

T. C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA  
NÖRO-GERİBİLDİRİM UYGULAMASI**

Dr. Sadi KAYIRAN

**UZMANLIK TEZİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

2009

T. C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA  
NÖRO-GERİBİLDİRİM UYGULAMASI**

Dr. Sadi KAYIRAN

**UZMANLIK TEZİ**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı**

Prof. Dr. Erbil DURSUN

**Anabilim Dalı Başkanı**

Prof. Dr. Erbil DURSUN

2009

Etik Kurul Ön Onay No: 2005, İAEK 169/15

Etik Kurul Son Onay No: 2009, İAEK 6/15

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>I</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>II- III</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>IV</b>
<b>TABLO DİZİNİ</b>	<b>V</b>
<b>1. AMAÇ VE KAPSAM</b>	<b>1</b>
<b>2. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Fibromiyalji Sendromu	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Tanım	4
2.1. 3.Epidemiyoloji	5
2.1.4. Etiyopatogenez	5
2.1.5. Fibromiyalji Belirtileri	9
2.1.6. Fibromiyaljide Tanı ve Ayırıcı Tanı	10
2.1.7. Fibromiyalji Tedavisi	13
2.2. Nöro-Geribildirim (nörofeedback) Uygulamaları	16
2.2.1. Bio-Geribildirim (biofeedback) Tanımı	16
2.2.2. BGB'nin Etki Mekanizması	17
2.2.3. BGB Türleri	18
2.2.4. Nöro-Geribildirim	19
2.2.4.1 EEG Ritimleri	19
2.2.4.2 Nöro-Geribildirim	21
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>23</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>28</b>
4.1.Çalışma Öncesi Yapılan Değerlendirmelerde Elde Edilen Bulgular	28
4.2.Çalışma Bitiminde Elde Edilen Bulgular	32
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER</b>	<b>50</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>52</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>53</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>54</b>
<b>10. EK-1: FORMLAR</b>	<b>67</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1. FMS: Fibromyalji Sendromu
2. NGB: Nörogeribildirim
3. EEG: Elektroensefalografi
4. MÖ: Milattan Önce
5. ACR: Amerikan Romatoloji Koleji
6. MHC: Majör Histokompatibilite
7. HLA: İnsan Doku Uygunluk Antijeni
8. REM: Hızlı Göz Hareketleri (rapid eye movements)
9. IGF-1: İnsüline Benzer Büyüme Faktörü-1
10. ANA: Anti Nükleer Antikor
11. HPA: Hipopitüiter Aks
12. SSS: Sempatetik Sinir Sistemi
13. CRH: Kortikotropin Serbesleştirici Hormon
14. SCL90-R: Symptom Checklist-90-Revised
15. RA: Romatoid Artrit
16. HN: Hassas Nokta
17. Kg: Kilogram
18. TSA: Trisiklik Antidepresan
19. MAO: Monoamin Oksidaz
20. SSRI: Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörü
21. SNRI: Serotonin-Noradrenalin Gerilim İnhibitörü
22. TENS: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
23. MAS: Miyofasiyal Ağrı Sendromu
24. EMG: Elektromiyografi
25. BGB: Bio-Geribildirim
26. NGB: Nöro-Geribildirim
27. SMR: Sensorimotor Ritim
28. AEK: Araştırmaları Etik Kurulu
29. SCID-II:Yapılandırılmış Kişilik Değerlendirme Formu (Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorder)
30. VAS-A:Ağrı için visual analog skala
31. VAS-Y:Yorgunluk için visual analog skala

32. HAS: Hamilton Anksiyete Ölçeği (Hamilton Anxiety Scale)
33. HDS: Hamilton Depresyon Ölçeği (Hamilton Depression Scale)
34. BAS: Beck Anksiyete Ölçeği (Beck Anxiety Scale)
35. BDS: Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Scale)
36. FIQ: Fibromiyalji Etki Sorgulaması (Fibromyalgia Impact Questionnaire)
37. SF-36: Kısa Form-36 (Short Form 36) Sağlık Taraması
38. SPSS: Statistical Package for Social Sciences
39. S.S: Standart Sapma
40. vb: Ve Benzeri
41. OİP: Olaya İlişkin Potansiyeller
42. MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa No
Şekil 1. Fibromiyalji Sendromunda 18 hassas noktanın lokalizasyonu	12
Şekil 2. EEG Ritimleri	19
Şekil 3. Çalışmada kullanılan Alien Teknik 3/32 cihazı ve kayıt ortamı	23
Şekil 4. Randomizasyon tablosu	27
Şekil 5. Grupların VAS ağrı değerlerinde gözlenen grup içi değişimler	31
Şekil 6. Grupların VAS yorgunluk değerlerinde gözlenen grup içi değişimler	33
Şekil 7. Hastaların FIQ değerlerinde gözlenen grup içi değişimler	39
Şekil 8. NGB uygulamasında elde edilen theta/ SMR oranları	42

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1:</b> Çalışma gruplarındaki yaş ve hastalık yaşı ortalamaları	28
<b>Tablo 2:</b> Demografik özelliklerin karşılaştırılması	29
<b>Tablo 3:</b> Yapılandırılmış Kişilik Değerlendirme Formu (SCID-II)	29
<b>Tablo 4:</b> Çalışma öncesinde ölçeklerde elde edilen skorların ortalamaları	30
<b>Tablo 5:</b> Grupların 0–24. haftalardaki ortalama VAS ağrı değerleri	32
<b>Tablo 6:</b> Grupların 0–24. haftalar arasındaki VAS yorgunluk değerleri	33
<b>Tablo 7a:</b> Grupların 0–24. haftalar arasındaki HDS değerleri	34
<b>Tablo 7b:</b> Grupların 0–24. haftalar arasındaki BDS değerleri	35
<b>Tablo 8a:</b> Grupların 0–24. haftalar arasındaki HAS değerleri	36
<b>Tablo 8b:</b> Grupların 0–24. haftalar arasındaki BAS değerleri	36
<b>Tablo 9:</b> Grupların 0–24. haftalar arasındaki SF–36 sonuçları	37–38
<b>Tablo 10:</b> Grupların 0–24. haftalar arasındaki FIQ sonuçları	40
<b>Tablo 11:</b> NGB uygulamasında elde edilen ritimlerin ortalama genlik değerleri	41

## 1. AMAÇ VE KAPSAM

Fibromiyalji Sendromu (FMS); nedeni bilinmeyen, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, vücudun çeşitli yerlerinde duyarlı noktalar ve sıklıkla baş ağrısı, sabah sertliği, psikolojik bozukluklar, karın ağrısı, dismenore gibi birçok belirtinin eşlik edebildiği edinilmiş bir sistemik bozukluktur. Tüm kronik ağrı sendromlarında olduğu gibi iş gücü kaybına, psikolojik bozukluklara, yüksek tanı/tedavi maliyetlerine yol açmaktadır. FMS’de tedavinin ana basamakları hasta eğitimi, farmakolojik tedavi, aerobik egzersiz ve fizik tedavidir. Tedavi yaklaşımları ile periferik ve santral analjezi sağlanmalı, uyku bozuklukları ve psikolojik bozukluklar düzeltilmeli, kas ve yüzeysel dokulardaki kan akımı arttırılmalıdır (1,2). Klinik çalışmalarda FMS hastalarında santral sinir sistemini aktive edici ilaçların, özellikle de düşük doz trisiklik antidepressanların kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (3). Bu tedaviler ile hastaların ağrı, yorgunluk, uyku bozukluklarında düzelme sağlanabilir. Ancak zamanla tedavi etkinliklerinde azalma görülebilir. Henüz FMS’nin tedavisinde tatmin edici bir noktaya ulaşılamamıştır.

Nöro-Geribildirim (NGB) kişinin kendi beyin dalgalarını değiştirmesine yardımcı olan bir öğrenme stratejisidir. Kişiye, beyin dalgalarının karakteriyle ilgili bilgi verilirse, o kişi beyin ritmlerini değiştirmeyi öğrenebilir ve bu değişiklikler kalıcı olabilir. Beyin vücutta yer alan otonom olaylar hakkında doğrudan, kesin ve ayrıntılı bilgi alamaz; tersine dolaylı yollardan genel bir şekilde etkilenir. Örneğin kan basıncı düştüğü zaman, beynin belli bölgelerine giden kan miktarı azalır, kişi hem belli işlevleri düzgün bir şekilde yerine getiremez hem de tam tanımlayamadığı bir takım huzursuzluk ve rahatsızlıklar hisseder. Benzer şekilde, doğrudan veya dolaylı herhangi bir tepki elde edemediği, “düşünmek, dikkatini vermek, karar vermek” gibi süreçlerde ise geribildirim bilgisinden yoksundur ve bu durum kişide tereddüt, sıkıntı, dikkat dağınıklığı ve stres gibi sonuçları da beraberinde getirmektedir. Beyin hem motor bileşenli işlevleri yerine getirir, hem de motor bileşeni olmayan “hatırlamak, düşünmek, karar vermek, dikkatini yönlendirmek” gibi zihinsel işlevler sırasında, kendini oluşturan yapılar arasında sürekli ve çok hızlı bir şekilde bilgi alışverişinde bulunur. Gerçekleştirilen işlevin özelliğine, önemine,



yaygınlığına bağılı olarak beynin belli bölgelerinde, birbirine yakın veya uzak sinir hücre grupları arasında bilgi transferi gerçekleşir. Bu aktiviteler, belirli süre devam eden hızlı veya yavaş ritimler olarak kendini gösterir. Kişinin kendi beyin alt merkezleri arasındaki farkına varmadığı bu etkileşimler, EEG yolu ile saptanabilir. Bireye, kendi beyin ritimlerinin karakteriyle ilgili bilgi verilirse, bu ritimlerin değiştirilebilmesi ve bu değişikliklerin kalıcı hale gelmesi mümkün olabilir. Ancak, bir öğrenme süreci olan bu değişimin gerçekleşebilmesi için kişi bu ritimlerden haberdar olabilmelidir. Özel geliştirilen bilgisayar programlarının yardımıyla, kişi hedef beyin dalga parametrelerini ihtiyaca göre değiştirebilir. NGB mekanizması buna dayanmaktadır. Yapılan tekrarlar ile bu öğrenme kalıcı hale gelir. Değişikliği yapan ve hedef davranış değişikliğinde başarıyı belirleyen faktör kişinin kendi motivasyonudur (4-6).

FMS'li hastalarda, Olaya İlişkin Potansiyel kayıtlarına yönelik yapılan çalışmalarda P300 latanslarında anlamlı bir kısalma ve genliklerinde düşme gözlenmiş, antidepresan ilaç tedavisinin ise P300 latansını uzattığı ve genliğini artırdığı görülmüştür (7, 8). NGB uygulamalarından sensorimotor ritm (SMR) eğitimi sırasında P300 genliğinde artma ve latansında uzama olduğu, bunun vücut sakinliği ve aktif zihin yapısı ile ilişkisi de öteden beri bilinmektedir (9).

Biz, FMS'de antidepresan ilaç kullanımı ve NGB tedavi seçeneklerinin etkinliklerini kıyaslamak amacıyla, prospektif, tek kör, randomize bir çalışma tasarladık. Böylelikle, NGB tedavisinin FMS'de yardımcı bir tedavi olarak kullanılmasını hedefledik. (1-10).

## 2.GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fibromiyalji Sendromu

#### 2.1.1. Tarihçe

Antik Yunan'da ağrı, en çok önem atfedilen konulardan biriydi. Yunanca'da ağrı anlamına gelen "algos" pek çok ağrı türünün tıbbi isminde yer alır. Modern tıbbın kurucusu Hipokrat (M.Ö 460–377) da eserlerinde, fiziksel olarak sağlıklı görünüme sahip insanlarda, yaygın ağrı ve birçok yakınma şikayeti oluşturan bir hastalıktan söz etmektedir. On sekizinci yüzyılın ortalarına geldiğimizde Avrupa'da hekimler, yumuşak doku ağrısını eklem romatizmalarından ayırt etmişler ve bu durumu kas romatizması kategorisinde değerlendirmeye başlamışlardır. Ünlü Alman anatomist Robert Friedrich Froriep (1804–1861) ilk kez fibromiyalji sendromunun (FMS) romatizmal bir durum ve kasta ağrılı noktalarla beraber olduğunu tarif etmiştir (11). Geçtiğimiz yüzyılın ilk yıllarında İngiliz nörolog Sir William Gowers (1845–1915), kas ağrılarının ve romatizmalarının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Bu düşünce Stockman'ın fibröz dokuda ödematöz değişiklikler gördüğünü ileri sürmesiyle de desteklenmiştir (11,12). Bunun dışında psikojenik romatizma, non-artikuler romatizma, muskuler romatizma, yumuşak doku romatizması, miyofibrozitis terimleri de bu sendromun tanımlanmasında sıklıkla kullanılmıştır (13-16).

FMS, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kaslarda tendonların yapışma yerlerindeki hassasiyet belirtilerinden oluşan bir sendrom olarak ilk defa Trout tarafından tanımlanmıştır (11). 1976 yılında Hench, temel sorunun kas ağrısı olduğunu belirterek hastalığın "fibromiyalji" olarak adlandırılması gerektiğini öne sürmüştür (17). FMS'nin benimsenmesi ve klasik kitaplara girmesi, 1980'li yıllarda kontrol grupları ile yapılan çalışmalar sonrasında olmuştur.

Yunus ve arkadaşları FMS'li hastalar ve normal kontrol gruplarıyla yaptığı karşılaştırmalı çalışmalarla bulguları ve teşhis kriterlerini (18), daha sonra da çok merkezli yapılan çalışmalarla tanı kriterlerini ortaya koymuşlardır (19). Bu kriterler genel kabul görmüş ve yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kısa süre sonra da Dünya Sağlık Örgütü FMS'yi tanımıştır (15).

### **2.1.2. Tanım**

Fibromiyalji sözcüğü latince kökenlidir; fibre (=lif); mys (=kas) ve algos (=ağrı) + ia (=durum) eklerinin bir araya gelmesi ile oluşmuştur. FMS etiyojisi bilinmeyen, nöroendokrin, metabolik ve immünolojik anormallikler gösteren, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, vücudun çeşitli yerlerinde duyarlı noktalar (tender points=hassas nokta) ve sıklıkla baş ağrısı, sabah sertliği, psikolojik bozukluklar, karın ağrısı, dismenore gibi birçok semptomun da eşlik ettiği edinilmiş bir sistemik bozukluktur (1,2). Kas hasarı (20), psikolojik bozukluklar (21), nörohormonal değişiklikler (22), kötü postür (23), sempatik sinir sistemi aktivitesi değişiklikleri (24), immünolojik bozukluklar (25) ve uyku bozuklukları (26) gibi faktörlerin FMS'nin oluşumunda rol oynadığı düşünülmele birlikte, etiopatogenezi tam olarak belirlenememiştir (27).

FMS genelde primer ve sekonder olarak iki grupta incelenmiştir. Primer FMS'de hastalığa sebep olan veya eşlik eden bir durum yoktur. Sekonder FMS'de ise, hastalardaki lokalize ağrıyı açıklayacak bir sebep (örneğin osteoartrit gibi) vardır. Bunun dışında etiopatogeneze ışık tutmak için yapılan araştırmalarda ortaya konmuş çeşitli FMS sınıflamaları da vardır (28). Yunus ve arkadaşları (11) FMS'yi primer, sekonder, konkomitant ve lokalize olmak üzere 4 gruba ayırmışlardır. Primer FMS'li hastalar yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve multipl hassas noktalara sahiptirler, olaya sebep olan ya da eşlik eden belirgin bir koşul yoktur. Konkomitant FMS ise osteoartrit gibi lokalize ağrı yapan bir olayla birlikte, ancak bu olay ile izah edilemeyecek yaygın ağrı ve palpasyonla hassasiyetin olduğu FMS durumudur. Sekonder FMS ise polimiyaljia romatika ve aktif polimiyoziti olan hastalarda FMS kriterlerine uyan durumun varlığını ifade eder. Ancak Yunus ve arkadaşları bu 3 durumunda aynı şey olabileceğini, arada bu şekilde primer, sekonder, konkomitant

diye ayrımlar yapmaya gerek olmadığını sonraki yayınlarında önermektedirler. Lokalize FMS ise birkaç anatomik alanda ağrı ile karakterizedir ve bu durum zorlanma ya da travmatik bir faktöre bağlıdır. İleriki dönemlerde yaygın ağrı ortaya çıkar ve FMS'nin standart kriterleri görülür.

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

FMS prevelansı ile ilgili ilk rakamlar 1980 yıllarında yayınlanmıştır. Toplum temelli çalışmalar, ilk olarak İsveç ve Norveç'te yapılmıştır. Bu çalışmalara göre FMS insidansı % 1–2 (yetişkin kadınlarda % 3,4, yetişkin erkeklerde ise % 0,5) olarak saptanmıştır (29). Aile hekimliği kliniklerinden elde edilen rakamlara göre % 2, genel dahiliye kliniklerinde % 6, romatoloji kliniklerinde ise % 14–20 olarak bulunmuştur (11).

FMS en sık 35–50 yaş aralığında görülmektedir, kadınlarda erkeklerden 9–10 kat daha sık olduğu saptanmıştır (30). Beyaz ırkta daha sık gözlenmekle birlikte, coğrafi dağılımla hastalık arasında bir bağlantı görülmemiştir (11). Amerikan Romatoloji Koleji (ACR)'nin 1990 kriter çalışmasında; ortalama yaş 49 bulunurken, ortalama kadın hasta oranını % 89 olarak saptanmıştır. FMS hastalarının eğitim düzeyi ve gelirleri Amerikan nüfus sayımında elde edilen değerlere göre ortalamaların üzerinde saptanmıştır (19).

### **2.1.4. Etiyopatogenez**

FMS hastalığının temelinde genetik ve çevre, kas yapısı, nörohormonal, santral sinir sistemi, immunité ve psikolojik faktörlere yönelik çalışmalarda kanıtlar elde edilmesine karşılık etiyoloji net olarak belirlenememiştir (11).

FMS' de ailevi yatkınlık saptanmasına rağmen hastalık ile herhangi bir histokompatibilite (MHC) antijeni arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (31). FMS' de HLA geni ilişkisi ve 5-HTT geninde fonksiyonel polimorfizmin saptanması ise bu sendromda ailesel ve genetik faktörlerin varlığını veya en azından risk faktörü

olabileceğini düşündürmektedir (32). FMS' deki kas ağrılarının nedenini açıklamak için, hastaların kas dokularındaki olası anormallikler araştırılmış, yapılan birçok çalışma sonucunda kasların strüktürel yapısı ve fonksiyonlarında bozulma olduğu ileri sürülmüştür (33).

FMS'ye ait birçok klinik özelliğin metabolik veya nöroendokrin olayla ilişkili olabileceği savunulmuştur. FMS'li kişilerde triptofan kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (11). Triptofandan sentezlenen serotonin hormonunun (5 hidroksi triptamin), P maddesinin işlevlerini değiştirdiği ve non-REM uykusu, ağrı ve ruh halinin düzenlenmesinde rol aldığı bilinmektedir. Serotonin miktarının azlığında somatik yakınmalar, depresyon, non-REM uykusunda azalma ve ağrı hissinde artma olur (34). FMS'de santral sinir sistemini aktive edici ilaçların, özellikle de düşük doz trisiklik antidepressanların kullanımı klinik çalışmalarda başarılı bulunmuştur (3). Serotonin eksikliği hipotezi gözönüne alınarak, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) tedavide kullanılmış, ancak farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır (35, 36). Tüm hastalarda görülmeyen serotonin yetmezliği, FMS'nin iki önemli özelliği olan ağrı ve uyku bozukluğunu açıklayabilir (37). FMS'de prolaktinin düzeyinin kontrollere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu yüksekliğin, serotonin eksikliği ile bağlantılı olabileceği veya prolaktin ve serotonin düzenleyen üst merkezlerdeki disfonksiyon sonucu ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (37). Yapılan bir çalışmada FMS'li hastalarda insüline benzer büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve büyüme hormonu düşük bulunmuştur. Non-REM uykunun 4. fazında büyüme hormonu salgılandığı, bu nedenle büyüme hormonu ve IGF-1 eksikliğinin FMS etiolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (38).

