



**T.C.**

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PREGABALİN VE  
EGZERSİZ TEDAVİLERİNİN ELEKTROMYOĞRAFİK  
NOSİSEPTİF FLEKSÖR REFLEKS ÜZERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Onur VELİOĞLU**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ayşe Dicle TURHANOĞLU**

**HATAY – 2017**

**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PREGABALİN VE  
EGZERSİZ TEDAVİLERİNİN ELEKTROMYOGRAFIK  
NOSİSEPTİF FLEKSÖR REFLEKS ÜZERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Onur VELİOĞLU**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Ayşe Dicle TURHANOĞLU**

**TEZ ONAY SAYFASI**  
T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**Tez Adı: FİBROMİYALJİ HASTALARINDA PREGABALİN VE  
EGZERSİZ TEDAVİLERİNİN ELEKTROMYOGRAFİK  
NOSİSEPTİF FLEKSÖR REFLEKS ÜZERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Onur VELİOĞLU**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN  
Tıp Fakültesi Dekanı

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

(İmza).....  
Prof. Dr. Hayal GÜLER  
Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....  
Prof. Dr. Ayşe Dicle TURHANOĞLU  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Prof. Dr. Ayşe Dicle TURHANOĞLU
2. Prof. Dr. Günşah ŞAHİN
3. Yrd. Doç. Dr. Mustafa Turgut YILDIZGÖREN

# I. İÇİNDEKİLER

II. TABLO LİSTESİ .....	V
III. ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ .....	VIII
V. TEŞEKKÜR.....	VIII
VI. ÖZET .....	IX
VII. ABSTRACT .....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	X
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
2.1.4.1 Genetik Faktörler.....	3
2.1.4.2 İmmünolojik Faktörler.....	4
2.1.4.3 Çevresel ve Psikolojik Faktörler.....	4
2.1.5. Fibromiyaljide Ağrı Mekanizmaları.....	4
2.1.5.1 Santral Teoriler.....	5
2.1.5.1.1 Nörohormonal ve Nöropeptit bozukluklar.....	5
2.1.5.1.2 Uyku Bozuklukları.....	6
2.1.5.1.3 Santral Sensitizasyon.....	6
2.1.5.1.4 Santral Sinir Sistemi Fonksiyonel Aktivitesi.....	7
2.1.5.2 Periferik Teoriler.....	7
2.1.5.2.1 Kas İşlevlerinde Bozukluk.....	7
2.1.5.2.2 Otonomik Disfonksiyon.....	7
2.1.5.2.3 İmmün Sistem Değişiklikleri.....	8
2.1.6. Fibromiyalji Sendromunda Klinik.....	8
2.1.6.1 Ağrı.....	8
2.1.6.2 Tutukluk.....	9
2.1.6.3 Yumuşak Doku ve Eklemden Subjektif Şişlikler ve Parestezi.....	9

2.1.6.4 Yorgunluk.....	9
2.1.6.5 Uyku Bozukluğu.....	9
2.1.6.6 Psikiyatrik ve Bilişsel Fonksiyon Bozuklukları.....	9
2.1.6.7 Diğer Bulgular.....	10
2.1.7 Fizik Muayene Bulguları.....	10
2.1.8. Laboratuar ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri.....	11
2.1.9. Fibromiyaljide Tanı.....	11
2.1.10. Ayrıcı Tanı.....	13
2.1.11.Tedavi.....	13
2.1.11.1 Farmakolojik Tedaviler.....	14
2.1.11.1.1. Basit Analjezikler, Kortikosteroidler ve Opioidler.....	14
2.1.11.1.2. Antidepresanlar.....	15
2.1.11.1.3. Miyorelaksanlar.....	16
2.1.11.1.4. Antikonvülzanlar.....	16
2.1.11.2. Non-Farmakolojik Tedaviler.....	17
2.1.11.2.1. Egzersiz.....	17
2.1.11.2.1.1 Aerobik Egzersiz.....	17
2.1.11.2.1.2 Güçlendirme Egzersizleri.....	18
2.1.11.2.1.3 Germe Egzersizleri.....	18
2.1.11.2.2 Hasta Eğitimi.....	19
2.1.11.2.3 Bilişsel Davranış Tedavisi.....	19
2.1.11.2.4 Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu.....	20
2.1.11.2.5 Ultrason.....	20
2.1.11.6. Masaj ve Manipülasyon.....	20
2.2.Nosiseptif Fleksör Refleks.....	20
2.2.1.Tanım.....	20
2.2.2Nosiseptif Fleksör Refleks (NFR) uygulama tekniği.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
7.ÖZGEÇMİŞ.....	39

8.KAYNAKLAR.....	40
9.EKLER.....	54



## II. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri.....	11
Tablo 2. ACR 2010 Fibromiyalji Yaygın Ağrı İndeksi ve Semptom Şiddeti Skalası.....	12
Tablo 3. FMS’de Birinci Düzey Kanıtı Dayalı Tedavi Yöntem.....	14
Tablo 4. Hastaların demografik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	28
Tablo 5. Grupların VAS istirahat değerlerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 6. Grupların VAS hareket değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 7. Grupların FIQ değerlerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 8. Grupların BDÖ değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 9. Grupların hassas nokta değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 10. Grupların NFR eşik değerlerinin karşılaştırılması.....	31
Tablo 11. Tedavi öncesi NFR eşik değerinin korelasyon analizi.....	32
Tablo 12 – Pregabalin ve egzersiz alan grupta NFR eşik değerinin korelasyon analizi.....	32
Tablo 13 – Pregabalin alan grupta NFR eşik değerinin korelasyon analizi.....	33
Tablo 14- NFR eşiği değişimlerinin analizi.....	33

### III. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Fibromiyalji tanısında kullanılan hassas noktalar.....	10
Şekil 2:Çalışmanın akış şeması.....	25





#### IV. KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

FMS	: Fibromiyalji Sendromu
NFR	: Nosiseptif Fleksör Refleks
VAS	: Vizüel Analog Skala
BDÖ	: Beck-Depresyon Ölçeği
ACR	: Amerika Romatoloji Birliği
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
FIQ	: Fibromiyalji Etki Skoru
HPA	: Hipotalamo-Hipofizer-Adrenal Aks
GH	: Büyüme Hormonu
IGF-1	: İnsulin Benzeri Büyüme Hormonu
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
BOS	: Beyin omurilik Sıvısı
EMG	: Elektromiyografi
NSAİİ	: Steroid olmayan Anti İnflamatuar İlaçlar
TCA	: Trisiklik Antidepresan
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
SNRI	: Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri
MET	: Aktivitenin Metabolik Eşdeğeri
FR	: Fleksör Refleks
BF	: Biseps Femoris
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

## V. TEŞEKKÜR

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon eğitimim süresince bana yol gösteren, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana araştırmayı öğreten, sorunları çözme becerisi kazandıran, başta tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe Dicle TURHANOĞLU olmak üzere Prof. Dr. Hayal GÜLER'e, ve Yrd. Doç Dr. Mustafa Turgut YILDIZGÖREN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, değerli bölüm arkadaşlarım Dr. Kasım OSMANOĞLU, Dr. Kadir GÜLER, Dr. Alper UYSAL ve Dr. Ertürk GÜNTÜRK'e ve değerli dostum Uzm.Dr. Halil ÖĞÜT'e teşekkürü borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ailesine teşekkürü borç bilirim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini ve sevgilerini esirgemeyen, benim bu günlere gelmemi sağlayan sevgili anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkürler ederim.

Tezimin yazımı esnasında bana destek olan eşime ve oğluma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Onur VELİOĞLU  
Hatay 2017

## VI. ÖZET

**Amaç:** Fibromiyalji Sendromu (FMS) yaygın kronik ağrı, depresyon, uyku bozuklukları gibi bulgularla seyreden non-artiküler yumuşak doku romatizmasıdır. Etiyopatogenezi tam anlaşılammış olsa da santral, periferik, genetik ve çevresel faktörleri içeren teoriler üzerinde durulmaktadır. Çeşitli farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Bu çalışmada amaç fibromiyaljide pregabalin ile birlikte egzersiz ve sadece pregabalin tedavilerinin elektromiyografik nosisetif fleksör refleksi (NFR) eşiği üzerine etkisini araştırmaktır

**Yöntem:** Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, 2010 ACR kriterlerine göre fibromiyalji tanısı konulan, 18-55 yaş arası toplam 40 hasta alındı. Hastalar randomize edilerek bir gruba pregabalin tedavisi, diğer gruba pregabalin tedavisine ek olarak egzersiz tedavi verildi. Her iki grup tedavi başlangıcında ve 1. ay tedavi bitiminde değerlendirildi. Hastaların hassas nokta sayısı, vizüel analog skala (VAS) değerleri, fibromiyalji etki anketi değerleri, Beck-Depresyon ölçeği (BDÖ) ve NFR eşik değerleri ile değerlendirme yapıldı.

**Bulgular:** Her iki grupta NFR eşiği başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseldi ( $p < 0.001$ ). Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası NFR eşikleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.610$ ,  $p = 0.555$ ). Çalışmaya katılan tüm hastaların tedavi öncesi NFR eşiği ile VAS istirahat, VAS hareket ve FIQ skorları arasında güçlü negatif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r = -0.62$ ,  $r = -0.69$ ,  $r = -0.60$ ) Tedavi öncesi NFR eşiği ile BDÖ skoru arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r = -0.35$ )

**Sonuç:** FMS tedavisinde pregabalin klinik skorlarda iyileşme sağlamakta ve NFR eşiğinde artmaya yol açmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Fibromiyalji, nosiseptif fleksör refleksi, pregabalin, egzersiz

## VII. ABSTRACT

**Objective:** Fibromyalgia Syndrome (FMS) is a non-articular soft-tissue rheumatism with common findings such as chronic pain, depression, sleep disorders. Although the etiopathogenesis is not fully understood, the theories including central, peripheral, genetic and environmental factors are emphasized. Various pharmacological and non-pharmacological treatment options are available. The aim of this study was to investigate the effect of pregabalin plus exercise and pregabalin therapy on electromyographic nociceptive flexor reflex (NFR) threshold in fibromyalgia patients

**Methods:** A total of 40 patients between 18-55 years of age who were admitted to the Mustafa Kemal University Medical Faculty Research and Practice Hospital Physical Medicine and Rehabilitation Polyclinic with the diagnosis of fibromyalgia according to the 2010 ACR criteria were included in the study. The patient was randomized to receive one group of pregabalin therapy and the other group to receive pregabalin therapy in addition to exercise therapy. Both groups were evaluated at baseline and at the end of the first month of treatment. Patients were evaluated with the number of tender points, visual analog scale (VAS) values, fibromyalgia effect questionnaire, Beck Depression Scale (BDI) and NFR threshold.

**Results:** In both groups, the NFR threshold was statistically significantly higher than the baseline values ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference between the pre-treatment and post-treatment NFR thresholds of the groups ( $p = 0.610$ ,  $p = 0.555$ ). There was a strong negative correlation between pre-treatment NFR threshold and VAS rest, VAS motion and FIQ scores ( $r = -0.62$ ,  $r = -0.69$ ,  $r = -0.60$ , respectively). There was a moderate negative correlation between pretreatment NFR threshold and BDI score ( $r = -0.35$ )

**Conclusion:** In FMS treatment, pregabalin improves clinical scores and leads to an increase in NFR threshold.

**Keywords:** Fibromyalgia, nociceptive flexor reflex, pregabalin, exercise

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS), yaygın ağrı, uyku bozuklukları, yorgunluk depresyon gibi bulguların eşlik ettiği kronik yumuşak doku romatizması sendromudur (1). Patofizyolojisi tam olarak anlaşılammış olmakla beraber, santral, periferik, genetik ve çevresel faktörlerin fibromiyalji gelişiminde etkiliği olduğu bildirilmektedir (2).

Fibromiyalji sendromu tedavisinde hasta ve yakınlarının eğitimi, aerobik ve güçlendirme egzersizleri, bilişsel davranışçı tedavi gibi psikolojik tedaviler ve pregabalin, duloksetin, amitriptilin gibi farmakolojik tedaviler yer almaktadır (3).

Geri çekilme refleksi olarak da bilinen nosiseptif fleksör refleksi (NFR) polisinaptik ve multisegmental spinal bir reflektir (4). 40-60 ms latansta ortaya çıkan RII ve 85-120 ms latans aralığında ortaya çıkan RIII adı verilen iki eksitatuvar komponenti mevcut olup yapılan çalışmalarda RIII komponentinin subjektif ağrı değerleri ile korelasyonu saptanmıştır. Bu sayede ağrı eşiğinin NFR ölçümleri ile objektif olarak değerlendirilebileceğini ortaya konmuştur (5).

Bu çalışmanın amacı, FMS hastalarına verilen tek başına pregabalin ve pregabalinle birlikte egzersiz tedavisinin, NFR eşiği üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fibromiyalji Sendromu

#### 2.2.1. Tanım

Fibromiyalji sendromu (FMS), yaygın ağrıların, yumuşak doku hassasiyeti, tutukluk, yorgunluk, uyku bozuklukları, kognitif bozukluklar gibi klinik bulgularla karakterize kronik yaygın ağrılı bir romatizmal sendromdur (6).

1990 yılında American Collage of Rheumatology (ACR) tarafından kriterler yayınlanmış ve fibromiyalji primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılmıştır (1). Ancak primer ve sekonder fibromiyalji kliniği arasında herhangi bir fark bulunmamış, sekonder fibromiyaljide altta yatan hastan hastalık tedavi ediliğinde klinik bulgularda ve hassas nokta sayısında belirgin düzelme görülmemiştir (7). Bu yüzden çalışmalarda primer ve konkominant FMS terminolojisinin kullanılabilceği belirtilmektedir.

#### 2.1.2. Tarihçe

Fibromiyalji bulgularının tanınması 1800'lü yıllara dayanmakla birlikte, kas iskelet sistemi ağrıları ile ilgili en eski bilgilere 16.yüzyıl Avrupa tıbbi literatüründe rastlanmaktadır. 1904 yılında ilk kez bir ingiliz nörolog olan Sir William Gowers fibrozit terimini kullanmıştır (8). 1970 yılında Moldofosky ve arkadaşları fibrozit sendromunda hassas noktalar ve yaygın ağrının tanımını yapmışlardır (9). 1976 yılında Kahler Hench fibrozit terimi yerine fibromiyalji teriminin kullanılmasını önermiştir (10). 1981 yılında Yunus ve arkadaşları tarafından sağlıklı kontrol grubu ile FMS hastaların karşılaştırıldığı 50 hastalık ilk kontrollü çalışma yapılmış ve bu sayede FMS klinik tablo seviyesinden sendrom seviyesine taşınmıştır (11). Bu çalışmadaki sonuçlar daha sonra kullanılacak olan 1990 ACR kriterlerine zemin hazırlamış, kriterlerin yayınlanmasının ardından Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün FMS için ICD kodu vermesiyle hastalık ayrı bir tanı olarak yerini almıştır.

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

FMS 40-60 yaş arası kadınlarda daha sık görülmekle birlikte, tüm etnik gruplarda ve her yaş ve cinsiyette görülebilmektedir.

ACR 1990 çalışmasında ortalama yaş 49 olarak belirtilmiş ve hastaların %89'unun kadın olduğu bildirilmiştir. Prevelansın genel dahiliye kliniklerinde %5,7 romatoloji kliniklerinde %14-20 arasında değiştiği bildirilmiştir (12). Almanya'da genel popülasyon üzerinde yapılan bir araştırmada ACR 2010 kriterlerine göre düzenlenen bir FMS prevelansı %2,1 saptanmış. Kadınlardaki prevelans %2,4, erkeklerde %1,8 olarak saptanmış ve bu fark anlamlı bulunmamıştır (13). Topbaş ve arkadaşlarının ülkemizdeki 20-64 yaş arası kadınlarda yaptığı bir çalışmada FMS prevelansı %3,6 olarak saptanmıştır (14).

