; etiyojisi net bilinmeyen, 3 aydan uzun süren yaygın vücut ağrısı ve vücudun belirli bölgelerinde hassas noktalarla karakterize klinik bir durumdur. Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda sabah yorgunluğu, tutukluk, uyku sonrası yeterli dinlenememe hissi, subjektif yumuşak doku şişliği, ellerde ve ayaklarda uyuşma, baş ağrısı, aşırı terleme, dizürü, dismenore, iritabl barsak sendromu, huzursuz bacak sendromu ağız ve göz kuruluğu gibi birçok semptom bu tabloya eşlik eder (1).

ACR kriterlerine göre, farklı çalışmalar FMS prevalansını % 0.2 ila % 5 arasında bildirmiştir. Kadınlarda FMS prevalansı erkeklerden 8–9 kat daha fazladır ve yaşla birlikte artmaktadır (27). Eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzey düştükçe, yapılan çalışmalar FMS prevalansının arttığını bildirilmektedir (28). FMS her yaş ve cinsiyette görülebilmekte ancak en çok 40-60 yaş grubu kadınları etkilemektedir (29).

Çalışmamızda, sonuçları etkileyebilecek cinsiyet, yaş, VKİ, medeni durum, eğitim düzeyi, mesleki durum gibi demografik özellikler gruplar arasında homojendi.

Çalışmamızda; klinik değişkenlerdeki cinsiyetten kaynaklanacak olası farklılığı ortadan kaldırmayı ve grupların kendi içinde homojen bir yapı oluşturmasını amaçladığımız için hasta ve kontrol grubunun hepsi kadın bireylerden seçildi.

Çalışmamızdaki hasta gruplarımızın yaş ortalaması FMS'nin en sık görüldüğü yaş aralığında olup literatürle uyumluluk göstermekteydi.

Çalışmadaki hastaların büyük bir çoğunluğunu ev hanımları oluşturmaktaydı ve eğitim düzeyi düşüktü. Bu sonuç FMS'nin daha çok eğitim düzeyi düşük bireylerde izlendiği yönündeki literatür bilgisini desteklemekteydi (111).

FMS'de temel bulgular kronik yaygın ağrı ve belli vücut bölgelerinde hassas noktalar olmakla birlikte klinik tabloyu oluşturan bulgu ve belirtiler çok çeşitlidir (37). Genelde sabah saatlerinde uyandıktan sonra belirgindir; ancak öğleden sonraları ve gün sonunda da belirgin olabilmekte veya gün boyu devam edebilmektedir (59). Türkyılmaz ve arkadaşlarını yapmış oldukları bir çalışmada sabah yorgunluğu oranını FMS'li

hastalarda %81,8 saptarken, kontrol grubunda bu oranı %9,7 olarak bulmuşlardır (112). FMS tanısı ile takip edilen 220 vakanın klinik özelliklerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada, hastaların %85'inde sabah yorgunluğu tespit edilmiştir (113). FMS'de sosyodemografik özellikler, klinik bulgular ve yaşam kalitesi üzerine yapılan bir çalışmada, FMS hastalarında yorgunluğu % 94,6 olarak bulmuşlardır (112). Yunus ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise FMS'li hastaların yaklaşık %75-90'ında orta ve ciddi düzeyde yorgunluk, halsizlik, bitkinlik gözlemlenmiştir (58). Bizim çalışmamızda da AEG ve BLN gruplarındaki hastaların sabah yorgunluğu ve yorgunluk oranları yapılan çalışmalarla benzerdi.

Hastaların yaklaşık yarısında özellikle ekstremitelerde belirgin olmak üzere yumuşak doku şişliği hissi olmaktadır. Eklem ya da eklem dışı yerleşimli olabilmekte birlikte fizik muayenede belirgin ve objektif bir şişlik mevcut değildir (58). FMS hastalarının klinik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada subjektif şişlik hissi %65,9 olarak verilmiştir (114). Hayta ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 54 (%54) hastanın yumuşak dokularında şişlik hissinin mevcut olduğu belirtilmiştir (115). Türkyılmaz ve arkadaşları yumuşak dokularda şişlik hissini FMS hastalarında %51,4 olarak bulurken, kontrol grubunda 0 (%0) olarak bulmuşlardır (112). Bizim çalışmamızın sonuçlarında her iki hasta grubunda da subjektif ekstremitte şişlik hissi oranı yüksek olup literatürü destekler nitelikteydi.

Baş ağrısı toplumda yaygın olduğu gibi FMS'li hastalarda da sık görülmektedir. Migren ve migren dışı baş ağrıları FMS'li hastalarda %28-58 arasında değişen oranlarda bildirilse de son yıllarda yapılan çalışmalar bu oranın daha fazla olduğunu desteklemektedir (116). Marcus ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada bu oran %76 olarak bulunmuştur (117). Hayta ve arkadaşları FMS tanısı alan 100 kadın hastada yapmış oldukları çalışmada %70 hastada baş ağrısı gözlemlenmişlerdir (115). Bizim yaptığımız çalışmada FMS hasta gruplarında, baş ağrısı şikâyeti sıklıkla. Sonuçlarımız yapılan çalışmalarla paralellik göstermekteydi.

Kuru göz ve kuru ağız FMS de görülen olağan yakınmalar olmasına karşın objektif bulgu vermezler. Dudak biyopsisi, gözyaşı değerlendirme testleri, Ro ve La antikoru

negatif bulunmaktadır (118). Ağız kuruluğunun sebebi bilinmemektedir ve herhangi bir ilaç kullanımından bağımsız gelişen bir semptomdur. Bu semptomların anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir ve %12 oranında görülmektedir (118). FMS hastalarında somatik semptomların dağılımlarının incelendiği bir çalışmada ağız kuruluğu oranı %55,6 olarak bulunmuştur. Çalışmada FMS hastalarında en sık rastlanan semptomlar %70 ve üzeri olarak belirtilirken, ağız kuruluğunun %55,6 bulunması sık rastlanan bir semptom olmadığını düşündürmektedir (119). FMS'li hastalarda otoimmün romatizmal hastalıklarla ilişkili semptomların araştırıldığı başka bir çalışmada bu oran %26,7 saptanmıştır. FMS hastalarında ağız kuruluğu kontrollere göre daha fazla olmasına rağmen aradaki fark anlamsız bulunmuştur (120). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde AEG'de 21 (%70), BLN'de 18 (%60) hastada ağız kuruluğu semptomu sık saptandı.

Birçok nedene bağlı olarak gelişebilen göz kuruluğuna oftalmolojinin günlük pratiğinde çok sık rastlanır. FMS'li hastalarda da göz kuruluğu şikâyetinin sağlıklı bireylere oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (121). Yanık ve arkadaşları FMS tanısı konan 252 hastada 92 (%36,5) bireyde göz kuruluğu semptomu olduğunu bildirmişlerdir (114). FMS'li hastalarla kronik kas-iskelet ağrısı olan hastaların göz kuruluğunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada FMS'li hastalarda göz kuruluğu oranı %67 olarak saptanmıştır (122). Bizim çalışmamızda göz kuruluğu diğer semptomlar kadar sık görülmemesine rağmen AEG'de 10 (%33,3), BLN'de (18) %60 hastada görülmüş olup literatür değerleriyle uyumluydu.

FMS hastalarında yaygın vücut ağrısı, yorgunluk ve fiziksel aktivite sonrası gelişen halsizlik hissi, konsantrasyon güçlüğüne sebep olup hastaların sosyal çevrelerinden uzaklaşmasına yol açmaktadır (123). Hastalarda bilişsel şikâyetler çok görülmektedir. Bu şikâyetler işlevsel ve bilişsel bozulmayla beraber depresif belirtiler ile de ilişkilidir (124). Grace ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada FMS'li hastaların, yakın ve geçmiş hatırlama testlerinde kötü performans gösterdiğini ve bellek yeteneklerinin sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğunu bildirmişlerdir. Literatür sonuçları, ağrı şiddeti ve endişe anket puanları ile hafıza ve konsantrasyon ölçümleri



arasında anlamlı korelasyonlar olduğunu göstermiştir (125). FMS hastalarındaki sübjektif kognitif şikâyetler sıktır ve çalışmamızda da konsantrasyon güçlüğü açısından benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır.

FMS hastalarında yaygın görülen şikâyetlerden biri de parestezik yakınmalardır. Hastalar, özellikle nondermatomal şekilde hem kollarda hem de bacaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma veya rahatsızlık verici tanımlanamayan hisler olmak üzere parestezi tariflerler (59). FMS'li 252 vakanın klinik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada 212 (%84,1) bireyde parestezi tespit edilmiştir. Kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek fark olduğu ve parestezinin FMS de sık görülen bir semptom olduğunu belirtmişlerdir (113). Hayta ve arkadaşları 100 FMS tanısı konan kadın olgunun klinik özelliklerini araştırdıkları bir çalışmada ise 71 (%71) bireyde parestezik yakınmalar olduğunu saptamışlardır (115). Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada ise bu oranın % 78,4 olduğu ve kontrol grubuna göre anlamlı fark olduğu belirtilmiştir (112). Bizim bulgularımızda da AEG'de 26 (86,7), BLN'de 26 (86,7) hastada olmak üzere parestezik yakınma şikâyeti mevcuttu ve bu oranlar literatürle uyumluydu.

IBS, değişmiş bağırsak alışkanlıklarının bulguları ve artmış visseral duyarlılık belirtileri olarak ortaya çıkan yaygın kronik bir hastalıktır. Çok sayıda IBS hastası ayrıca, genitoüriner yakınma (irritabl mesane, pelvik ağrı), kronik somatik ağrı ve yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi spesifik olmayan semptomlar dahil ekstraintestinal semptomlar beyan etmektedir. Kronik somatik ağrı bozukluğu, IBS ve FMS arasında bir örtüşme var gibi görünmektedir. 80 hastadan oluşan bir çalışmada, FMS hastalarının % 70'inde ayrıca IBS semptomları olduğu ve IBS hastalarının % 65'inde FMS semptomları olduğu görülmüştür (126). Yunus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada FMS hastalarının %34'ünde kontrol grubunun ise %8'inde; Campbell ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada FMS hastalarının %50'sinde kontrol grubunun ise %5'inde IBS saptanmıştır (127,128). Bizim yaptığımız çalışmada IBS, AEG'de 24 (%80), BLN'de 19 (%63,3) hastada bildirilmiş olup literatüre uygun olarak yüksekti.