FMS'li hastaların çoğunun kadın olması nedeniyle son zamanlarda seks hormonları ile FMS arasındaki ilişki üzerinde durulmaktadır. Serotonin ve substans P ile östrojen arasında bir ilişkinin olduğu ve bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir (39,40). Bazı araştırmacılar FMS'li hastalarda magnezyum, çinko ve bakır gibi eser elementlerin önemli olduğunu, düşük miktarda olmalarının FMS'nin oksidatif bir bozukluk olduğu tezini

desteklediğini ve bu durumun hastanın semptomlarını arttırabileceği kanısına varmışlardır (41).

FMS'li hastalarda çeşitli otonomik fonksiyon testlerinin normal kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak bozulduğu saptanmıştır (42). FMS'de görülen otonomik disfonksiyon, bu sendromun multisistem bulgularını teorik olarak açıklayabilir. Noktürnal sempatik hiperaktivite, hastalarda karakteristik uyku bölünmesine neden olabilir. Yorgunluk, strese sempatik cevapta bozulmayla açıklanabilir. Adrenerjik aktivite artışı anksiyete, sıkka semptomları, Raynaud benzeri fenomenin yanı sıra irritabl barsağa neden olabilir. FMS'nin asıl bulgusu olan yaygın ağrı da sempatik disfonksiyonla açıklanabilir (42).

Uzun yıllar FMS ile psikojenik ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı bir ilişki olduğu varsayılmıştır (43). FMS'li hastalara uygulanan Hamilton ve Beck Depresyon Skalası, Zung, Symptom Checklist-90-Revised (SCL90-R), Cornell İndeks gibi standart bazı testlerle anksiyete ve depresyon saptanmakla birlikte, bunların ağrının bir sonucu mu, yoksa nedeni mi olduğu ayırt edilememiştir (21,44).

FMS'nin etiolojisinde öne sürülen diğer bir teoride enfeksiyonlardır (13,45,46). Yapılan bazı çalışmalarda FMS'de immün bir komponentin varlığı ile ilgili ipuçları bulunmuştur (11,28,45). Bunlardan biri de antinükleer antikor (ANA) titrelerindeki değişikliklerdir (47).

FMS'de uykunun, doku onarımındaki etkinliğinin az olması temel özelliğidir. İlk kez 1970'li yıllarda Moldofsky tarafından gösterilen, EEG'de alfa dalgaları ve uyku çalışmalarında non-REM uyku fazında görülen alfa-delta dalgaları, FMS hastalarında yaygın görülen bulgulardır (26,48). Doku onarımında yavaş dalgalı uykunun önemli rolü vardır. FMS'li hastaların gece boyunca daha sık uyandığı ve 4.dönemde non-REM uykularının normal deneklerdekine göre daha kısa olduğu gösterilmiştir (49,50). Uyku bozukluğunun tek bir endojen bozukluğa mı bağlı olduğu yoksa anksiyete, depresyon veya FMS'nin gece ağrısına sekonder olarak mı

geliştiği; yani uyku bozukluğunun mu FMS'yi FMS'nin mi uyku bozukluğu oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir (51,52).

FMS'de hipopitüiter aks (HPA) ve sempatetik sinir sistemi (SSS) anormallikleri bulunabilmektedir (53,54). SSS ve HPA, primer stres yanıt sistemleridir. Bu sistemler metabolik, fizyolojik, enfeksiyöz, enflamatuvar ve emosyonel faktörler gibi çeşitli ekzojen ve endojen stres faktörleriyle aktive olur. (53). Serotonin, HPA sirkadiyen dönüşümü etkiler. Çeşitli çalışmalar serotonin ve serotonin agonistlerinin pituiter-adrenal sistemi ve olasılıkla hipotalamustan kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) salınımını stimüle ettiğini, HPA aktivitesinin serotonin düzeyleri ve serotonin reseptörleri yoğunluğuyla paralel olduğunu göstermiştir (53). Birçok hayvan çalışmasında da, beynin serotoninergic aktivitesiyle ağrı arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (50).

FMS'de tiroid hormon aksında da bozukluk olabileceği belirtilmektedir. Hipotiroidizm ile FMS'nin birlikteliği uzun yıllardır bilinmektedir. Hipotiroidili hastalarda, FMS'dekine benzer şekilde uyku yoksunluğu vardır. Hayvanlarda serotoninergic aksonlarda tirotropin serbestleştirici hormon saptanması ve klinik bulgular arasındaki ilişki, daha ileri çalışmalar gerektirmektedir (53,54).

FMS' li hastalarda sempatik sinir sistemi fonksiyonlarının ilk çalışmalarında, plazma ya da idrar katekolamin düzeylerinde farklılık görülmemiştir. FMS'li hastalarda egzersiz sonrası norepinefrin düzeylerinin kontrollerden düşük bulunması, sempatik aktivite bozukluğunu düşündürmektedir (55).

FMS hastalarının %14-23'ünde fiziksel yaralanma ve cerrahi sonrası hastalığın başlama öyküsü vardır (13). Burada hem santral hem de periferik mekanizmaların rol oynadığı, fiziksel yaralanmayı takiben, periferden ağrı iletiminin başladığı, P maddesinin artışı ve afferent C sinir liflerinin uyarılması ile santral ağrı mekanizmalarının harekete geçtiği öne sürülmüştür (56).

Yapılan deneysel çalışmalarda insan negatif ve pozitif atmosferik iyonların ağrıyı değiştirmek de dahil, psikolojik ve fizyolojik etkileri olduğu görülmüştür. Negatif iyonların nöronların serotonine olan duyarlılığı, pozitif iyonların ise cevabı

azalttığı gösterilmiştir (37). Hagglund ve ark. yaptıkları bir çalışmada (57) hava durumu ile ağrı ve diğer subjektif şikayetler arasında ilişki saptamışlar, hava durumundaki değişikliklerin FMS'lilerde (özellikle düşük atmosferik basınç, düşük sıcaklık, yüksek nemlilik oranı), fonksiyonel yetersizliğin daha belirgin hale getirdiğini bildirmişlerdir.

FMS'li hastaların ağrı algılaması ile ilişkili olarak beyindeki nöropeptid düzeylerindeki değişikliklerin yanı sıra beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesindeki bozuklukların rolünün de olabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden son yıllarda santral sinir sisteminin fonksiyonel yapılarına yönelik yapılan araştırmalarda artış görülmektedir (28,51,52).

#### **2.1.5. FMS Belirtileri**

Yaygın kas iskelet sistemi ağrısı (60), sabah tutukluğu (61), kronik yorgunluk (11), uyku bozukluğu ve sabahları yorgun uyanma (62), subjektif şişkinlik hissi (18), subjektif parestezi (63), fonksiyonel kardiyak ve solunum sistemi semptomları (61), stres, depresyon ve anksiyete (11), kronik baş ağrısı (migren) (13), Raynoud fenomeni (13), dismenore (29), dizüri (kadın üretal sendromu) (11, 60), premenstrüel sendrom ve irritabl kolon sendromu (13), huzursuz bacak sendromu (28) gibi çok farklı semptomlar FMS' li hastalarda sıklıkla gözlenmektedir.

FMS'nin en önemli klinik bulgusu kronik, yaygın kas iskelet sistemi ağrısıdır. Hastalar tarafından genel olarak yanıcı, kemirici ve sızlayıcı şekilde tarif edilen ağrı hissi, hekime başvuru sebeplerinin en önemlisidir. Vücudun geniş bir alanında ağrı hissi mevcuttur, hastalar ağrılı bölgenin sınırlarını net olarak çizemezler. Genellikle bir bölgeden ve çoğunlukla da boyun ve omuzlardan başlar, fakat sonradan jeneralize olur (14). Sıklıkla ağrının hissedildiği bölgeler; boyun, bel, alt ekstremité, sırt, dirsek, göğsün ön tarafı ve çenedir (28,60). FMS'li hastalardaki psikolojik problemler diğer romatolojik hastalıklardaki psikolojik problemlerden benzerlik ve insidans açısından farklılık göstermemektedir. Genel olarak anksiyete, stres ve depresyonu içerir. FMS'li hastaların %30–40 kadarında bulunurlar (11).



FMS ile birlikte olabilen hastalıklar: FMS çeşitli konnektif doku hastalıkları (Raynoud, Sjögren, Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit (RA), Sistemik Lupus Eritematosus gibi) ile birlikte görülebilir (60,64). FMS'lilerde mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit ve bursit görülebilir (65,66).

### **2.1.6. FMS'de Tanı ve Ayırıcı Tanı**

FMS'de kesin ve çabuk tanı konulması, uygun tedavinin yapılması, hastanın eğitimi ve bilgilendirilmesi, zaman kaybının engellenmesi ve özürlülük gelişmemesi açısından önemlidir. Eksiksiz bir öykü ve fizik muayene ile birlikte bazı yakınmalara dikkat edilmesi ve hassas nokta (HN) muayenesinin yapılması sonucunda çoğunlukla doğru tanı konulabilir. Bu sayede kronik ağrılı hastada birçok pahalı ve invaziv tetkikten kaçınılmış olunur (34).

FMS tanısı koymak için benzer semptomlara yol açabilecek tüm hastalıkların ekarte edilmesi görüşü günümüzde geçerliliğini kaybetmiştir. FMS klinik bir sendromdur ve kendi tanı kriterlerine göre hastalığın tanısı konulur. FMS % 80–90 oranında başka bir hastalık olmadan yalnız başına görülür. Daha az oranda da başka hastalıklarla (örn: RA, osteoartrit, hipotiroidi gibi) birlikte bulunur. Ancak bu hastalıklar FMS'nin sebebi değildir, sadece birlikte bulunurlar (35).

FMS'li hastalarda belirgin bir yorgunluk, bitkinlik olmasına karşın, kas gücü normaldir. Hastaların fizik incelemesinde, eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareketlerde kısıtlanma yoktur. Yine parestezi görülmesine rağmen nörolojik muayene normaldir (28,63). FMS'nin en özgün bulgusu palpasyonla saptanan HN varlığıdır (28). Muayenede dolorimetre kullanılabilir, fakat kullanımı pratik değildir (67).

ACR'nin Şubat, 1990' da yayımlanan çok merkezli çalışmasına dayanarak saptadığı FMS tanı kriterleri şunlardır (19):

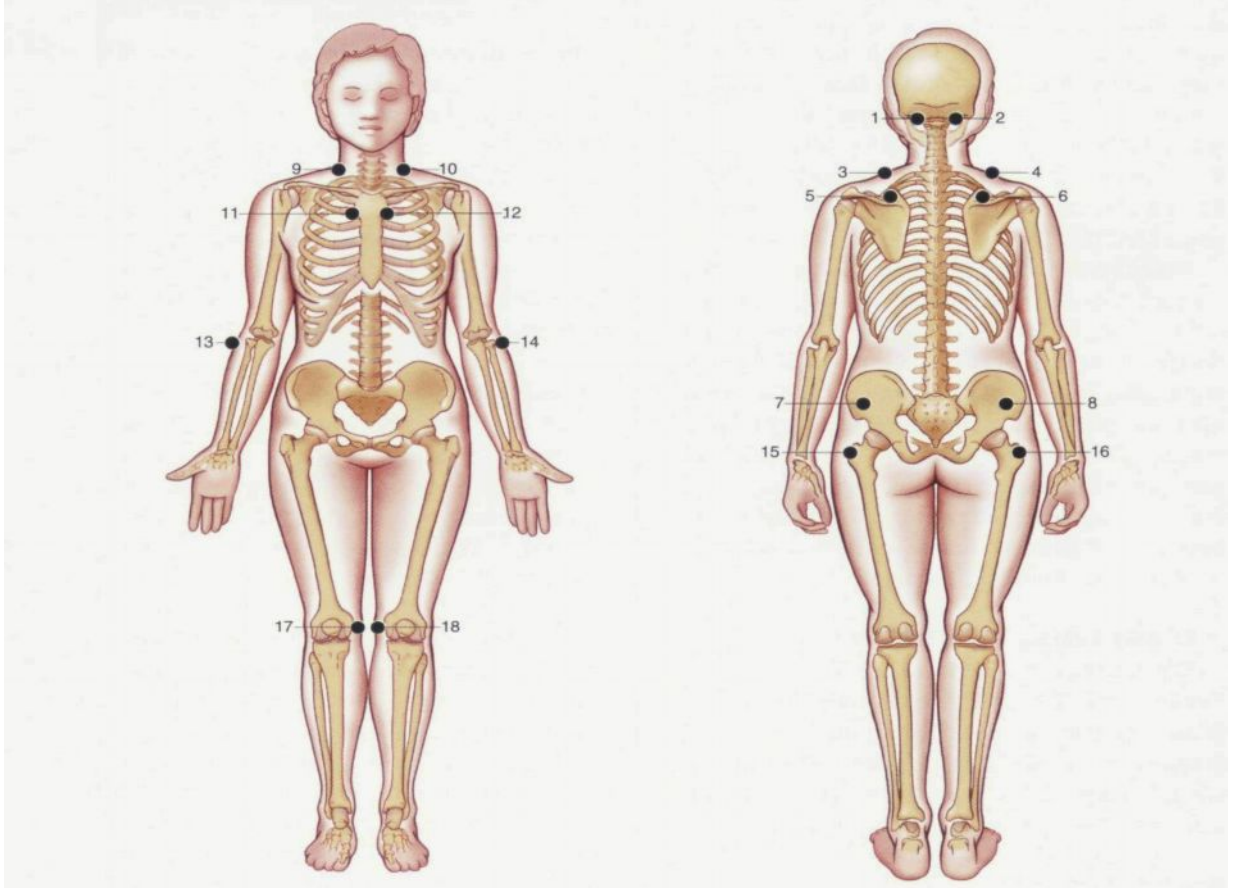
**1. Yaygın ağrı öyküsü olması:** Ağrı en az 3 ay süre ile devam ediyor olmalıdır. Ağrının yaygın olarak kabul edilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin üzerinde ve altında olması gerekir. Buna ek olarak aksiyel iskelet ağrısının da (boyun, göğüs ön duvarı, torakal veya lomber omurga ağrısı şeklinde) olması gerekir.

**2. Palpasyonla 18 hassas noktadan en az 11'inde ağrı olması:** Hassas nokta muayenesi yapmak için hasta muayene masasına yatırılmalı her bir anatomik bölge parmakla palpe edilerek ağrı olup olmadığı sorulmalıdır. Baş ya da işaret parmağı ile yaklaşık 4 kg. lık bir kuvvet uygulanarak yapılmalıdır (14). Bir noktanın ağrılı kabul edilmesi için hasta palpasyonunun ağrılı olduğunu söylemelidir. Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır. Alın ortasına parmakla bastırılınca tırnak altında beyazlık oluşturan kuvvet yaklaşık olarak 4 kg dır (35).

Bu 18 noktanın yerleşimi şöyledir (Şekil 1) (19);

- 1.*Oksiput:* Bilateral suboksipital kas insersiyolarında
- 2.*Alt servikal:* Bilateral, C5–7 intertransvers bölgelerin önünde
- 3.*Trapez:* Bilateral, üst sınırın orta noktasında
- 4.*Supraspinatus:* Bilateral, origolarıda, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın
- 5.*İkinci kosta:* Bilateral, ikinci kostokondral bileşkede, üst yüzeylerin hemen lateralinde
- 6.*Lateral epikondil:* Bilateral, epikondillerin 2 cm distalinde
- 7.*Gluteal:* Bilateral, kalça üst kadranda kasın ön kıvrımında
- 8.*Büyük tokanter:* Bilateral trokanterik çıkıntının posteriorunda
- 9.*Diz:* Bilateral, eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında

Genel olarak rutin laboratuvar testlerinin hepsi normaldir. Rutin testler; total kan sayımları, eritrosit sedimentasyon hızı, kas enzimlerinin kimyasal analizi ve hasta tarafından etkilendiği belirtilen eklemlerin radyolojik olarak incelenmelerini içerir (13,28,60).



**Şekil 1:** Fibromiyalji Sendromunda 18 hassas noktanın lokalizasyonu. Çift taraflı oksiput, alt servikal, trapez, supraspinatus, ikinci kosta, lateral epikondil, gluteal, büyük trokanter ve diz (19).

Yaygın ağrı öyküsü olması ve palpasyonla 18 HN'den en az 11'inde ağrı olması FMS tanısı koymak için yeterlidir.

Ayırıcı tanıda, miyofasyal ağrı sendromu (68,69), kronik yorgunluk sendromu (70, 71), psikojenik ağrı ve depresyon (34), romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, polimiyaljiya romatika, miyozitis gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir (11,60). Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça faydalıdır (14,34).

### 2.1.7. FMS Tedavisi

FMS'de ortaya çıkan tablonun temelindeki patofizyoloji netlik kazanmadığından, tedavi uygulamaları hastalıktan çok hastaya göre uygulanmaktadır. Kognitif davranış tedavileri, hasta eğitimi, farmakolojik tedavi, fiziksel tıp uygulamaları, egzersiz, hidroterapi ve psikoterapi başlıca tedavi yöntemleridir. FMS, tedavisi zor bir hastalıktır (11,13,17,72). Hastaların çoğu anlaşılamadıkları korkusu ile tedavi programlarında olumsuz tutum sergileyebilirler. Tedavinin başarısı için hastaya anlayışla yaklaşmak ve destek olmak şarttır. Hastalığın psikolojik kökenli bir rahatsızlık olmadığı, ancak stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, aşırı çalışma ve kötü postürün şikayetleri arttırabileceği belirtilmelidir (14,34,35,73).

FMS tansı alan kişiye hastalığın, selim karakterli olup doku hasarı yapmadığı anlatılmalıdır. Hastaların tedavisinde bu bilginin paylaşılmasıyla bile tek başına başarılı sonuçlar elde edilmiştir (74). Hastalığın belirtilerinin artmasına yol açan aşırı çalışma, stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, travma, kötü postür ve obezitenin ortadan kaldırılmasına çalışılmalıdır (34). Hastalara düzenli bir yaşam tarzı önerilmeli, gece ortalama 8 saat uyku alışkanlığı kazanmaları tavsiye edilmelidir. Aşırı alkol ve kafein almamaları, sigara içmemeleri, rahat yatakta uyumaları ve düzenli egzersiz yapmaları önerilmelidir (14,34,35).

Yapılan kontrollü bir çalışmada FMS'li hastalara 6 hafta süreyle kendini idare edebilme kursu, ardından 6 hafta süre ile serbest egzersiz eğitimi programı uygulanmış; çalışmaya alınan hastaların yaşam kalitesinin, kendinden hoşnut olma ve işe yarama duygularının arttığı; ağrı ve hassas nokta skorlarının düştüğü gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FIQ) ile düzelmenin egzersiz yapan grupta daha belirgin olduğu saptanmıştır (75).