### **2.1.4. Etyopatogenez**

Santral ağrı sendromları arasında yer alan FMS'nun etyopatogenezini uzun yıllardır net olarak aydınlatılamamıştır (15). Yeni kanıtlar çevresel ve genetik faktörlerin FMS etyopatogenezinde etkili olduğunu, genetik olarak yatkın bireylerde travma, emosyonel stres gibi çevresel ve immünolojik faktörlerin, nöroendokrin bozukluklara yol açarak hastalığın oluşumuna yol açabileceği düşünülmektedir (16-26).

#### **2.1.4.1. Genetik Faktörler**

Fibromiyalji Sendromu gelişiminde genetik komponentin önemi ve ailesel geçişin etyopatogenezdeki rolü ortaya konmuştur. Birinci derece akrabaları FMS olan bireylerde FMS sıklığı normal popülasyona göre 8 kat artmıştır (16). Bununla birlikte yapılan genetik çalışmalarda serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerinde oluşabilecek gen polimorfizmlerinin FMS gelişimi ile ilişkili olduğu, ilerde düzenlenecek tedavilerin bu polimorfizmlere göre yapılabileceği ancak yine de bu genetik değişikliklerin etiyojini tam açıklamadığı bildirilmiştir (17). Yunus ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada FMS tanılı hastaların %67'sinde insan lökosit antijeni (HLA) DR4 mutasyonu saptanmıştır (18).

#### **2.1.4.2 İmmünolojik Faktörler**

Tek başına bir etken olarak değerlendirilmese de genetik olarak yatkın bireylerde viral veya diğer enfeksiyöz ajanlar, otoimmün hastalıklar, psikolojik travmaların inflamatuvar sitokinleri tetikleyerek FMS yol açabileceği ortaya konmuştur (19). Bennett ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların %26,7'sinde semptomların akut bir hastalık sonrasında başladığı saptanmıştır (20). 939 hasta grubunda yapılan bir başka çalışmada hastaların dörtte birinde tetikleyici faktör olarak fiziksel travma ve enfeksiyonlar etken olarak bulunmuş; enfeksiyonla tetiklenen FMS hastalarında daha iyi mental skorlar ve duygudurum saptanırken, travmaya bağlı grupta daha yüksek FIQ skorları gözlenmiştir (21).

#### **2.1.4.3. Çevresel ve Psikolojik Faktörler**

Çocukluk veya erişkin çağda geçirilmiş cinsel istismar gibi psikolojik ve fiziksel travmalar, psikolojik stres varlığının FMS gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (22). Buna ek olarak FMS'li hastalarda depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozuklukların genel popülasyondan daha sık olduğu bildirilmektedir (23). Fibromiyalji hastalarında semptomların %14-23'nün fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığı bildirilmiştir (24). Buna karşın FMS'nin mekanik bir stres sonrası başlaması durumu tartışmalıdır, bazı çalışmalarda birliktelik gösterilmişse de genel olarak çalışmaların kalitesinin kötü olması alınan hasta hasta sayısının azlığı nedeniyle daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (25).

#### **2.1.5. Fibromiyaljide Ağrı Mekanizmaları**

FMS' de anormal santral ve periferik ağrı mekanizmalarının hissedilen yaygın ve kronik ağrı gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (26).



### 2.1.5.1. Santral Teoriler

#### 2.1.5.1.1. Nörohormonal ve Nöropeptit Bozukluklar

Emosyonel ve fiziksel stress gibi durumlar hipotalamo-hipofizer-adrenal aksda (HPA) fonksiyon bozukluğuna yol aarak FMS patogenezinde rol almaktadır (26). Bir alışma FMS’da CRH stimulasyonuna kortizol cevabının azaldığını ve adrenal yetersizlik varlığını göstermiştir (27). FMS’li hastalarda sağlıklı kontrollere göre stimulasyon testlerine karşı kortizol yanıtının azaldığı tesbit edilmiştir (28). Buna karşın FMS’ da kortizol düzeyleri ile ilgili çelişkiler mevcuttur. FMS hastalarının kortizol seviyelerini romatoid artrit hastaları ile kıyaslayan bir çalışmada FMS hastalarında kortizol seviyeleri daha yüksek olarak belirlenmiştir (29). Başka bir çalışmada ise 24 saatlik idrarda kortizol atılımı depresyon ve postravmatik stres bozukluğu olan hastalarda yüksek saptanırken, fibromiyalji hastalarında normal popülasyonla eşdeğer bulunmuştur (30). Bu çalışmada kortizol seviyelerindeki düşüklük daha yüksek depresyon değerleri ile ilişkili bulunmuştur. FMS’li hastalarda serum growth hormon (GH) düzeylerinin normal veya düşük insülin benzeri büyüme hormonu (IGF-1) düzeylerine rağmen yüksek olarak saptanması hastalığın patogenezinde GH rezistansının rol oynayabileceğini düşündürmektedir (31). FMS hastalarında gece GH ve prolaktin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada FMS’lu hastalarda uyku sırasında her iki hormon seviyelerinde düşüş olduğunu saptanmıştır (32). Bu durumun adrenal yetersizliğe bağlı artan adreno-kortiko-tropik hormonun (ACTH) bir büyüme hormonu inhibitörü somatostatın salınımına yol aaması nedeniyle oluşabileceği düşünülmektedir (33). Fibromiyalji hastalığının kadınlarda daha sık görülmesi etyopatogeneizde seks hormonlarının rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Fakat çalışmalarda gonadotropin ve gonadal steroid hormon seviyelerinde farklılık tespit edilememiştir (34).

Merkezi sinir sisteminde ağrılı uyaran algısında substant P maddesi ağrı algısını arttırmakta, serotonin ve nonpinefrin ise ağrı algısını inhibe etmektedir. FMS’lu hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS) içindeki substant P düzeyleri normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur (35). Serum serotonin düzeyi ve BOS’daki serotonin metaboliti kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (36). Benzer şekilde

norepinefrinin metaboliti FMS hastalarının BOS incelemelerinde daha düşük tespit edilmiştir (37).

#### **2.1.5.1.2. Uyku Bozuklukları**

FMS’da uyku bozukluğu prevalansı %70-99 arasında değişmektedir (38) Bu durum ilk defa Moldofsky ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ortaya konmuş ve saniyede 1 -2 dalganın olduğu non-REM uyku döneminin, saniyede 10-12 dalgalık bir seri alfa dalgası ile kesintiye uğradığı saptanmıştır (9). Bu anormal patern alfa EEG non-REM (non rapid eye movement) anomalisi olarak isimlendirilir ve FMS’a spesifik değildir. Sağlıklı gönüllüler de uyku bozukluğu ile benzer bulgular saptanmıştır (39). FMS hastalarında gelişen uyku bozukluğunun yorgunluk ve ağrıyı arttırdığı gösterilmiştir (40).

#### **2.1.5.1.3. Santral Sensitizasyon**

Periferik stimuluslara karşı artmış nöronal hipereksitabilite durumuna santral sensitizasyon denir. Ağrılı bir uyarandan sonra primer afferent nosiseptörler uyarılarak bradikinin, seratonin, prostoglandin, substans P gibi mediatörlerin salınımı ile A delta lifleri keskin ve lokalize ağrıyı, C lifleri ise künt ve yaygın ağrıyı taşır. C lifleri kronik ağrıda daha etkindir. Aktive C liflerden substans P, nöron growth faktör, vazoaaktif intestinal peptid, glutamat, aspartat gibi nöromodulator maddeler salınımı ile N-Metil-D-Aspartat reseptörlerin aktivasyonunu sağlar. Tekrarlayıcı ve kronik ağrılı uyaran nedeni ile arka boynuz hücrelerinin uzamış ve güçlü aktivitesi nöronal yanıtta artmaya ve santral sensitizasyona neden olur. Bunun sonucunda allodini ve hiperaljezi oluşur (41). Arka boynuz C lifleri ile ardışık olarak uyarıların taşınması ile presinaptik sinir ucuna Ca girişi ile sinaptik aralığa glutamat gibi ağrı nörotransmitterleri salınır. Kronik olarak periferden sinyallerin gelmesi nedeniyle sinaptik aralığa salınan glutamat miktarı artar ve sinyal gelmesi bile post sinaptik sinir ucundan spontan ağrı sinyalleri santral sinir sistemine gönderilmektedir (42). Bu durum temporal sumasyon olarak tanımlanmıştır ve FMS’da sağlıklı popülasyona kıyasla yoğun ve abartılı olarak görülmektedir (43).

#### **2.1.5.1.4. Santral Sinir Sistemi Fonksiyonel Aktivitesi**

Yapılan çalışmalarda FMS hastalarında beyinde ağrı ilişkili yapıların fonksiyonel aktivitelerinde bozukluklar olduğu gözlenmiştir. Bu alanda yapılan bir çalışmada SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ile FMS'li grupta ve sağlıklı kontrol grubunda serebral kan akımı değişimi ölçülmüş ve hasta grubunda talamus ve kaudat nukleus düzeyinde kontrollere göre kan akımında azalma tespit edilmiştir (44). Adıgüzel ve ark. yaptıkları çalışmada ise kan akımının azaldığı bölgelerde amitriptilin tedavisi sonrası kanlanmanın arttığı gösterilmiştir (45). FMS'li hastalarda manyetik görüntüleme ile yapılan analizlerde kontrol grubuna göre hastalık süresi ile orantılı olarak gri madde hacminde azalma ve yaşla ilişkili gri madde kaybında beklenenin 3 katı artış gösterilmiştir (46). Harris ve ark. carfentanil kullanarak endojen opioid sistem aktivitesini değerlendirdiği bir çalışmada toplam mü reseptör bağlanma potansiyellerinde anlamlı derecede düşüş tespit edilmiştir (47). FMS hastalarında santral sinir sisteminde fonksiyonel aktivitede değişiklikler olduğu belirtilmekle birlikte bu durumun ağrı ve semptomlar üzerine etkisi net olarak aydınlatılamamıştır (48).

#### **2.1.5.2. Periferik Teoriler**

##### **2.1.5.2.1. Kas İşlevlerinde Bozukluk**

Kas iskelet ağrısının fibromiyalji sendromunun başlıca semptomu olması nedeni ile kas patolojileri ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada FMS hastalarının trapezius kasındaki ağrılı bölgelerde adenozin tri-fosfat, adenozin di-fosfat ve fosfokreatin düzeyinde azalma saptanmıştır (49). Buna karşın elektron mikroskopisi kullanılarak yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile FMS'li grup arasında myofibriller yapılarında anlamlı bir fark saptanmamıştır (50). Genel olarak kas biyopsi çalışmalarında en çok lokal anoksi dikkati çekmektedir ve bu bakımdan bazı araştırmacılar mikrosirkulasyon bozukluğu üzerinde durmuştur (51).

##### **2.1.5.2.2. Otonomik Disfonksiyon**

FMS hastalarında otonomik disfonksiyonu destekleyen bulgular saptanmıştır. Pek çok çalışmada kalp hızı değişkenliği incelenerek, FMS hastalarındaki sempatik

sinir sistemi hiperaktivitesi ve strese karşı hiporeaktif sempatik sistem cevabı ortaya konulmuştur (52). Çalışmalar FMS hastalarındaki yorgunluk, uyku bozukluğu, anksiyete, raynaud fenomeni, sicca bulguları ve irritabl barsak hastalığı gibi multistem bulguların disotonomiyle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (53). Otonomik disfonksiyonu saptamak için bakılan sempatik deri yanıtı latanslarına bakılan bir çalışmada latanslarda uzama görülmüş ancak amplitüdüde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (54).

### **2.1.5.2.3 İmmün Sistem Değişiklikleri**

FMS gelişiminde non-enflamatuar basamaklar rol oynamasına rağmen immün sistemin etyopatogeneizde rol aldığını düşündüren çalışmalar mevcuttur. FMS'li hastalarında IL-1, IL-6 ve IL-8 sitokinlerinin disregulasyonlarının yorgunluk, allodini, hiperaljezi, ateş, anksiyete, uyku bozukluğu gibi semptomlara yol açabileceği bildirilmiştir (55). Yapılan başka bir çalışmada benzer şekilde IL seviyelerinde yükseklikler saptanmış ek olarak kemokin seviyelerinde de yükseklikler gözlenmiştir ve kemokin seviyelerindeki bu değişikliklerin FMS hastalarındaki santral sinir sistemi sensitizasyonu ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (56). Kaufman ve ark FMS'li hastalarda lenfosit subgrup analizi yaptıkları bir çalışmada CD8 T lenfosit sayısının sağlıklı gruba göre düşük seviyede olduğunu tespit etmişlerdir (57). FMS'li hastalarda kontrol grubuna göre ANA pozitifliği açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (58).

### **2.1.6. Fibromiyalji Sendromunda Klinik**

#### **2.1.6.1. Ağrı**

FMS'nin temel semptomu kronik, yaygın kas iskelet sistemi ağrılarıdır. Ağrılar vücutta geniş bir dağılım alanı gösterir ve sınırları çok net çizilemez FMS'de ağrı eşiği düşüktür ve hastaların ağrıya toleransı azalmıştır (59). FMS'de ağrısız uyaranlarla ağrı ortaya çıkması (allodini), hafif ağrılı uyaranlarla beklenenden daha şiddetli ağrı ortaya çıkması (hiperaljezi) şeklinde ağrı patolojileri görülebilmektedir. Hastalarda ağrı yanıcı, karıncalanma, künt, üşüme şeklinde hissedilebilir. Ağrının şiddeti uyku bozukluklarından, stres, hava ve mevsimsel değişikliklerden etkilenmektedir (60).

### **2.1.6.2 Tutukluk**

Sabahları daha belirgin olan ve 15 dakikadan uzun süren tutukluk, FMS'de yaygın olarak görülmektedir. Değişen oranlar verilmekle birlikte ortalama %80-90 oranında hastalığa eşlik etmektedir. Romatoid artritteki tutukluktan farklı olarak yaygındır ve tüm güne yayılabilmektedir (61).

### **2.1.6.3 Yumuşak Doku ve Eklemde Subjektif Şişlikler ve Parestezi**

Hastaların yaklaşık yarısında objektif bir muayene bulgusu göstermeyen yumuşak doku ve/veya eklemlerde şişlik şikayeti bulunur. Pareteziler çoğu zaman non-dermatomaldır ve elektronörofizyolojik çalışmalarda sinir ileti çalışmaları genellikle normaldir.

### **2.1.6.4 Yorgunluk**

Yorgunluk fibromiyalji hastalarında en sık görülen semptomlar arasındadır. Hastalar sürekli yorgun olmaktan ve genel bir enerjisizlik halinden şikayet ederler ancak fizik muayenede kas gücü kaybı görülmez (62). Günlük yaşam aktivitelerindeki kronik ağrı, uykusuzluğa ve depresyona yol açarak yorgunluğu arttırabilir ve hastalar zamanla daha sedanter bir yaşama geçerler (63). Ayrıca sitokinlerin de direkt etki ile yorgunluğa neden olabileceği düşünülmektedir (55).

### **2.1.6.5 Uyku Bozukluğu**

FMS'de uykuya dalma güçlüğü ve geceleri sık sık uyanma, sabah uyanmada zorluk sık görülen bulgulardır. Uyku bozukluğunun sonucu olarak hastalar sabah yorgun uyanır. Uyku bozukluğu FMS hastalarında %70-90 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (64).