Başlangıç değerlendirmelerine bakıldığında her iki hasta grubundaki bireylerin tedavi öncesi FIQ, VAS, BDI ve PUKİ puanları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık

göstermemiştir. Çalışmamızda hasta gruplarımızdaki bireylerin tedavi öncesi ortalama VAS skoru daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekte olup Alamo ve arkadaşları 6,9, Madenci ve arkadaşları 7,45, Neumann ve Buskila 8,3 olarak bulmuşlardır (129–131).

Toplam FIQ skoru maksimum 100'dür. Yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini gösterir. Daha önce yapılan çalışmalarda FMS hastalarında Tomas-Carus ve arkadaşları 61, Da Costa ve arkadaşları 55,1, Sañudo ve arkadaşları 60,9, Munguía-Izquierdo D ve Legaz-Arrese 66,1 olarak saptamışlardır (132–135). Biz de yaptığımız çalışmada tedavi öncesi FIQ ortalama değerlerini daha önce yapılan çalışmalarla paralel bulduk.

Doğan ve Hizmetli tarafından ülkemizde yapılan bir çalışmada, FMS'li hastalarda saptadıkları depresyon oranının (%54.8) genel toplumda rastlanan depresyon (%8-20) oranından daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (136). Hudson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, FMS'li hastalarda hem depresyon hem de anksiyete oranını yüksek bulmuşlardır (137). Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da FMS'de depresyon ve anksiyete sık görülmüştür (138). Soran ve arkadaşlarının 2008 yılında 29 FMS'li hasta ve 38 sağlıklı birey arasında yaptıkları çalışmada depresyonu hasta olan grupta daha yüksek olarak bulmuşlardır (139). Bizim çalışmamızda da fibromyalji hasta gruplarındaki BDI puan ortalaması orta derecede depresyon düzeyini göstermekteydi. Daha önce yapılan çalışmalarla da bu değer benzerlik göstermekteydi (134,140).

Uyku bozukluğu fibromyalji hastalığının klinik görünümünde önemli yer tutmakta olup yapılan çalışmalarda hastaların çoğunluğunda bir uyku bozukluğunu göstermektedir. FMS'nin polisomnografik özellikleri tartışmalıdır, ancak düşük uyku verimi, artan uyanma sayısı, düşük yavaş dalga uykusu miktarı ve NREM uykusunda anormal alfa dalgası intrüzyonları gibi birçok özellik tarif edilmiştir. FMS hastaları insomnia, sabah erken uyanma ve yorgun ve dinlenmemiş uyanmanın yanı sıra ruh hali ve kognitif rahatsızlıklar bildirilmiştir. Düşük uyku kalitesi ile ağrı yoğunluğu arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir (141). Bunlarla beraber sağlıklı kontroller ile FMS hastaları arasında polisomnografi ölçümlerinde daha fazla uyku evresi geçişi dışında anlamlı

farklılık saptamayan çalışmalar da mevcuttur (142). Theadom ve arkadaşlarının 101 FMS hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaları %99'unda PUKİ skorunu 6'dan büyük bulmuşlardır (143). Osorio ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 30 fibromyalji hasta grubuyla 30 kontrol grubu karşılaştırılmış; fibromyalji grubunda ortalama PUKİ değeri 12, kontrol grubunda ise 3 olarak bulmuşlardır (141). Biz de hastalarımızın uyku bozukluğunu PUKİ ile değerlendirdik ve tedavi öncesinde hastaların ortalama değeri kötü uyku kalitesini göstermekteydi. Bizim sonuçlarımız da literatürle uyumluydu.

Patofizyolojik mekanizmalar ile ilgili yapılan çalışmalarda santral ağrı mekanizmaları, nöroendokrin işlev bozuklukları, HPA aks düzensizliği, substans P, kortizol, serotonin, norepinefrin, GH ve IGF-1 düzeyi değişikliklerinin üzerinde durulmuştur (144). FMS ile ilgili diğer peptit grubu endorfinlerdir ve ağrı duyumunu vücudun birçok bölgesinde modüle ederler (11). Panerai ve arkadaşları fibromyalji hastalarında periferik kanda mononükleer hücrelerde düşük  $\beta$ -Endorfin konsantrasyonları saptamışlardır. Bununla birlikte, fibromyalji ve kontrol gruplarındaki peptit konsantrasyonlarını karşılaştıran bazı çalışmalarda kan plazmasında farklılık göstermemiştir. Younger ve arkadaşları da FMS'li kadınlarda anormal endojen opioid aktivitesi için delil bulamamıştır. Bununla birlikte, daha sonraki verilerde, FMS hastalarının BOS'unda, bir başka ana endojen peptid olan yüksek seviyelerde enkefalin gösterilmiştir. Bu paradoksal gözlem, fibromyaljide nosisepsiyonu kontrolünde merkezi yolların başarısız bir rolünü göstermiş olabilir (145,146). Bununla birlikte, yapılan diğer çalışmalarda  $\beta$ -Endorfinin ve bu analjezik etkinin FMS'de azaldığı gözlemlenmiştir (14). Bizim çalışmamıza dâhil edilen hasta gruplarında da tedavi öncesi plazma  $\beta$ -Endorfin düzeyleri düşük ölçüldü. Bu sonucumuz FMS'nin etyopatogenezinde düşünülen  $\beta$ -Endorfin seviyesinin düşüklüğünü destekler nitelikteydi.

BT geleneksel olarak uzun süredir romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılıyor olsa da bu konuda yapılmış kontrollü çalışma sayısı azdır. Ağrıyı azaltmanın yanında BT'nin fiziksel ve psikolojik olarak yaşam kalitesini yükselttiği, anksiyete ve depresyonu azalttığı, FMS'li hastalarda hassas nokta sayısı ve yorgunluk gibi birçok yakınmada azalma sağladığı değişik klinik çalışmalarda gösterilmiştir (147).

BT ve hidroterapi uygulamaları hipotalamik termoregölasyon merkezi üzerinden HPA aksının aktivasyonu sonucu plazma noradrenalin,  $\beta$ -Endorfin, ACTH, GH düzeylerinde artma ve tiroid hormonlarında azalma gibi tüm vücutta nöroendokrin bir cevap oluşturur (148).

Bellometti ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada fibromyalji hastalarında HPA aksisinde bozukluk ve ACTH hormon ve kortikotropin salgılayıcı hormonunun aşırı salınımı kortizol salınımını yükseltmemiştir. Bu çalışmada peloid paket uygulamasının hormonlar üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada 100 fibromyaljili hasta iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup 3 ay süreyle her gece ilaç tedavisi almıştır (150 mg trazodone). İkinci grup ise ilaç tedavisi ile birlikte tüm vücut peloid banyo uygulaması görmüştür. Peloid her gün (39-40 C, 15-20 dakika), toplam 12 kez uygulanmıştır. Ardından hastalara 37-38 C'lik termal banyoda 10-12 dakika tam banyo uygulaması yapılmıştır. Araştırılan hormonlar ACTH,  $\beta$ -Endorfin ve kortizol olmuştur. Her iki grubunda ACTH,  $\beta$ -Endorfin ve kortizol seviyeleri 15. günde önemli artış göstermiştir. İkinci grubun beta-endorfin seviyeleri birinci gruba göre daha fazla yükselmiştir. Her iki grubunda ağrı düzeyleri düşerken ikinci grubun ağrı düzeyi birinci gruba göre daha düşük bulunmuştur (21).

Kukkonen-Harjula ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 8 genç erkek gönüllü 80 °C, 100 °C ve 80 °C olmak üzere Fin saunasına alınmış ve hastaların nöradrenalin,  $\beta$ -Endorfin, prolaktin ve ACTH değerleri yükselmiştir (149).

Bizim çalışmamızda da BLN grubunda  $\beta$ -Endorfin değerleri tedavi sonrasında artmıştı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı.

Endorfin hipotezinin varlığı Moldofsky ve arkadaşlarının zorlu egzersize bağlı olarak endorfin sisteminin aktive olduğu bilinen maraton koşucularında, uyku bozuklukları olsa da FMS olmamaları veya Mc Cain'in kardiyovasküler egzersiz yapan kişilerde ağrı, hassas nokta skorları ve psikolojik sıkıntıda azalma olduğunu göstermesi gibi dolaylı yollarla belirtilmiştir. Bu durum fiziksel kondisyonu yüksek kişilerde artmış endorfin salınımına bağlanmaktadır (44). Birçok çalışma, plazma  $\beta$ -Endorfininin kısa süreli egzersiz sırasında ve maraton koşusu gibi uzun süreli egzersizlerde arttığını

göstermiştir. Periferik  $\beta$ -Endorfin konsantrasyonundaki egzersize bağlı artışlar esas olarak hem ağrı algısı hem de ruh hali durumundaki değişikliklerle ilişkili bulunmuştur (150).

Bidari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 30 FMS'li hasta ve 15 sağlıklı kontrol grubu aerobik egzersiz programına alınmış; her iki grupta da plazmada  $\beta$ -Endorfinin arttığını saptamışlardır (145).

Bizim çalışmamızda da AEG grubunda tedavi sonrasında  $\beta$ -Endorfin artışı belirgin yüksekti. Yine AEG grubunda tedavi sonrası  $\beta$ -Endorfin artışı BLN grubuna göre anlamlı derecede yüksekti.

Fibromyalji sendromunda etkinlik açısından balneoterapi yöntemleri çokça araştırılmış olup, bu çalışmaların bir kısmı balneoterapinin etkinliğini FMS'de verilmekte olan rutin tedaviler ile kıyaslamışlardır. Yoleri ve arkadaşları fibromyalji tedavisinde balneoterapi ve konvansiyonel fizik tedavi modalitelerinin etkinliğini karşılaştıran 30 FMS'li hastayı 2 gruba ayırmışlar. İlk grup 3 hafta süreyle balneoterapi uygulaması almıştır. İkinci grup ise 10 gün süreyle analjezik akım, yüzeysel ısıtıcı ajan, masaj ve egzersizden oluşan fizik tedavi programı almıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan ağrı şiddeti, hassas nokta sayısı ve sübjektif değerlendirme ölçümlerinde iki grupta da anlamlı düzelmeler saptanmış ancak gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır (151).

