

**T.C**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON**  
**ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİLİ HASTALARDA BALNEOTERAPİ İLE BİRLİKTE**  
**FİZİK TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ VE SONUÇLARIN SERUM KORTİZOL**  
**SEVİYELERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Nurdagül AKTAŞ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**  
**2008**

**T.C**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON**  
**ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİLİ HASTALARDA BALNEOTERAPİ İLE BİRLİKTE**  
**FİZİK TEDAVİNİN ETKİNLİĞİ VE SONUÇLARIN SERUM KORTİZOL**  
**SEVİYELERİ İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Nurdagül AKTAŞ**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Sami HİZMETLİ**

**SİVAS**  
**2008**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Bu çalışma, jürimiz tarafından Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN:

ÜYE:

ÜYE:

ÜYE:

ÜYE:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2008

DEKAN

Prof. Dr. Okay BULUT

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12. 03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28. 03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen 'Tez Yazım Klavuzu'na göre hazırlanmıştır.

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	I
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET .....	IV
SUMMARY .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VI
TABLOLAR .....	IX
ŞEKİLLER.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Fibromiyalji Sendromu .....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji .....	2
2.1.4. Etyopatogenez .....	3
2.1.4.1. Genetik .....	3
2.1.4.2. Santral Mekanizmalar .....	4
2.1.4.3. İmmünolojik Bozukluk .....	17
2.1.4.4. Uyku Bozukluğu .....	17
2.1.4.5. Psikolojik Bozukluklar .....	18
2.1.4.6. Fibromiyalji Sendromunda Kas- İskelet Sistemi .....	19
2.1.5. Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması.....	20
2.1.6. Fibromiyalji Sendromunda Tanı Kriterleri .....	21
2.1.7. Klinik Bulgular.....	23
2.1.8. Laboratuvar Bulguları .....	23

2.1.9. Primer Fibromiyaljide Görülen Semptomlar.....	24
2.1.10. Ayırıcı Tanı .....	26
2.1.11. Prognoz.....	27
2.1.12. Primer FMS’de Tedavi.....	27
2.2. Balneoterapi .....	34
2.2.1. Tanım .....	34
2.2.2. Tarihçe.....	34
2.2.3. Balneoterapi Yöntemleri .....	34
2.2.4. Balneolojik Suların Özellikleri.....	36
2.2.5. Balneoterapinin Etki Mekanizması .....	37
2.2.6. Balneoterapinin Endikasyon ve Kontrendikasyonları.....	48
2.3. Kortizol.....	48
OLGULAR VE YÖNTEM .....	53
BULGULAR.....	60
TARTIŞMA .....	71
SONUÇLAR.....	77
KAYNAKLAR .....	78

### TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yetiŐmemde büyük katkıları bulunan Ana Bilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Sami HİZMETLİ'ye ve Ana Bilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Hasan ELDEN'e ve Sayın Doç. Dr. Ece KAPTANOĞLU'na uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Uzmanlık tezimde katkıları bulunan Sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a ve bu süreçte manevi desteğini benden esirgemeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Biz bu çalışmada fibromiyalji sendromunun tedavisinde, balneoterapi ve fizik tedavi ajanlarının birlikte kullanımının etkinliğini ve sonuçların serum kortizol seviyeleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Fibromiyalji sendromu tanısı alan 60 hasta ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Serum kortizol tayini Mikropartikül Enzimimmünoassey yöntemi ile yapıldı. Hastalar 2 gruba ayrılıp birinci gruba 3 hafta süreyle balneoterapi, fizik tedavi ajanları, medikal tedavi ve egzersiz programı uygulandı. İkinci gruba ise, balneoterapi haricinde aynı protokol tatbik edildi. Hastaların bazı klinik parametreleri Vizüel Analog Skala (VAS) ile bazıları ise var-yok şeklinde değerlendirildi. Hassas noktalar baş parmak ile tırnak yatağı solacak şekilde yaklaşık 4 kg'lık kuvvet uygulanarak tayin edildi. Hassasiyetin derecesi dolorimetri cihazı, hastaların ruhsal durumları Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), fonksiyonel değerlendirimi ise Fibromiyalji Sendromu Etki Sorgulaması Formu (Fibromiyalgi Impact Questionnaire (FIQ) kullanılarak yapıldı.

**Sonuçlar:** 3 hafta süren tedavi sonunda her iki grupta da anlamlı iyileşmeler olmuş ancak bu iyileşme balneoterapi uygulanan grupta daha belirgin olarak gözlenmiştir. Serum kortizol düzeyleri ise balneoterapi alan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber tedavi öncesi değerlere göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak kortizol seviyeleri ile değerlendirilen klinik parametreler arasında bir korelasyon gözlenmemiştir.

**Yorum:** Balneoterapi ve fizik tedavi ajanlarının kombine kullanımı fibromiyaljili semptomlarında, hassas nokta sayısı ve hassasiyetin derecesinde azalma, ruhsal ve fonksiyonel durumlarında ise iyileşme ile sonuçlanmaktadır ve bu iyilik hali serum kortizol seviyeleri ile ilişkili değildir.

**Anahtar Kelimeler:** Balneoterapi, Fizik Tedavi Ajanları, Fibromiyalji sendromu, Kortizol



## SUMMARY

**Objective:** We aimed to assess effectiveness of using combination of balneotherapy and physical agents and relationship between results and serum cortisole levels in the treatment of fibromyalgia syndrome.

**Method:** 60 patients with fibromyalgia syndrome and 30 healthy controls have been included. Determination of serum cortisole levels has been performed by Micro-particle Enzyme Immunoassay method. Patients were divided into two group and first group received balneotherapy, physical agents, medical treatment and exercise program for 3 weeks. Second group received same protocol except balneotherapy. Some of the clinical parameters of patients have been evaluated by Visual Analogue Scale (VAS) and some of them exist or absent. Sensible points have been assessed by applying 4 kilograms force with thumb till nail fold faded with thumb. Degree of sensitivity assessed with dolorimetre, psychological states of patients assessed with Beck Depression Inventory (BDI) and functional assessments were performed by using Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ).

**Results:** While there were significant healing in both groups after three weeks treatment, it has been observed that there was more significant improvement in the group which was received balneotherapy when compared with the group which didn't received balneotherapy. Serum cortisol levels were higher in balneotherapy group compared to the pre treatment levels however the difference was not statically significant and no correlation has been observed between serum cortisole levels and assessed clinical parameters.

**Conclusion:** Combined usage of balneotherapy and physical agents resulted with reduction in fibromyalgia symptoms, number of sensible points and degree of sensitivity and with healing in psychological and functional states and this wasn't related with serum cortisole levels.

**Keywords:** Balneotherapy, Physical Agents, Fibromyalgia Syndrome, Cortisole

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

HPA: Hipotalamo pitüiter adrenal

ACR: American College of Rheumatology

FMS: Fibromiyalji sendromu

FM: Fibromiyalji

5-HTT: Serotonin

NGF: Sinir büyüme faktörü

oCRH: Koyun coticotropin-releasing hormone

CRF: Kortikotropin Releasing Faktör

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

NPY: Nöropeptid Y

HPG: Hipotalamopitüiter gonadal

LH: Luteinize edici Hormon

FSH: Folikül stimüle edici hormon

TRH: Tiroid Salgılatıcı Hormona

TSH: Tiroid Stimüle edici Hormon

IGF-1: İnsülin Benzeri büyüme Faktörü-1

GH: Büyüme Hormonu

MR: Manyetik rezonans

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

NMDA: N-metil-D-aspartik asid

TNF: Tümör nekroz faktör

REM: Hızlı göz hareketi

EEG: Elektro ensefalo grafi

RA: Romatoid artrit

- SLE: Sistemik lupus eritematoz
- EMG: Elektromiyografi
- SSRI: Selektif seratonin geri alım inhibitörleri
- NDAİİ: Non Steroid Antiinflatuvar İlaçlar
- BDT: Bilişsel Davranış Tedavisi
- TENS: Transkutan Elektriksel Sinir Uyarımı
- US: Ultrason
- ANP: Atrial natriüretik peptid
- IL-6: İnterlökin-6
- PGE2: Prostaglandin E2
- LTB4: Lökotrien B4
- IL-1: İnterlökin-1
- HSP: Isı şoku proteinlerin
- VAS: Vizüel Analog Skala
- BDI: Beck Depresyon İndeksi
- FIQ: Fibromiyalji Sendromu Etki Sorgulaması Formu
- BT Balneoterapi
- FT: Fizik tedavi
- TÖ: Tedavi öncesi
- T. S: Tedavi sonrası
- a: ağrı
- yor: yorgunluk
- st: sabah tutukluğu
- hns: Hassas nokta sayısı
- hd: Hassasiyetin derecesi

baş ağ: baş ağrısı

uyk. boz: Uykü bozukluğu

paras: parastezi

sub. ek. şiş: Subjektif eklem şişliği

ibs: irritabl barsak sendromu

**TABLULAR**

Tablo 1: Amerikan Romatoloji Cemiyeti Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Tablo 2: FMS’de Görülen Semptomlar ve Görülme Sıklıkları

Tablo 3: Fibromiyalji Sendromunda Tedavi Prensipleri

Tablo 4: Fibromiyalji Sendromunda Tedaviler

Tablo 5: Özel Balneolojik Sularla Yapılan Banyo Kürlerinin Genel Karakteristikleri

Tablo 6: FIQ Formu Toplam Puan Hesaplaması

Tablo 7: Her İki Grupdaki Bireylerin Tedavi Öncesi (TÖ) Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 8: Her İki Grupdaki Bireylerin Tedavi Öncesi Baş Ağrısı (Baş Ağ), Uyku Bozukluğu (Uyk. BOZ), Parastezi (Paras.), Subjektif Eklem Şişliği (Sub. Ek. Şiş) ve İrritabl Barsak Sendromu (İbs) Yönünden Karşılaştırılması

Tablo 9: Her İki Grupdaki Bireylerin Tedavi Sonrası (T. S) Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 11: Balneoterapi ve Fizik Tedavi Uygulanan Grupda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Ölçülen Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 12: Balneoterapi ve Fizik Tedavi Uygulanan Grupda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Baş Ağrısı, Uyku Bozukluğu, Parastezi, Subjektif Eklem Şişliği Ve İrritabl Barsak Sendromu Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 13: Fizik Tedavi Uygulanan Grupda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Ölçülen Parametrelerin Karşılaştırılması

Tablo 14: Fizik Tedavi Uygulanan Grupda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Baş Ağrısı, Uyku Bozukluğu, Parastezi, Subjektif Eklem Şişliği ve İrritabl Barsak Sendromu Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 15: Balneoterapi ve Fizik Tedavi, Fizik Tedavi ve Kontrol Gruplarına Ait Serum Kortizol Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 16: Balneoterapi ve Fizik Tedavi Grubunda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasında Serum Kortizol Seviyeleri İle Ölçülen Parametreler Arasındaki İlişki Katsayılarının İncelenmesi

Tablo 17: Fizik Tedavi Grubunda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasında Serum Kortizol Seviyeleri İle Ölçülen Parametreler Arasındaki İlişki Katsayılarının İncelenmesi

**ŞEKİLLER**

Şekil 1: Fibromiyalji Sendromunda 18 Duyarlı Noktanın Lokalizasyonu

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS) etiyolojisi belli olmayan yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik bölgelerde hassasiyet, azalmış ağrı eşiği, uyku bozuklukları, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır (1). Başlıca orta yaş beyaz kadınlarda ve sosyoekonomik seviyesi orta ve yüksek kişilerde görülmektedir (2). Yaygın romatolojik bir hastalık olan osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatolojik bozukluk olarak kabul edilebilir (3).

Fibromiyaljinin etyolojisi ve mekanizmaları tam olarak anlaşılmamakla birlikte; ortaya çıkmasında nöroendokrin disfonksiyonlar yanısıra santral ağrı mekanizmaları ve santral sensitizasyon en önemli faktörler olarak görülmektedir (4). Son zamanlarda fibromiyalji gibi stres ile ilişkili birçok durumda, hipotalamo pitüiter adrenal (HPA) aksın değişik seviyelerinde yanıt azlığı ile karakterize hipokortizolizm denen bir fenomen tanımlanmıştır. Bu fenomen artmış stres aktivitesi, ağrı ve yorgunluk üçlüsü ile karakterizedir (5).

FM'deki temel patofizyolojik anormallikler ve altta yatan mekanizmalar bilinmediğinden tedavi de hipotetik mekanizmalara dayanmaktadır (6). Fibromiyalji sendromunda kliniğin kompleksliği ve semptomların kronikliği farmakolojik tedaviye cevabın yetersiz olması sonucunu doğurmuş ve non farmakolojik tedavilere hastaları yönlendirmiştir. Balneoterapi (BT) de romatik hastalıkların tedavisinde yüzyıllardır kullanılmaktadır (7). Ülkemizde de romatizmal hastaların balneolojik tedavi olanlar arasındaki payı %90'lara ulaşmaktadır. Balneoterapi uygulanan romatizmal hastalıklar arasında dejeneratif eklem hastalıkları ön plandadır. Bunları yumuşak doku romatizmaları ve inflamatuvar romatizmal hastalıklar izlemektedir (8).

Biz bu çalışmada fibromiyalji sendromunun tedavisinde, balneoterapi ve fizik tedavi ajanlarının birlikte kullanımının etkinliğini ve sonuçların serum kortizol seviyeleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Fibromiyalji Sendromu**

#### **2.1.1. Tanım**

Fibromiyalji sendromu; etiyojisi belli olmayan yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik bölgelerde hassasiyet, azalmış ağrı eşiği, uyku bozuklukları, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır. Sabah sertliği, baş ağrısı, baş dönmesi, iritabl bağırsak ve mesane sendromu, karın ve göğüs ağrıları, çene ağrısı, Raynaud fenomeni, sika semptomları, retiküler deri renk değişikliği, huzursuz bacak sendromu, hipermobilitate sendromu, deri duyarlılığı, dismenore, ellerde subjektif şişlik hissi, pareteziler, mitral valv prolapsusu gibi bulgu ve yakınmalar hastalığa eşlik etmektedir (1, 9, 10).

#### **2.1.2. Tarihçe**

1904 yılında Gowers tarafından ilk kez “fibrozit” terimi kullanılmış, 1920’lerde “nonartiküler romatizma”, “musküler romatizma”, 1950-60’larda “psikojenik romatizma” şeklinde tarif edilmiştir. 1981 yılında Smythe ve ark. fibrozit için tanı kriterleri yayınlamışlardır. Bu tarihten itibaren miyofasial ağrı sendromu ile fibrozitlerin yolu ayrılmıştır. 1981’de Yunus ve ark. “fibrozit “ yerine biyopsilerde gerçek bir enflamasyon saptanamaması nedeniyle “fibromiyalji” teriminin kullanılmasının daha uygun olacağını ileri sürmüşlerdir (10, 2). 1990 yılında “çok merkezli ağrı kriter komitesi” tarafından fibromiyalji (FM) terimi benimsenmiş ve daha önce önerilen tanı kriterleri gözden geçirilerek American College of Rheumatology (ACR) 1990 yılı kriterleri adı ile anılan ve halen geçerli olan tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir (11).

#### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Fibromiyalji başlıca orta yaş beyaz kadınların hastalığı olsa da çocuk ve yaşlılarda da gözlenmektedir. Genelde sosyoekonomik seviyesi orta ve yüksek kişilerde tanımlanmaktadır. Fibromiyaljinin insidansı bilinmemektedir. Nüfus ağırlıklı yapılan çalışmalarda erişkin kadınlarda prevalans %0.7 ile %13 arasında, erişkin erkeklerde ise %0.2 ile %3.9 arasında değişmektedir. Birinci basamak tedavi merkezlerinde sıklığı kadınlarda %3.7, erkeklerde ise %1.9’dur (2). Prevalans yaşla

birlikte artmakta ve 60-79 yaşları arasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Romatoloji kliniklerinde görülen hastaların %15-20'sini FMS oluşturmaktadır (10). Toplumda yaygın romatolojik bir hastalık olan osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatolojik bozukluk olarak kabul edilebilir (3).

Türkiye'de 20-64 yaşları arasındaki bayanlarda FMS prevalansı %3.6 bulunmuştur. En yüksek prevalanslar ise 50-59 yaş aralığında %10.1, eğitim düzeyi düşük olanlarda %10.7 ve boşanan kadınlarda %8.8 olarak saptanmıştır (12).

#### **2.1.4. Etyopatogenez**

Fibromiyaljinin etyolojisi ve mekanizmaları tam olarak anlaşılamamakla birlikte; ortaya çıkmasında nöroendokrin disfonksiyonlar yanısıra santral ağrı mekanizmaları ve santral sensitizasyon en önemli faktörler olarak gözükmektedir. Fibromiyaljide genetik faktörler, travma, inflamasyon, mental stres, enfeksiyon gibi faktörler nöroendokrin anormallikleri tetikleyebilmekte veya modüle edebilmektedir (4).

##### **2.1.4.1. Genetik**

Klinisyenler fibromiyaljililerin en az bir akrabasında ağrı semptomu veya romatolojik bir hastalık göstermişlerdir. Pellegrino ve ark.17 FM'li hasta ve onların 50 yakın akrabası üzerinde yaptıkları çalışmada, akrabaların %52'sinde fibromiyalji saptamışlardır. Kendi analizlerine dayanarak otozomal dominant geçebileceğini düşünmüşlerdir (13).

Yunus ve ark.39 fibromiyaljili hastanın tümünün birinci derece akrabalarının en az birinde fibromiyalji saptayarak hastalıkta ailesel eğilimin olduğunu göstermişlerdir. Fibromiyalji için HLA bölgesinde muhtemel gen varlığı tespit edilmiştir, ancak bunun diğer çalışmalarla teyid edilmesi gerekmektedir (14, 15).

Yapılan son araştırmalar, serotonerjik, dopaminerjik, ve katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfizminin fibromiyaljinin etiyolojisinde rol oynadığını göstermiştir. Ancak bu polimorfizm fibromiyalji için spesifik olmayıp diğer fonksiyonel somatik bozukluklar ve depresyon ile de alakalıdır (16). Gürsoy ve ark. da katekolaminleri inaktive eden catechol-O-methyltransferaz enzimidaki spesifik

polimorfizmleri tespit etmişler ve bunun fibromiyaljinin pathogenezi ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (17).

Fibromiyalji sendromunda serotonin (5-HTT) eksikliğinden yola çıkarak, Offenbaecher 62 FM'li ve 110 sağlıklı kontrol grubunun serotonin taşıyıcı geninin promoter bölgesinin genotiplerini analiz ettiğinde S/S genotipinin FM ile anlamlı ilişkisi olduğunu saptamıştır (18). Gürsoy ise yaptığı çalışmada psikolojik profilleri normal olan fibromiyalji hastalarında 5-HTT polimorfizmini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamıştır (19).

#### 2.1.4.2. Santral Mekanizmalar

**a- Katekolaminler:** Fibromiyaljili hastalarda katekolamin salınımı ve metabolizması ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Bir çalışmada, plazma ve idrarda noradrenalin metabolitlerinin düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuşken, daha sonra yapılan bir çalışmada plazma ve idrar katekolamin düzeyleri normal olarak bulunmuştur (20).

**b-Serotonin:** Triptofandan sentez edilen serotonin beyin sapındaki nöronlarda üretilir. Bu nöronların korteks, limbik sistem ve talamusta bağlantıları vardır. Serotonin bu yüzden geniş olarak yayılmakta ve birçok ağrı yolu üzerinde de inhibitör rol oynamaktadır. Beyinde serotonin artışı spinal korda substans P salınımını azaltarak ağrı sinyaline karşı körelmeye yol açar.

Fibromiyalji hastalarında serum serotonin düzeylerinin ölçümü çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bazı küçük çalışmalar fibromiyalji hastalarında azalmış serum serotonin seviyeleri göstermiş ancak, aynı azalmış düzeyler osteoartritli hastalarda da bulunmuştur. Geniş bir çalışma, ağrısı olmayan kişiler ile fibromiyaljisi olan kişiler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bulmuştur. Ancak bu çalışmaların uygunluğu serum serotonin düzeyinin merkezi sinir sistemindeki yansıtıp yansıtmadığı bilinmediği için tartışmalıdır (19).

Fibromiyalji hastalarında merkezi sinir sistemi serotonin düzeylerini iki çalışma araştırmıştır. Russell ve arkadaşları, fibromiyaljisi olan kadınlar ile kontroller arasında beyin omurilik sıvısındaki serotonin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Houvenagel ve arkadaşları beyin

omurilik sıvısındaki serotonin seviyelerini fibromiyaljisi olan hastalarda, bel ağrısı olanlarda ve ağrısız kişilerde karşılaştırmışlar ve fibromiyaljili hastaların beyin omurilik sıvısındaki serotonin düzeylerini kontrol grubundaki kişilerden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulmuşlardır. Bu çalışmalar küçük ve sonuçları uyumlu olmadığı için kesin yargılara varılamaz.