## Farmakolojik Tedavi

Analjezik ve antienflamatuvar ilaçların FMS tedavisindeki etkinlikleri sınırlıdır. Analjezik amaçla parasetamol kullanılabilir (34). Yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, naproxen ve ibuprofenin semptomlar üzerine çok az etkili oldukları gösterilmiştir (60). İbuprofen ve alprozolam kombinasyonunun faydalı olabileceği gösterilmiştir (76). Tramadol ağrı tedavisinde güvenle kullanılabilir opioid türevi bir analjeziktir ve FMS'deki ağrının giderilmesindeki etkinliği iki geniş randomize klinik çalışmayla gösterilmiştir (77,78). FMS tedavisinde miyeloreksanlar çok etkin değildirler. FMS'li 42 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada Chlormezanone tedavisi ile hastalığın semptomlarını gidermede kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir düzelme gözlenmemiştir (79).

FMS'li hastalarda düşük doz trisiklik antidepresanların (TSA) kısa dönemde ağrı kontrolü ve uyku bozukluklarının düzeltilmesindeki etkinlikleri gösterilmiştir (80). Yakın dönemde Uçeyler ve arkadaşları (81) FMS'de amitriptilin ile yapılmış olan 13 randomize kontrollü çalışmadan derledikleri meta analizde, günde 25-50 mg amitriptilin tedavisinin FMS'de ağrı kontrolünde orta düzeyde etkin olduğunu ve uyku, yorgunluk gibi diğer semptomlarda da belirgin düzelme sağladığını belirtmişlerdir. Ancak yine yakın dönemde Nishinya ve arkadaşlarının (82) yaptığı meta analizde ise 12 haftadan uzun süreli sonuçları olan çalışmalar incelendiğinde FMS hastalarında ağrı tedavisinde amitriptilin tedavisi ile kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir düzelme izlenmediği saptanmıştır. Ayrıca TSA'ların yan etkileri de (ağız kuruluğu, uyku hali, kilo alımı vs.) hastaların ilacı kullanımında güçlüğe neden olmaktadır (80).

Moklobemid (MAO inhibitörü) ve pirlindolün (katekolamin alım ve MAO inhibitörü) kullanıldığı çalışmalarda da yaşam kalitesinde ve ağrı tedavisinde anlamlı düzelmeler gözlenmiştir (83,84).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve bazı iki yönlü geri alım inhibitörlerinin (serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri-SNRI) depresyondaki

düzelmeden bağımsız olarak FMS semptomlarının giderilmesinde etkin oldukları da belirtilmiştir (85). SNRI'lar arasında venlafaxine (Effexor), duloksetinin (Cymbalta) ve Milnasipran (Ixel) sayılabilir. SSRI'lar ise fluoksetin (Prozac), sitalopram (Cipram), escitalopram (Cipralext), fluvoksamin (Faverin), paroksetine (Paxil) ve sertralini (Lustral) içermektedir.

Bir SNRI olan duloksetinin kullanıldığı iki çalışmanın her ikisinde de fonksiyonel iyilik halinin kazanılmasında ilacın etkin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların birinde ağrı tedavisinde de anlamlı etkinlik gözlenmiştir (86,87) Bir başka SNRI olan milnasipran ile ilgili bir klinik çalışmada da ağrı kontrolünde etkinliği belirtilmiştir (88). SSRI'lar arasından ise fluoksetin ile yapılan çalışmalarda ağrı ve fonksiyonel iyilik halinin kazanılmasında anlamlı düzelmeler saptanmıştır (89,90). Sitalopram ile yapılan bir çalışmada da, özellikle ilk iki ay sonunda, ağrı tedavisi ve iyilik halinin sağlanmasında etkin olduğu belirtilmiştir. (91) Bu antidepresanlarla yapılan çalışmaların hemen tümünde bildirilen yan etkiler hafif ve geçici olup, çoğunlukla da geri çekilme sendromundan ibarettir.

### **Fizik Tedavi Ajanları**

FMS tedavisinde yüzeysel deri elektrodları aracılığı ile ağrı kesici amaçlı kullanılan transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir (92,93). Benzer etkiler Lazer, İnfraruj, Ultrason ve EMG Bio-geribildirim (BGB) uygulamaları ile yapılan tedaviler sonrasında da bildirilmiştir (96-100).

Akupunktur, ağrılı noktaların tedavisinde belirli akupunktur noktalarına uyarı ile etki yapar. FMS'lilerde akupunkturla tedaviyi değerlendiren çalışmalarda semptomların iyileşmesinde olumlu etkiler gösterilmiştir (94,101).

Hidroterapi tedavisi ile suyun kaldırma gücü, immersiyon, direnç ve sıcaklık etkilerinden yararlanır. Suyun immersiyon etkisi plazmada metiyonin-enkefalin seviyelerinin artmasını sağlayarak ağrı oluşumunda etkili olan endorfin, kortikotropin ve prolaktin seviyelerinin baskılanmasını indükler (102). Yapılan başka

bir çalışmada hidroterapi uygulaması ve amitriptilin kullanımının FMS hastalarının tedavisinde etkili olduğu, ancak hidroterapi uygulamasının amitriptilin kullanımı ile karşılaştırıldığında daha etkin ve uzun süreli olduğunu bulunmuştur (103).

### **Egzersiz Tedavisi:**

FMS tedavisinde egzersizlerin önemi gün geçtikçe daha iyi anlaşılmaktadır. FMS'li hastaların iş yapabilme kapasitelerinin sağlıklı kontrollere göre azaldığı, aerobik ve gevşeme egzersizlerinin hastalığın tedavisinde başarılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (104). Bennett ve arkadaşları (105) ekip olarak takip ettikleri 104 FMS'li hastada egzersiz sınıfını da içeren bir program hazırlamışlar ve 6 ay sonunda olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda uygulanan aerobik egzersiz programının ağrı ve hassas nokta üzerine olumlu etkileri olduğu, tutukluluk, yorgunluk ve uyku üzerine aynı etkiyi göstermediği saptanmıştır. Ayrıca oluşan iyilik halinin uzun süreli devam etmediği belirtilmiştir (106,107,108,109).

### **Psikoterapi:**

FMS hastaları ağrılarının psikolojik olaylarla artması nedeniyle kaygılıdır. Bu nedenle hastalara ağrılarının tamamıyla psikolojik faktörlerden dolayı oluşmadığı, ancak anksiyete, stres ve depresyonun şikayetleri alevlendirebileceği bilgisi verilmelidir. Bu faktörlerin her hastada şikayetlerde artmaya sebep olmadığı, bunların altında yatan problemlerin araştırılması gerektiği anlatılmalıdır. Hastalar gerektiğinde psikolog veya psikiyatriste ihtiyaç duyabilecekleri konusunda bilinçlendirilmelidir (17,44).

## **2.2. Nöro-Geribildirim (nörofeedback) Uygulamaları**

### **2.2.1. Bio-Geribildirim (biofeedback) Tanımı**

"Bio" Yunancada hayat demektir. "Feedback" ise bilginin kaynağa, kökene geri döndürülmesidir. O halde biofeedback (bio-geribildirim-BGB), kaynağın

oluşturduğu biyolojik bilginin kaynak tarafından anlaşılabilmesi ve kontrol edebilmesi için, tekrar kaynağa geri döndürülmesidir (110).

Kavramsal olarak BGB; normal ve/veya anormal nöromusküler ve otonom aktivitelerle ilgili bilgileri elektronik veya elektromekanik aletler kullanarak ölçen, işleyen, işitsel ve/veya görsel sinyaller şeklinde hastaya geri bildirim veren terapötik bir yaklaşımdır. BGB, fizyolojik işlevler üzerindeki farkındalığın geliştirilmesi ve istemli kontrolün sağlanması için ilk olarak mevcut sinyalleri manupule eder, daha sonra belirtileri azaltmak, durdurmak veya önlemek için endojen psikolojik ve fizyolojik bilişenleri kullanarak hastaya yardım eder. (111).

BGB' de kullanılan işitsel sinyaller çeşitli ses tonlarında devamlı veya aralıklı olarak kullanılabilir. Kullanılan işitsel geribildirim tonlarının çeşitliliği sınırsızdır, optimum ton yoktur. Görsel geribildirim herhangi bir görsel kaynak kullanılarak uygulanabilir. Bu kaynak basit bir ışık olabileceği gibi bilgisayar ekranında sergilenen çeşitli grafikler ve dijital rakamlar şeklinde olabilir. Görsel BGB için de optimum kaynaktan söz edilemez, her kaynağın kendine göre avantajları ve dezavantajları olabilir. Burada da çeşitlilik sınırsızdır. Bu sinyallerin hızları ve sensitivite de değişik olabilir. Hız, görsel sinyalin ekrandan geçiş süresidir. Sensitivite ise, sinyal şeklinin değişimine neden olan gerekli fizyolojik değişikliğin miktarıdır. Hız ve sensitivite ayarlanabilir. Aynı ölçüm, farklı hızlarda ve farklı sensitivitelere yapılabilir (110).

### **2.2.2. BGB'nin Etki Mekanizması**

Mühendislikte geribildirim deyince, çıkışın (output) girişe (input) döndürülerek hatanın düzeltilmesinin sağlanması veya herhangi bir mukayesenin yapılabilmesi anlaşılır. Verilebilecek en iyi örneklerden birisi termostattır; oda sıcaklığı sürekli olarak input tarafından algılanır ve bu bilgi sayesinde oda ısısını belli bir derecede tutmak üzere klima çalışmaya başlar veya kapanır; böylelikle de oda sıcaklığı sabit bir ısıda tutulur. BGB de termostat gibi çalışıp hastanın biyolojik



verilerini alır ve hastanın istenen fonksiyonları yerine getirmesi için aracılık eder (110).

BGB'nin tedavideki etkinliğinin net mekanizması henüz açıklığa kavuşmamıştır. Santral sinir sistemi içinde motor ve duyu alanlar, subkortikal bölgeler, bazal ganglionlar, serebellum büyük bir uyum içinde çalışırlar ve tüm bu yapılar birçok internal düzenleyici ağlarla birbirlerine bağlıdırlar. Bunların fonksiyon yapabilmeleri için de dış dünya ile bağlantılarının olması gerekir. Bu bağlantılar kütanöz reseptörler, proprioseptörler, işitsel ve görsel inputlarla sağlanır. Basmajian (112) yeni serebral yolların geliştiğini ve varolan yolların yeniden düzenlendiğini saptamıştır. Beynin yeniden öğrenme yeteneği ve plastisite, sadece komşu beyin korteksinin görevi üstlenmesi şeklinde basitçe ele alınmamalıdır. Fonksiyonu yerine getirmede öncelikle en verimli yolların kullanıldığını, bunların yanında eğitilmemiş ancak aktive olabilecek bir takım başka yolların da var olduğunu düşünmek gerekir. Wolf(113) BGB sinyallerinin motor komutları yerine getirilirken kullanılmayan veya az kullanılan sinapsları aktive ettiğini öne sürmüştür.

### **2.2.3. BGB Türleri**

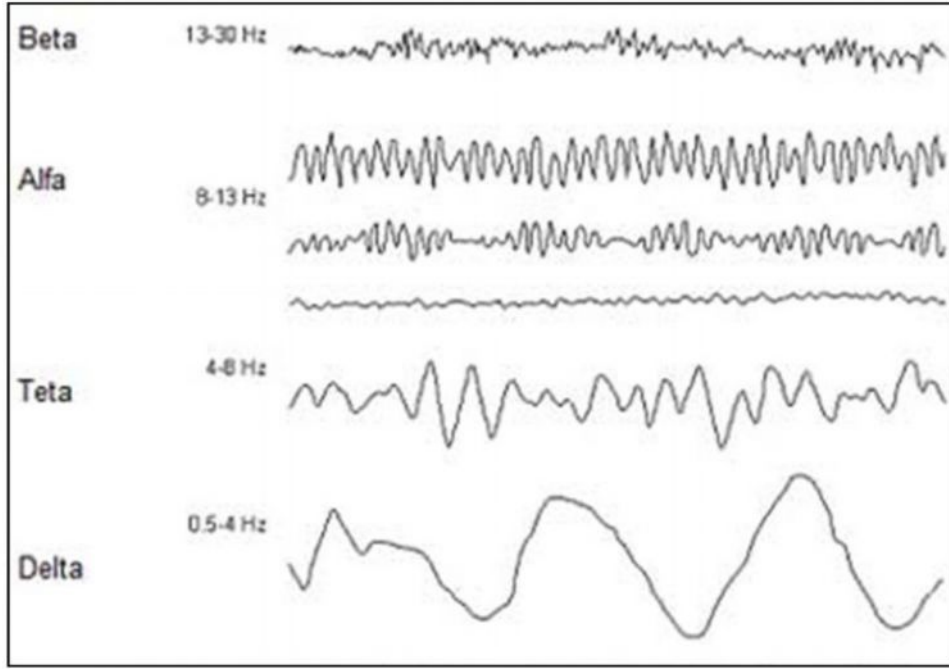
BGB'nin fizyatriye uygulamaları elektromyografinin teşhiste ve araştırmalarda kullanımı ile doğmuştur. 1940'larda motor ünite potansiyellerinin sesleri hastalara dinletilerek daha verimli kas kontraksiyonu sağlanmasına çalışılmıştır (114). Fizyatriye en sık kullanılan EMG BGB, 1950 ve 1960'larda özürülülerde kasların güçlendirilmesinde kullanılmıştır (115). Zamanla birçok BGB modalitesi geliştirilmiştir. Bunların arasında termal BGB, pozisyonel BGB, elektrogonyometrik BGB ve EEG BGB sayılabilir. BGB kavramları arasında belirli bir standardizasyon olmadığı için terminolojide kimi zaman karışıklıklar yaşanmaktadır. Örneğin pozisyonel BGB için açısal BGB, postüral BGB veya kuvvet (force) BGB, EEG BGB için de Nörofeedback (Neurofeedback) veya Nörogeribildirim terimleri kullanılmaktadır.

## 2.2.4. Nöro-Geribildirim

### 2.2.4.1 EEG Ritimleri

Bir EEG kaydında en yavaş ritimler (delta dalgaları) saniyede birkaç kez tekrar eder, doğumdan itibaren baskın olan ritimlerdir ve beynin gelişimine paralel olarak zaman içinde yerini daha hızlı ritimlere bırakır. Bu yavaş ritimler bir erişkinde ancak derin uyku sırasında ortaya çıkar. Deltaya göre daha hızlı olan ritimler (4–7 Hertz veya saniyede 4–7 kez tekrarlayan ritimler: teta dalgaları) beynin pek çok bölgesinin eşzamanlı aktivitesi ile ortaya çıkar. Ya çok önem verilen ve dikkatle gerçekleştirilen olaylar sırasında, ya da kişi hayal kurduğu ya da dalgınlığı sırada ortaya çıkar.

Orta frekanslı olan ritimler (alfa dalgaları 8–13 Hz) ise bir anlamda gönüllü olarak beynin dış uyaranlardan kurtulma ve kendi iç dünyasına çekilme arzusunun sonucudur. Normalde gözlerimizi kapattığımız zaman veya depresyonda beynin ön bölgelerinde ortaya çıkar ya da baskınlaşır. Alfadan daha hızlı olan ritimler ise (beta dalgaları, 14–20 Hz) kişi dikkat – konsantrasyon gerektiren belli işlevleri yerine getirirken ortaya çıkar. Uyanık bir kişide baskın olan ritim beta ritmidir. Ancak bir işi yapma kaygısı artınca ya da yapılacak işin yoğunluğu fazla olduğunda, ilkinde oranla daha yüksek frekanslı beta dalgaları ortaya çıkmaktadır (20 Hz ve üzeri). Bu durum o kişinin gerçekleştirmeye çalıştığı eylemi iyi bir performansla sürdüremeyeceği ya da çok kısa bir süre içinde yorulacağının işaretidir (Şekil 2).



**Şekil 2:** EEG Ritimleri

Bundan 40 yıl önce bir uyku araştırmacısı olan Prof. Barry Stermen kedilerin beyin elektriksel aktivitelerini incelerken, kediler sessiz olduğunda ortaya çıkan özel bir EEG ritmi kaydetmiştir. Bu ritim ortaya çıktığında kedileri yiyecek vererek ödüllendirmiş ve sonuçta ödüllendirilen kedilerin söz konusu ritimleri daha çok oluşturduğunu gözlemlemiştir. Bu çok önemli bir bulgu idi. O zamana kadar kalp atışı, arter basıncı, kas aktivitesi, vücut ısısı gibi otonom etkinliklerin değiştirilmesi biliniyor ancak beyin dalgalarının değiştirilmesi belki akla bile gelmiyordu. Stermen bu ritmi “sensorimotor ritim-SMR” (12–15 Hz) olarak adlandırdı. Beynin bir kulaktan diğer kulağa olan sensorimotor korteks şeridinde ölçülen bu ritmin hem duysal hem de motor aktiviteyi yansıttığı saptanmıştır (4).

Talamus, vücuttan gelen duysal bilginin sensoriyel kortekse ulaşmadan önceki son durağıdır. Herhangi bir impulsu alan talamus hücrelerine bağlantı nöron hücreleri adı verilir. Buradaki hücrelerin bir kısmı gelen impulsların kortekse geçmesini durdurma yeteneğine sahiptir ve bunlara inhibitör nöronlar denilir. İnhibitör nöronlar iki gruba ayrılır. Birinci grubu oluşturan internöronlar, bağlantı

nöronların arasına serpiştirilmiş durumdadır. İnhibitör hücrelerin diğer grubu ise talamusu çepeçevre saran talamik retiküler nükleusun içerisinde yer alırlar. Talamusa gelen uyarı, inhibitör nitelikli nöronların uyarılması halinde bloke olur ve sensoriyel kortekse geçemez. Hareketsiz kalıp dikkat bir yöne toplandığında motor korteksten çıkan impulsların çok azı beyin sapından aşağı iner ki bu daha az kırmızı nükleus aktivitesi ile daha az kasılması ve en nihayetinde sensoriyel bilginin talamusa taşınması demektir. Motor korteksten çıkan uyarının büyük kısmı beyin sapına gitmeyip talamusun retiküler nükleusuna yönelir. Retiküler nükleus gelen impuls ile uyarılır, inhibitör hücreler zaten az miktarda gelen kas bilgisini talamusta bloke eder ve bilginin sensoriyel kortekse geçişini engeller. Bütün bunların sonucunda sensoriyel korteks, SMR ritmini sentezler (4,117).

Bahsettiğimiz tüm bu ritimlerin EEG aktivitesi içindeki payının ne olması gerektiği gibi bir sorunun henüz kesin cevabı yoktur. Bununla beraber, düşük beta aktivitesi (SMR) baskın kişilerin konsantrasyon gerektiren işleri daha uzun süre iyi bir performansla götürebildikleri, günlük yaşamlarında da sakin ve stresten uzak insanlar oldukları gözlenmektedir (117).

#### **2.2.4.2 Nöro-Geribildirim**

Beyin ritimlerinin, kişiye geribildirim olarak verilmesi ile yeni koşullara uyum sağlayacak şekilde değiştirilme çalışmaları Nörofeedback (Neurofeedback), EEG BGB veya Nöro-geribildirim (NGB) adları ile anılmaktadır. Kişinin kendi beyin ritimleri bilgisayar destekli cihazlar ile ayrıştırılmakta ve kişiye ilgisini çekecek görsel ve işitsel uyarılar şeklinde geri bildirim yapılmaktadır (116).