Neumann ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 48 kadın fibromyalji hasta iki gruba ayrılmış. Balneoterapi grubu ve kontrol grubu Ölüdeniz'de 10 gün konaklamışlar. Balneoterapi grubuna 37 °C'lik sülfürlü suda 20 dakika süreyle toplam 10 kez tam banyo uygulanmış. Kontrol grubuna medikal tedavi dışında bir uygulama yapılmamış. Balneoterapi alan grupta ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, gastrointestinal problemler, global değerlendirme değerleri kontrol grubuna göre daha iyi saptanmıştır ve bu 3.aya kadar devam etmiştir (152).

Evcik ve arkadaşları yaşanan yerde ortam değişimi olmaksızın ayakta uygulanan balneoterapinin fibromyalji tedavisindeki etkisini araştıran bir çalışmada 42 fibromyaljili hastayı 2 gruba ayırarak incelemişlerdir. Balneoterapi grubundaki 22 hastaya yaşadıkları yerde ayakta, günde 1 kez (36° C, 20 dk), 3 hafta süreyle toplam 15 banyo

uygulanmıştır. 20 hasta ise kontrol grubu olarak takip edilmiştir. Takip kriterleri olarak hassas nokta sayısı, ağrı, BDI ve FIQ kullanılmış. Tedavi sonrası tüm ölçüm parametrelerinde balneoterapi grubu kontrol grubuna üstün bulunmuştur. Bu sonuç 3 haftalık ayaktan uygulanan balneoterapinin fibromyaljide etkili olduğunu ve bu etkinin sadece istirahat ve ortam değişimi ile açıklanamayacağını göstermiştir (153).

Ardıç ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 24 fibromyaljili kadın hasta iki gruba ayrılmıştır. Birinci gruba günde bir tam banyo olmak üzere haftada 5 gün 20 dakika süreyle 3 hafta boyunca uygulanmıştır. İkinci gruba balneoterapi uygulanmamıştır. Üçüncü gruba 10 sağlıklı kadın, kontrol grubu olarak alınmıştır. Takip kriterleri olarak hassas nokta sayısı ve algometre, VAS, BDI ve FIQ testleri birinci ve ikinci gruba uygulanmıştır. Tedavi sonrası ölçümlerinde algometrik skor, VAS, BDI, hassas nokta sayısı ve FIQ değeri açısından birinci grubun ikinci gruba istatistiksel olarak üstünlüğü saptanmıştır (154).

Biz de yaptığımız çalışmanın sonuçları daha önce yapılan çalışmalarda balneoterapinin FIQ, VAS, BDI ve PUKİ değerlerinde iyileşme sağladığı yönündeki sonuçlarla uyumludur. Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, yine literatürle uyumlu olarak FMS'li hastalarda uygulanan balneoterapi ve FT yaklaşımının sabah yorgunluğu şiddetinin azaltılmasında, subjektif ekstremite şişliğinin düzeltilmesinde, baş ağrısının giderilmesinde, konsantrasyon güçlüğü, parestezik yakınmaların ve IBS yakınmalarının azaltılmasında etkili olduğu saptanmıştır.

FMS tedavisinde aerobik egzersizler, güçlendirme ve germe-gevşeme egzersizleri, Tai-Chi, Qigong, yoga, pilates kullanılırken etkinliği konusunda en güçlü kanıt bulunan aerobik egzersizler olduğundan çalışmamızda aerobik egzersizler tercih edilmiştir (155).

Literatürler incelendiğinde, birçok çalışmada aerobik egzersizlerin ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu ve uyku problemi şiddetinin azaltılmasında, hassas nokta sayısının azaltılmasında, fiziksel disfonksiyonun giderilmesinde, yaşam kalitesinin yükseltilmesinde ve depresyon düzeyinin azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür

Opioid sistemi analjezi ve sosyal bağlanmaya aracılık etmede kilit bir rol oynar,

ayrıca  $\beta$ -Endorfin ve depresyon belirtileri arasındaki bağlantı göz önüne alındığında depresyonu etkileyebilir. “Endorfin hipotezi”ne göre, egzersiz beyindeki endojen opioid peptidlerin salgılanmasını artırır, ağrıyı azaltır ve genel öforiye neden olur. Buna karşılık, ikincisi kaygı ve depresyon seviyelerini azaltır. Bu kavramlar, endorfinlerin ruh halindeki egzersize bağlı yararlarını gösteren yakın tarihli bir çalışma ile teyit edildi. Bu sonuçlar, yeterli yoğunlukta ve sürede egzersizin dolaşımdaki  $\beta$ -Endorfin seviyelerini artırabileceğini desteklemektedir (156).

Andrade ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 209’u kadın olmak üzere 250 FMS’li hasta alınmış. Örneklemin depresyon ölçümü BDI ile yapılmış. FMS’li inaktif hastalar, aktif hastalarla karşılaştırıldığında, orta ila şiddetli depresyon (% 29,1) ve majör depresyon (% 25) oranı daha yüksek bulunmuştur. Hastalar günlük yaşamlarında yaptıkları egzersiz volümlerine göre inaktif, kısmi aktif ve aktif olarak sınıflanmış ve depresyon düzeyi, FMS’de fiziksel hareketsizlik ile pozitif olarak ilişkili bulunmuş. Şiddetli depresyonu olan FMS hastalarının, depresyonu olmayan veya minimal depresyonu olan hastalara göre inaktif olma ihtimali 3.45 kat yüksek olarak bulunmuştur (157).

Sañudo ve arkadaşları, FMS’li hastalarda yaptıkları çalışmalarında aerobik egzersiz ile kontrol grubunu karşılaştırmış ve çalışmalarında egzersiz programını 6.ayın sonunda keserek hastaları 3 yıl takip etmişlerdir. 6.ayın sonunda aerobik egzersizlerin FIQ, SF36 ve BDI skorlarında anlamlı iyileşmeler sağladığı ve bu iyileşmelerin çalışmanın sonuna kadar devam ettiği bildirilmiştir (158). Yine Sañudo ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada aerobik egzersiz ve kombine egzersiz programı ayrı ayrı kontrol grubuyla karşılaştırmış ve aerobik egzersiz grubunda FIQ ve BDI skorlarında anlamlı iyileşme rapor edilmiştir (133).

Baptista ve arkadaşlarının yaptığı 16 haftalık süreyle haftada iki kez aerobik dans çalışmasında VAS Ağrı ve FIQ skorlarında anlamlı bir azalma gösterilirken, SF-36’nın sadece emosyonel rol ve mental sağlık alt skalalarında anlamlı iyileşme bildirilmiştir (159).

Valim ve arkadaşları aerobik egzersiz ile germe egzersizlerini karşılaştırdığı 20 hafta süren çalışmalarında aerobik egzersizin ağrı, depresyon, SF-36'nın mental sağlık ve emosyonel rol alt skalalarında anlamlı iyileşme sağladığı ve bu parametrelerde aerobik egzersizin germe egzersizlerine göre üstün olduğunu ifade etmişlerdir (160).

Evcik ve arkadaşları 5 hafta süreyle, haftada üç kez, 60 dakikalık seanslarla akuatik egzersiz ve aerobik ev egzersiz programını karşılaştırmış ve aerobik egzersizlerin VAS-Ağrı, hassas nokta sayısı, FIQ ve BDI skorlarında anlamlı iyileşmeye neden olduğunu gözlemişlerdir. Ancak iki egzersiz türü arasında bu parametrelerdeki iyileşme yönünden anlamlı fark gösterilemezken sadece akuatik egzersizlerin ağrı yönünden daha uzun etkili olduğunu rapor etmişlerdir (161).

Holtgreffe ve arkadaşlarının FMS'li hastalarda yaptığı çalışmada aerobik yürüme egzersizlerinin FIQ skorlarında anlamlı iyileşme sağladığı bildirilmiştir (162). Gusi ve arkadaşları, 12 hafta süren çalışmalarında FMS'li hastalarda akuatik egzersizler ile kontrol grubunu karşılaştırmış ve akuatik egzersiz grubunda VAS-Ağrı skorunda ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme gözlemişlerdir (163).

Egzersizin uyku üzerindeki etkileri, bireysel özellikler ve egzersiz protokolü gibi faktörlerle modüle edilir. Bireysel özellikler cinsiyet, yaş, zindelik düzeyi, kişilik özelliği ve vücut kitle indeksi ile egzersiz protokolünün akut veya regüler, aerobik veya anaerobik olması ve yoğunluk, süre, çevre (iç veya dış mekan, sıcak veya soğuk ortam) ve günün saati gibi farklı özellikleri içerir. Bu değişkenlerin uyku üzerinde çelişkili etkileri vardır. Bu konuyla ilgili çeşitli çalışmalar nispeten genç ve iyi uyku kalitesine sahip bireyler üzerinde yoğunlaşmıştır (<35 y); objektif ölçümler (polisomnografi) kullanılan yaşlı ve kötü uyku kalitesine sahip bireyler hakkındaki bilimsel literatür yetersizdir. Daha spesifik olarak, iki meta analiz, akut egzersizin uyku yapısı üzerindeki etkilerinin, yavaş dalga uykusunda (SWS) ve REM uykusunda latans süresinde küçük bir artış ve REM uykusu miktarında bir azalma olduğunu göstermiştir. Egzersizin yatmadan 48 saat önce yapıldığı zaman, egzersizin uyku başlangıç gecikmesini iyileştirme ve uyku başlangıcından sonra uyanmayı azaltma üzerindeki etkisi olumlu bulunmuştur.



Düzenli egzersiz, kötü uyku kalitesi için ilginç bir nonfarmakolojik tedavidir. Kubitz'in meta analizinde, düzenli egzersizlerin, iyi uyku kalitesine sahip bireylerde artmış SWS, toplam uyku süresi (TST) ve azalmış REM uykusu, SOL (uyku başlangıç gecikmesi) ve WASO (uyku başladıktan sonra uyanmak) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (164).