### **2.1.6.6 Psikiyatrik ve Bilişsel Fonksiyon Bozuklukları**

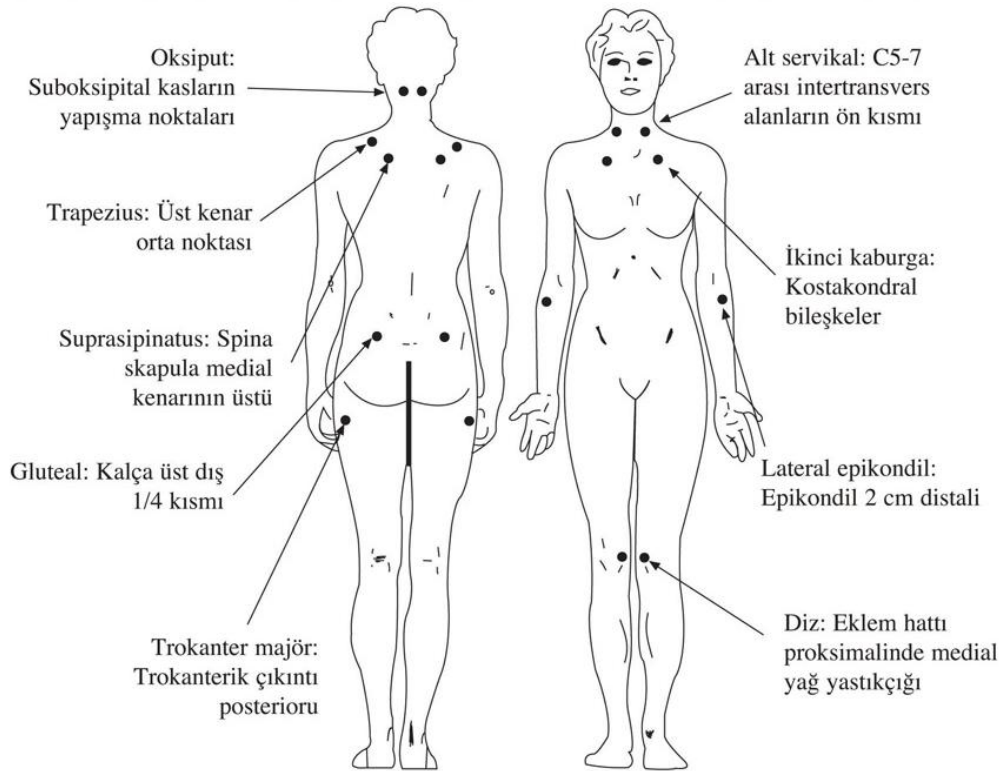
FMS'li hastalarda psikiyatrik bozuklukların görülme oranı %30-90 arasında değişmektedir. En sık eşlik eden bozukluklar ise depresyon ve anksiyetedir (62). Hafıza, konsantrasyon bozukluğu ve konuşma bozukluğu gibi bilişsel fonksiyon bozukluklarına da sıkça rastlanmaktadır (65).

### 2.1.6.7 Diğer bulgular

Fibromiyalji sendromuna migren veya gerilim tipi baş ağrısı, iritabl barsak sendromu ve ilişkili karın ağrısı, ishal/konstipasyon eşlik edebilir (66). İntertisyel sistit/ağrılı mesane nedeniyle mesane ilişkili ağrı, sık idrara çıkma, acil işeme hissi, dismenore, seksüel disfonksiyon, çarpıntı, çoklu kimyasal sensitivite ve alerjik semptomlar sık görülmektedir (67). Temporomandibuler eklem disfonksiyonları, yüzde-çenede ağrı ve hassasiyet gibi bulgularda görülebilmektedir (68).

### 2.1.7 Fizik Muayene Bulguları

FMS'lu hasta muayenesinde vücudun belirli anatomik bölgelerinde lokalize hassas nokta olarak tanımlanan noktalara yaklaşık 4kg'lık basınç uygulanması ağrı yanıtı oluşturur (1). Trapezius kasının 1/3 üst bölümünü örten deri, parmaklar arasında yuvarlanıp sıkıştırılırsa ağrı yanıtı oluşabilir. Bi diğer görülebilecek bulgu özellikle kol ve bacakların iç yüzleri ile bel bölgesindeki deri altında maviden mora değişen renklerde ağ şeklinde bir görünümdür (69). Şekil 1 de 1990 ACR sınıflama kriterlerinde tanımlanan hassas noktaların anatomik bölgeleri gösterilmiştir.



Şekil 1. Fibromiyalji Sendromu tanısında kullanılan hassas noktalar

### 2.1.8. Laboratuvar Bulguları ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri

FMS tanısı için spesifik herhangi bir laboratuvar bulgusu yoktur. Laboratuvar ve radyolojik testler FMS'nin ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır. Rutin kan tetkikleri, radyolojik incelemeler ve elektromiyografik (EMG) incelemeler normal sınırlardadır. Hastalardan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein, tiroid stimulan hormon düzeyi, kreatin kinaz, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri istenerek anemi, hipotiroidi, polimiyalji romatika, artrit tabloları, sistemik enfeksiyonlar, miyopatiler, multiple myelom ve lösemi gibi malign durumlardan ayrımı yapılabilir (70).

### 2.1.9. Fibromiyaljide Tanı

FMS'de spesifik bir laboratuvar bulgusu veya görüntüleme yöntemi bulunmaması nedeniyle tanı anamnez, fizik muayene ve benzer bulgulara yol açabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile konulur. FMS tanısında kullanılan ilk ölçütler ACR tarafından 1990 yılında önerilmiştir (1). Bu kriterler FMS kliniğinin en önemli komponenti olan kronik yaygın vücut ağrısı ve hassas noktaların değerlendirilmesini içermektedir. Hassas noktalara uygulanacak  $4\text{kg}/\text{cm}^2$  olan basınç uygulaması ile ağrı hissi oluşmalıdır. FMS 1990 ACR tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1** – ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

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

FMS tanısının sadece ağrı ve hassas noktalar ile ilişkili olarak değerlendirilmesi yorgunluk, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, kognitif disfonksiyonlar ve fiziksel fonksiyon bozuklukları gibi diğer birçok boyutları atlamaktadır. Bu nedenle FMS'de ağrılı vücut bölgesi sayısına dayanan yaygın ağrı skoru ve uyku bozukluğu, yorgunluk, kognitif semptom ve somatik semptomlara

dayanan semptom şiddeti skorunu değerlendirmeye alan 2010 ACR tanı kriterleri geliştirilmiştir (71) (Tablo 2)

**Tablo 2 - ACR 2010 Fibromiyalji Yaygın Ağrı İndeksi ve Semptom Şiddeti Skalası**

<p><b>Yaygın Ağrı İndeksi:</b> Son hafta içerisinde hastanın ağrılarının olduğu bölgelerin sayısını not edin. Skor 0 ile 19 arasında olacaktır.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Çene, sol</li><li>2) Çene sağ</li><li>3) Boyun</li><li>4) Omuz kuşağı, sol</li><li>5) Omuz kuşağı, sağ</li><li>6) Üst kol, sol</li><li>7) Üst kol, sağ</li><li>8) Alt kol sol</li><li>9) Alt kol sağ</li><li>10) Üst sırt</li><li>11) Alt (sırt) bel</li><li>12) kalça ( buttock (kaba et), trokanter),sol</li><li>13) kalça ( buttock (kaba et), trokanter) , sağ</li><li>14) Üst bacak, sağ</li><li>15) Üst bacak, sol</li><li>16) Alt bacak, sol</li><li>17) Alt bacak, sağ</li><li>18) Göğüs</li><li>19) Karın</li></ol>	<p><b>Semptom Şiddeti Skalası:</b> 1, 2, 3 ve 4'ün toplamıdır.</p> <p><b>1)Yorgunluk</b> <b>2)Dinlenmeden uyanma</b> <b>3)Kognitif semptomlar</b></p> <p>Yukarıdaki her 3 semptom için, son bir hafta içerisindeki şiddetini aşağıdaki skalayı kullanarak gösterin:</p> <p>0 = Sorun yok 1 = Hafif veya ılımlı problem, genel olarak ılımlı veya arada bir olan 2 = Orta, hatırı sayılır problemler, genelde olan ve/veya orta seviyede 3 = Şiddetli, yaygın, devamlı, yaşamı rahatsız eden problemler</p> <p><b>4) Somatik Semptomlar:</b> Genel olarak somatik semptomları göz önünde bulundurarak, hastada hangisinin olduğunu gösterin:*</p> <p>0 = semptom yok 1 = Birkaç semptom var 2 = Orta sayıda semptomlar 3 = Bir çok semptom</p>
<p>* Göz önünde bulundurulacak somatik sendromlar: kas ağrısı, irritabl barsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemleri, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karında ağrı ve kramplar, uyuşma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, konstipasyon, üst abdomende ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, diare, kuru ağız, kaşınma, wheesing, raynaud fenomeni, kulak çınlaması, kusma, gastroözofageal reflüdeki göğüs ağrısı, oral ülserler, tat değişiklikleri, nöbetler, kuru göz, nefes darlığı, iştah kaybı, güneşe hassasiyet, duyma güçlükleri, kolay morarma, saç dökülmesi, sık idrara gitme, ağrılı işeme, mesane spazmi.</p> <p>2010 ACR tanı kriterlerine göre FMS tanısı koyabilmek için aşağıda iki kriter karşılanmalıdır.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Semptomların aynı düzeyde 3 aydır var olması, ağrıyı açıklayacak başka bir bozukluğun olmaması</li><li>2) Yaygın ağrı indeksi <math>\geq 7</math> ve semptom şiddet skoru <math>\geq 5</math> veya yaygın ağrı indeksi 3-6 ve semptom şiddet skoru <math>\geq 9</math> olması gerektiği bildirilmiştir.</li></ol>	



### **2.1.10. Ayırıcı Tanı**

Kronik yaygın ağrı, yorgunluk, halsizlik gibi bulgular pek çok hastalıkta görülebilir. Tanısı için spesifik bir laboratuvar bulgusu olmayan daha çok klinik ile tanı konulan FMS için bu durum tanı koymayı güçleştirir (72).

Miyofasiyal ağrı sendromu, kas içerisinde palpe edilebilen gergin bantlar ile karakterize bir hastalıktır. Gergin batlar içerisinde hissedilen hassas tetik noktalar kas içerisinde bölgesel yayılan ağrıya, seyirme cevabına neden olur. Ağrı yaygın değil lokalizedir (73).

Kronik yorgunluk sendromu günlük yaşam aktivitelerini engelleyen ağır yorgunluk, ağrı, hafıza, konsantrasyon ve uyku bozuklukları tablosunu içerir (74). Hassas noktalar kronik yorgunluk sendromunda FMS'ye göre daha az sayıdadır.

Hipotiroidi hastalarında yaygın ağrı, miyopati ve yorgunluk kliniğine sıklıkla rastlanır. Hastalarda kaslarda kuvvetsizlik ve kramplar mevcuttur. Tiroid fonksiyon testleri değerlendirilerek tanı koyulabilir (75).

Osteomalazide fibromiyaljiye benzer şekilde yaygın vücut ağrısı kliniği görülebilir. Bununla birlikte hastalarda proksimal kas güçsüzlüğü, ördek vari yürüyüş, laboratuvarında serum fosfat ve vitamin D düşüklüğü saptanır (76).

Hiperparatiroidide kas ağrıları, halsizlik, emosyonel bozukluk gibi bulgular nedeniyle FMS ile karışabilir. FMS'a ek olarak kemik ve böbrek patolojileri, artmış parathormon düzeyi, yaygın osteoporoz, osteitis fibrosa sistika tablosu saptanır (77).

Polimiyaljiia romatika yaygın kas ve vücut ağrısı semptomları nedeniyle fibromiyalji ile karışabilir. Daha çok 50 yaş üzerinde daha belirgin olarak omuz ve pelvik kuşak ağrısı ve sedimentasyonun saatte 50 mm'nin üzerinde olması ile FMS'den ayrılır (78).

### **2.1.11. Tedavi**

FMS tedavisinde amaç ağrıyı, uyku bozukluklarını ve diğer semptomları azaltarak hastaların fonksiyonelliğini arttırmaktır. Hastalarda birden fazla semptom

ve eşlik eden durum bulunduğundan fiziksel, bilişsel, davranışsal ve eğitim yaklaşımlarını içeren multidisipliner tedaviler uygulanmalıdır. FMS bölgesel bir kas hastalığı olarak ele alınmamalı, sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmelidir. Hastanın o andaki kliniği ve fonksiyonel durumu göz önünde bulundurularak farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir. FMS’de tedavi seçeneklerinin etkinliği açısından farklı sonuçlar mevcuttur ve standardize edilmiş tedavi protokolleri yoktur (79).

FMS tedavisinde American Pain Society (APS), European League Against Rheumatism (EULAR) Level of Evidence Association of The Scientific Medical Societies in Germany (AWMF) rehberleri mevcuttur (80). Bu rehberlere göre birinci düzey kanıt bulunan tedavi yöntemleri tablo 3’de özetlenmiştir.

**Tablo 3 – FMS’de Birinci Düzey Kanıt Dayalı Tedavi Yöntemleri**

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

#### **2.1.11.1. Farmakolojik Tedavi**

Hastalarda oluşabilecek yan etki ve ilaç intoleransı göz önünde bulundurularak tedaviye monoterapi ve düşük doz ile başlanılmalı; gerekiyorsa dozlar artırılmalıdır. Farmakolojik tedaviler hastanın kliniği değerlendirilerek hastaya özel düzenlenmelidir (81).

##### **2.1.11.1.1. Basit Analjezikler, Kortikosteroidler ve Opioidler**

İbuprofen ve naproksen gibi steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçların plaseboya göre üstünlüklerinin bulunmadığı ve FMS tedavisinde tek başına yeri

olmadığı saptanmıştır (82). Yapılan bir çalışmada 20 mg prednizolon uygulamasının plaseboya göre farkı gösterilemiştir (83). Tramadolün serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe ederek FMS tedavisindeki olumlu etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (79). Tek başına veya asetaminofen ile kombine şekilde günlük 200-300 mg dozlarda etkisi ortaya çıkmaktadır (84). FMS’de parasetamol ve tramadol gibi basit analjezik ve zayıf opioidlerin tedavide kullanımı önerilirken, steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve güçlü opioidlerin kullanımı önerilmemektedir (85).

#### **2.1.11.1.2. Antidepresanlar**

Trisiklik antidepresanlar (TCA), spinal dorsal boynuzda norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe ederek antidepresan etkilerinden bağımsız analjezik etki sağlarlar (86). Amitriptilinin FMS’deki etkinliğiyle ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiş olup hastaların %25-45’inde yorgunluk üzerinde hafif; ağrı, uyku bozukluğu ve genel iyilik hali üzerine orta derecede iyileşmeler saptanmıştır (83). Yapılan başka bir metaanaliz incelemesinde TCA ilaçların ağrı, uyku kalitesi ve genel iyilik hali üzerine etkili olduğu; yorgunluk ve hassas nokta üzerine etkisinin daha olduğu gösterilmiştir (87).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), TCA’lara göre daha iyi tolere edilmekle birlikte yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar saptanmıştır. Wolfe ve ark. yaptıkları çalışmada günlük 20 mg fluoksetini plaseboya üstün bulmamışlardır (88). Buna karşın Arnold ve ark. daha yüksek dozlarda ılımlı derecede etkinlik saptamışlardır (89).

Duloksetin, milnacipran ve venlafaksin dual re-uptake inhibitörü olarak bilinirler ve hem serotonin hem de noradrenalinin geri-alımını inhibe (SNRI) ederler. Duloksetin ve milnacipran FDA tarafından fibromiyalji tedavisinde onay almış tedavi ajanlarıdır. Yapılan randomize kontrollü çalışmada 75 mg/gün venlafaksinın plaseboya üstünlük sağlamadığı gösterilmiş ancak daha yüksek dozlarda yararlı olabileceği belirtilmiştir (90). Duloksetinin günde iki kez 60 mg kullanımının FMS’de ağrı ve genel değerlendirmede plaseboya göre belirgin üstünlük sağladığı saptanmıştır (91). Milnacipran ise serotonin-noradrenalin reuptake

inhibisyonuna ek olarak NMDA reseptörüne bağlanarak etki göstermektedir. 125 hasta içeren bir çalışmada milnacipranın uyku üzerine belirgin etkinlik göstermediği ancak genel iyilik hali, yorgunluk, ağrı ve ilişkili semptomlar üzerine etkin olduğu saptanmıştır (92).

