

**T.C.**

**KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA**

**BALNEOTERAPİNİN OKSİDAN/ANTİOKSİDAN**

**DURUM ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Feyza Nur ÇETİNKAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**KIRŞEHİR**

**2019**



**T.C.**

**KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA  
BALNEOTERAPİNİN OKSİDAN/ANTIOKSİDAN  
DURUM ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Olarak Hazırlanmıştır**

**Dr. Feyza Nur ÇETİNKAYA**

**TEZ DANIŞMANI**

**Dr. Öğr. Üyesi Fatmanur Aybala KOÇAK**

**KIRŞEHİR**

**2019**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren bir anne şevkati ile bilgi, birikim ve tecrübelerini büyük bir özveri ile aktaran, asistanı olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hatice Rana Erdem ve Prof. Dr. Figen Tuncay'a;

Tez hazırlama süresince yoğun çalışma programına rağmen desteğini esirgemeyen, tezimin hazırlanmasının her aşamasında çok büyük emeği geçen; uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam, tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Fatmanur Aybala Koçak'a;

Eğitim süresince ve tez çalışmam sırasında büyük destek ve yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. Emine Eda Kurt'a; eğitimimizde emeği geçen ve çalışmalarımnda bana yardım eden Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Okçu'ya, Uzm. Dr. Senem Şaş'a;

Çalışmamın biyokimyasal analizlerini gerçekleştiren, yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Kenan Güçlü'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, fizyoterapistlerimize, hemşire ve personellerimize;

Bugünlere gelmemede büyük paya sahip, her durumda bana destek olan fedakarlıktan kaçınmayan sevgili annem, babam ve kardeşlerime;

Sevgi, sabır ve özveri ile zorlukları benimle göğüsleyen, en büyük destekçim olan hayat arkadaşım Samet Çetinkaya'ya; hayat maratonunun zorlu kısmında ailemize katılan, yorulduğumda yüzümü güldüren moral kaynağım, biricik oğlum Toprak Çetinkaya'ya sonsuz teşekkürler...

Bu tezde kullanılan kitlerin temini "TIP.A4.18.001" numaralı proje ile Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından sağlanmıştır. Bu projenin desteklenmesi konusunda Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Rektörlüğü'ne ve Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne de teşekkür ederim.

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Fibromiyalji Sendromu (FMS), nedeni tam bilinmeyen, kronik yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları, somatik-bilişsel yakınmaların eşlik ettiği kronik bir sendromdur. Etyopatogeneizde oksidatif stresin de rol oynadığı düşünülmektedir. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan birçok tedavi yöntemi mevcut olup balneoterapi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışma ile fibromiyalji (FM) hastalarında sağlıklı kontrollere göre oksidan/antioksidan durum dengesinde fark olup olmadığını değerlendirmek ve balneoterapinin FM hastalarında oksidatif stres üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Çalışma grubuna Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi FTR polikliniğine başvuran yeni tanı almış 35 kadın primer fibromiyalji hastası, kontrol grubuna yaş uyumlu 35 sağlıklı kadın alındı. Başlangıçta sağlıklı kontroller ile FM hastalarının kaplıca tedavisi öncesi total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ) Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kalorimetrik bir yöntem ile ölçülüp hastalarda oksidatif stres bozukluğu varlığı değerlendirildi. Hastalık şiddeti fibromiyalji etki anketi (FES) ile, ağrı düzeyi vizüel analog skala (VAS) ile, duygudurum beck depresyon ölçeği (BDÖ) ile ve yaşam kalitesi kısa form-36 (SF-36) ile değerlendirildi. FM hastalarına 15 seans balneoterapi tedavisi verildi. Tedavi sonrası TAS, TOS, OSİ düzeyleri ve klinik parametreler tekrar değerlendirildi.

**Bulgular:** FM hastalarının tedavi öncesi değerleri ile kontrol grubu arasında TAS değerinde anlamlı fark yokken ( $p=0.114$ ); TOS ve OSİ değerleri FM hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p<0.001$ ). FM hastalarında tedavi öncesi VAS, BDÖ skorları kontrol gruba göre anlamlı yüksek; SF-36 parametrelerindeki skorlar ise düşük saptandı ( $p<0.001$ ). FM hastalarının balneoterapi sonrası TOS ve OSİ değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş ( $p<0.001$ ) saptanırken; TAS değerlerinde anlamlı bir değişim olmadı ( $p=0.538$ ). Klinik parametrelerin tümünde (FES, VAS, BDÖ, SF-36) balneoterapi ile anlamlı düzelme elde edildi ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** FM hastalarında kontrol gruba göre oksidatif bozukluk saptanmış olup; balneoterapi antioksidan etkinlik göstererek oksidatif strese düşme sağlamıştır. Aynı

zamanda balneoterapinin klinik semptomlar ve yaşam kalitesi üzerine kısa dönemde etkili bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** fibromiyalji sendromu, oksidatif stres, balneoterapi



## ABSTRACT

**Introduction and Objective:** Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic syndrome accompanied by chronic diffuse pain, fatigue, sleep disorders and somatic-cognitive complaints and its cause is unknown. Oxidative stress is thought to play a role in the etiopathogenesis. There are many pharmacological and non-pharmacological treatment methods and balneotherapy is widely used. The aim of this study was to evaluate whether there is a difference in oxidant / antioxidant status balance in patients with fibromyalgia syndrome compared to healthy controls and to investigate the effect of balneotherapy on oxidative stress.

**Material and Methods:** The study group consisted of 35 newly diagnosed women with primary fibromyalgia who applied to the physical medicine and rehabilitation outpatient clinic of Kırşehir Ahi Evran University Education and Research Hospital, and control group consisted 35 healthy women who were age-matched. Initially, total antioxidant level (TAS), total oxidant level (TOS), oxidative stress index (OSI) were measured by a fully automatic calorimetric method developed by Erel before the spa treatment of healthy controls and fibromyalgia patients and presence of oxidative stress disorder in the patients was evaluated. Severity of disease was evaluated by fibromyalgia impact questionnaire (FIQ), pain level was evaluated by visual analog scale (VAS), mood was evaluated by Beck depression inventory (BDI) and quality of life was evaluated by short form-36 (SF-36) questionnaire. FM patients were given 15 sessions of balneotherapy treatment. After the treatment, TAS, TOS, OSI levels and values of clinical parameters of the patients were reevaluated.

**Results:** There was no significant difference between the pretreatment values of FM patients and control group in terms of TAS ( $p=0.114$ ). TOS and OSI values were significantly higher in FM patients ( $p < 0.001$ ). In FM patients, pre-treatment VAS and BDI scores were significantly higher than control group; The scores in the SF-36 parameters were determined significantly lower ( $p < 0,001$ ). While there was statistically significant decrease in TOS and OSI values after balneotherapy ( $p < 0.001$ ) in patients with fibromyalgia, there was no significant change in TAS values ( $p = 0.538$ ). All of the clinical parameters (FES, VAS, BDI, SF-36) were significantly improved with balneotherapy ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Oxidative disorder was found in fibromyalgia patients compared to control group and balneotherapy showed antioxidant activity and decreased oxidative stress. Also, balneotherapy has been thought to be an effective treatment method for clinical symptoms and quality of life.

**Keywords:** fibromyalgia syndrome, oxidative stress, balneotherapy





## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR .....	xi
ŞEKİLLER.....	xv
TABLolar .....	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2 GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 Fibromiyalji Sendromu.....	2
2.1.1 Tanım .....	2
2.1.2 Tarihçe .....	2
2.1.3 Epidemiyoloji.....	3
2.1.4 Etyopatogenez.....	3
2.1.5 Klinik Semptom ve Bulgular .....	14
2.1.6 Fizik Muayene.....	17
2.1.7 Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri .....	17
2.1.8 Sınıflandırma.....	18
2.1.9 Tanı .....	18
2.1.10 Ayırıcı Tanı.....	22
2.1.11 Tedavi.....	25
2.2 Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres .....	42
2.2.1 Reaktif Oksijen Türleri (ROT).....	43
2.2.2 Reaktif Nitrojen Türleri (RNT).....	44
2.2.3 Serbest Radikallerin Etkileri .....	45

2.3	Antioksidan Savunma Sistemi.....	46
2.3.1	Enzimatik Antioksidanlar .....	48
2.3.2	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	49
2.3.3	Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi.....	51
2.4	Fibromiyalji ve Oksidatif Stres .....	52
3	GEREÇ ve YÖNTEM.....	53
3.1	Hasta Seçimi.....	53
3.2	Kontrol Grubu .....	54
3.3	Değerlendirme Parametreleri.....	54
3.3.1	Demografik Özellikler .....	54
3.3.2	Kullanılan Ölçekler .....	54
3.3.3	Laboratuvar Değerlendirmeleri.....	56
3.4	Tedavi.....	58
3.5	İstatistik .....	58
4	BULGULAR.....	59
5	TARTIŞMA .....	61
6	SONUÇ ve ÖNERİLER.....	68
7	EKLER.....	70
	EK-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	70
	EK-2: Hasta Ve Kontrol Grubu Sosyodemografik Bilgi Formu.....	74
	EK-3: 2016 FMS Tanı Kriterleri.....	75
	EK-4: Vizüel Aanalog Skala.....	76
	EK-5: Fibromiyalji Etki Anketi .....	77
	EK-6: SF-36 .....	78
	EK-7: Beck Depresyon Ölçeği.....	80

Ek-8: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onay Formu .....	81
8 KAYNAKÇA.....	83



## SİMGELER ve KISALTMALAR

(O <sub>2</sub> <sup>-</sup> )	Süperoksit Radikali
(*O <sub>2</sub> )	Singlet Oksijen
(OH <sup>-</sup> )	Hidroksil Radikali
(RO <sup>-</sup> )	Alkoksil Radikali
(ROO <sup>-</sup> )	Peroksil Radikali
5-HT <sub>2A</sub>	5-hidroksitriptamin 2A
AAEM	American Association of Electrodiagnostic Medicine
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
ADP	Adenozin Difosfat
AMP	Adenozin Monofosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
AMPK	Fosforile Adenosin Monofosfat Aktive Protein Kinaz
ANA	Antinükleer Antikor
BDÖ	Beck Depresyon Ölçeği
BDT	Bilişsel Davranışsal Tedavi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAT	Katalaz
COMPT	Katekol-O-Metiltransferaz
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon

CRP	C reaktif protein
EMG	Elektromiyografi
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FM	Fibromiyalji
FES	Fibromiyalji Etki Sorgulaması
FMS	Fibromiyalji Sendromu
FŞÖ	Fibromiyalji Şiddet Ölçeği
GH	Büyüme Hormonu
GPX	Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon Redüktaz
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Hidrojen Peroksit
HHA	Hipotalamik-Hipofizer-Adrenal
HIAA	5 –Hidroksiindolasetik Asit
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HNS	Hassas Nokta Sayısı
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IL	İnterlökin
İBS	İrritabl Barsak Sendromu
KLPN	Küçük Lif Polinöropatisi
KYS	Kronik Yorgunluk Sendromu
MAS	Miyofasyal Ağrı Sendromu
MDA	Malondialdehit

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	Multipl Skleroz
NADH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid-Hidrojen
NMDA	N-Metil D-Aspartik Asit
OA	Osteoartrit
OSİ	Oksidatif Stres İndeksi
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PGE2	Prostaglandin E2
RA	Romatoid Artrit
REM	Hızlı Göz Haraketleri
RF	Romatoid Faktör
RNT	Reaktif Nitrinojen Türleri
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SAME	S-adenozin metiyonin
SF-36	Kısa Form-36
SLE	Sistemik Lupus Eritamatozus
SNRI	Seratonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri
SOD	Süperoksit Dismutaz
SP	Substans P
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SSRI	Selektif Seratonin Geri Alım İnhibitörleri
SSS	Santral Sinir Sistemi

SŞS	Semptom Şiddet Skalası
TAS	Total Antioksidan Seviye
TAT	Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp
TCAD	Trisiklik Antidepresan
TOS	Total Oksidan Seviye
tDCS	Transkraniyal Direkt Akım Stimülasyonu
TENS	Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu
TRPV1	Transient Potential Channel
TSH	Tiroit Stimüle Eden Hormon
VAS	Görsel Analog Skala
VGCC	Voltaj Bağımlı Kalsiyum Kanalları
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
YAI	Yaygın Ağrı İndeksi
%	Yüzde
Ca	kalsiyum
cm	santimetre
Fe	demir
kg	kilogram
kg/m <sup>2</sup>	kilogram/metre <sup>2</sup>

## ŞEKİLLER

Şekil 1: Fibromiyaljide 18 Hassas Noktanın Lokalizasyonu .....	20
--	----





## TABLULAR

Tablo 1: Fibromiyalji Sendromunda Görülen Semptomlar ve Sıklıkları.....	14
Tablo 2: Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması .....	19
Tablo 3: ACR 1990 Fibromiyalji Sınıflama Kriterleri.....	20
Tablo 4: ACR 2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri.....	21
Tablo 5: 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri.....	23
Tablo 6: Fibromiyalji Sendromu 2016 Tanı Kriterleri.....	24
Tablo 7: Fibromiyalji Sendromu Ayırıcı Tanısı.....	26
Tablo 8: Kanada, İsrail ve Almanya Kılavuzlarının Karşılaştırılması.....	27
Tablo 9: Fibromiyalji Sendromunda Farmakolojik Tedavi Önerilerinin Kılavuzlara Göre Karşılaştırılması .....	28
Tablo 10: Alman Kaplıcalar Birliği'nin Termomineral Sular Sınıflandırması.....	39
Tablo 11: Kaplıca Tedavisinin Romatizmal Hastalıklarda İnflamasyon, İmmün Sistem ve Oksidatif Sistem Üzerine Etkileri.....	41
Tablo 12: Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri.....	43
Tablo 13: Antioksidanların Yapılarına Göre Sınıflandırılması.....	47
Tablo 14: Antioksidanların Kaynaklarına Göre Sınıflandırılması.....	47
Tablo 15: Fibromiyalji Hastaları ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	60
Tablo 16: Tedavi Öncesi Fibromiyalji Hastaları ve Kontrol Grubunun Vizüel Analog Skala, Beck Depresyon Ölçeği, Kısa Form-36 Parametrelerinin Karşılaştırılması ...	61
Tablo 17: Tedavi Öncesi Fibromiyalji Hastaları ve Kontrol Grubunun Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması .....	61
Tablo 18: Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapi Öncesi ve Sonrası Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmelerin Karşılaştırılması .....	62

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS) kronik yaygın vücut ağrısı, hassasiyet, uyku bozukluğu, yorgunluk gibi somatik-bilişsel yakınmaların eşlik ettiği kronik bir sendromdur (1). Osteoartritten sonra en sık görülen romatizmal hastalıktır. Kullanılan tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte prevalansı %2-8 arasındadır (2). Hastalık her yaş ve cinsiyette görülmekle birlikte en sık 40-60 yaş arasında ve kadınlarda erkeklere oranla 6-9 kat daha sık görülmektedir (1, 3).

FMS etyolojisi ve patogenez mekanizmaları hala net olarak bilinmemekle birlikte genetik-çevresel faktörler, nöroendokrin, biyokimyasal, immünolojik ve psikolojik faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir. Serbest radikallere bağlı oksidatif hasar, azalmış antioksidan kapasite hastalığın başlangıcında ve ağrının yaygınlaşmasında etkili bulunmuştur (4, 5). Yapılan bir çalışmada fibromiyalji (FM) hastalarında total antioksidan kapasite kontrol grubuna göre daha düşük, oksidatif stres indeksi anlamlı olarak daha yüksek saptanmış olup, ağrı ile total antioksidan durum arasında zıt kolerasyon varlığı gösterilmiştir (6).

FMS ağrı ve eşlik eden yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, duygudurum ve kognitif işlev bozuklukları ile yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir. Hastalığın tanısının zorluğunun yanı sıra fizyopatolojisinin de net olarak anlaşılabilmesi nedeniyle spesifik tek bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavide analjezikler, antidepresanlar ve anti epileptikler içeren farmakolojik ajanların yanında egzersizler, kognitif ve davranışsal terapiler, fizik tedavi yöntemleri, balneoterapi ve bazı çeşitli tamamlayıcı tıp yöntemleri tek başına ya da kombine olarak kullanılmaktadır (7). Balneoterapi uzun yıllardır FMS başta olmak üzere birçok romatizmal hastalık ve kas iskelet sistemi ağrılı durumlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Yedi çalışmanın incelendiği bir derlemede balneoterapinin ağrı skoru, depresif semptomlar, hastalık etki şiddeti ve minör semptomlar üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (8). Etkisini mekanik, kimyasal, immünolojik, antiinflamatuvar yollardan göstermektedir. Yapılan bazı çalışmalarda balneoterapinin romatoid artrit (RA), osteoartrit (OA) gibi farklı romatizmal hastalıklarda antioksidan sistem üzerine olumlu etkileri rapor edilmiştir (9, 10).

Bu çalışmanın amacı FM hastaları ile sağlıklı kontroller arasında oksidatif stres indeksi (OSİ), total antioksidan seviye (TAS) , total oksidan seviye (TOS) arasında fark olup olmadığını değerlendirmek ve balneoterapinin FM hastalarında TAS, TOS, OSİ değerleri ve klinik semptomlar üzerine etkisini göstermektir. Bu konuyla ilgili mevcut İngilizce tıbbi literatürde şimdiye kadar araştırma yapılmamıştır.

## **2 GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Fibromiyalji Sendromu**

#### **2.1.1 Tanım**

FMS etyolojisi tam olarak bilinmeyen kronik yaygın ağrı ve eşlik eden yorgunluk, sabah tutukluğu, subjektif şişlik, uyku bozukluğu, irritabl bağırsak sendromu, kognitif disfonksiyon gibi multipl somatik bilişsel problemlerle karakterize kas iskelet sisteminin ağırlı bir sendromudur (1, 7).

#### **2.1.2 Tarihçe**

Fibromiyalji benzeri hastalık grubu ilk olarak 19. yüzyılda tanımlanmaya başlanmıştır. Alman araştırmacı Froriep 1843'te kasta ağırlı noktalarla yorgunluk, uyku bozukluğunun sık gözleendiği bu durumu 'muskelharten' adıyla tanımlamıştır (11). 1904'te Sir William Gowers 'fibrozit' terimini kullanarak kas ağrılarının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Smythe ağrı ve hassas noktanın tanımını yapmış ve 1972'de modern fibromiyalji tanımının önünü açmıştır (12). Kahler Hench 1976 yılında fibrozit teriminin doğru olmadığını, hastalıkta inflamatuvar bir süreç bulunmadığını bunun yerine fibro(fibröz doku)-miyo(kasta)-algia(ağrı) şeklinde fibromiyalji teriminin kullanılmasını önermiştir (1).

1981 yılında ilk klinik kontrollü çalışma Yunus tarafından yapılmış; çalışmada 50 primer FM hastasıyla 50 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, hasta grubunda spesifik bölgelerde ağırlı hassas noktaların olduğu, yaygın kas-iskelet ağrısı, yorgunluk, anksiyete, uyku bozukluğu, irritabl barsak sendromu (İBS), baş ağrısı, uyuşukluk gibi semptomların hastalığa eşlik ettiği görülmüştür. 1990 yılında ise Wolfe'un önderliğinde, American College of Rheumatology (ACR) çok merkezli kriter komitesi tarafından yaygın ağrı ve 18 hassas noktanın tanımlandığı ACR

klasifikasyon kriterleri yayınlanmıştır (13). 1992’de ise Dünya Sağlık Örgütü FM’yi bir hastalık olarak tanımıştır.

### **2.1.3 Epidemiyoloji**

Toplumda yaygın olarak görülmekte olup osteoartritten sonra en sık görülen romatizmal hastalıktır. Hastalığın prevalansı kullanılan tanı kriterine göre değişmekte olup %2-8 arasındadır (2). 1990 ACR sınıflama kriterlerine göre yapılan çalışmada kadınlarda %3-5, erkeklerde %0,5-1,6 sıklığında saptanmıştır. 1990, 2010 ve modifiye 2010 kriterleri karşılaştırılarak yapılan çalışmada FM prevalansı sırasıyla %1,7, %1,2, %5,4 olarak, kadın/erkek oranları ise 13,7- 4,8- 2,3 olarak tespit edilmiştir (14).

Türkiye’de Trabzon’da 20-64 yaş arasında yapılmış tarama çalışmasında prevalansı %3,6 bulunmuştur (1). İleri yaş, kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyinin prevalansı etkilediği saptanmıştır. Son yıllarda yapılan 17 prevalans çalışmasının ele alındığı sistematik derlemede hastalık sıklığının giderek arttığı saptanmış olup hastalık prevalansı genel popülasyonda %0,2-6,6 kadınlarda %2,4-6,8 bulunmuş ve kentsel alanlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir (15).

Hastalık 20-50 yaş arası kadınlarda sık görülse de her yaş ve cinsiyette karşımıza çıkmaktadır. Yaşla görülme sıklığı artmakta olup en fazla artış 5. ve 6. dekatlarda görülmektedir (1). Juvenil fibromiyalji hastalarının çoğu ise geç çocukluk ve erken ergenlik döneminde 12-13 yaşları arasındadır (16).

### **2.1.4 Etyopatogenez**

FM etyopatogenezi tam olarak belirlenemese de birçok farklı mekanizma öne sürülmüştür. Genetik, çevresel faktörler, kas işlevlerinde bozukluklar, nöroendokrin bozukluklar, biyokimyasal faktörler, otonom sinir sistemi, periferik ve santral sinir sistemi bozuklukları, uyku bozuklukları, immünolojik ve psikolojik faktörlere ait bulgular mevcuttur. Klinikte en önemli yakınma ağrıdır. Ağrının oluşumunda hem beyinde ağrı işlenmesi sürecinin birçok basamağının disfonksiyonu sonucu oluşan santral sensitizasyonun hem de periferik mekanizmaların rol aldığı tespit edilmiştir (17).

## **Genetik Faktörler**

Hastalığın genetik yatkınlık zemininde çevresel, immünolojik, inflamatuvar, travmatik etkenler tarafından tetiklenebileceği düşünülmektedir. Hastaların birinci derece yakınlarında 8 kat daha fazla FM görülme riski mevcuttur (7).

Çeşitli genler ve ailesel yatkınlık sorumlu olsa da direk FM'ye özgü gen bulunamamıştır. Serotonin 5-hidroksitriptamin 2A (5-HT<sub>2A</sub>) reseptör, dopamin D<sub>4</sub> reseptör, adrenerjik reseptör ( $\beta_2$ ,  $\alpha_{1a}$ ) katekol-O-metiltransferaz (COMPT), IL-4 (interlökin 4), guanozin trifosfat siklohidrolaz1, alfa 1-antitripsin, sodyum ve potasyum kanal genlerindeki polimorfizmler FM hastalarında yüksek oranda tespit edilmiştir (18-20). Bu polimorfizmlerin ağrı taşınmasını etkileyerek kronik ağrı, hassasiyet, semptom şiddeti ve depresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bulunan polimorfizmler başka somatik bozukluklarda da görülebilmektedir (17).

## **Çevresel Faktörler**

FMS'nin diğer birçok hastalıkta olduğu gibi genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisi ile geliştiği düşünülmektedir. Enfeksiyonlar, travma, fiziksel ve psikososyal stres hastalık gelişiminde rol oynamaktadır.

Çeşitli çalışmalarda kırktan fazla mikroorganizma suçlanmış olup en sık Epstein Barr Virüsü, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), Hepatit C Virüsü, parvovirüs B19, koksakivirüs, Borrelia Burgdorferi (lyme hastalığı) ajanları üzerinde durulmaktadır (21).

Yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınan psikolojik stres, fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişimlerin semptomları tetiklediği bildirilmiştir. Özellikle göğüs ve servikal bölgeye olan travmalar, kamçı yaralanmalarının ağrılı semptomlara yol açtığı gösterilmiştir (18). Fiziksel travmanın, C liflerinde Substans P (SP) seviyesinde değişikliğe yol açabileceği ve santral kaynaklı ağrıya neden olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda egzersiz yapmamanın ve aşırı fiziksel aktivitenin de ağrı ve yorgunluğu tetiklediği saptanmıştır (22).

### **Psikolojik Faktörler**

FMS psikiyatrik bir hastalık olmamakla birlikte semptomlarda psikolojik faktörler ve stres önemli rol oynamaktadır. Hastalarda psikiyatrik komorbidite görülme oranı %30-60 arasındadır (18). Anksiyete, depresyon, somatizasyon ve panik bozukluklar, posttravmatik stres bozukluğu ve distimi en sık eşlik edenler arasındadır.

Popülasyon temelli çalışmalarda yüksek psikolojik stres düzeyine sahip bireylerde, psikolojik sıkıntı çekmeyen bireylere göre kronik yaygın ağrı gelişme riski iki kat daha fazla bulunmuştur (20). Çocukluk döneminde fiziksel veya seksüel istismara maruz kalma sonrasında olan post-travmatik stres bozukluğu, ebeveyn yokluğu önemli stresörler arasında sayılmaktadır ve ağrı semptomlarını artırdığı tespit edilmiştir (23). Canaipa ve ark. yaptığı çalışmada sosyal sıkıntılar, zayıf sosyal ilişkiler ve sosyal dışlanmanın ağrı duyarlılık eşiğini modüle ettiğini göstermişlerdir (24). Psikolojik faktörlerin tedavi edilmesiyle FM'nin klinik bulguları gerilemekte ancak semptomları tamamen ortadan kalkmamaktadır.

### **Nöroendokrin Bozukluklar**

FM hastalarında primer stresör yanıt sistemi olan hipotalamik-hipofizer-adrenal (HHA) aks ve sempatik sinir sistemi fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozukluklar patogeneizde önemli yer almaktadır.

Hipofizden salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ön hipofizden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını düzenler. ACTH etkisini adrenal bezden salınan kortizol ile gösterir. Kortizol salınımının diüurnal bir ritmi vardır ve sabahları daha fazla salınır. FM hastalarında kortizolün 24 saatlik idrarda azalmış atılımı, bozulmuş diüurnal ritmi, ACTH aşırı salınımına karşı adrenal cevap azlığı, serumda azalmış kortizol düzeyi, akşamları kortizol düzeyinde görece yükseklik saptanmıştır (1, 18). Crofford ve ark. CRH ile stimülasyon testleri yapmışlar ve artmış ACTH seviyesine karşı kortizol seviyelerindeki artışı kontrollere göre anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır. Dışarıdan uyarılan ACTH salgısına adrenal bezin göreceli olarak düşük cevabı görülmüştür (25). Fibromiyaljide strese karşı azalmış kortizol yanıtı vardır. Gür ve ark. tarafından yapılan çalışmada kortizol düşüklüğünün depresyon skoru yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu ve kortizol ile hassas nokta sayısı (HNS) arasında negatif kolerasyon olduğu saptanmıştır (26). Hastalarda sempato-

adrenal aksın çalışması da bozulmuştur. Bazal ve egzersiz sonrası adrenal cevabı ve egzersiz sırasında HHA aks cevabı azalmıştır; bunun da hastaların egzersiz toleransında azalmaya neden olduğu düşünülmektedir.

HHA'nın diğer bir hormonu büyüme hormonudur (GH). GH'nin pulsatil salınımı vardır ve en fazla uyku sırasında salınır. GH karaciğerde insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) salınımını uyararak periferik etkilerini gösterir. GH kas kanlanmasının devamında görevli hormonlardan biridir. FM hastalarında GH ve IGF-1 kan düzeylerinin düşük olduğu ve stimülasyon sonrası GH salınımının daha az olduğu saptanmıştır. Bu da hastalarda halsizlik, yorgunluk, azalmış egzersiz toleransı ile ilişkilendirilmiştir (18).

FM hastalarında hipotalamo-hipofizer-tiroit aksının da bozulduğu; tiroit stimüle eden hormon (TSH) ve tiroit hormonlarının sekresyonunda azalma olduğu gözlemlenmiştir. Tiroit hormonu eş zamanlı olarak GH salınımı üzerine de etki göstermektedir. Bu nedenle hipotiroidisi olan hastalarda FM semptomları görülebilmektedir (18).