Orta yaşlı ve yaşlı bireylerde egzersizin uyku kalitesi üzerine yapılan bir meta analizinde, egzersizin, PUKİ puanındaki düşüşün yanı sıra alt bileşenlerinden subjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi ve uyku ilacı kullanımını üzerine orta derecede iyi bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Uyku süresi, etkinliği ve rahatsızlık dâhil diğer uyku süresi parametrelerinde anlamlı bir iyileşme bulunmamıştır (165).

Ericsson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 22-64 yaş aralığındaki 130 FMS'li hasta randomizasyonla 67 direnç egzersiz grubu ve 63 aktif kontrol grubu şeklinde ikiye ayrılmış. İlk gruba 15 hafta süreyle progresif rezistif egzersizler verilmiş, kontrol grubu ise 15 hafta süreyle mental egzersizler ve gevşeme terapisi almış. Direnç egzersizleri verilen grupta hastaların PUKİ değerlendirme alt başlıklarından uyku kalite oranında artış saptanmış, gevşeme terapisi ve mental egzersiz alan grup ise uyumak için daha az oranda medikale ihtiyaç duymuştur (166).

Munguía-Izquierdo ve Legaz-Arrese'nin yaptığı 16 hafta süreyle akuatik aerobik egzersiz çalışmasında uyku problemi, hassas nokta sayısı ve FIQ skorunda anlamlı iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir (133). Meiworm ve arkadaşlarının FMS'li hastalarda 12 haftalık süreyle hafta 2-3 kez olmak üzere 25 dakikalık seanslarla uyguladığı aerobik egzersiz çalışmasında VAS-Ağrı değerinde ve hassas nokta sayısında anlamlı azalma gözlenmiştir (167).

Biz de yaptığımız çalışmada AEG 'de tedavi sonrası FIQ, VAS, BDI ve PUKİ ortalama değerini tedavi sonrasına göre azalmış olarak saptadık. AEG'de tedavi öncesi ve sonrası bu değerlerde anlamlı iyileşme mevcuttu. Sonuçlarımız daha önce yapılan çalışmalarda aerobik egzersizin FIQ, VAS, BDI ve PUKİ değerlerinde iyileşme sağladığı yönündeki sonuçlarla uyumluydu. Uygulanan aerobik egzersiz tedavi yaklaşımının

yorgunluk şiddetinin azaltılmasında, baş ağrısı yakınmalarının azaltılmasında, subjektif ekstremite şişliğinin giderilmesinde, konsantrasyon güçlüğüünün azaltılmasında, parestetik yakınmaların azaltılmasında ve IBS yakınmalarının azaltılmasında etkili olduğunu saptadık.

Yaptığımız literatür araştırmamızda, balneoterapi, FT ile aerobik egzersizleri karşılaştıran yeterli çalışma yoktu. Yine üç tedavinin  $\beta$ -Endorfin değerlerine etkisini karşılaştıran bir çalışma bulunamamıştır.

Yapılan bir derlemede akuatik egzersiz ve balneoterapi kas iskelet sistemi ağrıları için karşılaştırılmış ve akuatik egzersiz, ağrı, fonksiyon, yaşam kalitesi ve mental sağlık üzerinde küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olarak bulunmuştur. Ancak bu sonuçların uzun dönemli etkileri incelenememiştir (168).

Altan ve arkadaşları 50 fibromyaljili kadın hastayı balneoterapi grubu ve su içi egzersiz grubu olmak üzere 2 gruba ayırmışlardır. Balneoterapi grubu, termomineral su içi egzersiz grubu ile aynı havuzda günde 35 dk haftada 3 kez 12 hafta süreyle tam banyo almıştır. Takip kriterleri olarak ağrı, hassas nokta sayısı, hekim global değerlendirmesi, hasta global değerlendirmesi, FIQ ve BDI kullanılmıştır. Su içi egzersiz alan grubun 12. ve 24. hafta ölçümlerinde başlangıca göre anlamlı iyilik saptanmıştır. Balneoterapi alan grupta ise 12. hafta ölçümlerinin BDI hariç tüm ölçümleri anlamlı iken 24. hafta ölçümlerinde FIQ ve BDI testindeki iyilik başlangıca göre anlamlılığını kaybetmiştir. 2 grup karşılaştırıldığında BDI hariç birbirlerine üstünlükleri saptanamamıştır (169).

Yurtkuran ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 40 fibromyaljili hasta iki gruba ayrılmıştır. Bir grup hasta 2 hafta süreyle 37° C termal havuzda, 20 dk. süreyle balneoterapi ve gevşeme egzersizleri almıştır. Diğer grup hastalar ise 2 hafta süreyle sadece gevşeme egzersizleri almıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirmede 2. hafta ve 6. hafta hassas nokta sayısı balneoterapi ve gevşeme egzersizi alan grup, sadece gevşeme egzersizi alan gruba istatistiksel olarak üstün bulunmuştur. (170).

Biz de balneoterapi ve aerobik egzersizin,  $\beta$ -Endorfin değerlerine etkisini incelemek istediğimiz bu çalışmamızda AEG grubunda; BLN grubuna göre

NSAID/parasetamol kullanımını azalmış olarak saptadık. Yine AEG grubunda FIQ ve VAS değerlerini BLN grubuna göre daha düşük saptadık. Ancak iki grubun BDI ve PUKİ değerleri açısından birbirlerine üstünlüğü olmadığını gördük. AEG ve BLN gruplarında tedavi sonrası  $\beta$ -Endorfin değerleri artmıştı ve bu artışı AEG grubunda daha fazla saptadık.

$\beta$ -Endorfin değerlerinin klinik semptom sorgulama anketleriyle korelasyonuna bakıldığında aerobik egzersiz alan grupta tedavi sonrasında  $\beta$ -Endorfin değerleri ile FIQ değerleri arasında negatif yönde bir ilişki bulunmuştur.  $\beta$ -Endorfin arttığında FIQ değeri azalmaktadır. Bu da daha önce yapılan çalışmalarda aerobik egzersizin  $\beta$ -Endorfin değerini arttırıp, FIQ değerini azalttığı gösterilen çalışmalarla uyumluydu.

Literatürde FMS etyopatogenezinde  $\beta$ -Endorfin düşüklüğü de rol almakta, verilen balneoterapi, FT ve aerobik egzersizler  $\beta$ -Endorfin düzeyini arttırmakta ve  $\beta$ -Endorfinin etkileyebildiği depresyon, uyku, ağrı, fonksiyonellik ve FMS semptomları iyileşmektedir. Biz de yaptığımız çalışmada aerobik egzersizlerin FMS tedavisinde balneoterapi uygulamasına oranla beta-endorfin düzeyini daha da arttırdığını ve bu hastaların hastalık aktivitesinde ve ağrı skorunda daha çok azalma sağladığını saptadık. Bu konuda takip süresinin daha uzun olduğu çalışmaların yapılması önerilmektedir. Bu çalışmanın ileride üç tedavi yönteminin karşılaştırılmasına ve daha farklı biyokimyasal etkilerinin ortaya çıkarılmasına ışık tutacağını düşünmekteyiz.

## SONUÇ

### Yaptığımız çalışmaların sonuçlarına göre;

1. Eğitim düzeyi ile FMS arasında ters bir ilişki olup, eğitim düzeyi ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük bireylerde FMS sıklığı artmaktadır.
2. Sabah yorgunluğu, yorgunluk, baş ağrısı, subjektif ekstremite şişlik hissi, ağız kuruluğu, parestezik yakınmalar, göz kuruluğu, konsantrasyon güçlüğü FMS'li hastalarda yüksek oranda görülmüştür.
3. Balneoterapi ve aerobik egzersizlerin ağız ve göz kuruluğu dışındaki fibromyalji semptomlarına faydası olmuştur.
4. Her iki hasta grubunda da uygulanan tedaviler FIQ, VAS, BDI ve PUKİ değerlerini düşürmüştü ancak AEG grubunda FIQ ve VAS değerlerinde azalma BLN grubuna göre daha fazla olmuştur.
5. FMS hasta grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında  $\beta$ -Endorfin değerleri düşük bulunmuş, her iki tedavi yöntemi de  $\beta$ -Endorfin değerlerini yükseltmiş ancak ek olarak aerobik egzersiz verilen FMS hasta grubunda balneoterapi verilen gruba göre  $\beta$ -Endorfin artışı daha fazla saptanmıştır.
6. AEG grubunda BLN grubuna göre NSAID/parasetamol kullanım oranı azalmıştır.
7. Aerobik egzersiz verilen grupta MET değerleri artmış olarak saptanmıştır.
8. AEG grubunda FIQ ile  $\beta$ -Endorfin arasında orta kuvvette negatif bir korelasyon saptandı. Bu grupta ve BLN grubunda  $\beta$ -Endorfin değerinin diğer değerlendirme anket değerleriyle ilişkisi istatistiksel olarak önemsiz olarak saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Akkuş S. Fibromiyalji, Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. T.Göksoy. İstanbul: Yüce Yayınları; 2002.
2. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat*. 2012;2012.
3. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia - A review. *Jt Bone Spine*. 2008;75(3):273–9.
4. DL Goldenberg. Pathogenesis of fibromyalgia. 2014. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-fibromyalgia>
5. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(5).
6. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994;37(11):1583–92.
7. Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med*. 1999;106(5):534–43.
8. Wingenfeld K, Nutzinger D, Kauth J, Hellhammer DH, Lautenbacher S. Salivary cortisol release and hypothalamic pituitary adrenal axis feedback sensitivity in fibromyalgia is associated with depression but not with pain. *J Pain*. 2010;11(11):1195–202.
9. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Rø M, Lundberg U. Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. *Int J Behav Med*. 2010;17(3):223–33.
10. Cuatrecasas G, Gonzalez MJ, Alegre C, Sesmilo G, Fernandez-Solà J, Casanueva FF, et al. High prevalence of growth hormone deficiency in severe fibromyalgia

- syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4331–7.
11. Fichna J, Janecka A, Costentin J, Rego JDO. The Endomorphin System and Its Evolving. *Pharmacol reviews.* 2007;59(1):88–123.
  12. Goldfarb AH JA. Beta-endorphin response to exercise. *An Updat Sport Med.* 1997;24:8–16.
  13. Paulev PE, Thorbøll JE, Nielsen U, Kruse P, Jordal R, Bach FW et al. Opioid involvement in the perception of pain due to endurance exercise in trained man. *Physiol.* 1989;(39):67–74.
  14. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: From pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(9):518–27.
  15. Vierck CJ, Staud R, Price DD, Cannon RL, Mauderli AP, Martin AD. The Effect of maximal exercise on temporal summation of second pain in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain.* 2001;2(6):334–44.
  16. Vural M, Berkol TD, Erdogdu Z, Pekedis K. Evaluation of the Effectiveness of an Aerobic Exercise Program and the Personality Characteristics of Patients with Fibromyalgia Syndrome : A Pilot Study. *J Phy Ther Sci.* 2014 Oct; 26(10): 1561–1565.
  17. Thomas EN, Blotman F, Thomas EN, Blotman F, Thomas EN, Blotman F. Aerobic exercise in fibromyalgia : a practical review. 2011;30(9):1143–50.
  18. Rod K. Dishman PJO. Lessons in exercise neurobiology: The case of endorphins. *Ment Health Phys Act.* 2(1):4–9.
  19. Grisel JE, Bartels JL, Allen SA, Turgeon VL. Influence of  $\beta$ -Endorphin on anxious behavior in mice : interaction with EtOH. 2008;105–15.
  20. Guidelli GM, Tenti S, Nobili E De, Fioravanti A. Clinical Medicine Insights : Arthritis and Musculoskeletal Disorders Fibromyalgia Syndrome and Spa Therapy : Myth or Reality ? :19–26.

21. Bellometti S GL. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1999;19(1):27–33.
22. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handb Clin Neurol.* 2014;119:513–27.
23. Yunus MB. Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb Movement Disorder and Psychogenic Pain. *Arthritis. WJ MCDK*, editor. Philadelphia, USA; 1993. 1383–401 p.
24. S. Bağış. FMS’de klinik bulgular ve tanı. *Turk J Phy.* 2008. 12–4 p.
25. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg D, 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.
26. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M, Don L, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies : A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies : A Modification of the A. 2011;38(6).
27. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017;
28. Topbas M, Cakırbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I CG. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2005;140–144.
29. Inanici F. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Beyazova M. GKY, editor. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi LTD ŞTİ.; 2011. 2365–2374 p.
30. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia: Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5).

31. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK et al. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1999;29:408-412.
32. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett [Internet].* 2014;161(2):200–3.
33. Gür A, Karakoç M, Nas K, Remzi, Cevik, Denli A, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2002 Feb 1;29(2):358 LP – 361.
34. Cha SS. Physical Trauma and Infection as Precipitating Factors in Patients with Fibromyalgia. 2015;1075–82.
35. AY S. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi. *Turkiye Klin J PM&R-Special Top.* 2015;8(5):5–9.
36. Sancassiani F, Machado S, Ruggiero V, Cacace E, Carmassi C, Gesi C, et al. International Review of Psychiatry The management of fibromyalgia from a psychosomatic perspective : an overview. *Int Rev Psychiatry.* 2017;0(0):1–16.
37. Genç A STB. Fibromiyalji Sendromu. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon.* 438–450p.
38. Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, Triana-alexander M, Alexander RW, Martin MY, et al. Perceived Physical and Emotional Trauma as Precipitating Events in Fibromyalgia Associations with Health Care Seeking and Disability Status But Not Pain Severity. 1997;(3):453–60.
39. Borchers AT, Gershwin ME. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2015;49(2):100–51.
40. Korszun A. Sleep and circadian rhythm disorders in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2000;2(2):124–30.
41. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):222–30.
42. Chervin RD, Teodorescu M, Kushwaha R, Deline AM, Brucksch CB, Ribbens-Grimm C, et al. Objective measures of disordered sleep in fibromyalgia. *J*



- Rheumatol. 2009;36(9):2009–16.
43. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum.* 1992;35(10):1113–6.
  44. Gür A. Etiopathogenesis in Fibromyalgia. *Turk J Phys Med Rehab.* 2008;54(1):4–11.
  45. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D, et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1672–8.
  46. Geenen R, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002;28(2):389–404.
  47. Bennett R. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: Evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999;74(4):385–98.
  48. Mountz JDM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum.* 1995;38(7):926–38.
  49. Carville S, Buskila D CE. Generalized pain syndromes- including fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. EULAR; Eular on-line course *Rheum Dis.* 2007;module no:34: 1-35.
  50. Giacomelli C, Sernissi F, Franco M Di, Atzeni F, Bazzichi L, Franco M Di. GIACOMELLI et al 2013. Fibromyalgia - a critical digest of the recent literature. (8).
  51. Dönmez A, Erdoğan N, Fibromiyalji Sendromu. *Klinik Gelişim.* 1990;60–4.
  52. Kadetoff D, Kosek E. The effects of static muscular contraction on blood pressure,

- heart rate, pain ratings and pressure pain thresholds in healthy individuals and patients with fibromyalgia. *Eur J Pain*. 2007;11(1):39–47.
53. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Okkenhaug Johansen T, Lundberg U. Catecholamines and heart rate in female fibromyalgia patients. *J Psychosom Res*. 2012;72(1):51–7.
  54. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(4).
  55. Coşkun NC. Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı Tanı. *Turkiye Klin J PM&R*. 2015;Special To:8(3).
  56. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600–10.
  57. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8:1–11.
  58. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol Suppl*. 1989;19:62—71.
  59. Don L Goldenberg M. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults.
  60. Goldenberg DL. Fibromyalgia Syndrome. *Jama*. 2014;311(15):1570.
  61. CM H. Longterm effects of fibromyalgia on everyday life. A study of 56 patients. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(1):36–41.
  62. Granges G, Zilko P LG. Fibromyalgia syndrome: assessment of the severity of the condition 2 years after diagnosis. *J Rheumatol*. 21(3):523–9.
  63. Öncü J. Fibromiyalji Sendromunda Farmakolojik Tedavi. *Turkiye Klin J PM&R-*

- Special Top. 2015;8(3):28–35.
64. Okifuji A, Gao J, Bokar C, Hare BD. Management of fibromyalgia syndrome in 2016. 2016;6:383–400.
  65. Dilşad Sindel İS. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri. 2012;(March):136–42.
  66. Wolfe F, To T, Nurcan U. The Role of Antidepressants in the Management of Fibromyalgia Syndrome. 2012;26(4):297–307.
  67. Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: An Afferent Processing Disorder Leading to a Complex Pain Generalized Syndrome. 2011;217–46.
  68. Malemud CJ. Review Focus on pain mechanisms and pharmacotherapy in the treatment of fibromyalgia syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2009 Sep-Oct;27(5 Suppl 56):S86-91
  69. Clauw DJ. Fibromyalgia A Clinical Review. 2014;311(15):1547–55.
  70. Genç A. Fibromiyalji Sendromunda Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri. 2015;8(3):36–44.
  71. Häuser W, Ablin J, Perrot S, Fitzcharles MA. Management of fibromyalgia : key messages from recent evidence based guidelines. :47–56.
  72. Sim J. AN. Physical and other non-pharmacological interventions for fibromyalgia. Baillieres Best Pr Res Clin Rheumatol. 13(3):507–23.
  73. Ömer Faruk Şendur FK. Ağrılı Kas Sendromları. In: Oğuz H, editor. Tıbbi Rehabilitasyon. 3rd ed. Nobel Tıp; 2015. p. 1011–24.
  74. GA McCain. Nonmedicinal treatments in primary fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am. 1989;Feb(15):73–90.
  75. Ardiç F. Egzersiz Reçetesi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg. 60(özel sayı 2):1–8.
  76. Demirsoy N. Kardiyak Rehabilitasyon. In: Oğuz H, editor. Tıbbi Rehabilitasyon.

- 3rd ed. İstanbul; 2015. p. 1043–59.
77. Demirsoy N. Kardiyak Rehabilitasyon. In: Mehmet Beyazova YGK, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3rd ed. Güneş Tıp Kitapevi; 2016. p. 1207–26.
  78. Sutton VJHR. Endorphins and Exercise. *Sport Med.* 1(2):154–71.
  79. Hackney AC, Davis HC, Lane AR. Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis, Thyroid Axis, Prolactin, and Exercise. *Front Horm Res.* 2016;47:1–11.
  80. Mannerkorpi K, Iversen MD. Physical exercise in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(4):629–47.
  81. Barbara B. Meyer KJL. Utilizing exercise to affect the symptomology of fibromyalgia: a pilot study. *Med Sci Sport Exerc.* 32(10):1691–7.
  82. Valkeinen H, Alen M, Hannonen P, Hospital C, Hospital C. Physical Fitness in Postmenopausal Women with Fibromyalgia. 2008;408–13.
  83. Hadianfard MJ, Parizi MH. A randomized clinical trial of fibromyalgia treatment with acupuncture compared with fluoxetine. 2012;14(10):631–40.
  84. Targino RA, Imamura M, Kaziyama HHS, Souza PM, Hsing WT, Furlan AD, et al. Original report a randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia. 2008;(27):582–8.
  85. Staud R. Are Tender Point Injections Beneficial : The Role of Tonic Nociception in Fibromyalgia. 2006;23–7.
  86. Almeida TF, Roizenblatt S, Benedito-silva AA, Tufik S. The effect of combined therapy ( ultrasound and interferential current ) on pain and sleep in fibromyalgia. 2003;104:665–72.
  87. MZ.Karagülle. Kaplıca Tıbbı ve Türkiye Kaplıca Rehberi. MZ K, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. 15–36 p.
  88. Karagülle MZ. DM. Kaplıca Tıbbı ve Türkiye Kaplıca Rehberi. İstanbul: Nobel Tıp

Kitabevi; 2007. 1–21 p.