Başka çalışmalar fibromiyalji hastalarının serotonin taşıyıcı genlerde yakın zamanda keşfedilen polimorfizmi (sırası ile S ve L kısa ve uzun için) gösterip göstermediğini incelemişlerdir. S alleli anksiyete bozukluğunda ve duygu durum bozukluğunda ve obsesif-kompulsif bozuklukta yüksek sıklıkta bulunmuştur. Offenbacher ve arkadaşları sağlıklı kontrollere kıyasla fibromiyalji hastalarında S/S genotipi sıklığının artmış olduğunu bulmuşlardır. S/S alt grubu yüksek psikolojik stres ve depresyon düzeyleri göstermişlerdir. Cohen ve arkadaşları fibromiyalji hastalarında ve sağlıklı kontrollerde 5-HTT geni için genotipleme yapmışlar ve fibromiyalji hastalarında istatistiksel olarak anlamlı oranda S/S genotipi bulunduğunu göstermişlerdir. Bu hastalar Offenbacher ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, yüksek psikolojik stres seviyesine sahiplerdi. Farklı olarak Gürsoy psikolojik profilleri normal olan fibromiyalji hastalarında 5-HTT polimorfizmini sağlıklı kontroller ile karşılaştırmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulamamıştır (19, 18).

Bu çalışmada, sağlıklı kontroller ile mental sağlığı yerinde fibromiyalji hastaları arasında fark olmadığını ancak anksiyete bozukluğu ile birlikte olan fibromiyalji hastaları alt grubu ile sağlıklı kontroller arasında fark olduğunu göstermiştir. Bu yüzden bozuk serotonin sinyalleri anksiyete ve kronik ağrı ile ilişkili olabilir ki anksiyete de ağrı ile ilişkili olabilir. Değişmiş serotonin düzeyleri tek başına fibromiyaljideki ağrı durumunu açıklamak için yetersizdir (19).

Serotonin prekürsörü triptofan aminoasidi ile ilgili olarak da çalışmalar yapılmış, fibromiyaljili hastaların serumlarında normal kontrollere göre azalmış olarak bulunmuştur. Bu nedenle fibromiyalji tedavisinde triptofan denenmiş ancak sadece uyku semptomlarında düzelme olmuş, kas ağrıları ise artmıştır (1)

**c-Dopamin:** Hayvan modellerinde akut stres mezolimbik dopaminerjik nöronları aktif hale getirir ve analjeziyi başlatır. Ancak uzamış stres mezolimbik dopaminerjik çıktıları azaltır ve sonra da hiperalejik bir durum yaratır. Fibromiyalji olan kadınlar ile sağlıklı kontrollerin buspirona yanıtını karşılaştıran bir çalışma fibromiyalji grubunda artmış prolaktin yanıtı göstermiştir. Araştırmacılar bunu fibromiyalji hastalarında değişen dopamin hassasiyetine atfetmişlerdir. Yine de çalışma küçüktür ve dopamini fibromiyaljideki rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (19, 21).

**d- Substans P:** Spinal dorsal boynuzdan abartılı substans P salınımı, santral sensitizasyon gelişimine ve anormal ağrı duyarlılığını oluşturan spinal glial hücrelerin aktivasyonuna neden olmaktadır.

İlk olarak Vaeroy ve ark. fibromiyalji hastalarının beyin omurilik sıvılarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek substans P seviyeleri gösterdiler (22,13). Russell ve ark. da kendi çalışmalarında bu bulguları teyit ettiler (23).

**e- Kalsitonin Gen İlişkili Peptit ve Sinir Büyüme Faktörü:** Fibromiyalji hastalarının beyin omurilik sıvılarında sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında sinir büyüme faktörü (NGF) metabolitleri gibi eksitator aminoasit dynorphin A ve kalsitonin gen ilişkili peptit seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir (13).

**e- Endorfinler:** Endorfinler, ağrı duyumunu vücudun bir çok bölgesinde modüle ederler. Vaeroy ve ark. fibromiyalji hastalarının beyin omurilik sıvısı endorfin düzeylerinin sağlıklı kontrollerle aynı düzeyde olduğunu göstermiştir (1, 24).

**f- Hipotalamik-Pitüiter-Adrenal Aks:** Fibromiyalji akut ve kronik streslerden sonra sık vuku bulduğundan “stres ilişkili sendromlar” diye tanımlanan bir spektrum içerisindedir. Semptomlarda fiziksel ve emosyonel stres periyotları esnasında artma gözlenmektedir. FMS’lu hastalar majör stres cevap sisteminde, HPA aks ve sempatik sinir sisteminde karışıklık göstermektedirler (25).

İlk olarak McCain ve Tilbe glukokortikoid seviyelerinin sirkadian fluktuasyonunda kayıp, normal pik kortizol seviyeleri, artmış akşam kortizol seviyeleri ve 24 saatlik idrar serbest kortizolünde bir azalma bildirmişlerdir. Anormal kortizol ölçümleri daha çok, iki yıldan daha uzun süredir bu hastalığı olan kişilerde

gözlenmiştir (26). Düşük kortizol düzeyleri stresörlere maruziyet esnasında ağrı modülasyonunu içeren birkaç biyolojik sistem fonksiyonunu bozabilir (13).

Crofford ve ark. bazal kortizol testlerine ilaveten koyun corticotropin-releasing hormone (oCRH) ile stimülasyon testleri yapmışlar ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortizol seviyelerinde hızlı bir artış gözlemlemişlerdir. Ancak kortizol seviyelerindeki değişim kontrollere göre anlamlı şekilde düşmüştür. Dışarıdan uyarılan ACTH salgısına adrenal bezin göreceli olarak düşük cevabı görülmüştür. Bu durum adrenal bezin, uzun süreli olarak olması gerekenden daha az uyarıya (normalden az CRH ve ACTH pulsları gibi) maruz kalması nedeni ile atrofisine bağlı olabilir (27).

Griep ve ark. HPA aks fonksiyonları için hem oCRH hem de insülin ile oluşturulan hipoglisemi uyarısını yapmışlar ve FM hastalarında her iki uyarıya karşı artmış ACTH ve artmış ACTH seviyelerine göreceli olarak düşük kortizol yanıtı bulmuşlardır (28). Griep'in sonraki bir çalışmasında fibromiyaljili ve bel ağrılı hastalarda HPA aks fonksiyonları araştırılmış ve fibromiyaljili hastalarda CRH uyarısına kontrollerle karşılaştırıldığında hiperaktif ACTH salınım cevabı ve dexametazon ile yapılan süpresyona direnç gözlenmiştir. Ayrıca fibromiyaljili ve bel ağrılı hastalarda sağlıklı kontrollerden daha düşük 24 saatlik idrar serbest kortizol seviyeleri bulunmuştur (29).

Adler ve ark. çalışmalarında FM hastaların 24 saatlik idrar serbest kortizol seviyelerinin, ACTH ve kortizol diurnal paternlerinin normal olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu hastalarda kontrollerle karşılaştırıldığında hipoglisemiye ACTH ve epinefrin cevabında aşağı yukarı %30 bir azalma olduğu gözlenmiştir (30).

HPA aks fonksiyonlarını sempatik stres ekseninin etkilediği bilinmektedir. Nöropeptid Y (NPY) sempatik sinir sisteminde norepinefrin ile birlikte bulunmaktadır. İnsanlarda NPY seviyeleri sempatik çıktıyı yansıtmaktadır. FM hastalarında düşük plazma NPY seviyeleri görülmüştür. NPY, CRH ile birlikte ACTH salınımının uyarılmasında sinerjik etki göstermektedir. Ayrıca adrenal korteks düzeyinde de ACTH benzeri aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir. Ancak düşük

NPY değerlerinin FM 'de gözlenen HPA aks bozuklukları ile ilişkisi yine de açık değildir (27).

FM hastalarında serum kortizol seviyeleri ve fibromiyalji semptomları arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran birçok çalışma da yapılmıştır.

Catley ve ark. FM'li hastalar ve kontroller arasında kortizol seviyeleri ve semptomları inceleyen bir çalışma yapmışlar ve FM'li hastalarda artmış tükürük kortizol seviyeleri tespit etmişlerdir. Ancak hastaların stres semptomları ile kortizol seviyeleri arasında bir ilişki gözlenmemiştir (31).

McLean ve ark da FM'li hastalar ve sağlıklı kontrollerde tükürük kortizol seviyelerini ve bu seviyelerin ağrı, yorgunluk ve stres semptomları arasındaki anlık ilişkisini incelemişlerdir. Her iki grupta da bazal kortizol sekresyonları arasında fark gözlenmemiş, benzer kortizol sekresyon paternleri izlenmiştir. FM'li hastalarda, kortizol seviyeleri ile sabah ilk kalkıldığı anda ve bir saat sonrasında olan ağrı semptomları arasında bir ilişki gözlenirken sonraki zamanlarda olan ağrı ile bir ilişki gözlenmemiştir. Günün ilerleyen saatlerinde ağrı artar veya sabit kalırken kortizol seviyelerinde düşüş olmuştur. Bu veri HPA aks fonksiyonlarının FM 'deki semptomlarla ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir (32). Ancak ağrı mı bu sonucu doğurmuştur yoksa kortizol seviyelerindeki değişiklik mi ağrıyı etkilemektedir bu açık değildir.

Gür ve ark. yaptığı bir çalışmada FM'li hastalarda kortizol seviyeleri sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada depresyon oranı, yorgunluk ve uyku bozukluğunun HPA ve Hipotalamo pitüiter gonadal (HPG) aksı nasıl etkilediği de araştırılmıştır. Yüksek depresyon skorlu, yorgunluğu ve uyku bozukluğu olan hastalarda kortizol seviyelerinin kontrollerden belirgin olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu düşük kortizol seviyelerinin FM'deki depresif semptomlara yardım eden biyolojik bir faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bütün hastalarda hassas nokta sayıları ile kortizol seviyeleri arasında da bir korelasyon bildirilmiştir (33, 34).

Stresin, adrenal bezlerden kortizol salınımının artması ile sonuçlanan HPA aksın aktivasyonu ile birlikteliği bilinmektedir. Son dönemde, stres ile ilişkili birçok

durumda, HPA aksın değişik seviyelerinde yanıt azlığı ile karakterize bir fenomen tanımlanmıştır. Hipokortizolizm olarak isimlendirilen bu fenomen kronik yorgunluk sendromu (CFS), kronik pelvik ağrı (CPP), fibromiyalgi, travma sonrası stres bozukluğu, irritabl kolon sendromu (IBS), bel ağrısı, yanma ve atipik depresyon gibi stres ilişkili hastalıkları olan hastaların yaklaşık %20 ila %25 inde bildirilmiştir. Hipokortizolemi varlığında tüm bu bozukluklar artmış stres aktivitesi, ağrı ve yorgunluk üçlüsü ile karakterize bir sendromun özelliklerini paylaşırlar.

Hudson ve arkadaşları FMS olan hastalarda yüksek oranda migren, IBS ve CFS prevalansı varlığını ve ömür boyu yüksek depresyon ve panik bozukluk oranını bildiren, FMS da medikal ve psikiyatrik bozukluklar ile ilgili bir komorbidite çalışması yayınlamışlardır. Bulgularına dayanarak yayıncılar bu bozukluklar arasında ortak bir fizyolojik anomali olduğunu ileri sürmüşlerdir. Günümüze dek bu çalışmayı stres ilişkili ağrı ve yorgunluk arasında yüksek oranda iç içe geçmişlik varsayımını destekleyen çok sayıda çalışma takip etmiştir. Ek olarak epidemiyolojik çalışmalar travmatik olaylar ile ağrı ve yorgunluk semptomları arasında dikkate değer bir bağlantının kanıtlarını sağlar. Cinsel ve fiziksel kötüye kullanım gibi travmatik deneyimlerin prevalansı CPP, FMS ve diğer kronik ağrı sendromu olan hastalarda genel popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Yukarı da tarif edilen hasta gruplarında semptomlardan sorumlu olabilecek, azalmış yanıt anlamında bir HPA aks aktivitesi değişikliğinin varlığı ile ilgili kanıtlar giderek artmaktadır (5).

Daha önce sözü geçen tüm hipokortizolemik bozukluklarda HPA aksının farklı seviyelerindeki değişimler ile belirlenen çok sayıda hipokortizolizm kalıbı vardır. HPA aksındaki bu değişimler; 1)HPA aksının farklı seviyelerinde sorumlu salgılatıcı faktör veya hormonun azalmış biyosentezi veya salınımını (Hipotalamusta CRH/AVP, Hipofizde ACTH, Adrenal Bezlerde kortizol) takiben hedef organda azalmış yanıtın ortaya çıkması, 2) bir salgının aşırı salınımı ile birlikte sorumlu hedef reseptörde down regülasyon oluşumu, 3) glukokotikoidlerin negatif geri bildirim etkisine artmış duyarlılık, 4)serbest kortizol varlığının azalması ve/veya 5) görece kortizol direnci olarak tanımlanan hedef dokuda kortizolün azalmış etkisi, ile belirlenir. Yukarı da belirtilen bozukluklar ile ilgili artan sayıda çalışmalara bakarak



farklı bozuklukların ve hatta farklı hasta alt gruplarının farklı hipokortizolizm kalıplarına sahip olduğu varsayılabilir.

Yıllar önce hipokortizolizm/hipoaktif HPA aksının aşırı glukokortikoid salınımı ve hiperaktif HPA aksı ile birlikte olan uzun süreli stres dönemlerinden sonra gelişebileceği kabul edilmiştir. Bunun sonucunda da hipokortizolemik bulgular yorgunluk, ağrı, strese duyarlılık ortaya çıkabilmektedir.

HPA aktivitesinde hiperaktiviteden hipoaktiviteye olan değişimin olası nedenleri düşünülürken vücudun kendini ayarlama kabiliyeti önemli bir etken olarak göz önünde bulundurulmalıdır. HPA aksının ayarlanmasının olası mekanizmaları,1) aksın farklı seviyelerindeki Dekametazon supresyon testinde kortizolün baskılanmasının işaret ettiği glukokortikoid negatif geri bildirimine artmış duyarlılık hipokortizolemik bozukluklarda ortak görülen özgün reseptörlerin down regülasyonu (hipotalamus, hipofiz, adrenal bezler, hedef hücreler), 2)aksın birçok düzeyinde azalmış biyosentez veya boşalma (CRH, ACTH, kortizol) ve/veya 3)glukokortikoid negatif geri bildirim artmış duyarlılıktır. özellik olabilir.

HPA aks Santral sinir sistemi (SNS) regülasyonunda önemli bir rol oynar. CRH locus coeruleus nöronlarının kendiliğinden boşalma hızını artırıyor ve prefrontal korteksten norepinefrin salınımını güçlendiriyor gibi görünürken (Valentino 1988; Valentino ve arkadaşları 1993; Smagin ve arkadaşları 1995) glukokortikoidler norepinefrin salınımının inhibisyonu üzerine daha fazla güç sarf ediyor gibidir. Örneğin 20 mg prednizon ile 1 haftalık tedavi sağlıklı deneklerde SNS aktivitesini ve plazma norepinefrin düzeylerini azaltır. İlginç bir şekilde hipokortizolizm ile karakterize stres ilişkili bozuklukları olan hastalarda artmış katekolamin konsantrasyonları bildirilmiştir. FMS artmış sempatik aktivitenin eşlik ettiği bir hipokortizolemik stres ilişkili bozukluktur. Bir çalışmada FMS hastaları daha yüksek bazal plazma düzeyleri kadar IL-6 enjeksiyonlarına da abartılı norepinefrin yanıtı sergilemişlerdir.

Stres ilişkili bozuklukları olan hastalarda gözlenen hipokortizolemik stres yanıtı düşük kortizol seviyelerinin azalmış baskılayıcı etkilerine bağlı olarak immün sistemde artmış inflamatuvar yanıt anlamında aşırı aktivite ile sonuçlanabilmektedir.

Düşük kortizol seviyeleri ile birlikte azalmış HPA aks aktivitesinin adaptasyonu bozucu değil tam tersine yararlı ve organizmanın kurtuluşu için avantaj yaratan etkilere sahip olduğu söylenmektedir. Sonuç olarak hipokortizolizmin HPA aks aktivitesini bastıran bir koruyucu yanıt olduğu iddia edilmekte ve bu nedenle günlük streslere glukokortikoid yanıtın zarar verici etkisini azaltmanın karşılığının artmış stres duyarlılığı, ağrı ve yorgunluk olduğu öne sürülmektedir (5).

Yapılan çoğu çalışmalarda HPA aksın daha az aktif olduğu gösterilmiş ancak aksi sonuçlar da beyan edilmiştir. Bu farklılıklar seçilen hastalardan, HPA aksın araştırılması için kullanılan metodlardan, testin yapıldığı zamanda sendromun safhasından ve sonuçların yorumundan kaynaklanabilir. HPA aksı kapsayan endokrin organlarda yapısal anormalliklerin gözlenmemesi bulunan hipokortizolizmin fonksiyonel olduğunu düşündürdü. Kronik strese vücudun uyum sağlayan bir cevabı olarak değerlendirildi (35).

Kas ağrısı ve hassasiyeti, yorgunluk, azalmış egzersiz kapasitesi, soğuk intoleransı gibi fibromiyalji benzeri semptomlar hipotiroidi, adrenal ve growth hormon yetmezliği gibi endokrin disfonksiyonlarla da ilişkilidir. Fibromiyaljide semptomlar ile nöroendokrin değişikliklerin nasıl ilişkili olduğu tam olarak anlaşılmamıştır. Bu değişikliklerin uyku ve egzersizdeki davranışsal değişikliklere sekonder mi yoksa primer mi olup olmadığı açık değildir (36, 37). Değişen hormonal cevaplar nosisepsiyonu etkileyebilir, ağrının diğer dermatomlara yayılmasını sağlayarak veya derin ağrı dağılımlarını etkileyerek ağrıya olan cevabın bozulmasına yol açarlar (3).

**g- Hipotalamik-Pitüiter-Gonadal Aks:** FM'nin menapoz dönemindeki kadınlarda daha sık görülmesi gelişiminde gonadal steroidlerin de etkisinin olabileceğini akla getirmektedir (10). Gür ve ark. uyku bozukluğu ve düşük depresyon skorlu olan FM'li hastalarda kontrollere göre daha yüksek Luteinize edici Hormon (LH) seviyeleri dışında Folikül stimüle edici hormon (FSH), LH, Östradiol, Prolaktin ve Progesteron seviyelerinde hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark bulamamışlardır (33, 34).

**h- Hipotalamik-Pitüiter-Tiroid Aks:** Fibromiyaljili hastalarda Tiroid Salgılatıcı Hormona (TRH) cevapda Tiroid Stimüle edici Hormon (TSH) ve tiroid hormon sekresyonunda kör pitüiter cevabı gösterir şekilde bir azalma görülmüştür (38).

**ı- Paratiroid Hormon, Kalsitonin, Kalsiyum ve D Vitamini:** Fibromiyaljili hastalarda total ve serbest kalsiyum ve kalsitonin seviyeleri düşük, paratiroid hormon seviyeleri ise normal sınırlarda bulunmuştur (38). Al-Allaf ve ark. FM'li hastaların %45 inde düşük D vitamini seviyeleri ve yüksek parathormon düzeyleri bildirmişlerdir (39). Akkuş ve ark. da fibromiyaljili hastalarda serum parathormon düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada D vitamini düzeyleri ise düşük bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (40).

**i- Büyüme Hormonu (GH) ve İnsülin Benzeri büyüme Faktörü-1 (IGF-1):** Bennett ve ark. dolaşımda en önemli büyüme hormonu aracısı olansomatomedin C ve IGF-1 düzeylerinde %30 lara varan azalma tanımlamışlardır. Bu anormalliklerin bazı FM semptomlarını açıklayabileceği düşünülmüştür. Çünkü, IGF-1 büyüme hormonu kas homeostasisinde önemlidir. İnsanlarda strese yanıt sırasında büyüme hormonlarında ani bir yükselme görülmesine rağmen, stres sistemlerinin uzamış aktivasyonu, hedef dokulardaki etkilerinde azalmaya yol açacak şekilde, büyüme hormonu ve IGF-1 salgılanmasını baskılar. FM de düşük hipotalamik CRH ve/veya adrenal glukokortikoidler düşük büyüme hormonu ve IGF-1 seviyelerine yol açacak şekilde GHRH salgısını etkileyebilirler. GH REM uykunun 4. evresinde pik yapar ve kas kanlanması devamının sağlanması ile alakalıdır. Bu nedenle Bennet ve ark. FM 'de uyku bozukluğunun GH sekresyonunda azalmaya ve sonradan kas mikrotravmalarında iyileşmede azlık ve nosiseptiv transmisyonunda uzamaya götürdüğünü ileri sürmüşlerdir (41, 27, 13). Gerçekten de fibromiyaljili hastalar GH enjeksiyonuna, plasebo ile karşılaştırıldığında fonksiyonel kapasite ve hassas nokta skorunda belirgin iyileşme şeklinde cevap vermişlerdir (42). Leal-Cerro ve ark. da yaptıkları çalışmada FM 'li hastalarda spontan GH sekresyonunda belirgin düşüklük saptamışlardır. Bu çalışmada GHRH'a pitüiter cevap normal bulunmuştur. Bu da hipotalamik seviyede bir bozukluk olduğunu göstermektedir (43).