Ağrı modülasyonundan sorumlu olan nörotransmitterler arasındaki dengenin bozulduğuyla ilgili birçok çalışma mevcuttur. Eksitator nörotransmitterler olan seratonin, norepinefrin ve dopamin düzeylerinde düşüş bulunurken; inhibitör nörotransmitterlerden SP ve glutamatın arttığı izlenmiştir. Bu da hastalarda nosiseptif değişikliklere yol açarak santral sensitizasyona katkı sağlamaktadır (2, 27).

Seratonin talamus ve periferik sinir sisteminde ağrı algılanması, non-REM uykusunun regülasyonu ve ruhsal durumun düzenlenmesinde görevli bir nörotransmitterdir. Aynı zamanda seratonin santral sinir sisteminde (SSS) ağrı üzerine inhibitör etkili SP düzeyini azaltmaktadır. FM hastalarında serumda seratonin ve prekürsörü olan L-triptofan ile beyin omurilik sıvısında (BOS) ana metaboliti 5 – hidroksiindolasetikasit (HIAA) düzeyleri düşük bulunmuştur. Seratonin düzeyindeki düşüklük nedeniyle SP yeterince baskılanamayıp artış göstermektedir. SP'nin ağrı ile beraber davranışsal aktivasyon ve immünolojik fonksiyonların düzenlenmesinde de rolü vardır. Bunların neticesinde hastalarda uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete, bozulmuş kas fonksiyonu ve ağrı algısında artış olmaktadır (1, 20, 28).

FMS'nin daha çok premenapozal kadın hastalarda görülmesinden dolayı patogeneizde seks hormonlarının etkili olabileceği düşünülmüştür. Östrojenin beyinde SP ve seratonini modüle ettiği gösterilmiştir. Buna ek olarak deneysel çalışmalarda miyoblastlarda östrojen reseptörü varlığı gösterilmiştir (29). Ancak sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalarda hastalar ve kontrol grubu arasında seks hormon düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan araştırmalarda FM'de kan prolaktin düzeylerinde de artma saptanmış ve hiperprolaktinmik kadınlarda kontrol noktalarındaki hassasiyet eşiği de anlamlı derecede düşük bulunmuştur (30).

### **Otonom Sinir Sistemi Bozuklukları**

İncelemelerde FM hastalarında sempatik hiperaktivite, parasempatik hipoaktivite, strese sempatik cevapta azalma gibi otonom sinir sistemine ait patolojiler saptanmıştır (18). Sabah tutukluğu, uyku bozuklukları, anksiyete, subjektif şişlik, raynaoud sendromu, İBS, ortostatik hipotansiyon, baş ağrısı, sikka semptomları parestezi gibi semptomların otonomik disfonksiyon ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (1, 27).

Martinez Lavin ve ark. tarafından yapılan çalışmada FM hastalarında sinüs nodunda aşırı sempatik aktivite sonucu kalp hızı değişkenliğinde azalma ve istirahat kalp hızında artış gözlenmiştir (31). Hipoglisemi, tilt table ve soğuk basınç testleri ile oluşturulan stres testleri sonrasında vazokonstrüksiyon ve ortostatik hipotansiyon gibi otonomik disfonksiyon bulguları gözlenmiştir (28). Nokturnal sempatik hiperaktivite ile bölünmüş uyku arasında ilişkili bulunmuştur. Periferik sempatik sistemin adrenerjik komponentinin hipofonksiyonu hastalarda egzersiz sonrası ağrıda artış, kas hipoksisi, artmış kas duyarlılığı ve kas mikrosirkülasyonunda bozulma ile sonuçlandığı bildirilmiştir (18).

### **Santral ve Periferik Sinir Sistemi Bozuklukları**

FMS ağrının anormal santral işlenmesi ya da bozukluğu olup allodini ve hiperaljezinin eşlik ettiği, periferik mekanizmaların da rol oynadığı jeneralize hassasiyet durumudur. Periferik mekanizmalar arasında kaslarda hipoksi, lokal iskemi, adenzin trifosfat (ATP) azlığı, kas disfonksiyonu, sempatik sinir sisteminde aşırı aktivasyon, küçük lif polinöropatisi (KLPN), metabolik anormallikler, salgılanan ağrı



mediatörlerinin transient potential channel (TRPV1), asid sensing ion channel (ASIC) ve purino reseptörü (p2X3) gibi nosiseptör sistemleri aktive etmesi ile ilgili teoriler mevcuttur (18).

Yapılan çalışmalarda hastaların cilt biyopsilerinde küçük sinir liflerinin fonksiyonlarında yetersizlik, epidermal innervasyonda azalma ve nöropati geliştiği gösterilmiştir (32). Küçük çaplı miyelinize olmayan C lifleri ile ince miyelinli A-delta liflerinin tutulumu ve dejenerasyonu saptanmıştır. Beraberinde somatik ve otonomik küçük liflerin de etkilendiği bulunmuştur(33). Ayrıca epidermal sinir lifi yoğunluğunda azalma KLPN tablosuna eşlik etmektedir. Periferik sinir demiyelinizasyonu, epidermal sinir lif yoğunluğunda azalma ve KLPN tablosunun nöroinflamatuvar mediatörlerin, özellikle T hücre ilişkili olabilecek nörojenik inflamasyonun katkısıyla oluşabileceği düşünülmektedir (34). Serra ve ark. yaptığı çalışmada FM hastalarında sessiz olan nosiseptörlerde aşırı uyarılabilirlikle birlikte spontan aktivite olduğu; bu oranın FM hastalarında %31, kontrol grubunda %2,2 olduğunu bulmuştur (35). Aynı zamanda hastalarda iletim hızında yavaşlama ve ateşlenme hızında azalma ile mekanik stimülasyona cevabın geciktiği gösterilmiştir.

Periferden gelen sürekli uyarılar sonrasında, omurilik düzeyinde kimyasal ve yapısal değişiklikler oluşmakta ve sonucunda nöroplastisite gelişmektedir. Bu hastalarda ağrıya artmış hassasiyet ve ağrı oluşturmeyen uyarıların ağrı olarak algılanması durumu ortaya çıkmaktadır. Anormal temporal sumasyon, wind up fenomeni ve santral sensitizasyon, inen analjezik aktivitede azalma FM patofizyolojisinde önemli yer tutmaktadır.

Ağrı oluşumu klasik modelinde deri veya kastaki reseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkan depolarizasyon dalgası primer afferentler (A-delta ve C lifleri) yoluyla spinal kordun arka boynuz ganglionuna taşınır ve buradaki presinaptik sinir ucunda voltaj bağımlı kalsiyum kanalları (VGCC) aktive olur ( $\alpha_2\delta$  subüni). Presinaptik uca Ca girişi ile birlikte sinaptik aralığa SP ve glutamat salınır. Bu nöropeptitler ikinci sıra ağrı taşıyıcı nöronlarda bulunan postsinaptik membrandaki N-Metil D-Aspartik Asit (NMDA) reseptörlere bağlanarak postsinaptik membrana Ca girişi sağlar ve ikinci duyuşal nöron aktive edilmiş olur. Bu nöronlar uyarının merkezi sinir sistemine iletilmesini ve ağrının algılanmasını sağlar (17). NMDA reseptör aktivitesi

postsinaptik alanda glutamat ve glisinle artmakta ve nitrik oksit (NO) sentezi tetiklenmektedir. FMS'de glisinin arttığı gösterilmiştir. Postsinaptik alanda sentezlenen NO presinaptik alana geri dönmekte ve presinaptik eksitatör aminoasitlerin salınımını artırıp periferik nosiseptörlerde uyarılma eşiğini düşürerek hiperaljezi geliştirmektedir. Glutamat aynı zamanda arka boynuz üzerinde inhibitör etki gösteren GABAerjik internöronların NMDA reseptörlerine bağlanarak inhibitör etkisini azaltır. Devamlı olarak aralığa glutamat salınımı GABAerjik nöronlarda apoptoza neden olup disinhibisyona yol açmaktadır.

Bununla beraber arka boynuzda bulunan glial hücreler eksitatör nörotransmitterlerle uyarılarak aktive olur ve proinflamatuvar sitokinler, NO, prostaglandinler, reaktif oksijen radikalleri, ATP, eksitatör aminoasit salgırlar (36). Bu da sonuç olarak postsinaptik ağrı taşıyıcı nöronların aşırı uyarılabilirlik durumunu artırır ve ağrılı uyaranların daha şiddetli algılanması (hiperaljezi) ile ağrısız uyaranların ağrılı olarak algılanması (allodini) gibi semptomları ortaya çıkarır. Bu olaylara santral sensitizasyon adı verilir.

Periferden nosiseptif sinyal gelişi kronik bir hal alırsa presinaptik nöronlarda VGCC  $\alpha 2\delta$  subüniti proteininde artma, arka boynuz nöronlarında eksitabilite artışı olur, uyarılma eşiği düşer. Üst üste binen uyarılar Ca-SP ve glutamat salınım siklusunu artırır. Postsinaptik membran üzerinde yeni reseptörler belirir ve kalıcı değişiklikler ile nöral plastisite gelişir. Kronik olarak periferden sinyaller gelmesi sonucunda glutamat sinaptik aralığa fazla miktarda salınmakta, sinyal gelmese bile post sinaptik sinir ucu spontan aktivasyon göstererek santral sinir sistemine ağrı sinyalleri göndermektedir. Sürekli santrale ağrı şeklinde sinyallerin gönderilmesine 'wind-up fenomeni'; uzun süreli ve progresif artan depolarizasyon sonucu ağrı şiddetinin artmasına da temporal sumasyon adı verilir (37). Temporal sumasyon sağlıklı kişilerde de görülmesine karşın bu durum FM'de yoğun ve abartılıdır. Devamlı olarak aralığa glutamat salınımı GABAerjik nöronlarda apoptoza neden olup inhibisyonu bozarak disinhibisyona da yol açmaktadır.

FM'de ağrı oluşum mekanizmaları inen inhibitör ağrı yollarındaki bozulmayı da içermektedir. Normalde spinal kord arka boynuzda gelen duyuşal impulsların beyine iletilmesi, beyin kökünden inen liflerin salgıladığı enkefalinler,

serotonin ve noradrenalin gibi ağrı ve duygudurum üzerinde etkili nörotransmitterlerle inhibe edilir. FM'de bu nörotransmitterlerin santral sinir sisteminde eksikliği nedeniyle endojen ağrı inhibisyon sistemi de bozulmuştur (28).

Özet olarak; periferde başlayan ağrı, santral sensitizasyona yol açmakta ve ardından oluşan daha düşük düzeydeki periferik uyarılar şiddetli olarak algılanarak inhibitör mekanizmaların etkinliğinin azalmasıyla da santral sensitizasyonun devamını sağlamaktadır. Bu fizyopatolojik mekanizmalar periferik nöropatik ağrı sendromu ile benzerlik göstermektedir. Otonom disfonksiyon bu mekanizmalara katkıda bulunmaktadır.

### **Nörogörüntüleme Anormallikleri**

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları da santral sensitizasyonu desteklemekte ve ağrı işleme bölgelerinde artmış nöronal aktivasyon varlığını göstermektedir. FM hastalarında somatosensorial primer ve sekonder korteks, insula, putamen ve serebellum gibi ağrı işleme bölgelerinde artmış yanıt bulunmuştur (38). Mountz ve arkadaşlarının tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) kullanarak yaptıkları çalışmada hastalarda kontrollere göre talamus ve kaudat nükleusta bölgesel serebral kan akım miktarının belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiş ve bu bulgunun FM hastalarındaki düşük ağrı eşiği ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (39). Eş zamanlı olarak rostral anterior singulat kortekste ağrıyı inhibe eden yollarda azalmış aktivite gözlenmiştir. Sağ posterior insulada GABA seviyesi artmış, sağ anterior insulada GABA seviyesi düşmüştür. Bu durum da düşük ağrı eşiğiyle ilişkilendirilmiştir (18). Pyke ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan 482 FM hastasının incelendiği bir sistematik derlemede MR spektroskopisi ile ölçülen artmış beyin glutamat düzeyi ile FM arasında önemli ilişki saptanmış olup en yüksek glutamat konsantrasyonları posterior singulat gyrus, posterior insula ventrolateral prefrontal korteks ve amigdalada bulunmuştur (40).

### **Uyku Bozuklukları**

Çalışmalarda hastaların yaklaşık %80'inde uyku bozuklukları, insomnia, hipersomnia ve sık uyanma problemleri olduğu bildirilmiştir (41). 25 çalışmanın incelendiği bir meta analizde FM hastalarında uykuyu başlatmada zorluk, uyku

başlangıcından sonra daha uzun uyanma süresi, kısa uyku süresi, dinlenmemiş uyanma en çok görülen ortak bulgulardır (42). Gün içerisinde yoğun ağrı gece huzursuz uyumaya, kötü uyku ise ağrı eşliğinin düşmesine ve anksiyeteye, hafıza ve konsantrasyon bozukluklarına neden olarak bir kısır döngü oluşturmaktadır.

Normalde uyku sırasında 60-90 dk süreli hızlı göz hareketleri (REM) ve non-REM dönemi mevcuttur. Non-REM uykusu 4 evreden oluşur ve 3-4. evre yavaş uyku olarak adlandırılır. Non-REM 4. evrede yavaş seyirli delta dalgasının hakim olduğu saniyede bir iki dalganın görülmesi gerekir. Hastalar polisomnografi ile incelendiğinde uykunun en derin fazı olan non-REM döneminin uyanma sırasında ve uykunun REM döneminde görülen hızlı aktivite gösteren saniyede 10-12 dalgalık bir alfa akımı ile bölündüğü görülür. Bu yavaş delta dalgasının hızlı alfa dalgaları ile süperpoze olduğu anormal paterne 'alfa-delta uyku anomalisi' denir (1). Yavaş dalga uykusunda alfa dalgalarının görülmesi yaygın miyalji ve hiperaljezi ile ilişkili bulunmuş ancak FM dışında diğer psikolojik bozukluklarda da saptanmıştır (43). FM hastalarında restoratif rolü olan yavaş dalga uykusu yüzdesinde azalma görülür ancak bu da hastalığa spesifik değildir.

Aynı zamanda non-REM 4. fazda beklenen GH ve IGF-1 salınımı azalır. GH ve IGF-1 kas mikrotravmalarının onarımı için gerekli hormonlardır. Uyku bozukluğu kas doku hasarı iyileşmesini bozar, hasarlı kastan SSS'ye duyuşal uyarıların iletim süresi uzar ve kas ağrısı algısı güçlenir. Bu durum da uyku bozukluğunu daha da artırır. Koca ve ark. yaptıkları çalışmada FM hastalarında uyku bozukluklarının hastalık ciddiyeti, ağrı ve seksüel disfonksiyon ile belirgin ilişkisi olduğunu saptamıştır (44). Bu nedenle uyku düzeni hastaların tedavisinde önemli rol oynamaktadır.

FM hastalarında eşlik eden noktürnal miyoklonus, huzursuz bacak sendromu ve obstrüktif uyku apnesi gibi uyku bozuklukları da saptanmıştır (18).

### **Kas İşlevlerinde Bozukluklar**

FM hastalarında en belirgin semptomun kas ağrısı ve hassasiyeti olması nedeniyle araştırmacılar olası kas patolojisi üzerine yoğun çalışmalar yapmıştır. FM hastalarının hassas noktalarında ATP, adenozin difosfat (ADP) ve fosfokreatin düzeylerinde azalma, kreatin ve adenozin monofosfat (AMP) artma ile kırmızı

fibrillerde yırtılma olduğu ve kasta oksijenizasyon bozukluğu saptanmıştır (45). Bu durum devamlı mikrotravmaya bağlı oluşabilmekte ve iskemi hastalarda egzersiz sonrası oluşan ağrılı duruma katkıda bulunabilmektedir.

Kas biyopsilerinde atrofik fibriller, fibriler düzensizlik, mitokondrilerde düzensiz krista paterni gibi non-spesifik bulgular bildirilmiştir (19). Bunun yanında diğer bulgular tip 2 kas liflerinde atrofi, tip1 liflerinde ekmek içi manzarası, yağ ve glikojen birikimi, fibrosidik nodüllerin içinde mukopolisakkarit miktarında artış, mitokondrilerde yapısal anormallikler ve azalmış kapiller sayısıdır (46).

MR spektroskopik, sintigrafik immünokimyasal çalışmalarda inflamasyona ait bulgulara rastlanmamıştır. Kaslarda saptanan en önemli bulgu inflamasyon değil yapısal değişiklikler, mikrosirkülasyonda azalma ve lokal hipoksi bulgularıdır (20). Svebak ve arkadaşlarının yaptığı elektromiyografi (EMG) çalışmalarında FM'de bir farklılık saptamazken, Elert ve ark. kontraksiyonlar arasında kontrollerden daha yüksek seviyede elektromiyografik kas gerilimi saptamışlardır (47, 48). Nooregard ve ark. kas gücü ve MRG ile kasların enine kesit alanlarını değerlendirmişler, FM hastalarının kas gücünde %30 azalma olduğunu saptamışlardır (49). Kaslarda görülen değişikliklerin ağrı nedeniyle hastaların daha sedanter bir yaşam sürmelerine bağlı olabileceği de düşünülmüştür. Hareketsiz yaşam ile birlikte uyku bozuklukları, HHA bozulma ve GH sekresyonundaki azalma mikrotravmaları tetiklemektedir.

### **İmmünolojik Değişiklikler ve Oksidatif Stres**

FMS'nin immün sistem ile ilgili bir patoloji olabileceği otoimmün hastalıklarla birlikte sık görülmesi, tetikleyiciler arasında enfeksiyon varlığının immün ve inflamatuvar süreci tetikleyebileceği, klinikte karşımıza çıkan ateş, yorgunluk, allodini ve hiperaljezi gibi semptomların sitokinler ile tetiklenebileceği görüşleri üzerine araştırılmıştır. Ana inflamatuvar sitokinler IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- alfa, INF- $\gamma$  ve IFN- $\alpha$  iken anti-inflamatuvar sitokinler IL-4, IL-10, IL-13 ve TGF- $\beta$ 'dir. Sitokinlerin, nitrik oksit ve prostaglandin E2'ye (PGE2) karşı nosiseptörlerin duyarlılığını artırdığı, nöronal aktiviteyi değiştirdiği ve HHA eksenini etkilediği gösterilmiştir. IL-1 beta, IL1Ra, IL-2, IL-6, IL8, TNF- alfa gibi sitokinlerin nörojenik

inflamasyona neden olarak periferik ve santral sensitizasyon oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (50).

Çalışmalar arasında sitokin düzeyleri konusunda çelişkiler mevcuttur. Bazı çalışmalarda sitokin seviyelerinde anlamlı fark bulunmazken; bazılarında proinflamatuvar sitokinlerden IL6, IL8, TNF-alfa düzeylerinde yükseklikler saptanmıştır (51). Klinik skorların IL-6 ve IL-8 düzeyleri ile kolerasyon gösterdiği de iddia edilmektedir (52). Gür ve ark. ise yaptıkları araştırmalarında FM hastalarının serumlarında IL-2r ve sempatik ağrıda rol oynayan IL-8 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmiş ve IL-8 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasında ilişki olduğunu saptamışlardır (53). IL-1 ve IL-8 düzeylerindeki artışın ve koenzim Q10 eksikliğinin mitokondriyal bozukluklara yol açarak patogeneizde rol oyandığı düşünülmektedir (18). Ranzolin ve ark. tarafından yapılan çalışmada FM hastalarında IL10 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunurken IL6, IL8 ve TNF-alfa düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır. IL10 antihiperaljetik, antiallodinik etkilerinden dolayı inflamatuvar sitokinleri (IL1, IL6, TNF-alfa) suprese etmek amacıyla kompensatuvar olarak arttığı tahmin edilmektedir (51). Çalışmalar arasındaki bu farklılıkların nedeninin hastalık süresi, ilaç kullanımı, depresyon varlığından etkilenmesi; sitokinler için çalışma yönteminin farklı olması, örneklemelerin farklı saatlerde toplanması ve örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Aynı zamanda inflamatuvar cevabı düzenleyen ve ağrı yolaklarında rolü olan kemokin çalışmalarında FM hastalarında aktive edilmiş monositlerden sağlıklı bireylere göre daha fazla eotaksin, C-C Motif Kemokin Ligand 22 (CCL22) ve C-X-C Motif Kemokin Ligandı (CXCL1) salgılandığı gösterilmiştir (54).

Bullòn ve arkadaşları FM hastalarının kan hücrelerinde artmış seviyede mitokondriyal reaktif oksijen türevi (ROT) ve düşük seviyelerde fosforile adenosin monofosfat-aktive protein kinaz (AMPK) ve ATP bulmuştur (55). Artmış mitokondriyal süperoksit üretiminin oksidatif hasara karşı koruyucu rolü olan AMPK yolağının bozulmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Daha önce yapılmış birçok çalışmada da vücutta artmış serbest radikal varlığı ile oksidan-antioksidan sistemlerde imbalans tespit edilmiştir (4, 5, 27). FM ile oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemi arasındaki ilişki Bölüm 2.4'te detaylı olarak anlatılacaktır.

### 2.1.5 Klinik Semptom ve Bulgular

Kronik yaygın ağrı, halsizlik, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, sabah katılığı FM hastalarında en sık görülen semptomlardandır. Sensöriyel dizesteziler, aşırı terleme, ekstremitelerde soğukluk hissi, karıncalanma, bruksizm, kronik baş ağrısı, Raynaud fenomeni, sikka semptomları, işitme ve görme bozuklukları, non-kardiyak göğüs ağrısı, temporamandibuler eklem ağrısı, dismenore, irritabl bağırsak sendromu, depresyon ve anksiyete bozuklukları gibi çok farklı semptomlar görülebilir (1). Hastalarda sık görülen semptomlar ve sıklıkları Tablo 1’de gösterilmiştir (56).

**Tablo 1: Fibromiyalji Sendromunda Görülen Semptomlar ve Sıklıkları**

Semptom	Sıklık (%)
Çok sayıda anatomik bölgede ağrı	100
Sabah tutukluğu	76
Tüm vücutta acı hissi	62
Yumuşak dokularda subjektif şişlik	52
Halsizlik	87
Sabah yorgunluğu	75
Uyku bozukluğu	72
Kognitif disfonksiyon	61
Mental stres	61
Anksiyete	60
Parestezi	54
Baş ağrısı	54
Dismenore	43
Depresyon	37
Tinnitus	17
Sikka semptomları	15
Raynaud femoneni	14
Premenstrüel sendrom	42
İrritabl bağırsak sendromu	38
Huzursuz bacak sendromu	31
Kadın üretral sendrom	15
Temporamandibuler eklem disfonksiyonu	12

## **Ağrı**

Tipik olarak uzun süreli (>3 ay), tüm vücutta yaygın olarak hissedilen ağrı en sık görülen semptomdur. Ağrı geniş bir alandadır; belin alt ve üstünde, vücudun sağ-sol yarımında, aksiyel iskelet boyunca (bel, torakal omurga, göğüs ön duvarı, boyun) görülür. Sıklıkla ağrı duyulan bölgeler boyun, sırt, bel, omuz kuşağı ve pelvik bölgedir (57). Ağrının karakteri yanıcı, yakıcı, batıcı, zonklayıcı, kemirici, derinden gelen karıncalanma tarzında veya bunların kombinasyonu şeklinde olabilir. Ağrı sabahları daha çoktur ve gün boyu sürebilir. Soğuk, nem, emosyonel stres, travma, aşırı yorgunluk gibi etkenlerle artış gösterir.

## **Yorgunluk**

Yorgunluk ya da halsizlik ağrıdan sonra en sık görülen semptomdur ve %75-90 oranında saptanır (1). Fiziksel ve zihinsel efor, psikolojik strese karşı kolay yorulma FM için tipiktir (58). Uykusuzluk, depresyon, ağrı, kasların aerobik kapasite azlığı, otonom disfonksiyon en sık yorgunluk sebebidir. Günlük yaşam aktivitelerini önemli derecede etkileyip fonksiyon kaybına neden olabilir.

## **Uyku Bozukluğu**

Uyku bozukluğu oldukça yaygındır; gece sık uyanma, dinlendirmeyen uyku ve en önemli göstergesi sabah yorgun uyanma görülür. Hastalar uykuya dalmakta güçlük çektiklerinden, uzun süre uyusalar da dinlenemediklerinden ve bütün gün uykulu halin devam etmesinden yakınır. Kötü bir gece uykusunu da ertesi gün FM semptomlarının kötüleşmesi takip eder.

## **Tutukluk**

Sabahları belirgin olup tüm gün sürebilmekte ve tüm vücutta yaygın olarak görülmektedir. Ağrı ve uyku bozukluğu kadar yaşam kalitesini etkileyebilmektedir. RA'dan farkı sadece tutulan eklemden değil tüm vücutta tutukluk hissi olması; osteoartritten farkı ise gün boyu sürebilmesi ve yataktan kalkma güçlüğü yapmamasıdır.



## **Parestezi**

Hastalarda iğnelenme, karıncalanma, yanma gibi belirtiler mevcuttur. Sıklıkla üst ekstremitede özellikle parmaklarda ve gövdede görülür; segmental bir dağılım göstermez. Allodini (ağrılı olmayan uyarının ağrılı hissedilmesi) ve hiperaljezi (hafif ağrılı uyarının şiddetli hissedilmesi) gibi dizestezik semptomlar görülebilir.

## **Psikiyatrik ve Kognitif Bozukluklar**

Hastalarda anksiyete bozukluğu, depresyon ve stres bozukluğu başta olmak üzere %30-40 oranında psikiyatrik bulgular görülür. Aynı zamanda hastalar sıklıkla azalmış bilişsel işlevlerden şikayet ederler. Genellikle çalışma belleği, anlamsal ve olaysal belleklerde bozulma, mantıksal analizler, seçici dikkat ve motivasyon ile ilgili zorluklar görülür (58). Hastalarda görülen bu konsantrasyon güçlüğü ve hafıza kaybıyla seyreden kognitif bozulma 'fibro-fog' olarak tanımlanmaktadır (57). Nedenleri arasında kronik ağrı, uyku bozukluğu, kullanılan ilaçlar sayılabilir (59).

## **Eşlik Eden Diğer Bozukluklar**

Hastalarda santral sensitivite sendromlarından birçoğu birlikte görülmektedir. Bunlar İBS, kadın üretral sendrom, interstisyel sistit, primer dismenore, huzursuz bacak sendromu, temporamandibuler eklem disfonksiyonu, gerilim tipi baş ağrısı, migren sayılabilir (57). İBS ve benign dispepsi hastaların %30-50'sinde görülen yaygın gastrointestinal bozukluklardır (60). Karın ağrısı, bulantı, kusma, konstipasyon, diyare, abdominal distansiyon ile prezente olabilir. FMS hastalarının yaklaşık %60'ında üriner ani sıkışma hissi ve noktüri görülür. Kadın hastaların %12'sinde ise steril idrara rağmen dizüri, suprapubik hassasiyet, ani idrar sıkışıklığı ve üretral ağrı ile tanımlanan kadın üretral sendromu görülür (60).

Ek olarak alerjik yakınmalar, ağız ve göz kuruluğu, vazomotor rinit, nazal konjesyon, baş dönmesi, tinnitus gibi üst solunum yolu rahatsızlıkları; raynaud fenomeni, kaşıntı, kızarıklıklar, livedo retikularis, malar rash gibi dermatolojik bulgular, ortostatik hipotansiyon, aritmi, göğüs ağrısı, dispne, mitral valv prolapsusu gibi kardiyak bozukluklar ve otonomik disfonksiyon bulguları görülebilmektedir (7, 57).

FMS çeşitli romatizmal hastalıklarla da beraber görülmektedir. Haliloğlu ve ark. yaptığı çalışmada SLE ile birlikte görülme prevalansı %13.4, Sjögren sendromu ile %12, ankilozan spondilit ile %12.6, RA ile %6.6, vaskülitler ile %25, Behçet hastalığı ile %5.7, polimiyozit ile %6.9, ailesel Akdeniz ateşi ile %7.1 olarak saptanmıştır (61). Aynı zamanda seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostakondrit, bursit gibi patolojiler de görülebilmektedir (1).