#### **2.1.11.1.3. Miyorelaksanlar**

Siklobenzaprin, trisiklik yapıda santral etkili kas gevşetici ilaç olup 10-30 mg/gün kullanımının FMS hastalarında anlamlı etkileri gösterilmiştir (93). Bir metaanaliz çalışmasında siklobenzaprinin FMS hastalarında fonksiyonelliği arttırdığı, ağrı ve uyku üzerine kısmi yarar sağlarken hassas nokta ve yorgunluk üzerine etki göstermediğini saptamıştır (94). Benzer yan etki profili nedeniyle TCA'lar ile birlikte kullanılmamaktadır.

#### **2.1.11.1.4. Antikonvülzanlar**

Pregabalin sinir terminallerinde voltaj kapılı kalsiyum kanallarını etkileyerek içeri kalsiyum girişini azaltan bir alfa 2 delta ( $\alpha 2\delta$ ) ligandıdır. Kalsiyum girişini azaltarak ile glutamat, noradrenalin ve P maddesi gibi nörokimyasalların salınımında azaltır. Glutamat salınımını azalması ile spontan ağrı sinyallerinin santral sinir sistemine gidişini engeller. P maddesi salınımının azalması ile ise N-Metil-D-Aspartat reseptörlerin aktivasyonu bloklanarak arka boynuz hücrelerinde oluşan santral sensitizasyon oluşumu engellenir böylece FMS'da görülen allodini ve hiperaljezi gibi bulgulara azalma sağlanır. Pregabalin FMS'da etyolojisinde de bulunan bu nörokimyasal maddelerin beyin ve spinal korda salınımını azaltması ile analjezik, antikonvülzan ve anksiyolitik etki meydana getirir (95). 529 FMS hastası ile yapılan bir çalışmada 150 mg/gün, 300 mg/gün, 450 mg/gün ve plasebo grupları değerlendirilmiş, 300 mg/gün, 450 mg/gün dozlarında tedavi alan gruplarda ağrı, uyku bozuklukları, yorgunluk, yaşam kalitesi belirgin derecede düzelmiştir (96). 750 hastalık başka bir çalışmada 300 mg/gün, 450 mg/gün, 600 mg/gün ve plasebo grupları değerlendirilmiş, 450 mg/gün, 600 mg/gün kullanan hastalarda daha belirgin olmak üzere tüm pregabalin gruplarında plaseboya karşı etkinlik gösterilmiş. Ayrıca hastalarda daha çok doz bağımlı olarak periferik ödem, baş dönmesi, uyku hali gibi yan etkiler görülmüştür (97). Pregabalin FMS tedavisinde FDA onayı almıştır.

Gabapentin bir GABA analogudur ancak GABA reseptörlerine bağlanmaz. Voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa 2 delta ünitesi üzerinden etki göstermektedir (98). 150 FMS hastası ile yapılan bir çalışmada 1200-2400 mg günlük doz aralığında gabapentin ve plasebo grupları değerlendirmeye alınmış. Ağrı, uyku bozuklukları ve yaşam kalitesi gabapentin grubunda anlamlı derecede düzelme saptanmışken, ortalama hassas nokta ağrı eşliğinde ve depresyon skorlarında anlamlı değişiklik görülmemiştir (99).

## **2.1.11.2. Non-Farmakolojik Tedaviler**

### **2.1.11.2.1. Egzersiz**

Egzersiz bir ya da birden fazla fiziksel kapasiteyi korumaya ya da geliştirmeye yönelik planlı ve tekrarlayıcı vücut hareketleridir (100). FMS’de egzersizin amaçları stresin ve yorgunluğun azaltılması, bozulmuş postürün düzeltilmesi, dayanıklılığın ve uyku kalitesinin artırılması ve periferik vazokonstriksiyona karşı koymaktır (101).

#### **2.1.11.2.1.1 Aerobik Egzersiz**

Yürüme, koşma, bisiklete binme, yüzme gibi aktiviteler aerobik egzersiz başlığı altındadır (102). Aerobik egzersiz hastalarda periferik beta endorfin düzeylerini arttırmakta ayrıca serotonerjik reseptör sensitivitesini arttırmakta etkilemekte ve sempatik aktiviteyi azaltmaktadır (103, 104). Aerobik egzersiz şiddetinin sınıflandırılmasında kişinin yaşı dikkate alınarak hesaplanan maksimum kalp hızı ölçüt olarak kullanılmaktadır. Maksimum kalp hızı ‘220-yaş’ formülü ile hesaplanmaktadır. Maksimum kalp hızının %50-70’ine çıkaran aktiviteler düşük, %70- 85’ine çıkaran aktiviteler orta, %85-100’üne çıkaran aktiviteler ise yüksek şiddetli egzersiz olarak değerlendirilmektedir (105). Fiziksel aktivite sırasında harcanan enerji ile de egzersiz şiddeti ilişkilendirilmekte ve buna aktivitenin metabolik eşdeğeri (metabolic equivalent of task, MET) denilmektedir (106). Buna göre MET<3,0 hafif, MET 3,0 ile 6,0 arasında ise orta, MET>6,0 ise yüksek şiddetli fiziksel egzersiz olarak sınıflandırılmaktadır. Konuşma testi ile de egzersiz şiddetinin değerlendirilmesi yapılabilir. Birey egzersiz sırasında en az üç kelimeyi art arda

nefessiz kalmadan söyleyemiyorsa egzersiz şiddetinin fazla olduğu söylenebilir (106).

Düşük ve orta yoğunluklu egzersiz programları yüksek yoğunluklu egzersiz programlarına göre FMS hastalarında daha iyi sonuçlar vermektedir (107). Aerobik egzersizin ağrı, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerini bildiren birçok çalışma mevcuttur (108). Düşük yoğunlukla aerobik egzersizle başlanıp tempunun zamanla yavaş yavaş yükseltilmesi gerektiği bildirilmektedir (109). Bu şekilde hastaların tedaviye uyumu artmakta, egzersiz sonrası ağrı ve yorgunluk görülme riski azalmaktadır (110). FMS hastalarında aerobik egzersizin depresyona olan etkisinin araştırıldığı çalışmalarda depresyon üzerinde olumlu etkiler gözlenmiştir (111). FMS’de aerobik egzersiz programları haftada 2-5 kez 15-60 dakika olarak belirlenebilir. Çalışmanın içerisinde 4-10 dakika süre ile ısınma ve soğuma bölümleri olması uygundur.

#### **2.1.11.2.1.2 Güçlendirme Egzersizleri**

Güçlendirme egzersizleri ağırlık ve direnç bantları gibi araçların kullanılarak kas kasılmasına zıt yönde oluşturulan direnç ile kas gücü artışı sağlanan bir egzersiz türüdür. Yapılan bir çalışmada güçlendirme egzersizi kas gücünde, hayat kalitesinde artış sağlanmış, ağrı düzeyi, depresyon ve anksiyete skorlarında azalma gözlenmiştir (112). Başka bir çalışmada progresif dirençli egzersizlerin hemen ardından yapılan ölçümlerde kas gücünde artış, ağrı düzeylerinde azalma gözlenmiştir (113).

#### **2.1.11.2.1.3 Germe Egzersizleri**

Sertlik ve tutukluk fibromiyalji hastalarının ana şikâyetlerindedir. Germe egzersizleri kasları gevşeten bir ısınma dönemi sonrasında istenen bölgenin ağrı sınırında 10-30 saniye arasında gerilmesi ve o konumda tutulmasını içerir. Bu sayede hareket aralığı genişletilir, sertlik ve yaralanma riski azaltılır. Germe ve aerobik egzersizin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki egzersiz grubunda da ağrı ve fonksiyonel kapasitede düzelme saptanmıştır. Ancak aerobik egzersiz germeye göre daha etkin bulunmuştur (114).

#### **2.1.11.2.2. Hasta Eğitimi**

FMS tedavisinde en önemli ancak genellikle atlanan ve yeterli önemin verilmediği noktalarda biri hastanın eğitimidir. Hastaya durumunun ve hastalığının yaşamı tehdit eden bir hastalık olmadığı, hissetiklerinin gerçek olduğu ve ağrısının zaman zaman çok artabileceği anlatılmalıdır. Hastaya hastalığının romatizmal bir hastalık olduğu konusunda bilgi verilmelidir. Kendisi gibi benzer yakınmaları olan pek çok hasta bulunduğu anlatılmalıdır. FMS’de eğitimin amacı, hastanın öz yönetim ve öz yeterliliğini geliştirerek semptom dalgalanmaları ile başa çıkabilmesi için gerekli olan farkındalığı kazandırmaktır (115). FMS hastaları ile yapılan bir çalışmada hastalar dört gruba ayrılmıştır. Birinci gruba aerobik ve germe egzersizleri, ikinci gruba aerobik, germe ve güçlendirme egzersizleri, üçüncü gruba eğitim, dördüncü gruba ise bu tedavilerin kombinasyonu verilmiştir (116). En iyi yanıt kombinasyon grubundan alınmıştır. Eğitimin tek başına etkin fakat diğer gruplara göre daha az etki sağlandığı tespit edilmiştir. Dolayısı ile eğitimin diğer tedavilerin bir parçası olarak FMS hastalarında kullanılması gerektiği bildirilmektedir.

#### **2.1.11.2.3 Bilişsel Davranış Tedavisi**

Tedavinin temeli bilişsel tedavi ve davranışsal tedavi olmak üzere iki birleşenden oluşur. Bilişsel tedavide duygudurum ve davranışı etkileyen maladaptif düşünceler modifiye edilmeye, düşüncedeki hata (negatif olayları büyütme gibi) düzeltilmeye, daha realistik düşünce sistemi yerleştirilmeye çalışılıp hastaların ağrı şiddetini azaltmak ve fonksiyonunu arttırmak hedeflenir. Davranışsal tedavide ise düşünce ve duygudurum arka plana atılarak davranış değiştirme teknikleri ile negatif ve pozitif zorlamalar uygulayarak maladaptif davranış değiştirilmeye çalışılmaktadır (117). Bilişsel davranış tedavisi eğitim veya relaksasyon programları gibi tek bir metotla yapılabileceği gibi bilişsel yeniden yapılandırma, ağrı ile başa çıkma stratejileri, problem çözme yöntemleri, hedef belirleme teknikleri, aktivite seviyesini arttırma, stres yönetimi, eğitim gibi birleşenleri içeren multimetot şeklinde de uygulanabilir (118).

#### **2.1.11.2.4 Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu**

FMS’da TENS uygulamasının lokalize muskuloskeletal ağrılarda etkili olduğu belirtilmektedir (119). Yapılan bir çalışmada hassas noktalara uygulanan yüksek frekanslı TENS akımı ağrı yorgunluk ve tutukluk skorlarında azalmalar gösterilmiştir (120).

#### **2.1.11.2.5. Ultrason**

Ultrason doku ısısında artış, masaj etkisi, kas gevşemesi ve ağrı eşliğinde yükselme sağlayan bir derin ısıtıcıdır. FMS hastalarında diğer modalitelerle birlikte kullanıldığında ağrı ve uyku skorlarında etki olabileceği bildirilmektedir (121).

#### **2.1.11.2.6. Masaj ve Manipülasyon**

Pek çok masaj türünün incelendiği bir çalışmada masaj türlerinin çoğunun FMS hastalarında hayat kalitesini arttırdığı saptanmıştır (122) Manipülasyonun ağrıyı azalttığına dair kanıtlar sınırlıdır (123).

### **2.2. Nosiseptif Fleksör Refleks**

#### **2.2.1. Tanım**

Klinik açıdan miyotatik ve fleksör refleks olarak iki gruba ayrılan spinal refleksler, efektör organların çevresel uyaranlara karşı organizma yararına yanıtları olarak tanımlanabilir (124).

Geri çekilme refleksi olarak da bilinen nosiseptif fleksör refleks (NFR) polisinaptik ve multisegmental spinal bir reflekstir. En önemli görevi, vücut için zararlı olabilecek iç veya dış uyarandan kaçınmayı ve korunmayı sağlamaktır. Üst ve alt ekstremitelerde çalışabilmesine karşın çoğunlukla çalışmalarda alt ekstremitede değerlendirilmiştir (124).

Nosiseptif fleksör refleks ilk olarak 20.yy başlarında, hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde ağırlı elektriksel uyarı verilmesi sırasında hayvanların alt ekstremitelerinde ipsilateral fleksiyon, kontrateral ekstansiyon gözlemlenmesi ile tanımlanmıştır (125). Daha sonra Kugelberg tarafından Babinski refleksi, abdominal



refleksler, göz kırpma refleksi v.b. gibi fleksör refleksler, deri uyarımı ya da duyuusal sinir uyarımları ile ayrıntılı olarak incelenmiştir (126).

1973’de Hugon yanıtın 40-60 ms latansta ortaya çıkan RII ve 85-120 ms latans aralığında ortaya çıkan RIII adı verilen iki eksitatuvar komponenti olduğunu ortaya koymuştur. Bu durumu A-beta ve A-delta liflerinin stimule edilmesiyle açıklamıştır. Bu liflerin hızlarının farklı olması iki eksitatuvar komponente sebep olmuştur. Elde edilen kanıtlar eşliğinde nosiseptif liflerin uyarımı ile elde edildiği anlaşılmıştır (127).

RII ve RIII olarak adlandırılan iki farklı bileşik kas aksiyon potansiyeli aktivitesi gözlenmesine ek olarak inhibitör ve eksitatör fazlar da tariflenmiştir. İstemli kasın kasılması esnasındaki eksitatuvar refleks patlamasından önce kasın inhibisyonu görülmekte ve bu döneme sessiz evre denilmektedir (124). Tekrarlayan elektriksel uyarılar varlığında refleks cevabının azalması durumuna “habitüasyon” yani alışma denir. Habitüasyon, uyarı aralığına (interstimulus aralığı) bağlıdır. Sıklıkla düşük frekanstan yüksek frekanslı uyarıya çıkıldıkça görülür. Habitüasyon 0,3-1 Hz frekanslı uyarı ile tekrarlayan uyarana karşı uyum davranışı olarak da görülebilir (128). Buna karşın daha yüksek frekanslı uyarı ile refleksin artışı veya habitüasyonun inhibisyonu da görülebilir (129).

NFR RIII komponenti ağrının objektif ölçümü olarak kabul edilir ve deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. (130).

NFR spinal, supraspinal yolaklar ile nörotransmitterleri araştırmak için kullanılabilir. Araştırmalar NFR’nin yalnız protektif görevinin olmadığı bunun yanında lokomotor, hareket ve postural stabiliteyle de ilişkili olduğunu bildirir (131). RII refleksi taktil uyarıları alır ve irritan uyarana karşı ekstremitayı çekme işlemini başlatır; ama motor hareket oluşturacak aktivasyon oluşturmaz, aksine RIII refleksin uyarımı module ederek nöromusküler aktivasyon sağlar (132).

NFR’nin fibromiyaljili ve sağlıklı hastalardaki karşılaştırılması ile ilgili farklı sonuçlar veren çalışmalar mevcuttur. Yapılan iki çalışmada FMS hastaları ile sağlıklı popülasyon arasında fark bulunmazken (133, 134), diğer çalışmalarda FMS

hastalarında sağlıklı gruba göre daha düşük NFR eşiği düzeyleri saptamışlardır (135, 136). Ang ve ark. FMS'li hastalarda yaptığı bir çalışmada ağrı ve depresyon ile NFR eşiğini ilişkili bulunmuştur (137). Başka bir çalışmada FMS'li hastaların bir kısmında NFR yanıtları elde edilememiş, bu grup hastalarda ağrı ve depresyon skorları yüksek bulunmuştur (138).

### **2.2.2 Nosiseptif Fleksör Refleks (NFR) Uygulama Tekniği**

NFR, standart bir elektromiyografi (EMG) cihazı ile üst ve alt ekstremiteden kaydedilebilir. Uyarım yeri fleksör refleksi maksimal uyabilecek deri veya sinir bölgesidir. Sinir ileti çalışmalarında kullanılan yüzeyel elektrotlar sinire en yakın yere konulur ve kayıtlama için refleksin maksimum olarak belirlediği kas üzerine yüzeyel elektrot veya kas içi iğne elektrotlar kullanılarak elde edilir (124).