89. Bailey DM, Erith SJ, Griffin PJ, Dowson A, Brewer DS, Gant N, et al. Influence of cold-water immersion on indices of muscle damage following prolonged intermittent shuttle running. *J Sports Sci.* 2007;25(11):1163–70.
90. Emrullah Hayta SH. Balneoterapi. In: Hasan O, editor. *Tıbbi Rehabilitasyon.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2015. p. 201–8.
91. Allison TG RW. Comparison of responses of men to immersion in circulating water at 40.0 and 41.5 degrees C. *Aviat Space Environ Med.* 69(9):845–50.
92. Peiffer JJ, Abbiss CR, Nosaka K, Peake JM, Laursen PB. Effect of cold water immersion after exercise in the heat on muscle function, body temperatures, and vessel diameter. *J Sci Med Sport.* 2009;12(1):91–6.
93. Joel L.K Harrison; Karen D Davis. Cold-evoked pain varies with skin type and cooling rate: a psychophysical study in humans. *Pain.* 1999;83(2):123–35.
94. J. N, C. S. 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):1–13.
95. Kazuo Kubota, Hitoshi Kurabayashi, Kousei Tamura EK, Jun'ichi Tamura and TS. A transient rise in plasma beta-endorphin after a traditional 47°C hot-spring bath in kusatsu-spa, Japan. *Life Sci.* 1992;51:1877–80.
96. Yurtkuran M, Yurtkuran M, Alp A, Nasircilar A, Bingöl Ü, Altan L, et al. Balneotherapy and tap water therapy in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2006;27(1):19–27.
97. Yüzbaşıoğlu N. Termomineral Su Banyolarının Etki Mekanizmaları. In: MZ K, editor. *Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı.* İstanbul; 2002. p. 65–74.
98. Arborelius M Jr, Ballidin UI, Lilja B LC. Hemodynamic changes in man during immersion with the head above water. *Aerosp Med.* 43(6):592–8.

99. Karagülle MZ. Kaplıca Tedavisi-Balneoterapi, Peloidoterapi, Hidroterapi. In: Prof. Dr. Mehmet Beyazova, editor. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 2016. p. 897–911.
100. Lange U, Müller-Ladner U, Schmidt KL. Balneotherapy in rheumatic diseases - An overview of novel and known aspects. *Rheumatol Int.* 2006;26(6):497–9.
101. Pittler MH, Karagülle MZ, Karagülle M, Ernst E. Spa therapy and balneotherapy for treating low back pain: Meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology.* 2006;45(7):880–4.
102. Nasermoaddeli A, Kagamimori S. Balneotherapy in medicine: A review. *Environ Health Prev Med.* 2005;10(4):171–9.
103. Tomas-Carus P, Häkkinen A, Gusi N, Leal A, Häkkinen K, Ortega-Alonso A. Aquatic training and detraining on fitness and quality of life in fibromyalgia. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(7):1044–50.
104. Hizmetli S. Hydroclimatology-balneotherapy practices in elderly patients/Yaslılara yönelik hidroklimatoloji balneoterapi uygulamaları. *Turkish J Phys Med Rehabil.* 2009;55:100–3.
105. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF. *Arthritis Care Res.* 2011;63(Suppl. 11):240–52.
106. Sarmer S, Ergin S YG. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int.* 20(1):9–12.
107. Marnat GG. *Handbook of Psychological Assessment.* 5th ed. Canada: John Wiley & Sons; 2009. 526–530 p.
108. Seber G, DİLBAZ N, Kaptanoğlu C, TEKİN D. Umutsuzluk ölçeği Geçerlilik ve Güvenirliği. *Kriz Derg.* 1998;1(3):139–42.

109. Daniel J. Buysse, Charles F. Reynolds III, Susan R. Berman and DJK. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Res.* 1988;28:193–213.
110. Ağargün, Mehmet Yücel, Hayretin Kara ÖA. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin Geçerliliği ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatr Derg.* 1996;7(2).
111. Ubago Linares M del C, Ruiz-Pérez I, Bermejo Pérez MJ, Olry de Labry-Lima A, Hernández-Torres E, Plazaola-Castaño J. Analysis of the impact of fibromyalgia on quality of life: Associated factors. *Clin Rheumatol.* 2008;27(5):613–9.
112. Hastalarda F, Özellikler S, Turkyılmaz AK, Kurt EE, Karkucak M, Capkin E. Sociodemographic Characteristics , Clinical Signs and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. 2012;88–93.
113. Akkuş S KA. Fibromiyalji Tanısı Konan 220 Vakanın Klinik Özellikleri. *Türkiye Fiz Tıp ve Rehabil Derg.* 1998;1(1):41–6.
114. Fibromiyalji B, Polikliniğinin İ, Sonuçları Y, Son M, Yanık B, Gökmen D, et al. Ten Year Results of a Fibromyalgia Out-Patient Clinic : Is There a Happy Ending ? 2011;26(1):19–28.
115. Hayta E, Tamer Doğan Ö, Ceyhan Doğan S, Akdeniz T, Şencan D, Karakaşlı S et al. Fibromiyalji Tanısı Konan 100 Kadın Olgunun Klinik Özellikleri. *Cumhur Tıp Derg.* 2010;32(32):74–9.
116. Medical I, Boissevain MD, McCain GA. Clinical Section Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome . 1991;45:227–38.
117. Marcus DA, Bernstein ÆC, Rudy ÆTE. Fibromyalgia and headache : an epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. 2005;595–601.
118. Yunus MM Bin, X Hussey F, C Aldag J. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: A controlled study. Vol. 20, The

Journal of rheumatology. 1993. 1557–1560 p.

119. Dilek A. Primer ve sekonder fibromiyalji sendromunda 2010 ACR tanı kriterlerinin performansı. 2013.
120. Dönmez S, Pamuk ÖN, Ümit EG, Top MŞ, Pamuk ÖN, Prof A, et al. Autoimmune rheumatic disease associated symptoms in fibromyalgia patients and their influence on anxiety , depression and somatisation : a comparative study. :65–9.
121. Gallar J, Morales C, Freire V, Acosta MC, Belmonte C, Duran JA. Decreased Corneal Sensitivity and Tear Production in Fibromyalgia. 2009;
122. Schuster AKG, Wettstein M, Gerhardt A, Eich W, Bieber C, Tesarz J. Eye pain and dry eye in patients with fibromyalgia. Pain Med (United States). 2018;19(12):2528–35.
123. Friedberg F, Sohl S, Schmeizer B. Publication trends in chronic fatigue syndrome : Comparisons with fibromyalgia and fatigue : 1995 – 2004. 2007;63:143–6.
124. Gelonch O, Garolera M, Valls J, Rosselló L, Pifarre J. Cognitive complaints in women with fibromyalgia: Are they due to depression or to objective cognitive dysfunction? Vol. 39, Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 2017. 1–13 p.
125. M. Grace G, Nielson W, Hopkins M, A. Berg M. Concentration and Memory Deficits in Patients with Fibromyalgia Syndrome. Vol. 21, Journal of clinical and experimental neuropsychology. 1999. 477–487 p.
126. Chang L, Mayer EA, Johnson T, Fitzgerald LZ, Naliboff B. Differences in somatic perception in female patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. 2000;84:297–307.
127. Xi Vol, Masi T, Calabro JJ, Miller A, Feigenbaum SL. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 1981;XI(1):151–71.
128. Campbell SM, Clark S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM. rheumatism



CLINICAL CHARACTERISTICS OF FIBROSITIS I . A “ Blinded ,” Controlled Study of Symptoms and Tender Points. 1983;26(7).

129. Mun M. Evaluation of a patient-centred approach in generalized musculoskeletal chronic pain / Fibromyalgia patients in primary care. 2002;48:23–31.
130. Neumann L, Buskila D. Quality of Life Assessment. 1997;26(6):834–9.
131. Nottingham THE, Profile H, Of A, Of Q, In L, With P, et al. Primer Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Yaşam Kalitesinin Nottingham Sağlık Profili ile Değerlendirilmesi The nottingham health profile assessment of quality of life. 2003;11–4.
132. Tomas-carus P, Gusi N, Häkkinen A, Häkkinen K, Leal A, Ortega-alonso A. Original report eight months of physical training in warm water improves physical and mental health in women with fibromyalgia : a randomized controlled trial. 2008;248–52.
133. Borja Sañudo, PhD, Delfín Galiano, PhD, Luis Carrasco, PhD, Milisa Blagojevic, PhD, Moisés de Hoyo Ms, John Saxton P. Assessment of the Effects of Aquatic Therapy on Global Symptomatology in Patients With Fibromyalgia Syndrome : Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 2010;91:1838–43.
134. Sañudo B, Galiano D, Carrasco L, Blagojevic M, Hoyo M De, B AS, et al. Aerobic Exercise Versus Combined Exercise Therapy in Women With Fibromyalgia Syndrome : A Randomized. 2010;91(12):1838–43.
135. Costa D Da, Abrahamowicz M, Lowensteyn I, Bernatsky S, Dritsa M, Fitzcharles M, et al. A randomized clinical trial of an individualized home-based exercise programme for women with fibromyalgia. 2005;(May):1422–7.
136. Doğan O HS. Fibromyozitisli hastalarda depresyon ve anksiyete düzeyleri. Fiz Tedavi ve Rehabil Derg. 1990;(16):6–8.
137. Hudson I, Goldenberg DL, Hudson S, Pope G, Pliner E. and Family History.

- 1985;(April):441–6.
138. Özdemir F, Uzunca K, Vardar E, Demirbağ D KS. Ayakta tedavi gören fizik tedavi hastalarında psikiyatrik bozukluklar. *Türkiye Fiz Tıp ve Rehabil Derg.* 2003;49:102.
  139. Depression Level and Relation with Clinical Parameters in Fibromyalgia Syndrome. *Arch Rheumatol.* 23(1):001–4.
  140. Abbey SE. Six-Month and One-Year Followup of 23 Weeks of. 2004;51(6):890–8.
  141. Osorio CD, Lorenzi-filho G, Lage L V. Sleep Quality in Patients with Fibromyalgia Using the Pittsburgh Sleep Quality Index. 2006;33(9).
  142. Chervin RD, Teodorescu M, Kushwaha R, Deline AM, Brucksch CB, Ribbens-grimm C, et al. NIH Public Access. 2016;36(9):2009–16.
  143. Theadom A, Cropley M, Humphrey K. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia B. 2007;62:145–51.
  144. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: Disorder of pain processing. *J Neurosci Res.* 2011;89(1):29–34.
  145. Bidari A, Ghavidel-Parsa B, Rajabi S, Sanaei O, Toutouchi M. The acute effect of maximal exercise on plasma beta-endorphin levels in fibromyalgia patients. *Korean J Pain.* 2016;29(4):249–54.
  146. Khedr EM, Omran EAH, Ismail NM, El-Hammady DH, Goma SH, Kotb H, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. Vol. 10, *Brain Stimulation.* Elsevier Inc.; 2017. 893–901 p.
  147. Karagülle MZ KM. Yaşlılıkta balneoterapi ve kaplıca tedavisi. *Turkish J Geriatr.* 2000;3:119–24.
  148. N. Y. Termomineral Su Banyolarının Etki Mekanizmaları. In: MZ K, editor.

- Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı. İstanbul; 2002. p. 65–74.
149. Kukkonen-harjula K, Oja P, Laustiola K, Vuori I, Jolkkonen J, Siitonen S, et al. *Physiology*. 1989;543–50.
  150. Schwarz L, Kindermann W. During Exhaustive Endurance Exercise \*. *1989;10:324–8*.
  151. Yoleri Ö, Şahin Y, Celeboğlu G, Cüreklibatır F BÇ. Fibromiyalji tedavisinde balneoterapi ve konvansiyonel fizik tedavi modalitelerinin etkinliği. *Ege Fiz Tedavi Reh*. 1996;2:37–40.
  152. Neumann L, Sukenik S, Bolotin A, Amir M, Flusser D, Buskila D. Original Article The Effect of Balneotherapy at the Dead Sea on the Quality of Life of Patients with Fibromyalgia Syndrome. 2001;15–9.
  153. Go ÆE. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. 2002;56–9.
  154. Ard F, Merih Â, Hülya Ö, Rota S, Çubukçu D, Gökgöz A. Original article effects of balneotherapy on serum IL-1 , PGE 2 and LTB 4 levels in fibromyalgia patients. 2007;441–6.
  155. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Clinician’s corner Management of Fibromyalgia Syndrome. 2015;292(19).
  156. Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir J Med Sci*. 2011;180(2):319–25.
  157. Andrade A, Vilarino GT, Coimbra DR. *Journal of Affective Disorders*. 2017;208(358):214–7.
  158. San~udo B, Carrasco L, de Hoyo M M. Effects of Exercise Training and Detraining in Patients with Fibromyalgia Syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;(1):561–73.
  159. Baptista A, Luiza Villela A, Jones A, Natour J. Effectiveness of dance in patients with fibromyalgia: A randomised, single-blind, controlled study. Vol. 30, *Clinical*

and experimental rheumatology. 2012.

160. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2003 May 1;30(5):1060 LP – 1069.
161. Evcik D, Yigit I, Pusak H. Effectiveness of aquatic therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome : a randomized controlled open study. 2008;885–90.
162. Changes Associated With a Quota-Based Approach on a Walking Program for Individuals With Fibromyalgia. 2007;37(12):717–24.
163. Ha K. Exercise in Waist-High Warm Water Decreases Pain and Improves Health-Related Quality of Life and Strength in the Lower Extremities in Women With Fibromyalgia. 2006;55(1):66–73.
164. Chennaoui M, Arnal PJ, Sauvet F. Sleep and exercise : A reciprocal issue? 2015;20.
165. Yang P, Ho K, Chen H, Chien M. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems : a systematic review. *J Physiother*. 2019;58(3):157–63.
166. Ericsson A, Palstam A, Larsson A, Löfgren M, Bileviciute-Ijungar I, Bjersing J, et al. Resistance exercise improves physical fatigue in women with fibromyalgia : a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2016.
167. Meiworm L, Jakob E, A. Walker U, Peter H-H, Keul J. Patients with Fibromyalgia Benefit from Aerobic Endurance Exercise. Vol. 19, *Clinical rheumatology*. 2000. 253–257 p.
168. Kamioka H, Tsutani K, Okuizumi H, Mutoh Y, Ohta M, Handa S, et al. Effectiveness of Aquatic Exercise and Balneotherapy : A Summary of Systematic Reviews Based on Randomized Controlled Trials of Water Immersion Therapies. 2010;20(1):2–12.
169. Yurtkuran M. Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia

syndrome. 2004;272–7.

170. Yurtkuran M, Celiktaş M. A randomized , controlled trial of balneotherapy in the treatment of patients with primary fibromyalgia syndrome. 1996;6:109–12.



## **EKLER**

### **Ek-1. BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU**

#### **Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Bilgilendirilmiş Olur Formu**

Sayın Katılımcı

Bu katılacağınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Aerobik Egzersiz ve Balneoterapi Tedavilerinin Fibromyalji Hastalarında Serum Beta-Endorfin Seviyesine Etkisi” dir.

Bu araştırmanın amacı, hastanemize başvuran Fibromyalji Sendromu (Yumuşak doku ve kas romatizması) tanısı almış hastalarda uygulanan balneoterapinin (kaplıca tedavisi) ve aerobik egzersizin serum beta-endorfin düzeyi üzerine etkisinin incelenmesidir.

Çalışmaya 18-65 yaş arasında; C.Ü.T.F. Hastanesi FTR polikliniğinde fibromyalji tanısı konmuş olan; Sıcak Çermik Fizik Tedavi Hastanesi’nde yatarak tedavisi uygun görülen hastalar alınacaktır. Çalışmaya alınmanız için kalp, böbrek, akciğer gibi organlarınızı etkileyen sistemik hastalıklar ile sinir hastalıkları, şiddetli osteoartrit (eklem kireçlenmesi), iltihaplı romatizma ve ailesel kas hastalıkları gibi kas-iskelet hastalıkları ve hormonal sistemlerinizi ilgilendiren bozukluklarınızın olmaması gerekir. Bu tedavi süresi içinde çalışmaya katılmayı kabul ederseniz yaş, cinsiyet, meslek, eğitim durumu, medeni durum gibi sosyodemografik verileriniz kaydedilecek ve aşağıda anlatılacak uygulamalara dahil olacaksınız.

Çalışmaya dâhil edilen katılımcılar CÜTF Sıcak Çermik Fizik Tedavi Hastanesinde 4 hafta boyunca her gün günde 20 dk. süreyle kaplıca seanslarına ve aerobik egzersiz programına alınacaktır. Kaplıca seansları sırasında tansiyonda düşme ya da çıkma gibi sorunlar olabilir. Balneoterapi öncesi ve sonrası tansiyonunuz ve kalp hızınız kontrol edilecek ve tedavi esnasında bir havuz sorumlu hemşiresi size eşlik edecektir.

Aerobik egzersiz programını her gün 40-50 dakika, 5 dakikalık ısınma ve soğuma periyotlarını da içerecek şekilde koşu bandında yapılacaktır. Egzersiz öncesi hekiminiz tarafından değerlendirilecek, hemşire tarafından tansiyon ve kalp hızı ölçümleri yapılacak ve egzersiz süresi boyunca parmağımıza takılacak bir cihaz (pulse oksimetre) ile kalp hızının ve kandaki oksijen oranının takibi yapılacaktır. Egzersiz yoğunluğu kalp hızımızın seyrine göre belirlenecektir. Egzersiz süresince bir hekim ve bir fizyoterapi teknikeri tarafından izleneceksiniz.

Kaplıca ve egzersiz seansları öncesinde ve sonrasında serum beta-endorfin düzeyine bakılmak amacıyla toplardamar (venöz) kanınız hekim ya da hemşire tarafından sağ veya sol kolunuzdan alınacaktır. Kan alınırken enfeksiyon, damar iltihabı, damarlarda spazm, hematoma adı verilen kan birikimi, hava yada pıhtı parçacıklarının damara kaçması ile dolaşım bozukluğu ve organ zedelenmesi gibi olası komplikasyonlar görülebilir. Eğer kanama hastalığı ya da başka bir rahatsızlığınız varsa hemotoloji polikliniğinin onay vermesi durumunda sizden kan alınacaktır.

Beta-endorfin hormonu ağrı, heyecan, egzersiz sırasında beyinde hormon salgılayan bölümler tarafından üretilen ve vücuttaki ağrıların azaltılmasında görev alan bir hormondur. Beta-endorfin hormonu, ağrı şiddetinin dindirilmesine olanak sağlamakta ve bu ağrıyı da beyine giden ağrı iletim yollarında engelleyerek hafifletilmesine yardımcı olmaktadır. Beta-endorfin hormonu, vücutta morfinlerden daha fazla ağrı kesici etki göstermektedir. Beta-endorfin, acının dindirilmesine yardımcı olduğu gibi, mutluluk hissi de vermektedir.

Doktorunuz tarafından tedavi öncesi ve sonrası Visüel Analog Skala – Görsel ağrı ölçeği (VAS), fibromyalji etki anketi (FIQ), Beck depresyon anketi, Pittsburgh uyku kalite anketleri doldurulmak üzere size verilecektir.

Visüel Analog Skala – Görsel ağrı ölçeği (VAS) 10 cm uzunluğunda olan bir cetvel çizelgesidir. Üzerinde 0 ağrı yok durumunu gösterirken, 10 en şiddetli ağrıyı göstermektedir. Sizden 10 cm'lik çizgi üzerinde son 1 haftada ağrılarınızı ifade eden kısmı işaretlemeniz istenecektir.

Hastalık etki durumu ve yaşam kalite değerlendirilmesi FIQ (Fibromiyalji etki anketi) formu kullanılarak yapılacaktır. Sorgulamada ilk madde alışveriş yapma, çamaşır yıkama, yemek yapma, yatak düzeltme, elle bulaşık yıkama, elektrik süpürgesi ile halı süpürme, birkaç blok yürüme, arkadaş/akraba ziyareti, bahçe işleri, araba kullanma ve merdiven çıkma şeklindeki 11 adet günlük yaşam aktivitesinin 0-3 üzerinden değerlendirildiği bir ölçeği içerir (0: her zaman 1: çoğu zaman 2: ara sıra 3: asla). İkinci madde bir önceki hafta boyunca kendinizi iyi hissettiğiniz gün sayısını belirlerken, üçüncü madde hastalık nedeniyle önceki hafta boyunca işe gidemediğiniz ya da ev işlerini yapamadığınız gün sayısını sorgular. Diğer yedi madde ise; önceki hafta süresince ağrı şiddeti, iş yapabilme düzeyleri, yorgunluk, uyku sonrası dinlenmiş olma hali, tutukluk, anksiyete (kaygı bozukluğu) ve depresif durumlarını sayısal skor olarak değerlendirmeye yöneliktir.