### **2.1.6 Fizik Muayene**

Fizik muayenede en tipik bulgu çok sayıda hassas noktanın varlığıdır. Hassasiyet yaygın olabilir ve vücudun herhangi bir yerinde bulunabilir. Vücutta yaygın ağrı nedeniyle eklemlerde hassasiyet ve eklem hareketlerinde hafif kısıtlanma görülebilir (1). Objektif eklem şişliği, kızarıklık, ısı artışı, kas güçsüzlüğü, anormal nörolojik bulgu saptanmaz. Ayırıcı tanı için romatolojik, nörolojik ve lökomotor sistem muayeneleri yapılması gerekir.

1990 ACR sınıflandırma kriterlerinde bulunan hassas nokta muayenesi ACR 2010, 2011, 2016 tanı kriterlerinde yer almasa da farklı rehberlerde (Kanada ve İsrail) uygulanması hala yararlı bulunmaktadır (57). Muayene en iyi baş parmak ile 4 kg basınç (tırnak yatağının beyazlamasını sağlayan basınç) uygulayarak değerlendirilir. Yaygın ağrı ve hassasiyetin gösterilmesinde pratik bir yöntemdir.

Bunun dışında deri kıvrım hassasiyeti (cilt ve cilt altı dokunun sıkılması ile elde edilen hassasiyet), reaktif hiperemi (hassas nokta bölgelerinde palpasyonla muayeneden iki dakika sonra bölgede eritem görülmesi), retiküler deri rengi değişimi (kol ve bacakların iç yüzünde, belde görülebilen balık ağı şeklinde kırmızı mavi ya da mor renkli noktalanmalar) bulguları da saptanabilir ancak tanı için gerekli değildir.

### **2.1.7 Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri**

Tanı koymada kullanılan bir laboratuvar testi yoktur. Rutin kan tetkikleri fibromiyaljide normal sınırlardadır. Laboratuvar testleri ayırıcı tanı amacıyla kullanılmaktadır. Tam kan sayımı, biyokimya, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), TSH, D vitamini düzeyi başlangıçta istenmesi gereken tetkiklerdir. Fizik muayenede bulgu olduğunda ya da öykü ile romatolojik patolojiden şüphelenildiğinde

antinükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF) gibi diğer laboratuvar tetkikleri istenebilir (7).

Hastalarda eşlik eden artrit, disk lezyonu bulguları yoksa ya da farklı bir patoloji düşünülmüyorsa direk radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografi (PET), MRG gibi görüntüleme yöntemlerine gerek yoktur. Ancak nörogörüntüleme yöntemleri ile FM'de ağrı işlenmesi ile ilgili bölgelerde anormallikler saptanabilir. PET, SPECT ile talamus ve kaudat nükleusta kan akımında azalma araştırmalarda gösterilmiştir (39). Fonksiyonel MRG ile yapılan çalışmalarda beyinde ağrı işleme bölgelerinde (somatosensoriyel primer ve sekonder korteks, insula, putamen) aktivite artışı görülmüştür (38). Görüntüleme çalışmalarında farklılıklar tespit edilse de maliyet-etkinlik ve sensitivite-spesifite açısından klinik pratikte kullanılmamaktadır (57).

İnflamatuar veya metabolik miyopati düşündüreren herhangi bir klinik bulgu yoksa biyopsi yapılmasına gerek yoktur. EEG ve EMG incelemeleri de diagnostik test olarak kullanılmamaktadır.

### **2.1.8 Sınıflandırma**

FMS temelde primer ve sekonder fibromiyalji olarak iki alt gruba sınıflandırılmaktadır. Primer FM'de altta yatan ya da eşlik eden herhangi bir neden bulunmazken; sekonder FM'de altta yatan bir neden mevcuttur. Ek olarak bazı yazarlar primer FM'yi farklı alt gruplara ayırmıştır (Tablo 2) (62-64).

### **2.1.9 Tanı**

FMS tanısında günümüzde altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Henüz hastalığa ait bir laboratuvar testi, radyografik inceleme ve biyolojik belirteç saptanmamıştır. Tanı öykü, fizik muayene ve ACR sınıflandırma kriterleri kullanılarak konulmaktadır. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri de diğer hastalıkların dışlanmasında kullanılmaktadır.

Hastalığın sendrom olarak tanımlanmasından sonra ilk olarak 1990 yılında ACR klasifikasyon kriterleri yayınlanmış ve uzun süre tanı amacıyla kullanılmıştır. Bu

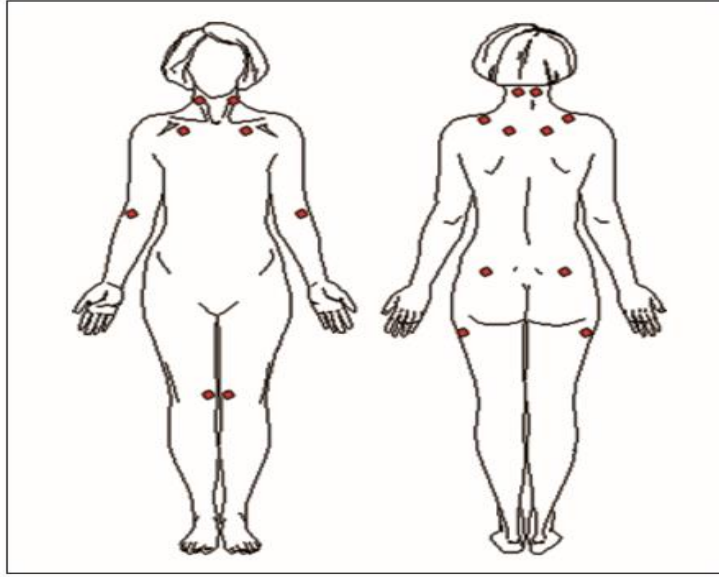
**Tablo 2: Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması**

<b>Thieme ve ark. [62]</b>	1. Anksiyete bozukluğu temel sorun 2. FM ve psikiyatrik problemlerin birlikteliği 3. FM'ye psikiyatrik bozukluk eşlik etmiyor
<b>Giesecke ve ark. [63]</b>	1. Hassas noktalarda hafif hassasiyet artışı ve orta derecede psikiyatrik değişiklikler 2. Orta derecede hassasiyet artışı ve ağır psikiyatrik değişiklikler 3. Aşırı hassasiyet artışı ve hafif psikiyatrik değişiklikler
<b>Müller ve ark. [64]</b>	1. Ağrıya karşı artmış duyarlılık (psikolojik bozukluk yok) 2. FM ve kronik ağrıya bağlı depresyon birlikteliği 3. FM ve depresyon birlikteliği 4. Somatizasyon bozukluğuna bağlı FM

ilk yayınlanan kriterlere göre 3 aydan uzun süredir var olan yaygın vücut ağrısı (bel üst ve alt kısmında, vücudun her iki yanında) ile belirlenen 18 hassas noktadan 11'inde pozitiflik bulunması tanı koydurmaktadır (Tablo 3) (Şekil 1) (65). Hassas noktalara (tender points) tırnak yatağı beyazlayana kadar yaklaşık 4kg'lık bir dijital bası uygulanmakta ve ağrı hissetmesi ile pozitif sayılmaktadır. Başka bir hastalığın varlığı tanıyı dışlamaz. 1990 ACR kriterlerinin tanı koymada duyarlılığı % 88.4, özgünlüğü %81.1 olarak saptanmıştır (56).

Klinik pratikte hassas nokta muayenesinin kullanım zorluğu, hastaların yaklaşık %25'inde hassas noktaların bulunmaması, ağrı dışındaki yorgunluk, uyku bozukluğu ve somatik yakınmaların göz önünde bulundurulmaması nedenleri yeni alternatif tanı kriterleri arayışına neden olmuştur (56, 57). Bu sebeplerle ACR 2010 yılında hassas noktaların olmadığı, semptom sorgulamasının ön planda tutulduğu yaygın ağrı indeksi (YAI) ve semptom şiddet skalasını (SSS) içeren yeni tanı kriterlerini yayınlamıştır (Tablo 4) (66). 2010 kriterleri 19 ağrılı nokta ve 41 somatik semptomu içermektedir.

Bu kriterlerle tanı koyulan hastaların %25'inin 1990 ACR tanı kriterleri ile karşılanamıyor olması, ağrıyı açıklayan başka bir hastalığın olmaması şartı nedeniyle



**Şekil 1: Fibromiyalji'de 18 Hassas Noktanın Lokalizasyonu**

**Tablo 3: ACR 1990 Fibromiyalji Sınıflama Kriterleri**

<p><b>1.Yaygın Ağrı Öyküsü</b></p>	<p>Vücudun sol ve/veya sağ yarımında, bel seviyesi yukarısında ve/veya aşağısında aksiyel iskelet de dahil üç aydan uzun süren ağrı</p>
<p><b>2.Hassas Nokta Ölçümü</b></p>	<p>Başparmak ya da işaret parmağı palpasyonu ile yaklaşık 4kg'lık kuvvet uygulanmalı, 18 hassas noktadan 11'i ağrılı olmalı. Bu hassas noktalar:</p> <p>Oksiput: Bilateral suboksipital kasların yapışma yerleri  Alt servikal: C5-C7 intertransvers aralıkların bilateral ön yüzleri  Trapez: Bilateral trapez üst kenarların orta noktası  Supraspinatus: Bilateral spina skapula medial sınırında supraspinatus kası origosu  İkinci kosta: Bilateral, ikinci kostokondral bileşke, üst kenarın laterali  Lateral epikondil: Bilateral, lateral epikondillerin 2 cm distali  Gluteal: Bilateral kalça üst dış kadranı  Büyük trokanter: Bilateral trokanterik çıkıntının hemen arkası  Diz: Bilateral diz eklem çizgisinde medial yağ yastıkçığının proksimali</p>

**Tablo 4: ACR 2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri**

1. Yaygın ağrı indeksi (YAI) $\geq 7$ ve semptom şiddet skalası (SSS) $\geq 5$ veya YAI 3-6 ve SSS $\geq 9$
2. Semptomların en az üç aydır benzer düzeyde devam etmesi
3. Hastanın yakınmalarını açıklayacak başka bir hastalığının olmaması Hasta 3 kriteri de karşılamalıdır.
<b><u>Yaygın ağrı indeksi (YAI):</u></b> Hastanın geçen haftaki ağrısının, aşağıdaki bölgeler dikkate alınarak kaç bölgede olduğunun skorlanması (0-19 arasında) Sağ çene Sağ üst kol Sağ kalça Sağ bacak Karın Sol çene Sol üst kol Sol kalça Sol bacak Sırt Sağ omuz Sağ ön kol Sağ uyluk Boyun Bel Sol omuz Sol ön kol Sol uyluk Göğüs
<b><u>Semptom şiddeti skalası (SSS):</u></b> Son bir haftadaki yorgunluk, kognitif semptomlar, dinlenmeden uyanma semptom şiddeti skorlarının sahip olunan somatik semptom skoruyla toplamı (0-12 arasında) <b>-Yorgunluk</b> <b>-Kognitif semptomlar</b> <b>-Dinlenmeden uyanma</b> 0: Yok 1: Hafif veya aralıklı derecede 2: Orta sıklıkla, orta dereceli 3: Şiddetli derecede, yaşamı etkileyen <b>-Somatik semptomlar:</b> Kas ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, baş ağrısı, abdominal ağrı, uyuşma, karıncalanma, baş dönmesi, sersemlik, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, sık idrara çıkma, dizüri, mesane spazmı, işitmede zorluk, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, mide bulantısı, kusma, reflü, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, kulak çınlaması, ürtiker, raynaud, saç dökülmesi, iştahsızlık, halsizlik-yorgunluk, mide ekşimesi, oral aft, tat duyusu kaybı, kuru göz, nöbet/kriz, döküntü, dispne, fotosensitivite 0: hiç semptom yok 1: birkaç semptom var (1-10) 2: orta sayıda semptom (11-24) 3 semptomların çoğu mevcut (24 üzeri)

inflamatuar ve diğer ağrılı hastalıkların varlığında kriterlerin uygulanamaması ve primer-sekonder FM ayırımı yapılamaması gibi önemli eksiklikleri vardır (56).

2011 yılında epidemiyolojik çalışmalarda kullanmak üzere, hekim verisine ihtiyaç duymadan, hasta ifadelerine dayalı olarak 2010 tanı kriterleri modifiye edilmiştir. Modifiye kriterlerde 2010 kriterlerindeki hekim tarafından değerlendirilen somatik semptomlar yerine hastaların kendi değerlendirdiği son 6 ay içindeki baş ağrısı, karın alt bölgesinde ağrı ya da kramp ve depresyondan oluşan 3 spesifik semptom eklenmiştir. Tanı için YAI (0-19 puan) ve değiştirilmiş SSS (0-12 puan) toplamı ile oluşan FMS semptom ölçeğinin (0-31puan) en az 13 puan ve üzerinde olması gerekmektedir (67). Yapılan çalışmada 2011 tanı kriterinin özgünlüğü %67, duyarlılığı %83 ve 1990 kriterleri ile tanısal uyumluluğu %74 olarak saptanmıştır (68).

Sensitivite ve spesifitesinin düşük olması, yalancı pozitiflik oranının yüksek olması ve ekartasyon tanısı olarak tanımlanması gibi dezavantajları nedeni ile yeni arayışlar içine girilmiş; Bennet ve ark. tarafından 2013 yılında yeni alternatif tanı kriterleri oluşturulmuştur (67, 68). 2013 kriterleri 28 ağırlı alanı içeren ağrı yerleşim skoru ve 10 subjektif semptomun sorgulandığı semptom etkilenme skorunun hesaplanmasını içermekte ve ağrıya neden olacak başka bir hastalık varlığının tanıyı dışlamaması kuralını getirmektedir (Tablo 5) (68). 2011 kriterleri ile karşılaştırıldığında 2013 kriterlerinin duyarlılığı %81, özgünlüğü %80, tanısal uyumluluğu %80 oranında saptanmış, erkek prevelansında artış gösterilmiş ve yalancı pozitiflik oranı da %35'ten %25'e düşerek daha üstün bulunmuştur (56).

2016 yılında da Wolfe ve arkadaşları bölgesel ağrıların karışmaması adına jeneralize ağrı olması gerekliliği şartını da içeren 2010 revizyon kriterlerini yayınlamışlardır (Tablo 6) (69). 5 bölgeden en az 4'ünde ağrı bulunması ile sağlanan jeneralize ağrı kriterinin kullanımı ile bölgesel ağrı sendromlarının fibromiyalji ile karışması engellenmiş ve yalancı pozitiflik oranı düşürülmüştür. Çene, göğüs ve karın ağrısı tek başına jeneralize ağrı grubunda sayılmamaktadır. YAI ile SSS toplamı ile elde edilen fibromiyalji şiddet ölçeği (FŞÖ) de semptom şiddetini ölçmede ve hasta takibinde kullanılabilir bir araç olmuştur.

### **2.1.10 Ayırıcı Tanı**

Kronik yaygın ağrı, halsizlik, yorgunluk ile giden birçok romatizmal ve romatizma dışı hastalık fibromiyalji ile karışabilmektedir. Ayırıcı tanıda en sık

**Tablo 5: 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri**

1. Semptomlar ve ağrı yerleşiminin en az son 3 aydır devam ediyor olması			
2. Ağrı yerleşim skoru $\geq 17$ ve Semptom etkilenme skoru $\geq 21$ ise			
3. Diğer ağırlı hastalıklar ya da bununla ilişkili semptomlar FM tanısını dışlamaz.			
<b><u>Ağrı Yerleşim Skoru (0-28)</u></b>			
Aşağıda belirtilen 28 alanın her biri için geçtiğimiz 7 gün içinde devamlı ağrı hissettiklerinizi işaretleyiniz. Toplam skor 0 ile 28 arasında olacaktır.			
Boyun	Sağ omuz	Sol el	Sol üst bacak
Çene sağ yanı	Sol omuz	Bel orta hat	Sağ diz
Çene sol yanı	Sağ kol	Bel sağ yanı	Sol diz
Sırt sağ yanı	Sol kol	Bel sol yanı	Sağ ayak bileği
Sırt sol yanı	Sağ el bileği	Sağ kalça	Sol ayak bileği
Sırt orta hat	Sol el bileği	Sol kalça	Sağ ayak
Göğsün ön kısmı	Sağ el	Sağ üst bacak	Sol ayak
<b><u>Semptom Etkilenme Skorlaması (SES)</u></b>			
Aşağıdaki 10 sorunun her biri için 7 günde sıkça hissettiğiniz belirtilerin yoğunluğunu 1'den 10'a kadar en iyi ifade eden puanı işaretleyiniz.			
-Ağrı	1: ağrı yok	10: dayanılmaz ağrı	
-Enerji	1: bol enerji	10: hiç enerji yok	
-Tutukluk	1: tutukluk yok	10: şiddetli tutukluk	
-Uyku	1: dinlenmiş uyanma	10: çok yorgun uyanma	
-Depresyon	1: depresyon yok	10: çok depresif	
-Hafıza sorunları	1: hafıza iyi	10: hafıza çok kötü	
-Endişe	1: endişe yok	10: çok endişeli	
-Dokunmaya duyarlılık	1: duyarlılık yok	10: çok duyarlı	
-Denge problemleri	1: problem yok	10: denge çok bozuk	
-Yüksek seslere, parlak ışıklara, kokulara ve soğuğa duyarlılık	1: duyarlılık yok	10: aşırı duyarlılık	
10 ayrı skor toplanır. SES skoru elde etmek için toplam skor 2'ye bölünür			



**Tablo 6: Fibromiyalji Sendromu 2016 Tanı Kriterleri**

1. Yaygın ağrı indeksi (YAI) $\geq 7$ ve semptom şiddet skalası (SSS) $\geq 5$ veya yaygın ağrı indeksi 4-6 ve SSS $\geq 9$																														
2. Jeneralize ağrı: Belirlenen 5 bölgenin en az 4'ünde ağrı olması (çene, göğüs, abdomen dahil değil)																														
3. Semptomların en az 3 aydır var olması																														
4. Diğer bir klinik tanının varlığı FMS tanısını dışlamaz																														
<p><b><u>Yaygın ağrı indeksi (0-19)</u></b></p> <p>Geçen hafta boyunca hastaların ağrılı bölgeleri kaydedilir, kaç bölgede olduğu skorlanır.</p> <table border="1"><thead><tr><th>Sağ Üst Bölge</th><th>Sol Üst Bölge</th><th>Sağ Alt Bölge</th><th>Sol Alt Bölge</th><th>Aksiyel Bölge</th></tr></thead><tbody><tr><td>Sağ çene*</td><td>Sol çene*</td><td>Sağ kalça</td><td>Sol kalça</td><td>Boyun</td></tr><tr><td>Sağ omuz</td><td>Sol omuz</td><td>Sağ uyluk</td><td>Sol uyluk</td><td>Bel</td></tr><tr><td>Sağ üst kol</td><td>Sol üst kol</td><td>Sağ bacak</td><td>Sol bacak</td><td>Sırt</td></tr><tr><td>Sağ ön kol</td><td>Sol ön kol</td><td></td><td></td><td>Göğüs*</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td>Karın*</td></tr></tbody></table> <p>*jeneralize ağrı tanımına dahil değildir</p>	Sağ Üst Bölge	Sol Üst Bölge	Sağ Alt Bölge	Sol Alt Bölge	Aksiyel Bölge	Sağ çene*	Sol çene*	Sağ kalça	Sol kalça	Boyun	Sağ omuz	Sol omuz	Sağ uyluk	Sol uyluk	Bel	Sağ üst kol	Sol üst kol	Sağ bacak	Sol bacak	Sırt	Sağ ön kol	Sol ön kol			Göğüs*					Karın*
Sağ Üst Bölge	Sol Üst Bölge	Sağ Alt Bölge	Sol Alt Bölge	Aksiyel Bölge																										
Sağ çene*	Sol çene*	Sağ kalça	Sol kalça	Boyun																										
Sağ omuz	Sol omuz	Sağ uyluk	Sol uyluk	Bel																										
Sağ üst kol	Sol üst kol	Sağ bacak	Sol bacak	Sırt																										
Sağ ön kol	Sol ön kol			Göğüs*																										
				Karın*																										
<p><b><u>Semptom şiddeti skalası (0-12)</u></b></p> <p>Son 7 gün içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı?</p> <p><b>-Yorgunluk</b></p> <p><b>-Dinlenmeden uyanma</b></p> <p><b>-Bilişsel semptomlar</b></p> <p>0: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli</p> <p>Son 6 ay içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı?</p> <p><b>-Baş ağrısı</b></p> <p><b>-Karında ağrı veya kramplar</b></p> <p><b>-Depresyon</b></p> <p>0: Hayır 1: Evet</p> <p>Fibromiyalji Şiddet Ölçeği (FŞÖ): YAI+SSS</p>																														

karşımıza çıkanlar miyofasyal ağrı sendromu (MAS) ve kronik yorgunluk sendromudur (KYS). Miyofasyal ağrı sendromunun FMS ile benzer özellikleri vardır ancak MAS'da çoğunlukla ağrının tek bir anatomik bölgede lokalize olması, hassas

nokta yerine tetik nokta varlığı ve bu noktalarda palpasyon ile lokal sıçrama ve seyirme cevabı görülmesi ayırıcı için önemlidir. Ağrı germe egzersizleri, kuru iğneleme, lokal anestezi enjeksiyonları, iskemik kompresyon gibi lokal tedavilere iyi yanıt verir (60).

Ayırıcı tanıda KYS de mutlaka düşünölmelidir. KYS'nin temel özelliği hastanın günlük yaşam aktivitelerini belirgin etkileyen, en küçük fiziksel aktivite sonrası bile uzun süreli yatak istirahati ile düzelmeyen yorgunluktur. Açıklanamayan ve en az 6 ay süren yorgunlukla birlikte; uyku bozukluğu, hafıza ve konsantrasyon bozuklukları, psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği kronik ve tedavisi zor bir kas-iskelet sistemi rahatsızlığıdır. FMS ile birlikteliği de sık görölmektedir. FMS olan hastaların %20-70'inde KYS, KYS olan hastaların da %35-75'inde FMS olabildiği görölmüşür (70).

Bunun dışında FMS SLE, RA, polimiyaljiya romatika, sjögren sendromu, miyozit gibi romatizmal hastalıklar, nöropatiler, multipl skleroz (MS), hipotiroidi, kronik enfeksiyonlar (lyme, HIV, hepatitler) gibi çok çeşitli hastalıklar ile karışabilmektedir (1, 57). FMS ile beraber komorbid durumların da bulunabileceği ve başka bir hastalık varlığının tanıyı dışlayamayacağı da akılda tutularak dikkatli bir anamnez, ayrıntılı fizik muayene, uygun laboratuvar testleri ve görüntöleme yöntemleri ile ayırıcı tanısı yapılabilir. Ayırıcı tanıda düşünölmeli gereken hastalıklar ve tanı yöntemleri Tablo 7'de sıralanmıştır (57).

### **2.1.11 Tedavi**

FMS patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılmadığından ve etyolojide birden fazla faktörün rol oynamasından dolayı tedavisi zordur ve fikir birliğine varılan tek bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavide ana amaç ağrı kontrolü, uykunun düzenlenmesi, yorgunluk ve depresyonun düzeltilmesi ve fonksiyonların artırılmasıdır (1, 2). Tedavi bireysel olarak hastalığın semptomları ve klinik seyrine göre düzenlenmeli; hasta eğitimi, psikoterapi, bilişsel davranışsal tedaviler, egzersiz, fizik tedavi yöntemleri, balneoterapi gibi farklı yöntemlerle multidisipliner bir yaklaşım uygulanmalıdır (2).

FMS'nin tedavisinde ortaya çıkan karışıklığı giderebilmek için Amerikan Ağrı Derneği (American Pain Society-APS-2005) (71), EULAR (European League Against Rheumatism-2007) (72) ve 2016 yılında yapılan güncellemesi (3), Almanya

**Tablo 7: Fibromiyalji Sendromu Ayırıcı Tanısı**

<b>Romatizmal hastalıklar</b>	
Romatoid artrit	ESH, CRP, RF, anti-CCP
Sistemik lupus eritematozus	ANA, anti-dsDNA
Sjögren sendromu	ANA, Anti-Ro, Anti- La, tükürük bezi biyopsisi
Polimiyozit, dermatomyozit	Serum kreatin kinaz, myoglobulin, biyopsi
Polimiyalji romatika	ESH, CRP, steroid tedavisine hızlı yanıt
Ankilozan spondilit	HLA-B27, radyografi, MR
<b>Nörolojik Hastalıklar</b>	
Nöropatiler (KTS, PNP)	USG, EMG
Servikal radikülopati	Radyografi, MRG, EMG
Myastenia gravis	anti-AchR, EMG
Multipl skleroz	MRG
<b>Metabolik Hastalıklar</b>	
Hipotiroidi	TSH
Anemiler	Tam kan sayımı, ferritin
Diabetes mellitus	Kan glukoz düzeyi
Hiperparatiroidizm	PTH, alkalen fosfataz, serum Ca düzeyi
Vitamin D eksikliği/osteomalazi	25-OH D vitamini düzeyi, PTH, alkalen fosfataz, serum Ca düzeyi
Kronik enfeksiyonlar	Tam kan sayımı, ESH, serolojik testler
Maligniteler	Tam kan sayımı, periferik yayma, BT, biyopsi
<b>Diğer Durumlar</b>	
Miyofasyal ağrı sendromu	Tetik nokta/gergin bant muayenesi ve seyirme cevabı
Epikondilit/bursit/tendinit	Lokal hassasiyet, USG
Poliartiküler osteoartrit	Radyografi
Spondilozlar	Radyografi
Hipermobilite sendromları	Beighton kriterleri

(Association of the Scientific Medical Societies in Germany-AWMF-2008) (73), Kanada (2012) (74) ve İsrail (2013) (75) kanıta dayalı tedavi rehberleri

yayınlanmışlardır. Tüm rehberlerde tedavi hasta merkezlidir ve ilk önerilen hastanın eğitilmesidir. Kanada, İsrail ve Almanya'dan sonra revize EULAR önerileri ile non-farmakolojik tedavilerin birinci basamak rolü üzerinde uzlaşmıştır ancak ilaç seçimi konusunda kanıt düzeyleri bakımından farklılıklar bulunmaktadır (3, 76). Farklı kılavuzlarda fibromiyalji tedavi seçeneklerinin kanıt ve öneri düzeyleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8: Kanada, İsrail ve Almanya Kılavuzlarının Karşılaştırılması**

	KANADA		ALMANYA		İSRAİL	
	Kanıt	Öneri	Kanıt	Öneri	Kanıt	Öneri
Aerobik egzersiz	1a	A	1a	A	1a	A
Amitriptilin	1a	A	1a	B	1a	B
Antikonvülzanlar (pregabalin/gabapentin)	1a	A	1a	C	1a	A
Balneoterapi	Yorum yok		1a	B	1a	C
Bilişsel-davranışsal tedavi	1a	A	1a	A	1a	A
Multikomponent tedavi	1a	A	1a	A	1a	A
Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörleri (duloksetin, milnasipran)	1a	A	1a B/C		1a	A
Selektif serotonin geri alım inhibitörü	1a	A	1a	C	Pozitif ya da negatif öneri yok	
Tramadol	2a	C	Yorum yok		2a	B

### Farmakolojik Tedaviler

Farmakolojik tedavide önerilen hastanın genel sağlık durumu ve yaşam kalitesi sorgulanarak hastada ön plandaki semptom (yorgunluk, uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon) ve bulgulara göre düzenlenmesidir. Yan etki, komorbiditeler, tolerans, hasta tercihi göz önüne alınarak tedavi kişiye göre planlanmalıdır. Tedavi başlangıcında olası yan etkiler ve ilaç intoleransının önüne geçmek için düşük dozlarda ve monoterapi şeklinde başlayıp doz yavaş yavaş titre edilmelidir. Hastalar yakından takip edilmeli, ilaca olumlu yanıt alındığında tedaviye 6 ay devam edilerek bu süre sonunda klinik duruma göre ilaca ara verilip verilmeyeceğine karar verilmelidir (77).

FMS’de etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanlar serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI-duloksetin, milnasipran), trisiklik antidepresanlar (TCAD-amitriptilin), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin) ve tramadoldur. Tedavi kılavuzlarına göre farmakolojik ajanların kanıt düzeyi ve öneri gücü Tablo 9’da gösterilmiştir (3, 78). Ancak Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan 3 ilaç duloksetin (60-120mg/gün), milnasipran (50-100 mg/gün) ve pregabalin (300-450 mg/gün)’dir.