**j-Fibromiyalji Sendromunda Santral Sinir Sisteminin Anormal Fonksiyonel Aktivitesi:** Son 10 yılda kronik ağrı ile ilgili çalışmalar, fibromiyalji patofizyolojisinde yeni düşünceler oluşmasını sağlamıştır. Sonuçlar fibromiyalji hastalarının, merkezi sinir sisteminde ağrı sürecindeki bozukluk nedeni ile toplumdan farklı bir ağrı deneyimine sahip olduklarını göstermiştir. Ağrının farklı işlenmesi kronik ağrı ile sonuçlanabilir ve santral sensitizasyon, ağrının inhibitör yollarının küntleşmesi, nörotransmitterlerdeki değişimler ve eşlik eden psikiyatrik durumlar da dahil eşlik eden bulgular, karşılıklı etkileşen bir çok mekanizmanın sonucu olabilir.

Spinal korda nosiseptif bilgi, spinal kordaki ikinci afferent nörona gelen primer afferent sinirler (A $\delta$  ve C lifleri) ile ulaşır. Bu ikinci nöronlar spinotalamik traktusu oluşturur ve talamusta sonlanır. Talamus nosiseptif bilgiyi ağrının duysal-ayrıştırma bakış açısı ile işlendiği somatosensorial kortekse iletir. Bilgi aynı zamanda ağrının affektif-motivasyonel bilgisinin işlendiği anterior cingulat girus ve amygdal gibi diğer subkortikal beyin yapılarına da iletir.

Çıkan nosiseptif yol ile taşınan asıl bilginin niteliği birçok farklı inen yol tarafından değiştirilir. Bu yollar periaquaduktal gri bölge, locus ceruleus ve hipotalamus gibi beyindeki birçok alandan köken alır. Bu inen inhibitör yolların ağrıyı nasıl etkilediği tam olarak anlaşılmamakla beraber ağrı algısını güçlü bir şekilde etkilediği bilinmektedir.

Fibromiyalji hastalarının ağrılı uyarılara karşı eşikleri düşüktür. Nosiseptif fleksiyon refleksi adı ile bilinen ağrı ölçeği kullanılarak fibromiyalji hastalarındaki düşük ağrı eşiği objektif olarak da belgelenmiştir. Bu refleks direkt olarak sural sinire uygulanan elektrik uyarısının uyluk kasından (biceps femorisin kısa başında) geri alınması ile ölçülür (elektromiyografik olarak). Desmeules ve ark.(44) yaptığı bir çalışmada, fibromiyalji hastalarında kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak nosiseptif fleksiyon eşiğinde azalma gözlenmiştir.

Özetle ağrının öznel olarak test edilmesi, periferik ağrı reflekslerinin nesnel olarak ölçülmesi ve görüntüleme çalışmaları fibromiyalji hastalarının sağlıklı

bireylere göre ağrıyı farklı şekilde yaşadıklarına ve fizyolojik olarak sağlıklı kişilerden daha düşük ağrı eşiğine sahip olduklarına işaret etmektedir (19).

Beyin görüntüleme çalışmaları fibromiyaljisi olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında ağrıya yanıt açısından objektif farklar göstermiştir. Gracely ve ark.(45) tırnak yatağına uygulanan basınç ile oluşturulan ağrılı periferik uyarının fibromiyaljisi olan hastalar ile kontrollerde merkezi kan akımını ortak alanlarda artırdığını belgelemek için fonksiyonel manyetik rezonans (MR)kullanmışlardır. Ancak bu alanlarda kan akımı fibromiyaljisi olan hastalarda daha düşük eşik değerlerinde artmıştır. Diğer yandan fibromiyalji hastalarında ağrıya yol açan ama kontrollerde ağrı oluşturmayan basınçlarda beynin iki bölgesi sadece kontrol gruplarında aktiftir (bu kan akımı artışı demektir); ki, bu da fibromiyaljisi olan hastaların inen inhibitör yollara karşı köreldiğini ortaya koyabilir. Fonksiyonel MR görüntüleme aynı zamanda sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında fibromiyalji hastalarının sadece ağrılı veya ağrısız taktel uyarılar sırasında değil istirahat halinde iken de ağrı ile ilişkili alanlarda artmış beyin aktivitesi yaşadıklarını göstermiştir. Başka çalışmalarda fibromiyaljisi olan hastaları Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) taramaları ağrılı uyarı olmayan durumlarda dahi bazal talamus metabolik aktivitesinde tonik azalma olduğunu göstermiştir ki; bu da, başlangıç ağrı sinyali işleme süreçlerinde intrinsik anormallik olduğunu düşündürür (46). Ancak araştırmacılar aynı zamanda kronik nöropatik ağrıda da azalmış talamus aktivitesi göstermişlerdir ki; bu da, genelde azalmış talamus aktivitesinin kronik ağrı durumlarının bir belirteci olabileceğini ve fibromiyaljiye has olmayabileceğini düşündürür. Çeşitli çalışmalar fonksiyonel görüntüleme açısından kontroller ile fibromiyalji hastaları arasında farklılıklar bulmuşlardır. Ancak her zaman aynı farklılık gözlenmemiştir. Bu yüzden daha ileri ve büyük çalışmalara gereksinim vardır.

1990'lı yılların başlarında araştırmacılar, hiçbir periferik anormallik bulunamadığı için, fibromiyaljideki fizyopatolojinin merkezi ağrı mekanizmasındaki hataya bağlı olabileceği üzerinde anlaşmışlardır. Normal periferik ağrının sinir sistemi fonksiyon bozukluğu nedeni ile artırılmış olabileceği olasılığı ileri sürülmüştür.1944 yılında Eliot işleme sürecinden spinal kord ve talamusun sorumlu

olabileceğini öne sürmüştür. Hiperaleji için altta yatan mekanizma santral sensitizasyon olarak isimlendirilen nosiseptif bilgiyi beyine aktaran spinal kord nöronlarının artmış uyarılabilirliği olabilir. Santral sensitizasyon doğal nöron aktivitesini etkiler, alıcı alanları genişletir (ağrının dah geniş bir coğrafik yayılımı olması ile sonuçlanır) ve uyaran yanıtlarını spinal kordda artırır (anormal temporal toplama gibi). Anormal temporal toplama yada 'wind-up' olgusu ilk ağrılı uyarandan sonra takip eden eşit uyarıların daha yoğun ağrılı olarak algılanmasıdır. Bu büyütülmüş ikinci ağrı her insanda olduğu gibi, fibromiyalji hastalarında abartılır.

Bu olgudan sorumlu reseptörün NMDA (N-metil-D-aspartik asid) reseptörü olduğu spinal kordun arka boynuzundaki postsinaptik membranda bulunan düşünülmektedir. Bu reseptörler normalde aktif değildirler ve başlangıçtaki akut uyarana yanıt vermezler. Ancak tekrarlayan nöron depolarizasyonları sonrasında reseptörler aktifleşir. İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen deneysel kanıtlar NMDA reseptörlerinin 'wind-up' ve santral sensitizasyondan sorumlu olduğunu göstermektedir. Fareleri NMDA reseptör antagonistleri ile tedavi etmek 'wind-up' olgusundan korur. Fibromiyaljili hastalarda, NMDA reseptör antagonisti olan ketamin 'wind-up' olgusunu, hiperalejiyi, yansıyan ağrıyı ve kas ağrılarını azaltır. NMDA reseptör antagonisti dekstrometorofanın fibromiyalji hastalarında ve kontrollerde 'wind-up' olgusunun harekete geçmesini azalttığı yakın zamanda gösterilmiştir.

Özetle fibromiyalji hastaları spinal seviyede anormal ağrı artışı yaşadıklarını işaret etmektedir ama bu artışa yol açan anormallikler tamamen açıklanamamıştır (19).

Fibromiyalji hastalarında inen inhibitör ağrı yollarının da fonksiyonlarında anormallik olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

Uzun zamandır sinir sisteminde destek görevi yapan ve metabolik olarak aktif olmayan hücreler olarak düşünülen glial hücrelerinin ağrı sinyalinin ayarlanmasında büyük rol oynadığı fark edilmiştir. Glia hücreleri ve astrositler sinir travması, cilt altı irritasyonu ve periton içi inflamasyon gibi ağrıyı harekete geçiren uyaranlar ve ağrı sinyalinden sorumlu nörotransmitterler ile aktif hale gelir.

Nörotransmitterlere reseptör olmaya ek olarak glia hücreleri HIV gibi sinir dokusunu tutan organizmalar ile oluşan enfeksiyonların sıklıkla fibromiyalji ve diğer kronik ağrı sendromlarına eşlik ettiğini açıklayacak şekilde bakteri ve virüsler için de reseptörler oluştururlar.

Glia hücreleri ağırlı uyaran ile aktif hale geldiklerinde nitrik oksit, prostaglandinler, lökotrienler, sinir büyüme faktörleri, uyarıcı amino asitler ve reaktif oksijen türlerinin dahil olduğu bir çok nöroaktif madde salgırlar. Aktif glia spinal kordda substans P ve diğer uyarıcı amino asitlerin primer afferent nöronlardan salınımını yukarı doğru çeker ve nöronlarda ağrı iletiminin uyarılabilirliğini güçlendirir. Ek olarak mikroglia ve astrositler interlökin-1, interlökin-6 ve Tümör nekroz faktör (TNF)-alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri salgırlar. Bu sitokinlerin aktivitesinin bloke edilmesi abartılı ağrı yanıtından korur veya yanıtı tersine çevirir.

Son olarak glia grupları ile saldıkları nörotransmitter tipleri arasında var olan çok sayıda bağlantı nedeni ile glia hücrelerinin aktivasyonu ağrı alanlarının veya bölge dışı ağrının genişlemesine neden olabilir.

Özetle ağrı nöronlarını çevreleyen ağrı sinyallerini ve ağrı algısını değiştirebilir ve güçlendirebilir. Gerçekten de glial aktivasyonun inhibisyonu abartılı ağrı durumlarından koruyabilir. Glianın fibromiyalji patogenezindeki rolü çekici olsa da, fibromiyalji de glial yanıt çalışmaları sürdürülmelidir (19).

**k-Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu:** Martinez-Lavin ve ark. yaptıkları bir çalışmada FM'li hastalarda 24 saatlik kalp hızı değişkenliğinin azaldığı belirtilmektedir. Neden olarak da sinüs nodunda aşırı sempatik modulasyon olduğu ileri sürülmektedir (47).

FM hastalarında orthostatik stres cevap çalışmalarında da otonom sinir sistemi anormallikleri bildirilmiştir (48). Bu bozukluklar, kan basıncında anormal postüral değişiklikler, kalp hızı, presenkop epizotları, soğuk intoleransı, denge zorlukları ve Raynaud benzeri semptomlar gibi fibromiyalji ile ilişkili birçok klinik fenomene yardım edebilir (13).

Bengtsson ve ark. yaptıkları çalışmada sempatetik blokaj ile FM'deki dinlenme ağrısı ve hassas nokta sayısında azalma bildirmişlerdir. Otörler bunun

sempatetik blokaj sonrası mikrosirkülasyonda artış ile ilişkili olabileceğini düşünmektedirler (49).

Başka bir çalışmada FM'li hastalar, romatoid artritli hastalar ve kontrollere göre norepinefrin enjeksiyonu sonrası daha fazla ağrı hissetmişler ancak tuzlu su enjeksiyonu ile bu fark bulunmamıştır (50).

#### **2.1.4.3. İmmünolojik Bozukluk**

Son yıllarda FM'nin, immün sistemdeki bozukluklara bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. FM'li hastaların %55'de semptomların, aniden grip benzeri ateşli bir hastalık esnasında veya hemen sonrasında başladığı bildirilmiştir. Ayrıca FM'nin Lyme hastalığı, Coxakie ve Parvovirus enfeksiyonları ve HIV enfeksiyonlarını takiben de gelişebileceğini bildiren yayınlar vardır (13). Bu nedenle FM'de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün veya inflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği veya daha büyük bir olasılıkla enfeksiyonların davranışları engelleyici, inaktivite ve stresi tetikleyici bir mekanizma olduğu bildirilmiştir (1).

Caro ve ark. FM'li hastalarda yapılan deri biopsilerinde, dermoepidermal bileşkede %76 oranında, daha sonraki bir çalışmada da %53 oranında IgG depolanması saptamışlardır (1, 51). Dinerman ve ark. yaptıkları bir çalışmada da FM'li hastalarda %14 antinükleer faktör, %18 Schirmer testi, %30 oranında da Raynaud fenomeni pozitifliği göstermişlerdir (52). FMS'da sistemik lupus eritematozus ve sjögren sendromu gibi romatizmal hastalıklarda görülen klinik bulguların çoğunun bulunduğu ifade edilmiştir. Başka bir araştırmada da antinükleer antikor pozitifliği ile klinik bulgular arasında bir bağlantı saptanmamıştır (1).

FMS 'lu hastalarda natural killer hücre aktivasyonunun ve T hücre ekspresyonunu aktive eden markerların düşük olduğu gözlenmiştir (1, 53). Bu bulguların, natural killer ve T hücre aktivasyonunun yeterli serotonin seviyeleri ile ilişkili olmasından dolayı olabileceği söylenmiştir (54).

#### **2.1.4.4. Uyku Bozukluğu**

Fibromiyaljili hastalar sıklıkla rahatlatmayan ve dinlendirmeyen uykudan söz etmektedirler. Bu hastalarda uykunun en derin fazında, delta dalga uykusunda anormallik vardır. Normal elektro ensefalo grafi (EEG)'de kaydedilen düşük



frekanslı, yüksek amplitüdü delta dalga uykusunun yerini, uyanma sırasında ve hızlı göz hareketi (REM) sırasında görülen yüksek frekanslı düşük amplitüdü alfa dalgaları alır (3, 55, 56). Alfa dalgalarının yavaş- dalga uykuda yer alması rahatlatmayan uykuya sebep olmaktadır (57). Lentz ve ark. sağlıklı kontrollerde uykusuzlukla delta dalga uykusunda bozukluk oluşmasının fibromiyalji benzeri semptomlara yol açtığını göstermişlerdir (58). Ancak FM ‘deki semptomlardan uyku bozuklukları mı sorumludur, yoksa ağrı ilişkili FM mi uyku bozukluğuna yol açmaktadır bu konu tam olarak açıklanamamıştır. Ağrı, uyku bozukluğunun hem sebebi hem de sonucu gibi gözükmektedir (3).

May ve ark. fibromiyaljili hastalarda uyku apnesinin de olduğunu bildirmişlerdir (59).

Serotonin, endorfinler ve substans P’nin FMS’de değiştiği bilinmektedir ve bunlar ağrı ve uyku ile ilişkilidir. Serotoninin bir metaboliti olan melatonin de uyku ile ilişkili olup FM’li hastalarda uyku saatlerinde kontrollere göre %31 oranında daha az salgılandığı bildirilmiştir (3, 60).

#### **2.1.4.5. Psikolojik Bozukluklar**

FM ile psikolojik problemlerin birlikteliği sık karşılaşılan bir durumdur. Depresyon, panik atak, anksiyete bu şikayetler içerisinde en sık karşılaşılan psikolojik problemlerdir. FM’li hastaların %20’sinde major depresyon, %50’sinde ise depresyon öyküsü saptanmıştır. Antidepresan ilaç tedavisinin de etkili olması FM’nin depresyon ile bağlantısını gösterebilir. Ancak FM ‘de kullanılan doz, depresyonda kullanılanı çok daha azdır ve tedaviye yanıt çok daha kısa sürede olduğundan bu konu tartışmalıdır (10).

Yunus ve arkadaşlarına göre FMS psikolojik faktörlerden bağımsızdır, fakat psikolojik faktörler ağrı şiddetini arttırabilir (61). Depresyon ve ağrı arasındaki resiprokal ilişki ortak yollar ve nörotransmitterler ile açıklanmıştır (19).

McBeth ve ark. yakın zamanda, sıklıkla fibromiyaljideki kronik yaygın ağrının öncesinde belirli psikiyatrik özelliklerin geliştiğine işaret eden ilk toplum tabanlı ileriye dönük çalışmayı yayınlamışlardır. Hastalar başlangıçta detaylı bir ağrı anketi doldurmuşlar; 12 aylık takip sonrasında tekrar ağrı durumları ile ilgili

bildirimde bulunmuşlardır. Çalışmanın başlangıcında ağrısı olmayan ama psikososyal testleri somatizasyon eğilimi sergileyenler, takip eden 12 ayda istatistiksel olarak anlamlı biçimde kronik yaygın ağrı geliştirmesi en olası kişiler olmuşlardır (62).

Hassas noktaların varlığının hastaların o anki anksiyete durumları ile yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir. Anksiyetenin eşlik ettiği, çocukluk çağı travması veya cinsel taciz gibi psikolojik travma öyküsü olan hastalarda hassas noktaların sayısı artmıştır.

Çok sayıda çalışmada fibromiyaljisi olan hastaların tacize uğramış olma ihtimallerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca fibromiyalji hastalarında travma sonrası stres bozukluğu oranları artmıştır. Ardından fibromiyalji gelişen travma sonrası stres bulgularını araştıran iki yeni çalışma fibromiyaljisi olan hastalarda bu bulguların daha yüksek oranda bulunduğunu göstermiştir. Fibromiyaljisi olan hastaların yaşamındaki travmatik olaylar araştırılmalıdır; çünkü bunlar güncel ağrı ve strese katkı yapıyor olabilirler.

Sonuç olarak fibromiyalji sıklıkla, semptomların gelişimine veya kalıcı olmasına katkısı olabilecek psikiyatrik durumlarla ilişkilidir. Daha önceleri fibromiyaljinin mi psikiyatrik durumların öncüsü olduğu yoksa tersinin mi olduğu anlaşılamamasına rağmen kanıtlar psikiyatrik hastalığın sendromun gelişmesine yatkınlık oluşturduğunu bildirmektedir (19).

#### **2.1.4.6. Fibromiyalji Sendromunda Kas- İskelet Sistemi**

Araştırmacıların çoğu arasında güncel fikir fibromiyaljinin periferde bulunan dokulardaki bir bozukluğa bağlı olmadığı olmasına rağmen, birçok çalışma fibromiyaljinin periferik kaslarda anormal histopatolojik bulgular ile kendini gösterebileceğini söylemektedir (19).

FMS kaslarda sertliğe ve primer olarak kasların başlangıç noktasında yer alan hassas noktalarla birlikte ağrılı kaslara yol açtığı için, FMS'li hastalarda kas ve tendonlara zorlama ile mikrotravma olasılığından söz edilmektedir. Küçük bir travmanın bile sinir sisteminde değişiklik yapıp ağrıya artmış duyarlılığa sebep olabileceği düşünülmektedir.

Pek çok kas biopsi çalışması, FMS’da nonspesifik değişiklik göstermiştir. Bu anormallikler yapısal, metabolik yapıda olabilir, ancak tipik olarak inflamatuvar özellik taşımaz. Değişiklikler kas biopsilerinde membran, mitokondri ve kas liflerindedir. Spesifik olarak, tip 2 liflerde atrofi, tip 1 liflerde ekme içi manzarası, kırmızı lifler, yağ birikimi, glikojen birikimi, subsarkolemmal mitokondrial birikim ve milimetrede azalmış kapiller sayısı olarak bulunmuştur. Bu değişiklikler pek çok tip kas hasarı ile ilişkilidir ve iskemiden basit kondisyonsuzluğa kadar uzanmaktadır.

FMS’li hastalarda kuvvet ve endurans azalır. Çoğu objektif ölçüm FMS’li hastalarda normal kasılma gücü olduğunu göstermiştir. FMS’de MRG normaldir. P-31 magnetik rezonans spektroskopisi iş/enerji kullanımı oranını ölçmüş ve FMS’de enerji metabolizmasında değişim olmadığı ortaya konulmuştur. Kas oksijen gerimi ve yüksek enerjili fosfat bileşikleri düzeyleri FMS’li hastalarda kontrollere göre düşük bulunmuştur. FMS’de kontraksiyonlar arasında gevşeme zorluğu olduğu da saptanmıştır. Hem normal, hem de anormal aerobik fonksiyonel durum rapor edilmiştir (3).

#### **2.1.5. Fibromiyalji Sendromunun Sınıflandırılması**

**a- Primer FMS:** Neden olabilecek başka bir hastalığın olmaması halidir.

**b- Sekonder FMS:** Bilinen bir nedene veya hastalığa bağlı olarak ortaya çıkar.

**c- Reaktif FMS:** Ani başlangıçlı ve koşullara bağımlı olarak stresli durumlarda görülür. Stresin azalması ile rahatlar.