Beck Depresyon Envanteri, kişilerde depresif belirtileri değerlendirmek için yaygın kullanılan bir ankettir. Ölçekteki sorularda umutsuzluk, suçluluk gibi duygusal belirtilerin yanı sıra yorgunluk, kilo kaybı gibi fiziksel belirtiler de incelenmektedir. Depresyonun belirtileri duygularımızda ve bedenimizde ortaya çıkar. Beck Depresyon Envanteri bu iki faktörü de ölçer. Duygu alt ölçeğinde kötümserlik, geçmiş başarısızlık ve hatalar, suçluluk duyguları, cezalandırılma duyguları, kendini beğenmezlik, kendini eleştirme, intihar düşünceleri ve değersizlik hissi incelenir. Somatik (bedensel) alt ölçekte ise üzüntü, haz kaybı, ağlama, ajitasyon, ilgisizlik, kararsızlık, enerji kaybı, uyku düzeninde değişiklik, asabiyet, iştahta değişim, konsantrasyon güçlükleri, yorgunluk, cinsel iştah kaybı incelenir.

Pittsburgh uyku anketi uyku kalitesinin sayısal ölçümünü sağlayan bir değerlendirme skalasıdır. 24 adet soru içerir. 7 bileşeni vardır. Uyku kalitesi, devamlılığı, süresi, etkinliği, bozukluğuna dair sorularla beraber; ilaç kullanımı ve gündüz fonksiyonlarına dair sorular içermektedir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer



rahatsızlıklarınız için 24 saat boyunca 03462580661 ve 05388853108 numaralı telefondan araştırmacı doktorunuz Dr. Fahrettin BOSTANCI'ya başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır, çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

#### **Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Fahrettin BOSTANCI

Görevi: Araştırma Görevlisi

Adresi: CÜTF FTR AD

Tel.-Faks: 03462580672

Tarih ve İmza:

Olur alma işleme başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

## Ek-2. FİBROMYALJİ HASTA BİLGİSİ VE SEMPTOM SORGULAMA

	TARİH
AD-SOYAD	
T.C.	
YAŞ	
CİNSİYET	
BOY	
VÜCUT AĞIRLIĞI	
TELEFON	
MESLEK	
MEDENİ DURUM	
EĞİTİM DURUMU	
YAŞADIĞI YER	
KULLANDIĞI İLAÇLAR (PARASETAMOL, NSAİD, ANTİDEPRESAN GRUBU İLAÇLAR, ANTİEPİLEPTİK İLAÇ GRUBU)	
BAŞKA HASTALIKLARA SEKONDER KULLANILAN İLAÇLAR	
ÖZGEÇMİŞ	
SOYGEÇMİŞ (AİLEDE FİBROMYALJİ ÖYKÜSÜ)	

	VAR	YOK
SABAH YORGUNLUĞU		
YORGUNLUK		
SUBJEKTİF EKSTREMİTE ŞİŞLİK HİSSİ		
BAŞ AĞRISI		
AĞIZ KURULUĞU		
GÖZ KURULUĞU		
KONSANTRASYON GÜÇLÜĞÜ		
PARESTEZİK YAKINMALAR		
İRRİTABL BARSAK SENDROMU		

### Ek-3. FİBROMYALJİ ETKİ ANKETİ (FIQ)

Soru 1. Geçtiğimiz hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri ne sıklıkla gerçekleştirebildiğinizi belirtiniz. Bu aktiviteleri normal zamanda yapmadıklarınız için yapmam şikkını işaretleyiniz.

	<b>Daima</b>	<b>Çoğunlukla</b>	<b>Ara sıra</b>	<b>Hiçbir zaman</b>	
<b>Alışveriş yapmak</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Yapmam</b>
<b>Çamaşır yıkamak</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Yapmam</b>
<b>Yemek hazırlamak</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Yapmam</b>
<b>Elde bulaşık yıkamak</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Yapmam</b>
<b>Elektrik süpürgesiyle halı süpürmek</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Yapmam</b>
<b>Yatak toplamak</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Yapmam</b>
<b>Birkaç blok yürümek</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Yapmam</b>
<b>Arkadaş/akraba ziyareti yapmak</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Yapmam</b>
<b>Bahçe işleri yapmak</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Yapmam</b>
<b>Araba kullanmak</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Yapmam</b>
<b>Merdiven çıkmak</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>Yapmam</b>

Soru 2. Geçtiğimiz haftanın kaç günü kendinizi iyi hissettiniz? (0-7 gün arası işaretleyiniz)

0 1 2 3 4 5 6 7

Soru 3. Fibromyalji rahatsızlığı yüzünden geçtiğimiz hafta kaç gün işlerinizden uzak kaldınız? (dışarıda işiniz yoksa boş bırakınız)

0 1 2 3 4 5 6 7

Soru 4. İşe gittiğiniz zaman, ev işlerinizi yaparken ağrı ve diğer semptomlar iş yapmanızı ne kadar engelledi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Hiç etkilemedi Çok etkili

Soru 5. Ağrınız ne derecede şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Ağrı olmadı Çok şiddetliydi

Soru 6. Ne kadar yorgundunuz ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Yorgun değildim Çok yorgunum

Soru 7. Sabah kalktığınızda kendinizi nasıl hissettiniz ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
İyi dinlenmiş uyandım Çok yorgunum

Soru 8. Sabah tutukluğunuz ne kadar şiddetliydi ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Hiç tutukluk yok Çok tutukluk

Soru 9. Sinirliliğiniz ya da gerginliğiniz ne düzeydeydi ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Sakin Çok sinirli

Soru 10. Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Depresyon yok Çok depresif

Ağrı Őiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde iŐaretleyin.

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı



#### Ek-4. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, **BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA** içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

- 1)
  0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
  1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
  2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
  3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum
  
- 2)
  0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.
  1. Gelecek hakkında karamsarım.
  2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
  3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
  
- 3)
  0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.
  1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
  2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
  3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
  
- 4)
  0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
  1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
  2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
  3. Her şeyden sıkılıyorum.

- 5) 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.  
1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.  
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.  
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6) 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.  
1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.  
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.  
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7) 0. Kendimden memnunum.  
1. Kendi kendimden pek memnun değilim.  
2. Kendime çok kızıyorum.  
3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8) 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.  
1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.  
2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.  
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9) 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.  
1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.  
2. Kendimi öldürmek isterdim.  
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10) 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.  
1. Zaman zaman içindem ağlamak geliyor.  
2. Çoğu zaman ağlıyorum.  
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.



- 11)**
0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
  1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
  2. Şimdi hep sinirliyim.
  3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- 12)**
0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.
  1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
  2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
  3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- 13)**
0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.
  1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
  2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
  3. Artık hiç karar veremiyorum.
- 14)**
0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
  1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
  2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
  3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 15)**
0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
  1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
  2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
  3. Hiçbir şey yapamıyorum.

- 16) 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.  
1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.  
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.  
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- 17) 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.  
1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.  
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.  
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- 18) 0. İştahım her zamanki gibi.  
1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.  
2. İştahım çok azaldı.  
3. Artık hiç iştahım yok.
- 19) 0. Son zamanlarda kilo vermedim.  
1. İki kilodan fazla kilo verdim.  
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.  
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.  
Evet ..... Hayır .....
- 20) 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.  
1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.  
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.  
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

- 21) 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
  2. Cinsel konularla Şimdi çok daha az ilgiliyim.
  3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.



## Ek-5. PİTTSBURGH UYKU KALİTE ÖLÇEĞİ

Lütfen aşağıda vereceğiniz cevaplar için son 1 ayı göz önünde bulundurunuz.

1. Geçen hafta geceleri genellikle ne zaman yattınız?

.....genel yatış saati

2. Geçen hafta geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı?

.....dakika

3. Geçen hafta sabahları genellikle ne zaman kalktınız?

.....genel kalkış saati

4. Geçen hafta geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)

.....saat (bir gecede ki uyku süresi)

**Aşağıdaki soruların her biri için uygun cevabı seçiniz.**

5. Geçen hafta aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

(a) 30 dakika içinde uykuya dalamadınız

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

(b) Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

(c) Banyo yapmak üzere kalkmak zorunda kaldınız

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

(d) Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

(e) Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

(f)Aşırı derecede üşüdünüz

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

(g) Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

(h) Kötü rüyalar gördünüz

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

(i)Ağrı duydunuz

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

(j)Diğer nedenler lütfen belirtiniz .....

Geçen hafta diğer nedenlerden dolayı ne kadar sıklıkla uyku problemi yaşadınız

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**6. Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.**

a) Çok iyi b) Oldukça iyi c) Oldukça kötü d) Çok kötü

7. Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

8. Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

9. Geçen hafta bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

a)Hiç problem oluşturmadı b)Yalnızca çok az bir problem oluşturdu c)Bir dereceye kadar problem oluşturdu d)Çok büyük bir problem oluşturdu

10. Bir yatak partneriniz var mı?

- a)Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok
- b)Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var
- c)Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
- d)Partner aynı yatakta

11. Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkta yaşadığınızı sorun.

(a) Gürültülü horlama

a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**(b)**Uykuda iken nefes alıp verme arasında uzun aralıklar

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**(c)**Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**(d)**Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

**(e)**Uyurken olan diğer huzursuzluklarımız; lütfen belirtiniz.....

- a)Geçen hafta boyunca hiç b)Haftada 1'den ↓ c)Haftada 1 veya 2 kez d)Haftada 3 veya↑

## **ÖZGEÇMİŞ**

26 Ekim 1990 yılında Antakya'da dünyaya geldi. 2008 yılında Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nden mezun oldu. 2008 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladı. 2014 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi'nde bir süre pratisyen hekim olarak çalıştı. Mart 2015 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladı. Halen Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak görevine devam etmektedir.