Farmakolojik tedaviyi esas alan Kanada rehberinde bile farmakolojik tedavi yöntemlerinin tek başına etkilerinin kısıtlı olduğu ve aerobik egzersiz, relaksasyon teknikleri ve stres yönetimi başta olmak üzere kognitif davranışsal terapi gibi non-farmakolojik yöntemlerin beraberinde olması gerektiği vurgulanmıştır (74).

**Tablo 9: Fibromiyalji Sendromunda Farmakolojik Tedavi Önerilerinin Kılavuzlara Göre Karşılaştırılması**

	<b>Amerika (APS)</b>		<b>Almanya (AWMF)</b>		<b>Avrupa (EULAR)</b>	
	Kanıt	Öneri	Kanıt	Öneri	Kanıt	Öneri
<b>Amitriptilin</b>	Ia	A	Ia	B	Ia	A
<b>Antikonvülzanlar (gabapentin/pregabalin)</b>	Ia	A	Ia	C	Ib	A
<b>Serotonin- Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (duloksetin/milnasipran)</b>	Ia	A	Ia	B/C	Ia	A
<b>Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri</b>	Ia	A	Ia	C	Ib	A
<b>Tramadol</b>	IIa	C	Öneri yok		Ib	A

### **Trisiklik Antidepresanlar (TCAD)**

Trisiklik antidepresanların, antidepresan etkilerinden bağımsız olarak analjezik etkileri de mevcuttur. Uyku, dikkat, bilişsel fonksiyon, inhibitör ağrı yolları üzerinde etkili olan başta norepinefrin olmak üzere serotonin gibi nörohumoral maddelerin dorsal boynuzda geri alım inhibisyonu yoluyla etki etmektedirler. Ayrıca

endojen opioid sistemin etkinliğini de artırmakta ve glutamat, asetilkolin gibi mediatörlerde değişiklik yaparak nöroplastisiteye etki etmektedir (79). Bu grup ilaçlarda özellikle amitriptilin ve siklobenzaprin sık olarak kullanılmaktadır.

Amitriptilin Alman tedavi rehberinde güçlü kanıt derecesi ile önerilen tek ajandır. Yorgunluk, ağrı şiddeti, uyku bozukluğu ve genel iyilik hali üzerine etkili olup duloksetin ve milnasiprana göre üstündür (78, 80). Revize EULAR önerilerinde uyku üzerine orta, yorgunluk üzerine düşük etkileri saptanmış ve ağrıda %30 azalma olduğu gösterilmiştir (3). Çalışmalarda birinci seçenек ilaç olarak önerilen tedaviler arasındadır. Önerilen tedavi dozu 25-50 mg/gün olup; tedaviye yatmadan önce 10 mg/gün şeklinde başlayıp 2 haftada bir 5 mg doz artımı ile gidilmektedir (7). Nishishinya ve arkadaşları yaptığı derlemede amitriptilinin 25 mg/gün 6-8 hafta kullanımında ağrı, uyku ve yorgunluk üzerine iyileşme olduğunu ancak 50 mg/gün ve 12 hafta kullanımda etkili olmadığı sonucuna vardılar (81). En önemli yan etkileri ağız kuruluğu, uyku hali, konstipasyon, kilo alımı, konsantrasyon güçlüğü gibi antikolinerjik yan etkilerdir ve bu sebeplerle 50 yaş üzerindeki hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (1).

Siklobenzaprin ise aynı zamanda santral etkili miyorelaksanlar arasındadır. Tedavide 10-40 mg bölünmüş doz olarak önerilmektedir (3).

### **Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)**

2008 yılında duloksetin, 2009 yılında milnasipran FM tedavisinde FDA tarafından onay almış SNRI grubu ilaçlardır (73).

Duloksetin güçlü serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyonu yaparken daha düşük oranda dopamin geri alım inhibisyonu yapan fibromiyalji dışında diyabetik periferik nöropati, anksiyete bozukluğu, depresyon ve urge inkontinans tedavisinde de kullanılan bir antidepresandır. Ağrı üzerinde olan etkisi duygu durum üzerindeki etkisinden bağımsız olarak gerçekleşmektedir (1). Hauser ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada plaseboya göre ağrı üzerinde etkili bulunup; uyku, yaşam kalitesi ve yorgunluk üzerine anlamlı fark saptanmazken Lipkovic ve arkadaşlarının çalışmasından ağrı ve yaşam kalitesi üzerinde istatistiksel anlamlı iyileşme saptanmıştır ve 12 haftadan sonra daha belirgin iyileşme görülmüştür (82, 83). 60

mg/gün dozun etkin olduğu bildirilmiş; 120 mg dozda ilave etkiye rastlanmamıştır (3). Yan etki ve tolerans için 30 mg doz ile başlanması ve doz artımına gidilmesi önerilmektedir. Yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olup kararlı durum konsantrasyonuna 3 günde ulaşmakta etkisi diğerlerine kıyasla hızlı başlamaktadır. En sık görülen yan etkiler bulantı, ağız kuruluğu, baş dönmesi, uykusuzluk, iştahsızlık, konstipasyon ve terlemedir (78).

Milnasipran ise revize EULAR kılavuzu hazırlanması sırasında değerlendirilen çalışmalarda ağrı üzerinde %30 azalma sağladığı uyku ve yorgunluk üzerine düşük etkilerinin olduğu gösterilmiştir (3). Tedavide önerilen doz 100-200 mg/gün olup uygulamaya 25 mg/gün başlanarak bir hafta sonra sabah ve akşam 50 mg'lık iki doz halinde 100 mg/gün dozuna çıkılması önerilmektedir (1). Yan etkileri duloksetine benzer şekilde gastrointestinal sistem yakınmaları, baş ağrısı, sersemlik, uykusuzluk ve çarpıntı, hipertansiyon, cinsel isteksizlik, testis ağrısıdır. SSRI'lara karşı etkisi daha fazla olmasına karşın ciddi yan etkiler görülebilmesi nedeniyle ilaç bırakma oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (84).

### **Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)**

Daha iyi yan etki profilleri nedeni ile SSRI grubu ilaçlar randomize kontrollü çalışmalar ile araştırılmış, etkili bulunmuş ancak TCAD ve SNRI'lara göre etkinliği daha az saptanmıştır (1, 78, 85). Özellikle duygu durum üzerine etkileri belirgindir (86). Bu nedenle tedavide TCAD, SNRI ve antikonvülzanlardan sonra ikinci basamak tedavide tercih edilmektedir. Genel olarak FMS tedavisinde standart antidepresan dozu kullanılır; sitalopram için 20-40 mg/gün, fluoksetin 20-80 mg/gün ve paroksetin 20-60 mg/gün'dür (3).

### **Antikonvülzanlar**

Pregabalin ve gabapentin FMS tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal  $\alpha 2-\delta$  ligantıdır. Özellikle pregabalin bu grupta ilk tercih edilen nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılan FDA onaylı ikinci kuşak bir antikonvülzandır.

Pregabalin GABA A ve B reseptörleri ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları üzerinden inhibisyon yolu ile glutamat, SP, noradrenalin gibi presinaptik

nörotransmitter ve GABA salınımını azaltır (1). Fibromiyaljide ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesi üzerine etkili olduğu randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (87). İlacın minimum etkin dozu 150 mg/gün, maksimum dozu 600 mg/gün olup tedavide ikiye bölünmüş olarak 300-450 mg/gün dozunda önerilmektedir. Etkisi bir hafta gibi kısa süre süre içinde başlamakta ve yüksek dozda (450 mg/gün) ağrı üzerinde daha etkili olmaktadır (78). Sersemlik, uyku hali, baş dönmesi, konsantrasyon güçlüğü, görme bulanıklığı, kilo artışı, ağız kuruluğu ve periferik ödem yan etkileri arasındadır.

Gabapentin ise N tipi kalsiyum kanalları üzerinden etkili sinaptik aralıkta non veziküler GABA salınımını artıran bir GABA analogudur (78). Minimum etkin dozu 900 mg/gün maksimum dozu 3600 mg/gün'dür. Fibromiyalji tedavisinde ortalama 1800 mg /gün kullanılması önerilmektedir (87).

### **Basit Analjezikler, Steroid Olmayan Anti-inflamatuar İlaçlar, Miyorelaksanlar, Kortikosteroidler**

Günümüzde analjezik etkilerinden dolayı çok sık reçetelenmesine rağmen steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar ve asetominofenin bugüne kadar tek başına etkinliğini gösteren veri yoktur (7). Kortikosteroidlerle ilgili 20 mg prednizolon ile yapılan bir çalışmada plaseboya göre etkisi bulunamamıştır ve EULAR tarafından kullanımı önerilmemektedir (3, 88). Benzer şekilde miyorelaksanların da etkinliğini gösteren yeterli kanıtlara ulaşılamamıştır.

### **Opioidler**

FMS tedavisinde güçlü opioidlerin kullanımı tüm rehberlere göre önerilmemektedir (72-74). Zayıf opioid etkili tramadol ise kısmen serotonin-norepinefrin geri emilim inhibisyonu etkisi de olup ikinci basamak tedavide kısa süreli kullanılabilir. 650 mg asetominofen ve 75 mg tramadol kombinasyonu ile yapılan kontrollü çalışmada hastaların %35'inde ağrının %50'den fazla azaldığı gösterilmiştir (89). Benzer şekilde Roskell ve arkadaşları parasetamol ve tramadolün de incelendiği meta-analizde ağrıda %30 azalma sağladığını saptamışlardır (90).



## **Diğer Farmakolojik Tedaviler**

GABA prekürsörü olan gamma hidroksibütirat (sodyum oksibat) güvenilirliği nedeniyle EMA ve FDA tarafından onaylanmamış; büyüme hormonu ekonomik nedenler ve yan etki profili nedeniyle revize EULAR kılavuzunda önerilmemektedir (3).

Kanabinoidlerin kullanımı da yetersiz kanıt varlığı ve bağımlılık potansiyeli gibi yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir. Ketiapinle ilgili şimdiye kadar yapılmış tek çalışma vardır ve kilo alımı metabolik değişiklikler gibi advers etkilerinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Dopamin agonisti pramipeksol, bazı sedatifler (zolpidem, zopiklon), levopromazin gibi antipsikotik ajanlarla ilgili de kısa dönemli, küçük çaplı araştırmalar yapılmış, çeşitli etkiler elde edilmiş ancak uygulanabilirliği açısından daha çok sayıda kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Magnezyum, S-adenozin metiyonin (SAM), nikotinamid adenin dinükleotid-H etkinlik çalışmaları da mevcut olup henüz tedavi seçenekleri arasında yerini almamıştır (78).

## **Nonfarmakolojik Tedaviler**

Nonfarmakolojik tedavi yöntemleri vücut işlevleri, aktivite ve genel sağlığın korunması; kronik ağrının azaltılıp fiziksel fonksiyonların artırılmasını hedeflemektedir. Kanada, İsrail ve Avrupa kılavuzları nonfarmakolojik tedavilerin birinci basamak tedavide yer alması konusunda hemfikirdir. Amerika ve Alman rehberlerinde nonfarmakolojik tedaviler (bilişsel davranışsal terapi, egzersiz, multikomponent tedaviler) en güçlü kanıt düzeyi ile önerilmektedir (71, 73). Bu tedaviler içinde en çok kullanılan ve kanıt düzeyi en yüksek tedaviler eğitim, egzersiz, bilişsel davranışsal tedavi (BDT) ve bazı tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) yöntemleridir (91, 92).

## **Eğitim**

Hastaya hastalığının basit bir dille ifade edilmesi, yaşamı tehdit eden bir hastalık olmadığını anlatılıp güveninin kazanılması hastanın anksiyetisini de azaltarak tedavide ilk basmağı oluşturmaktadır. Teorik bilgilendirmeler yapılmalı; hastalığının kronik olduğu, benzer çok sayıda hasta olduğu ve bunun romatizmal bir

hastalık olduğu anlatılıp, karşılaşılabileceği semptomlar, bunların artıp azalabileceği, psikososyal faktörlerin hastalık üzerine etkisi, egzersizin yararları, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi seçenekleri anlatılmalıdır. Böylece hasta uyumu ve tedaviye katılımı sağlanmış olur. FMS’de eğitimin amacı, hastanın öz yönetim ve öz yeterliliğini geliştirerek duygularını kontrol etmesini sağlamak ve hastalığının sorumluluğunu üstlenerek problem çözme becerisini geliştirmektir (92). Birçok randomize kontrollü çalışma ile eğitimin semptomlar ve fiziksel aktivite üzerinde olumlu etkilerin olduğu gösterilmiştir (93, 94).

### **Egzersiz**

Fibromiyalji hastalarında azalmış olan kas gücü ve endurans nedeniyle aerobik egzersizler, germe, güçlendirme ve gevşeme egzersizlerinin tedaviye eklenmesi önerilmektedir. Egzersiz tedavisinin stresin azaltılması, postürün düzeltilmesi, kardiyak rezervin artırılması, kuvvet ve dayanıklılığın artırılması ve ağrı modülasyonu üzerine olan etkilerinden yararlanılmaktadır. Genel iyilik hali, fiziksel işlevler ve ağrı üzerinde olumlu etkileri olan egzersiz, multidisipliner tedavi stratejisinin ilk basamağında yer almaktadır. Egzersizin türü ve yoğunluğu hastanın bazal fonksiyonları, semptom şiddeti gibi bireysel özelliklerine göre düzenlenmeli, kapasitenin altında başlanıp hastanın tolerans durumuna göre tedrici olarak artırılmalıdır.

Aerobik egzersizler yürüme, yüzme, bisiklet, dans ve su içi egzersizler şeklinde uygulanabilir. Düşük-orta yoğunlukta yapılan aerobik egzersiz programlarının yüksek yoğunluklu egzersiz programlarına göre daha iyi sonuçlar verdiği, olumlu etkilerin 6-12 ay süre ile devam ettiği bilinmektedir (95, 96). Vücutta beta endorfin düzeylerini artırmakta, 5-HT reseptörlerinin sensitivitesini artırıp serotoninerjik sistemi etkilemekte ve sempatik aktiviteyi azaltmaktadır (97). 13 randomize kontrollü çalışmanın incelendiği derlemede aerobik egzersizin FM hastalarında yaşam kalitesi, fiziksel işlevler ve ağrıda iyileşme sağladığı gösterilmiştir (98).

Güçlendirme egzersizleri de benzer şekilde düşük egzersiz yoğunluğu ile başlayıp kademeli olarak artırılmalıdır. Bu egzersizler de kas gücünü artırarak semptom şiddetinde düzelmeye, duygu durum üzerinde olumlu etkiler sağlamaya

yardımcı olmaktadır (92). 2013 yılında beş çalışmanın incelendiği derlemede elde edilen düşük nitelikte kanıtlar orta ve orta-şiddetli düzeyde yapılan kuvvetlendirme egzersizlerinin ağrı, hassasiyet, fonksiyon ve kas gücünde anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir (99). Germe egzersizleri de hastalarda sertlik hissini azaltmakta, ağrıda azalma sağlamaktadır. Çalışmalarda germe egzersizlerinin ağrı, yaşam kalitesi ve fiziksel fonksiyonlarda iyileşme sağladığı gösterilmiş ancak aerobik egzersize göre etkisi daha düşük saptanmıştır (100, 101). Pek çok romatolojik hastalıkta yarar sağlayan akuatik egzersizler fibromiyalji hastalarında da araştırılmış ve ağrı, duygudurum, uyku üzerine etkili olduğu gösterilmiştir (102-104). Hastalara genellikle aerobik egzersiz önerilmekle birlikte, incelenen yayınlarda genel olarak, aerobik ve kuvvetlendirme egzersizleri etkili bulunmuş, akuatik ve yer egzersizlerinin de etkili olduğu görülmüştür (3, 105).

### **Bilişsel Davranışsal Tedavi (BDT)**

BDT duygu ve davranışta değişikliğe yol açan uyumsuz düşünce ve davranışları modifiye etmeyi amaçlayan bir psikoterapi yöntemidir. Yapılan terapi ile hastanın deneyimlere verdiği reaksiyon ve baş etme alışkanlıklarını onarma, sağlıklı davranış paternlerinin güçlendirilmesi, sorun çözmeye yönelik düşüncelerin daha efektif kullanılması, kronik ağrı ile baş etme yolları, gevşeme teknikleri, uyku hijyeni sağlama, atakları önleme yöntemlerini öğrenmeyi amaçlar (2). Bilişsel tedavi ağrı duyumunu arttırarak insanı tüketen düşünceler, inanışlar ve beklentiler ile ilgilenir; detayları önemsememe, olumsuz düşünceleri büyütüp olumluları göz ardı etme gibi düşünce hataları ile başa çıkabilme ve bunların yerine gerçekçi etkili düşüncelerin yerleştirilmesini sağlar. Davranışsal tedavi hastalarda semptomların artmasına neden olan sakinme, ağrıyı azaltmak için hareketsiz kalma gibi olumsuz faktörlerle ilgilenir; davranış değiştirme teknikleri ile maladaptif davranışı değiştirmeye, aktivite düzeyini arttırarak egzersize teşvik etmeye çalışır (7). BDT, FMS tedavisinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir ve çoğu tedavi rehberinde birinci basamak tedavi arasında yer almaktadır (106).

### **Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi (TAT)**

FMS'nin kronik bir hastalık oluşu, yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri

ve çoğu tedavi yöntemleri ile sınırlı iyileşme sağlanması nedeniyle hastalar farklı tedavi yöntemleri arayışına girmektedir. Genel popülasyonda TAT yöntemlerine başvuru oranı %42 iken fibromiyalji hastalarında bu oranının %100'e yakın olduğu bildirilmekte ve çok çeşitli yöntemler kombine olarak kullanılabilir (107). Uluslararası Sağlık Enstitüsü tarafından TAT yöntemleri beş gruba ayrılmaktadır (92).

1. Alternatif tıp (Akupunktur ve diğer geleneksel Çin tıbbı, Hindistan kaynaklı ayurvedik ya da homeopatik tıp)
2. Biyolojik temelli terapiler (fitoterapi, diyet destekleri)
3. Enerji terapileri (reiki, terapotik dokunma ve manyetik alan tedavisi)
4. Manipulasyon (şiropraksi, karyopraksi, osteopati, masaj)
5. Beden-akıl müdahaleleri (meditasyon, gevşeme, biofeedback, hipnoterapi)

Akupunktur geleneksel Çırtıbbı içinde umut verici ve birçok çalışma ile semptomlar üzerine yararlı olduğu gösterilmiş bir TAT yöntemidir. Akupunkturda vücudun spesifik bölgeleri ısı, basınç, lazer ve ince iğnelerle uyarılarak tedavi edici etkiler hedeflenmektedir. Etkisini endojen ağrı inhibisyon sistemini uyararak gösterdiği düşünülmektedir. Manuel akupunktur, elektroakupunktur, lazer akupunktur, mekanik basınç gibi yöntemlerle çeşitli şekilde uygulanabilmektedir. Akupunkturun fibromiyaljideki yerini değerlendiren 2014 tarihli 395 hasta ve 9 çalışmayı inceleyen Cochrane analizinde akupunkturun standart tedavilere eklenmesinin ağrıda %30 azalma sağladığı gösterilmiştir (108). İncelenen randomize kontrollü çalışmalarda ağrı, genel iyilik hali, uyku ve yorgunluk üzerine etkili olduğu gösteren orta düzeyde kanıtlar elde edilmiştir (107, 109). APS, Alman kılavuzu ve EULAR revize önerilerinde akupunktur kanıt gücü sırasıyla II, Ia ve Ia olarak belirtilmiştir (3, 107).

FM hastalarında beslenme takviyeleriyle yapılmış çalışmalar arasında randomize kontrollü olarak yapılmış, kaliteli çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Magnezyum, antosiyanid, kapsaisin, SAM, C vitamini, çinko, selenyum, glutatyon, chlorella pyrenoidosa algi, probiyotikler kullanılabilen besin takviyeleri arasındadır (2, 3, 92, 107). Vejetaryan diyetin de FMS hastalarında ve çeşitli romatizmal hastalıklarda semptomlar üzerinde etkili olduğu da gözlenmiştir (110).

Spinal manipülasyon yöntemleri (karyopraksi, osteopati) ile ilgili az sayıda çalışma olup spinal manipülasyon sonrası hafif-orta geçici yan etkiler bildirilmiştir; semptomlar üzerine ise anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Masaj terapisi de ağrısız ve yoğunluğu giderek artırılan şekilde uygulanması önerilmekte; FMS gibi çeşitli kronik ağrılı sendromlarda faydalı olduğu bildirilmektedir (107).

Fibromiyalji hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun meditatif hareket teknikleri de uygulanabilmektedir. Tai chi, yoga, qi gong ve beden farkındalık uygulamalarının aerobik egzersiz, eğitim ve germe egzersizleri ile karşılaştırıldığı, 7 çalışmayı içeren bir derlemede uyku ve yorgunlukta orta düzeyde azalma elde edilmiştir (111). FMS'li hastaların hipnoz, hayal kurma-imgeleme terapisi, gevşeme teknikleri, müzik terapisi, hidroterapi gibi yöntemlerden de fayda gördükleri gösterilmiştir (112).

### **Fizik Tedavi Uygulamaları**

Başta transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunun (TENS) olmak üzere ultrason ve diğer alçak frekanslı akımlar, buz masajı, lokal sıcak uygulamaları, masaj ve manipülasyonlar kullanılmaktadır.

Akut ve kronik ağrılı durumların tedavisinde kullanılan TENS fibromiyaljide genellikle lokalize ağrı durumlarında uygulanmaktadır (113). Genellikle 50-120 Hz arasında farklı frekanslarda uygulanan TENS'in lokal ağrılı bölgelerde uygulanması ile deride ve dolaşım sistemi üzerinde mikrosirkülasyonu artırdığı; GABA, endorfin, enkefalin ve dinorfin gibi endojen opioidlerin düzeylerini yükselttiği ve ağrıda azalma sağladığı gösterilmiştir (114-116). 66 FM hastasında tedavide egzersiz ve TENS uygulamasının değerlendirildiği bir çalışmada egzersize TENS eklenmesinin olumlu sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (117). TENS tedavisinin de değerlendirildiği 9 çalışmayı (6'sı TENS, 3'ü elektroakupunktur) içeren bir derlemede ise TENS ile ağrıda anlamlı azalma sağlandığı ancak yaşam kalitesi ve yorgunluk üzerine anlamlı etki edilemediği gösterilerek kanıt düzeyinin düşük olduğu sonucu elde edilmiştir (118).

Ultrasonun mekanik ve termal yollarla etki ederek, ısı artışı, masaj etkisi, anjiogenezde artış, hücre permeabilitesinde artış, inflamatuvar yanıtlarda azalma ve

sinir ileti hızını düşürerek analjezi sağlaması ile semptomlarda etkili olduğu düşünülmektedir (92, 119). Ayrıca lokal vazodilatasyonla kas spazmlarını da azalttığı da bilinmektedir.

Düşük güçte uygulanan lazer tedavisinin nöronal aktiviteyi değiştiren fotokimyasal reaksiyonlar oluşturarak ağrıyı azalttığı düşünülse de fibromiyaljiye kullanımı ile ilgili veriler az sayıda ve çelişkilidir. Bazı çalışmalarda lazer tedavisinin etkisiz olduğu vurgulansa da bazılarında istatistiksel olarak anlamlı etki gösterilmiştir (120-122).

Noninvaziv beyin stimülasyon teknikleri arasında yer alan transkraniyal direkt akım stimülasyonu (tDCS), saçlı deriye anot ve katot elektrotlarla düşük amplitüdü elektrik akımı uygulanarak kortikal eksitabilitenin modüle edilmesidir (119). Primer motor korteksin uyarılması antinosiseptif etkilere neden olurken; dorsolateral prefrontal korteksin stimülasyonunun antidepresan etkileri vardır. Kolay uygulanan güvenli bir yöntemdir ancak az sayıda klinik çalışma ve derlemede ağrı ve işlevlerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (123). 6 çalışmanın incelendiği bir derlemede primer motor kortekse uygulanan anodal tDCS ile ağrı ve işlevlerde anlamlı iyileşme sağlanırken; anodal sol dorsolateral prefrontal korteks ve primer motor kortekse katodal tDCS uygulamalarıyla anlamlı bir etki sağlanamamıştır (124).

Elektromanyetik alan tedavisi kronik kas iskelet sistemi hastalıkları tedavisinde FDA tarafından onaylanmış bir yöntemdir. Hastanın saçlı derisine yerleştirilen elektromanyetik devrelerle nöral aktiviteyi etkileyen bölgesel manyetik bir alan yaratılmaktadır. Özellikle pulsatil düşük frekanslı manyetik alan tedavisi FMS'de dolaşımı düzenleyici, analjezik, antiinflamatuvar, iyileşmeyi hızlandırıcı, hormonal düzenleyici etkilerinden yararlanılarak başta ağrı ve yorgunluk olmak üzere birçok semptomda etkili olduğu gösterilmiştir (2, 107). Pulse elektromanyetik alan tedavisi ve tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyonun (rTMS) fibromiyalji hastalarında ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (125). Fibromiyalji hastalarında rTMS üzerine yapılmış 5 çalışmanın incelendiği bir derlemede duygudurum üzerinde olumlu etkiler gösterilmişken; ağrı üzerine minimum düzeyde etkili olduğu belirtilmiştir (126).

Masaj ile endorfin salınımında artış sağlanarak ağrı, uyku ve duygudurum üzerinde olumlu etkiler elde edildiği belirtilmektedir (127). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda masajın uyku kalitesini artırdığı ve anksiyeteyi azalttığına dair orta nitelikte kanıt saptanmıştır (119).

### **Balneoterapi**

Balneoterapi, doğal yeraltı kaynaklı termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların, yöntem ve dozları ayrıntılı olarak belirlenmiş, banyo, paket, içme ve inhalasyon uygulamaları şeklinde, seri halde düzenli tekrarlanarak kullanılmasıyla, belirli bir zaman aralığında ve kür tarzında gerçekleştirilen bir uyarı uyum tedavisidir. Kaplıca tedavisi ise balneojenik kaynakların (termal ve mineralli sular, peloidler, çamurlar, gazlar) öncelikle doğal buldukları yerde ya da hızla ulaştığı noktada bölgeye özgü iklim koşulları ile bütünleşerek havuzlar, duşlar, banyolar şeklinde 'kür' biçiminde uygulanan tedavi olarak tanımlanır (128).

Sıcaklığı 20°C'nin üzerinde olan, toplam mineral içeriği 1 gr/L'yi geçen ve belirli bazı maddeleri eşik değerin üstünde içeren, doğal yollardan yeryüzüne çıkan, banyo, içme ve inhalasyon şeklinde kullanılabilen etkisi bilimsel olarak kanıtlanmış sulara 'kaplıca suyu' denir. Balneoterapide kullanılan termal ve mineralli sular, fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır. Bu termomineral suların sınıflandırılmasında uluslararası genel kabul gören Alman Kaplıcalar Birliği'nin sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 10) (129).

Balneoterapide en fazla banyolar kullanılır. Banyolar hipotermal (34°C'nin altında), izotermal (34-35°C sıcaklıkta), termal (36-40°C) ve hipertermal sular (40-42°C sıcaklıkta) olarak da sınıflandırılır (129). Banyo süresi genellikle 20 dakikadır. Bu süre hipertermal sularda 10 dakika, izotermal sularda 30 dakika uygulanabilir. Bir kürde ortalama banyo sayısı 15-20'dir.