NGB, kişinin kendi beyin dalgalarını değiştirmesine yardımcı olan bir öğrenme stratejisidir. Santral sinir sistemi içinde motor ve duyu alanları, subkortikal bölgeler, bazal ganglionlar, serebellum büyük bir uyum içinde çalışırlar ve tüm bu yapılar birçok internal düzenleyici ağlarla birbirlerine bağlıdırlar. Beyin hem motor bileşenli işlevleri yerine getirir, hem de motor bileşeni olmayan zihinsel işlevler (hatırlamak, düşünmek, karar vermek, dikkatini yönlendirmek gibi) sırasında, kendini oluşturan yapılar arasında sürekli ve çok hızlı bir şekilde bilgi

alışverişinde bulunur. Beyin, vücutta yer alan otonom olaylar hakkında ise doğrudan kesin ve ayrıntılı bilgi alamaz; tersine dolaylı yollardan genel bir şekilde etkilenir. Örneğin kan basıncı düştüğü zaman, beynin belli bölgelerine giden kan miktarı azalır, kişi hem belli işlevleri düzgün olarak yerine getiremez, hem de sıkıntı, tereddüt, dikkat dağınıklığı ve stres gibi bir takım rahatsızlıklar hisseder. Gerçekleştirilen işlevin özelliğine, önemine, yaygınlığına bağlı olarak beynin belli bölgelerinde, birbirine yakın veya uzak sinir hücre grupları arasında bilgi transferi gerçekleşir. Bu aktiviteler, belirli süre devam eden hızlı veya yavaş ritimler olarak kendini gösterir. Kişinin beyin alt merkezleri arasında farkına varamadığı bu etkileşimler, EEG yolu ile saptanabilir. Kişiye, kendi beyin ritimlerinin karakteriyle ilgili bilgi verilirse, o kişi bu ritimleri değiştirmeyi öğrenebilir ve oluşan bu değişiklikler kalıcı olabilir. Ancak, bir öğrenme süreci olan bu değişimin gerçekleşebilmesi için kişi bu ritimlerden haberdar olmalıdır. Özel geliştirilen bilgisayar programlarının yardımıyla, kişi hedef beyin dalga parametrelerini ihtiyaca göre değiştirebilir. Yapılan tekrarlar ile bu öğrenme kalıcı hale gelir. Değişikliği yapan ve hedef davranış değişikliğinde başarıyı belirleyen faktör kişinin kendi motivasyonudur (4–6,112,113,116).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamıza T.C. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'nun AEK: 169/15 sayılı izni ile başlandı. Araştırmaya, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne 15.12.2005 – 15.12.2007 tarihleri arasında başvuran, ACR tanı kriterlerine göre FMS tanısı alan hastalar dahil edildi.

Araştırmaya alınma kriterleri:

- 1990 ACR fibromyalji tanı kriterlerine göre primer FMS tanısı almış olmak.
- Doğurganlık çağında (16–49 yaş arasında) bulunan kadın hasta olmak.

Araştırmaya alınmama kriterleri:

- İnme, geçici iskemik atak, diyabet, koroner arter hastalığı v.b. majör sağlık problemlerin olması.
- Hastanın rutin laboratuvar tetkiklerinde patoloji bulunması.

Hastalar randomize olarak, NGB tedavisi (NGB Grubu) ve antidepresan ilaç (Kontrol Grubu) tedavisi alanlar olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubuna SSRI, essitalopram (Ciprallex®) 10 mg/gün başlandı ve bu tedaviye iki ay boyunca devam edildi. Çalışma grubuna günde 1 kez olmak üzere toplam 20 seans NGB programı uygulandı. NGB programında, Alien Teknik 3/32 cihazı ile SMR (sensorimotor ritm) eğitimi çalışıldı (Şekil-3).



**Şekil 3:** Çalışmamızda kullanılan Alien Teknik 3/32 cihazı (sol) ve kayıt ortamı (sağ)

Araştırmaya alınan hastalarda yapılan uygulama ve tedavilerin değerlendirilmesi amacıyla;

- DSM-IV Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (Structured Clinical Interview for DSM-IV-SCID-I)
- Ağrı (Vizüel Analog Skala-VAS)
- Yorgunluk (VAS)
- Hamilton Depresyon Ölçeği (Hamilton Depression Scale-HDS)
- Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Scale-BDS)
- Hamilton Anksiyete Ölçeği (Hamilton Anxiety Scale-HAS)
- Beck Anksiyete Ölçeği (Beck Anxiety Scale-BAS)
- Kısa Form-36 (Short Form 36 - SF-36 ) Sağlık Taraması
- Fibromiyalji Etki Sorgulaması (Fibromyalgia Impact Questionnaire- FIQ)
- Klinik bulgular ve hassas noktaların sayısı kullanıldı.

Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (SCID-I), 1997 yılında DSM-IV'e yönelik olarak hazırlanan ve birinci eksen tanısı koymaya yönelik bir yapılandırılmış görüşme formudur (118). Çorapçıoğlu ve arkadaşları (119) tarafından Türkçe'ye çevrilmiş, ülkemizdeki güvenilirlik araştırması tamamlanmıştır.

Visual Görsel Analog Skala (VAS)'da, 10 cm.lik bir hat üzerinde 0'dan 10'a kadar yerleştirilen sayıların anlamları hastalara anlatıldı. Hiç şikayet olmaması 0, orta derecede 5 ve hissedilen en şiddetli ağrının 10 puan olduğu açıklandı. Bu açıklamalara göre hastalardan şikayetlerini 10 cm'lik çizgi üzerinde işaretlemeleri istendi.

Hamilton Depresyon Ölçeği (HDS) hastanın depresyon belirtilerinin klinisyen tarafından değerlendirildiği ve soruların 0 (yok) ile 4 (ağır) puan arasında skorlandığı 17 adet sorudan oluşmaktadır. Hesaplanan toplam puan 0 ile 53 arasında değişmektedir. Williams tarafından yapılandırılmış olan ölçekle, depresyonun düzeyi ve şiddet değişimi saptanır (119). Tedavi sırasında izlemi kolaylaştıran testin Türkçe formu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**121)

Beck Depresyon Ölçeği (BDS) hastada depresyon yönünden riski belirlemek, depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan ve hasta tarafından doldurulan kendini değerlendirmeye ölçeğidir (122). Toplam 21 sorudan oluşmakta ve depresyon puanı 0 ile 63 arasında değişmektedir. Her madde 0–3 arasında giderek artan puan almakta ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilmektedir. Ölçeğin Türkçe formu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Hisli tarafından yapılmıştır (123).

Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAS) hastanın anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek için psikiyatri hekimi tarafından değerlendirildiği ve soruların 0 (yok) ile 4 (ağır) puan arasında skorlandığı 14 adet sorudan oluşmaktadır. Ölçeğin toplam puanı ise 0–56 arasında değişmektedir (124). Tedavi sırasında izlemi kolaylaştıran testin Türkçe formu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (125)

Beck Anksiyete Ölçeği (BAS) hastada depresyon yönünden riski belirlemek ve depresif belirtilerin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan ve hasta tarafından doldurulan kendini değerlendirmeye ölçeğidir (126). Hastanın kolaylıkla cevaplandırabileceği, 21 sorudan oluşan ve toplam puanı 0 ile 63 arasında değişen,



uygulanışı kolay bir ölçektir. Verilen cevaplara 0 ile 3 arasında değişen puanlar verilir. Ölçeğin Türkçe formu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (**Hata! Başvuru kaynağı bulunamadı.**127).

Kısa Form-36 (Short Form 36 - SF-36 ) Sağlık Taraması sağlıkla ilgili 9 ayrı boyutu kapsamaktadır. Alt gruplar; fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağlık (5 madde), zindelik (4 madde), ağrı (2 madde), genel bakış açısı ile genel sağlık (5 madde) ve sağlıkta son bir yılda olan değişiklik (1 madde) şeklinde oluşmaktadır. SF-36'da maddeler sağlık durumu ile ilgili pozitifin yanısıra negatif durumları da sorgulamaktadır. Her alt başlık için maddelerin skorları kodlanmakta ve 0'dan (en kötü sağlık durumu) 100'e (en iyi sağlık durumu) kadar puanlı bir ölçek haline dönüştürülmektedir. Ülkemizde SF-36'nın Türkçe formu için bedensel hastalığı (romatizmal hastalığı) olanlarda geçerlilik ve güvenilirliği ise Koçyiğit ve arkadaşları tarafından, ağırlı romatizmal hastalıkları olan 100 hasta (50 kronik bel ağrısı ve 50 osteoartrit) üzerinde yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (127).

Fibromiyalji Etki Sorgulaması (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ): Burchardt ve arkadaşları tarafından FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (129). Fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer. Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenmeyi gösterir. FIQ hasta tarafından doldurulur ve tamamlanması yaklaşık 5 dakika sürer. Soruların cevaplanması basittir. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10 olup, elde edilebilecek toplam skor en fazla 100'dür. Ortalama bir FMS hastası 50 puan alırken, ağır etkilenmiş bir hasta genellikle 100' ün üzerinden puan alır. FIQ'in Türkçe formu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sarmer ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (130).

NGB ölçümlerinde EEG ritimlerinin (delta, theta, alfa, SMR, Beta) ortalama genlik değerlerine ve theta/SMR oranına bakıldı. Ölçümler başlangıçta, 2, 4, 8, 16 ve 24. haftalarda kaydedildi.

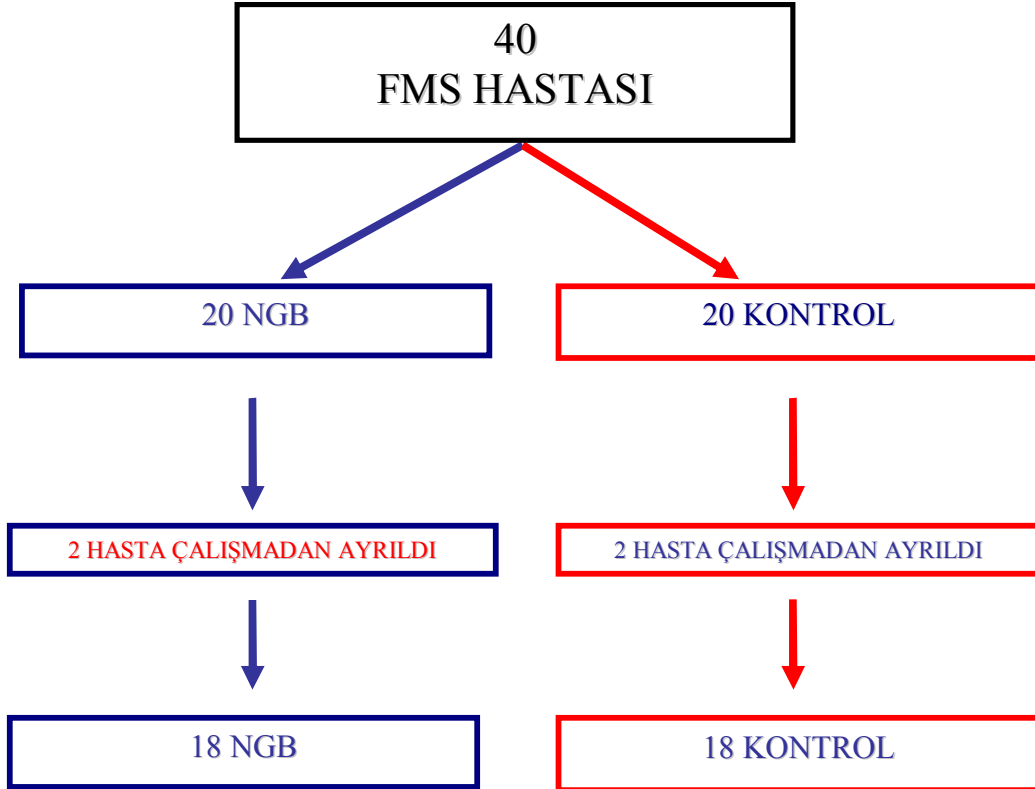
Çalışma başlangıcında tüm hastalara VAS-ağrı, VAS-yorgunluk, SF-36 ve FIQ ölçekleri bir fiziyatrist tarafından; SCID-I, HDS, BDS, HAS ve BAS ise bir psikiyatri uzmanı tarafından uygulandı. Her iki grupta da klinik parametreler başlangıçta, 2, 4, 8, 16 ve 24. haftalarda değerlendirildi.

Tüm veriler 'SPSS (Statistical Package for Social Sciences)13,0 for Windows' istatistik yazılım programına girildi ve analiz edildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında non-parametrik testler kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarda ise Friedman ve Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Öncesi Yapılan Değerlendirmelerde Elde Edilen Bulgular

Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne 15.12.2005–15.12.2007 tarihleri arasında başvuran, ACR 1990 tanı kriterlerine göre FMS tanısı alan toplam 40 kadın hasta alındı. Bu hastaların 20'si NGB (NGB grubu), diğer 20'si ise antidepresan tedavi (Kontrol grubu) gruplarına randomize edildi. Ancak kontrol grubundan 2 hasta ve NGB grubundan 2 hasta çalışmayı kendi istemleriyle bıraktılar. Her iki gruptan 18'er hasta çalışmayı tamamladı (Şekil 4). Bu hastaların hiç birinde tedavilerle ilgili herhangi bir yan etki görülmedi.



Şekil 4: Randomizasyon tablosu

NGB grubundaki hastaların yaş aralığı 23-44 (ortalaması 31,78±6,17) ve kontrol grubundaki hastaların yaş aralığı 22-44 (ortalaması 32,39±6,72) olarak belirlendi. Hastaların şikayetlerinin başlangıcından itibaren geçen süreler (hastalık yaşları) sorgulandığında; NGB grubundaki hastaların 4,61±2,52 ve kontrol grubundaki hastaların 4,94±2,36 yıldır bu şikayetelere sahip oldukları saptandı. Gruplardaki olguların yaş ortalamaları ve hastalık yaşları arasında çalışma öncesi istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırası ile p=0,778; p=0,688). (Tablo 1)

**Tablo 1:** Çalışma gruplarındaki yaş ve hastalık yaşı ortalamaları

	<b>NGB</b> Ortalama ± S.S.	<b>Kontrol</b> Ortalama ± S.S.	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	31,78 ± 6,17	32,39 ± 6,72	0,778
<b>Hastalık Yaşı</b>	4,61 ± 2,52	4,94 ± 2,36	0,688

Hastaların demografik özelliklerini içeren bilgiler tablo 2’ de gösterilmiştir. Her iki grupta da hastaların tamamı menapoza girmemiş kadınlardan oluşmaktadır. Demografik özellikler incelendiğinde meslek özellikleri dışında iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

Çalışma başlangıcında hastaların duygudurum epizodları SCID-I formu ile değerlendirildi. NGB grubunda 9, kontrol grubunda 10 hastada çalışma öncesinde depresyon saptandı. Major depresif bozukluk tanısına yönelik gruplardaki olguların incelemesinde başlangıçta istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,738) (Tablo 3).

**Tablo 2:** Demografik özelliklerin karşılaştırılması

Demografik Özellikler	NGB		Kontrol		p*	
	n	%	n	%		
<b>Medeni Hal</b>	Bekar	6	33,3	4	22,2	0,570
	Evli	10	55,6	13	72,2	
	Dul	2	11,1	1	5,6	
<b>Meslek</b>	Çalışan	15	83,3	6	33,3	0,007
	Çalışmayan	3	16,7	12	66,7	
<b>Eğitim Düzeyi</b>	Okula gitmemiş	0	0	0	0	0,294
	İlkokul	2	11,1	4	22,2	
	Ortaokul	0	0	1	5,6	
	Lise	10	55,6	11	61,1	
	Yüksekokul	6	33,3	8	22,2	
<b>Çocuk</b>	Yok	8	44,4	5	36,1	0,488
	Var	10	55,6	13	63,9	
<b>Sigara</b>	Kullanmıyor	8	44,4	14	77,8	0,87
	Kullanıyor	10	55,6	4	22,2	
<b>Alkol</b>	Kullanmıyor	14	77,8	15	83,3	1,000
	Kullanıyor	4	22,2	3	16,7	

\* Ki-Kare testi

**Tablo 3:** Yapılandırılmış Klinik Görüşmesi (SCID-I)

SCID-I	NGB		Kontrol		p
	Pozitif (n)	%	Pozitif (n)	%	
<b>Depresyon</b>	9	50	10	55,6	0,738

Çalışma öncesi her iki gruba da uygulanan ağrı ve yorgunluk için VAS, psikolojik değerlendirme ölçekleri ve yaşam kalitesi testlerinde elde edilen veriler ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 4’de verilmiştir. HAS, HDS, BAS ve SF4 dışındaki verilerde başlangıçta anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4:** Çalışma öncesinde yapılan ölçeklerde elde edilen skorların ortalamaları

Test	NGB		Kontrol		p*
	Ortalama	± S. S.	Ortalama	± S. S.	
VAS-A	8,94	0,80	9,11	0,98	0,462
VAS-Y	9,00	0,99	9,19	0,88	0,521
HAS	19,72	5,83	25,06	5,33	<b>0,006</b>
BAS	26,17	10,31	35,56	10,25	<b>0,016</b>
HDS	16,94	5,72	20,83	3,11	<b>0,003</b>
BDS	21,50	11,20	26,00	9,14	0,152
FIQ	71,55	10,63	78,58	10,03	0,059
SF1	40,46	25,14	38,57	16,01	0,938
SF2	1,39	5,89	4,17	12,86	0,767
SF3	27,14	18,09	24,22	14,66	0,767
SF4	38,97	17,17	24,44	17,87	<b>0,024</b>
SF5	35,06	17,93	30,44	14,07	0,339
SF6	11,11	32,34	7,39	24,38	0,988
SF7	23,61	15,13	23,06	13,74	0,815
SF8	36,67	21,90	20,59	15,99	0,355
SF9	33,33	25,73	25,00	14,85	0,424

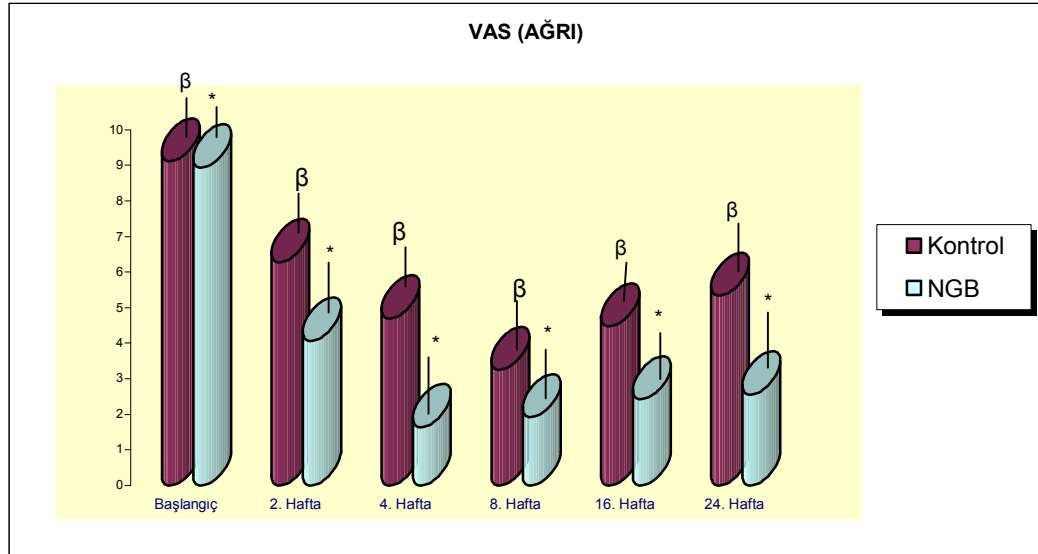
\*Mann Whitney U (S.S.: Standart Sapma, VAS-A: Ağrı için Visual Analog Skala, VAS-Y: Yorgunluk için Visual Analog Skala, HAS: Hamilton Anksiyete Ölçeği, HDS: Hamilton Depresyon Ölçeği, BAS: Beck Anksiyete Ölçeği, BDS: Beck

Depresyon Ölçeği, FIQ: Fibromyalgia Etki Sorgulaması, SF: Short Form, SF1: Fiziksel Fonksiyon, SF2: Fiziksel Rol Kısıtlılığı, SF3: Vücut Ağrısı, SF4: Sosyal Fonksiyon, SF5: Genel Mental Sağlık, SF6: Emosyonel Rol Kısıtlılığı, SF7: Vitalite (Enerji), SF8: Genel Sağlık Algılaması, SF9: Son Bir Yılda Sağlıkta Değişiklik )

#### 4.2. Çalışma Bitiminde Elde Edilen Bulgular

Çalışma sonunda (24.hafta), başlangıç değerlerine göre, VAS ağrı skorlarında her iki grupta da belirgin düzelmeler (azalmalar) gözlemlendi. Grup içi VAS ağrı değerlendirmelerinde, hem NGB hem de kontrol grubunda 0-24. haftalar arasında gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (Friedman testi; sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ) (Şekil 5).