**d- Yaşlılarda FMS:** Primer ve/veya sekonder FMS özelliklerini taşır. Ancak osteoporoz, kronik yorgunluk sendromu, polimiyaljia romatika, dejeneratif sinir sistemi hastalıklarıyla ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

**e- Lokalize Bölgesel FMS:** Miyofasial ağrı sendromuna benzerlik gösterir ve kas zorlanması sonucu ortaya çıkar.

**f- Juvenil FMS:** 16 yaşın altında ortaya çıkar ve primer FMS’ye benzer (63).

Fibromiyaljinin primer ve sekonder şeklindeki sınıflandırılması bugün için kabul görmemektedir. Çünkü eşlik eden diğer hastalığın uygun ve yeterli tedavisi ile FMS semptom ve bulguları düzelmemektedir (4).

### 2.1.6. Fibromiyalji Sendromunda Tanı Kriterleri

FMS için tanı kriterleri 1977 yılında Smythe ve Moldofsky tarafından geliştirilmiş ve 1980 yılında Yunus ve ark. fibromiyalji terimini kullanarak tanı kriterlerini ve eşlik eden durumları tanımlamışlardır (20).1990 yılında da Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından tanımlanan kriterler kabul görmüştür (11).(Tablo 1).

#### Tablo 1: Amerikan Romatoloji Cemiyeti Fibromiyalji Tanı Kriterleri

**1. Yaygın ağrı öyküsü:** Ağrının yaygın kabul edilebilmesi için vücudun sol ve sağ yarısında, belin alt ve üst tarafında ağrı olması gereklidir. Ayrıca aksiyel iskelet (servikal omurga, göğüs kafesi, torasik omurga veya bel) ağrısı olmalıdır.

**2. Parmak ile palpasyonda 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı.**

**Oksiput:** Suboksipital kas yapışma yerinde, iki taraflı

**Alt servikal:** C5-C7'de intertransvers aralığın ön yüzleri, iki taraflı

**Trapezius:** Üst kenarının orta noktası, iki taraflı

**Supraspinatus:** Skapula diken üstünde medial kenara yakın, iki taraflı

**İkinci kot:** 2. kostakondral bileşkede, iki taraflı

**Lateral Epikondil:** Epikondillerin 2 cm distalinde, iki taraflı

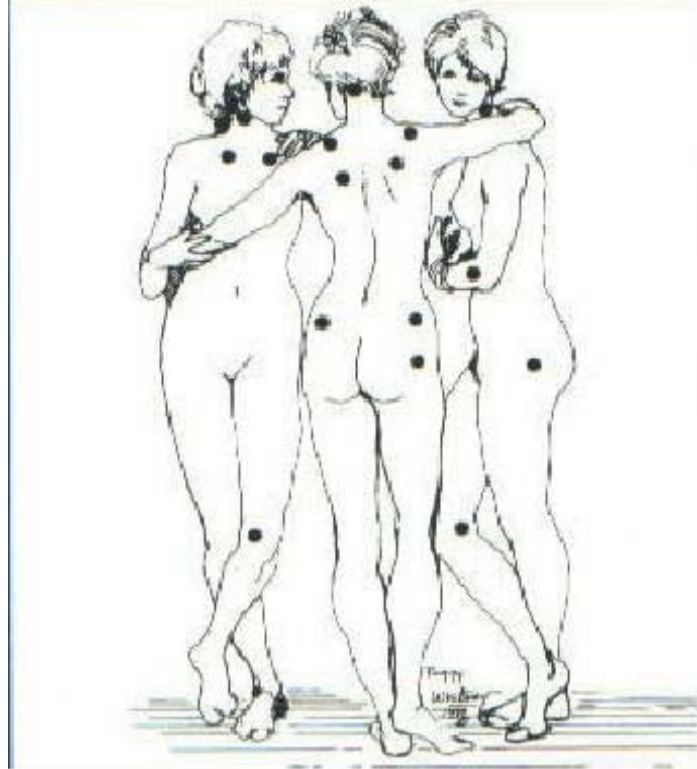
**Gluteal:** Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranında, iki taraflı

**Büyük trokanter:** Trokanterik çıkıntı arkası, iki taraflı

**Diz:** Medial yağ yastığında, iki taraflı

Yukarıdaki iki kriteri de taşıyan olgu FMS olarak kabul edilir. Yaygın ağrı süresi en az 3 ay olmalıdır. İkinci bir klinik hastalığın varlığı FMS tanısını dışlamaz (64).

FMS 'da duyarlı 18 hassas noktanın lokalizasyonu Şekil-1'de gösterilmektedir (11).



**Şekil 1: Fibromiyalji Sendromunda 18 Duyarlı Noktanın Lokalizasyonu**

Duyarlı nokta muayenesi hastayı bilgilendirme ile başlar. Ağrı ile duyarlılığın ayırt edilmesi gerekir. Parmak ile palpasyon yaklaşık 4 kg'lık bir güçle uygulanmalıdır (Baş parmak tırnağında beyazlaşmaya yetecek kadar bası). Hassas noktanın ağrılı sayılması için hasta palpasyonun ağrılı olduğunu vurgulamalıdır, duyarlılık ağrı olarak algılanmamalıdır. FMS'li olgular genelde daha duyarlıdır; yaygın duyarlılığı diğer nedenlerinden ayırmada 10 kontrol noktası kullanılır;

- Alın iki taraflı
- Ön kol dorsali 1/3 bölüm, iki taraflı

- El başparmak tırnağı, iki taraflı
- Üçüncü metatars dorsali, iki taraflı
- Ayak başparmak tırnağı, iki taraflı

Üçden fazla kontrol noktasının bulunması durumunda FMS tanısına şüphe ile bakılmalıdır (64).

### 2.1.7. Klinik Bulgular

**a- Hassas noktalar:** FMS 'nun en karakteristik fiziksel bulgusu dijital palpasyonla gösterilen hassas noktaların varlığıdır. Kantitatif değerlendirmede dolorimetre kullanılır. Hassas noktaların FMS için gerek duyarlılığı gerekse de özgüllüğü yüksek bulunmuştur.

**b- Deri kıvrım hassasiyeti:** Cilt ve cilt altı dokusunun sıkılması ile elde edilen hassasiyettir. Hassas nokta ile çok kuvvetli bir korelasyon gösterir.

**c- Kutanöz hiperemi:** Hassas nokta bölgelerinde görülür. Palpasyonla muayeneden iki dakika sonra bu bölgelerde eritem görülmesidir.

**d- Retiküler deri diskolorasyonu:** %15-24 sıklıkta görülür. Kol ve bacakların iç yüzünde ve belde de görülebilen balık ağı şeklinde kırmızı, mavi ya da mor noktalarla karakterize bir bulgudur (11, 20).

### 2.1.8. Laboratuvar Bulguları

FMS'da tam kan sayımı, kas enzimleri, sedimentasyon, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, serum kalsiyum, romatoid faktör, antinükleer antikor, tiroid fonksiyon testleri, eklemlerin radyografik tetkikleri normal bulunmuştur. Deri biyopsilerinde dermoepidermal bileşkede IgG depolanması tespit edilmiştir (1, 4).

Son yıllarda FMS hastalarında birçok laboratuvar anormalliği rapor edilmişse de bunların hiç biri FMS tanısı için test olarak kullanılabilir düzeyde duyarlılık ve özgüllüğe sahip değildir. Örneğin antipolimer antikor (AP A) sağlıklı kişilerde %19 oranında pozitif bulunurken, FMS'li hastalarda %47 oranında pozitif bulunmuştur. Ancak bunun FMS'li hastalar için önemi bu gün için tam olarak anlaşılamamıştır (4).

### 2.1.9. Primer Fibromiyaljide Görülen Semptomlar

FMS'na eşlik eden semptomlar hastadan hastaya değişkenlik göstermekte olup geniş serilerden elde edilen ortalama semptom sıklıkları Tablo 2 'de gösterilmektedir (4).

**Tablo 2: FMS'de Görülen Semptomlar ve Görülme Sıklıkları**

Semptom Görülme sıklığı (%)
Kas-İskelet Sistemi
Çok sayıda anatomik bölgede ağrı 100
Katılık 76
Tüm vücutta acı 62
Yumuşak dokularda subjektif şişlik 52
Kas-İskelet Sistemi Dışı
Halsizlik 87
Sabah yorgunluğu 75
Uyku bozukluğu 72
Kognitif disfonksiyon 61
Mental stres 61
Anksiyete 60
Parestezi 54
Baş ağrısı 54
Sersemlik/baş dönmesi 59
Dismenore 43
Depresyon 37
Tinnitus 17
Sicca semptomları 15
Reynaud fenomeni 14
Eşlik eden sendromlar
İrritabl barsak sendromu 38
Huzursuz bacak sendromu 31
Kadı üretral sendromu 15

Yaygın ağrı FMS'nun en temel semptomu olup tipik olarak dört ekstremitelyi, omurga ve göğüs duvarını içerir. Ağrı soğuk ve nemli havalarda, anksiyete, stres, aşırı kullanma (mesleki aktiviteler), inaktivite, gürültü ve kalitesiz uyku ile şiddetlenebilir. Lokal sıcak uygulamaları, istirahat, orta derecede aktivite, germe egzersizleri ve masaj ise ağrıyı azaltmaktadır. Sigara kullanan hastalarda ağrı şiddetinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Eklemlerde objektif şişlik olmayıp, hastaların bir alt grubunda santral sensitizasyona bağlı genel hassasiyetin bir parçası olarak palpasyonla eklem hassasiyeti saptanabilir. Ağrıya bağlı hafif eklem hareket genişliği kaybı bulunabilir. Tutukluk septomu ise sabahları ya da inaktivite sonrası daha belirgin olmaktadır.

Subjektif şişlik ve parastezinin nedeni bilinmemektedir. Santral sensitizasyona bağlı anormal duyuşsal algılama ile açıklanabilir. Vücudun herhangi bir bölgesinde olabilirse de daha çok ekstremitelerde görülür.

Sabah yorgun kalkma ve gün boyu devam eden orta/şiddetli halsizlik belirgin bir özelliktir. Bazı hastalarda alevlenmelerdeki major semptom halsizlik olabilir. Günlük yaşamda ciddi disfonksiyona neden olabilecek halsizliğin de santral orijinli olduğu düşünülmektedir. Sabah yorgunluğu kalitesiz uyku açısından duyarlı bir göstergedir (4).

Uyku bozukluğu hasta tarafından dile getirilmese de, yatağı paylaştığı kişi tarafından "bütün gece yatakda dönüp durduğu" belirtilir. Kişi hemen uyuyabilir ancak gece sık sık uyanır ve sabah kalktığında kendini yorgun hisseder. Uyku dinlendirici değildir.

Konsantrasyon bozukluğu, ani bellek kaybı ve çaresizlik duygusu bellek yakınmalarındandır.

Migren tipi baş ağrısı hasta ve yakınlarında sıklıkla bildirilmiş olup öykü ve fizik bakılarında yüksek oranda migren, majör depresyon ve panik bozukluklar gözlenmiştir.

Reynaud fenomeni için yapılan Nielsen testi, dijital fotofletismografi ve trombosit  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörleri ölçümleri gibi objektif çalışmalar hastaların %40'ında belirgin anormallik göstermiştir.



Kuru göz ve kuru ağız olağan yakınmalar olamsına karşın, objektif bulgular yoktur. Dudak biyopsisi, Ro ve La antikorları olumsuzdur.

İrritabl barsak sendromu karın ağrısı ve konstipasyon, diyare veya her ikisi şeklindeki bozulmuş barsak alışkanlığı şeklinde kendisini gösterebilir.

Dismenore, kadın üretral sendrom, huzursuz bacak sendromu, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu, dermatografizm, kutis anserina, kutis marmorato, aşırı terleme, mitral valv prolapsusu, tinnitus, temporomandibular disfonksiyon diğer nadir görülen semptom ve bulgulardır (64, 10).

### **2.1.10. Ayırıcı Tanı**

Yaygın ağrı ve yorgunluk birçok romatizmal veya romatizma dışı hastalıkta sık rastlanan bulgulardır. Romatoid artrit (RA), sjögren sendromu ve sistemik lupus (SLE) gibi bazı romatizmal hastalıkların başlangıç bulguları da yaygın ağrı ve yorgunluk olabilir. Bunun da ötesinde fibromiyalji, RA ve SLE ile birlikte görülebilir. RA'lı hastaların %12'sinde, osteoartrozlu hastaların %7'sinde ve SLE'li hastaların %22'sinde fibromiyalji saptanmıştır.

Sjögren sendromu ile birliktelik sıktır. Hastalıkla birlikte Reynaud fenomeni ile kuru ağız ve kuru göz %20-35 oranında görülür. Ancak bağ doku hastalıklarında görülen sistemik bulgu ve karakteristik sinovitis bu hastalıkta rastlanmaz. Bu nedenle birçok romatizmal hastalığın fibromiyalji ile ayrımında pek zorluk çekilmez.

Ankilozan spondilit ve diğer enflamatuar bel ağrısı yapan hastalıklarda karakteristik radyolojik bulgu vardır. Polimiyalji romatika fibromiyaljiyi taklit edebilir, ancak bu hastalıkta karakteristik hassas noktalar bulunmaz. Yüksek sedimantasyon hızının olması ve düşük doz steroide cevap vermesi karakteristiktir. Enflamatuar miyositis ve metabolik miyopatilerde yaygın kas zayıflığı ve yüksek kas enzimleri vardır.

Romatizmal hastalıklar dışında bazı sistemik rahatsızlıklardan özellikle hipotiroidizm fibromiyaljiyi taklit edebilir. Ancak hipotiroidizm fibromiyaljiyi taklit ettiğine dair ya da fibromiyalji hastalarda anlamlı sayıda hipotiroidiye rastlandığıyla ilgili yayın yoktur.

Periferel nöropatiler, tuzak nöropatiler, multipl skleroz ve myastenia gravis gibi nörolojik hastalıklar da bazen ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır. Ancak nörolojik muayene, elektromiyografi (EMG) ve sinir iletim çalışmaları tamamen normal bulunur.

Depresyon, irritabl barsak sendromu, migren, kronik yorgunluk sendromu ve miyofasial ağrı sendromu gibi fibromiyalji ile birlikte de olabilen ya da onunla örtüşen bazı tablolarla ayırıcı tanıda bazen zorluklar yaşanabilir. Özellikle depresyon RA veya normal kontrollere göre FM ile sıklıkla birlikte görülür.

Fibromiyaljili hastalarda yaklaşık %25 oranında aktif depresyon veya %50 oranında hayatlarının bir dönemlerinde major depresyon hikayesi vardır. Depresyonda görülen yorgunluk, enerji azlığı ve uyku bozukluğu, fibromiyaljinin ana bulgularındandır. Bazıları fibromiyalji için depresyonun görünen yüzüdür demektedirler. Ancak kalan %75’de neden depresyon görülmediği sorusu cevaplanmamıştır (9, 1).

#### **2.1.11. Prognoz**

Fibromiyalji kronik kas hastalıklarından olup alevlenme ve iyileşmelerle süren bir hastalıktır. FMS ayrıca ağrı ve yorgunluğa sebep olması nedeniyle büyük oranda hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve mesleki performansı düşüren bir hastalıktır. Bu nedenle fonksiyon kaybının yanı sıra önemli iş gücü kaybına neden olur. Fonksiyon açısından fibromiyaljik hastalarda çeşitli araştırmalarda disabilite oranının %9 ile %44 arasında olduğu bildirilmektedir (9).

#### **2.1.12. Primer FMS’de Tedavi**

FMS’de sorunların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeni ile karmaşık bir spektrum vardır. Bu nedenle tüm hastalara etkili bir tedavi stratejisi yoktur. FM’deki temel patofizyolojik anormallikler ve altta yatan mekanizmalar bilinmediğinden tedavi de hipotetik mekanizmalara dayanmaktadır (6). Tedavide mümkünse multidisipliner çalışılmalı ekipde fizyatristin yanı sıra psikolog, sosyal hizmet uzmanı, uğraşı terapisti, masör, endokrinolog ve diyetisyen bulunmalıdır (9). FMS’de tedavi prensipleri tablo 3’de gösterilmiştir (4).

**Tablo 3: Fibromiyalji Sendromunda Tedavi Prensipleri**

- 
1. Hekimin pozitif empatik yaklaşımı
  2. Doğru tanı konulması
  3. Eşlik eden hastalıkların tanı ve tedavisi
  4. Hastanın eğitimi ve endişelerinin giderilmesi
  5. Semptomları şiddetlendiren faktörlerin tanımlanması ve ortadan kaldırılması
  6. Kişisel tedavi planı çizilmesi
  7. Uykunun düzenlenmesi ve kalitesinin artırılması
  8. Fiziksel aktivitenin basamaklı artırılması
  9. Farmakolojik tedavi
  10. Farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımları
  11. Multidisipliner yaklaşım
- 

FMS’de tedavi seçenekleri Tablo 4’de gösterilmiştir (3).

**Tablo 4: Fibromiyalji Sendromunda Tedaviler**


---

**Klinik Çalışmalarda Etkin Bulunmuş Olanlar**

Egzersiz

Trisklik antidepresanlar, özellikle amitriptilin

Bilişsel davranışsal tedavi

**Klinik Çalışmalarda Etkin Bulunmayanlar**

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Glukokortikoidler

**Yetersiz Kanıt Bulunan Tedaviler**

Opiatlar

Alfa adrenerjik blokaj

Alternatif tıp

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) (diğer antidepresanlarla kombinasyonda hafif cevap hariç)

**Zararlı Sayılabilen Tedavi**

Uzun süreli dinlenme

---

FM'li hastaların 1/3'ünde randomize klinik çalışmalarda, medikal ve nonmedikal yöntemlerle anlamlı düzelme bildirilmiştir (6).

#### **a- Medikal Tedavi Yöntemleri**

**1-Trisiklik Antideprasanlar:** Kontrollü çalışmalarda, trisikliklerden amitriptilin veya siklobenzapirinin FM tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Amitriptilin 25-50 mg dozlarda ve yatarken tek doz alınmasıyla ağrı, uyku, yorgunluk skorlamasında plasebo veya naproksene göre üstün bulunmuştur. Siklobenzaprin, 10-40 mg bölünmüş dozlarda verildiğinde ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve hassas nokta sayısında olumlu etkiye sahiptir. Bu ilaçlar santral ve periferik mekanizmalarla etkili olurlar. Bu etkiler, serotoninin 5HIAA'e oksidatif metabolizmasını inhibe ederek beyinde serotonin veya öteki aminleri arttırmak, endojen opioidler, uykunun IV. fazına direk etki, santral sinir sisteminde motor aktivitenin ve dolayısıyla kas spazmının azaltılması, antikolinergik etkiler ve depresyonun düzeltilmesi yoluyla olur. Trisiklikler, özellikle siklobenzapirinin EMG'de kas spazmını azalttığı gösterilmiştir. İlginç olarak bu etki iskelet kası üzerine direk olarak değil, daha çok beyin sapı yoluyla (6, 9).

**2. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI):** Bu ilaçlar trisiklik antidepresanlardan daha az etkili bulunmuştur. Randomize çift kör bir çalışmada FMS'de fluoksetin (SSRI), amitriptilin ve plasebo karşılaştırılmış ve hem amitriptilin hem de fluoksetinin FMS'li hastalarda semptomları azaltmada etkin olduğunu ve aynı anda verildiğinde ayrı ayrı verilmesine oranla daha etkili olduklarını göstermiştir.

**3. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) ve Glukokortikoidler:** NSAİİ'lerin FMS'de sınırlı kullanımı mevcuttur. FMS'li hastaların tedavisinde ağrı yakınmaları için NSAİİ başlanmasına rağmen, uzun dönem tedavide FMS ile ilişkili ağrıda çok ümit vaat etmez. Benzer olarak glukokortikoidler de FMS tedavisinde etkisizdir (3).

**4. Duyarlı Nokta Enjeksiyonu:** Tartışmalı bir tedavi şeklidir. Lezyon içine lokal anestezi metilprednizolon kombinasyonunun başlangıçta etkisi dramatiktir. Bu dönemde hasta egzersiz programını sorunsuz sürdürebilir. Ağrı ve tutukluğun

giderilmesi hastada hekime karşı güven sağlar. Ancak bu etki 1-2 hafta sürer. Her bir duyarlı noktaya 0, 5-1 ml prokain/metilprednizolon karışımı enjekte edilir ama steroid total dozu 40-60 mg'ı aşmamalıdır. Anestezik ve steroidle birlikte anestezik etkilerini karşılaştıran kontrollü çalışma olmamasına rağmen steroid eklenmesinin daha etkili bir tedavi sağladığı düşünülmektedir. Enjeksiyonlar 2-3 ay geçmeden tekrarlanmamalıdır (64).

**5. Sempatik Blokaj:** Fibromiyalji hastalarında bupivokainle stellat gangliyonun bölgesel sempatetik blokajının tetik nokta ve etkilenen alanda dinlenme ağrısını azalttığı gösterilmiştir. Guanetidinle intravenöz bölgesel sempatetik blokaj, tetik noktaları azaltmıştır. Patofizyolojik bakış açısıyla bu bulgular ilginç olmakla birlikte FMS'de pratik tedavi seçeneği değildir (3).

**6. Diğer Medikasyonlar:** S-adenozil-methionin beyinde bazı metilasyon reaksiyonları için bir metil donörü olup antidepresan özellikleri de vardır. SAME fibromiyaljili hastalarda plasebodan daha etkili bulunmuştur (6).