Kaplıca suları etkilerini mekanik, kimyasal ve termik yollar üzerinden gösterir. Kaplıca suyunun mekanik etkileri suyun kaldırma kuvveti, hidrostatik basınç ve viskozitesine ait etkilerdir. Suyun içinde kaldırma kuvveti etkisi ile vücut ağırlığı azalır; dolaşımın düzenlenmesi, hemodilüsyon, plazma viskozitesinde düşme, eklem ve yumuşak dokuda mobilizasyon, periferik dokunma reseptörleri ve ince miyelinli A

**Tablo 10: Alman Kaplıcalar Birliği'nin Termomineral Sular Sınıflandırması**

A.Termal Sular	Doğal sıcaklıkları 20°C üzerinde olan sular
Akrotermal sular	Doğal sıcaklıkları 20°C üzerinde ancak, toplam mineralizasyonu 1g/L'nin altında balneojenik sular
B.Mineralli Sular	Litrelerinde 1 gramın üzerinde çözünmüş mineral içeren sular
Termomineral Sular	A ve B fıkralarındaki nitelikleri aynı anda taşıyan sular
Özel Balneolojik Sular	Bazı mineral ve gazları belirli eşik değerin üzerinde içeren sular
Karbondioksitli sular	1 g/L üzerinde çözünmüş serbet CO <sub>2</sub> içeren sular
Kükürtlü sular	1mg/L üzerinde 10-15mg/L düzeyinde -2 değerlikli kükürt içeren sular
Arsenikli sular	0.7mg/L üzerinde arsenik içeren sular
Radonlu sular	666 Bq/L (=18 nanocurie/L) üzerinde 1500-2000-3000 Bq/L radon ışınımı içeren sular
Tuzlu sular	1g/L (%0.1) üzerinde sofr tuzu (NaCl) içeren sular
İyotlu sular	1mg/L üzerinde iyot içeren sular
Florürlü sular	1mg/L üzerinde florür içeren sular
Demirli sular	20 mg/dl üzerinde +2 değerlikli demir içeren sular
Radyumlu sular	10 <sup>-7</sup> mg/L üzerinde radyum ışınımı içeren sular
Miks termomineral sular	Özel bir su gurubuna girmeyen sular miks sulardır.Bu sularda en sık bulunan anyonlar klorür (Cl <sup>-</sup> ), sülfat (SO <sub>4</sub> <sup>-</sup> ), bikarbonat (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ); katyonlar ise sodyum (Na <sup>+</sup> ), magnezyum (Mg <sup>++</sup> ), kalsiyum (Ca <sup>++</sup> ) dur. Baskın olan iyona göre isimlendirilir. %20 milivalin üzerindeki düzeylerde taşıdığı anyon veya katyonlar o suya ismini verir.
Akrotopedal sular	Toplam mineralizasyonu 1g/L'nin, doğal sıcaklıkları 20°C'nin altında olan balneojenik sular.

delta liflerinin uyarılmasıyla ağrı inhibisyonu ve kaslarda gevşeme sağlanır (130, 131) Su içinde harekete karşı oluşan direnç olarak tanımlanan viskozite etkisi nöromüsküler aktiviteyi uyarır; agonist ve antagonist kaslarda güçlendirme etkisi sağlar (132). Su hareketli hale geldiğinde türbülans özelliği ile masaj etkisi



oluşturabilir. Hidrostatik kuvvetler de dalma sırasında suyun vücut yüzeyine yaptığı basınç olarak tanımlanır. Periferik venöz dönüşü kolaylaştırır, atrial dolum hacmi artar, ödem, laktat ve diğer metabolik ürünlerin atılmasında ek görev alırlar. Atrium dolum hacminin artması atrial natriüretik peptit (ANP) salınımına neden olur; bu da vasküler düz kaslarda relaksasyon sağlar, diürez etkisi yaratır (131).

Termal ve hipertermal sularda sıcak etkisi ile vazodilatasyon sağlanarak periferik vasküler direnç azalır, kas, eklem ve deri kan akımı artar. Sıcak ile tip 2 kollojenin esnekliği artmaktadır. Bu sayede kollajenden zengin tendon, fasya, eklem kapsülü gibi dokuların elastikiyeti artar, etkilenmiş eklemlerin hareket açıklığında artış sağlanır (132). Termal etki ile gama liflerinin aktivitesi azalır ve kaslarda relaksasyon sağlar. Belneoterapide taktıl uyaranlar da refleks relaksasyona katkıda bulunur. Hafif termal suda (38-39°C) parasempatik etki ile sedasyon ve hipnotik etkiler oluşur. Termal etki ile deride ağrı modifikasyonu sağlayan beta endorfin gibi opioid peptidlerin salınımını stimüle ettiği düşünülmektedir. Bu da analjezi ve kas tonusunda azalma sağlamaktadır. Termal etki HHA aksını aktive ederek katekolamin, ACTH, kortizol, GH ve prolaktin düzeylerini artırır, tiroit hormon düzeyini azaltır, antiödematöz etki oluşturur ve lenfosit, granülositler üzerinde immünmodülatuar antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir (133). Tüm vücut hipertermi sırasında ve sonrasında AS hastalarında proinflamatuvar mediatörlerden TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 düzeylerinde azalma olduğu ancak sağlıklı kişilerde bu mediatörlerin düzeyinde değişim olmadığı gösterilmiştir (134).

Kimyasal etkileri madde içeriğine bağlı olarak penetrasyon, adsorbsiyon-depolanma, elüsyon yolu ile gerçekleştirilir (135). Penetrasyon, termomineral su içinde çözülmüş minerallerin ve suyun cilt yolu ile sistemik dolaşıma ve lenf dolaşımına katılmasıdır. Adsorbsiyon ve depolanma, termomineral suyun ve içindeki maddelerin deride depolanması; elüsyon ise deri ve vücuttaki maddelerin deriden kaplıca ortamına geçmesidir (132). Etkileri arasında immünmodülasyon, lipid düşürücü etkiler, deride asetilkolin, histamin, bradikinin ve serotonin açığa çıkması ve vazodilatasyon sayılabilir (130).

Bunun dışında kür şeklinde uygulama sonucu insanda fizyolojik ve homeostatik süreçleri olumlu yönde etkileyerek otonom sistem endokrin sistem ve

immün sistemde adaptif yanıtlar oluşturmakta; genel iyilik hali de sağlamaktadır. Klimatolojik etkiler, ortam değişikliği, stresten uzaklaşma, yaşam tarzı değişikliği, istirahat gibi faktörler de balneoterapinin yararlarına katkı sağlamaktadır.

Çeşitli romatizmal hastalıklarda inflamasyon, immün sistem ve oksidatif stres üzerine de etkileri bildirilmiştir (Tablo 11) (132). Endorfin, kortizol artışı, homosistein ve inflamatuvar mediatörlerde (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, PGE2, LTB4) azalma etkileri olduğu bilinmektedir (128).

**Tablo 11: Kaplıca Tedavisinin Romatizmal Hastalıklarda İnflamasyon, İmmün Sistem ve Oksidatif Sistem Üzerine Etkileri**

Hastalık	Etkilenen Mediyatör veya Faktörler
<b>Osteoartrit</b>	IL-1 $\beta$ ve TNF- $\alpha$ gibi proinflamatuvar sitokinlerin serum seviyesinde azalma PGE2 ve LTB4 serum seviyesinde azalma Reaktif oksijen ve nitrojen radikallerinin salınımında azalma NO serum seviyesinde azalma Matriks metalloproteinaz 3 seviyesinde azalma Süperoksid dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz seviyesinde azalma Adinopektin ve rezistin serum seviyesinde azalma Tip 2 kollajen-C telopeptit idrar seviyesinde azalma IGF-1 serum seviyesinde artma
<b>Ankilozan Spondilit</b>	IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$ gibi proinflamatuvar sitokinlerin serum seviyesinde azalma TGF-beta serum seviyesinde artma
<b>Romatoid Artrit</b>	Süperoksid dismutaz seviyesinde azalma
<b>Fibromiyalji</b>	IL-1, PGE2 ve LTB4 serum seviyesinde azalma Serum süperoksid dismutaz ve malondialdehit seviyesinde artma

Kaplıca tedavisinin romatizmal ve kas iskelet sistemi hastalıkları arasında osteoartritten sonra en sık olarak FM tedavisinde tercih edilmekte ağrı ve fonksiyonlar üzerine olumlu etkiler sağlarken , aynı zamanda tedavi sırasında çevre ve iklim değişikliği, günlük stresten ve iş ortamından uzak kalma gibi nedenlerle zihinsel rahatlama, kaygıda azalma sağlayıp semptomların iyileşmesine katkıda bulunmaktadır (128). Balneoterapi Kanada tedavi önerileri dışında tüm kılavuzlarda yüksek kanıt düzeyine sahiptir ve EULAR tarafından kanıt düzeyi IIa olarak bildirilmiştir (128). Birçok çalışma ile FMS üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiştir. Evcik ve arkadaşları 15 seans uygulanan kaplıca tedavisinin FM hastalarında kısa ve uzun dönemde ağrı, depresyon, FES’de anlamlı düzelmeler sağladığını göstermiştir (136). Koçyiğit ve arkadaşları fibromiyalji sendromunda eğitimle birlikte balneoterapinin tek başına eğitime göre kısa ve uzun vadede daha etkili olduğunu göstermiştir (137). Nauman ve ark. 12 hidroterapi, 12 balneoterapi tedavisinin incelendiği metaanalizde balneoterapinin ağrı ve hassas nokta sayısı üzerine orta-ciddi, yaşam kalitesinde orta derece bir düzelmeye için orta düzeyde kanıt gücü elde etmişlerdir (138).

## **2.2 Serbest Radikaller ve Oksidatif Stres**

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içeren son derece reaktif, kararsız atom ve moleküllerdir. Elektronlarını çiftleyip dengeli hale gelebilmek için karşılaştıkları atom ve moleküllerle hızlıca reaksiyona girerek onların kararsız yapıya dönüşmesine neden olurlar (139).

Başta oksijen olmak üzere karbon, nitrojen, fosfor ve kükürt serbest radikal oluşturan moleküller arasında sayılabilir. Serbest radikallerin biyolojik ortamdaki türleri reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleridir (RNT). Oksijenli yaşayan tüm canlılarda metabolik olaylar sırasında serbest oksijen radikalleri oluşmakta ve antioksidan mekanizmalar ile ortadan kaldırılarak dengede tutulmaktadır. Ancak inflamasyon, hiperoksi, iskemi-reperfüzyon, radyasyon, yaşlanma, kimyasal maddelere maruz kalma gibi durumlarda aşırı miktarda üretildiğinde ya da antioksidan savunma sistemi yetersiz kaldığında hücrede lipid, DNA, karbonhidrat ve enzimler üzerine toksik etkiler yaparak doku hasarına neden olmaktadır. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile onları detoksifiye eden

antioksidanlar arasındaki dengenin bozulup; serbest radikallerin hücrede artışı ile yaptığı olumsuz etkiler oksidatif stres olarak tanımlanır (140). Oksidatif stres başta maligniteler olmak üzere kardiyovasküler ve nöropsikiyatrik hastalıklar, RA-AS gibi romatolojik hastalıklar, diabetes mellitus, obezite gibi birçok durumun patogeneğinde önemli role sahiptir (27).

### 2.2.1 Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Oksijen serbest radikal oluşumunda rol oynayan en önemli moleküldür. Serbest oksijen radikalleri enerji elde etme süreçlerinin doğal bir yan ürünüdür. Dış yörüngesindeki iki serbest elektron sayesinde elektron alıcısı olarak reaksiyonlara girer ve oksidasyon yapar. Oksidasyon sonucunda indirgenerek ROT oluşur. ROT oksijen radikallerini ve radikal olmayan reaktif oksijen türlerini kapsayan genel bir tanımlamadır. Bunlar arasında süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $OH^-$ ), peroksil ( $ROO^-$ ), alkoksil ( $RO^-$ ) radikali ve singlet oksijen ( $O_2$ ) vardır (141). Reaktif oksijen ve nitrojen türleri Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12: Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri**

Reaktif Oksijen Türleri		Reaktif Nitrojen Türleri
Radikaller	Radikal Olmayanlar	
Süperoksit Radikali ( $O_2^-$ )	Hidrojen Peroksit ( $H_2O_2$ )	Nitrik Oksit ( $N_2O^-$ )
Hidroksil Radikali ( $OH^-$ )	Hipoklorik Asit ( $HOCl$ )	Nitröz Oksit ( $NO$ )
Alkoksil Radikali ( $RO^-$ )	Hidroperoksil Radikali ( $ROOH$ )	Peroksinitrik ( $ONOO^-$ )
Peroksil Radikali ( $ROO^-$ )	Ozon ( $O_3$ )	Azot Dioksit ( $NO_2$ )

#### Süperoksit radikali ( $O_2^-$ )

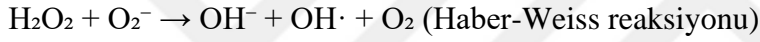
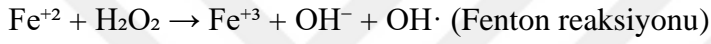
Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir. Özellikle mitokondri iç zarında solunum zincirinde spontan olarak meydana gelir. Zayıf bir oksidan olan süperoksitin kendisi direk olarak zararlı etkiden sorumlu değildir. Asıl

önemi süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri indirgeyici olmasıdır (140).



### **Hidrojen Peroksit Radikali (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**

Serbest radikal olmadığı halde ROT kapsamına girer ve önemli serbest radikal kaynağıdır. Asıl kaynağı süperoksit radikalının dismutasyonudur. Fe<sup>+2</sup> ve diğer geçiş metalleri (Fenton reaksiyonu) ve süperoksit radikalının varlığında (Haber-Weiss reaksiyonu) en reaktif ve zarar verici radikal olan hidroksil radikalini oluşturur (140). Katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimlerle suya dönüştürülüp ortamdan uzaklaştırılır.



### **Hidroksil Radikali (OH·)**

Tüm biyolojik moleküllerle reaksiyona girebilen ve en fazla hasar veren oksijen radikalidir. Yarı ömrü çok kısadır ve ciddi DNA hasarına, membran lipidlerinde peroksidasyona yol açar. Oluşması için demir bakır gibi geçiş metalleri gereklidir (Fenton reaksiyonu) (142).

### **Singlet Oksijen**

Moleküler oksijenin yüksek enerjiye maruziyeti ile en dış yörüngedeki elektronlardan birinin ters yönde dönmeye başlamasıyla oluşur. Çiftleşmemiş elektronu olmadığı için gerçek bir radikal değildir ancak oldukça reaktiftir. Membran lipidleri ile reaksiyona girip lipid peroksidasyonunu başlattığı bilinmektedir (142).

### **2.2.2 Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)**

En önemlileri nitrik oksit ve peroksinitrittir. NO lipofilik yapıda, kısa yarı ömürlü gaz yapıda bir serbest radikaldir. NO sentaz enzimi ile L-arjindən üretilir. İmmün yanıtın önemli mediatörlerinden biridir. İnflamatuar süreçteki oksidatif patlama sırasında hem O<sup>-</sup> hem de nitrik oksit (NO·) oluşur ve birbirleriyle reaksiyona

girerek, ikisinden de daha reaktif olan prooksidan etkili peroksinitrit meydana gelir. Bu da lipit peroksidasyonu, DNA hasarı ve hücre ölümüne neden olabilir. NO'nun ROT olmasının yanında nörotransmitter görevi de mevcuttur. Vasküler tonusun ayarlanmasında, nosisepsiyon modülasyonunda, immün fonksiyon, nörotransmisyon, lokal hücre büyümesinde rol oynar ve bazı durumlarda antioksidan benzeri rol oynayarak lipit peroksidasyonunu önler (142).

### **2.2.3 Serbest Radikallerin Etkileri**

Oldukça reaktif olan serbest radikallerin aşırı üretimi hücrede membran fosfolipidleri başta olmak üzere protein, DNA, lipit ve karbonhidrat gibi yapısal bileşenlerde hasara neden olmaktadır. Tek başına hidrojen peroksit ve süperoksit radikali direkt olarak oksidasyona neden olmazken; Fenton ve Haber Weiss reaksiyonları ile hidroksil iyonu oluşturarak oksidatif hasar meydana getirir ve radikal zincir reaksiyonlara neden olurlar (143).

#### **Membran Lipidlerine Etkileri**

Serbest radikaller membran yapısında bulunan çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek zincir şeklinde ilerleyen lipit peroksidasyonuna neden olur. Yağ asidi zinciri bir lipit radikali özelliği kazanır ve diğer doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girer. Lipit peroksidasyonu sonucu hücre zarı akışkanlığı ve potansiyeli azalır, iyonlara karşı geçirgenliği artar, zar bütünlüğü bozulur ve zarın kollapsına neden olarak membranda geri dönüşsüz hasara yol açar (140). Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyon ürünü olarak mutajenik, genotoksik ve karsinojenik etkili malondialdehit (MDA) oluşur. MDA lipit peroksidasyon şiddetiyle orantılıdır ve seviyesi biyolojik sistemlerde lipit peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır.

#### **Proteinlere Etkileri**

Başta hidroksil radikali olmak üzere reaktif oksijen türleri hücre içi proteinler üzerinde geri dönüşümlü veya geri dönüşsüz modifikasyona ve sonuçta oksidatif hasara yol açar. Proteinlerin serbest radikallerden etkilenmesi aminoasit içeriklerine bağlı olarak değişir. Doymamış bağ ve sülfür içeren aminoasit ihtiva eden proteinler

daha çok etkilenir. Etkileşime bağlı olarak proteinlerde fragmentasyon, polimerizasyon, agregasyon, çapraz bağlanmalar, işlevsel olmayan proteinlerin birikimi ve buna bağlı reversibl veya irreversibl şekilde fonksiyonel inaktivasyon, hücresel hasar ortaya çıkabilir. Proteinlerin oksidasyonu sonucu hücre iskeletini oluşturan protein ve enzimlerde yapısal fonksiyonel değişiklikler, proteolize artmış ya da azalmış yatkınlık, reseptör aracılı endositozda bozulma, gen transkripsiyonunda değişim ve immünojen aktivitede artış görülebilir (140, 142). Bu değişimler birçok hastalığın patogenezinde sorumludur.

### **DNA'ya Etkileri**

ROT'lar en önemli hasarı DNA üzerinden yaparlar. Oksidatif hasar zincir kırıkları, pürin ve primidin bazlarında modifikasyon, baz delesyonları, tamir mekanizmasında bozulmalar, mutasyonlar ve ölüme neden olabilir. Özellikle de mitokondriyal DNA ile etkileşerek işlevini kaybetmesine, enerji kaynaklarındaki bozulma da yaşlanma ve ölüme kadar yol açar. Hidroksil radikali ve nötrofil kaynaklı hidrojen peroksit başlıca DNA hasarından sorumlu reaktif oksijen türleridir (144).

### **Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelir. Oluşan okzoaldehitler nükleik asitler ve proteinlere bağlanıp çapraz bağlar oluşturur ve yaşlanma, antimitotik etkiler göstererek birçok kronik hastalığın patogenezinde rol oynar (141).

## **2.3 Antioksidan Savunma Sistemi**

Organizmada normal hücre metabolizması sırasında oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarında, inflamasyonda endojen olarak oluşan veya ekzojen olarak radyasyon, UV, kimyasallar, sigara, ilaçların etkisiyle meydana gelen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif strese karşı organizmada antioksidan savunma mekanizmaları gelişmiştir. Serbest radikal reaksiyonları bağışıklık sisteminde nötrofil ve makrofajların savunma mekanizması için gereklidir ancak fazla üretimi doku hasarına yol açar. Oluşan doku hasarı ROT oluşumu ve antioksidan seviye arasındaki dengeye bağlıdır. Serbest radikallerin oluşumunu önleyen ve/veya oluşan radikallerin

verdiği hasarı önleyip, hasarlı molekülleri temizleyen maddelerin tümüne antioksidan denir. Antioksidanlar farklı mekanizmalar ile oksidan hasarın önüne geçerler (140).

Bunlar:

- 1) Oksijeni ortamdaki uzaklaştırır veya lokal olarak konsantrasyonunu azaltır
- 2) Katalitik metal iyonlarını ortamdaki uzaklaştırır ve reaksiyona girmesini önler
- 3) Temizleme etkisi ile ROT'u ortamdan uzaklaştırır veya daha zayıf moleküllere çevirir
- 4) Zincir kırıcı etkisi ile serbest radikal üreten ve hasara yol açan zincirleme kimyasal reaksiyonların başlamasını engeller/durdurur.
- 5) Serbest radikallerin oluşturduğu hasarı onarır.

Antioksidanlar endojen ya da ekzojen kaynaklı olabileceği gibi enzimatik ve non-enzimatik yapıda farklı gruplarda sınıflandırılabilir (Tablo 13, 14) (140).

**Tablo 13: Antioksidanların Yapılarına Göre Sınıflandırılması**

<b>Enzimatik antioksidanlar</b>	Superoksit dismutaz(SOD), Katalaz(CAT), Glutasyon peroksidaz(GPX), Glutasyon- S-transferaz, Glutasyon redüktaz(GR), sitokrom oksidaz
<b>Enzimatik olmayanlar</b>	Alfa- tokoferol (E vitamini), beta-karoten, askorbat (C vitamini), glutasyon, ürik asit, albumin, laktoferrin, bilirubin, ferritin, hemoglobin, seruloplazmin, melatonin

**Tablo 14: Antioksidanların Kaynaklarına Göre Sınıflandırılması**

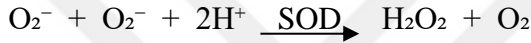
<b>Ekzojen antioksidanlar</b>	Alfa- tokoferol, beta-karoten, askorbik asit, folik asit
<b>Endojen antioksidanlar</b>	SOD, CAT, GPX, GR, albumin, bilirubin, ürik asit, transferin, seruloplazmin, $\alpha$ -lipoik asit, melatonin, selenyum, koenzim Q10, melatonin, glutasyon



### 2.3.1 Enzimatik Antioksidanlar

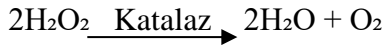
#### Süperoksit Dismutaz (SOD)

Yüksek reaktif süperoksit radikalini daha az reaktif hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen bir antioksidan enzimdir. Böylece süperoksitin zincirleme radikal tepkimeleri başlatmasının önüne geçilmiş olur. Serbest radikallere karşı vücutta ilk savunma sistemi olarak rol alır. Lokalizasyonuna göre üç farklı izoformu vardır. Manganez-SOD mitokondride, bakır/çinko-SOD sitozolde, ekstraselüler-SOD ise ekstrasellüler boşluklarda bulunur (145). Oksidan stresin vücutta arttığı durumlarda ve oksijen tüketiminin yüksek olduğu dokularda SOD aktivitesi fazladır.



#### Katalaz (CAT)

Hidrojen peroksiti peroksidazlarla birlikte su ve moleküler oksijene katalizleyen bir hemoproteindir. Katalaz aktivitesinin %98'den fazlasını eritrositler sağlamaktadır ve daha çok mitokondri ile peroksizomlarda bulunur.



#### Glutasyon Peroksidaz (GPX)

Selenyum içeren sitozolik bir enzimdir.  $H_2O_2$  ve organik hiperoksitlerin detoksifikasyonunu sağlayarak hücre membranındaki lipidleri oksidatif hasardan korur. Katalaz ile aynı substratı kullanmasına rağmen düşük seviyeli oksidan stres durumunda en önemli koruyuculardandır (146).



#### Glutasyon Redüktaz (GR)

GPX tarafından hidroperoksitlerin indirgenmesi sırasında glutasyon, okside glutatyona dönüşmektedir. Okside glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşümünü katalize eder. Reaksiyonun gerçekleşmesi için nikotinamid

adenin dinükleotid fosfat (NADPH) gereklidir ve en önemli kaynağı heksoz monofosfat yolağıdır.



### 2.3.2 Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

#### E Vitamini ( $\alpha$ - tokoferol)

Güçlü bir antioksidan olarak membran fosfolipitlerini serbest radikalden koruyan ilk savunma sistemidir. Zincir kırıcı etkisi ile lipit peroksidlerini etkisizleştirir. Singlet oksijenin kuvvetli tutucusudur. Aynı zamanda süperoksit, hidroksil radikali ve diğer radikalleri indirger (147). Vasküler endotelial dokudan NO üretimini, nötrofiller aracılığıyla da süperoksit radikali üretimini önler.

#### C Vitamini (Askorbik Asit)

Birçok hidroksilasyon reaksiyonunda indirgeyici olarak rol oynar. Membran lipidlerinde ve ekstraselüler alandaki lipid peroksidasyonunu önler. Lipid peroksidlerini etkisizleştirip  $\alpha$ -tokoferoksile dönüşen  $\alpha$ -tokoferolu yeniden oluşturarak bir koantioksidan görevi görür (147). CRP aracılı monosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır ve antiproteazları koruyucu etkisi mevcuttur.

#### Beta-Karoten

A vitaminine dönüşebilen provitamin yapıda yağda çözünen bir vitamindir. Singlet oksijen ve radikal tutucu etkinliğinin yanında zincir kırıcı özelliğiyle de radikal oluşumunun önüne geçer. İçinde bulunduğu ortamın oksijen konsantrasyonuna göre etkinliğinin değiştiği; düşük oksijen konsantrasyonunda antioksidan gibi davranırken yüksek oksijen konsantrasyonu olduğu durumlarda ise bir prooksidan gibi davranabildiği bilinmektedir (148)

#### Glutasyon (GSH)

Glutamat sistein ve gliserinden sentezlenen bir tripeptiddir. Hidrojen peroksidi uzaklaştıran GPX enzimi için indirgenmiş GSH gereklidir. Bu reaksiyon sonucu oluşan GSSG oksidatif stresin bir göstergesidir ve GR enzimi ile redükte edilir. Hücre

içi sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde, gen ekspresyonunda, aminoasit transportu, hücrenin redoks durumunun korunması ve detoksifikasyonda etkili bir antioksidandır (147).

### **Diğer Antioksidanlar**

Koenzim Q10 indirgenmiş ve okside formunun her ikisi de antioksidan etkili vücutta doğal olarak sentezlenebilen vitamin benzeri benzokinon bileşimidir. Serbest radikalleri süpürücü, protein ve lipid peroksidasyonunu önleyici etkileri vardır.

A-lipoik asit ve indirgenmiş formu dihidrolipoik asit başta singlet oksijen, süperoksit ve peroksil radikalleri olmak üzere birçok ROT'u süpürücü etkisi vardır (147).

Ürik asit güçlü bir radikal süpürücü, lipid peroksidasyon koruyucu etkisinin yanında geçiş metallerini (Fe, Cu) şelatlayıcı rol oynayan kanın antioksidan kapasitesinin yaklaşık yarısından sorumlu güçlü antioksidan etkili pürin metabolizmasının son ürünüdür (149).

Melatonin pineal bezden endojen olarak yapılan hücre içi yapıları ve DNA'yı oksidatif hasardan koruyan, radikal süpürücü, antioksidan enzim düzeylerini artırarak (SOD, GR, GPX, CAT) ve lipooksijenaz nitrik oksit sentetaz gibi prooksidan enzimleri baskılayarak indirek yoldan antioksidan etkili bir hormondur (147, 150).

Polifenoller meyve, sebze ve tahıllarda doğal olarak bulunan ve onları radyasyon, ultraviyole patojen saldırılardan koruyan bitki metabolitleridir. Diyetle dışarıdan alınır. Serbest radikalleri uzaklaştırma, lipid peroksidasyonunu önleme, metal şelasyonu, E vitamini depolanması ve C vitamininin tamir edilmesi gibi birçok mekanizmada rol oynar (151).

Transferin ve laktoferrin demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve hidroksil radikalının oluştuğu demirin katalizlediği Haber-Weiss reaksiyonlarına inhibe eder. Seruloplazmin de benzer şekilde oksidatif reaksiyonlarda şelatör olarak rol oynayan demir ve bakırı bağlayarak lipid peroksidasyonunu önler.

Albumin içeriğindeki sistein nedeniyle serbest sülfidril grupları içerir, geri kalan sistein indirgenerek OH<sup>-</sup> radikalini süpürür. Kanda serbest yağ asitlerinin taşınmasını sağlar ve bakır demir gibi şelatörleri bağlayarak lipid peroksidasyonu ile hidroksil oluşumunu önler (149). Selenyum antioksidan etkili, bağışıklık sistemini düzenleyici antioksidan enzim ve proteinlerin yapısına katılan eser elementlerden biridir.