NGB grubunda, istatistiksel olarak (Wilcoxon işaret testi) 2.haftadan itibaren gözlenen VAS ağrı değerlerindeki anlamlı iyileşmenin (başlangıç–2.hafta:  $p<0.001$ ), 4.hafta sonunda en iyi değere ulaştığı (başlangıç–4.hafta:  $p<0.001$ ) ve bu etkinin 24. hafta sonuna kadar devam ettiği (başlangıç–24.hafta:  $p<0.001$ ) saptandı. Benzer etkinin kontrol grubunda 8. haftada maksimum seviyede olduğu (başlangıç–8.hafta:  $p<0.001$ ) ve bu etkinin de çalışma sonuna kadar devam ettiği (başlangıç–24.hafta:  $p<0.001$ ) gözlemlendi.



Şekil 5: Grupların VAS ağrı değerlerinde gözlenen grup içi değişimler (Friedman testi: \*  $p<0,001$ ;  $^{\beta}$   $p<0,001$  )

Gruplar arası VAS ağrı skorları kıyaslandığında NGB grubunda kontrol grubuna göre daha belirgin bir azalma gözlemlendi ve bu azalmanın tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5:** Grupların 0–24. haftalardaki ortalama VAS ağrı değerleri

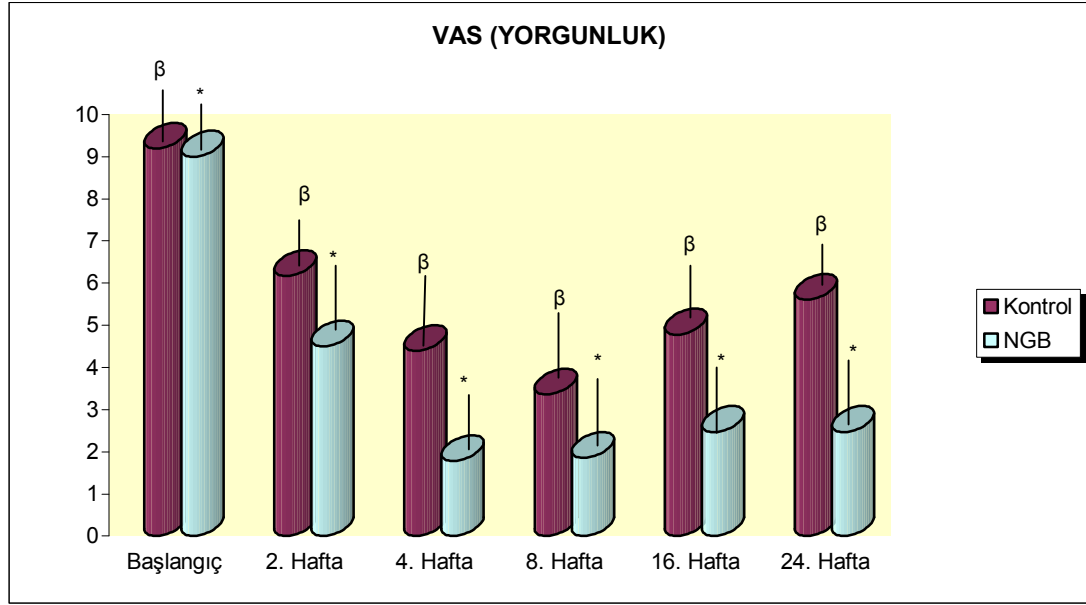
VAS Ağrı	NGB		Kontrol		p*
	Ortalama	S. S.	Ortalama	S. S.	
<b>Başlangıç</b>	8,94	0,802	9,11	0,979	0,462
<b>2. hafta</b>	4,06	1,347	6,28	1,817	<b>0,000</b>
<b>4. hafta</b>	1,64	0,904	4,69	2,045	<b>0,000</b>
<b>8. hafta</b>	1,92	1,141	3,25	1,141	<b>0,002</b>
<b>16. hafta</b>	2,42	1,448	4,47	1,440	<b>0,000</b>
<b>24. hafta</b>	2,56	1,514	5,33	1,283	<b>0,000</b>

\*Mann Whitney U

Çalışma sonunda (24.hafta), başlangıç değerlerine göre, VAS yorgunluk skorlarında her iki grupta da belirgin düzelmeler (azalmalar) gözlemlendi. Grup içi VAS yorgunluk değerlendirmelerinde, hem NGB hem de kontrol grubunda 0-24. haftalar arasında gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (Friedman testi; sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ) (Şekil 6).

NGB grubunda, istatistiksel olarak (Wilcoxon işaret testi) 2.haftadan itibaren gözlenen VAS yorgunluk değerlerindeki anlamlı iyileşmenin (başlangıç–2.hafta:  $p<0.001$ ), 4.hafta sonunda en iyi değere ulaştığı (başlangıç–4.hafta:  $p<0.001$ ) ve bu etkinin 24. hafta sonuna kadar devam ettiği saptandı (başlangıç–24.hafta:  $p<0.001$ ). Benzer etkinin kontrol grubunda 8. haftada maksimum seviyede olduğu (başlangıç–8.hafta:  $p<0.001$ ) ve bu etkinin de çalışma sonuna kadar devam ettiği gözlemlendi (başlangıç–24.hafta:  $p<0.001$ ).





**Şekil 6:** Grupların VAS yorgunluk değerlerinde gözlenen grup içi değişimler (Friedman Testi \*  $p < 0,001$ ,  $^{\beta} p < 0,001$ )

Gruplar arası VAS yorgunluk skorları incelendiğinde, NGB grubunda kontrol grubuna kıyasla daha belirgin bir azalma gözlemlendi ve bu azalmanın tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Grupların 0–24. haftalar arasındaki VAS yorgunluk değerleri

VAS Yorgunluk	NGB		Kontrol		$p^*$
	Ortalama	S. S.	Ortalama	S. S.	
<b>Başlangıç</b>	9,00	0,985	9,19	0,877	0,521
<b>2. hafta</b>	4,50	1,863	6,17	1,590	<b>0,006</b>
<b>4. hafta</b>	1,78	1,018	4,39	1,828	<b>0,000</b>
<b>8. hafta</b>	1,86	1,026	3,36	1,161	<b>0,001</b>
<b>16. hafta</b>	2,47	1,827	4,78	1,166	<b>0,000</b>
<b>24. hafta</b>	2,47	1,500	5,61	1,420	<b>0,000</b>

\*Mann Whitney U

Çalışmamızda, her iki grupta depresyon değerlendirme ölçeklerinde anlamlı düzelmelerin olduğu saptandı. HDS ve BDS sonuçlarının grup içi değerlendirmelerinde, hem NGB hem de kontrol grubunda 0-24. haftalar arasındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (Friedman Testi, HDS: sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ; BDS: sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ). Gruplar arası kıyaslamalarda ise tüm haftalarda NGB grubu lehine anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi (HDS:  $p<0,05$ ; BDS:  $p<0,001$ ) (Tablo 7a ve 7b).

NGB grubunda, istatistiksel olarak (Wilcoxon işaret testi) 2.haftadan itibaren gözlenen HDS ve BDS değerlerindeki anlamlı iyileşmenin (HDS: başlangıç-2.hafta:  $p<0.001$ ; BDS: başlangıç-2.hafta:  $p<0.001$ ) 4.hafta sonunda en iyi değere ulaştığı (HDS: başlangıç-4.hafta:  $p<0.001$ ; BDS: başlangıç-4.hafta:  $p<0.001$ ) ve bu etkinin 24. hafta sonuna kadar devam ettiği saptandı (HDS: başlangıç-24.hafta:  $p<0.001$ ; BDS: başlangıç-24.hafta:  $p<0.001$ ). Benzer etkinin kontrol grubunda 8. haftada ortaya çıktığı (HDS: başlangıç-8.hafta:  $p<0.001$ ; BDS: başlangıç-8.hafta:  $p<0.001$ ) ve bu etkinin de çalışma sonuna kadar devam ettiği gözlemlendi (HDS: başlangıç-24.hafta:  $p<0.001$ ; BDS: başlangıç-24.hafta:  $p<0.001$ ).

**Tablo 7a:** Grupların 0–24. haftalar arasındaki HDS değerleri

HAMILTON DEPRESYON (HDS)	NGB		Kontrol		p*
	Ortalama	S. S.	Ortalama	S. S.	
<b>Başlangıç</b>	16,94	5,724	20,83	3,111	0,003
<b>2. hafta</b>	9,89	4,337	15,89	4,042	<b>0,000</b>
<b>4. hafta</b>	4,78	3,507	11,94	3,918	<b>0,000</b>
<b>8. hafta</b>	4,83	2,662	8,22	3,246	<b>0,004</b>
<b>16. hafta</b>	5,39	2,453	11,78	3,541	<b>0,000</b>
<b>24. hafta</b>	6,33	2,473	13,39	3,292	<b>0,000</b>

\*Mann Whitney U

**Tablo 7b:** Grupların 0–24. haftalar arasındaki BDS değerleri

BECK DEPRESYON (BDS)	NGB		Kontrol		p*
	Ortalama	S. S.	Ortalama	S. S.	
<b>Başlangıç</b>	21,50	11,195	26,00	9,139	0,152
<b>2. hafta</b>	7,11	4,849	17,50	9,122	<b>0,000</b>
<b>4. hafta</b>	3,22	2,962	9,78	3,813	<b>0,000</b>
<b>8. hafta</b>	3,28	2,396	6,33	1,970	<b>0,000</b>
<b>16. hafta</b>	4,17	3,312	10,56	2,479	<b>0,000</b>
<b>24. hafta</b>	4,72	3,739	12,33	2,114	<b>0,000</b>

\*Mann Whitney U

Çalışmamızda, her iki grupta anksiyete değerlendirme ölçeklerinde anlamlı düzelmelerin olduğu saptandı. HAS ve BAS sonuçlarının grup içi değerlendirmelerinde, hem NGB hem de kontrol grubunda 0-24. haftalar arasındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (Friedman Testi, HAS: sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ; BAS: sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ). Gruplar arası kıyaslamalarda ise tüm haftalarda NGB grubu lehine anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi (HAS:  $p<0,05$ ; BAS:  $p<0,05$ ).

NGB grubunda, istatistiksel olarak (Wilcoxon işaret testi) 2.haftadan itibaren gözlenen HAS ve BAS değerlerindeki anlamlı iyileşmenin (HAS: başlangıç–2.hafta:  $p<0.001$ ; BAS: başlangıç–2.hafta:  $p<0.001$ ) 4.hafta sonunda en iyi değere ulaştığı (HAS: başlangıç–4.hafta:  $p<0.001$ ; BAS: başlangıç–4.hafta:  $p<0.001$ ) ve bu etkinin 24. hafta sonuna kadar devam ettiği saptandı (HAS: başlangıç–24.hafta:  $p<0.001$ ; BAS: başlangıç–24.hafta:  $p<0.001$ ). Benzer etkinin kontrol grubunda 8. haftada ortaya çıktığı (HAS: başlangıç–8.hafta:  $p<0.001$ ; BAS: başlangıç–8.hafta:  $p<0.001$ ) ve bu etkininin de çalışma sonuna kadar devam ettiği gözlemlendi (HDS: başlangıç–24.hafta:  $p<0.001$ ; BAS: başlangıç–24.hafta:  $p<0.001$ ).

**Tablo 8a:** Grupların 0–24. haftalar arasındaki HAS değerleri

<b>HAMILTON ANKSİYETE (HAS)</b>	<b>NGB</b>		<b>Kontrol</b>		<b>p<sup>*</sup></b>
	Ortalama	S. S.	Ortalama	S. S.	
<b>Başlangıç</b>	19,72	5,829	25,06	5,330	<b>0,006</b>
<b>2. hafta</b>	10,89	4,837	20,11	5,189	<b>0,000</b>
<b>4. hafta</b>	5,44	3,129	14,11	4,837	<b>0,000</b>
<b>8. hafta</b>	5,00	3,010	8,94	4,359	<b>0,006</b>
<b>16. hafta</b>	6,06	3,506	12,61	4,705	<b>0,000</b>
<b>24. hafta</b>	7,11	3,359	15,22	4,977	<b>0,000</b>

\*Mann Whitney U

**Tablo 8b:** Grupların 0–24. haftalar arasındaki BAS değerleri

<b>BECK ANKSİYETE (BAS)</b>	<b>NGB</b>		<b>Kontrol</b>		<b>p<sup>*</sup></b>
	Ortalama	S. S.	Ortalama	S. S.	
<b>Başlangıç</b>	26,17	10,314	35,56	10,245	<b>0,016</b>
<b>2. hafta</b>	10,00	6,481	24,72	10,174	<b>0,000</b>
<b>4. hafta</b>	5,00	3,565	16,67	8,124	<b>0,000</b>
<b>8. hafta</b>	5,50	3,930	10,28	5,613	<b>0,004</b>
<b>16. hafta</b>	6,00	3,896	15,06	7,795	<b>0,000</b>
<b>24. hafta</b>	7,17	5,136	16,67	7,515	<b>0,000</b>

\*Mann Whitney U

Hastaların SF–36 sorgulamalarında her iki grupta da anlamlı düzelmeler gözlemlendi. Grup içi değerlendirmelerinde alt grupların tamamında, hem NGB hem de kontrol grubunda 0-24. haftalar arasındaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (Friedman testi, sırasıyla  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ). Gruplar arası

kıyaslamalarda tüm alt gruplarda 8. hafta dışında, fiziksel fonksiyon ve emosyonel rol kısıtlılığı parametrelerinde ise ek olarak sırasıyla 16. ve 2. hafta değerlerinin dışında NGB grubu lehine anlamlı farklılıklar saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9:** Grupların 0–24. haftalar arasındaki SF–36 sonuçları

Fiziksel Fonksiyon	NGB		Kontrol		p*
	Ortalama	S. S.	Ortalama	S. S.	
<b>Başlangıç</b>	40,46	25,141	38,57	16,008	0,938
<b>2. hafta</b>	66,96	19,856	50,90	17,414	<b>0,016</b>
<b>4. hafta</b>	85,76	12,920	69,71	16,651	<b>0,004</b>
<b>8. hafta</b>	83,76	10,695	84,86	11,478	0,650
<b>16. hafta</b>	80,56	12,152	73,06	15,180	0,369
<b>24. hafta</b>	76,81	12,216	64,82	15,883	<b>0,035</b>
<b>Fiziksel Rol Kısıtlılığı</b>					
<b>Başlangıç</b>	1,39	5,893	4,17	12,862	0,767
<b>2. hafta</b>	56,94	32,995	29,17	26,080	<b>0,016</b>
<b>4. hafta</b>	90,28	21,246	69,44	30,384	<b>0,034</b>
<b>8. hafta</b>	90,28	25,923	94,44	13,708	0,963
<b>16. hafta</b>	97,22	11,785	61,76	25,183	<b>0,000</b>
<b>24. hafta</b>	90,28	25,923	42,65	21,222	<b>0,000</b>
<b>Vücut Ağrısı</b>					
<b>Başlangıç</b>	27,14	18,092	24,22	14,657	0,767
<b>2. hafta</b>	58,42	22,849	35,56	17,252	<b>0,003</b>
<b>4. hafta</b>	80,31	15,874	48,75	17,030	<b>0,000</b>
<b>8. hafta</b>	76,39	18,020	73,61	18,340	0,606
<b>16. hafta</b>	72,50	23,727	53,88	19,416	<b>0,007</b>
<b>24. hafta</b>	69,75	20,968	44,71	14,282	<b>0,000</b>
<b>Sosyal Fonksiyon</b>					
<b>Başlangıç</b>	38,97	17,170	24,44	17,867	0,024
<b>2. hafta</b>	72,31	21,703	47,36	19,002	<b>0,001</b>
<b>4. hafta</b>	84,78	16,920	59,86	16,384	<b>0,000</b>
<b>8. hafta</b>	81,39	14,971	70,97	16,577	<b>0,047</b>
<b>16. hafta</b>	80,67	14,319	58,29	16,419	<b>0,003</b>
<b>24. hafta</b>	75,83	14,491	64,82	12,601	<b>0,004</b>

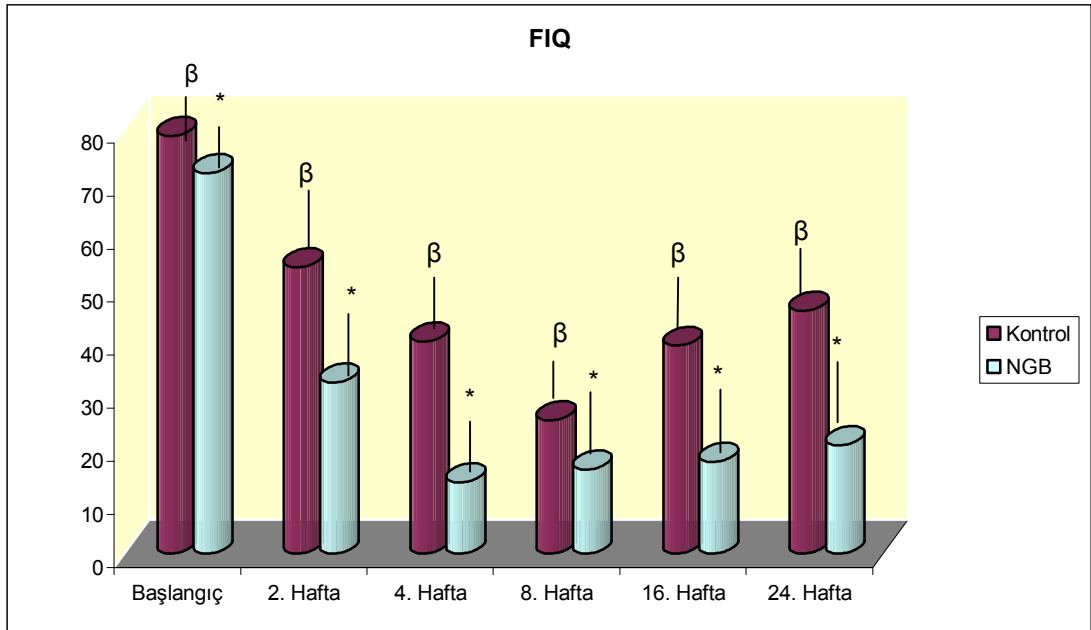
Tablo 9'un devamı

Genel Mental Sağlık	NGB		Kontrol		p*
	Ortalama	S. S.	Ortalama	S. S.	
<b>Başlangıç</b>	35,06	17,930	30,44	14,068	0,339
<b>2. hafta</b>	67,56	10,706	47,33	16,248	<b>0,000</b>
<b>4. hafta</b>	81,11	9,970	56,67	12,059	<b>0,000</b>
<b>8. hafta</b>	78,22	10,103	71,06	11,825	0,064
<b>16. hafta</b>	76,22	13,050	52,00	12,166	<b>0,001</b>
<b>24. hafta</b>	74,00	12,367	59,06	15,332	<b>0,000</b>
<b>Emosyonel Rol Kısıtlılığı</b>					
<b>Başlangıç</b>	11,11	32,338	7,39	24,382	0,988
<b>2. hafta</b>	59,31	43,630	37,00	30,079	0,064
<b>4. hafta</b>	100,00	,000	74,06	33,525	<b>0,022</b>
<b>8. hafta</b>	96,33	10,672	92,67	14,117	0,584
<b>16. hafta</b>	96,33	10,672	60,94	24,381	<b>0,000</b>
<b>24. hafta</b>	94,50	12,655	51,06	26,841	<b>0,000</b>
<b>Vitalite (Enerji)</b>					
<b>Başlangıç</b>	23,61	15,127	23,06	13,735	0,815
<b>2. hafta</b>	60,28	13,663	39,44	16,440	<b>0,000</b>
<b>4. hafta</b>	76,11	13,991	55,28	13,877	<b>0,000</b>
<b>8. hafta</b>	73,89	10,922	68,89	11,950	0,389
<b>16. hafta</b>	71,67	14,653	56,76	18,703	<b>0,017</b>
<b>24. hafta</b>	69,44	12,472	49,71	13,284	<b>0,000</b>
<b>Genel Sağlık Algılaması</b>					
<b>Başlangıç</b>	36,67	21,895	50,59	15,996	0,355
<b>2. hafta</b>	63,06	19,185	40,56	17,648	<b>0,001</b>
<b>4. hafta</b>	75,83	13,422	51,67	12,719	<b>0,000</b>
<b>8. hafta</b>	73,33	13,504	66,39	14,226	0,134
<b>16. hafta</b>	71,67	13,720	53,53	15,488	<b>0,001</b>
<b>24. hafta</b>	72,22	13,528	27,50	16,650	<b>0,000</b>
<b>Son Bir Yılda Sağlıkta Değişiklik</b>					
<b>Başlangıç</b>	33,33	25,725	25,00	14,852	0,424
<b>2. hafta</b>	69,44	20,211	45,83	19,648	<b>0,001</b>
<b>4. hafta</b>	86,11	17,620	62,50	15,459	<b>0,001</b>
<b>8. hafta</b>	83,33	14,852	76,39	15,978	0,252
<b>16. hafta</b>	79,17	12,862	60,29	12,682	<b>0,001</b>
<b>24. hafta</b>	75,00	12,127	51,47	10,719	<b>0,000</b>

\* Mann Whitney U

FIQ skorlarında her iki grupta da belirgin düzelmeler (azalmalar) gözlemlendi. Grup içi FIQ değerlendirmelerinde, hem NGB hem de kontrol grubunda 0-24. haftalar arasında gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (Friedman testi; sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.05$ ) (Şekil 7).