FMS tedavisinde büyüme hormonu da denenmiş ancak bu tedavi şekli pek kabul görmemiştir (3).

Son yıllarda santral analjezik etkili tramadol 200-300 mg/gün dozunda FMS tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve oldukça başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Etkinliği konusunda orta düzeyde kanıt bulunmaktadır.

İkinci jenerasyon anti konvülsan olan pregabalin ile yapılan tek kör randomize kontrollü çalışma FMS tedavisinde ümit vaad etmektedir (4).

**7. Diyet:** Vejeteryan diyet ve L-triptofan ve fenilalanin oral alımı denemiş ancak olumlu sonuç alınmamıştır. Magnezyumla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

#### **b- Non-Medikal Tedavi Yöntemleri**

**1- Eğitim:** FMS tedavisinde hasta eğitimi önemli bir yer tutmaktadır. Hastaya hastalığın gidişatı ve doğası açıklanmalı ve güven verilmelidir. Ayrıca hasta eğitimi ile anksiyeteyi azaltmak, tedavi programlarına uyumu arttırmak, başa çıkma davranışlarını ve öz-yeterliği geliştirmek, dikkati semptomlardan iyileşen işlevlere ve yaşam kalitesine çevirmek hedeflenmektedir (65).

**2- Bilişsel Davranış Tedavisi (BDT):** BDT, bir hastanın deneyimlere verdiği reaksiyon ve maladaptif baş etme alışkanlıklarının onarma yollarını, etkin baş etme alışkanlıklarına dönüştürmeyi inceler. Fibromiyaljide BDT ile ilgili birkaç çalışma yapılmıştır ve çoğunda düzelme görülmüştür. BDT'nin semptomları ve kendi hastalıklarını daha iyi kontrol edebilmelerini sağladığı öne sürülmüştür. Egzersiz programları gibi diğer tedavi yöntemlerine de katılımlarını arttırdığı gösterilmiştir (3).

**3- Egzersiz:** Egzersizlerin fibromiyalji tedavisinde genel olarak mikro travmalardan koruyucu, kuvvet ve dayanıklılık artırıcı etkilerinin yanı sıra gevşeme ve ağrı modülasyonu etkilerinden yararlanılmaktadır. Kardiyovasküler kondüsyon egzersizlerinin olumlu etkileri kaslarda kan akımı artışına yol açması ve santral sinir sistemine etki eden endojen opioidlerin aktivasyonu yolu ile hipoaljeziye yol açmasından kaynaklanır. Egzersiz aynı zamanda adrenokortikotropik hormon ve kortizol düzeylerinde artışa yol açar ve bu yolla yine analjezi sağlanır. Ancak çoğu fibromiyalji hastasında olduğu gibi hastaları egzersiz programına başlatmak oldukça zordur. Hastalar tedavinin başlangıcında egzersizle birlikte ağrılılığın arttığından sıklıkla yakınmaktadırlar. Hastaların birçoğu da formsuzdurlar, bu yüzden hastaları egzersiz programına alınmadan önce kardiyovasküler kondüsyon programının prensipleri ve metodu hakkında bilgilendirmek gerekir. Düşük yoğunluklu yürümek, bisiklete binmek, yüzmek ve su aeroibiği gibi aktiviteler yararlıdır. Egzersizin tip ve şiddeti kişiye göre ayarlanmalıdır. Genellikle kardiyovasküler kondüsyon programında hedeflenen kalp hızına haftada 3 kez ve 30 dakikadan az olmamak kaydıyla yapılan aerobik egzersizle ulaşılır (9).

**4- Fizik Tedavi Yöntemleri:** Primer FMS'nun tedavisi oldukça zor ve sonuç olarak fazla yüz güldürücü değildir. Çeşitli tedavi yaklaşımları yanında fizik tedavi modaliteleri de uygulanmaktadır. Tedavi genellikle ağrının giderilmesine yönelik olmaktadır (66). Bu amaçla başta TENS olmak üzere ultrason, lazer, diğer alçak frekanslı akımlar, buz masajı, lokal sıcak uygulamaları, masaj ve manipulasyonlar kullanılmaktadır (9, 64). Bu tedavi yöntemlerinin etki mekanizması Melzack ve Wall tarafından ortaya atılan “ağrı kapısı” ve “kapı kontrol teorisi” ile açıklanabilir. Buna göre, A alfa, beta ve gama lifleri gibi kalın çaplı dokunma ve

derin duyuyu taşıyan lifler seçici olarak uyarılarak omurilik düzeyinde inhibitör T hücrelerinin devreye girerek ağrı duyusunu taşıyan liflere karşı geçiş kapatılması sağlanır. Dolayısıyla, kalın çaplı sinir uçlarını uyararak birçok fizik tedavi ajanı ile (TENS, interferansiyel akım, manipulasyon, masaj, ısı, buz vs.) bu etki mekanizması devreye girecektir. Ayrıca talamusa ve serebral kortekse çıkan uyarıların, inen ağrı supresyon sistemindeki nöronlardan substansia jelatinozaya endojen opiyat niteliğinde bir madde salgılanmasına neden olduğu kabul edilmelidir. Bu maddenin nosiseptif sinapslardaki iletimi inhibe edici özellik gösterdiği ve bu yolla da analjezi sağlandığı düşünülmektedir (67, 68).

### **Sıcak Uygulama:**

Vazodilatasyona, kan akışında hızlanmaya yol açar, alfa ve gamma motor nöronların, kas içciklerinin aktivitesini etkileyerek ağrılı hipertonic adalelerin gevşemesine neden olur. Yüzeysel olarak ya da derin dokulara uygulanabilir. Yüzeysel uygulama sıcak paketler ve pedlerle, whirlpool, parafin, sıcak hava, çamur paketleri ya da radyasyon tarzında ısı veren cihazlarla (enfraruj) yapılır. Derin dokuların ısıtılması ise diatermi ve ultrason ile sağlanır. Yüzeysel ısı subkutan dokulara penetre olur. Sıcak paketler içine slikaat jeli doldurulmuş plastik veya sızdırmaz kumaş torbalardır. Etkin sıcaklığını 30 dakika kadar sürdürebildiğinden uygulama süresi 20-30 dakika kadardır. Uygulama anında pakette ısı 71-79° civarındadır ve uygulama esnasında derinin tolere edebileceği ısı derecesi olan 44°'yi aşmamalıdır (69).

Isıtılan cisimler uzun dalga boylu kızıl ötesi ışınlar yayar. Bu ışınlar 750-400.000 nanometre dalga boyuna sahip elektromanyetik dalgalarıdır. Bunların 12000 nm'nin altındakilerin ve görünen ışıklardan da 550 nm'ye kadar olanların sıcaklık etkisi vardır ve bunlardan tedavide istifade edilir. Enfraruj tedavisi daima çıplak deri üzerine ve tatlı bir sıcaklık duyulacak dozda, subakut dönemde 10-15 dakika, kronik dönemde 15-30 dakika süre ile uygulanmalıdır. Enfraruj lambaları 40-50 cm uzaktan ve ışınlar uygulama alanına dik gelecek şekilde konulmalıdır. Duyu kusuru olanlarda kontrendikedir (69, 70).

### **Transkutan Elektriksel Sinir Uyarımı (TENS) Tedavisi:**

En yaygın ve en önemli elektroanaljezi yöntemidir. Genellikle kesikli asimetrik bifazik akımlar kullanılır. TENS akımının frekansı 1-200 Hz, impuls süresi 10-400 mikrosaniye, akım şiddeti 1-100 miliamper arasında değiştirilebilir. Konvansiyonel, akupunktur benzeri, burt tipi, modüle ve kısa-yoğun TENS gibi tipleri vardır. Kapı kontrol teorisi, endojen opiatların salınımı, nosiseptörlerin inhibisyonu, sempatik blokaj, afferent sinirlerde ağrı transmisyonunun bloke edilmesi gibi yollarla etki etmektedir. Elektrotlar ağrılı bölge üzerine yerleştirilir. Seçilen uygulama şekline göre uygulama süresi 10-60 dakika arasında değişmektedir. Kalp pili varlığında, karotis üzerine uygulama ve gebelik halinde karın üzerine uygulama kontrendikedir (71, 68).

### **Ultrason (US):**

Tedavide kullanılan ultrason frekansları 1-3 megahertz civarındadır. Devamlı ya da kesikli olarak,  $\text{cm}^2$ 'ye watt dozunda uygulanır. Yeni olgularda 0.5-1 watt /  $\text{cm}^2$  lik dozlarla 2-3 dakika yeterlidir. Kronik olgularda ise, 1.5-2.5 watt /  $\text{cm}^2$  ile 3-6 dakika yeterlidir. Çok ağrılı hastalarda uygulama yaparken dozu giderek artırmada yarar vardır. Gebelerde, tümör şüphesinde, son 6 ay içinde radyoterapi görmüş olanlarda, kalp hastalığı olanlarda kontrendikedir (72).

Kuran ve ark. yaptıkları çalışmada bir gruba tizanidin ve US, diğer gruba sadece US uyguladıklarında tizanidin ve ultrasonun birlikte kullanımının fibromiyalji tedavisinin etkinliğini arttıracığı sonucuna varılmıştır (73). Almeida ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada ise ultrason ve interferansiyel akım tedavi kombinasyonunun fibromiyaljide ağrı ve uyku semptomlarında düzelme sağladığı saptanmıştır (74).

**5- Diğer Tedaviler:** Akupunktur, hidroterapi, biofeedback, masaj ve ılıksu banyolarının etkinliği konusundaki araştırmalar orta düzeyde kanıtlar oluşturmaktadır (65). Fibromiyaljili hastaların EMG biofeedback, hipnoterapi ve meditasyon yöntemlerinden de fayda gördükleri gösterilmiştir (9).

### **c- Multimodal Tedavi Yaklaşımları**

Multimodal tedavi programları çok boyutlu yaklaşım ile FMS'yi tedavi etmeyi planlamaktadır, dolayısıyla çok disiplinli bir tedavi oluşumu gerekmektedir.



Tedavi bileşenleri bilişsel-davranışsal tedavi ve diğer bilişsel psikoterapiler, eğitim ve egzersiz programları ve ek olarak özgül teknikler ve ilaç tedavilerinden oluşmaktadır (65).

## **2.2. Balneoterapi**

### **2.2.1. Tanım**

Balneoterapi; termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların, yöntem ve dozları belirlenmiş, banyo, paket, içme ve inhalasyon uygulamaları şeklinde, düzenli aralıklarla seri halde tekrarlanarak kullanılmasıyla, belirli bir zaman aralığında ve kür tarzında gerçekleştirilen bir uyarı-uyum tedavisidir (75). Balneoterapinin önemli komponentlerinden birini oluşturan hidroterapide suyun fiziksel özellikleri ön planda iken balneoterapi uygulamalarında suyun kimyasal içeriği de rol oynar (76). Avrupa ülkelerinde balneoterapi daha çok “Spa tedavisi” olarak bilinmektedir “Spa” kelimesi 14. yüzyılda termal suyun “Spa” isimli Belçika kasabasında bulunmasıyla ortaya çıkmıştır. Spa tedavisinde, hidroterapi ve balneoterapiyi de içeren çeşitli tedavi modaliteleri kullanılmaktadır ve yaşam tarzı ile çevresel etmenlerin etrafında özel terapötik atmosfer oluşturulmaktadır (77).

### **2.2.2. Tarihçe**

Suyun medikal tedavi olarak kullanımı muhtemelen insanlık tarihi kadar eskidir. Mısır ve Madagaskar’da sıcak suların din ve sağlık amacıyla kullanıldığı Tevrat’ta yazılıdır. St. Moritz’de M. Ö 2000 yıllarına ait kaplıcalar, Anadolu’da ise Etiler ve Friklere ait kalıntılar tarihdeki kaplıcalara en iyi örneklerdir. Kaplıca tedavisine ilk bilimsel görüşü “De Natura Homminis” adlı kitabıyla Hipokrates kazandırmıştır (76). Su tedavisi Aesculapius, Hipokrat, Galen ve Celsus tarafından tamamlayıcı tedavi olarak kabul edilmiştir. Bu dönem de suda yüzmenin ve suya dalmanın kas gevşemesinde etkili olduğu ileri sürülmüştür (77).

### **2.2.3. Balneoterapi Yöntemleri**

Balneoterapi yöntemleri; banyolar, içmeler, inhalasyonlar, peloidoterapi, paket, tampon (rektal, vaginal), hidroterapi uygulamaları, yıkamalar, duşlar, dökmeler vb. olarak sınıflandırılabilir.

Termomineral sularla yapılan uygulamalar eksternal ve internal uygulamalar olarak da sınıflandırılabilir.

1-Eksternal uygulamalar: Banyolar (tam, dörtte üç, yarım, lokal banyolar), duşlar, peloidler, gaz banyoları.

2-İnternal uygulamalar: İrrigasyonlar, mineralli suların içilmesi, inhalasyon olarak incelenebilir (78).

Balneoterapide her bir kürü oluşturan seans sayısı, her seansın süresi ve uygulama sıklığı gibi özellikler her hastanın tıbbi durumuna, balneoterapötik ajanın kimyasal ve fiziksel özelliklerine göre belirlenmelidir (76).

Banyolar suyun ısısına göre sınıflandırılabilir. *Hipotermal banyolar*; 33°C'nin altındaki sıcaklıkları kapsar ve ısısına göre soğuktan ılığa kadar değişir, deniz banyoları da bu grubun içine girer. *İzotermal (indiferent) banyolar*; 34-35°C sıcaklıkta olup vücut ısısında belirgin bir artışa neden olmazlar. *Termal banyolar*; 36-38°C ve 38-40°C, *hipertermal banyolar* ise; 40-42°C sıcaklıkta olan banyolardır. İzotermal ve hipotermal banyolarda mekanik ve kimyasal etkiler, termal ve hipertermal banyolarda ise termik etkiler ön plandadır (76).

Banyo süresi genellikle 20 dakikadır, fakat hipertermal banyolarda 10 dakikaya inilirken izotermal banyolarda 25-30 dakikaya kadar uzatılabilir. Banyo uygulamaları, tam, yarım ve oturma banyoları ve ekstremite banyoları şeklinde yapılabilir. Banyolar, genellikle 2 ila 4 hafta süreyle, ya her gün (haftada bir gün banyosuz geçer) ya da gün aşırı bir kez yapılır. Ayrıca, radyoaktif sularla yapılan kürlerde daha seyrek, örneğin üç günde bir banyo yapılabilir. Karbondioksit banyolarında sıklıkla önerilen iki gün üst üste banyo yapıp, üçüncü gün ara verilmesidir. Bir kaplıca küründeki banyo sayısı 5-20 arasındadır. Peloid uygulamalarıyla kombine banyo kürlerinde ise daha az (toplam 10-12 banyo) olabilir.

Hasta karbondioksitli banyoların dışındakilerde, özellikle tam banyolarda rahatça hareket edebilir halde olmalıdır. Karbondioksitli su banyolarında ise hastanın kardiyovasküler sistemi üzerinde ek bir yükten kaçınmak için banyo sırasında

hareketsiz kalınması önerilir. Tablo 5’de özel balneolojik sularla yapılan banyo kürleri genel özellikleri ve endikasyonları gösterilmiştir (75).

**Tablo 5: Özel Balneolojik Sularla Yapılan Banyo Kürlerinin Genel Karakteristikleri**

Özel Balneolojik Su	Banyo Sıcaklığı	Banyo Sayısı	Kullanıldığı Hastalıklar
Tuzlalar (%1.5 ila 5 NaCl)	36-38°C 38-40°C 40-42°C	3-5 hafta 15-20kür 20-30 dk.	Romatizmal hastalıklar, Periferik sinir hastalıkları, Postravmatik-postoperatif, Ortopedik durumlar, Jinekolojik hastalıklar
Kükürtlü (1-50 mg/L S <sup>2-</sup> )	33-35°C 36-38°C	3-5 hafta 15-20kür 15-20 dk.	Yukarıdakilere ek olarak dermatolojik hastalıklar
Radonlu (666-3000Bq/L)	35-36°C 36-38°C	3-6 hafta 15-20kür 15-20 dk	Yukarıdakilere ek olarak kardiyovasküler sistem hastalıkları
Karbondioksitli (0.5-1 g/L CO <sub>2</sub> )	33-35°C	3-5 hafta 10-15kür 15-20 dk	Kardiyovasküler sistem hastalıkları

#### 2.2.4. Balneolojik Suların Özellikleri

Balneoterapinin en yaygın kullanılan doğal balneolojik kaynaklarından olan, doğal “şifalı” sular, fiziksel ve kimyasal niteliklerine göre sınıflandırılırlar.

Uluslar arası genel kabul gören Alman Kaplıcalar Birliği’nin düzenlemesindeki balneolojik sular;

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

*Mineralli Sular:* Litrelerinde 1 g’ın üzerinde çözülmüş mineral içeren sulardır.

*Termomineral Sular:* Hem doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan hem de litrelerinde 1 g'ın üzerinde çözülmüş mineral içeren sular olarak sınıflanırlar.

Ayrıca, bazı özel mineralleri belirli en az (eşik) değerlerin üzerinde içeren özel balneolojik sular da tanımlanmıştır. Bunlar; karbondioksitli sular, kükürtlü sular, radonlu sular, tuzlular, tuzlu sular, iyotlu sular, florürlü sular, arsenikli sular, demirli sular, radyumlu sular olarak sınıflandırılırlar.

Yukarıdaki sınıflandırmada herhangi bir özel su grubuna girmeyen termomineral sular "*miks sular*" olarak sınıflandırılırlar. Bu sular da en sık bulunan anyonlar; klorür (Cl), sülfat (SO<sub>4</sub>) ve bikarbonat (HCO<sub>3</sub>), katyonlar ise; sodyum (Na), kalsiyum (Ca) ve magnezyum (Mg) dur. Miks balneolojik sular içerdikleri iyonlardan baskın olanlarına göre isimlendirilir, %20 milivalin üzerindeki düzeylerde taşıdığı anyon ve katyonlar, o suya adını verir. Miks termomineral sular genellikle, birkaç iyonu aynı anda içerirler.

Bütün bu tanımlanan suların dışında kalan, toplam mineralizasyonları 1 g/L'nin altında, ancak doğal sıcaklıkları 20°C'nin üzerinde olan balneolojik sular, "*Akratotermal Sular*", toplam mineralizasyonları 1 g/L'nin altında ve doğal sıcaklıkları 20°C'nin altında balneolojik sular ise, "*Akratopegal Sular*" olarak tanımlanırlar. Fakat bu suların tedavi edici niteliklerinin klinik çalışmalar ile kanıtlanmış olması koşulu geçerlidir (78).

### **2.2.5. Balneoterapinin Etki Mekanizması**

Balneoterapinin etkileri birçok faktörün kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Öncelikli olarak mineralli suyun içeriği, sıcaklığı ve uygulama yolu (internal veya eksternal) etkisini göstermesinde önemlidir. İkinci olarak spesifik etkiler (banyo, duş, termal çamurlar) balneoterapinin etkisine katkıda bulunmaktadır. Üçüncü olarak iklim ve yaşam tarzı da tedavinin etkisi için önemli kabul edilmektedir (77)

Termomineral suların etki mekanizmasını mekanik etkiler, sıcaklıklarının yarattığı termik etkiler ve kimyasal etkilerini içeren özel etkiler ve kür şeklinde uygulandıklarında ortaya çıkan genel etkiler şeklinde incelemek mümkündür (79).

## Özel Etkiler

**1- Mekanik etkiler:** Suyun kaldırma kuvveti (bouyancy), hidrostatik basıncı (vücut yüzeyine yaptığı basınç) ve viskozitesinin etkilerinden oluşur. Bunlara topluca immersiyonun (dalma) etkileri de denebilir.

**a- Suyun Kaldırma Kuvvetinin Etkisi (Bouyancy):** İnsan vücudunun özgül ağırlığı ortalama  $0.974 \text{ g/cm}^3$ 'tür. Bu nedenle özgül ağırlığı  $1.0 \text{ g/cm}^3$  olan su içinde yüzer. Göbek hizasına kadar immersiyonda bir insan ağırlığının %50'sini, ksifoid hizasına kadar %70-75'ini, C7 hizasına kadar ise %90'ını kaybeder.

Hem ağırlık kaybının hem de dokunma (taktil) reseptörlerinin tüm vücut yüzeyinde uyarılması ile kaslarda relaksasyon meydana gelir. Periferik dokunma reseptörlerinden ve ince miyelinli A delta liflerinden kaynaklanan uyarılarla ağrı inhibisyonu ortaya çıkar. Ağırlığın azalması, kaslarda relaksasyon ve ağrı inhibisyonu, su ortamının egzersiz amacıyla kullanılmasını sağlayan önemli olanaklardır. İnsan vücudu suyun içinde olduğunda hareketi kolaylaştırıcı, hareket için gerekli kas gücünü azaltıcı etki ortaya çıkar. Bu ankilozun önlenmesi, dejeneratif eklem hastalıkları, kaslar atrofiler, paraliziler, ameliyat sonrası egzersiz için uygun ortam sağlar (76, 79).