### **2.3.3 Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi**

Organizmada metabolik ve fizyolojik süreçlerde ve ekzojen olarak sigara, alkol, radyasyon ve çeşitli kimyasalların etkisiyle oksidatif reaksiyonlar, ROT ve RNT oluşur. Bunlar enzimatik ve non-enzimatik antioksidan mekanizmalarla ortadan kaldırılır. Serbest radikallerin oluşma hızı ile ortadan kaldırılma hızı bir denge içindedir ve oksidatif denge olarak adlandırılır. Bazı durumlarda oksidanlar artarken antioksidanlar düşer ve zararlı etkilerini önleyemez ve denge oksidanlar yönüne kayarak vücutta oksidatif stres oluşur. Yüzden fazla hastalığın patogeneğinde artmış oksidatif stres gösterilmiştir (152).

Farklı oksidan maddeler serumda tek tek ölçülebilmektedir. Ancak pratik değildir ve fazla zaman ve maddi kayba yol açar. Bunun yerine günümüzde toplu olarak oksidanların düzeyini gösteren total oksidan seviye (TOS) ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. Total peroksit (TP), serum oksidan aktivitesi (SOA), reaktif oksijen metabolitleri (ROM) olarak da adlandırılmaktadır (153). Total oksidatif seviyenin ölçümü tek tek ölçümden daha değerlidir. Günümüzde Erel tarafından geliştirilen tam otomatik, basit ve duyarlı bir yöntem ile TOS ölçümü yapılabilmektedir (153).

Vücutta oksidan stres ile mücadele eden karmaşık bir antioksidan savunma sistemi mevcuttur. ROT'ların oksidatif etkilerini önleyen ekzojen ve endojen antioksidanlar birbirleri ile etkileşim içinde bulunur ve sinerjistik etki gösterirler. Zaman alıcı ve masraflı olan antioksidanların tek tek ölçümü yerine toplam antioksidan yanıtın ölçümü daha değerlidir. Total antioksidan seviye (TAS), incelenen tüm biyolojik örneklerdeki henüz tam keşfedilmemiş antioksidanlar da dahil olmak üzere, antioksidanların total etkisini yansıtan bir parametredir. Total antioksidan

kapasite (TAK), total antioksidan aktivite (TAA), total antioksidan güç (TAOP), total antioksidan durum gibi farklı isimler kullanılmaktadır (154). Güncel ve güvenilir bir yöntem olmakla birlikte antioksidanlar arasındaki additif etki ve antagonistik etkileşimleri de yansıtması açısından önemlidir (143). Total oksidan seviyenin, total antioksidan seviyeye yüzde olarak oranı ise oksidatif stres indeksini (OSİ) verir.

## 2.4 Fibromiyalji ve Oksidatif Stres

FM patogeneğinde santral ve periferik komponentleri içeren birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur. Santral nörohumoral disfonksiyona bağlı santral ağrı mekanizması ve periferik mikrosirkulasyon bozukluğu ve hipoksi ile giden ağrı artışı hastalığın gelişiminde önemli yer tutmaktadır. Özellikle son yıllarda birçok hastalığın patogeneğinde yer alan oksidan/antioksidan imbalansı da FM gelişiminde sorumlu tutulmaktadır.

Hassas noktalarda vazokonstriksiyona bağlı lokal hipoksi varlığı tespit edilmiş olup; hipoksinin lokal inflamatuvar cevabı uyararak ROT üretimini artırdığı bilinmektedir (6). Fibromiyaljide oksidatif stresin hücrel oksijen kullanımını da içeren enzim sistemlerinde kalıcı hasara yol açarak oksijenizasyon bozukluğuna neden olduğu ileri sürülmüştür (155). Yapılan kas biyopsi örneklerinde DNA'da oksidatif hasar bulguları ve mitokondriyal anormallikler saptanmış, hassas noktalar üzerinde anormal oksijen basıncında gösterilmiştir. Mitokondriyal bozukluğa bağlı enerji üretimindeki disfonksiyon da düşük egzersiz kapasitesinin bir nedeni olarak yorumlanmıştır (45, 156).

FM ile ilgili birçok çalışmada oksidatif stres belirteçleri ve antioksidanların düzeyi incelenmiş ve artmış oksidan hasar tespit edilmiştir. Neyal ve arkadaşları FM hastalarında TOS ve OSİ düzeylerinde artış, Altındağ ve arkadaşları TAS düzeylerinde azalma ve OSİ düzeyinde artış saptamışlardır (6, 157). Farklı çalışmalarda antioksidan etkili glutatyon, katalaz ve SOD düzeylerinde anlamlı düşüş gösterilmiştir (5, 158). Lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ve peroksidasyon göstergesi tiobarbitürik asitle reaksiyona giren maddeler (TBARS) ölçümü farklı çalışmalarda yüksek bulunmuştur (4, 5). Oksidatif stres FM'de semptom şiddeti ile de ilişkili bulunmuştur.

Çalışmalarda FM hastalarında IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerde artış, antioksidan etkinliği olan koenzim Q10 düşüklüğü ve ilişkili mitokondriyal bozukluğunun varlığı gösterilmiştir (18, 51, 52). Bu değişimlerin ROT üretimini artırıp oksidatif hasar oluşturduğu bilinmektedir.

Bu nedenle mitokondriyel ROT üretimini bloke edilmesi gibi tedavi stratejileri ve antioksidan tedaviler FM yönetiminde alternatif tedaviler arasında araştırılmaktadır (159).

### **3 GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışmaya Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine 1 Şubat 2019 - 1 Nisan 2019 tarihleri arasında başvuran 18-50 yaş aralığında 35 kadın FM hastası ve 35 sağlıklı kontrol alındı.

Çalışma öncesi Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 31.10.2017 tarih ve 2017-16/194 sayılı onay alındı. Çalışmayla ilgili olarak katılımcılara çalışmanın amacı ve yöntemi ile ilgili ön bilgilendirme yapıldı. Kabul edenlere "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" esas alınarak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi ve onayları alındı (Ek-1).

#### **3.1 Hasta Seçimi**

Hasta gruba ACR 2016 FMS tanı kriterlerine göre tanı almış 18-50 yaş arası 35 primer kadın FM hastası dahil edildi. Dışlama kriterleri aşağıda belirtildi:

1. Sistemik herhangi bir hastalık varlığı (hematolojik, endokrin, romatolojik, renal, kardiyovasküler, gastrointestinal hastalık)
2. Aktif enfeksiyon
3. Malignite öyküsü
4. Son 1 yıl içinde cerrahi ya da majör travma geçirmiş olmak
5. Son 3 ay içinde fibromiyaljiye yönelik herhangi bir tedavi (kaplıca, egzersiz, medikal tedavi vs.) almış olmak
6. Postmenapozal dönem

7. Laktasyon ve gebelik dönemi
8. Sigara kullanımı
9. D vitamini eksikliği

### **3.2 Kontrol Grubu**

Kontrol grubuna ise aşağıda belirtilen dışlama kriterleri bulunmayan 18-50 yaş arası sağlıklı kadınlar alındı:

1. FMS tanısı varlığı
2. Sistemik herhangi bir hastalık varlığı (hematolojik, endokrin, romatolojik, renal, kardiyovasküler, gastrointestinal hastalık)
3. Aktif enfeksiyon
4. Malignite öyküsü
5. Son 1 yıl içinde cerrahi ya da majör travma geçirmiş olmak
6. Postmenapozal dönem
7. Laktasyon ve gebelik dönemi
8. Sigara kullanımı
9. D vitamini eksikliği
10. Herhangi bir ilaç kullanımı

### **3.3 Değerlendirme Parametreleri**

#### **3.3.1 Demografik Özellikler**

Her iki grupta bulunan kadınların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), medeni durum, eğitim durumu, meslek bilgileri, kullandığı ilaçlar ve hasta grubun ek olarak semptom süresi bilgileri sorgulandı ve kaydedildi (Ek-2).

#### **3.3.2 Kullanılan Ölçekler**

Kontrol grubu ve FM hastalarının başlangıçta görsel analog ağrı skalası (VAS), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), kısa form-36 (SF-36) skorları kaydedildi; her iki grup arasında karşılaştırma yapıldı. Bunlara ek olarak FM hastalarında fibromiyalji etki sorgulaması (FES) ve tanı kriterlerinde yer alan, hastalık şiddetinin takibinde de

kullanılan FŞÖ hesaplaması yapıldı (Ek-3). Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası VAS, BDÖ, SF-36, FES, FŞÖ skorları hesaplandı ve tedavi ile değişimleri incelendi.

### **Vizüel Analog Ağrı Skalası (VAS)**

Hastaların ağrı düzeyini belirlemek için VAS ağrı skoru kullanıldı (Ek-4) (160). 0-10 cm'lik çizelgede hastaya, hiç ağrı olmaması 0, hayatta hissedilen en şiddetli ağrı 10, orta derece ağrı 5 puan olduğu ifade edilerek hastaların ağrılarını çizelgede 10 cm'lik çizgide işaretlemesi istendi.

### **Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FES)**

FMS tanılı hastalarda fonksiyonel durumu değerlendiren spesifik bir ölçektir. Burchardt ve ark. tarafından geliştirilen ve Türkçe versiyonunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması Sarmer ve ark. tarafından yapılan ölçek hastaların durumu ve tedavi sonuçlarının takibinde kullanılmaktadır (161, 162).

FES 10 sorudan oluşmaktadır (Ek-5). İlk başlık fiziksel fonksiyonu değerlendiren her biri 0-3 arasında puanlanan 11 sorudan oluşur. Cevaplar 0: her zaman 1: çoğu zaman 2: ara sıra 3: asla şeklinde Likert tipi skala ile puanlandırılır. Elde edilen toplam skor soru sayısına bölünür ve normalizasyon sağlamak amacıyla 3.33 ile çarpılır. İkinci başlıkta hastanın kendini iyi hissettiği gün sayısı sorgulanır; ters olarak skorlanır. Daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur (örnek: 0=7,7=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Üçüncü başlıkta kişinin geçen hafta boyunca işe gidemediği/işlerini yapamadığı gün sayısı sorgulanır ve direkt olarak puanlanır (örnek: 7=7, 0=0). 2 ve 3. sorulardan elde edilen skorlar normalizasyon sağlamak için 1.43 ile çarpılır. 4-10 arası sorular hasta tarafından 10 aşamalı puanlanır, skor her soru için 0-10 arasında puan alır. Tüm skorlar toplanır ve toplam puan aralığı 0-100'dür. Yüksek puan daha şiddetli etkilenimi gösterir.

### **Kısa Form-36 (SF-36)**

SF-36 formu hasta tarafından da doldurulabilen toplam 36 maddeden oluşan kas iskelet sistemi rahatsızlığı olan hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği çalışmalarla gösterilmiş fiziksel sağlık ve mental sağlık değerlendirmesini de içeren bir yaşam



kalitesi ölçeğidir (Ek-6) (163, 164). Bu maddeler sağlıkla ilgi 8 ayrı boyutu kapsamaktadır.

Fiziksel Fonksiyon (10 Madde), Sosyal Fonksiyon (2 Madde), Fiziksel Rol Limitasyonu (4 Madde), Emosyonel Rol Limitasyonu (3 Madde), Mental Sağlık (5 Madde), Enerji - Canlılık (4 Madde), Ağrı (2 Madde), Genel Sağlık Algısı (6 madde) değerlendirmelerini içermektedir. SF-36'da tüm maddeler olumlu ve olumsuz sağlık durumlarını sorgular. Her boyut için maddelerin skorları kodlanmakta ve 0'dan (en kötü sağlık durumu) 100'e (en iyi sağlık durumu) kadar puanlı bir skala haline dönüştürülmektedir.

### **Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)**

BDÖ hastaların depresyonda gözlenen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçerek depresyon düzeyini belirlemek için Beck ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (165). 1988 yılında Hisli ve ark. yaptığı çalışmayla ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik kazanmıştır (166). Toplam 21 sorudan oluşan anket şeklinde düzenlenen ölçekte, hastalardan son bir hafta içerisinde kendilerini nasıl hissettiklerini anlatan ifadeyi seçmeleri istenir (Ek-7). Her madde 4 cümleden oluşur. Bu cümleler sabit durumdan (0 puan), en ağır duruma (3 puan) göre sıralanmıştır. En yüksek puan 63'tür. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresyon, 25 puanın üzeri ciddi depresyon olarak değerlendirilir.

### **3.3.3 Laboratuvar Değerlendirmeleri**

Hastaların ve kontrol grubundaki kadınların tümüne rutin kan tetkikleri (hemogram, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, tiroit fonksiyon testleri, D vitamini düzeyi, sedim, CRP) bakıldı. Çalışma kriterlerine uymayanlar dahil edilmedi. Kriterleri karşılayan kontrol grubundaki kadınlarda ve hasta grubunda (tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere 2 kez) TAS, TOS, OSİ ölçümleri yapıldı.

Kan örnekleri bir gece açlık sonrası sabah aynı saatlerde (09.00-10.00) periferik venöz kandan alındı. Serum ayırmak üzere 1500 G'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri analiz gününe kadar -80°C buzdolabında bekletildi. Toplanan örneklerin analizi Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Biyokimya Laboratuvarında Rel Assay Diagnostics kitleri ile yapıldı. Otomatik olarak Total Oksidan Seviye (TOS) ve Total Antioksidan Seviyeleri (TAS) ölçülerek, Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

### **Total Antioksidan Seviye**

Erel tarafından geliştirilen bu yöntem, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen tam otomatik bir metoddur (143).

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM Fe(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlandı.

Fe<sup>+2</sup> o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon ile OH<sup>-</sup> radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurur. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç elde edilir. Sonuç birimi mmol Trolox Equiv./L olarak belirtilir.

### **Total Oksidan Seviye**

TOS serum konsantrasyonu Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kalorimterik yöntem ile ölçüldü (153).

Reaktif 1: Ana solüsyon 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM h<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> çözülerek hazırlandı. Reaktifin hazırlanması için bu solüsyonun içinde % 10 oranında gliserol eklendikten sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözüldü.

Reaktif 2: Ana solüsyon içinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride, ardından 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlandı.

Örnekteki oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerken ortamdaki gliserol bu reaksiyonu yaklaşık 3 kat hızlandırır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluşturur. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu numunedeki oksidan moleküllerin total miktarı ile ilgilidir. Sonuç birimi  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$  olarak ifade edilir.

### **Oksidatif Stres İndeksi**

TAS'ın TOS'a oranlanması ile oksidatif stres göstergesi olan OSİ hesaplandı.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS}(\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equv./L})}{\text{TAS}(\mu\text{mol Trolox Equv./L})} \times 100$$

OSİ değeri;  $\text{TOS}(\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equv./L}) / \text{TAS}(\mu\text{mol Trolox Equv./L}) \times 100$  şeklinde hesaplandı. Hesaplamalar yapılırken TAS ölçüm değerleri  $\text{mmol Trolox Equv./L}$  biriminden  $\mu\text{mol Trolox Equv./L}$ 'e dönüştürüldü.

### **3.4 Tedavi**

35 FM hastasına Ahi Evran Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı bünyesinde faaliyet gösteren Kırşehir Terme Kaplıcaları'nda balneoterapi tedavisi verildi. Sıcaklığı  $42 \pm 1$  °C olan kaplıca suyunun total mineralizasyon içeriğinde 98,3mg/L sülfat, 556mg/L bikarbonat, 186,7mg/L sodyum, 34,5mg/L magnezyum, 226mg/L kalsiyum, 232mg/L klorür, 2.6mg/L florür, 58,43 mg/L silikat asidi bulunmaktadır. Hastalara kaplıca tedavisi tüm vücut banyosu şeklinde saat 09.00'da 20 dakika süre ile uygulandı. Hafta içi 5 gün, 3 hafta boyunca toplamda 15 seans uygulanan tedaviye hastalar günlük olarak gidiş geliş şeklinde alındı. Geri kalan zamanlarında hastalar günlük rutin aktivitelerine devam ettiler. Kaplıca tedavisi sorumlu doktor ve hemşire gözetiminde uygulandı

### **3.5 İstatistik**

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20 istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde olarak gösterildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı

Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldı. Normal dağılıma uyan bağımsız verilerin karşılaştırmasında Independent-Sample T test, normal dağılıma uymayan bağımsız verilerin karşılaştırmasında Mann-Whitney-U test kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerde; normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırmasında Paired T test, normal dağılıma uymayanların karşılaştırmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmanın örneklem büyüklüğünün belirlenmesi için G Power paket programı (G\*Power, Version 3.1.9.2, Franz Faul, University of Kiel, Germany) kullanılmıştır. Mevcut literatür taranmış ve kaynakçada yer alan Altındağ ve ark.'nın çalışmasındaki (6) OSİ düzeylerinin ortalama ve standart sapması baz alınarak, %95 güç ve %5 hata payı ile gruplar arasındaki  $d=0.919$ 'luk etki büyüklüğünü yakalamak için her gruba minimum 32 kişi alınması sonucuna varılmıştır.

#### **4 BULGULAR**

Çalışmamıza 35 FM hastası 35 kontrol olmak üzere toplam 70 kadın alındı. Hasta grubun yaş ortalaması  $39.89 \pm 5.84$  yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması  $37.91 \pm 6.58$  yıl idi. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması hasta grubun  $25.34 \pm 2.66$   $\text{kg/m}^2$  iken kontrol grubunda  $25.79 \pm 2.27$   $\text{kg/m}^2$  olarak hesaplandı. Her iki grubun yaş dağılımı ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Boy, kilo, medeni durum, eğitim durumu, meslek gibi demografik özellikler Tablo 15'te gösterilmiştir. İki grup arasında sosyodemografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. FMS olan kadınlarda hastalık süresi ortalama 5.9 yıl olarak hesaplandı.

Kontrol grubu ve FM hastalarının tedavi öncesi VAS, BDÖ, SF-36 fiziksel fonksiyon, SF-36 rol limitasyon, SF-36 ağrı, SF-36 sosyal fonksiyon, SF-36 mental sağlık, SF-36 emosyonel rol limitasyon, SF-36 enerji-canlılık, SF-36 sağlık algısı ölçekleri açısından değerlendirildi. VAS ve BDÖ skoları hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekken; SF-36 skorlarında kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler saptandı. Bulgular Tablo 16'da özetlenmiştir. Tedavi öncesi fibromiyalji hastalarında hastalık şiddetini ölçmede ve takipte kullanılan FES ve FŞÖ anketleri dolduruldu; ortalama değerleri sırasıyla 61.92, 22.31 olarak hesaplandı.

**Tablo 15: Fibromiyalji Hastaları ve Kontrol Grubunun Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

	<b>HASTA (n:35)</b>	<b>KONTROL (n:35)</b>	<b>p</b>
<b>Yaş (yıl) (ortalama±SS)</b>	39.89±5.84	37.91±6.58	p=0.189
<b>Kilo (kg)</b>	67.94±9.51	70.66±8.16	p=0.205
<b>Boy (metre)</b>	1.63±0.05	1.65±0.07	p=0.190
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.34±2.66	25.79±2.27	p=0.450
<b>Medeni durum (n) (%)</b>			
evli	34 (97.1)	33 (94.3)	p=0.55
bekar	1 (2.9)	2 (5.7)	
<b>Eğitim durumu (n) (%)</b>			
okuryazar değil	-	3 (8.6)	p=0.162
ilköğretim	14 (40)	13 (37.1)	
lise	17 (48.6)	13 (37.1)	
yüksekokul	4 (11.4)	6 (17.1)	
<b>Meslek (n) (%)</b>			
ev hanımı	29 (82.9)	22 (62.9)	p=0.107
çalışan	6 (17.1)	13 (37.1)	
<b>Hastalık süresi (yıl ort±SS)</b>	5.94± 4.97		

VKİ: vücut kitle indeksi, kg:kilogram, kg/m<sup>2</sup>: kilogram/metre<sup>2</sup>, %: yüzde, SS: standart sapma

FM hastalarının tedavi öncesi TAS, TOS, OSİ değerleri ile kontrol grubu karşılaştırıldı. Kontrol grubu ve FM hastalarında balneoterapi öncesi bakılan TAS değerinde anlamlı fark yokken; TOS ve OSİ değerleri FM hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 17).

Hastaların balneoterapi tedavisi sonrası klinik, laboratuvar değerlendirmeleri tekrarlandı. Laboratuvar değerlendirmelerinde TOS ve OSİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken; TAS değerlerinde anlamlı bir değişim olmadı. Ağrı şiddeti değerlendirmesinde VAS tedavi öncesi ortalama 8.11 iken tedaviden sonra ortalama değeri 5.42 olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak kuvvetli derecede anlamlı düşüş elde edildi (p<0.001). SF-36 alt parametreleri ile BDÖ skorlarında balneoterapi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptandı. FŞÖ ve FES'de

de tedavi ile anlamlı düzelmeler saptanmış olup tüm parametrelerdeki değişimler Tablo 18’de gösterilmiştir.

**Tablo 16: Tedavi Öncesi Fibromiyalji Hastaları ve Kontrol Grubunun Vizüel Analog Skala, Beck Depresyon Ölçeği, Kısa Form-36 Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	<b>HASTA</b>	<b>KONTROL</b>	<b>p</b>
VAS	8.11±1.18	2.57±1.39	p<0.001
BDÖ	19.94±6.74	6.28±3.22	p<0.001
SF-36 fiziksel fonksiyon	62.65±11.79	74.71±14.51	p<0.001
SF-36 fiziksel rol limitasyon	1.42±8.45	72.85±27.36	p<0.001
SF-36 ağrı	30.42±15.01	75.92±13.51	p<0.001
SF-36 sosyal fonksiyon	43.18±16.17	71.11±17.17	p<0.001
SF-36 mental sağlık	46.05±11.03	74.01±14.80	p<0.001
SF-36 emosyonel rol limitasyon	8.56±20.34	85.69±20.29	p<0.001
SF-36 enerji-canlılık	26.85±9.16	67.71±12.68	p<0.001
SF-36 genel sağlık algısı	32.14±16.81	64.42±10.20	p<0.001

VAS: Vizüel Analog Skala, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, SF-36: Kısa Form-36

**Tablo 17: Tedavi Öncesi Fibromiyalji Hastaları ve Kontrol Grubunun Total Antioksidan Seviye, Total Oksidan Seviye ve Oksidatif Stres İndeksi Değerlerinin Karşılaştırılması**

	<b>HASTA</b> Ort±SS	<b>KONTROL</b> Ort±SS	<b>p</b>
TAS*	1.19±0.10	1.15±0.91	p=0.114
TOS*	10.54±3.64	7.13±2.18	p<0.001
OSİ	0.88±0.29	0.62±0.18	p<0.001

TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

\*TAS Birimi: mmol Trolox Equiv. /L, TOS Birimi: µmol H2O2 Equiv./L

## 5 TARTIŞMA

Fibromiyalji yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel bozukluk ve fonksiyonel dizabilite ile seyreden kronik ağrılı bir sendromdur. Hastalık 20-50 yaş arasında ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir [12]. Bizim

**Tablo 18: Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapi Öncesi ve Sonrası Klinik ve Laboratuvar Değerlendirmelerin Karşılaştırılması**

	<b>TEDAVİ ÖNCESİ</b>	<b>TEDAVİ SONRASI</b>	<b>P DEĞERİ</b>
TAS*	1.19±0.10	1.17±0.12	p=0.538
TOS*	10.54±3.64	7.43±2.56	p<0.001
OSİ	0.88±0.29	0.60±0.21	p<0.001
VAS	8,11±1,18	5.42±1.88	p<0.001
FES	61.92±10.50	41.13±14.76	p<0.001
BDÖ	19.94±6.74	10.68±5.10	p<0.001
SF-36 fiziksel fonksiyon	62.65±11.79	74.23±10.26	p<0.001
SF-36 fiziksel rol limitasyon	1.42±8.45	15.00±32.76	p=0,017
SF-36 ağrı	30.42±15.01	52.64±15.44	p <0.001
SF-36 sosyal fonksiyon	43.18±16.17	53.57±15.62	p <0.001
SF-36 mental sağlık	46.05±11.03	59.74±9.83	p <0.001
SF-36 emosyonel rol limitasyon	8.56±20.34	39.00±37.41	p <0.001
SF-36 enerji-canlılık	26.85±9.16	43.42±13.92	p <0.001
SF-36 genel sağlık algısı	32.14±16.81	49.57±14.72	p <0.001
FŞÖ	22.31±3.93	13.68±4.67	p <0.001

TAS: Total Antioksidan Seviye, TOS: Total Oksidan Seviye, OSİ: Oksidatif Stres İndeksi  
VAS: Vizüel Analog Skala, BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği, SF-36: Kısa Form-36, FES: Fibromiyalji Etki Sorgulaması, FŞÖ: Fibromiyalji Şiddet Ölçeği

\*TAS Birimi: mmol Trolox Equiv. /L, TOS Birimi: µmol H2O2 Equiv./L

çalışmamızda da FM hastalarının yaşları 27 ile 49 arasında olup ortalaması 39.89 ile literatürle uyumluluk göstermektedir. Fibromiyaljinin kadın cinsiyette daha çok görülmesi, polikliniğe başvuran hastaların çoğunlukla kadınlardan oluşması ve cinsiyete bağlı değişkenlik gösterebilen etiyolojik faktörlerin dışlanması ile homojenizasyon sağlamak amacıyla çalışmamızda hasta ve kontrol grubu sadece kadınlardan oluşturulmuştur.

Hastalık etyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte birçok faktör rol oynamaktadır ve araştırmalara devam edilmektedir. Genetik-çevresel faktörler, nöroendokrin bozukluklar santral sensitizasyon ile periferik sinir sistemi bozuklukları ve çeşitli immünolojik, psikolojik faktörlerin rol oynadığı düşünölmektedir [18]. Son yıllarda RA, OA gibi birçok romatizmal hastalık ile kronik yorgunluk sendromu etyolojisinde de gösterilmiş olan oksidatif stresin FM etyolojisinde de rol oynadığı düşünölmektedir (9, 10, 167, 168). Bu çalışmada FM hastalarında etyopatogeneзде suçlanan oksidan-antioksidan denge durumunun sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması ve FM hastalarında balneoterapi tedavisinin oksidatif stres üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Bu çalışma; balneoterapinin fibromiyalji hastalarında TAS, TOS ve OSİ üzerine etkisinin değerlendirildiğı literatürdeki ilk çalışmadır.

ROT tüm canlılarda metabolik olaylar sırasında oluşmakta ve antioksidan mekanizmalar ile ortadan kaldırılarak dengede tutulmaktadır. Ancak inflamasyon, hiperoksi, iskemi-reperfüzyon, radyasyon, yaşlanma, kimyasal maddelere maruz kalma gibi durumlarda aşırı miktarda üretildiğinde ya da antioksidan savunma sistemi yetersiz kaldığında hücre hasarına neden olmaktadır. Biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile onları detoksifiye eden antioksidanlar arasındaki dengenin bozulup; oluşan hasar ve üretilen serbest radikaller antioksidan savunma sisteminin kapasitesini aştığında oluşan olumsuz etkiler oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikaller, oksidan/antioksidan sistem dengesindeki değişiklikler ile oksidatif hasarın FM etyolojisindeki yeri çok sayıda araştırmacı tarafından incelenmiş, sebep mi yoksa sonuç mu olduğuna dair kesin bir görüş birliğı oluşmamıştır. Serbest radikaller ve oksidatif strese bağılı hasarın FM hastalarındaki etkilerinin incelenmesi 1900'lü yılların başından beri devam etmektedir. Hassas noktalardaki kaslarda mikrosirkülasyonda bozulma, lokal hipoksi ve anormal oksijen basıncı bulguları ve oksidatif metabolizma bozukluğunu gösteren ADP, ATP ve fosforil kretain düzeylerinde düşüklük; AMP ve kreatinde yükseklik saptanmıştır (45, 169, 170). Lokal hipoksi ve azalmış yüksek enerjili fosfat konsantrasyonu ROT üretimini artırıp oksidatif strese neden olup lipid peroksidasyonu ile sonuçlanmakta ve hücre hasarı oluşturduğu düşünölmektedir (4). Oksidatif stresin periferik ve santral sensitizasyon ile nosisepsiyonun değişmesinde ve hiperaljezi oluşumunda rol oynadığı düşünölmektedir (171). FM hastalarında etyopatogeneзде araştırmalarında



proinflamatuvar sitokinlerde (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa) artış, antioksidan etkinliği olan koenzim Q10 düşüklüğü ve ilişkili mitokondriyal bozukluğunun rol oynadığı gösterilmiştir (18, 51, 52). Bu değişimlerin ROT üretimini artırıp dengeleri oksidan aktivitede yönünde etkilediği bilinmektedir.