NGB grubunda, istatistiksel olarak (Wilcoxon işaret testi) 2. haftadan itibaren gözlenen FIQ değerlerindeki anlamlı iyileşmenin (başlangıç-2.hafta:  $p<0.001$ ), 4.hafta sonunda en iyi değere ulaştığı (başlangıç-4.hafta:  $p<0.001$ ) ve bu etkinin 24. hafta sonuna kadar devam ettiği saptandı (başlangıç-24.hafta:  $p<0.001$ ). Benzer etkinin kontrol grubunda 8. haftada en iyi seviyede olduğu (başlangıç-8.hafta:  $p<0.001$ ) ve bu etkinin de çalışma sonuna kadar devam ettiği gözlemlendi (başlangıç-24.hafta:  $p<0.001$ ).



**Şekil 7:** Hastaların FIQ değerlerinde gözlenen grup içi değişimler (Friedman testi:

\*  $p<0,05$ ;  $\beta$   $p<0,05$ )

Gruplar arasında FIQ skorları incelendiğinde, NGB grubu lehine tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler olduğu saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10:** Grupların 0–24. haftalar arasındaki FIQ sonuçları

FIQ	NGB		Kontrol		p*
	Ortalama	S. S.	Ortalama	S. S.	
<b>Başlangıç</b>	71,55	10,633	78,58	10,029	0,059
<b>2. hafta</b>	32,11	13,250	53,90	10,295	<b>0,000</b>
<b>4. hafta</b>	13,38	7,925	39,83	14,160	<b>0,000</b>
<b>8. hafta</b>	15,80	9,080	25,03	6,789	<b>0,001</b>
<b>16. hafta</b>	17,17	9,624	39,09	11,049	<b>0,000</b>
<b>24. hafta</b>	20,33	10,527	45,71	11,639	<b>0,000</b>

\* Mann Whitney U

Çalışma sırasında elde edilen NGB parametrelerinin incelenmesinde, EEG ritimlerin ortalama genliklerinde başlangıca göre değişimler gözlemlendi, ancak bu değişimlerin hiç birisinde anlamlılık saptanmadı (Friedman testi:  $p>0,05$ ) (Tablo 11).

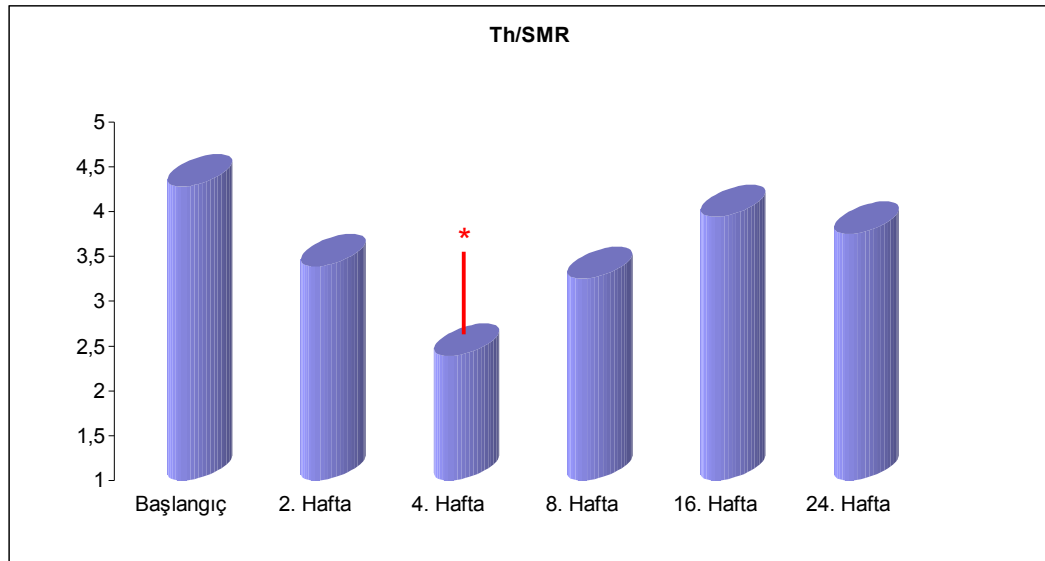
NGB ritimlerinden theta bandı ile SMR bandı ortalama amplitüd değerlerinin oranıyla elde edilen theta/SMR değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır (Friedman testi:  $p<0,05$ ) Bu fark başlangıca göre 4.hafta değerleri arasında saptanmıştır (Wilcoxon işaret testi:  $p<0,05$ ) (Şekil 8)



**Tablo 11:** NGB uygulamasında elde edilen ritimlerin ortalama genlik değerleri

Delta ( $\mu\text{V}$ )	Ortalama	S. S.	$p^*$	SMR ( $\mu\text{V}$ )	Ortalama	S. S.	$P^*$
Başlangıç	22,37	10,93	0,133	Başlangıç	6,18	1,96	0,186
2. hafta	28,26	14,73		2. hafta	6,96	2,17	
4. hafta	22,82	5,90		4. hafta	6,43	1,60	
8. hafta	25,87	10,02		8. hafta	6,52	1,85	
16. hafta	29,67	15,34		16. hafta	6,79	1,96	
24. hafta	23,47	10,92	24. hafta	6,53	1,75		
Theta ( $\mu\text{V}$ )	Ortalama	S. S.	$p^*$	Beta ( $\mu\text{V}$ )	Ortalama	S. S.	$p^*$
Başlangıç	14,25	3,73	0,114	Başlangıç	7,11	1,53	0,186
2. hafta	14,92	4,27		2. hafta	7,93	2,39	
4. hafta	12,89	2,54		4. hafta	7,80	2,19	
8. hafta	14,15	3,73		8. hafta	7,84	2,36	
16. hafta	15,50	4,62		16. hafta	8,54	2,53	
24. hafta	14,60	4,16	24. hafta	7,58	2,44		
Alpha ( $\mu\text{V}$ )	Ortalama	S. S.	$p^*$	Beta2 ( $\mu\text{V}$ )	Ortalama	S. S.	$p^*$
Başlangıç	12,65	6,13	0,304	Başlangıç	9,03	2,38	0,354
2. hafta	12,59	7,34		2. hafta	9,53	2,41	
4. hafta	12,00	6,05		4. hafta	8,96	2,66	
8. hafta	11,81	5,15		8. hafta	9,08	2,53	
16. hafta	12,31	6,14		16. hafta	9,97	3,20	
24. hafta	11,37	5,42	24. hafta	8,74	2,27		

\*Friedman testi



**Şekil 8:** NGB uygulamasında elde edilen theta/ SMR oranları (Wilcoxon işaret testi: başlangıç–4. hafta: \* $p < 0,05$ )

## 5. TARTIŞMA

Fibromiyalji, yaygın kas iskelet sistemi ağrıları, yorgunluk ve psikolojik belirtilerle seyreden, bilinen özgün bir tedavisi olmayan, kronik bir sendromdur. Günümüzde FMS tedavisinde antidepresan ilaçlar, fizik tedavi modaliteleri ve egzersiz programları uygulanmaktadır (132-139).

BGB normal ve/veya anormal nöromusküler ve otonom aktivitelerle ilgili bilgileri elektronik veya elektromekanik aletler kullanarak ölçen, işleyen, işitsel ve/veya görsel sinyaller şeklinde hastaya geri bildirim veren terapötik bir yaklaşımdır. Bu sinyallerin hızları ve sensitiviteyi ayarlanabilir. BGB, fizyolojik işlevler üzerindeki farkındalığın geliştirilmesi ve istemli kontrolün sağlanması için ilk olarak mevcut sinyalleri manupüle eder, daha sonra belirtileri azaltmak, durdurmak veya önlemek için endojen bilişenleri (psikolojik ve fizyolojik) kullanarak hastaya yardım eder. (110,111).

FMS'ye ait birçok klinik özelliğin nöroendokrin veya metabolik olaylarla ilgili olabileceği belirtilmiştir. Serotonin, non-REM uykusu, ağrı, yorgunluk ve ruh halinin düzenlenmesinde rol alan ve P maddesinin işlevlerini değiştiren bir nörotransmitterdir. Azaldığında non-REM uykusunda azalma, somatik yakınmalar, depresyon ve ağrı hissinde artma olur (34). FMS'li hastaların birçoğunda görülen serotonin yetmezliği, FMS'nin iki önemli özelliği olan ağrı ve uyku bozukluğunu açıklayabilir (37). FMS'de, SSRI'ler tedavide kullanılmış ve fibromiyalji semptomlarını azalttıkları klinik çalışmalarda gösterilmiştir. (35,36,89-91). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda, bir SSRI olan citalopramın S-enantiomeri 'escitalopram' kullanılmıştır. Escitalopramın klinik etkinliğinin citalopram ile aynı olduğu, ancak ona kıyasla ilaç etkilenim oranının daha düşük ve yan etkilerinin daha az olduğu (renal ve hepatik fonksiyon bozukluğuna neden olmadığı) bilinmektedir (89,91).

EEG aktivitesinde ortaya çıkan zamanla sınırlı EEG değişiklikleri, olaya ilişkin potansiyeller (OİP) olarak bilinir. Bilgi işleme sürecinde beyinde oluşan elektriksel aktiviteyi gösteren EEG kayıtlarıdır. OİP'ler, uyaran ve uyarana yanıt arasındaki işlemleri yorumlamada uygun bir göstergedir. Eksojen ya da endojen olabilir. (117). Polich ve Kok (140) bilişsel işlevlerle ilgili en önemli OİP bileşeni olan P300 yanıtlarının, sadece ödeve değil aynı zamanda biyolojik belirleyicilere de bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Bu faktörler, kişinin kortikal uyarılabilirlik (excitability) ya da uyanıklık (arousal) durumunda geçici değişikliklere yol açarak, bilişsel OİP yanıtlarını etkilemektedirler. FMS'li hastalarının OİP'leri üzerinde yapılan araştırmalarda P300 latanslarının kısaldığı ve genliklerinin azaldığı; bu hastalara uygulanan SSRI (sertralin) tedavisi ile P300 latanslarında uzama ve genliklerinde artmanın olduğu gözlenmiştir (7,8). NGB uygulamalarından SMR eğitimi sırasında gözlenen P300 latansında uzama ve genliğinde artmanın da vücut sakinliği ve aktif zihin yapısı ile olan ilişkisi öteden beri bilinmektedir (9). NGB'de uygulanan SMR eğitiminin FMS hastalarında sıkça gözlenen bozukluklar olan depresyon, anksiyete ve uykusuzluğun giderilmesinde etkin olduğu klinik çalışmalarla gösterilmiştir (141). Ayrıca başka bir ağrı bozukluğu olan migrende de SMR eğitimi ile yapılan NGB uygulamalarının tedavide etkin olduğu gözlenmiştir (148).

FMS'li hastalarda değişik fizik tedavi yöntemleri ve ilaç kullanımları ile ilgili klinik çalışmalar mevcuttur. Ancak FMS hastalarının tedavilerinde NGB uygulamalarının kullanımı ile ilgili literatür bilgisi oldukça sınırlıdır. Mueller ve arkadaşları (149) tarafından yapılan bir araştırmada 30 FMS'li hasta üzerinde uygulanan NGB tedavisinin etkileri değerlendirilmiş, hastalarda klinik iyileşmenin yanı sıra psikolojik durumlarında ve yaşam kalitelerinde tedavi öncesine kıyasla belirgin düzelme gözlenmiştir. Daha önce kliniğimizde yapılan ve 3 FMS olgusunu içeren bir ön çalışmada, SMR eğitimi ile yapılan NGB uygulaması sonrası hastaların şikayetlerinde belirgin azalma olduğu saptanmıştır (116).

Günümüze kadar NGB uygulaması ve ilaç tedavilerinin etkinliklerini kıyaslayan bir çalışma yayınlanmamıştır. FMS'li hastalar üzerinde prospektif, tek

kör, randomize olarak yaptığımız bu çalışmada NGB uygulamalarından SMR eğitimi ile antidepresan ilaç kullanımının tedavideki etkinlikleri kıyaslanmıştır. Bu amaçla çalışmamızda, ağrı ve yorgunluk seviyeleri (VAS), psikolojik testler (HDS, BDS, HAS, BAS) ve yaşam kalitesi ölçekleri (SF-36 ve FIQ) klinik parametreler olarak kullanılmıştır.

FMS başlıca kadınlarda görülmektedir (%80–90) (110). Geel'in yaptığı çalışmada, başlıca orta yaştaki kadınlarda görüldüğü bildirilirken, Güler ve arkadaşlarının çalışmasında 30–60 yaşlar arasında sık görüldüğü bildirilmiştir (139). Bizim çalışmamıza alınan hastaların tamamı kadındı ve yaşlarının ortalaması da 32 idi.

FMS hastalığının en önemli bulgusu kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısıdır (14). Çoğunlukla boyun ve omuzlardan başlar, fakat sonradan jeneralize olur. Ağrı geniş bir alandadır ve hasta sınırlarını net olarak çizemez (28,60). Hastalar tarafından genel olarak yanıcı, kemirici ve sızlayıcı şekilde ifade edilen ağrı hissi, doktora başvuru sebeplerinin en önemlisidir. ACR'nin Şubat, 1990'da yayınlanan çok merkezli çalışmasına dayanarak saptadığı FMS tanı kriterlerine göre de yaygın ağrı öyküsü olması ve palpasyonla 18 HN'den en az 11'inde ağrı olması FMS tanısı koymak için yeterlidir (19). Hastalığın bulguları arasındaki bir başka ağrılı tablo da migren ve migren dışı baş ağrılarıdır (13). Geçmişteki çalışmalarda FMS hastalarında değişen oranlarda baş ağrısı saptanmıştır. Ayrıca migren ve migren dışı baş ağrılarının bizim çalışma grubumuzu oluşturan genç ve orta yaşlı kadınlarda sık gözlendiği de bilinmektedir (150). Yorgunluk ve halsizlik de FMS'nin önemli semptomlarındanıdır. Hastalar tipik olarak daima yorgun olduklarını ifade ederler ve bu durum genellikle gün boyu sürer. Günlük işlerini yaparken güçsüzlük ve halsizlik tanımlarlar ve bu onların tüm fiziksel aktivitelerini etkiler (11). Ağrı ve yorgunluk, strese sempatik cevapta bozulmayla açıklanabilir (42).

FMS'deki anormal ağrı algılanmasının etyopatogenezi ile ilgili Bradley ve arkadaşlarının tanımladıkları modelde, talamus ve kaudat nukleus gibi beyin yapılarının disfonksiyonunu içeren santral faktörlerin önemli rolü olduğu

vurgulanmaktadır (28). Buna göre, genetik predispozisyonu olan şahıslarda fiziksel travma, enfeksiyon ve stres gibi bir veya daha fazla presipitan faktörün etkisiyle FMS ortaya çıkmaktadır. Bu faktörlerden bir kısmının nöroendokrin fonksiyonu bozduğu veya substans P düzeylerinde artış ve serotonin düzeylerinde azalma yaptığı bilinmektedir. Benzer şekilde nosisepsiyon non-REM dalga uykusunu ve HPA aks fonksiyonlarını olumsuz olarak etkileyebilir. Bu model ayrıca, nöroendokrin fonksiyon ve nörotransmitter seviyelerindeki değişikliklerin talamus ve kaudat nukleustaki serebral kan akımında azalma gibi anormal fonksiyonel beyin aktivitesine de yol açabileceğinden bahsetmektedir (28). OİP çalışmalarından elde edilen çalışmalara göre, SMR eğitiminin P300 genliğini ve latansını artırabilir ve bu yolla talamokortikal inhibitör mekanizmaları aktive edebilir (5). Çalışmamızda grup içi değerlendirmelerde ağrı ve yorgunluk için VAS skorlarında anlamlı düzelmeler saptanmış ve bu düzelmelerin 24. haftadaki takipte de devam ettiği gözlenmiştir. Gruplar arası değerlendirmelerde de iyilik halinin NGB lehine anlamlı olduğu saptanmıştır. Böylelikle bizim çalışmamızda saptanan VAS ağrı ve yorgunluk skorlarındaki etkin azalmanın nedeni talamokortikal inhibisyona bağlanabilir.