Kaldırma kuvvetinin ortaya çıkardığı ağırlıksızlığın dolaşımın düzenlenmesinde de rolü vardır. Dolaşımda periferden merkeze yönelme ve ekstrasellüler sıvının vasküler alana kaymasıyla açıklanan % 13 gibi bir hemodilüsyon meydana gelir, plazma viskozitesi hafif düşer (79).

**b- Hidrostatik Basınç Etkisi:** İmmersiyon sırasında suyun vücut yüzeyine yaptığı basınçtır. Bu basınç dalış seviyesindeki su sütununun yüksekliğine bağlı olarak altlarda daha fazladır, su yüzeyine yaklaştıkça azalır. Suyun vücut yüzeyine yaptığı bu basınç iki şekilde etkili olur. Birincisi, altlarda daha yüksek olan basınç etkisiyle dolaşım üstlere doğru yönelir. İkincisi, karın boşluğunda daha belirgin olmak üzere karın ve göğüs kafesi çapları küçülür. Bunun sonucunda, normal şartlar altında diafragma altında  $-6\text{mmH}_2\text{O}$  olan intraabdominal basınç  $+12\text{mmH}_2\text{O}$  düzeyine, ekspiryum sonu  $-5\text{mmH}_2\text{O}$  olan intratorasik basınç  $-2\text{mmH}_2\text{O}$  düzeyine çıkar. Sonuçta karın ve göğüs boşlukları arasında normal şartlar altında yaklaşık eşit

olan basınç gradienti (transdiafragmatik basınç) +14cmH<sub>2</sub>O düzeyine yükselir. Bu venöz dönüşün kolaylaşmasına, atrial dolum hacminin artmasına yol açar. Sonuç olarak, immersiyon sırasında hidrostatik basıncın ve kaldırma kuvvetinin toplam etkisi ile oluşan volüm ekspansiyonu sağ atrium, karotid-aortik sinüsler ve böbrekteki baroreseptörleri gerer. Dolaşımdaki bu değişiklik başlıca kardiovasküler, renal, endokrin, pulmoner ve gastrointestinal sistemleri etkiler (79).

### **Kardiyovasküler Sisteme Etkisi**

Kardiyovasküler etkiler temel olarak hidrostatik basınç ve ısı etkisine bağlıdır. Hidrostatik basınç etkisi ile ekstremiteler ve abdominal bölgeden artan venöz dönüş kardiyotorasik alana yönelir ve sağ kalbe dönen kan artar. Santral venöz basınç artar ve 10-15 mmHg'ya ulaşır (80). Sağ ventrikül basıncı ve buna bağlı olarak pulmoner kan akımı artar. Pulmoner arter basıncının artması sol ventrikül dolma oranı ve gerilimini artırır. Bunun sonucunda kardiyak atım hacmi artar. Vücut ısısının yüksek olması durumunda ısıya paralel olarak kalp hızı artar. Ventrikül dolma basıncı ve atım hacmindeki artış, kalp hızındaki artışla bir araya geldiğinde dakika atım hacmi belirgin olarak artar ve normalin % 80-120'sinin üzerine çıkabilir. Weston ve ark. larının yaptığı çalışmada 33°C'lik bir suda kalp dakika atım hacmi %30 artarken, 39 C'lik bir suda %121 olarak hesaplanmıştır (81).

Kalp Kapak hastalıklarında ve kalp yetmezliklerinde özellikle sıcaklığın da katkısıyla olumsuz sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle immersiyon sırasında başlangıçta ortaya çıkan preload artışı Newyork Heart Association fonksiyonel sınıflaması kriterlerine göre 3. dönem kalp yetersizliği için kontrendikasyon oluşturur. Tam banyolardaki bu duruma karşın, yarım banyolar bu dönem kalp yetersizliğindedeki kullanılabilirler. Çünkü yarım banyolardaki kalbe yönelen ek yük, oturur durumdaki bir insanın yatar pozisyona geçmesi kadardır.

İmmersiyon sırasında atrial dolum artışının önemli sonuçlarından birisi farmakolojik dozlarda atrial natriüretik peptid (ANP) salınımıdır. Atrial natriüretik peptid başlıca kardiyak atriumlarda miyositlerden salınmakla birlikte, beyinde birçok yerde de bulunduğu, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter gibi görev yaptığı,

hipofiz ve vejetatif fonksiyonları etkilediği, vücudun bazı bölgelerinde parakrin hormon gibi davrandığı da gösterilmiştir (79).

### **Solunum Sistemine Etkisi**

Direkt basınç etkisi ile toraks çapının küçülmesi ve dolaşımında oluşan değişikliklerin etkisi sonucu; akciğerlerin kompliyansı, vital kapasite, ekspretuar rezerv volüm azalır. Buna karşın diffüzyon kapasitesi artar. Solunum işinde artış meydana gelir. Bu faktörler inspirasyonun zorlaşmasına, ekspirasyonun kolaylaşmasına neden olur. Sonuçta, su içinde aşırı egzersiz akciğer problemleri hastalarda solunum sıkıntısına yol açabilir (79, 82).

### **Gastrointestinal Sisteme Etkisi**

Transdiafragmatik basıncın artması nedeniyle ösofageal reflü meydana gelebilir. Bu nedenle mide dolu iken tam banyo uygulaması önerilmez (79).

### **Renal Etkisi**

ANP için böbrek primer hedef organ olup salınımının artması ile glomeruler fiitrasyon hızı, tubuler su ve sodyum transportu, filtrasyon basıncı ve ekskresyon artar, sodyum ve su reabsorpsiyonu azalır, diürez, natriürez ve kaliürez artışı olur, intrarenal perfüzyon artar, renal sempatik aktivite azalır, renal prostoglandin E sekresyonu artar, periferik vasküler direnç ve ortalama kan basıncı düşer (79).

### **Endokrin Sisteme Etkisi**

Böbrek üstü bezleri ilk endokrin hedef olup steroidogenezis özellikle mineralokortikoid sentezi inhibe olur (glukokortikoid sentezi de inhibe olur görünmekte). HPA aks diğer önemli hedefdir. Atrialnatriüretik peptid ACTH ve vazopressin salınımı inhibe eder. HPA'de feedback kontrol yapabilir.

Vazopressin salınımını azalttığı, plazma renin aktivitesi ve aldosteronda 20-25 dakika gibi bir sürede ani bir düşüşe, aquaporin-2 ve eritropoetinde bir artışa yol açtığı gösterilmiştir. Elektrolit homeostazisinde de önemli rolü vardır. ANP anksiyojenik bir madde olan vazopressinin tersine anksiyolitikdir (79).

**c- Viskozite:** Viskozite içinde yapılan harekete suyun relatif direncidir. Su içi egzersizlerinde suyun direnç olarak asistif ve rezistif amaçlı kullanılmasını sağlar.

Türbülans özelliği ise su hareketli hale getirildiğinde masaj aracı olarak kullanılmasına olanak sağlar (79).

**2- Termik Etkiler:** Termik etkiyi yaratan banyo suyu sıcaklığı ve termomineral suyun spesifik ısı kapasitesidir. Kaplıcalarda balneoterapötik amaçlarla genellikle termoindiferent, termal ve hipertermal sular kullanılmaktadır. Kaplıca ortamında normal deri ısısının üzerindeki sıcaklıklarda radyasyon, evaporasyon ve konveksiyonla ısı kaybı yolları kullanılamaz, kondusiyon yoluyla tersine ısı kazanılır (76).

Termoindiferent (termonötral) banyolar sıcaklıkları (34-35°C) olan, organizma tarafından sıcak ya da soğuk olarak algılanmayan ve vücudun ısı dengesini etkilemeyen banyolardır. Mekanik ve kimyasal etkileri nedeniyle banyolar şeklinde kullanılırlar. Banyo içinde hareket ısı üretimine yol açarak termoindiferent koşulları bozacağından bu sıcaklıklar egzersiz amacına uygun değildir. Termoindiferent sıcaklık, suyun kimyasal içeriğine de bağlıdır. Örneğin karbondioksitli sularda daha düşük olup 32-33°C'dir. Çünkü deriden emilen karbondioksit soğuk reseptörleri inhibe eder, sıcak reseptörleri uyarır ve sıcaklık daha yüksek algılanır (83).

Termal ve hipertermal sular; organizmanın ısı kazanmasının ve tüm vücut veya lokal vücut sıcaklığı artışının amaçlandığı durumlarda kullanılırlar. Sıcaklıkları 36°C ve üzerindedir. Tedavilerde genellikle 38-42°C sular kullanılır (82).

Su, çok iyi bir ısı iletkenidir. Sıcak suda immersiyon sırasında insan ısı kayıp yollarından hiçbirisini kullanamaz. Tersine suyun sıcaklığı, kişinin vücut yapısı, metabolizması, su içinde hareketi, suyun hareketliliği ve uygulama süresi gibi koşullara bağlı olarak belli miktarda ısı kazanır. Bu yüzden su içinde hipertermi havaya göre çok daha kolay oluşur. Ortalama bir insanın vücut sıcaklığı 40°C suda 15-25 dakikada, 42°C suda yaklaşık 10 dakikada 39°C'ye ulaşır. Tüm vücut hipertermisinin hücre, doku, organ ve sistemler düzeyinde çok yaygın etkileri vardır. Termal banyoların kardiovasküler, endokrin ve diğer sistemlere etkisi genellikle 38°C sınırından başlar ve 40°C üzerindeki sıcaklıklarda daha belirgindir (84).



### **Hematolojik Sisteme Etkileri**

Lökositlerde hafif artış, eozinofillerde azalma görülür. Bu hafif düzeyde stres reaksiyonu ile kıyaslanabilir bir tablodur. Balneoterapinin termik etkisinin cevabı olarak kan akışkanlığındaki artış iyi bilinen fizyolojik etkisidir Sıcak etkisi inflame dokuya taze kan gelmesini, nosiseptif ajanların uzaklaşmasını sağlar. Dokuya taze oksijenin gelmesi ve ardından serbest oksijen radikallerinin uzaklaşması inflame dokunun tamirini artırır (85).

### **Dolaşım Sistemine Etkileri**

Vücut sıcaklığını oldukça dar bir sınırdaki tutmak zorunda olan insan organizması için, su içinde kısa sürede oluşan hipertermi ciddi bir stres oluşturur. Su sıcaklığının 38°C üzerine çıkmasıyla nabız dakika sayısı ve kardiak output artar.40°C ve üzerindeki sular venöz kanın arterializasyonuna yol açar, arteriyel oksijen satürasyonu artar, arteriövenöz O<sub>2</sub> farkı artar, venöz PCO<sub>2</sub> artar, O<sub>2</sub> satürasyonu ve pH azalır.

42°C ve üzerindeki sular sempatik stimülasyonla katekolaminlerin artışına ve kan basıncının 20-40 mmHg yükselmesine, ayrıca kan viskozitesinde artışa, koagülasyon sisteminin indüklenmesine yol açabilirler. Bu nedenlerle banyo ertesi myokardiyal ve serebral infarkt riski artar. Trombotik hastalığı olanlarda ve yaşlılarda hipertermal su kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır.37-39°C suda ise parasempatik uyarı ile sedatif ve hipnotik etkiler ortaya çıkar (79).

### **Endokrin Sisteme Etkileri**

Hipotalamusta bulunan termoregülasyon merkezi aracılığıyla hipotalamus-hipofiz-sürrenal aksının aktivasyonu sonucu plazma noradrenalin, adrenokortikotrop hormon, growth hormon düzeylerinde artma ve tiroid hormonlarında azalma gibi tüm vücutta nöroendokrin reaksiyona neden olur (79).

Kuczera ve ark spa tedavisinin ACTH, kortizol, GH ve prolaktin serum seviyeleri ve sirkadian ritimleri üzerine olan etkilerini incelemişler ve bu hormonların sirkadien ritimlerinin bozulmaksızın serum seviyelerinin arttığını göstermişlerdir (86).

Beta-endorfin, glukagon, mangan süperoksit dismutaz düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş, hipertermi sırasında oluşan lökositozdan somatotrop hormonun sorumlu olduğu öne sürülmüştür (79).

Bellometti ve ark. fibromiyaljili hastalar üzerinde çamur paketleri ve antidepressan trazodone ile yaptıkları çalışmanın sonucunda bu tedavinin HPA aksı etkileyebileceğini artmış ACTH, kortizol ve beta-endorfin seviyelerini uyardığını göstermişlerdir (87).

### **İmmun Sisteme Etkileri**

Genel olarak hafif hiperterminin (38-38, 5°C) immunstimulan, şiddetli hiperterminin (>40°C) immunosupressif olduğunu düşünülmektedir. Lokal hiperterminin moleküler etkilerine bağlı olarak, derinin immun fonksiyonunda farklı etki gösterdiği ve interlökin-6 (IL-6) seviyelerinde, lenfosit aktivasyonunda artışa ve prostaglandin E2 (PGE2), lökotrien B4 (LTB4) gibi inflamatuvar medyatörlerde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Hiperterminin stimulatör etkisi lokal deri sıcaklığında ılımlı artışa bağlı olmasına rağmen, yüksek sıcaklıklar ( $\geq 41^{\circ}\text{C}$ ) muhtemelen immun fonksiyonu suprese etmektedir (88).

Termik etkinin sitokinlere etkisini özetlersek; düşük sıcaklıktaki termik stres etki interlökin-1 (IL-1) sentezini ihibe eder, hipertermi WEHI-175 hücrelerini TNF- $\alpha$ 'nın indüklediği apoptozdan korur, ısınmış derideki lenfatik sıvıda IL-1 aktivitesini artırır, sıcak parafin paketleri IL-6 artışını önemli derecede provoke etmektedir, orta derecede hipertermi (40°C'de 90 dakika) insanlarda mononükleer kan hücrelerinden immunglobulin üretimini stimule etmektedir, balneoterapiyle birlikte akrotermal suda tedavi gören osteoartritli hastalarda artmış TNF- $\alpha$  seviyeleri bulunmuştur (88).

Son yıllarda yapılan çalışmalar hiperterminin balneoterapide kullanılabilen süre ve sıcaklıkta hücrel savunmanın en ilkel mekanizması olan ısı şoku proteinlerin (HSP) induklenmesine de yol açtığı gösterilmektedir. Eksprese olan ısı şok proteinleri hücreyi daha sonraki çevresel streslere karşı toleran hale getirmekte, bu fenomene “ stres toleransı” adı verilmektedir. Hipertemik stresle, antioksidan defansı modüle ettiği constitutive hsp70 ailesinin indüldendiği gösterilmiştir (79).

### **Gastrointestinal Sisteme Etkileri**

Karın duvarına sıcak uygulanması ile motor aktivitenin, mide asit sekresyonunun ve barsak kan akımının azaldığı, proksimal ince barsak ve karaciğer küçük lobda belirgin olmak üzere splanknik dokuların hipoksik strese maruz kaldığı gösterilmiştir (79).

### **Kas-İskelet Sistemine Etkileri**

Kaslar üzerine orta derecede uzun süreli sıcak uygulama sedatif etki oluşturmaktadır. Vücut sıcaklığı artışı ile  $\gamma$  fibrillerinin aktivitesi azalmakta aynı zamanda taktil uyarılarla kaslarda refleks relaksasyon ortaya çıkmaktadır. Kollajen dokunun esnekliği artmaktadır. Sinovial sıvının viskozitesinde artış sağlanmaktadır. Sıcak ve soğuk uygulamaların uzun sürede anti-inflamatuvar etkileri vardır.

Termomineral suların ağrı kontrolü üzerine etkileri birçok şekilde açıklanmıştır. Bunlar, hem kaslarda relaksasyon hem de periferik dolaşımında, kas ve eklem dolaşımında artma yaparak, spazma bağlı ve hipoksik ağrılarda ağrının nedenini ortadan kaldırır. Ayrıca endojen antinosiseptif reaksiyonların aktivasyonu ile de ağrıyı ortadan kaldırır. Kapı kontrol teorisi kapsamında iki antinosiseptif sistem vardır. Bunlardan birincisi; çıkan antinosiseptif sistem yoluyla ağrılı olmayan taktil ve termik uyarılar ağrılı girdiyi spinal düzeyde substantia gelatinosada inhibe ederler. Diğeri ise inen inhibitör kontrol sisteminin, beta endorfin ve serotonin gibi opiateerjik ve nonopiateerjik nörohormonların üretiminin uyarılması ile devreye girmesi ve ağrının omurilik seviyesinde inhibisyonunun sağlanmasıdır (89).

Ancak son zamanlarda Atatürk Rehabilitasyon Merkezinde yapılan çalışmalarda; balneoterapinin ağrı skorlarını önemli derecede azalttığı, fakat buna rağmen periferik beta endorfin seviyelerindeki artışın önemli derecede olmadığı da gösterilmiştir (90). Davis ve Harrison termal stimülasyonla ağrı azalmasının, duyuşal kutanöz sinir sonlanması aktivitesinin inhibisyonuna bağlı olduğunu iddia etmişlerdir. Tedavi sonrası ağrının tekrar oluştuğunu ve devam eden analjezik etkinin kas relaksasyonuna bağlı olduğunu ve ek olarak kaynak suyunun sıcak etkisinin sedasyonu indüklediğini ve mobilitiyi artırdığını açıkladılar. Kas tonusu ve ağrı

duyusunun hidromekanik ve termal stimulyasyondan etkilendiğini ve termomineralli suyun etkisiyle yumuşak doku fleksibilitesinin arttığını gstermişlerdir (92, 85, 91).

Ayrıca termik etkinin sonucu olarak, immobilizasyon sonucu oluşan yapışkan kollajen fibrilleri tedavi sırasında sıcaklık artışına bağlı olarak ayrılmaya başlar ve buda kapsüler ve tendinöz fleksibiliteyi artırır. Spazm-ağrı-spazm kısır d6ngüsü termal tedavi sonucunda kırılabilir (85).

**3- Kimyasal Etkiler:** Banyo sırasında suyun sıcaklığına, kimyasal kompozisyonuna, derinin kanlanmasına, banyo suresine, stratum corneum'un sağlamlığına ve diğer fakt6rlere bağlı olarak deriden ortalama 20- 40ml/h/m<sup>2</sup> su emilir. Su ile birlikte suyun içerisinde bulunan bazı mineral ve gazlar da emilir. Deriden ciddi miktarda emildiği bilinen maddelerin başında karbondioksit (CO<sub>2</sub>), radon (Rn) ve kükürt (H<sub>2</sub>S) gelmektedir (84).

Kimyasal etkilerin u yolla olduğu d6şunlmektedir:

**a- Perkutan rezorbsiyon (absorbsiyon):** Bazı maddelerin deriden rezorbe olarak sistemik ve lenfatik dolaşıma katılmalarıdır. Suyun ısısı, tuz konsantrasyonu, banyonun pH'sı ve banyo suresi diffuzyonu ve iyon transferini etkiler. Tuz konsantrasyonu azaldıkça, ısı arttığı ve banyo suresi uzadığı diffuzyon artar ancak banyonun tekrarlanması ile diffuzyon azalır. Banyo suyunun pH'sı d6ştüke anyonların, arttığı katyonların penetrasyonu kolaylaşır. Ancak emilen maddeler substitüsyon yapacak (yerine ikame olacak) düzeye ulaşamazlar. Örneğin konsantrasyonu yüksek kükürtlü banyo ertesinde emilen kükürt miktarı birkaç miligramı geçemez, oysa vücudun günlük kükürt d6ngüsü yaklaşık u gramdır (76).

O'Hare ve arkadaşlarıncı yapılan çalışmalarda, az sayıda kanıtı olmasına rağmen, balneoterapinin etkisi konusunda kabul edilen görüş, minerallerin deriden absorbe olması ile etkilediğidir (93). Bir İsrail çalışmasında ise ölü denizde banyo yaptırılan Ps6riatik artritli hastaların serum bromid, rubidyum, kalsiyum ve çinko konsantrasyonlarının arttığı gsterilmiştir (94). Sülfürün deriden absorbe edildiği ve analjezik etkisinin olabileceği hakkında verilerde mevcuttur (95). Radon genellikle deriden penetre olur ve banyo tedavisi sırasında inhale edilebilir. Radon'un analjezik

ve anti-inflamatuar etkisi olabilir.39 derecelik mineralli su banyosunda, iki saatlik süreden sonra plazma beta-endorfin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (77, 96).

Balneoterapide karbondioksit, sülfür, kalsiyum, magnezyum ve lityum gibi minerallerin bir kısmı vücut tarafından absorbe edilmektedir ve çeşitli vücut organları ve dolaşım sistemi aracılığıyla; immun sistemi stimule ederek, fiziksel ve mental relaksasyonu indükleyerek, endorfin üretimini sağlayarak ve bez fonksiyonlarını normalize ederek iyileştirici etki sağlamaktadır. Bu minerallerden özellikle magnezyumun; analjezik, sedatif ve antihipertansif etkileri olduğu bilinmektedir (97).

**b- Adsorbsiyon ve Depolama:** Bazı maddeler deriye adsorbe olurlar ve deride depolanırlar. Örneğin tuzlu sularda sodyum klorür deri yüzeyindeki yağ ve proteinlerle birleşerek değişik tuzlar yapar ve deri yüzeyinde ince film tabaka oluştururlar (79).