Bagis ve ark. 85 FM hastası ile 80 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları çalışmada hasta grupta yüksek MDA düzeyi ile antioksidan sistemde enzimatik rol oynayan SOD düzeyinde anlamlı düşüklük tespit etmişlerdir (5). Oksidatif stres göstergesi olarak MDA ve iskemi modifiye albümin seviyeleri, antioksidan savunma göstergesi olarak SOD'un kullanıldığı bir çalışmada 59 FM hastası 38 sağlıklı birey ile karşılaştırılmış. MDA FM grubunda sağlıklı gruptan anlamlı yüksek bulunmuş; iskemi modifiye albümin kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte anlamlı sonuç elde edilememiştir (172). SOD düzeyi ise FM grubunda daha yüksek bulunmuş ancak anlamlı bir yükseklik elde edilememiştir. Toker ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma da göz önünde bulundurulduğunda bizim çalışmamızda sağlıklı gruba göre anlamlı yüksek olan TOS, OSİ seviyeleri ile istatistiksel olarak FM hastalarında anlamlı olmayan TAS düzeyindeki yükseklik benzerlik göstermektedir ve oksidatif hasarın varlığı dikkat çekmektedir. Özgöçmen ve ark. FM hastalarında lipit peroksidasyon göstergesi olan TBARS düzeyleri ile MDA seviyelerini yüksek, nitrit düzeylerini düşük bulmuş; SOD, ADA, XO seviyelerinde anlamlı fark saptamamıştır (4). Akbas ve ark. fibromiyalji hastaları ile sağlıklı bireyleri karşılaştırdıkları bir çalışmada, FM grubunda SOD enzim aktivitesinin istatistiksel olarak yüksek olmasına karşın glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinin iki grup arasında anlamlı fark göstermediğini bulmuştur (173). Neyal ve ark. FM'de düşük plazma nitrit seviyesi ve TAS, artmış TOS ve OSİ düzeylerini göstermiştir (157). Bazı diğer çalışmalarda da benzer şekilde FM hastalarında artmış oksidan aktivite ile azalmış antioksidan aktivite rapor edilmiştir (6, 157, 174). Chung ve ark. ile Fidan ve ark. ise yaptıkları çalışmalarda FM hastalarında oksidatif stresin artmadığı sonucuna varmışlardır (175, 176). Bozkurt ve ark. prolidaz aktivitesi, TOS ve OSİ değerlerini FM grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek; TAS seviyelerini FM grubunda düşük bulmuşlardır ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir (177). Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna göre FM hastalarında TOS değeri anlamlı olarak yüksek bulundu. TAS değeri ise hasta grupta daha yüksekti

ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bir denge üzerine kurulmuş sistemde TAS değerindeki yüksekliğin artmış oksidan duruma cevap olarak oluştuğu düşünülmektedir. Çalışmalardaki farklı sonuçlar hasta sayısı, yaş, cinsiyet ve yaşam tarzı, beslenme, sigara alışkanlıkları, psikolojik ve fiziksel stres koşulları ek hastalık varlığı gibi oksidatif strese rol oynayan etmenlerden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmalara genel olarak bakıldığında ağırlıklı olan görüş oksidan sistemde artmış aktivasyondur. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda söyleyebiliriz ki FM hastalığında sağlıklı bireylerle karşılaştırdığımızda oksidan stres yönünde artmış eğilim mevcuttur.

Karmaşık bir etyopatogeneze sahip FMS tedavisi klinisyenler açısından bir o kadar zordur ve uygun tedavi modalitelerinin kombinasyonunu içeren multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Tedavi hastanın semptomlarını düzeltmeye ve yaşam kalitesini artırmaya yönelik bireysel olarak düzenlenir ve fikir birliğine varılan altın standart tek bir tedavi yöntemi yoktur. Antidepresanlar, analjezikler, sedatifler ve antiepileptikler gibi farmakolojik tedaviler yanında BDT, egzersiz, fizik tedavi, balneoterapi gibi farmakolojik olmayan tedaviler uygulanmaktadır (85). Balneoterapi uzun yıllardır OA, RA gibi romatizmal hastalıklar ile kas iskelet sisteminin ağrılı durumlarında tedavide kullanılmaktadır. FM hastalarında ağrı ve semptomlar üzerinde önemli etkileri olduğu non-farmakolojik yöntemler arasında en umut verici tedavilerden biri olduğu öne sürülmektedir ve osteoartritten sonra en sık fibromiyalji tedavisinde tercih edilmektedir (85, 128, 178). Etkilerini mekanik, termal ve kimyasal yollar üzerinden göstermektedir. Mineral bileşenlerin de artırılmış etkisiyle vücut ısısını yükseltip kan dolaşımını artırarak ağrı ve inflamasyona neden olan maddeleri ortamdaki uzaklaştırır. Suyun kaldırma kuvveti ile vücut ağırlığını azaltır, dokunma reseptörlerinin de uyarılmasıyla relaksasyon sağlar. Termal etki ve hidrostatik basıncın etkisiyle ağrı kesici özelliği olup gama liflerinin aktivitesini azaltarak kas spazmının çözülmesini sağlar. Böylece ağrı ve spazmdaki azalma ile yumuşak dokularda fleksibilite artar (132). Termal etki ile deride ağrı eşiği modülasyonu yapan opioid peptitlerin salınımını sağlayıp, beta endorfini de artırdığı bildirilmiştir. Balneoterapinin FM hastalarında HHA eksen aktivasyonu, kortizol seviyelerinde artış ile inflamasyon ve ağrı üzerine etkili PGE2, LTB4, IL-1, IL6, TNF-alfa gibi mediatör seviyelerinde düşme etkisi gösterilmiştir (8, 179, 180). Balneoterapi sonrası bu

mediatörlerin seviyelerinin azalması tedavinin analjezik etkileriyle de ilişkilendirilmektedir. Ağrı ve fonksiyonlar üzerine olumlu etkiler sağlarken aynı zamanda çevre ve iklim değişikliği, istirahat, günlük stres ve iş ortamından uzak kalma, özel ilgi ve bakım ile mental relaksasyon, kaygıda azalma sağlayıp FM semptomlarının iyileşmesine katkısını artırır (128).

Kaplıca tedavisinin oksidan ve antioksidan sistem üzerine net olmayan etkinliğini değerlendirmek üzere birçok çalışma yapılmış ve olumlu etkileri bildirilmiştir. Osteoartritli hastalarda yapılan bir çalışmada sülfür banyosu ile lipit peroksidasyon ürünü olan MDA konsantrasyonunda düşme, katalaz aktivitesinde azalma gösterilmiştir (181). Başka bir çalışmada OA olan hastalarda sülfür banyosu sonrası SOD düzeylerinde anlamlı düşüş saptanırken TAS, GPX ve peroksit düzeylerinde anlamlı değişiklik elde edilememiştir (10). Bender ve ark. kronik bel ağrılı hastalarda termomineral su ile musluk suyunu karşılaştırdıkları çalışmada termomineral su ile tedaviye alınan kişilerde SOD, katalaz, GPX, MDA düzeylerinde anlamlı düşüş saptamıştır (128). Oksidatif stresin patogenezinde rol aldığı inflamatuvar bir hastalık olan RA'da 12 seanslık balneoterapi sonrası non enzimatik süperoksit radikali süpürücü aktivitesinde artış saptanırken; SOD, MDA düzeylerinde anlamlı değişiklik gösterilememiştir (9). Grabski ve arkadaşları sülfür içeren su ile tedavi edilen RA hastalarında SOD aktivitesinde azalma rapor etmiştir. Errasfa ve ark. diz osteoarriti olan 13 hastaya 2 hafta boyunca balneoterapi tedavisi uygulamış ve tedavi sonrası TAK düzeyinde anlamlı değişiklik saptamamıştır (182). SOD, GPX, katalaz aktivitesi ile MDA ve karbonil düzeylerindeki düşüş balneoterapinin antioksidan etkinlik ile katabolik aktivitede azalmaya katkıda bulunarak oksidatif stresteki azalmayı yansıtmaktadır. Balneoterapinin direk serbest radikal süpürücü etkileri ve nötrofillerde ROT ve RNT oluşumunu azaltarak antioksidan ve antiinflamatuvar etkinlik oluşturduğu da düşünülmektedir (183). Bizim çalışmamızda da 35 FMS olan kadın hastaya 3 hafta süre ile günde 20 dk toplam 15 seans kaplıca tedavisi uygulanmış ve kaplıca sonrası TAS değerinde anlamlı değişiklik saptanmazken total oksidan kapasite ve oksidatif stres indeksinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmamıştır. Bu da balneoterapinin antioksidan etkinlik göstererek oksidan aktiviteyi azaltıp dengeyi oksidatif streste azalma yönünde değiştirdiğini yansıtmaktadır. Romatolojik hastalıklarda kaplıca tedavisi ve çamur banyosunun

proinflamatuar sitokinlerden TNF-alfa, IL-1 $\beta$ , IL-6 düzeyinde düşüş sağlayıp antiinflamatuar etkili IL-10 ve büyüme faktörü IGF-1 düzeyini artırdığı bilinmektedir (183). Ayrıca T hücre ve lenfositlerden salınan IL-2 ve IFN-gama'yı inhibe edip periferel lökosit oranlarını ve T lenfosit proliferasyon cevabını modüle ettiği gösterilmiştir (184). Proinflamatuar sitokinlerin bloke edilmesiyle ROT azalması sağlanır ve oksidan sürecin önüne geçilmiş olur. Yapılan çalışmaların da işaret ettiği gibi FM etyopatogenezinde proinflamatuar tarafa kaymış bir süreç vardır. Bu proinflamatuar sürecin bir sonucu olarak vücutta ROT üretimi artar. Çalışmamızda gösterdiğimiz üzere balneoterapi ile oksidan durumun azalması sitokinler üzerine yapılmış çalışmaları destekler niteliktedir.

Balneoterapi FM semptomlarının iyileşmesi ve fonksiyonlar üzerinde de etkili bir non-farmakolojik tedavi yöntemidir. Evcik ve ark. primer FM hastalarında 15 seans kaplıca tedavisi sonrası VAS, FES, HNS'de 3 ve 24. haftada anlamlı iyileşme saptamıştır. BDÖ değerlendirmesinde ise 3. haftada anlamlı iyileşme gösterilmiş ancak 24. haftada anlamlı iyilik hali devam etmemiştir (136). Altan ve ark. egzersiz ile balneoterapiyi karşılaştırdıkları çalışmada haftada 3 gün 12 hafta süre ile balneoterapi uygulanan FM hastalarında 12. haftada HNS, miyaljik skor, yorgunluk, ağrı, FES, BDÖ, hasta ve hekimin hastalığı değerlendirme ölçeği skorlarında anlamlı düzelme saptamış. 24. haftada ise FES, BDÖ, uyku ve yorgunlukta anlamlı değişiklik sürdürülememiş; egzersiz grubu ile BDÖ dışındaki parametrelerde anlamlı fark elde edilememiştir. Bu da balneoterapinin egzersiz tedavisi kadar semptom ve fonksiyonlar üzerine etkili olduğunu göstermektedir (103). Kliniğimizde daha önce yaptığımız FM hastalarında egzersiz, balneoterapi ve ikisinin kombinasyonunun karşılaştırıldığı çalışmada balneoterapinin tedaviden hemen sonra ve 3. ay kontrolünde FES, BDÖ, total miyaljik skor, uyku kalitesi üzerine anlamlı etkileri gösterilmiştir. Balneoterapi ile kombine egzersiz tedavisinin tek başına egzersiz tedavisine göre uzun dönemde FES, total miyaljik skor ve uyku kalitesi üzerine daha etkili olduğu gösterilmiştir(185). FM hastalarında 12 hidroterapi ve 12 balneoterapi ile yapılan toplam 24 çalışmanın sistematik olarak derlemesinde balneoterapinin FES, VAS, HNS üzerine olumlu etkileri orta kanıt düzeyi ile gösterilirken depresif semptomlar üzerine anlamlı etki gösterilememiştir (138). Kaplıca tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı altı randomize kontrollü çalışma ile bir retrospektif çalışmanın incelendiği derlemede VAS, FES,

HNS üzerine etkili bulunmuş; BDÖ'nün incelendiği dört çalışmanın üçünde ise kaplıca sonrası erken dönemde anlamlı gelişme bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da kaplıca tedavisi sonrası hastalık şiddetini gösteren FES ile 2016 ACR sınıflandırma kriterinde yer alan ve hastalık şiddeti takibinde de kullanılan FŞÖ değerlerinde anlamlı düşüş saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Literatürde balneoterapinin FŞÖ üzerine etkisini değerlendiren çalışma yoktur. Çalışmamız bu konuda da ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Hastaların VAS skorları 8.11'den 5.42'ye düşerek ağrı düzeyinde anlamlı düzelmeye elde edilmiştir. Depresyon düzeyi ve genel sağlık durumunu değerlendiren BDÖ ve SF-36 alt parametrelerinde 3 haftalık kaplıca tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler elde edilmiştir. Bu sonuçlar da balneoterapinin oksidatif stres üzerine etkilerinin yanı sıra semptomlar, hastalık şiddeti, yaşam kalitesi ve fonksiyonlar üzerine de literatür bilgilerini destekleyici olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Bu çalışmanın sınırlılığı balneoterapi tedavisinde sadece kısa dönem etkinliğin değerlendirilmiş olması ve uzun dönem sonuçların olmayışındır. Tedavi etkilerinin sürdürülebilirliğini değerlendirmek için uzun dönem sonuçları da kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **6 SONUÇ ve ÖNERİLER**

FM hastalarında balneoterapinin oksidan ve antioksidan durum üzerine etkisinin değerlendirildiği çalışmamızda:

1) FM hastalarında balneoterapi tedavisi verilmeden önce bakılan TOS ve OSİ düzeylerinde kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır ( $p<0.001$ ). TAS değeri ise kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.114$ ). Bu sonuçlar FM hastalarında artmış oksidan durum ve oksidatif stresin varlığını göstermektedir. TAS düzeyindeki yüksekliğin anlamlı olmasa da artmış oksidan duruma karşı reaktif bir artıştan kaynaklandığı düşünülmüştür.

2) Balneoterapi sonrası FM hastalarında TOS ve OSİ düzeylerinde istatistiksel olarak kuvvetli derecede anlamlı düzelmeye elde edilmiştir ( $p<0.001$ ). TAS düzeyinde ise anlamlı değişiklik elde edilmemiştir. Bu durum balneoterapinin antioksidan etkinlik gösterdiğini desteklemektedir.

- 3) Üç haftalık balneoterapi tedavisi ile hastalık şiddet göstergesi olan FES ve FŞÖ'de anlamlı düzelme elde edilmiştir. Balneoterapinin tedavide etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir.
- 4) Balneoterapi sonrası hastaların VAS, BDÖ, SF-36 parametrelerinde anlamlı düzelmeler elde edilmiştir. Balneoterapinin biyokimyasal etkinin yanında hastalık semptomları, yaşam kalitesi ve fonksiyonlar üzerine belirgin derece etkili olduğunu işaret etmektedir.
- 5) Sonuç olarak fibromiyalji hastalarına verilen 15 seans balneoterapi ile klinik düzelmenin yanı sıra etyopatogeneizde rol oynadığı düşünülen oksidan-antioksidan sistemde de düzelme sağlanarak etkili bir tedavi seçeneği olduğu ve kombinasyonlarda kullanılabilmesi sonucuna varılmıştır.
- 6) FMS patogenezinde oksidan ve antioksidan sistemin rolünün daha iyi aydınlatılabilmesi, balneoterapinin bu konuda etkinliğini gösteren daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda balneoterapinin etkinliğinin sürdürülebilirliğini değerlendirmek için daha uzun takip süreli çalışmalar gerekmektedir.

## 7 EKLER

### **EK-1: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu**

#### **Fibromiyalji Hastaları İçin**

#### **‘Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapinin Oksidan/Antioksidan Durum Üzerine Etkisi’ İSİMLİ ÇALIŞMA KATILIMI İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

Sayın Gönüllü,

1. **‘Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapinin Oksidan/Antioksidan Durum Üzerine Etkisi’** isimli bir çalışma yapmak istiyoruz. Bu çalışma bir bilimsel araştırmadır.
2. Araştırmanın amacı, sizler gibi Fibromiyaljili (Kas Romatizmalı) hastalarda kaplıca tedavisinin kandaki stres yükü üzerine etkisini değerlendirmektir.
3. Araştırmada uygulanacak tedaviler, Size Fibromiyalji hastalığı ile ilgili tıbbi literatürde mevcut kaplıca tedavisi uygulamaları yapılacaktır. Bu uygulamalar, 3 hafta sürecektir. Günde 1 kez, haftada 5 gün, 20 dakika süre ile uygulanacaktır. Tedavi sonrası sizi tekrar kontrol muayenesine çağırarak hastalığınız ile ilgili gelişmeler takip edilecektir. Tedaviden önce ve tedavi biter bitmez hastalığınızın kas iskelet sistemini ve psikolojinizi nasıl etkilediği ağrı skorlaması ile ilgili anket formları doldurulacak ve bir tüp kan örneği alınacaktır.
4. Farklı tedavi uygulaması yoktur.
5. Dolayısıyla farklı tedavilere rastgele atanma olasılığınız yoktur.
6. Bu çalışma sırasında sizden öncelikle bir anket formu doldurmanız istenecektir. Bu anket formunda sizinle ilgili bazı demografik (yaş, boy, kilo, öğrenim durumu, meslek, ...vs) ve klinik veriler (ağrı şiddeti (0-10), hastalık süresi..) mevcuttur. Bundan başka duygu durum değerlendirilmesi için Beck Depresyon ölçeği (0-63), yaşam kalitesini değerlendirmek için Kısa Form-36 (0-100) ölçeği, hastalığın kişiye etkileme derecesini belirlemede Fibromiyalji Etki Anketi (FES 0-80) formlarını doldurmanız istenecektir. Ek olarak bir tüp (2cc, bir çay kaşığı) kan örneği alınacaktır. Daha sonra 3 hafta süre ile, haftada 5 gün, günde 20dk, sıcaklığı 40-42 °C olan kaplıca tedavisi verilecektir. Tedavi sonunda anket formları tekrar doldurulacak ve yine bir tüp kan

örneği alınacaktır. Araştırma sırasında uygulanacak invazif yöntemler yoktur kaplıca tedavisini kapsamaktadır.

7. Sizin sorumluluğunuz; kaplıca tedavinizi aksatmamak, anket formunu ve ölçekleri uygun şekilde doldurmaktır.
8. Araştırmada fibromiyalji hastalığının birçok çalışma ile kanıtlanmış altta yatan nedenlerinden biri olan vücuttaki artmış stres yükünün varlığı ve bu durum üzerine rutinde kullanılan bir tedavi yöntemi olan kaplıca uygulamasının etkinliği deneysel olarak alınan kan örnekleri ile çalışılacaktır.
9. Kaplıca tedavisi sırasında öngörölen durumlar arasında nefes darlığı ve tansiyon düşmesi mevcuttur. Tedavi öncesi bu konuda değerlendirme yapılıp uygun kişiler kaplıcaya alınacaktır. Olası durumda doktor ve hemşire gözetiminde uygulanan kaplıca tedavisi sonlandırılacaktır.
10. Fibromiyalji hastalarında etkinliği kanıtlanmış olan kaplıca tedavisi alarak hastalığın tedavi sürecine katkısı sağlanarak semptomlar üzerine uzun süreli iyileşme sağlanacaktır.
11. Gönüllöye uygulanabilecek tedaviler arasında ağrı kesiciler, antidepresan, antikönvölzan içeren ilaç tedavilerinin yanında egzersiz, bilişsel-davranışsal tedaviler, hidroterapi gibi tedavi yöntemleri mevcuttur. Ancak size sadece kaplıca tedavisi uygulanacaktır.
12. Bu alışma sebebiyle size herhangi bir tazminat ödenmeyecektir.
13. Ulaşım, yemek gibi masraflara ilişkin ödemeler yapılmayacak, herhangi bir ücret verilmeyecektir.
14. Bu araştırmaya katılmak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. İstediğiniz zaman, hiçbir şekilde ceza ya da yaptırıma maruz kalmadan, hiçbir hakkınızı kaybetmeden araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan ekilebilirsiniz.
15. İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin sizin orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimi bulunabilir ancak bu bilgiler gizli tutulur. Bu formu imzalamakla buna izin vermiş olmaktadır.
16. İlgili mevzuat gereğince sizin kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacaktır, kamuoyuna açıklanmayacaktır, araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi sizin kimliğiniz gizli tutulacaktır.



17. Araştırma konusuyla ilgili yeni bir bilgi elde edilmesi durumunda bu konuda bilgilendirileceksiniz.
18. Çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 24 saat ulaşabileceğiniz kişi ve telefon numarası aşağıdadır:
19. Dr Feyza Nur ÇETİNKAYA- 0505 570 60 77
20. İstedığınız zaman çalışmayı bırakabilir, ya da tıbbi nedenlerle (tansiyon düşmesi, nefes darlığı vs...) çalışma dışı bırakılabilirsiniz.
21. Araştırmaya devam için öngörülen süre her gün 20 dk toplam 15 gündür.
22. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 35tir.
23. Sizden bir tüp kan örneği alınacak ve bu kandan vücuttaki stres düzeyini gösteren ve stres karşıtı bazı biyokimyasal parametrelerin ölçümü yapılacaktır. Kaplıca tedavisinin bu değerler üzerinde etkili olup olmadığı değerlendirilecektir.
24. Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartışım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. İstedğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

### **Kontrol Grubuna Alınacak Sağlıklılar İçin**

Sayın Gönüllü,

25. **‘Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapinin Oksidan/Antioksidan Durum Üzerine Etkisi’** isimli bir çalışma yapmak istiyoruz. Bu çalışma bir bilimsel araştırmadır.
26. Size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.
27. Bu çalışmaya kontrol grubu olarak katılmayı kabul etmeniz durumunda, demografik özellikleriniz sorgulanacak (yaş, boy, kilo, öğrenim durumu, meslek ...vs); ağrı düzeyinizi değerlendirmek için vizüel analog skala, duygu durum değerlendirilmesi için Beck Depresyon Ölçeği (0-63), yaşam kalitesini değerlendirmek için Kısa Form-36 (0-100) ölçeklerini içeren 20 dk süren bir anket formu doldurmanız istenecektir. Ek olarak bir tüp (2cc, bir çay kaşığı) kan örneği alınacaktır.

**Gönüllü Adı Soyadı:**

**Tarih ve İmza:**

**Veli ya da Vasi (var ise) Adı Soyadı:**

**Tarih ve İmza:**

**Araştırmacı Adı Soyadı: Dr. Feyza Nur ÇETİNKAYA Tarih ve İmza:**

**Araştırmacı Adres ve Telefon: Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi FTR Kliniği**

**05055706077**



## EK-2: Hasta Ve Kontrol Grubu Sosyodemografik Bilgi Formu

Hasta No

Telefon

Adı Soyadı

Tarih

Yaşı

Kilo

Boy

VKİ

Medeni Durum (Bekar-Evli)

Eğitim Düzeyi (Okur Yazar Değil/İlköğretim/Lise/Yüksekokul)

Meslek

Hastalık Süresi (Yıl)

Bilinen Diğer Hastalık

Kullandığı İlaçlar

Tedavi Öncesi

Tedavi Sonrası

VAS (0-10)

SF-36

Beck-Depresyon Ölçeği

Fibromiyalji Şiddet Ölçeği

FES

TAS

TOS

OSİ

### EK-3: 2016 FMS Tanı Kriterleri

- 1.En az 3 aydır semptomların benzer şiddette var olması
- 2.Jeneralize ağrı varlığı ( 5 bölgeden en az 4ünde-: sağ ve sol alt ekstremitte, sağ ve sol üst ekstremitte, aksiyel iskelet) çene, göğüs ve abdominal ağrı hariç
- 3.Yaygın ağrı indeksinin  $\geq 7$ , semptom şiddet skalasının  $\geq 5$  puan veya Yaygın ağrı indeksini 4-5, semptom şiddet skalasının  $\geq 9$  puan olması

#### Yaygın Ağrı İndeksi (0-19)

Son bir haftada 19 bölgede olan ağrı

Sağ omuz kuşağı	sol omuz kuşağı
Sağ üst kol	sol üst kol
Sağ ön kol	sol ön kol
Sağ kalça	sol kalça
Sağ üst bacak	sol üst bacak
Sağ alt bacak	sol alt bacak
Sağ çene	sol çene
Boyun	Sırt
Bel	Göğüs

Abdomen

#### Semptom Şiddet Skalası (0-12 puan)

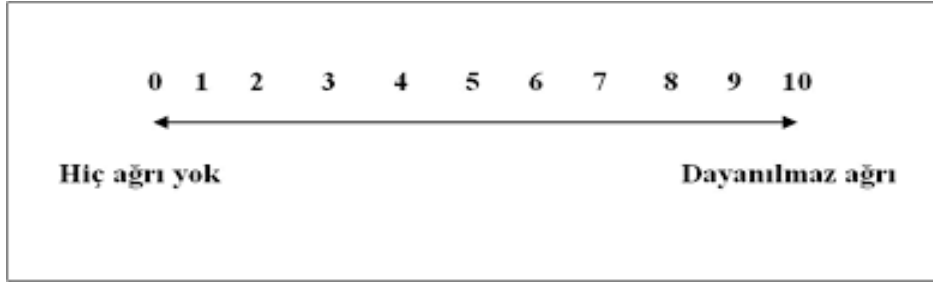
	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Yorgunluk	0	1	2	3
Dinlenmemiş uyanma	0	1	2	3
Kognitif semptomlar	0	1	2	3

#### Somatik semptomlar

	Hayır	Evet
Baş ağrısı	0	1
Karında ağrı veya kramplar	0	1
Depresyon	0	1

FŞÖ: YAİ+SŞS

#### EK-4: Vizüel Aanalog Skala



## EK-5: Fibromiyalji Etki Anketi

# Fibromiyalji Etki Anketi

## The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_

### 1 Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

		Daima	Çoğunlukla	Ara sıra	Hiçbir zaman
a	Alışveriş yapmak	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
b	Çamaşır yıkamak	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
c	Yemek hazırlamak	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
d	Bulaşıkları (tabak, kazan vs.) elde yıkamak	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
e	Elektrik süpürgesi ile halı süpürmek	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
f	Yatakları düzenlemek	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
g	Birkaç yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
h	Arkadaş/akraba ziyareti yapmak	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
i	Bahçe işleri yapmak	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
j	Araba kullanmak	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
k	Merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
Toplam Skor:		[(a+b+...+k) / 10 x 3.33]			

2

Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7

3

Geçen hafta boyunca kaç gün fibromiyaljiden dolayı iş yapamaz duruma geldiniz?

0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7

4

İşe gittiğiniz zaman, ev işlerinizi yaparken ağrı ve diğer yakınmalar iş yapmanızı ne kadar engelledi?

Engellemedi 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 Çok Engelledi

5

Ağrının düzeyi ne kadardı?

Yoktu 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 Çok Fazlaydı

6

Ne kadar yorgunsunuz?

Yorgun değilim 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 Çok Yorgunum

7

Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

Dinlenmiş 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 Çok Yorgun

8

Sabah tutukluğunuz ne kadar?

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

9

Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

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

10

Kendinizi ne kadar hüzünlü, çökkün, morali bozuk veya depresif hissediyorsunuz?

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

## SF-36 (Kısa Form 36)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_\_

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size en uygun yanıtı verin.