FMS'li hastaların %30–40 kadarında değişik psikolojik belirtiler bulunur. En sık bildirilen psikolojik hastalıklar ise depresyon ve anksiyetedir (11). FMS hastaların yaklaşık yarısında hayatlarının bir döneminde klinik depresyon öyküsü bulunur. FMS psikolojik belirtilere neden olabileceği gibi altta yatan psikolojik bir bozukluğun sonucu da olabilir. Ancak FMS'li hastalardaki psikolojik problemler diğer romatolojik hastalıklar ve kronik ağrılı durumlarda görülenlerden nitelik ve sıklık açısından farklılık göstermemektedir (12, 142). Geçmişte yapılan değişik çalışmalar FMS'li hastaların %14-70'inde FMS'ye eşlik eden aktif depresif bozukluk bulunduğunu göstermiştir (143, 144). Depresyon tanısında kullanılan metotlar ve tanı kriterlerinin farklı olması ve seçilen hasta populasyonunun farklılıkları depresyon oranlarındaki bu geniş dağılımı açıklayabilir (145, 146). FMS ve psikolojik belirtiler arasındaki ilişkiler ülkemizde yapılan değişik çalışmalara da konu olmuştur. Bilgici ve ark.'nın (147) 18–55 yaş arası kadın FMS hastalarında depresyon sıklığını ve sosyal fonksiyonları sağlıklı kontrollerle karşılaştıran çalışmalarında FMS'li kadınların %32'sinde depresif bozukluk saptandığı, kontrol grubunda ise bu oranın

%8 olduğu rapor edilmiştir. Araştırmacılar FMS’li hasta grubunda kontrollere kıyasla HDS ve HAS skorlarının da yüksek olduğunu ve FMS ile depresyon arasındaki bu sık birlikteliğin FMS’nin temel belirtilerinden bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Madenci ve ark.’nın (142) kronik ağrılı hastalar ile FMS hastalarını karşılaştırdıkları ve HDS, BDS ve HAS skorlarını ölçüt olarak kullandıkları çalışmalarında ise iki grup arasında anlamlı bir farkın olmadığı bildirilmiştir.

Çalışmamıza alınan FMS’li hastalar depresyon ve anksiyete açısından psikiyatri polikliniğimizde değerlendirilmişlerdir. SCID-I uygulanarak yapılan bu değerlendirmelerde çalışmaya alınan hastaların 19’unda (NGB: 9, kontrol: 10) depresyon bulguları gözlenmiştir. Çalışma öncesinde hastalara yapılan psikolojik değerlendirme ölçeklerinde gerek depresyon gerekse anksiyete ölçeklerinde saptanan skor ortalamalarının, bu testlerdeki normal populasyon değerlerine kıyasla yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda her iki grupta da psikolojik değerlendirme ölçeklerin tamamında anlamlı düzelmeler saptanmış ve bu düzelmelerin 24. haftadaki takipte de devam ettiği gözlenmiştir.

FMS, hastaların yaşam kalitesini ve sosyal işlevselliğini belirgin düzeyde etkileyen kronik ağrılı bir hastalıktır. Bizim çalışmamızda FMS’nin yaşam kalitesi üzerine olan etkisi SF-36 ve FIQ ile değerlendirilmiştir. FMS hastalarında yapılan değişik çalışmalarda yaşam kalitesini değerlendirmek için SF-36 kullanılmıştır (152,153). FIQ, FMS hastalarında yapılan klinik araştırmalarda yaşam kalitesini ölçmek için kullanılmıştır (154,155,156,157). EULAR çalışma grubunun önerilerinde de FMS hastaların fonksiyonelliğinin değerlendirilmesinde klinik çalışmalarda mutlaka FIQ’in de yer alması gerektiği söylenmektedir (151).

Bizim çalışmamızda, SF-36 başlangıç değerlendirmelerinde iki grup arasında sosyal fonksiyon alt başlığı dışındaki tüm alt başlıkların ortalama skorları arasında anlamlı farklılık yoktu. Sosyal fonksiyon değerlendirmesinde ise kontrol grubundaki hastaların ortalama skoru daha düşüktü. Grup içi değerlendirmelerinde tüm alt başlıklarda anlamlı düzelmeler saptanmış ve bu düzelmelerin 24. haftadaki takipte de devam ettiği gözlenmiştir. Gruplar arası kıyaslamalarda da 8. hafta dışında, NGB

grubu lehine anlamlı farklılıklar saptanmıştır. FIQ skorları incelendiğinde her iki grupta yapılan değerlendirmelerde anlamlı düzelmelerin olduğu ve uzun dönem takiplerde de (24. hafta) bu düzelmelerin devam ettiği gözlenmiştir. Gruplar arası kıyaslamalarda ise düzelmelerin NGB grubu lehine olduğu saptanmıştır. Mueller ve arkadaşları tarafından (149) yapılan bir araştırmada 30 FMS'li hasta üzerinde NGB tedavisinin etkileri değerlendirilmiş ve tedavi öncesine kıyasla hastaların yaşam kalitesinde (FIQ) belirgin düzelmeye gözlenmiştir.

NGB grubundaki EEG kayıtlarından elde edilen veriler incelendiğinde, başlangıca göre tedavi bitiminde (4. hafta) NGB parametrelerinde bazı olumlu değişimler saptanmış ancak bunlar istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. NGB ritimlerinden theta bandı ile SMR bandı ortalama genlik değerlerinin oranıyla elde edilen theta/SMR değerlerinde ise tedavi öncesine kıyasla 4. hafta sonunda anlamlı azalma gözlenmiştir. SMR'ın talamik inhibitör yolların aktif olduğu durumda sensorimotor korteks tarafından ortaya çıkarılan bir ritim olduğu bilinmektedir (111). SMR aktivitesi baskın kişiler konsantrasyonları iyi, strese uzak ve sakin insanlardır. NGB tedavisinin SMR genliğinde artışa neden olmasından dolayı talamik inhibitör yollarında aktivasyona neden olduğu ve bu yolla hastaların üst merkezlerindeki kortikal disinhibisyonu azaltarak etki ettiği öngörülebilmektedir. NGB tedavisinde amaca yönelik fonksiyonel aktiviteler üzerinde çalışılmasında konsantrasyon ve tekrarlayıcı hareket uygulamanın temel prensibidir (110). Her ne kadar bu konuda elde edilmiş bilimsel veriler mevcut değilse de NGB'de yoğunlaşarak ve tekrarlar ile uygulanan pratikler beyin plastisitesinde rol oynayabilir (110).

Çalışmamızda, NGB tedavisinin hastaların klinik bulgularında, psikolojik durumlarında ve yaşam kalitelerinde uzun dönem devam eden belirgin düzelmeler sağladığı saptanmıştır. FMS'de NGB tedavisinin, antidepresan tedaviye kıyasla daha üstün olduğu, etkisinin daha hızlı ortaya çıktığı ve daha kalıcı etkiye sahip olduğu da bu çalışmada gösterilmiştir. SMR tedavisinin ve SSRI grubu ilaçların, OİP'ler üzerindeki etkilerinin benzerliği göz önüne alındığında, FMS semptomlarını gidermede muhtemelen talamokortikal regülasyon mekanizmaları üzerinden çalıştığı söylenebilir. NGB'den elde edilen iyi sonuçların uzun süre kalıcı olması, beyinde

gerçekleşen plastik değişikliklerle bağlantılı olabilir. Kontrol grubunda kullanılan ilaç dozunun düşük olması ve sadece 8 hafta süresince kullanılması, ilaç etkinliğinin daha geç ortaya çıkmasını ve daha çabuk ortadan kalkmasını açıklayabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda FMS’de SMR tedavisinin kalıcı etkinliğinin gösterilmiş olması, NGB’nin bu hastalıkta kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Klinik tecrübelerin artması için daha geniş kontrollü çalışmalara ve etki mekanizmalarının objektif olarak aydınlatılabilmesi için kortikal reorganizasyonu ortaya koyan kantitatif EEG, OİP ve nöroradyoloji (fonksiyonel MRG, Spektral Analizler vb.) ile yapılan araştırmalara gereksinim vardır.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

FMS'li hastalarda NGB uygulamalarından SMR eğitiminin (NGB grubu) SSRI (escitalopram 10 mg/gün) ilaç kullanımına (kontrol grubu) kıyasla etkinliklerini karşılaştırmak amacıyla prospektif, tek kör, randomize bir çalışma tasarladık. Çalışmamızda;

1- NGB ve kontrol gruplarında yapılan grup içi değerlendirmelerde, ağrı ve yorgunluk için VAS skorlarında her iki grupta da anlamlı düzelmeler saptanmış ve bu düzelmelerin 24. haftadaki takiplerde de devam ettiği gözlenmiştir. Gruplar arası değerlendirmelerde ise iyilik halinin NGB lehine anlamlı olduğu saptanmıştır.

2- Hastalarımızın 19'unda (NGB: 9, kontrol: 10) başlangıçta depresyon bulguları gözlenmiş olup, her iki grupta da çalışma boyunca uygulanan psikolojik değerlendirme ölçeklerin tamamında anlamlı düzelmeler saptanmış ve bu düzelmelerin 24. haftadaki takiplerde de devam ettiği gözlenmiştir.

3- Hastaların yaşam kalitesini ve sosyal işlevselliğini saptamada kullanılan SF-36 ölçeğinde başlangıç değerlendirmelerinde iki grup arasında sosyal fonksiyon alt başlığı dışındaki tüm alt başlıkların ortalama skorları arasında anlamlı farklılık yoktu. Sosyal fonksiyon değerlendirmesinde ise kontrol grubundaki hastaların ortalama skoru daha düşüktü. Çalışma sonunda yapılan incelemelerde grup içi değerlendirmelerinde tüm alt başlıklarda anlamlı düzelmeler saptanmış ve bu düzelmelerin 24. haftadaki takiplerde de devam ettiği gözlenmiştir. Gruplar arası kıyaslamalarda tüm alt gruplarda 8. hafta dışında, fiziksel fonksiyon ve emosyonel rol kısıtlılığı parametrelerinde ise ek olarak sırasıyla 16. ve 2. hafta değerlerinin dışında NGB grubu lehine anlamlı farklılıklar saptanmıştır.

4- Bir başka işlevsellik ölçeği olan FIQ skorları incelendiğinde her iki grupta yapılan değerlendirmelerde anlamlı düzelmelerin olduğu ve uzun dönem takiplerde

de (24. hafta) bu düzelmenin devam ettiği gözlenmiştir. Gruplar arası kıyaslamalarda ise düzelmenin NGB grubu lehine olduğu saptanmıştır.

5- NGB grubundaki EEG kayıtlarından elde edilen veriler incelendiğinde, başlangıca göre tedavi bitiminde (4. hafta) NGB parametrelerinde bazı değişimler saptanmış ancak bunlar istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. NGB ritimlerinden theta bandı ile SMR bandı ortalama genliklerinin oranıyla elde edilen theta/SMR değerlerinde ise tedavi öncesine kıyasla 4. hafta sonunda anlamlı azalma gözlenmiştir. NGB tedavisi ile SMR genliğinde göreceli artışın talamik inhibitör yollarda aktivasyona neden olduğu ve bu yolla hastaların üst merkezlerindeki kortikal disinhibisyonu azaltarak, klinik parametrelerde de gözlenen iyilik halinin ortaya çıkmasını sağladığı öngörülmüştür.

6- NGB tedavisinin fibromiyalji sendromlu hastaların klinik bulgularında, psikolojik durumlarında, yaşam kalitelerinde ve sosyal işlevselliğin artırılmasında uzun dönem devam eden belirgin düzelmeler sağladığı saptanmıştır. NGB'den elde edilen iyi sonuçların uzun süre kalıcı olması, beyinde gerçekleşen plastik değişikliklerle bağlantılı olabilir. Kontrol grubunda kullanılan ilaç dozunun düşük olması ve sadece 8 hafta süresince kullanılması, ilaç etkinliğinin daha geç ortaya çıkmasını ve daha çabuk ortadan kalkmasını açıklayabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda FMS'de SMR tedavisinin kalıcı etkinliğinin gösterilmiş olması, NGB'nin bu hastalıkta kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Klinik tecrübelerin artması için daha geniş kontrollü çalışmalara ve etki mekanizmalarının objektif olarak aydınlatılabilmesi için kortikal reorganizasyonu ortaya koyan kantitatif EEG, OİP ve nöroradyoloji (fonksiyonel MRG, Spektral Analizler vb.) ile yapılan araştırmalara gereksinim vardır.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Fibromiyalji Sendromu (FMS), nedeni bilinmeyen, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, vücudun çeşitli yerlerinde duyarlı noktalar ve sıklıkla baş ağrısı, sabah sertliği, psikolojik bozukluklar, karın ağrısı, dismenore gibi birçok belirtinin eşlik edebildiği edinilmiş bir sistemik bozukluktur. Nörogeribildirim (NGB), kişinin kendi nörofizyolojik beyin ritimlerinin genlik, sıklık ve uyumluluklarını değiştirme yetisine yardımcı olan bir öğrenme stratejisidir.

**Yöntem:** Bu randomize, kontrollü, tek kör çalışmada FMS tanısı alan hastalarda NGB uygulamasının terapötik etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmaya 40 FMS'li hasta alındı. NGB grubundaki hastalara 20 seans NGB-sensorimotor ritim (SMR) çalışması yapılırken, kontrol grubunda bulunan hastalara 10 mg/gün escitalopram tedavisi 8 hafta boyunca uygulandı. Her iki grupta 18'er hasta çalışmayı tamamladı. Tüm hastalara tedavi başlangıcında, 2, 4, 8, 16 ve 24. haftalarda ağrı ve yorgunluk için Vizüel Analog Skala (VAS), Hamilton Depresyon ve Anksiyete Skalası (HDS, HAS), Beck Depresyon ve Anksiyete Skalası (BDS, BAS), Fibromiyalji Etkilenim Sorgulaması (Fibromyalgia Impact Questionnaire-FIQ) ve kısa form 36 ölçeği (Short Form-36-SF-36) uygulandı.

**Bulgular:** Her iki grupta da tüm ölçeklerde anlamlı düzelmeler gözlemlendi (tüm parametreler için  $p<0,05$ ). İki grup arasındaki kıyaslamalarda ise düzelmeler NGB grubu lehine bulundu (tüm parametreler için  $p<0,05$ ). NGB grubundaki iyileşmeler 2. haftada başlamakta ve 4. haftada maksimum seviyeye ulaşmaktaydı ( $p<0,05$ ). Kontrol grubundaki düzelmeler de 2. haftada başlamakta ancak maksimum etkinliğe 8. haftada ulaşılmaktaydı ( $p<0,05$ ). NGB parametreleri açısından theta/ SMR oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmadan elde edilen bulgular, NGB tedavisinin FMS' de yeni bir teröpatik yaklaşım olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji Sendromu, Nöro-geribildirim, Ağrı

## 8. ABSTRACT

**Aim:** Fibromyalgia syndrome (FMS) is an acquired systemic disorder of uncertain etiology characterized by widespread musculoskeletal pain, fatigue, increased tenderness in multiple points, and several symptoms including headache, morning stiffness, psychological disorders, abdominal pain and dysmenorhea. Neurofeedback (NFB) is an operant conditioning procedure that supports the individual's ability to modify the amplitude, frequency or coherency of the neurophysiologic rhythms of the brain.

**Method:** In this randomized controlled single-blind study, it is aimed to research the therapeutical efficacy of the NFB in FMS patients. Forty FMS patients are involved the study. Twenty sessions of NFB-sensorymotor rhythm (SMR) study were given to the patients in NFB group, while 10 mg per day escitalopram treatment was given to the patients in control group. Eighteen patients in each group completed the study. We applied a 20 sessions of NFB on eighteen patients with FMS during 4 weeks and escitalopram treatment (10 mg/day) on eighteen patients with FMS during 8 weeks. Visual Analogue Scale (VAS) for pain and fatigue, Hamilton Depression and Anxiety Scale (HDS, HAS), Beck Depression and Anxiety Scale (BDS, BAS), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and Short Form 36 (SF-36) were applied to all patients baseline, 2, 4, 8, 16 and 24 weeks after the study.

**Results:** Significant improvements were obtained in all of the scales after the treatment in both groups (for all parameters  $p < 0,05$ ). These improvements were detected to be in the behalf of NFB group in the analyses between two groups (for all parameters  $p < 0,05$ ). The improvements in NFB treatment were detected to begin in 2<sup>nd</sup> week and reach the maximum efficacy at 4<sup>th</sup> week ( $p < 0,05$ ). On the other hand, the improvements in SSRI treatment were detected to begin in 2<sup>nd</sup> week and reach the maximum efficacy at 8<sup>th</sup> week ( $p < 0,05$ ). When the NFB parameters measured during the study were analyzed, a statistically significant decrease in theta/ SMR ratio at the end of the treatment were observed comparing with the baseline ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions:** The data derived from this study suggests that the NFB application might be a novel therapeutic modality in FMS.

**Key Words:** Fibromyalgia Syndrome, Neurofeedback, Pain.

## 9. KAYNAKLAR

1. Shuer ML. Fibromyalgia: symptom constellation and potential therapeutic options. *Endocrine*. 2003; 22 (1): 67–76.
2. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002; 28 (2): 353–65.
3. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*. 2004; 292 (19): 2388–95.
4. Egner T, Gruzelier JH. EEG biofeedback of low beta band components: frequency-specific effects on variables of attention and event-related brain potentials. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115 (1): 131–9.
5. Egner T, Zech TF, Gruzelier JH. The effects of neurofeedback training on the spectral topography of the electroencephalogram. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115 (11):2452–60.
6. Angelakis E, Lubar JF, Stathopoulou S. Electroencephalographic peak alpha frequency correlates of cognitive traits. *Neurosci Lett*. 2004; 371(1): 60–3.
7. Özgöçmen S, Yoldaş T, Kamanlı A, Yıldızhan H, Yiğiter R, Ardıçoğlu O. Auditory P300 event related potentials and serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2003; 62:551–5.
8. Özgöçmen S, Çimen OB, Ardıçoğlu O. Relationship between chest expansion and respiratory muscle strength in patients with primary fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2002; 21:19–22
9. Egner T, Gruzelier JH. Learned self-regulation of EEG frequency components affects attention and event-related brain potentials in humans. *Neuroreport*. 2001; 12: 4155–60.
10. Perlis ML, Giles DE, Bootzin RR, Dikman ZV, Fleming GM, Drummond SP, Rose MW. Alpha sleep and information processing, perception of sleep, pain, and arousability in fibromyalgia. *Int J Neurosci*. 1997; 89 (3–4): 265–80.
11. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain. In *arthritis and allied Condition*, 12th edition, Lea& Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992,1383.

12. Henriksson KG, Bengtsson A. Fibromyalgia, a clinical entity, *Can. J. Physiol.Pharmacol.* 1991; 69: 672-77.
13. Boissevan MD, Mc Cain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. I. Medical and Pathophysiological Aspects; *Pain*, 1991; 45: 227-38.
14. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology*. London Mosby, 1994; 5: 16. 1-12.
15. Kayhan Ö. Fibromiyalji Sendromu. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1993; 627-639.
16. Mc Cain G, Scudds RA. The concept of primary fibromyalgia (fibrositis): clinical value, relation and significance to other chronic musculoskeletal pain syndromes. *Pain*. 1988; 33:273-287.
17. Kayhan Ö; Fibromiyalji. Medikomatom Basın Yayım, Ankara, 1995.
18. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ. Primary Fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin.Arthritis Rheum.* 1981; 11: 151-171.
19. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. The American College of Rheumatology 1990 criteria for classification of fibromyalgia: report of multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:160-172.
20. Yunus MB, Kalyan-Raman UP: Muscle Biopsy findings in Primary Fibromyalgia and other forms of nonarticular Rheumatism; *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1989; 15 (1): 115-134.
21. Uveges JM, Parker JC, Smarr KL. Psychological symptoms in primary fibromyalgia syndrome relationship to pain, life stress and sleep disturbance. *Arthritis and Rheumatism*, 1990; 33 (8): 1278-1283.
22. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/ fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism*, 1992; 35 (5): 550-6.
23. Bennet R, Clark S. The right approach to exercise. *Fibromyalgia Newsletter*. 1997; 10: 3-6.
24. Martinez-Lavin M, Hermesillo AG, Mendoza C. Orthostatic sympathetic deagregement in subjects with fibromyalgia. *J.Rheumatol.* 1997; 24: 714-8.