**c- Elüsyon:** Banyo sırasında deriden banyo ortamına bazı maddelerin geçmesidir. Tuzlu su banyolarıyla urat ve ürokanik asitin elüsyonu bunun örnekleridir.

Kimyasal maddelerin bu üç yolla deride asetilkolin, histamin, bradikinin, serotonin gibi maddeleri açığa çıkmasına neden olarak (primer etkiler), deri metabolizması ve immunolojisinde değişiklikler yaparak (sekonder etkiler) etki gösterdikleri düşünülmektedir. Karbondioksitli ve kükürtlü sular yoğun bir vazodilatasyon ve hiperemi yaparlar. Kükürtlü ve tuzlu suların kronik inflamasyonda antiinflamatuar etkileri olduğu gösterilmiştir.

Tuzlular ve tuzlu sular adsorbsiyon, depozisyon ve elüsyon yolu ile, kükürtlü sular, karbondioksitli sular ve radonlu sular da rezorbsiyon yolu ile kimyasal etkilerini gösterirler (78).

Deri koruyucu bir organ olmakla beraber metabolizma ve immun sistemde de önemli rol oynayan aktif bir organdır ve minerallerin etkilerinin deri aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Kükürtlü sularla yapılan çalışmalar bu suların Langerhans hücrelerinin antijen sunma kapasitelerini baskılayarak ve T memory hücreleri aracılığıyla deride immunsupresyona yol açtıklarını düşündürmektedir (79).

### **Genel Etkiler**

Bir kaplıca kürü sonunda hastalık semptomlarında değişim dışında “genel bir iyilik hali” ortaya çıkar. Genel etki, belli aralıklarla tekrarlayan uyaranlarla organizmanın kendi güçlerinin harekete geçirilmesi temeline dayanır. Burada hem çevresel iklimik değişikliklerle birlikte diğer tedavilerin hemde termomineral su ve çamurların fiziksel, kimyasal, termik etkilerinin rolü vardır. Otonom sinir sistemi, endokrin sistem, immun sistem bu uyaranlara yanıt verirken adaptif yanıtlar geliştirirler, endojen ve ekzojen uyaranlara direnç yetneği artar. Termik etkilerin önemli yer tuttuğu genel etkilerde ısı şok proteinlerinin rolüde önemlidir. Genel (nonspesifik) etkilerin ortaya çıkması 3-4 haftayı alır ve ortalama 6- 12 ay sürebilmektedir (79).

Balneoterapinin en önemli etkisi; iş ve ev stresini ortadan kaldıran, hastaneden çıktıktan sonrada uzun süre devam eden psikolojik etkisidir. Balneoterapinin ağrıyı azaltma, fonksiyonları artırma özellikleri yanında fiziksel ve mental yaşam kalitesini artırdığı, anksiyete ve depresyonu azalttığı gösterilmiştir. Bu etkilerin özellikle otonomik ve davranışsal değişiklikleri düzenleyici sistemlerdeki adaptif yanıtlarla olduğu tahmin edilmektedir (98, 82). Guillemine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada spa bölgesindeki yaşam kalitesi değişikliğinin; psikolojik etkilere, mineralli sıcak suyun ise; biyolojik etkilere neden olduğu ve kronik bel ağrılı hastalarda kombine biyolojik ve psikolojik etkilerin ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (99).

Terapotik etkinin suyun kimyasal etkilerinden daha çok, spa suyu kullanılarak elde edilen hidroterapi ve kinebalneoterapinin değişik prosedürlerine (tam immersiyon ve lokal banyo, su üstü masaj, sıcak banyo aplikasyonu) bağlı olduğu düşünülmektedir. Terapotik etkinin ortaya çıkmasında; kinebalneoterapi, sıcaklığın sedatif etkisi, klinik çevre de dinlenmenin rolü, tıbbi bakım gibi birçok faktör rol oynar. Gerçekte üç haftalık medikal çevre de dinlenme, kronik bozukluklar da klinik iyileşme sağlar ve spa tedavisinin kısa dönem etkisi dinlenme etkisiyle açıklanabilir (100).

### 2.2.6. Balneoterapinin Endikasyon ve Kontrendikasyonları

Balneoterapi egzersiz yoluyla organik fonksiyonların düzenlenmek istendiği tüm fonksiyonel bozukluklar için çok elverişlidir. Ancak bilimsel anlamda balneoterapinin endikasyon ve kontrendikasyonları çok iyi belirlenmiş değildir. Balneoterapide endikasyon belirlemekten daha çok uygulanabileceği durumlar olarak adlandırmak daha uygun olur.

**Balneoterapinin Uygulanabileceği Durumlar:** Kas iskelet sistem hastalıkları (romatolojik problemler), kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, üriner sistem hastalıkları, dermatolojik hastalıklar, nörolojik hastalıkların rehabilitasyonu, posttravmatik ve post-operatif ortopedik durumlar olarak özetlenebilir (76).

**Balneoterapinin Mutlak Kontrendikasyonları:** Tüm akut ateşli iltihabi durumlar, akut ve kronik enfeksiyonlar, kronik progresif hastalıklar, dekompanse organ yetmezlikleri, akut kanamalar ve kanama riski olan durumlar, akut obstrüksiyonlar (üriner, interstisyel, bilier gibi).

**Balneoterapinin Göreceli Kontrendikasyonlar:** Belirli şartlar sağlandığında balneoterapi uygulanabilecek durumlardır. Labil hipertansiyon, miyokard infarktüs sekelleri, kompanse kalp hastalıkları, buerger hastalığı, varisler, ven trombozları, anemi, erişkin tip diyabet, kognitif fonksiyon bozuklukları, flebitler bunların içerisinde yer alır (76).

Adaptasyon dönemi sırasında tedavinin 7-10'uncu günleri arasında ortaya çıkan, varolan şikayetlerde artma, halsizlik, bitkinlik gibi semptomlarla karakterize tabloya "kür krizi" veya "termal kriz" adı verilir ve uyumda zorlanma ile açıklanmaktadır. Tedavi gerektirmemesine, kendiliğinden düzelmesine rağmen, şiddetli olduğunda tedaviye bir süre ara verilmelidir (79).

### 2.3. Kortizol

Glukokortikoidler steroid yapıda bileşikler olup, adrenal korteksde daha çok zona fasikülata ve sonra zona retikularisden salgılanırlar. Glukokortikoid aktivitenin yaklaşık %95'inden hidrokortisol (kortizol) sorumludur. Kortizol kanda kortizol bağlayan protein ya da transkortin adı verilen globuline, daha az ölçüde de albumine

bağlanarak taşınır. Normalde %94'ü bağlı, %6'sı serbest olarak bulunur. Başlıca karaciğerde yıkılır %25 kadarı safra ile atılarak feçesle, kalan %75 ise idrarla atılır. Kortizolün kandaki konsantrasyonu 12µg/100ml ve salgı hızı günde ortalama 15 mg kadardır.

**Kortizolün Metabolik Etkileri:** Kortizol karaciğerde glikoneojenezi 6-10 katına çıkarmaktadır. Vücudun her yerindeki hücrelerin glukoz kullanma hızını düşürür.

Karaciğer dışında tüm vücut hücrelerinde protein sentezini azaltıp, katabolizmasını ise artırır.

Kortizol yağ dokusundan yağ asitlerinin mobilizasyonunu ve plazma serbest yağ asit konsantrasyonu artırır. Kortizol hücrelerde yağ asitlerinin oksidasyonunu orta derecede yükseltir. Hipotalamusta nöropeptid Y reseptörlerini ve nöropeptid Y sentezini uyarak ve CRH salınımını baskılayarak iştahı ve kalorik yiyecek alınımını artırır. Aşırı kortizol sekresyonu olan şahıslarda yağ vücudun göğüs ve baş bölgesinde depolanarak “ay dede yüzü” görünümü verir. Bu durum besin alımının aşırı artması ve bazı vücut dokularında yağ oluşum hızının mobilizasyon ve oksidasyonundan daha yüksek olmasına bağlanmıştır.

**Kortizolün Diğer Etkileri:** Kortizol inflamasyonun erken dönemlerini bloke eder, inflamasyon başlamışsa da çabuk sonuçlanmasını veya iyileşmenin hızlanmasını sağlar. Bunu lizozomal membranları stabilize ederek, kapiller permeabiliteyi azaltarak, lökositlerin fagositik etkilerini azaltarak, T lenfositleri süprese ederek ve ateşi düşürüp vazodilatasyonu azaltarak sağlar.

Kortizol nötrofillerin etkinliğini de azaltmaktadır. Bunu yaparken kemik iliğinden nötrofil salınımını arttırdığından bu hücrelerin kandaki sayısı artar. Kanda lenfosit sayısını azaltıp, eritrositlerin yapımını ise artırır. Apoptozisi artırarak eozinofillerin sayısını da azaltır.

Kortizol iskelet ve kalp kası iş performansını ve kontraktilitesini korur. İskelet kası üzerine bu inotropik etkisi miyonöral kavşakda asetil kolin sentezinde bir artış yoluyla ortaya çıkabilir. Ayrıca kortizol miyokardiyal Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATPaz ve β-adrenerjik reseptörleri artırır. Ancak aşırı kortizol kas kütlelerinde ve kas kuvvetinde



azalmayla sonuçlanacak, kas protein sentezini azaltır ve kas metabolizmasını da arttırır. Kortizol yavaş oksidatif tip 1 kas liflerindeki insülin duyarlılık oranını hızlı glikolitik tip2 kas liflerine göre azaltır. Bu etki insülin direncine ilave bir etkidir.

Kortizol birkaç yolla geçici olarak kemik rezorpsiyonunu arttırır. En önemli etkisini kemik oluşumunu inhibe ederek yapar. Farklılaşmamış öncüllerinden kollajen sentezini ve olgun osteoblast oluşumunu azaltır. Osteoblast ve osteositlerin apoptozis hızını arttırır. Ayrıca kemiğin organik matriksini parçalayan kollejenazın mRNA sını da arttırır.

Kortizol 1, 25- (OH)<sub>2</sub>-vitamin D etkisini antagonize ederek ve sentezini inhibe ederek intestinal kanaldan kalsiyum emilimini engeller. Bu durum kortizolün kemik rezorbe edici etkisine ilaveten hafif bir sekonder hiperparatiroidizme sebep olur.

Kortizolün kollajen sentezini inhibe etmesi kılcal damar duvarı ve derinin incelmeye sebep olur. Bu da kılcal damarları frajil hale getirerek kolayca çatlamasına sebep olur.

Kortizol normal kan basıncının devamı için de gereklidir. Katekolaminler ve Anjiotensin 2 'nin vazokonstriktör etkisine izin verir. Vazodilatör prostaglandin sentezini azaltarak damar endotelyumunun geçirgenliğini azaltır.

Kortizol nöronların elektriksel aktivitelerini etkileyerek kişilerin uyarılabilirlik, davranış ve ruh halini düzenler. Glukokortikoid reseptörleri beyin çeşitli alanlarında, özellikle limbik sistem ve hipokampusda bulunmaktadır. Kortizol yetersizliği olan kişilerde yapılan çalışmalar, REM uykusunun başlatılması ve muhafazası ile takip eden uyanıklığı kolaylaştırmak için bir miktar kortizole ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Aşırı kortizol ise insomniaya sebep olabilmekte, ruh halini çarpıcı olarak deprese edebilmekte veya yükseltebilmektedir. Hafıza fonksiyonunu ve inme aktivitesinin eşik değerini azaltabilir. Kortizol tat, koku, işitme ve görsel uyarı keskinliğini azaltabilir (101, 102).

**Kortizol Sekresyonunun Düzenlenmesi:** Kortizol hipofiz ön lobundan salınan ACTH ile kontrol edilir. ACTH 39 aminoasitten oluşan uzun zincirli bir polipeptittir. ACTH salınımı da Kortikotropin Releasing Faktör (CRF) 'ün etkisi

altındadır. CRF hipotalamusun median eminensi içinde hipofiz portal sistemin kapiller pleksüslerine salgılandıktan sonra, hipofiz ön lobuna taşınır ve ACTH sekresyonunu stimüle eder. CRF 41 aminoasitten oluşan bir polipeptid olup, CRF salgılayan nöron hücre cisimlerinin posterior medial bazal hipotalamusda olduğuna inanılmaktadır. Bu nükleus limbik sistem ve aşağı beyin sapından birçok sinir bağlantıları almaktadır. ACTH salınımına vazopressin de katkıda bulunmaktadır. ACTH sekresyonu karakteristik bir sirkadyen ritm izler. Sabah saat 6. 00 sırası zirve yapıp, gece yarısı en düşük düzeylere iner.

ACTH sürrenal korteks hücre membranında adenilat siklazı aktive eder, daha sonra hormon yapımı için gerekli olan intraselüler diğer enzimler aktive olarak sentez başlar.

İster fiziksel, ister nörolojik olsun hemen her tip stres ACTH sekresyonunu birkaç dakika içerisinde büyük ölçüde arttırır, 15-30 dakika sonrasında da kortizol salgısı artar. Bu artış çoğu kez 20 katına kadar çıkabilir. Hemen her tip travma, enfeksiyon, aşırı sıcak- soğuk, ateş, elektrokonvulsif tedavi, uzamış zorlu egzersiz, hipoglisemi, norepinefrin ve diğer sempatomimetik drogların enjeksiyonu cerrahi operasyonlar, deri altına nekrotizan maddelerin enjeksiyonu, hemen her tür yıpratıcı hastalık kortizol serbestleşmesini arttırır. Kortizol salgı ve metabolizması üzerine ailesel hatta genetik etkilerin olduğuna dair bazı bilgiler de mevcuttur.

Kortizol direk (-) feedback etkisi ile hipotalamusdan CRF sekresyonunu azaltır ve ön hipofizden ACTH sekresyonunu inhibe eder. Böylece plazma kortizol konsantrasyonu düzenlenir. Bununla beraber stres uyaranları çok kuvvetlidir ve kortizolün bu (-) feedback etkisini her zaman aşabilir ve kortizol seviyelerini arttırabilir.

**Glukokortikoidlerin Sirkadien Ritmi:** Kortizol salınımı kendine özgü diurnal bir değişim gösterir. CRH, ACTH ve kortizolün sekresyon hızları sabahları yüksek, akşam geç saatlerde ise düşük düzeyde bulunmaktadır. Plazma kortizol düzeyi şafaktan bir saat önce %20µg kadar yüksek, gece yarısı ise %5µg gibi düşük değer göstermektedir. Bu etki hipotalamus sinyallerinin 24 saatlik dönemsel değişmelerinden kaynaklanmaktadır. Şahsın günlük uyku alışkanlığı değişirse ona

parelel olarak bu siklus da değişmektedir. Kan kortizol düzey ölçümleri bu nedenle ölçümün yapıldığı saate göre önem kazanır. Total ve serbest plazma kortizolünün diurnal eğrisi her gün için kortizol salgı epizotları yada 7-13 salınım şeklindedir. Toplam günlük kortizolün yarısı “majör gün doğumu kortizol boşalımı” şeklinde yansır. Kortizolün gün içi boşalımlarının her birinin nedeni bilinmemektedir. Parlak ışık etkisinde kalma uzun süre uykusuzluk sonrası, sabah 5-8 arası; kortizol salgısında ani bir yükselmeye yol açar. Öğle yemeği sonrası sabit bir kortizol boşalımı kortizol salgısının beslenme kalıpları ile birlikte olabileceğini düşündürmektedir (101, 102).

## OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulunun 09. 01.2007 tarihli onayı alınmıştır.

Bu çalışma 2007 yılı içerisinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilimdalı polikliniğine başvuran primer FMS tanı kriterlerini karşılayan hastalarda yapıldı. Olgular çalışmaya alınmadan önce konu hakkında bilgilendirilip gerekli izinleri alındı.

Primer Fibromiyalji tanısı 1990 ACR kriterlerine göre kondu. Tüm olgulara rutin olarak tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri, elektrolitler, Tiroid fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki yapıldı. Bu tetkiklerden herhangi birinde anormallik olanlar çalışma dışında bırakıldı. Ayrıca serum kortizol seviyelerini ve çalışma sonuçlarını etkileyebilecek yeni veya geçirilmiş psikiatrik hastalık hikayesi (majör depresyon, alkol bağımlılığı, madde kötüye kullanımı, şizofreni veya paranoid bozukluklar, kişilik bozukluğu, somatoform bozukluk), immünolojik problemi, endokrin, nörolojik, inflamatuvar veya klinik olarak belirgin kronik hastalığı olanlar (Diabetes Mellitus, RA, inflamatuvar barsak hastalığı ve organik beyin hastalıkları gibi), gebe olanlar, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)>21 ve Body-mas indeksleri  $\geq 30$  olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya katılan bütün olguların en az iki hafta öncesine kadar enfeksiyon, inflamasyon veya allerjik reaksiyon geçirmemiş, immün ve endokrin sisteme etkili bilinen ilaçlar ve hormonal preparatlar ve psikotropik ilaçlar almamış olmalarına dikkat edildi.

Çalışmaya ACR 1990 tanı kriterlerine göre FMS tanısı konulan 60 bayan hasta ve 30 sağlıklı bayan kabul edildi. Hasta ve sağlıklı gönüllülerden serum kortizol tayini için kan örnekleri alındı. Hastalar rastgele iki eşit gruba ayrıldı. Her iki gruptaki hastaların ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu, baş ağrısı, uyku bozukluğu, parastezi, subjektif eklem şişliği, irritabl barsak sendromu, hassas nokta sayısı, hassasiyetin derecesi, duygu durumu ve fonksiyonel durum değerlendirimleri yapıldı. Bu işlemler tedavi öncesinde ve sonrasında tekrarlandı. Tedavi olarak birinci gruba üç hafta süre ile haftada beş gün toplam 15 seans hot pack 20 dakika, tens 50-100

frekansında 20 dakika, ultrason 1 Mhz frekansında, 1.5 w/cm<sup>2</sup> dozunda 6 dakika süre ile ve her gün 20 dakika süre ile de balneoterapi ve egzersiz programı uygulandı; ikinci gruba ise balneoterapi uygulamaksızın diğer fizik tedavi modaliteleri ve egzersiz programı aynen uygulandı. Balneoterapide sıcaklığı 40°C, Ca ve HCO<sub>3</sub>'dan zengin termal su kullanıldı. Her iki hasta grubu da medikal tedavi olarak üç hafta süre ile sadece oral, günde tek doz 20 mg tenoksikam ve günde iki kez 4mg thicolchicoside aldılar. Ancak ikinci gruptaki iki hasta özel problemleri nedeni ile çalışmayı tamamlayamayarak tedavinin dört ve beşinci günlerinde ayrılmak zorunda kaldılar.

Çalışmaya alınan olgulardan serum kortizol tayini için kan örnekleri, bütün gece aç kaldıktan sonra ve sabah 8<sup>30</sup>-10<sup>30</sup> arasında alındı; santrifüj edilerek plazma ayrıldı ve Mikropartikül Enzimimmünoassey yöntemi ile Axsym-Abbott marka cihazda çalışıldı.

Olguların klinik değerlendirilmesi tedavi öncesi ve sonrasında kan örneği alımı ile aynı sabah yapıldı.

Olguların ağrı, yorgunluk ve sabah tutukluğu değerlendirimi Vizüel Analog Skala (VAS) ile yapıldı. Bunun için 10 cm'lik cetvel kullanıldı. Hastalara 10 cm'lik bir çizgi üzerinde 0'dan 10'a kadar yerleştirilen rakamların ne anlama geldiği anlatıldı. Hiç ağrı, yorgunluk veya sabah tutukluğunun olmamasının 0, karşılaşılan en şiddetli ağrı, yorgunluk veya sabah tutukluğunun 10 ve orta derecedeki ağrı, yorgunluk veya sabah tutukluğunun da 5'e uyduğu anlatılarak hastaların buna göre ağrı, yorgunluk veya sabah tutukluklarını tanımlamaları istendi.

Baş ağrısı, uyku bozukluğu, parastezi, subjektif eklem şişliği ve irritabl barsak sendromu değerlendirimi ise var-yok şeklinde yapıldı.

Hassas nokta tayini FMS tanı kriterlerinde belirtilen 18 noktaya baş parmak ile tırnak yatağı solacak şekilde yaklaşık 4 kg'lık kuvvet uygulanarak yapıldı.

Hassasiyetin derecesi tayin edilirken "Pain Diagnostic Treatment" marka dolorimetri cihazı kullanıldı. Dolorimetri cihazının yaylı silindirin ucuna lastik uçlu, daire şeklinde ve 1 cm<sup>2</sup> çaplı basınç yüzeyine sahipti. Cihaz üzerinde el tutamağı

bulunan ve elde edilen değeri  $\text{kg/cm}^2$  cinsinden gösteren kalibresinin en küçük aralığı 100 gr olan  $10 \text{ kg/cm}^2$ 'lik kadranı olan bir mekanik basınç algometresiydi.