En sık kullanılan teknik; sural siniri dış malleol arkası veya posterior tibial siniri iç malleol arkasından uyararak, aynı taraf biceps femoris kasından (BF) yanıt elde etmektir (125). Ancak başka uyarı ve kayıt bölgelerini de kullanmak mümkündür. Ayak tabanı derisinin ardışık elektriksel uyarımı (100/sn frekanslı, 50-100 ms süreli) fleksör bacak kaslarında refleks yanıtlar oluşturur. Ayrıca plantar ve dijital ayak sinirlerinin uyarımı ile anterior tibial kas ve küçük ayak kaslarından da kayıt elde edilebilir (139). Kayıtlama esnasında kaslar gevşek, hasta oturur pozisyonda diz 110-130 derece fleksiyon, ayak bileğinde 90 derece fleksiyonda ya da supin pozisyonda olmalıdır.

Refleksi ortaya çıkarırken için tek bir uyarımın stabil bir cevap ortaya çıkarmayacağı kabul edildiğinden genel olarak sürekli uyarı göndermek kabul edilmiş bir yöntemdir (140). Tek bir uyarımın kısa aralıklar ile tekrarlanması refleksin habituasyonuna neden olabileceğinden uyarımın standart hale getirilmesine çalışılmıştır. En iyi yöntem olarak 0.5 ms süre ve 1 ms aralıklarla 5'li train uyarı verilmesi önerilmiştir (141). Birçok çalışmada da tek uyarı süresi olarak 1 ms kullanılmış ve 200-300 Hz frekansında beş elektrik uyarısı uygulanmış (20-25 ms süre ile) ve bu metod NFR cevabını ortaya çıkarmak için en etkili yöntem olarak kabul edilmiştir (142).

Nosiseptif fleksiyon refleksi klinikte, analjezik uygulamasının spinal nosiseptif refleks döngü üzerine etkisini değerlendirmede, arka kök giriş bölgesine uygulanan mikrocerrahi girişimlerin başarısını değerlendirmede, ağırlı diyabetik nöropatilerde, santral kökenli ağrılarda, spinotalamik lezyonlarda, santral ve periferik analjeziklerin etkilerini göstermede ve kronik ağrı hastalarında kullanılmaktadır (125). Araştırma amaçlı kullanımda nosiseptif fleksiyon refleksi giderek artan önem kazanmaktadır. NFR'nin özellikle RIII komponenti geniş olarak ağrı işlemini araştırmak için kullanılmıştır. Refleksin özelliği ağrı eşliğini kantitatif olarak gösterebilmesi ve insanlarda ağrı eşliğini objektif olarak değerlendirebilmesidir (143). Ayrıca NFR spinal ve supraspinal seviyelerde ağrı yollarını ve ağrı kontrolünde rol alan değişik nörotransmitterleri araştırmaya yardımcı olur (133).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Hastalar**

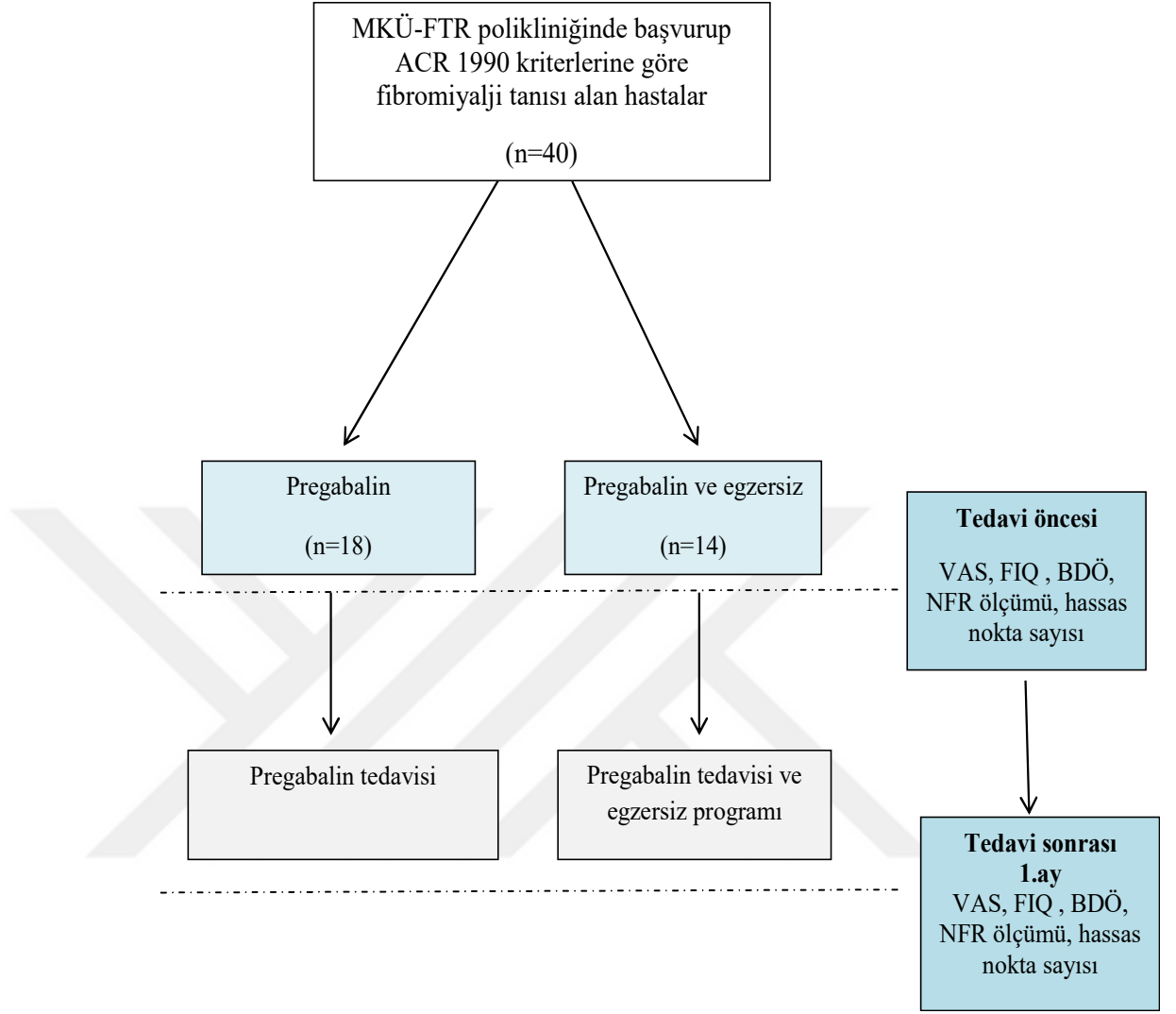
Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvurup ACR 1990 fibromiyalji tanı kriterlerine göre tanı alan 18-50 yaş arası 40 kadın hasta alındı. Hastaların daha önce kullandıkları ağrı kesici ilaçları kesildi ve çalışma boyunca kullanılmaları belirtildi. Sadece pregabalin alan gruptan 2 hasta, egzersiz ve pregabalin grubundan ise 1 hasta ilacı tolere edemediği, pregabalin ile birlikte egzersiz verilen gruptan ise 5 hasta egzersiz tedavisini yarım bıraktığı için çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışmamız, Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 31.03.2017 gün ve 06 sayılı kararı ile olumlu olarak nitelendirildi ve onay alındı. Hastalar yapılacak işlemler hakkında bilgilendirildi ve onamları alındı.

#### **3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri**

1. 20-50 yaş arasında olmak
2. Çalışmaya gönüllü katılmayı kabul etmek
3. 1990 ACR tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı almak

#### **3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri**

1. Egzersiz yapmaya engel olabilecek hastalık varlığı
2. Gebeler, emziren ve 18 yaşından küçük hastalar
3. Öyküsünde nöropatiye neden olabilecek hastalık ve/veya nöropatiye neden olabilecek ilaç ve madde kullanımını olması
5. Tedaviye katılmalarını engelleyecek kognitif bozukluğu olanlar



Şekil 2 - Çalışmanın akış şeması

### 3.2 Hasta Değerlendirmesi

Bilgilendirilmiş onam formunu okuyup imzalayarak çalışmaya gönüllü katılan hastaların yaş, kilo, boy, mesleği, eğitim düzeyi, semptom süreleri ve hassas nokta sayıları, kullandıkları ilaçlar kaydedildi. Tüm hastaların tedavi öncesinde ve tedavi bitiminde nosiseptif fleksör refleks (NFR) ölçümleri, Visual Analog Skala (VAS) değerleri, Fibromiyalji etki anketi (FIQ), Beck- Depresyon Ölçeği (BDÖ) değerleri kaydedildi. FIQ anketi 10 sorudan oluşmaktadır. Maksimum alınabilecek skor 100 dür. 70 ve üzerindeki skorlar ağır etkilenmeyle ilişkilidir. FIQ skoru

değerlendirmesi için, Türkiye’de geçerlilik/güvenilirliği, Sarmer S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiş olan, Türkçe versiyonu kullanıldı (144). BDÖ 21 sorudan oluşmakta ve her sorudan maksimum 3, minimum 0 puan alınmaktadır. 21-30 skorları orta düzeyli, 31 ve 40 arası skorlar ağır depresyonu gösterir. BDÖ skoru değerlendirilmesi için, Türkiye’de geçerlilik/güvenilirliği, Hisli N. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gösterilmiş olan, Türkçe versiyonu kullanıldı (145).

Elektromiyografik NFR eşik ölçümü MEDELEC marka Syngery (UK, London) model EMG cihazı ile yapıldı. Ölçümler her hasta için tedavi öncesi ve tedavi sonrasında aynı araştırmacı tarafından yapıldı. NFR incelemesi için hastalar rahat oturur pozisyonda diz 90 derece fleksiyon postürde iken sol alt ekstremitede çalışıldı. Cilt temizliğinden sonra iletken pasta ile doldurulan Ag-AgCl yüzeyel kayıt elektrodları biceps femoris (BF) kaslarında motor nokta yakınına 2 cm ara ile yerleştirildi. Toprak elektrod ise diğer elektrodla yakın bir noktaya yerleştirildi. Elektrik uyarılar sural sinirden, dış malleol arka kısmından Medelec marka bipolar stimulatörle verildi (Şekil). Bu amaçla 1 ms süreli ve 5 pulsan oluşan “train” şeklinde elektrik şokları kullanıldı. Uyarı için standart bipolar uyarıcı elektrodlar kullanıldı. Habitüasyonu önlemek için hastalara 5-10 sn aralıklarla rastgele uyarılar verildi. Süpürme hızı 300 ms, genlik 50 mV olarak olacak şekilde ayarlandı. Eşik değeri elde etmek için elektrik uyarımı 0 mA den başlanarak kademeli olarak (4mA aralıklarla) NFR yanıtı elde edilene kadar artırıldı. İlk NFR yanıtı elde edildikten sonra uyarı şiddeti 2mA aralıklarla düşülerek yanıt kaybolana kadar devam edildi. Daha sonra 1 mA’lik yukarı ve aşağı uyarımlarla yanıtın tekrar görülüp kaybolduğu stabil bir NFR yanıtı elde edilene kadar uyarı şiddeti ayarlandı. Bu şekilde oluşan stabil NFR eşik değeri yanıtı alındı ve kayıtları.

### **3.3 Uygulanan Tedavi**

Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruptaki hastalara pregabalin tedavisi ilk hafta 75mg günde 2 defa devamında 150 mg günde 2 defa olacak şekilde başlandı. İkinci gruptaki hastalara pregabalin ilk hafta 75 mg günde 2 defa devamında 150 mg günde 2 defa tedavisine ek olarak 10 dk ısınma, 15 dk

aerobik egzersiz, 15 dk theraband ile güçlendirme egzersizleri, 15 dk germe ve esneme egzersizinden oluşan kombine egzersiz programı hafta içi hergün uygulandı.

### **3.1.İstatistiksel Analiz**

Elde edilen tüm veriler SPSS 21,0 (SPSS Inc. Chicago II, USA) paket programına kaydedildi. Tüm sonuçlar ortalama ve standart sapma ( $ort \pm SS$ ) olarak ifade edildi. Sayısal değişkenlerin frekans dağılımları ve yüzdeleri belirtildi, frekans tabloları kullanıldı. Kategorize değişkenlerin gruplar arası yüzdelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U ile Wilcoxon testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler her grup için ayrı ayrı Shapiro Wilk testi ile normal dağılıma uygunluk açısından değerlendirildi, normal dağılım gösteren ölçümlerin iki grup arasındaki karşılaştırmaları student T testi ile yapıldı. Tekrarlayan ölçümlerde Varyans analizi kullanıldı, iki tekrarlayan ölçümün karşılaştırılmasında posthoc test olarak Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. İstatistiksel olarak p değerinin  $<0.05$  olması anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların demografik verileri Tablo 4'de özetlendi. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ( $p>0.05$ ). Her iki grubun semptom süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4** – Hastaların demografik özelliklerinin gruplara göre karşılaştırılması

	<b>Pregabalin n=18</b>	<b>Pregabalin+Egzersiz n=14</b>	<b>* p</b>
<b>Yaş, yıl</b>	42.83±2.45	43.36±2.53	0.559
<b>Boy, cm</b>	158.06±3.26	158.36±3.02	0.791
<b>Kilo, kg</b>	72.11±5.46	72.86±5.62	0.708
<b>VKİ, kg/m<sup>2</sup></b>	28.92±2.78	29.06±2.35	0.877
<b>Semptom süresi, ay</b>	71.33±29.31	70.29±28.67	0.920

\* *Mann-Whitney U Testi*

Her iki grubun tedavi öncesi istirahat VAS değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.889$ ). Gruplar arası değerlendirmede tedavi sonrası VAS istirahat değerlerinde pregabalin ile birlikte egzersiz alan grupta sadece pregabalin alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlendi ( $p=0.048$ ). Her iki grupta tedavi sonrasındaki VAS istirahat değerlerinde başlangıç değerlerine göre anlamlı fark gözlemlendi ( $p<0.001$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5** – Grupların VAS istirahat değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Pregabalin n=18</b>	<b>Pregabalin+Egzersiz n=14</b>	<b>*p</b>
Tedavi öncesi	6.00 ± 1.37	6.07 ± 1.49	0.889
Tedavi sonrası	4.39 ± 1.09	3.57 ± 1.01	<b>0.048</b>
<b>**p</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	

\*\* *Wilcoxon Signed Ranks Test*

\* *Mann-Whitney U Testi*



Hastaların VAS hareket değerlerinin tedavi öncesi ölçümleri her iki grupta da benzer bulundu ( $p=0.867$ ). Tedavi sonrası VAS hareket değerlerinde pregabalin ile birlikte egzersiz alan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.022$ ). Her iki grupta başlangıç değerlerine göre tedavi sonrasında anlamlı azalma gözlemlendi ( $p<0.001$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6** – Grupların VAS hareket değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Pregabalin n=18</b>	<b>Pregabalin+Egzersiz n=14</b>	<b>*p</b>
Tedavi öncesi	7.50 ± 1.15	7.43 ± 1.22	0.867
Tedavi sonrası	5.89 ± 0.90	5.07 ± 1.14	<b>0.022</b>
<b>**p</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	

\*\* *Wilcoxon Signed Ranks Test*

\**Mann-Whitney U Testi*

FIQ değerleri açısından her iki grupta tedavi sonrasında başlangıç değerlerine göre anlamlı azalma saptanmış olup ( $p<0.001$ ), gruplar arası karşılaştırmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.937$ ,  $p=0.166$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7** – Grupların FIQ değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Pregabalin n=18</b>	<b>Pregabalin+Egzersiz n=14</b>	<b>*p</b>
Tedavi öncesi	62.51 ± 4.92	62.37 ± 4.85	0.937
Tedavi sonrası	53.57 ± 5.08	51.29 ± 4.51	0.166
<b>**p</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	

\*\* *Wilcoxon Signed Ranks Test*

\**Mann-Whitney U Testi*

Pregabalin ve pregabalin ile beraber egzersiz verilen grupların tedavi sonrası BDÖ değerleri tedavi öncesine göre kıyaslandığında anlamlı azalma saptanmış olup ( $p<0.001$ ), gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.838$ ,  $p=0.833$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8** – Grupların BDÖ değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Pregabalin n=18</b>	<b>Pregabalin+Egzersiz n=14</b>	<b>*p</b>
Tedavi öncesi	24.06 ± 2.62	23.86 ± 2.79	0.838
Tedavi sonrası	13.72 ± 2.63	13.50 ± 2.41	0.833
<b>**p</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	

*\*\* Wilcoxon Signed Ranks Test*

*\*Mann-Whitney U Testi*

Grupların hassas nokta sayıları aynı araştırmacı tarafından tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirilmiş olup sonuçlar Tablo 9’da özetlendi. Pregabalin grubunda tedavi sonrasında hassas nokta sayısı tedavi öncesine kıyasla anlamlı olarak azaldı ( $p<0.001$ ), aynı şekilde pregabalin ile beraber egzersiz verilen grupta da başlangıca göre anlamlı olarak azalma saptandı ( $p<0.001$ ). Her iki grubun tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri birbiriyle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.559$ ,  $p=0.726$ ).