25. Smart PA, Waylonis WG, Hackshaw KM. Immunologic profile of patients with Fibromyalgia, *J.Phys Med Rehabil.* 1997; 76: 231-234.
26. Cote K, Moldofsky H. Sleep daytime symptoms and cognitive performance in fibromyalgia. *J. Rheumatol.* 1998; 24(10): 2014-2023.
27. Carette S. Fibromyalgia 20 years later: what have we really accomplished. *J. Rheumatol.* 1995; 22 (4): 590-92.
28. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia, In *Arthritis and Allied Conditions.* 1996; 84: 1619-99.
29. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in general population. *Arthritis Rheum* 1995; 38:19-28.
30. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ: Aspects of fibromyalgia in the general population sex, pain threshold and fibromyalgia symptoms, *J. Rheumatol,* 1995; 22:151-6.
31. Yunus MB, Rawlings KK, Khan MA, Gren JR. Genetic studies of multicasess families with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 247.
32. Offenbacher M, Bondy B, De Jonge S, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene region. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 248-288.
33. Norregaard J, Bülov PM, Washergaard Paulsen P. and colleagues: Muscle strength, voluntary, activation and cross sectional muscle area in patients with fibromyalgia. *British Journal of Rheumatology.* 1995; 34: 925-931.
34. Kayhan Ö. Ağrı serisi, Fibromiyalji. Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 1995.
35. Yunus MB. Fibromyalgia Syndrome: current concepts of biophysiological mechanisms and management. *Romatol. Tıp. Rehab.* 16. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi Konferans kitabı. 1997; 8 (2): 120.
36. Goldenberg D, Maskıy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia, *Arthritis Rheum.* 1996; 39 (11): 1852-9.
37. Russell IJ. A metabolic basis for fibromyalgia syndrome; *Fibromyalgia and Myofascial Pain,* H. Vaeroy & H.Merskey, Elsevier science Publishers, 1993; 283-309.

38. Atlı AD, Öztekin F, Erdoğan S: Primer Fibromiyalji sendromunda nokturnal growth hormon sekresyonu. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 1997; 22(3): 106-110.
39. Bethea CL, Pecins-Thompson M, Shutzer WE. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol. Neurobiol* 1998; 18: 87-123.
40. Defourny L, Warenbourg M. Estrogen modulation of neuropeptides: somatostatin, neurotensin and substance P in the ventrolateral and arcuate nuclei of the female guinea pig. *Neurosci Res.* 1999; 33: 223-8.
41. Bağış S, Tamer L, Şahin G, Biçer A, Karabiber M, Erdoğan C. Fibromiyaljili hastalarda eser element düzeyleri. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 2003; 3 (1): 19-22.
42. Akkoç Y. Fibromiyalji Sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. 4. RASD Geleneksel sempozyumu özet kitabı, Elazığ, 2001.
43. Reynolds MD. Clinical diagnosis of psychogenic rheumatism. *West J Med.* 1978; 128: 285.
44. Boissevain MD, Mc Cain GA. Towards an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, II. Psychological and phenomenological aspects. *Pain* 1991; 45: 239-48.
45. Caro VJ. IS there an immunologic comonenet to the fibromyalgia syndrome? *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 1989; 15 (1):169-186.
46. Leventhal LJ, Naides SJ, Freundlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis and Rheumatism*, 1991; 34 (10): 1319.
47. Gur A, Karakoc M, Nas K. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J.Rheumatol.* 2002; 29: 358-61.
48. Smythe H: Studies of sleep in Fibromyalgia techniques, clinical signifiante and future directions. *British Journal of Rheumatology*, 1995; 34: 897-901.
49. Russell IJ, Viprao GA, Morgan WW, et al. Is there a metabolic basis for the fibrositis syndrome? *AM J Med.* 1986; 81(3A): 50-54.
50. Moldofsky H. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989; 15(1) : 91-103
51. Gür A. Fibromiyaljide etyopatogenez ve ağrı mekanizmaları. 1.Ulusal Romatizmal Hastalıklar Kongresi Kongre Kitabı, 2004; 19 (1): 24-36.



52. Rosenhall U, Johansson G, Ömdahl G. Otoneurologic and audiologic findings in fibromyalgia. *Scand J Rehab Med.* 1996; 28: 225-232.
53. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996; 22(2) : 267-284.
54. Russell, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(11) : 1593-1601.
55. Van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, et al. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS) : is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity ? *Scand J Rheumatol.* 1992; 21 : 35-37.
56. Yunus MB: Towards a model of pathology of fibromyalgia, aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation; *J.Rheumatism*; 1992; 19 (6): 846-50.
57. Hagglund KJ, Reiser WE, Buckelew SP, Hewet J, Kay DR. Weather, beliefs about weather and disease severity among patients with fibromyalgia patients. *Arthritis Care and Research*, 1994; 7 (3): 130-5.
58. Akkuş S, Koşar A, BeyazıtO. Fibromiyalji tanısı konan 220 vakanın klinik özellikleri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998; 1(1): 41-46.
59. Pellegrino MJ. Atypical chest pain as initial presentation of primary fibromyalgia. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1990; 71(6): 526-28.
60. Brückle W, Lautenschlager J, Müller W. The course and topography of pain in fibromyalgia. *EULAR Bulletin* 1992; 1: 12-18.
61. Yurdakul S. Yumuşak Doku Romatizması. *Romatoloji Sempozyumu* 18-24, İstanbul, 1989.
62. Şencan S. Fibromiyalji sendromunda aerobik egzersiz ve paroksetin tedavilerinin etkilerinin karşılaştırılması. *Uzmanlık tezi, İstanbul* 1997.
63. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms Mimicking Neurologic Disorders in Fibromyalgia Syndrome, *J.Rheumatol.* 1988; 15:8, 1271-73.
64. Bonafade RP, Downey DC, Bennet RM, An association of fibromyalgia with primary Sjögren syndrome: a prospective study of 72 patients, *J. Rheumatology*, 1995; 22: 133-6.

65. Waylonis GW, Heck W. Fibromyalgia syndrome: new associations. *Am J Phys Med Rehabil.* 71:343-348,1992.
66. Waylonis GW, Ronan PG, Gordon C. A profile of fibromyalgia in occupational environments. *Am J Phys Med Rehabil.* 1994; 73:112-115.
67. Fisher A. Pressure algometry in differential diagnosis of muscle pain; *Myofascial Pain and Fibromyalgia*, Mosby-Year Book, Inc, 1994, 121-39.
68. Yunus MB. Research in Fibromyalgia and Myofascial Pain Syndromes: Current Status, Problems and Future Directions; *Journal of Musculoskeletal Pain* 1993; 1: 23-47.
69. Berker E. Myofasyal ağrı sendromu ve tedavisi. *Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi.* 1997; 8(2):121-124.
70. Fukuda K, Straus SE, Hickie I. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Case Definition Study Group, *Ann Intern Med.* 1994; 121: 953-959.
71. Martinez JE, Febraz MB, Sato El, Atra E: Fibromyalgia versus Rheumatoid Arthritis; a longitudinal comparison of the quality of life. *J.Rheumatol.* 1995; 22 (2): 270-4.
72. Bombardier CH, Burchwald D. Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome. *Physical Therapy in Perspective*, 1997; 1(5): 233-34.
73. Berker E. Fibromiyalji sendromunda tanı ve tedavi yaklaşımları. *Ağrı Dergisi. Ağrı Bülteni.* 1994/1.
74. Nicassio PM, Radojerevic V, Weismen MH, Schuman C., Jung K., Schoenfiel SM, Knoll T; Cognitive and Behavioral, Interventions for Fibromyalgia, *J. Rheumatol*, 1997; 24(10): 200-7.
75. Burckhardt CS, Mannerkorpi K, Hedenberg L, Bjelle A. A randomized, controlled clinical trial of education and physical training for women with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1994; 21:714-720.
76. Russell IJ, Fletcher EM, Michalek JE, McBroom PC, Hester GG. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind placebo controlled study. *Arthritis Rheum.* 1991; 34(5):552-560.

77. Russell J, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2000; 6:250–7.
78. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003; 114: 537–45.
79. Patrick M, Swannell A, Doherty M. Chlormezanone in primary fibromyalgia syndrome a double blind placebo controlled study. *British Journal of Rheum*. 1993; 32:55-58.
80. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis and Rheum*. 1994; 37(1): 32-40.
81. Uçeyler N, Häuser W, Sommer CA. Systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008; 59(9): 1279-98.
82. Nishishinya B, Urrútia G, Walitt B, et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(12): 1741–6.
83. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol*. 1998; 37: 1279–86.
84. Ginsberg F, Mancaux A, Joos E, Vanhove P, Famaey J-P. A randomized placebocontrolled trial of sustained-release amitriptyline in primary fibromyalgia. *J. Musculoskeletal Pain* 1996 (4): 37–47.
85. Thomas E, Blotman F. Are antidepressants effective in fibromyalgia? *Joint Bone Spine*. 2002; 69(6): 531-3.
86. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich 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 Rheum* 2004; 50: 2974–84.

87. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; 119:5–15
88. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebocontrolled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol.* 2004; 19:S27–35
89. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsoc B. A randomized, controlled trial of citalopram in treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995; 61: 445–9.
90. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002;112:191–7
91. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur. J Pain* 2000; 4(1): 27–35
92. Akyüz G. Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu. In: Tuna N, eds. *Elektroterapi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2. baskı,2001:163-176.
93. Alper S. Transkütan Elektriksel Sinir Stimulasyonu. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y, eds. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Cilt 1.* Ankara: Güneş Kitabevi, 2000: 790-798.
94. Nusreti H, Safati B, Güneri S, Durmaz B, Akşit R. Primer Fibromiyalji tedavisinde akupunktur ve TENS'in yeri. *Ege Fiz Tıp Reh Der.* 1(3): 175-178. 1995.
95. Yoleri Ö, Şahin Y, Celeboğlu, G, Cüreklibatır F, Bircan Ç. Fibromiyalji tedavisinde balneoterapi ve konvansiyonel fizik tedavi modalitelerinin etkinliği *Ege Fiz Tıp Reh.* 1996; 2(1-2): 37-40.
96. Oltulu H, Cantürk F. Primer fibromyalji sendromunda ultrason ve lazer tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998; 1(1): 25–28.
97. Öğrendik M, Yalınkılıç A, Kokino S, Sarıkaya A. Fibromiyalji tedavisinde lineer polarize polikromatik ışığın etkileri. *Fiz.Ted ve Rehabil.Der.* 1995; 2: 73–76.
98. Low J, Reed A. *Electotherapy explained.* Butterworth- Heinemann, Oxford, 1990, 163–274.

99. Kılınç Ş. Tıp'ta biofeedback uygulamaları. *Romatol. Tıb. Rehab.* 1993; 4(3) : 199–204.
100. Ferraccioli G, Ghirelli L, Scita F, Nolli M, Mozzani M, Fontana S, Scorsonelli M, Tridenti A, De Risio C. EMG-biofeedback training in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1987; 14(4): 820–5.
101. Berman BM, Swyers JP, Ezzo J. The evidence for acupuncture as a treatment for rheumatologic conditions. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000; 26(1):103–15.
102. Coruzzi P, Ravanetti C, Muiari L, Biggi A, Vescovi PP, Novarini A. Circulating opioid peptides during water immersion in normal man. *Clin Sci.* 1988; 74: 133–6.
103. Kocabaş H, Yılmaz G, Uğurlu H. Fibromiyalji Sendromunda Hidroterapi ile Amitriptilin Etkinliğinin Karşılaştırması. *Romatizma* 2007; 22: 91–6
104. Martin L, Nutting A, MacIntosh BR. An exercise program in the treatment of Fibromyalgia. *J. Rheumatol.* 1996; 23(6): 1050.
105. Bennet RM, Burckhardt S, Clark SR. Group treatment of fibromyalgia: a 6 month outpatient program. *J.Rheumatol,* 1996; 23: 3, 527.
106. Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA, Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia; a 4,5 year prospective study. *Scand J Rheumatol.* 1996; 25: 77–86.
107. Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alen M. Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia: comparison with healthy women. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:21-6
108. Valkeinen H, Alen M, Hannonen P, Hakkinen A, Airaksinen O, Hakkinen K. Changes in knee extension and flexion force, EMG and functional capacity during strength training in older females with fibromyalgia and healthy controls. *Rheumatology Oxford* 2004; 43: 225-8.
109. Schachter CL, Busch AJ, Peloso P, Sheppard MS. The effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Phys Ther.* 2003; 83:340-58.
110. Dursun E. Biofeedback. Oğuz H, Dursun E, Dursun N ed. *Tıbbi Rehabilitasyon.* İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004 s: 447–457

111. Schwartz NM, Schwartz MS. 2003. Definitions of biofeedback and applied psychophysiology. In: Schwartz MS, Andrasik F, editors. Biofeedback. 3rd ed. New York: The Guilford Press. p 27-42
112. Basmajian JV. 1982. Clinical use of biofeedback in rehabilitation. *Psychosomatics* 23: 67-73.
113. Wolf SL. 1983. Electromyographic biofeedback applications to stroke patients. A critical review. *Physical Therapy* 63:1448-1459.
114. Basmajian JV: Biofeedback in physical Medicine and rehabilitation. In: DeLisa JA, Bruce MG (eds). *Rehabilitation Medicine: Principles and Practice*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998
115. Basmajian JV: Control and training of individual motor units. *Science* 141: 440-441, 1963
116. Kayıran S, Dursun E, Ermutlu N, et al. Neurofeedback in Fibromyalgia Syndrome *Ağrı* 2007; 19 (3): 47–53
117. Stermann MB, Egner T, *Foundation and Practice of Neurofeedback for the Treatment of Epilepsy*. *Applied Psychophysiology & Biofeedback*, 2006.
118. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW (1997) *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinical Version*. Washington D.C, American Psychiatric Press.
119. Çorapçioğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E *DSM-IV Eksen-I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme*. Hekimler Yayın Birliği, Ankara 1999
120. Williams BW. A structured interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatr.* 1978; 45: 742–747
121. Akdemir A, Türkçapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry.* 2001;42(2):161-5.
122. Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen Psychiatry.* 1961; 4: 561–571
123. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7: 3–13

124. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959; 32: 50–55
125. Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N, Karaağaoğlu E, Yolaç P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1998; 9: 114-117
126. Beck AT. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen Psychiatry* 1961; 4: 561–571
127. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish Version of The Beck Anxiety Inventory Psychometric Properties. *J Cogn Psychother. Int Q.* 1998; 12: 163-172.
128. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. SF-36'nın Türkçe için güvenilirliği ve geçerliliği. *Ege Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Dergisi* 1999
129. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* 1991; 18(5):728–33
130. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int* 2000; 20(1): 9-12
131. Ritter W, Ruchkin DS. A review of event-related potential components discovered in the context of studying P3. Friedman D, Bruder G, ed. *Psychophysiology and Experimental Psychopathology.* s.1–33, The New York Academy of Sciences, New York, 1992.
132. Bennet RM: The Fibromyalgia Syndrome: Myofascial Pain and the Chronic Fatigue Syndrome. Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, (Ed). *Textbook of Rheumatology.* 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania, W.B. Saunders Company 1993, 471-9
133. Littlejohn G. Difficult Fibromyalgia. Klippel JH, Dieppe PA, (Ed.) 1 th ed. *Practical Rheumatology.* Times Mirror International Publishers Limited, London 1995, 128-9.
134. Yunus MB, Masi AT: Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb Movement Disorder and Psychogenic Pain. Mc Carty DJ, Koopman WJ, (Ed.) *Arthritis and Allied Conditions* 12th ed. Lea&Febiger, Philadelphia, USA 1993, 1383-401
135. Naranjo HA, Rodriguez LC, Ojeda BS: Fibromyalgia syndrome. *An Med Interna,* 1992; 9(2): 95-100

136. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1991; 34(1): 15-25.
137. Ng SC. The Fibromyalgia syndrome. *Singapore Med J,* 1992; 33(3): 294-5.
138. Branco JC. The diagnosis and treatment of fibromyalgia. *Acta Med Port.* 1995; 8(4): 233-88
139. Geel SE. The Fibromyalgia syndrome musculoskeletal pathophysiology. *Semin Arthritis Rheum,* 1994; 23(5): 347-53.
140. Polich, J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: An integrative review. *Biol. Psychol.* 1995; 41: 103–146.
141. Hauri P, Percy L, Hellekson C, Hartmann E, Russ D. The treatment of psychophysiological insomnia with biofeedback: a replication study. *Biofeedback Self Reg.* 1982; 7:223–35
142. Madenci E, Herken H, Yağız E, Keven S, Güsoy S. Kronik ağrılı ve fibromiyalji sendromlu hastalarda depresyon düzeyleri ve ağrı ile başa çıkma becerileri. *Türk. Fiz. Tıp Rehab. Derg.* 2006; 52(1):19-21
143. Ahles TA, Khan SA, Yunus MB, Spiegel DA, Masi AT. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J. Psychiatry* 1991; 148: 1721-6.
144. Suhr JA. Neuropsychological impairment in fibromyalgia. Relation to depression, fatigue, and pain. *J Psychosom. Res.* 1999; 47: 403-10
145. Retfalvi PM, Rosse RB, Deutsch SI. Fibromyalgia: a neuropsychiatric perspective. *J. Musculoskel. Med.* 1997; 14: 52-61.
146. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: Why aren't all patients depressed? *J Rheumatol.* 2000; 27: 212-9
147. Bilgici A, Akdeniz O, Güz H, Ulusoy H. Fibromiyalji Sendromunda Depresyon ve Sosyal Uyumun Rolü. *Türk Fiz. Tıp Rehab. Derg.* 2005; 51(3): 98-102
148. Siniatchkin M, Hierundar A, Kropp P, Kuhnert R, Gerber WD, Stephani U. Self-regulation of slow cortical potentials in children with migraine: an exploratory study. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2000; 25(1):13-32.



149. Mueller HH, Donaldson CC, Nelson DV, Layman M. Treatment of fibromyalgia incorporating EEG-Driven stimulation: a clinical outcomes study. *J Clin Psychol.* 2001; 57(7):933-52.
150. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41: 646–57.
151. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67; 536–541
152. Da Costa D, Dobkin PL, Fitzcharles MA, Fortin PR, Beaulieu A, Zummer M, et al. Determinants of health status in fibromyalgia: a comparative study with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2000; 27(2): 365-72
153. Strombeck B, Ekdahl C, Manthorpe R, Wikstrom I, Jacobsson L. Health-related quality of life in primary Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and fibromyalgia compared to normal population data using SF-36. *Scand J Rheumatol.* 2000; 29:20-28
154. Hidalgo J, Rico-Villademoros F, Calandre EP. An open-label study of quetiapine in the treatment of fibromyalgia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007; 31(1): 71-77.
155. Matsutani LA, Marques AP, Ferreira EA, Assumpção A, Lage LV, Casarotto RA, et al. Effectiveness of muscle stretching exercises with and without laser therapy at tender points for patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(3): 410-415.
156. Babu AS, Mathew E, Danda D, Prakash H. Management of patients with fibromyalgia using biofeedback: a randomized control trial. *Indian J Med Sci.* 2007; 61(8): 455-461.
157. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain.* 2008; 9(9):792-805

**10. EK-1: FORMLAR**  
**SCID –II**



## HAMILTON DEPRESYON ÖLÇEĞİ



## BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ



## HAMILTON ANKSİYETE ÖLÇEĞİ



## BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

**KISA FORM-36 (SHORT FORM 36 - SF-36) SAĞLIK TARAMASI**









## **FIBROMİYALJİ ETKİ SORGULAMASI (FIQ)**