**B1**

1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel

<sub>1</sub>

Çok iyi

<sub>2</sub>

İyi

<sub>3</sub>

Orta

<sub>4</sub>

Kötü

<sub>5</sub>
**B2**

2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden

Çok daha iyi

<sub>1</sub>

Biraz iyi

<sub>2</sub>

Hemen hemen aynı

<sub>3</sub>

Biraz daha kötü

<sub>4</sub>

Çok daha kötü

<sub>5</sub>

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

**B3**

	Evet, Çok Kısıtlı	Evet, Biraz Kısıtlı	Hayır, Hiç Kısıtlı Değil
3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürGESİNİ İTMEK VE AĞIR OLMAYAN SPORLARI YAPMAK GİBİ ORTA DERECELİ ETKİNLİKLER	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
6) Birkaç kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
7) Bir kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
9) Bir kilometreden fazla yürümek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
10) Birkaç yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
11) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub>

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

**B4**

	Evet	Hayır
13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarfettiniz mi?)	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

**B5**

	Evet	Hayır
17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>

**B6**

20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi 1 Çok Az 2 Orta Derecede 3 Epeyce 4 Çok Fazla 5

**B7**

21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç Olmadı 1 Çok Az 2 Hafif 3 Orta 4 Çok 5 Pek Çok 6

**B8**

22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi 1 Biraz etkiledi 2 Orta Derecede 3 Epey Etkiledi 4 Çok Etkiledi 5

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

**B9**

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
24) Çok sinirli biri oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
25) Hiçbir şeyin sizi neşlendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
27) Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
31) Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

**B10**

32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli 1 Çoğu zaman 2 Bazen 3 Ara sıra 4 Hiç bir zaman 5

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

**B11**

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunusanıyorum.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
36) Sağlığım mükemmeldir.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5



## EK-7: Beck Depresyon Ölçeği

# Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.  
(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.  
(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.  
(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.  
(1) Gelecek için karamsarım.  
(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.  
(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.  
(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.  
(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.  
(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.  
(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.  
(3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.  
(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.  
(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.  
(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 (0) Kendimden memnunum.  
(1) Kendimden pek memnun değilim.  
(2) Kendime kızgınım.  
(3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.  
(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünüyorum.  
(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.  
(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.  
(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.  
(2) Kendimi öldürmek isterdim.  
(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.  
(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.  
(2) Çoğu zaman ağlıyorum.  
(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.  
(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.  
(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.  
(3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.
- 11 (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.  
(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.  
(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.  
(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.  
(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.  
(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.  
(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 (0) Her zamankinden farklı görüldüğüm sanmıyorum.  
(1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.  
(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.  
(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.  
(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.  
(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.  
(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 (0) Uykum her zamanki gibi.  
(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.  
(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.  
(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.  
(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.  
(2) Her şey beni yoruyor.  
(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 (0) İştahım her zamanki gibi.  
(1) Eskisinden daha iştahsızım.  
(2) İştahım çok azaldı.  
(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 (0) Son zamanlarda zayıflamadım.  
(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.  
(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.  
(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.  
(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.  
(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.  
(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.  
(1) Eskisine oranla sekse ilgilim az.  
(2) Cinsel isteğim çok azaldı.  
(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapıpını sanmıyorum.  
(1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.  
(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.  
(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor

Toplam Skor:

## Ek-8: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onay Formu

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapinin Oksidan/Antioksidan Durum Üzerine Etkisi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Bağbaşı Yerleşkesi Merkez/KIRŞEHİR
	TELEFON	0386 280 3924
	FAKS	0386 280 5007
	E-POSTA	tipetikkurul@ahievran.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Fatmanur Aybala KOÇAK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŐTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırşehir			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÖRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Giriőimsel Olmayan Klinik Araştırma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkan Yardımcısının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Yrd. Doç. Dr. Recai DAĞLI  
İmza:

*Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.*

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Fibromiyalji Hastalarında Balneoterapinin Oksidan/ Antioksidan Durum Üzerine Etkisi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	05.10.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	05.10.2017	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017-16/194	Tarih: 31/10/2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantı yeter sayısı sağlandığı için katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir. Ancak, Kırşehir İl Sağlık Müdürlüğü <b>Abi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yöneticiliğinden</b> çalışmanın onay yazısı alındıktan sonra çalışmaya başlanabilir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Figen TUNCAY

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Figen TUNCAY	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Abi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. Recai DAĞLI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Abi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Dilek KUZAY	Fizyoloji	Abi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gülhan ÜNLÜ	Tıbbi Farmakoloji	Abi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uz. Dr. Uğur GÖNÜL	Halk Sağlığı	Petlas A.Ş.	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uz. Dr. Servet Uğur ÇELENK	Aile Hekimi	Neşet Ertaş Halk Sağlığı Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uz. Dr. Aysu YETİŞ	Nöroloji	Abi Evran Ün. Eğitim ve Araş. Hastanesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Murat TURPÇU	Hukuk	Abi Evran Ün. Sosyal Bilimler MYO	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
V.H.K.I Yasın KILIÇ	Memur	Abi Evran Ün. Sürekli Eğitim Merkezi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkan Yardımcısının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Yrd. Doç. Dr. Recai DAĞLI  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmaktadır.

## 8 KAYNAKÇA

1. Beyazova M, Kutsal YG. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3. Baskı. Ankara:Güneş Tıp Kitabevleri;2016. p.1911-1920
2. Ozkan N. Fibromiyalji Sendromunda Bütüncül Yaklaşım. Journal of Complementary Medicin, Regulation and Neural Therapy. 2017;11(1).
3. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Hauser W, Fluss E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis. 2017;76(2):318-28.
4. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. Rheumatol Int. 2006;26(7):598-603.
5. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? Rheumatol Int. 2005;25(3):188-90.
6. Altindag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. Redox Rep. 2006;11(3):131-5.
7. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Romatoloji. 4. Baskı Amsterdam:Elsevier; 2011. p.701-711
8. Fraioli A, Grassi M, Mennuni G, Geraci A, Petracchia L, Fontana M, et al. Clinical researches on the efficacy of spa therapy in fibromyalgia. A systematic review. Ann Ist Super Sanita. 2013;49(2):219-29.
9. Karagulle M, Kardes S, Karagulle O, Disci R, Avci A, Durak I, et al. Effect of spa therapy with saline balneotherapy on oxidant/antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis: a single-blind randomized controlled trial. Int J Biometeorol. 2017;61(1):169-80.
10. Ekmekcioglu C, Strauss-Blasche G, Holzer F, Marktl W. Effect of sulfur baths on antioxidative defense systems, peroxide concentrations and lipid levels in patients with degenerative osteoarthritis. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. 2002;9(4):216-20.
11. Akkuş S. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. Goksoy T, editor. 1. Baskı. İstanbul:Yüce Yayınları; 2002. p777-789.
12. Ata AM, Çetin A. Fibromiyalji Tanımı, Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri PM&R-Special Topics. 2015;8(3):1-4.
13. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. Curr Pain Headache Rep. 2004;8(5):369-78.
14. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Fluss E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. Arthritis Rheumatol. 2015;67(2):568-75.11
15. Marques AP, Santo AS, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SL. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. Rev Bras Reumatol. 2016.
16. Sherry DD, Brake L, Tress JL, Sherker J, Fash K, Ferry K, et al. The Treatment of Juvenile Fibromyalgia with an Intensive Physical and Psychosocial Program. J Pediatr. 2015;167(3):731-7.
17. Evcik FD. Fibromiyalji Sendromu Nöropatik Ağrımıdır? Turkiye Klinikleri JPM&R-Special Topics. 2015;8(3).
18. Ay S. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi. Türkiye Klinikleri J PM&R Special Topics. 2015;8(3):5-9.
19. Giacomelli C, Sernissi F, Sarzi-Puttini P, Di Franco M, Atzeni F, Bazzichi L. Fibromyalgia: a critical digest of the recent literature. Clin Exp Rheumatol. 2013;31(6 Suppl 79):S153-7.

20. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(9):518-27.
21. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev.* 2008;8(1):41-3.
22. Glass JM, Lyden AK, Petzke F, Stein P, Whalen G, Ambrose K, et al. The effect of brief exercise cessation on pain, fatigue, and mood symptom development in healthy, fit individuals. *J Psychosom Res.* 2004;57(4):391-8.
23. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):242.
24. Canaipa R, Castro-Caldas A, Moreira JM, Pimentel-Santos F, Branco JC, Treister R. Impaired Pain Modulation in Fibromyalgia Patients in Response to Social Distress Manipulation. *Clin J Pain.* 2017;33(7):611-9.
25. 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-U.S.* 1994;37(11):1583-92.
26. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(11):1504-6.
27. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int.* 2006;26(7):585-97.
28. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med.* 2009;122(12 Suppl):S22-30.
29. Kahlert S, Grohe C, Karas RH, Lobbert K, Neyses L, Vetter H. Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;232(2):373-8.
30. 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.
31. Martinez-Lavin M, Hermsillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(11):1966-71.
32. Uceyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain.* 2013;136(Pt 6):1857-67.
33. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain.* 2013;154(11):2310-6.
34. Caro XJ, Winter EF. Evidence of Abnormal Epidermal Nerve Fiber Density in Fibromyalgia Clinical and Immunologic Implications. *Arthritis & Rheumatology.* 2014;66(7):1945-54.
35. Serra J, Collado A, Sola R, Antonelli F, Torres X, Salgueiro M, et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol.* 2014;75(2):196-208.
36. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci.* 2001;24(8):450-5.
37. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central Amplification and Fibromyalgia: Disorder of Pain Processing. *J Neurosci Res.* 2011;89(1):29-34.
38. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1333-43.
39. Mountz JM, 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.

40. Pyke TL, Osmotherly PG, Baines S. Measuring Glutamate Levels in the Brains of Fibromyalgia Patients and a Potential Role for Glutamate in the Pathophysiology of Fibromyalgia Symptoms A Systematic Review. *Clin J Pain.* 2017;33(10):944-54.
41. Jacobson SA, Simpson RG, Lubahn C, Hu C, Belden CM, Davis KJ, et al. Characterization of fibromyalgia symptoms in patients 55-95 years old: a longitudinal study showing symptom persistence with suboptimal treatment. *Aging Clin Exp Res.* 2015;27(1):75-82.
42. Wu YL, Chang LY, Lee HC, Fang SC, Tsai PS. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *J Psychosom Res.* 2017;96:89-97.
43. Rosenfeld VW, Rutledge DN, Stern JM. Polysomnography With Quantitative EEG in Patients With and Without Fibromyalgia. *J Clin Neurophysiol.* 2015;32(2):164-70.
44. Koca TT, Acet GK, Tanrikut E, Talu B. Evaluation of sleep disorder and its effect on sexual dysfunction in patients with Fibromyalgia syndrome. *Turk J Obstet Gyneco.* 2016;13(4):167-71.
45. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced High-Energy Phosphate Levels in the Painful Muscles of Patients with Primary Fibromyalgia. *Arthritis Rheum-U.S.* 1986;29(7):817-21.
46. Le Goff P. Is fibromyalgia a muscle disorder? *Joint Bone Spine.* 2006;73(3):239-42.
47. Elert J, Dahlqvist SR, Almay B, Eisemann M. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain--a pilot study. *J Rheumatol.* 1993;20(9):1550-6.
48. Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol.* 1993;22(3):124-30.
49. Norregaard J, Bulow PM, Vestergaard-Poulsen P, Thomsen C, Danneskiold-Samoe B. Muscle strength, voluntary activation and cross-sectional muscle area in patients with fibromyalgia. *Br J Rheumatol.* 1995;34(10):925-31.
50. Rodriguez-Pinto I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett.* 2014;161(2):200-3.
51. Ranzolin A, Duarte AL, Bredemeier M, da Costa Neto CA, Ascoli BM, Wollenhaupt-Aguiar B, et al. Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia - A controlled cross-sectional study. *Cytokine.* 2016;84:25-8.
52. Mendieta D, De la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril-Villanueva E, Arreola R, Hernandez-Ferreira E, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *J Neuroimmunol.* 2016;290:22-5.
53. Gur A, Karakoc M, Erdogan S, Nas K, Cevik R, Sarac AJ. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(6):753-60.
54. Garcia JJ, Carvajal-Gil J, Guerrero-Bonmatty R. Altered release of chemokines by phagocytes from fibromyalgia patients: a pilot study. *Innate Immun.* 2016;22(1):3-8.
55. Bullon P, Alcocer-Gomez E, Carrion AM, Marin-Aguilar F, Garrido-Maraver J, Roman-Malo L, et al. AMPK Phosphorylation Modulates Pain by Activation of NLRP3 Inflammasome. *Antioxid Redox Signal.* 2016;24(3):157-70.
56. Çakır T. Fibromiyalji Sendromunda Tanı Kriterleri. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 2015;8(3).
57. Cüzdan C, N. Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı Tanı. *TurkiyeKlinikleriJPM&R-SpecialTopic.* 2015;8(3).
58. Goldman L, Andrew IS. *Goldman-Cecil Medicine.* 25. Baskı. Amsterdam:Elsevier;2016. p.1817-1823

59. Bertolucci PH, de Oliveira FF. Cognitive impairment in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(7):344.
60. Stephen McMahon S, Koltzenburg M, Irene Tracey I, Turk DC. Wall & Melzack's Textbook of Pain. 6. Baski. Amsterdam:Elsevier;2013. p.658-682.
61. Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, Kosar A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol Int.* 2014;34(9):1275-80.
62. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med.* 2004;66(6):837-44.
63. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2916-22.
64. Muller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2007;27(11):1005-10.
65. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
66. 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 (Hoboken).* 2010;62(5):600-10.
67. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser 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. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-22.
68. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(9):1364-73.
69. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-29.
70. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med.* 1994;154(18):2049-53.
71. Buckhardt Cea. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. Glenview (IL): American Pain Society (APS). 2005.
72. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(4):536-41.
73. Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain.* 2010;14(1):5-10.
74. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choiniere M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag.* 2013;18(3):119-26.
75. Ablin JN, Amital H, Ehrenfeld M, Aloush V, Elkayam O, Langevitz P, et al. [Guidelines for the diagnosis and treatment of the fibromyalgia syndrome]. *Harefuah.* 2013;152(12):742-7, 51, 50.
76. Ablin J, Fitzcharles MA, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Hauser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary

guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:485272.

77. Hauser W, Petzke F, Uceyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(3):532-43.

78. Oncu J. Fibromiyalji Sendromunda Farmakolojik Tedavi. *Turkiye Klinikleri JPM&R-Special Topics.* 2015;8(3).

79. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician.* 2005;71(3):483-90.

80. Hauser W, Wolfe F, Tolle T, Uceyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs.* 2012;26(4):297-307.

81. Nishishinya B, Urrutia G, Walitt B, Rodriguez A, Bonfill X, Alegre C, et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(12):1741-6.

82. Hauser W, Urrutia G, Tort S, Uceyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(1):CD010292.

83. Lipkovich IA, Choy EH, Van Wambeke P, Deberdt W, Sagman D. Typology of patients with fibromyalgia: cluster analysis of duloxetine study patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:450.

84. Derry S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(3):CD008244.

85. Nuesch E, Hauser W, Bernardy K, Barth J, Juni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):955-62.

86. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE, Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002;112(3):191-7.

87. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. *JAMA.* 2014;312(2):182-3.

88. Sindel D, Saral I, Esmailzadeh S. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2012;58:136-42.

89. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum.* 2005;53(4):519-27.

90. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. *Pain Pract.* 2011;11(6):516-27.

91. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014;311(15):1547-55.

92. Genç A. Fibromiyalji Sendromunda Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topic.* 2015;8(3):36-44.

93. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, Cross ML, Stratigakis D, Evans B, et al. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2007;167(20):2192-200.

94. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1994;21(4):714-20.

95. Van Santen M, Bolwijn P, Landewé R, Verstappen F, Bakker C, Hidding A. High or low intensity aerobic fitness training in fibromyalgia: does it matter? *J Rheumatol.* 2002;29(3):582-7.



96. Mannerkorpi K, Nyberg B, Ahlmen M, Ekdahl C. Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study. *J Rheumatol.* 2000;27(10):2473-81.
97. Thoren P, Floras JS, Hoffmann P, Seals DR. Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. *Med Sci Sports Exerc.* 1990;22(4):417-28.
98. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Goes SM, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6:CD012700.
99. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(12):CD010884.
100. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003;30(5):1060-9.
101. Lorena SB, Lima Mdo C, Ranzolin A, Duarte AL. Effects of muscle stretching exercises in the treatment of fibromyalgia: a systematic review. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(2):167-73.
102. Evcik D, Yigit I, Pusak H, Kavuncu V. Effectiveness of aquatic therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome: a randomized controlled open study. *Rheumatol Int.* 2008;28(9):885-90.
103. Altan L, Bingol U, Aykac M, Koc Z, Yurtkuran M. Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2004;24(5):272-7.
104. Gowans SE, deHueck A. Pool exercise for individuals with fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(2):168-73.
105. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(10):CD011336.
106. van Koulil S, Effting M, Kraaijmaat FW, van Lankveld W, van Helmond T, Cats H, et al. Cognitive-behavioural therapies and exercise programmes for patients with fibromyalgia: state of the art and future directions. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):571-81.
107. Kibar S. Fibromiyalji Sendromu Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 2015;8(3).
108. Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(5):CD007070.
109. Targino RA, Imamura M, Kaziyama HH, Souza LP, Hsing WT, Furlan AD, et al. A randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia. *J Rehabil Med.* 2008;40(7):582-8.
110. Donaldson MS, Speight N, Loomis S. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study. *BMC Complement Altern Med.* 2001;1(7).
111. Langhorst J, Klose P, Dobos GJ, Bernardy K, Hauser W. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2013;33(1):193-207.
112. Talotta R, Bazzichi L, Di Franco M, Casale R, Batticciotto A, Gerardi MC, et al. One year in review 2017: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35 Suppl 105(3):6-12.
113. Sindel. D, Saral. İ, Esmaeilzadeh. S. Fibromiyalji sendromunda uygulanan tedavi yöntemleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2012;58:136-42.
114. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain.* 2003;4(3):109-21.
115. Maeda Y, Lisi TL, Vance CG, Sluka KA. Release of GABA and activation of GABA(A) in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats. *Brain Res.* 2007;1136(1):43-50.

116. Lofgren M, Norrbrink C. Pain relief in women with fibromyalgia: a cross-over study of superficial warmth stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation. *J Rehabil Med.* 2009;41(7):557-62.
117. Mutlu B, Paker N, Bugdayci D, Tekdos D, Kesiktaş N. Efficacy of supervised exercise combined with transcutaneous electrical nerve stimulation in women with fibromyalgia: a prospective controlled study. *Rheumatol Int.* 2013;33(3):649-55.
118. Salazar AP, Stein C, Marchese RR, Plentz RD, Pagnussat AS. Electric Stimulation for Pain Relief in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician.* 2017;20(2):15-25.
119. Evcik D, Ketenci A, Sindel D. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerileri. 1, editor2018.
120. Matsutani LA, Marques AP, Ferreira EA, Assumpcao A, Lage LV, Casarotto RA, et al. Effectiveness of muscle stretching exercises with and without laser therapy at tender points for patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(3):410-5.
121. Gur A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac J, Ataoglu S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatol Int.* 2002;22(5):188-93.
122. Waylonis GW, Wilke S, O'Toole D, Waylonis DA, Waylonis DB. Chronic myofascial pain: management by low-output helium-neon laser therapy. *Arch Phys Med Rehabil.* 1988;69(12):1017-20.
123. Koçak F, Kurt E. Nonpharmacologic Treatment for Fibromyalgia. In: Wilke S, editor. *Discussions of Unusual Topics in Fibromyalgia.* 1. Baskı. London:InTech; 2018. p. 33-55.
124. Zhu CE, Yu B, Zhang W, Chen WH, Qi Q, Miao Y. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2017;49(1):2-9.
125. Sutbeyaz ST, Sezer N, Koseoglu F, Kibar S. Low-frequency pulsed electromagnetic field therapy in fibromyalgia: a randomized, double-blind, sham-controlled clinical study. *Clin J Pain.* 2009;25(8):722-8.
126. Boyer L, Dousset A, Roussel P, Dossetto N, Cammilleri S, Piano V, et al. rTMS in fibromyalgia: a randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology.* 2014;82(14):1231-8.
127. Gordon C, Emiliozzi C, Zartarian M. Use of a mechanical massage technique in the treatment of fibromyalgia: a preliminary study. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:145-7.
128. Ozgen M. Fibromiyaljide Kaplıca Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 2018;11(1):37-42.
129. Armağan O. Kaplıca ve Balneoterapi Tedavisine Genel Bakış, Geçmiş ve Bugün. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 2018;11(1):1-9.
130. Alkan H, Ardıç F. Kaplıca Tedavisinde Etki Mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2018;11(1):10-20.
131. Moventhan A, Nivethitha L. Scientific evidence-based effects of hydrotherapy on various systems of the body. *N Am J Med Sci.* 2014;6(5):199-209.
132. Alkan H, Ardıç F. Kaplıca Tedavisinde Etki Mekanizmaları. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics.* 2018;11(1):10-20.
133. Fioravanti A, Cantarini L, Guidelli GM, Galeazzi M. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? *Rheumatol Int.* 2011;31(1):1-8.
134. Tarner IH, Muller-Ladner U, Uhlemann C, Lange U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(4):397-402.

135. Karagülle MZ. Balneoloji ve Kaplıca Tıbbi. 1. Baskı. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi; 2002. p.65-74.
136. Evcik D, Kizilay B, Gokcen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int.* 2002;22(2):56-9.
137. Kocyigit BF, Gur A, Altindag O, Akyol A, Gursoy S. Comparison of education and balneotherapy efficacy in patients with fibromyalgia syndrome: A randomized, controlled clinical study. *Agri.* 2016;28(2):72-8.
138. Naumann J, Sadaghiani C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):R141.
139. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993;49(3):481-93.
140. Ozcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2015;6(3):331-6.
141. Tarr M, Samson F. *Oxygen Free Radicals in Tissue Damage.* 1. Baskı. New York City:Springer Science & Business Media; 2013. p.83-91.
142. Kehrer JP, Klotz L-O. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for Health. *Critical Reviews in Toxicology.* 2015;45(9):765-98.
143. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004;37(2):112-9.
144. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem.* 2004;266(1-2):37-56.
145. Peskin AV. Cu,Zn-superoxide dismutase gene dosage and cell resistance to oxidative stress: a review. *Biosci Rep.* 1997;17(1):85-9.
146. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 1999;32(8):595-603.
147. Karabulut H, Gülay MŞ. Antioksidanlar. *MAE Vet Fak Derg.* 2016;1(1):65-76.
148. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334(18):1145-9.
149. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001;54(3):176-86.
150. Derviş E. Oral antioksidanlar. *Dermatoz.* 2011;2(1):263-7.
151. Aslani BA, Ghobadi S. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life Sciences.* 2016;146:163-73.
152. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radical Biology and Medicine.* 3. Baskı. Amsterdam:Elsevier;2000. p.617-624.
153. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005;38(12):1103-11.
154. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry.* 2004;37(4):277-85.
155. Ali M. The cause of fibromyalgia: the respiratory-to-fermentative shift (the DysOx State) in ATP production. *J Integr Med.* 2003;8:135-40.
156. Sprott H, Salemi S, Gay RE, Bradley LA, Alarcon GS, Oh SJ, et al. Increased DNA fragmentation and ultrastructural changes in fibromyalgic muscle fibres. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(3):245-51.
157. Neyal M, Yimenicioglu F, Aydeniz A, Taskin A, Saglam S, Cekmen M, et al. Plasma nitrite levels, total antioxidant status, total oxidant status, and oxidative stress index in

- patients with tension-type headache and fibromyalgia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(6):736-40.
158. Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, Yenisey C, Serter M. Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: a controlled study. *Rheumatol Int.* 2009;29(6):629-33.
159. Miranda-Díaz A, Rodríguez-Lara S. The Role of Oxidants/Antioxidants, Mitochondrial Dysfunction, and Autophagy in Fibromyalgia. In: Wilke W, editor. *Discussions of Unusual Topics in Fibromyalgia.* 1. Baskı. London:InTech; 2018. p. 13-33.
160. Fredy M. The graphic rating scale. *Journal of educational psychology* 1923;14:83-102.
161. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991;18(5):728-33.
162. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int.* 2000;20(1):9-12.
163. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş A. Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği ilaç ve tedavi dergisi 12(1):102-6.
164. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30(6):473-83.
165. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561-71.
166. Hisli N. Beck Depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Türk Psikoloji Dergisi.* 1989;22:118-26.
167. Altay MA, Erturk C, Bilge A, Yaptı M, Levent A, Aksoy N. Evaluation of prolidase activity and oxidative status in patients with knee osteoarthritis: relationships with radiographic severity and clinical parameters. *Rheumatol Int.* 2015;35(10):1725-31.
168. Romano GF, Tomassi S, Russell A, Mondelli V, Pariante CM. Fibromyalgia and chronic fatigue: the underlying biology and related theoretical issues. *Clinical Challenges in the Biopsychosocial Interface.* 1. Baskı. Basel:Karger Publishers; 2015. p. 61-77.
169. Jeschonnek M, Grohmann G, Hein G, Sprott H. Abnormal microcirculation and temperature in skin above tender points in patients with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(8):917-21.
170. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(2):165-73.
171. Wang ZQ, Porreca F, Cuzzocrea S, Galen K, Lightfoot R, Masini E, et al. A newly identified role for superoxide in inflammatory pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004;309(3):869-78.
172. Toker A, Kucuksen S, Kucuk A, Cicekler H. Serum ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels and superoxide dismutase activity in patients with fibromyalgia. *Clin Lab.* 2014;60(10):1609-15.
173. Akbas A, Inanir A, Benli I, Onder Y, Aydogan L. Evaluation of some antioxidant enzyme activities (SOD and GPX) and their polymorphisms (MnSOD2 Ala9Val, GPX1 Pro198Leu) in fibromyalgia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(1):199-203.
174. Altındag O, Gur A, Calgan N, Soran N, Celik H, Selek S. Paraoxonase and arylesterase activities in fibromyalgia. *Redox Rep.* 2007;12(3):134-8.
175. Chung CP, Titova D, Oeser A, Randels M, Avalos I, Milne GL, et al. Oxidative stress in fibromyalgia and its relationship to symptoms. *Clin Rheumatol.* 2009;28(4):435-8.
176. Fidan F, Alkan BM, Ugurlu FG, Bozkurt S, Sezer N, Bicer C, et al. Dynamic Thiol/Disulphide Homeostasis in Patients With Fibromyalgia. *Arch Rheumatol.* 2017;32(2):112-7.
177. Bozkurt M, Caglayan M, Oktayoglu P, Em S, Batmaz I, Sariyildiz MA, et al. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with fibromyalgia. *Redox Rep.* 2014;19(4):148-53.

178. Terhorst L, Schneider MJ, Kim KH, Gozdich LM, Stilley CS. Complementary and alternative medicine in the treatment of pain in fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Manipulative Physiol Ther.* 2011;34(7):483-96.
179. Ardic F, Ozgen M, Aybek H, Rota S, Cubukcu D, Gokgoz A. Effects of balneotherapy on serum IL-1, PGE2 and LTB4 levels in fibromyalgia patients. *Rheumatol Int.* 2007;27(5):441-6.
180. Ortega E, Gálvez I, Hinchado MD, Guerrero J, Martín-Cordero L, Torres-Piles S. Anti-inflammatory effect as a mechanism of effectiveness underlying the clinical benefits of pelotherapy in osteoarthritis patients: regulation of the altered inflammatory and stress feedback respons. *Int J Biometeorol.* 2017;61:1777–85.
181. Jokic A, Sremcevic N, Karagulle Z, Pekmezovic T, Davidovic V. Oxidative stress, hemoglobin content, superoxide dismutase and catalase activity influenced by sulphur baths and mud packs in patients with osteoarthritis. *Vojnosanit Pregl.* 2010;67(7):573-8.
182. Errasfa M, Harzy T. Sulphur Thermal Water Improves Blood Lipids But Not Total Antioxidant Capacity in Knee Osteoarthritis Patients. *Shiraz E Medical Journal.* 2012;13(2):54-8.
183. Galvez I, Torres-Piles S, Ortega-Rincon E. Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy? *Int J Mol Sci.* 2018;19(6).
184. Nasermoaddeli A, Kagamimori S. Balneotherapy in medicine: A review. *Environ Health Prev Med.* 2005;10(4):171-9.
185. Kurt E, Koçak F, Erdem H, Tuncay F, Kelez F. Which Non-Pharmacological Treatment is More Effective on Clinical Parameters in Patients With Fibromyalgia: Balneotherapy or Aerobic Exercise? *Arch Rheumatol.* 2016;31(2):162-9.