**Tablo 9** – Grupların hassas nokta değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Pregabalin n=18</b>	<b>Pregabalin+Egzersiz n=14</b>	<b>*p</b>
Tedavi öncesi	14.50 ± 1.65	14.86 ± 1.74	0.559
Tedavi sonrası	12.06 ± 1.55	11.86 ± 1.65	0.726
<b>**p</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	

*\*\* Wilcoxon Signed Ranks Test*

*\*Mann-Whitney U Testi*

Her iki grubun tedavi öncesi ve sonrası NFR eşik değerleri ölçüldü. Tedavinin NFR eşiği üzerine etkisini değerlendirebilmek amacı ile grupların tedavi sonrası eşik değerlerinin başlangıca göre olan değişimi esas alınarak gruplar arası karşılaştırma yapıldı ve sonuçlar Tablo 10'da özetlendi. Her grup kendi içinde değerlendirildiğinde tedavi sonrasında NFR eşiği başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yükseldi ( $p < 0.001$ ). Grupların tedavi öncesi ve tedavi sonrası NFR eşikleri arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0.610$ ,  $p = 0.555$ ) Benzer şekilde NFR eşik değerlerinde görülen değişimlerin iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p = 0.954$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10** – Grupların NFR eşik değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Pregabalin n=18</b>	<b>Pregabalin+Egzersiz n=14</b>	<b>*p</b>
Tedavi öncesi	11.57 ± 4.45	10.83 ± 3.41	0.610
Tedavi sonrası	13.46 ± 3.44	12.82 ± 2.39	0.555
NFR değişimi	1.88 ± 2.58	1.98 ± 2.95	0.954
<b>**p</b>	<b>&lt;0.001<sup>a</sup></b>	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>	

*a ve b tedavi öncesi ve tedavi sonrası kıyaslamada fark bulunmuştur*

*\*\* Wilcoxon Signed Ranks Test*

*\*Mann-Whitney U Testi*

Tedavi öncesi NFR eşik değeri ile yine tedavi öncesi VAS istirahat, VAS hareket, FIQ ve BDÖ değerleri arasındaki korelasyon incelenerek sonuçlar Tablo 11'de özetlendi. Çalışmaya katılan tüm hastaların tedavi öncesi NFR eşiği ile VAS istirahat, VAS hareket ve FIQ skorları arasında güçlü negatif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r = -0.62$ ,  $r = -0.69$ ,  $r = -0.60$ ) Tedavi öncesi NFR eşiği ile BDÖ skoru arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r = -0.35$ )

**Tablo 11** – Tedavi öncesi NFR eşik değerinin korelasyon analizi

	Tedavi Öncesi NFR	
	n=32	
	R değeri	p
Tedavi öncesi VAS istirahat	<b>-0.62</b>	<b>&lt;0.001</b>
Tedavi öncesi VAS hareket	<b>-0.69</b>	<b>&lt;0.001</b>
Tedavi öncesi FIQ,	<b>-0.60</b>	<b>&lt;0.001</b>
Tedavi öncesi BDÖ	<b>-0.35</b>	<b>0.05</b>

Pregabalin ve egzersiz alan grupta ölçülen tedavi sonrası NFR eşik değeri ile tedavi sonrasındaki VAS istirahat, VAS hareket, FIQ ve BDÖ değerleri arasındaki korelasyon incelenerek sonuçlar Tablo 12’de özetlendi. Bu grupta tedavi sonrası NFR eşiği ile FIQ skorları arasında güçlü düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r = -0.66$ ) Tedavi sonrası NFR eşiği ile VAS hareket skoru arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptandı ( $r = -0.66$ )

**Tablo 12** – Pregabalin ve egzersiz alan grupta NFR eşik değerinin korelasyon analizi

	Tedavi Sonrası NFR	
	n=14	
	R değeri	p
Tedavi sonrası VAS istirahat	-0.49	0.07
Tedavi sonrası VAS hareket	<b>-0.66</b>	<b>0.01</b>
Tedavi sonrası FIQ	<b>-0.66</b>	<b>0.009</b>
Tedavi sonrası BDÖ	-0.51	0.66

Tek başına pregabalin verilen grupta ölçülen tedavi sonrası NFR eşiği ile VAS istirahat, VAS hareket ve FIQ skorları arasında güçlü düzeyde negatif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r = -0.82$ ,  $r = -0.61$ ,  $r = -0.68$ )

**Tablo 13** – Pregabalin alan grupta NFR eşik değerinin korelasyon analizi

	Tedavi Öncesi NFR n=18	
	R değeri	p
Tedavi sonrası VAS istirahat	<b>-0.82</b>	<b>&lt;0.001</b>
Tedavi sonrası VAS hareket	<b>-0.61</b>	<b>0.007</b>
Tedavi sonrası FIQ	<b>-0.68</b>	<b>0.002</b>
Tedavi sonrası BDÖ	-0.37	0.13

NFR değişimlerinin grup içi dağılımları tablo 14’te özetlendi. Pregabalin tedavisi alan hastaların %72.2 sinde, pregabalin ve egzersiz tedavisi alan hastaların %71.4’ünde NFR değerlerinde artış gözlemlendi. Gruplar arası NFR eşikinde değişim olan hasta sayıları açısından bakıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0.05$ )

**Tablo 14-** NFR eşik değişimlerinin analizi

	Artış	Azalma	Değişiklik göstermeyen
Pregabalin	13 %72.2*	3 %16.7	2 %11.1*
Pregabalin ve Egzersiz	10 %71.4*	4 %28.6*	0 %0*
Total grup	23 %71.9*	7 %21.9*	2 %6.3*

\*Fisher’s Exact Test ( $p>0.05$ )

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada fibromyaljili hastalarda pregabalin ve egzersiz tedavisinin NFR eşiği üzerindeki etkisini araştırdık ve bir aylık tedavi sonrasında NFR eşiğinin yükseldiğini bulduk. Pregabalin ve pregabalin-egzersiz tedavisi alan gruplarda NFR eşik değişimleri benzerdi. Çalışmanın diğer ölçümleri FIQ, VAS ve BDÖ açısından da bakıldığında tedavi sonrasındaki düzelme anlamlıydı. İlaç ve ilaç-egzersiz tedavi etkinliği arasında fark bulamadık. Tedavi öncesinde tüm hastalarda NFR eşiği ile FIQ, VAS ve BDÖ arasında anlamlı korelasyon olduğunu gördük. Tedavi sonrasında pregabalin grubunda NFR eşiği ile FIQ ve VAS değerlerinde, pregabalin-egzersiz alan grupta ise FIQ ve VAS hareket ile anlamlı korelasyon saptadık. Pregabalin grubunun %72.2'lik bir kesiminde, pregabalin ve egzersiz alanların ise %71.4'inde NFR eşik artışı gözlemlendi.

Fibromyalji sendromu tedavisinin NFR eşiği üzerine etkisinin değerlendirildiği az sayıda çalışma mevcuttur. Bilişsel davranışçı tedavi ile diğer medikal tedavilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada tedavi sonrası ölçülen NFR eşiğinde bilişsel davranışçı tedavi grubunda anlamlı artış saptanırken, medikal tedavi alan grupta tersine NFR eşiğinde azalma saptanan bu çalışmada her iki grubun ağrı kesici ilaç kullanımlarının başlangıçtan itibaren serbest oluşu NFR yanıtlarını etkilemiş olabilir (146). Biz NFR eşiğini etkileyebileceği olasılığını düşünerek çalışmamızda pregabalin dışında ağrı kesici ilaç kullanımına hiç izin vermedik. Başka bir çalışmada ise amitriptilin tedavisinin NFR eşiğinde artmaya yol açtığını gösterilmiştir (147). Bizim çalışmamızda hem pregabalin grubunda hemde pregabalin ile beraber egzersiz tedavisi alan grupta tedavi sonrasında başlangıca göre NFR eşik değerlerine anlamlı artış gözlemlendi. FMS hastalarında NFR eşiği kullanılarak santral sensitizasyon varlığı gösterilmiş olup (136), pregabalin sonrası NFR eşiğinde görülen artış pregabalinin santral sensitizasyonu azalttığı şeklinde yorumlanabilir. Tedavi sonrası NFR eşik değerlerindeki değişimler iki grup arasında benzer düzeydeydi. Egzersizin tedavi etkinliğine ek katkı sağlamayışı tedavi süresinin kısa olmasına bağlı olabilir zira bu hastalar egzersiz etkinliği için daha uzun sürelere gereksinim duyabilir (109). Hastaların egzersize uzun süre gelmelerini

sağlamak konusunda çok zorlandık. Çalışmaya katılan hastaların hiçbiri 4 haftadan uzun süreyi kabul etmedi. Bu sürede bile gelmeyen çalışma dışına alınan hastalar mevcuttu.

Biz çalışmamızda tedavi öncesinde FMS hastalarında NFR eşik değerini ortalama 11.2mA olarak saptadık. Çalışmalarda FMS hastalarında NFR eşik değeri ortalamaları farklılıklar göstermektedir. Desmeules ve ark. yaptıkları çalışmada başlangıç NFR eşik değerini, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha düşük düzeyde ve ortalama 22.7mA olarak saptamışlardır (136). Başka bir çalışmada ise yine FMS hastalarında NFR eşik değeri ortalama 12mA olarak ve sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük düzeyde saptanmıştır (138). Eşik değer ortalamalarındaki bu farklılıklar NFR ölçümündeki metodolojik farklılıklarla açıklanabilir. Çalışmalardaki NFR eşik farklılıklarının bir başka nedeni ise farklı kültürlerin farklı ağrı duyarlılıkları olması olabilir (148). Bu durum NFR eşik değerinde de farklılıklara yol açacaktır.

Bizim çalışmamıza katılan hastaların istirahat ve hareket sırasındaki ağrı düzeyleri VAS ölçeği kullanılarak değerlendirilmiş olup, her iki grupta da tedavi öncesi VAS istirahat ve VAS hareket değerleri benzerdi. Grup içi karşılaştırmada her iki grupta tedavi sonrası bakılan VAS istirahat ve VAS hareket değerlerinde literatüre uygun olarak tedavi öncesine göre anlamlı düzelme tespit edildi. Tedavi sonrasında bakılan istirahat ve hareket VAS değerlerindeki azalma pregabalinle beraber egzersiz alan grupta diğer gruba göre daha üstündü. Bu sonuç egzersizin ağrı skorları üzerindeki pozitif etkisine bağlanabilir. Crofford ve ark. yaptıkları çok merkezli çift kör randomize bir çalışmada FMS tedavisinde farklı pregabalin dozlarının VAS üzerine etkisine batıklarında 300mg pregabalin tedavisi alan grupta plaseboya göre VAS değerlerinde anlamlı fark tespit etmişlerdir (96). Hooten ve ark. 72 FMS hastası ile yaptıkları bir çalışmada aerobik ve güçlendirme egzersizlerinin 3 hafta sonraki ağrı skoru üzerine etkisini araştırmış olup her iki grupta da tedavi sonrası ağrı skorlarında azalma tespit etmişlerdir (149).

Bennett ve ark. FMS'da pregabalin tedavisi alan hastaların değerlendirildiği bir derlemede toplam 2228 hasta incelenmiş ve ortalama başlangıç FIQ değeri 62 olarak saptanmıştır. Bu değer bizim çalışmamızdaki başlangıç FIQ değerleri ile

benzerlik göstermektedir. Aynı çalışmada FIQ skorlarında %14'lük bir değişikliğin klinik olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (150). Başka bir derlemede pregabalin verilen FMS hastalarında 300 mg/gün, 450 mg/gün ve 600 mg/gün şeklinde verilen pregabalin tedavileri sonrası FIQ değerlerinde iyileşme gözlenmiş, bu iyileşme 450 mg/gün ve 600mg/gün dozlarında daha belirgin olmuştur (151). Bizim çalışmamızda hem pregabalin grubunda hemde pregabalinle beraber egzersiz verilen grupta tedavi sonrası FIQ değerlerde azalma saptandı. Redendo ve ark. yaptığı bir çalışmada egzersiz tedavisi ile bilişsel davranıştı tedavi karşılaştırılmış, 8 haftalık egzersiz tedavisi sonrası FIQ değerinde anlamlı iyileşme sağlanmış ancak bu iyilik 6. ay ve 1. yılda devam etmemiştir. Biz çalışmamızda 4 haftalık egzersizin FIQ skorlarındaki düzelmeye ek katkı yapmamasını hasta sayısının az olmasına ve tedavi süresinin kısalığına bağlı olabileceğini düşündük.

Pregabalin alan grup ile pregabalin ile birlikte egzersiz grubunun tedavi sonrası depresyon değerleri benzerdi. Bu benzerlik pregabalinle ek olarak egzersiz alan grubun egzersiz süresinin kısalığına bağlı olabilir. FMS hastalarında pregabalin tedavi etkinliğinin fonksiyonel MRI incelemesi ile değerlendirildiği bir çalışmada, pregabalin tedavisi sonrası hastaların BDÖ değerlerinde anlamlı azalma saptanmıştır (152). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde pregabalin ve pregabalin ile beraber egzersiz verilen grupların tedavi sonrasında BDÖ değerlerinde anlamlı düzelmeye gördük. Sañudo ve ark yaptıkları bir çalışmada uzun dönem aerobik egzersiz ve kombine egzersiz programına alınan fibromiyalji hastaları karşılaştırılmış ve BDÖ değerlerinde azalma aerobik egzersiz alan grupta daha belirgin olarak saptanmıştır. Bu durum bazı aerobik egzersiz günlerinin yerine verilen güçlendirme ve germe egzersizlerinin aerobik egzersizin depresyon semptomları üzerindeki etkinliğinin azalmasına neden olduğu şeklinde yorumlanmıştır. (153).

Çalışmamızda grupların hassas nokta sayıları aynı araştırmacı tarafından tedavi öncesi ve sonrası değerlendirildi. Hem pregabalin grubunda hemde pregabalin ile beraber egzersiz verilen grupta tedavi sonrasında hassas nokta sayıları azaldı. Tedavi sonrasında gruplar arasında fark saptanmadı. Richards ve ark. yaptığı bir çalışmada aerobik egzersiz grubuyla relaksasyon ve esneklik egzersizlerinin



karşılaştırıldığı bir çalışmada aerobik egzersiz grubunda hassas nokta sayılarında kontrol grubuna göre daha belirgin azalma saptanmıştır (154).

Tedavi öncesi ölçülen NFR değerleri ile tedavi öncesindeki VAS istirahat, VAS hareket ve FIQ skorları arasında güçlü düzeyde negatif korelasyon saptandı. Tedavi öncesi NFR değeri ile tedavi öncesi BDÖ skoru arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. Benzer şekilde yapılan bir çalışmada ağrı ve depresyon ile NFR eşiği arasında güçlü ilişki kurulmuştur (137).

Pregabalin ve egzersiz alan grupta tedavi sonrasındaki NFR eşik değeri ile FIQ skorları arasında güçlü düzeyde, VAS hareket skoru arasında ise orta düzeyde negatif korelasyon saptandı. Sadece pregabalin alan grupta ise tedavi sonrası NFR eşiği ile VAS istirahat, VAS hareket ve FIQ skorları arasında güçlü düzeyde negatif korelasyon saptandı. Tedavi sonrası korelasyonlarda görülen bu farklılıklar gruplardaki hasta sayılarının azlığından veya tedavi sonrası parametrelerdeki değişimlerin farklı oranlarda görülmesi ile ilişkili olabilir.

Grupların NFR eşiklerinin değişim oranları incelendiğinde pregabalin grubunun %72'sinde, pregabalin ve egzersiz grubunun ise %71'inde NFR eşik değerlerinde artış saptandığı görüldü. Tedavi etkinliklerinin benzer olması iki gruptaki hastaların da ilaç almasına ve egzersiz süresinin kısa oluşuna bağlı olabilir. Gelecekte bu açıdan karşılaştırma yapılacak çalışmalarda sadece egzersiz tedavisi alabilen hasta grubunun da olması kıyaslama değerini artıracaktır. Ayrıca çalışmaya katılan hasta sayısının az oluşu da karşılaştırma yapmayı zorlaştıran bir unsurdur. Hastaların özellikle düzenli egzersiz için üniteye gelmeleri istendiği için çalışmaya katılma sayısı az oldu.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada fibromyaljili hastalarda pregabalin ve egzersiz tedavisinin NFR eşiği üzerindeki etkisini araştırdık ve bir aylık tedavi sonrasında NFR eşiğinin yükseldiğini bulduk. Pregabalin ve pregabalin-egzersiz tedavisi alan gruplarda NFR eşik değişimleri benzerdi. Çalışmanın diğer ölçümleri FIQ, VAS ve BDÖ açısından da bakıldığında tedavi sonrasındaki düzelmeye anlamlıydı ve ilaç ve ilaç-egzersiz tedavi etkinliği arasında fark bulamadık. Tedavi öncesinde tüm hastalarda NFR eşiği ile FIQ, VAS ve BDÖ arasında anlamlı korelasyon olduğunu gördük. Tedavi sonrasında pregabalin grubunda NFR eşiği ile FIQ ve VAS değerlerinde, pregabalin-egzersiz alan grupta ise FIQ ve VAS hareket ile anlamlı korelasyon saptadık.

FMS tedavisinde pregabalin tedavisi hastaların semptomlarında iyileşme, ağrı eşiklerinde artış sağlamaktadır. Medikal tedaviye eklenecek egzersiz tedavisi ile ağrı skorlarında daha belirgin düzelmeler görülebilir. Ancak eklenecek egzersiz tedavisi hastaya özel olarak ve uzun süreli olmalıdır. Egzersiz tedavisinin NFR üzerine etkisini değerlendirmek amacı ile daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7.ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Diyarbakır ilinde doğdum. 1994-1999 yılları arasında ilkokul eğitimimi Özel Diken İlköğretim İlkokulu'nda aldım. Ortaokul eğitimimi 1999-2002 yılları arasında Ali Emri İlköğretim Okulu'nda aldım. Lise eğitimimi 2002-2006 yılları arasında Diyarbakır'da İMKB Anadolu Öğretmen Lisesi'nde gördüm. 2006 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım. 6 yıllık tıp eğitimim sonrasında 2013 Nisan TUS sınavını kazanarak Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD'de asistanlığa başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi doktor olarak çalışmaktayım.

## 8. KAYNAKLAR

1. 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. *Arthritis & Rheumatology*. 1990;33(2):160-72.
2. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2005;75:6-21.
3. Fitzcharles M-A, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Research and Management*. 2013;18(3):119-26.
4. Skljarevski V, Ramadan N. The nociceptive flexion reflex in humans—review article. *Pain*. 2002;96(1):3-8.
5. García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Laurent B, Mauguière F, Sindou M. Functional imaging and neurophysiological assessment of spinal and brain therapeutic modulation in humans. *Archives of medical research*. 2000;31(3):248-57.
6. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*. 2014;311(15):1547-55.
7. Yunus M, Inanici F. Clinical characteristics and biopathophysiological mechanisms of fibromyalgia syndrome. *Myofascial pain and fibromyalgia syndromes: a clinical guide to diagnosis and management* Churchill Livingstone, Edinburgh. 2001:351-77.
8. Gowers WR. A lecture on lumbago: its lessons and analogues: delivered at the national hospital for the paralysed and epileptic. *British medical journal*. 1904;1(2246):117.
9. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the " fibrositis" syndrome. *Bulletin on the rheumatic diseases*. 1977;28(1):928.
10. Hench P. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum*. 1976;19(sSupl).
11. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL, editors. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 1981: Elsevier.

12. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis & Rheumatology*. 1995;38(1):19-28.
13. Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis care & research*. 2013;65(5):777-85.
14. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(2):140-4.
15. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M, editors. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2014: Elsevier.
16. Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, et al. The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(4):1122-8.
17. Park D-J, Kang J-H, Yim Y-R, Kim J-E, Lee J-W, Lee K-E, et al. Exploring genetic susceptibility to fibromyalgia. *Chonnam medical journal*. 2015;51(2):58-65.
18. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK, Green JR, Olson JM, Shah S. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(2):408-12.
19. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis & Rheumatology*. 1993;36(11):1489-92.
20. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC musculoskeletal disorders*. 2007;8(1):27.
21. Jiao J, Vincent A, Cha SS, Luedtke CA, Kim CH, Oh TH. Physical trauma and infection as precipitating factors in patients with fibromyalgia. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2015;94(12):1075-82.
22. Häuser W, Kosseva M, Üceyler N, Klose P, Sommer C. Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: A systematic review with meta-analysis. *Arthritis care & research*. 2011;63(6):808-20.

23. Gormsen L, Rosenberg R, Bach FW, Jensen TS. Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain. *European Journal of Pain*. 2010;14(2):127. e1-. e8.
24. Bradley L, Alarcon G. Fibromyalgia section of Miscellaneous rheumatic diseases. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. 2005;2:1869-910.
25. Wolfe F, Häuser W, Walitt BT, Katz RS, Rasker JJ, Russell AS. Fibromyalgia and physical trauma: the concepts we invent. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(9):1737-45.
26. Ali G. *Fibromiyaljide Etiyopatogenez*. 2008.
27. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(11):1583-92.
28. Kirnap M, Colak R, Eser C, Özsoy O, Tutus A, Kelestimur F. A comparison between low-dose (1 µg), standard-dose (250 µg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamo–pituitary–adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. *Clinical endocrinology*. 2001;55(4):455-9.
29. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *The American journal of medicine*. 2009;122(12):S22-S30.
30. Maes M, Lin A, Bonaccorso S, Van Hunsel F, Gastel AV, Delmeire L, et al. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1998;98(4):328-35.
31. Cuatrecasas G, Riudavets C, Güell MA, Nadal A. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2007;8(1):119.
32. 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 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(4):1672-8.
33. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA, editors. *Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2007: Elsevier.

34. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K, et al. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(6):1526-30.
35. Vaerøy H, Helle R, Førre Ø, Kåss E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*. 1988;32(1):21-6.
36. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(11):1593-601.
37. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1992;35(5):550-6.
38. Przekop P, Haviland MG, Morton KR, Oda K, Fraser GE. Correlates of perceived pain-related restrictions among women with fibromyalgia. *Pain Medicine*. 2010;11(11):1698-706.
39. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver J. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(7):1586-92.
40. Moldofsky H. The significance of dysfunctions of the sleeping/waking brain to the pathogenesis and treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2009;35(2):275-83.
41. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Management Nursing*. 2011;12(1):15-24.
42. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS spectrums*. 2008;13(S5):12-7.
43. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *Journal of neuroscience research*. 2011;89(1):29-34.
44. Bradley LA, Sotolongo A, Alberts KR, Alarcón GS, Mountz JM, Liu H-G, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients

and non-patients is associated with insidious symptom onset. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 1999;7(1-2):285-92.

45. Adiguzel O, Kaptanoglu E, Turgut B, Nacitarhan V. The possible effect of clinical recovery on regional cerebral blood flow deficits in fibromyalgia: a prospective study with semiquantitative SPECT. *Southern medical journal*. 2004;97(7):651-6.

46. Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007;21(3):481-97.

47. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta J-K. Decreased central  $\mu$ -opioid receptor availability in fibromyalgia. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(37):10000-6.

48. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Wessoleck E, Heuft G, Pfeleiderer B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage*. 2009;44(2):502-8.

49. Bengtsson A, Henriksson K, Larsson J. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*. 1986;29(7):817-21.

50. Yunus M, Kalyan-Raman U, Masi AT, Aldag J. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome. *Journal of rheumatology*. 1989;16(1):97-101.

51. Staud R. Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(3):208.

52. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 1998;41(11):1966-71.

53. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, editors. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2000: WB Saunders.

54. Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cakci A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. *Rheumatology international*. 2006;26(5):383-7.



55. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Current pharmaceutical design*. 2006;12(1):17-22.
56. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunology letters*. 2014;161(2):200-3.
57. Kaufmann I, Eisner C, Richter P, Hüge V, Beyer A, Chouker A, et al. Lymphocyte subsets and the role of TH1/TH2 balance in stressed chronic pain patients. *Neuroimmunomodulation*. 2008;14(5):272-80.
58. Yunus M, Hussey F, Aldag J. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(9):1557-60.
59. Bradley LA, Alberts KR. Psychological and behavioral approaches to pain management for patients with rheumatic disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1999;25(1):215-32.
60. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: comparing the demographic and clinical characteristics in 100 random community cases of fibromyalgia versus controls. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(7):1577-85.
61. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(5):941-4.
62. Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2009;24(S1):S25-S30.
63. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(10):2156-66.
64. Theadom A, Cropley M, Humphrey K-L. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. *Journal of psychosomatic research*. 2007;62(2):145-51.
65. Mannerkorpi K, Kroksmark T, Ekdahl C. How patients with fibromyalgia experience their symptoms in everyday life. *Physiotherapy Research International*. 1999;4(2):110-22.

66. Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*. 2007;78(2):88-95.
67. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2009;35(2):215-32.
68. Leblebici B, Pektaş ZÖ, Ortancil Ö, Hürcan EC, Bagis S, Akman MN. Coexistence of fibromyalgia, temporomandibular disorder, and masticatory myofascial pain syndromes. *Rheumatology international*. 2007;27(6):541-4.
69. Russell IJ, Raphael KG. Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability. *CNS spectrums*. 2008;13(S5):6-11.
70. Brady DM, Schneider MJ. Fibromyalgia syndrome: a new paradigm for differential diagnosis and treatment. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*. 2001;24(8):529-41.
71. 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 & research*. 2010;62(5):600-10.
72. Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *The American journal of medicine*. 2009;122(12):S14-S21.
73. Yunus MB. Research in fibromyalgia and myofascial pain syndromes: current status, problems and future directions. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 1993;1(1):23-42.
74. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Annals of internal medicine*. 1994;121(12):953-9.
75. Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *Journal of general internal medicine*. 1997;12(9):544-50.
76. Reginato AJ, Falasca GF, Pappu R, McKnight B, Agha A, editors. *Musculoskeletal manifestations of osteomalacia: report of 26 cases and literature review*. Seminars in arthritis and rheumatism; 1999: Elsevier.

77. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2005;132(3):359-72.
78. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *The Lancet*. 2008;372(9634):234-45.
79. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco J, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(4):536-41.
80. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome—a systematic review. *European Journal of Pain*. 2010;14(1):5-10.
81. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F, editors. *Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? Seminars in arthritis and rheumatism*; 2008: Elsevier.
82. Forseth KØ, Gran JT. Management of fibromyalgia. *Drugs*. 2002;62(4):577-92.
83. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007;21(3):499-511.
84. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine*. 2003;114(7):537-45.
85. NGIAN GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. *International journal of rheumatic diseases*. 2011;14(1):6-11.
86. Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. 2001;26(1):21.
87. O'malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants. *Journal of general internal medicine*. 2000;15(9):659-66.
88. Wolfe F, Cathey M, Hawley D. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1994;23(5):255-9.

89. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *The American journal of medicine*. 2002;112(3):191-7.
90. Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(11):1561-5.
91. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlrreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(9):2974-84.
92. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(10):1975-85.
93. Santandrea S, Montrone F, Sarzi-Puttini P, Boccassini L, Caruso I. A double-blind crossover study of two cyclobenzaprine regimens in primary fibromyalgia syndrome. *Journal of international medical research*. 1993;21(2):74-80.
94. Tofferi JK, Jackson JL, O'malley PG. Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Care & Research*. 2004;51(1):9-13.
95. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel  $\alpha 2-\delta$  (alpha 2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy research*. 2007;73(2):137-50.
96. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(4):1264-73.
97. Arnold LM, Russell IJ, Diri E, Duan WR, Young JP, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *The Journal of Pain*. 2008;9(9):792-805.
98. Baillie JK, Power I. The mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)*. 2006;7(1):33-9.
99. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu H, Keck PE, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(4):1336-44.

100. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33(6; SUPP):S364-S9.
101. Vierck CJ. A mechanism-based approach to prevention of and therapy for fibromyalgia. *Pain research and treatment*. 2011;2012.
102. Thomas EN, Blotman F. Aerobic exercise in fibromyalgia: a practical review. *Rheumatology international*. 2010;30(9):1143-50.
103. Dearman J, Francis KT. Plasma levels of catecholamines, cortisol, and beta-endorphins in male athletes after running 26.2, 6, and 2 miles. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 1983;23(1):30.
104. Dey S. Physical exercise as a novel antidepressant agent: possible role of serotonin receptor subtypes. *Physiology & behavior*. 1994;55(2):323-9.
105. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health. Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007.
106. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007.
107. van Santen M, Bolwijn P, Landewé R, Verstappen F, Bakker C, Hidding A, et al. High or low intensity aerobic fitness training in fibromyalgia: does it matter? *The Journal of rheumatology*. 2002;29(3):582-7.
108. Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988–2005). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006;4(1):67.
109. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Dal Bello-Haas V, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Current pain and headache reports*. 2011;15(5):358.
110. Jones KD, Liptan GL. Exercise interventions in fibromyalgia: clinical applications from the evidence. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2009;35(2):373-91.

111. Mannerkorpi K, Nordeman L, Ericsson A, Arndorw M, Group GS. Pool exercise for patients with fibromyalgia or chronic widespread pain: a randomized controlled trial and subgroup analyses. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2009;41(9):751-60.
112. Gavi MBRO, Vassalo DV, Amaral FT, Macedo DCF, Gava PL, Dantas EM, et al. Strengthening exercises improve symptoms and quality of life but do not change autonomic modulation in fibromyalgia: a randomized clinical trial. *PloS one*. 2014;9(3):e90767.
113. Larsson A, Palstam A, Löfgren M, Ernberg M, Bjersing J, Bileviciute-Ljungar I, et al. Resistance exercise improves muscle strength, health status and pain intensity in fibromyalgia—a randomized controlled trial. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1):161.
114. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Neto TB, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(5):1060-9.
115. Burckhardt CS. Educating patients: self-management approaches. *Disability and rehabilitation*. 2005;27(12):703-9.
116. 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. *Archives of internal medicine*. 2007;167(20):2192-200.
117. Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(6):1059-71.
118. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2009;35(2):393-407.
119. Stucki MO, G. Physical therapy in the treatment of fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2000;29(113):78-85.
120. Carbonario F, Matsutani L, Yuan S, Marques A. Effectiveness of high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation at tender points as adjuvant therapy for patients with fibromyalgia. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2013;49(2):197-204.
121. Almeida TF, Roizenblatt S, Benedito-Silva AA, Tufik S. The effect of combined therapy (ultrasound and interferential current) on pain and sleep in fibromyalgia. *Pain*. 2003;104(3):665-72.

122. Yuan SLK, Matsutani LA, Marques AP. Effectiveness of different styles of massage therapy in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Manual therapy*. 2015;20(2):257-64.
123. Ernst E. Chiropractic treatment for fibromyalgia: a systematic review. *Clinical rheumatology*. 2009;28(10):1175-8.
124. Ertekin C. Refleksoloji ve geç yanıtlar. Santral ve Periferik EMG İzmir: İstanbul Kitabevi. 2006.
125. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans. *Progress in neurobiology*. 2005;77(6):353-95.
126. Kugelberg E. Demonstration of A and C fibre components in the Babinski plantar response and the pathological flexion reflex. *Brain*. 1948;71(3):304-19.
127. Hugon M. Exteroceptive reflexes to stimulation of the sural nerve in normal man. *Human Reflexes, Pathophysiology of Motor Systems, Methodology of Human Reflexes*: Karger Publishers; 1973. p. 713-29.
128. Dimitrijevic M, Nathan P. Studies of spasticity in man: IV. Changes in flexion reflex with repetitive cutaneous stimulation in spinal man. *Brain: a journal of neurology*. 1970.
129. Arendt-Nielsen L, Brennum J, Sindrup S, Bak P. Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *European journal of applied physiology and occupational physiology*. 1994;68(3):266-73.
130. Chan C, Dallaire M. Subjective pain sensation is linearly correlated with the flexion reflex in man. *Brain research*. 1989;479(1):145-50.
131. Spaich EG, Arendt-Nielsen L, Andersen OK. Modulation of lower limb withdrawal reflexes during gait: a topographical study. *Journal of neurophysiology*. 2004;91(1):258-66.
132. Willer J-C, Albe-Fessard D. Further studies on the role of afferent input from relatively large diameter fibers in transmission of nociceptive messages in humans. *Brain research*. 1983;278(1):318-21.
133. Boureau F, Luu M, Doubrere J. Study of experimental pain measures and nociceptive reflex in chronic pain patients and normal subjects. *Pain*. 1991;44(2):131-8.

134. Guieu R, Serratrice G, Pouget J. Counter irritation test in primary fibromyalgia. *Clinical rheumatology*. 1994;13(4):605-10.
135. Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger P, Arendt-Nielsen L, et al. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain*. 2004;107(1):7-15.
136. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, et al. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatology*. 2003;48(5):1420-9.
137. Ang DC, Chakr R, France CR, Mazzuca SA, Stump TE, Hilligoss J, et al. Association of nociceptive responsivity with clinical pain and the moderating effect of depression. *The Journal of Pain*. 2011;12(3):384-9.
138. Umeda M, Corbin LW, Maluf KS. Preliminary investigation of absent nociceptive flexion reflex responses among more symptomatic women with fibromyalgia syndrome. *Rheumatology international*. 2013;33(9):2365-72.
139. Jenner J, Stephens J. Cutaneous reflex responses and their central nervous pathways studied in man. *The Journal of Physiology*. 1982;333(1):405-19.
140. Meinck H-M, Piesur-Strehlow B, Koehler W. Some principles of flexor reflex generation in human leg muscles. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1981;52(2):140-50.
141. Tørring J, Pedersen E, Klemar B. Standardisation of the electrical elicitation of the human flexor reflex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1981;44(2):129-32.
142. Sandrini G, Arrigo A, Bono G, Nappi G. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia*. 1993;13(1):21-7.
143. Willer J. Nociceptive flexion reflexes as a tool for pain research in man. *Advances in neurology*. 1983;39:809.
144. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatology international*. 2000;20(1):9-12.



145. Hisli N. A study on the validity of Beck Depression Inventory. *Turkish Journal of Psychology*. 1988;6(22):118-23.
146. Ang DC, Chakr R, Mazzuca S, France CR, Steiner J, Stump T. Cognitive-behavioral therapy attenuates nociceptive responding in patients with fibromyalgia: A pilot study. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):618-23.
147. Sandrin G, Degli Uberti EC, Salvadori S, Margutti A, Trasforini G, Tomatis R, et al. Dermorphin inhibits spinal nociceptive flexion reflex in humans. *Brain research*. 1986;371(2):364-7.
148. Al-Harthy M, Ohrbach R, Michelotti A, List T. The effect of culture on pain sensitivity. *Journal of oral rehabilitation*. 2016;43(2):81-8.
149. Hooten WM, Qu W, Townsend CO, Judd JW. Effects of strength vs aerobic exercise on pain severity in adults with fibromyalgia: a randomized equivalence trial. *PAIN®*. 2012;153(4):915-23.
150. Bennett RM, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Zlateva G, Sadosky AB. Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(6):1304-11.
151. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology*. 2010;49(4):706-15.
152. Kim S-H, Lee Y, Lee S, Mun C-W. Evaluation of the effectiveness of pregabalin in alleviating pain associated with fibromyalgia: using functional magnetic resonance imaging study. *PloS one*. 2013;8(9):e74099.
153. Sañudo B, Galiano D, Carrasco L, Blagojevic M, de Hoyo M, Saxton J. Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2010;91(12):1838-43.
154. Richards SC, Scott DL. Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. *Bmj*. 2002;325(7357):185.

## EK 1 - Etik kurul onay formu

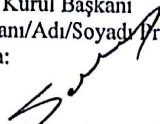
MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Fibromiyalji hastalarında pregabalin ve egzersiz tedavilerinin elektromiyografik nosiseptif fleksör refleks üzerine etkisinin araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	24/02/2017/60

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY
	TELEFON	0326 245 51 14
	FAKS	0326 245 51 14
	E-POSTA	tipetik@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Ayşe Dicle TURHANOĞLU'nun (Dr.Onur VELİOĞLU'nun tezi)			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	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"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ  
İmza:



ASLI GİBİDİR  
Enver Sedat BORAZAN  
Etik Kurul Sekreteri  
  


MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Fibromiyalji hastalarında pregabalin ve egzersiz tedavilerinin elektromiyografik nosiseptif fleksör refleks üzerine etkisinin araştırılması								
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		24/02/2017/60								
Yrd.Doç.Dr.Nestihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. 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"/>	Katılmadı	
Doç.Dr.Erhan YENİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. 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"/>	Katılmadı	
Av.Süleyman TENEKECİOĞLU	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	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"/>	Katılmadı	
Yusuf COŞKUN	Esnaf	Serbest Çalışan	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı	
Osman ÖZKAN	Eğitimci	Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı	
Murat EKENER	Kimyager	Serbest Çalışan	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	Katılmadı	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof. Dr. Nazan SAVAŞ  
İmza:

ASLI GİBİDİR  
Enver Sedat BOBAKIN  
Etik Kurul Sekreteri  
1923  
M. Ü. S. K. Ü. T. F. A. S.

MKÜ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Fibromiyalji hastalarında pregabalin ve egzersiz tedavilerinin elektromiyografik nosiseptif fleksör refleks üzerine etkisinin araştırılması"
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	24/02/2017/60

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	2017/69	1
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		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		
	BİGORTA	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAH	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	ZORLUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06	Tarih: 31/03/2017		
	KARAR 06- Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı araştırma görevlisi Prof.Dr.Ayşe Dicle TURHANOĞLU'nun (Dr.Onur VELİOĞLU'nun tezi) "Fibromiyalji hastalarında pregabalin ve egzersiz tedavilerinin elektromiyografik nosiseptif fleksör refleks üzerine etkisinin araştırılması" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Doç.Dr.Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	EY <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Muhyittin TEMİZ	Genel Cerrahi	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	EY <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	EY <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	EY <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd.Doç.Dr.Enver Ahmet DEMİR	Tıbbi Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	EY <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı Prof.Dr.Nazan SAVAŞ  
İmza:

ASLI GİBİ  
Enver Savaş  
Etik Kurul Başkanı

## EK 2 - Hasta onam formu

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ETİK KURULU

Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur /(Rıza) Formu

**Araştırmanın Konusu:** Fibromiyalji hastalarında pregabalin ve egzersiz tedavilerinin elektromiyografik nosiseptif fleksör refleksi üzerine etkisinin araştırılması

**Araştırmaya Katılma Süresi:** 6 ay ( tedavi öncesi ve sonrası tedavinin 1. ayında)

**Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı:** 40

Katıldığınız bu çalışma bilimsel bir araştırma olup; çalışmamızda fibromiyaljili hastalarda tedavi sonrası elektromiyografik (EMG) bir ölçüm olan nosiseptif fleksör refleksi(NFR) ile değerlendirilme yapılacaktır. Bu çalışmaya periferik nöropatisi bulunan, kardiyovasküler ve pulmoner hastalığı bulunan, multipl skleroz veya diğer demiyelinizan hastalığı olanlar, malignitesi bulunanlar, gebeler ve çocuklar alınmayacaktır. Bu çalışmada size vizüel analog skalaması anketi, 21 soruluk Beck Depresyon Ölçeği anketi ve 10 soruluk Fibromiyalji Etki Sorgulaması anketi yapılacak, şikayetleriniz ve ağrı düzeyiniz değerlendirilecektir. Medikal tedavi başlangıcında ve tedavinin 1. ayında NFR ölçümü yapılacaktır. Bu ölçüm sırasında ayak bileğinizde hafif ve geçici ağrı hissi gelişebilir. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize

bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmadan çıkmanız ya da çıkarılmanız durumunda; bu durum tedavinize engel olmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

**Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.**

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
	İmza
Bilgi Verebilecek Kişi:	

VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
Yakınlığı:	İmza:
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
	İmza
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı:	Telefon : (0 )
Adresi:	Faks : (0 )
	İmza
TANIK:	
Adı Soyadı:	Telefon: (0 )
Görevi:	Faks : (0 )
Adresi:	İmza

## EK 3 – Fibromiyalji Etki İndeksi

### Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)

**Soru 1.** Geçtiğimiz hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri ne sıklıkta gerçekleştirebildiğinizi belirtin. Bu aktivitelerden normal zamanlarda da yapmadıklarınız için yapmam şıklığını işaretleyin.

Her zaman 0	Sık sık 1	Nadiren 2	Hiç 3	Yapmam
<hr/>				
Alışveriş yapmak				
Yemek yapmak				
Elde bulaşık yıkamak				
Makinayla halı süpmek				
Yatak toplamak				
Orta mesafe yürümek				
Misafirlige gitmek				
Bahçe işi yapmak				
Araba sürmek				
Merdiven çıkmak				
Çamaşır makinesinde çamaşır yıkamak				

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

0          1          2          3          4          5          6          7

---

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

0          1          2          3          4          5          6          7

---



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

- A. Çalışmalarınızı (ağır işler dahil) ağır ve diğer fibromiyalji şikayetleriniz ne ölçüde etkiledi?  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Hiç etkilemedi Çok etkiledi
- B. Ağrınız ne derecede şiddetliydi?  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Ağrı olmadı Çok şiddetliydi
- C. Ne kadar yorgundunuz?  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Yorgun değilim Çok yorgunum
- D. Sabah katılgınızda kendinizi nasıl hissettiniz?  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
İyi dinlenmiş uyandım Çok yorgun uyandım
- E. Sabah sertliğiniz ne kadar şiddetliydi?  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Hiç olmadı Çok şiddetliydi
- F. Sinirliliğiniz ya da anksiyeteniz ne düzeydeydi?  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Hiç olmadı Çok gergindim
- G. Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi?  
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
Hiç olmadı Çok fazlaydı

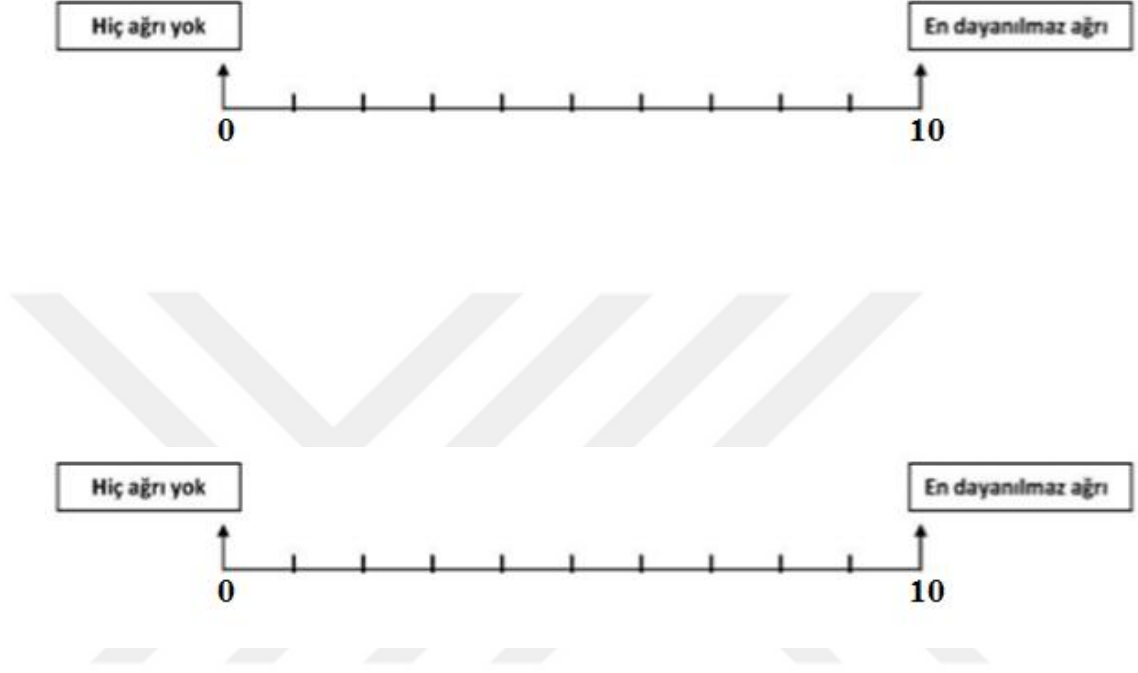
## EK 4 – Beck-Depresyon Ölçeği

- A-** 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.  
1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.  
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.  
3. kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- B-** 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.  
1. Gelecek hakkında karamsarım.  
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.  
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- C-** 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.  
1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.  
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.  
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- D-** 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.  
1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.  
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.  
3. Her şeyden sıkılıyorum.
- E-** 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.  
1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.  
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.  
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- F-** 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.  
1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.  
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.  
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- G-** 0. Kendimden memnunum.  
1. Kendi kendimden pek memnun değilim.  
2. Kendime çok kızıyorum.  
3. Kendimden nefret ediyorum

- I-** 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.  
1. zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.  
2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.  
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- J-** 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.  
1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.  
2. Kendimi öldürmek isterdim.  
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- K-** 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.  
1. Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.  
2. Çoğu zaman ağlıyorum.  
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- L-** 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.  
1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.  
2. Şimdi hep sinirliyim.  
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
- M-** 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.  
1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.  
2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.  
3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
- N-** 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.  
1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.  
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.  
3. Artık hiç karar veremiyorum.
- O-** 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.  
1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.  
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.  
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
- Ö-** 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.  
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.  
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.  
3. Hiçbir şey yapamıyorum.

- P-** 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.  
1.Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.  
2.Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.  
3.Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.
- R-** 0.Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.  
1.Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.  
2.Yaptığım her şey beni yoruyor.  
3.Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
- S-** 0.İştahım her zamanki gibi.  
1.İştahım her zamanki kadar iyi değil.  
2. İştahım çok azaldı.  
3.Artık hiç iştahım yok.
- T-** 0. Son zamanlarda kilo vermedim.  
1.İki kilodan fazla kilo verdim.  
2.Dört kilodan fazla kilo verdim.  
3.Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum  
Evet ..... Hayır .....
- U-** 0.Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.  
1.Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.  
2.Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.  
3.Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünmüyorum.
- Ü-** 0.Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.  
1.Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.  
2.Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.  
3.Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

## EK 5 – VAS istirahat ve VAS hareket ölçęi



## EK 6 - Hasta formu

### FİBROMİYALJİ HASTALARINDA NFR HASTA FORMU

Adı Soyadı:

Tarih:

Dosya No:

Telefon No:

Yaş:

Boy / Kilo:

Meslek:

Medeni Durumu:

D vit düzeyi:

Şikayet Süresi:

Ek Hastalık:

Kullandığı İlaçlar:

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
VAS istirahat		
VAS Hareket		
FIQ Skoru		
Beck Depresyon Skoru		
Hassas Nokta sayısı		
NFR Eşik Değeri		