Dijital olarak tayin edilen FMS için sipesifik hassas noktalar üzerinde dolorimetrik ölçümler yapıldı. Hasta basınç duyusu ile ağrı duyusunu ayırt etmesi için bilgilendirildi ve kuvvet uygulanarak ağrı oluşturulmaya çalışıldı. Cihaz ölçüm yapılacak alana vertikal olarak uygulandı. Ölçümler saniyede 1 kg'lık artışla yapıldı. Hastanın ağrıyı hissettiği ilk anda cihaz hastadan uzaklaştırıldı ve bu sırada sabit kalan ibrenin gösterdiği değer kaydedildi. Aletin sıfırlama düğmesine basılarak cihaz tekrar ölçüm yapabilir hale getirildi. Ölçülen hassas noktaların aritmetik ortalaması alınarak hassasiyetin derecesi tespit edildi.

Hastaların ruhsal durumları Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile değerlendirildi. BDÖ 21 maddeden oluşmuş olup hastalardan her bir maddedeki dört seçenekten kendisine en uygun olanı son bir haftadaki durumunu düşünerek işaretlemesi istendi. Bu ölçeğe göre Türk toplumunda 0-12 puan minimal, 13-18 puan hafif, 19-28 puan orta ve 29-63 puan şiddetli depresyonu göstermektedir (103).

Hastaların fonksiyonel değerlendirimi ise Fibromiyalji Sendromu Etki Sorgulaması Formu (Fibromiyalgi Impact Questionnaire (FIQ)) kullanılarak yapıldı. Bu ölçek 10 maddeden ibaret olup, ülkemizde 2000 yılında Sarmer ve ark. tarafından geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (104). Form şu maddeleri içermektedir:

**1. Aşağıdakileri yapabiliyormuydunuz?**

	<b>Her zaman</b>	<b>Çoğu zaman</b>	<b>Ara sıra</b>	<b>Hiç</b>
A. Alışveriş	0	1	2	3
B. Çamaşır makinesi ile çamaşır yıkamak	0	1	2	3
C. Yemek hazırlamak	0	1	2	3
D. Elle bulaşık yıkamak/yemek pişirmek	0	1	2	3
E. Halıyı elektrik süpürgesi ile süpürmek	0	1	2	3
F. Yatak yapmak	0	1	2	3
G. Birkaç blok yürümek	0	1	2	3
H. Arkadaş akraba ziyareti	0	1	2	3
I. Bahçe işi	0	1	2	3
J. Araba kullanmak	0	1	2	3
K. Merdiven çıkmak	0	1	2	3

**2. Geçen haftanın 7 gününün kaçında kendinizi iyi hissettiniz?**

0      1      2      3      4      5      6      7

**3. Hastalığınız yüzünden geçen hafta kaç gün işe gidemediniz?**

1      2      3      4      5

**4. İşe gittiğiniz zaman hastalığınızın ağrı veya diğer belirtileri işinizi yapabilme yeteneğinizi ne kadar etkiliyor?**

0      1      2      3      4      5      6      7      8      9      10

Hiç etkilemiyor

Çok fazla etkiliyor

**5. Ağrınızın şiddeti ne kadardır?**

0      1      2      3      4      5      6      7      8      9      10

Hiç ağrı yok

Çok şiddetli ağrı

**6. Ne kadar yorgunsunuz?**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç yorgunluk yok

Çok yorgun

**7. Sabah uyandıığınızda kendinizi nasıl hissettiniz?**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Tam dinlenmiş uyandım

Çok yorgun uyandım

**8. Ne kadar tutukluğunuz var?**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç tutukluk yok

Çok tutukluk var

**9. Ne kadar gergin sinirli ve endişelisiniz?**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç değil

Çok fazla

**10. Kendinizi ne kadar depresif veya kötü hissettiniz?**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç depresif değilim

Çok depresif

Bu formda her 10 alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10'dur. Böylece toplam maksimum skor da 100'dür.

İlk madde her biri 0-3 arası puanlanan Likert tipi 11 sorudan oluşmuştur ve fiziksel fonksiyon skalasını oluşturur. 11 soru skorlanır ve 1 fiziksel engellilik toplam skoru elde edilir. Her alt başlık 0 (her zaman), - 3 (hiçbir zaman) arası puanlanır ve en yüksek toplam puan 33 olabilir. Tüm alt başlıkların değerleri toplanıp cevap verilen soru sayısına bölünür ve 0-3 arası bir ortalama sonuç elde edilir ve bu sonuç 3, 33 ile çarpılır.

İkinci madde kendini iyi hissetme hali ile ilgilidir. Düşük skorlar hastalıktan daha az etkilenildiğini veya iyileşmeyi gösterir. Ters olarak skorlanır. Verilen puan



7'ye tamamlanır. Böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur.(Örnek: 0=7; 1=6; 2=5; 3=4; 4=3; 5=2; 6=1; 7=0). Ortalama skor 0-7 arasındadır ve maksimum puan 10 olduğu için 1, 43 ile çarpılır.

Üçüncü başlık ise işe gidememe ile ilgilidir. Doğru orantılı olarak hesaplanır.(0=0; 7=7). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Bu sonuç 1, 43 ile çarpılır.

4-10 arası sorular işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon ile ilgilidir. Her bir soru için 0-10 arasında puan verilir. Bu formun puan hesaplaması Tablo 3.1'de gösterilmektedir.

Eğer hasta tüm soruları yanıtlamamışsa elde edilen toplam sonuç 10 ile çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür (105).

**Tablo 6: FIQ Formu Toplam Puan Hesaplaması**

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

Çalışmamızın verileri SPSS (ver: 13, 0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, Eşler arası farkın önemlilik testi, Khi-kare testi, Fisher kesin khi-kare testi, Varyans analizi ve

korelasyon analizi kullanılmıştır. Verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama  $\pm$ standart sapma, denek sayısı ve % şeklinde belirtilip yanılma dűzeyi 0, 05 olarak alınmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya aldığımız birinci gruptaki (BT ve FT alanlar) bireylerin yaşları 43, 10±9, 10; ikinci gruptaki (FT alanlar) bireylerin yaşları 41; 03±10; 27; kontrol grubundaki bireylerin yaşları 40; 65±9, 74 olarak bulunmuştur. Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir (F=0, 55: p=0, 575: p>0, 05).

BT ve FT alan gruptaki bireylerin hastalık süresi 40, 10±48, 56 hafta; FT alan gruptaki bireylerin hastalık süresi 37, 53±35, 99 hafta olarak bulunmuştur. Hastalık süresi yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir (p>0, 05).

**Tablo 7: Her İki Gruptaki Bireylerin Tedavi Öncesi (TÖ) Değerlerinin Karşılaştırılması**

Değişkenler	Grup 1 (BT+FT) Ort±SS	Grup 2 (FT) Ort±SS	Sonuç
<b>A. VAS</b>	8, 20±1, 49	8, 28±1, 78	t=0, 19 p=0, 843 p>0, 05
<b>Yor. VAS</b>	7, 70±1, 87	7, 85±1, 91	t=0, 31 p=0, 754 p>0, 05
<b>St. VAS</b>	6, 33±2, 97	7, 53±2, 72	t=1, 60 p=0, 115 p>0, 05
<b>Hns.</b>	14, 06±3, 39	14, 10±2, 40	t=0, 06 p=0, 949 p>0, 05
<b>Hd.</b>	3, 20±0, 32	3, 25±0, 25	t=0, 68 p=0, 498 p>0, 05
<b>FIQ</b>	68, 03±12, 50	74, 48±11, 81	t=1, 99 p=0, 052 p>0, 05
<b>BDI</b>	16, 40±5, 34	16, 85±4, 56	t=0, 34 p=0, 728 p>0, 05

Her iki gruptaki bireylerin tedavi öncesi ağrı (a.)VAS'ı, yorgunluk (yor.)VAS'ı, sabah tutukluğu (st.)VAS'ı, hassas nokta sayısı (hns), hassasiyetin derecesi (hd), FIQ, Beck Depresyon İndeksi (BDI) değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0, 05).

**Tablo 8: Her İki Grupdaki Bireylerin Tedavi Öncesi Baş Ağrısı (Baş Ağ), Uyku Bozukluğu (Uyk. BOZ), Parastezi (Paras.), Subjektif Eklem Şişliği (Sub. Ek. Şiş) ve İrritabl Barsak Sendromu (İbs) Yönünden Karşılaştırılması**

Gruplar	Baş Ağ.		Uyk. boz.		Paras.		Sub. ek. şiş.		İbs.		Toplam
	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	
<b>S</b>	6	24	6	24	4	26	12	18	10	20	30
<b>BT+FT</b>	% 20,0	80,0	20,0	80,0	13,3	86,7	40,0	60,0	33,3	66,7	100,0
<b>S</b>	5	23	4	24	2	26	14	14	10	18	28
<b>FT</b>	% 17,9	82,1	14,3	85,7	7,1	92,9	50,0	50,0	35,7	64,8	100,0
<b>S</b>	11	47	10	48	6	52	26	32	20	38	58
<b>Toplam</b>	% 19,0	81,0	17,2	82,8	10,3	89,7	44,8	55,2	35,7	64,3	100,0
<b>Sonuç</b>	$X^2=0,04$ P=0,835 P>0,05		$X^2=0,33$ P=0,565 P>0,05		$X^2=0$ P=0,671 P>0,05		$X^2=0,58$ P=0,444 P>0,05		$X^2=0,03$ P=0,849 P>0,05		

Her iki gruptaki bireylerin tedavi öncesi baş ağrısı, uyku bozukluğu, parastezi, subjektif eklem şişliği, irritabl barsak sendromu değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0,05).

**Tablo 9: Her İki Grupdaki Bireylerin Tedavi Sonrası (T. S) Değerlerinin Karşılaştırılması**

<b>Değişkenler</b>	<b>Grup 1 (BT+FT) Ort±SS</b>	<b>Grup 2 (FT) Ort±SS</b>	<b>Sonuç</b>
<b>A. VAS</b>	3, 86±1, 96	5, 00±2, 16	t=2, 09 p=0, 041 p<0, 05
<b>Yor. VAS</b>	3, 73±2, 79	5, 50±3, 28	t=2, 21 p=0, 031 p<0, 05
<b>St. VAS</b>	3, 10±2, 66	4, 75±2, 81	t=2, 29 p=0, 026 p<0, 05
<b>Hns.</b>	6, 73±3, 75	10, 50±3, 78	t=3, 80 p=0, 000 p<0, 05
<b>Hd.</b>	3, 84±0, 32	3, 57±0, 28	t=3, 39 p=0, 001 p<0, 05
<b>FIQ</b>	30, 20±17, 01	48, 49±18, 64	t=3, 90 p=0, 000 p<0, 05
<b>BDI</b>	8, 30±5, 52	13, 42±5, 00	t=3, 60 p=0, 001 p<0, 05

Tedavi sonrası her iki gruptaki bireylerin a. VAS'ı, yor. VAS'ı, st. VAS'ı, hns, hd, FIQ, BDI değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur (p<0, 05).

**Tablo 10: Her İki Grupdaki Bireylerin Tedavi Sonrası Baş Ağrısı, Uyku Bozukluğu, Parastezi, Subjektif Eklem Şişliği ve İrritabl Barsak Sendromu Yönünden Karşılaştırılması**

Gruplar	Baş Ağ.		Uyk. boz.		Paras.		Sub. ek. şiş.		İbs.		Toplam
	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	
<b>S</b>	22	8	20	10	23	7	20	10	23	7	30
<b>BT+FT</b>	% 73,3	26,7	66,7	33,3	76,7	23,3	66,7	33,3	76,7	23,3	100,0
<b>S</b>	11	17	13	15	9	19	18	10	17	11	28
<b>FT</b>	% 39,3	60,7	46,4	53,6	32,1	67,9	64,3	35,7	60,7	39,3	100,0
<b>S</b>	33	25	33	25	32	26	38	20	40	18	58
<b>Toplam</b>	% 56,9	43,1	56,9	43,1	55,2	44,8	65,5	34,5	69,0	31,0	100,0
<b>Sonuç</b>	$X^2=6,84$ P=0,009 P<0,05		$X^2=2,41$ P=0,120 P>0,05		$X^2=11,60$ P=0,001 P<0,05		$X^2=0,03$ P=0,849 P>0,05		$X^2=1,72$ P=0,189 P>0,05		

Her iki gruptaki bireyler tedavi sonrasında baş ağrısı ve parastezi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunurken ( $p<0,05$ ), uyku bozukluğu, subjektif eklem şişliği ve irritabl barsak sendromu yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 11: Balneoterapi ve Fizik Tedavi Uygulanan Grupda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Ölçülen Parametrelerin Karşılaştırılması**

<b>Parametreler</b>	<b>Tedavi Öncesi Ort±SS</b>	<b>Tedavi Sonrası Ort±SS</b>	<b>Sonuç</b>
<b>A. VAS</b>	8, 20±1, 49	3, 86±1, 96	t=10, 14 p=0, 000 p<0, 05
<b>Yor. VAS</b>	7, 70±1, 87	3, 73±2, 79	t=8, 79 p=0, 000 p<0, 05
<b>St. VAS</b>	6, 33±2, 97	3, 10±2, 66	t=7, 16 p=0, 000 p<0, 05
<b>Hns.</b>	14, 06±2, 39	6, 73±3, 75	t=10, 72 p=0, 000 p<0, 05
<b>Hd.</b>	3, 20±0, 32	3, 84±0, 32	t=11, 55 p=0, 000 p<0, 05
<b>FIQ</b>	68, 03±12, 50	30, 20±17, 01	t=12, 18 p=0, 000 p<0, 05
<b>BDI</b>	16, 40±5, 34	8, 30±5, 52	t=7, 01 p=0, 000 p<0, 05
<b>Kortizol</b>	12, 76±4, 10	13, 96±3, 29	t=1, 54 p=0, 153 p>0, 05

Balneoterapi ve Fizik tedavi alan gruptaki bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ağrı VAS'ı, yorgunluk VAS'ı, sabah tutukluğu VAS'ı, hassas nokta sayısı, hassasiyetin derecesi, FIQ, BDI değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık anlamlı bulunmuştur (p<0, 05). Kortizol değerleri açısından ise tedavi sonrası ölçümler önceki ölçümlere göre daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık önemsiz bulunmuştur (p>0, 05).





**Tablo 13: Fizik Tedavi Uygulanan Grupda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Ölçülen Parametrelerin Karşılaştırılması**

Parametreler	Tedavi Öncesi Ort±SS	Tedavi Sonrası Ort±SS	Sonuç
<b>A. VAS</b>	8, 28±1, 78	5, 00±2, 16	t=9, 04 p=0, 000 p<0, 05
<b>Yor. VAS</b>	7, 85±1, 91	5, 00±3, 28	t=4, 18 p=0, 000 p<0, 05
<b>St. VAS</b>	7, 53±2, 72	4, 75±2, 81	t=5, 54 p=0, 000 p<0, 05
<b>Hns.</b>	14, 10±2, 40	10, 50±3, 78	t=6, 47 p=0, 000 p<0, 05
<b>Hd.</b>	3, 25±0, 25	3, 57±0, 28	t=6, 91 p=0, 000 p<0, 05
<b>FIQ</b>	74, 48±11, 81	48, 4±18, 64	t=8, 43 p=0, 000 p<0, 05
<b>BDI</b>	16, 85±4, 56	13, 42±5, 00	t=3, 81 p=0, 001 p<0, 05
<b>Kortizol</b>	13, 35±3, 85	13, 96±4, 22	t=0, 84 p=0, 406 p>0, 05

Fizik tedavi uygulanan gruptaki bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ağrı VAS'ı, yorgunluk VAS'ı, sabah tutukluğu VAS'ı, hassas nokta sayısı, hassasiyetin derecesi, FIQ, BDI değerleri karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık anlamlı bulunurken ( $p<0, 05$ ), kortizol değerleri açısından ise tedavi öncesi ve sonrasındaki ölçümler arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p>0, 05$ ).

**Tablo 14: Fizik Tedavi Uygulanan Grupda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Baş Ağrısı, Uyku Bozukluğu, Parastezi, Subjektif Eklem Şişliği ve İrritabl Barsak Sendromu Değerlerinin Karşılaştırılması**

		T.S Baş A.				T.S.Uyk.B.				T.S.Par				T.S.S.E.Ş				T.S.İ.B.S											
		Yok	Var	S	%	Yok	Var	S	%	Yok	Var	S	%	Yok	Var	S	%	Yok	Var	S	%								
<b>T. Ö. Baş A.</b>	<b>Yok</b>	5	-	S	100,0	<b>T. Ö. Uyk. B.</b>	<b>Yok</b>	4	-	<b>T. Ö. Par.</b>	<b>Yok</b>	2	-	<b>T. Ö. Su. E. Ş.</b>	<b>Yok</b>	13	1	<b>T. Ö. İ. B. S.</b>	<b>Yok</b>	9	1								
	<b>Var</b>	6	17	S	26,1		<b>Var</b>	9	15		<b>Var</b>	7	19		<b>Var</b>	5	9		<b>Var</b>	8	10								
				%	60,7			%	62,5			%	73,1		%	64,3			%	55,6									
<b>Toplam</b>		11	17	S	39,3	<b>Toplam</b>		13	15	<b>Toplam</b>		9	19	<b>Toplam</b>		18	10	<b>Toplam</b>		17	11								
				%	60,7			%	53,6			%	67,9		%	35,7			%	60,9									
		P=0,005						P=0,035						P=0,095						P=0,004						P=0,041			
		P<0,05						P<0,05						P>0,05						P<0,05						P<0,05			

Fizik tedavi grubundaki bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri karşılaştırıldığında baş ağrısı, uyku bozukluğu, subjektif eklem şişliği ve irritabl barsak sendromu yönünden farklılık önemli bulunurken ( $p < 0,05$ ), parastezi yönünden farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 15: Balneoterapi ve Fizik Tedavi, Fizik Tedavi ve Kontrol Gruplarına Ait Serum Kortizol Düzeylerinin Karşılaştırılması**

<b>Gruplar</b>	<b>Kortizol Ort±SS</b>
<b>B+FT</b>	12, 76±4, 10
<b>FT</b>	13, 35±3, 85
<b>K</b>	13, 65±3, 60
<b>SONUÇ</b>	F=0, 42 P=0, 654 p>0, 05

Kortizol düzeyleri yönünden gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre her iki tedavi grubunda kortizol düzeyleri düşük olmakla birlikte farklılık önemsiz bulunmuştur.

**Tablo 16: Balneoterapi ve Fizik Tedavi Grubunda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasında Serum Kortizol Seviyeleri İle Ölçülen Parametreler Arasındaki İlişki Katsayılarının İncelenmesi**

	<b>T. Ö Kortizol</b>		<b>T. S Kortizol</b>
<b>T. Ö A. VAS</b>	r=0, 12 p=0, 538 P>0, 05	<b>T. S A. VAS</b>	r=-0, 01 p=0, 950 P>0, 05
<b>T. Ö Yor. VAS</b>	r=0, 01 p=0, 996 P>0, 05	<b>T. S Yor. VAS</b>	r=-0, 04 p=0, 835 P>0, 05
<b>T. Ö St. VAS</b>	r=-0, 21 p=0, 263 P>0, 05	<b>T. S St. VAS</b>	r=0, 02 p=0, 910 P>0, 05
<b>T. Ö Hns.</b>	r=0, 02 p=0, 905 P>0, 05	<b>T. S Hns.</b>	r=-0, 08 p=0, 661 P>0, 05
<b>T. Ö Hd.</b>	r=-0, 09 p=0, 640 P>0, 05	<b>T. S Hd.</b>	r=-0, 06 p=0, 749 P>0, 05
<b>T. Ö FIQ</b>	r=0, 01 p=0, 975 P>0, 05	<b>T. S FIQ</b>	r=0, 02 p=0, 889 P>0, 05
<b>T. Ö BDI</b>	r=0, 03 p=0, 875 P>0, 05	<b>T. S BDI</b>	r=-0, 02 p=0, 921 P>0, 05

Balneoterapi + Fizik tedavi grubunda tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında serum kortizol seviyeleri ile ağrı VAS'ı, yorgunluk VAS'ı, sabah tutukluğu VAS'ı, hassas nokta sayısı, hassasiyetin derecesi, FIQ, BDI değişkenleri arasında bulunan ilişki katsayıları çok küçüktür ve bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir (p>0, 05).

**Tablo 17: Fizik Tedavi Grubunda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasında Serum Kortizol Seviyeleri İle Ölçülen Parametreler Arasındaki İlişki Katsayılarının İncelenmesi**

	<b>TÖ Kortizol</b>		<b>TS Kortizol</b>
<b>T. Ö A. VAS</b>	r=-0, 02 p=0, 914 P>0, 05	<b>T. S A. VAS</b>	r=-0, 20 p=0, 290 P>0, 05
<b>T. Ö Yor. VAS</b>	r=0, 18 p=0, 335 P>0, 05	<b>T. S Yor. VAS</b>	r=0, 10 p=0, 585 P>0, 05
<b>T. Ö St. VAS</b>	r=-0, 20 p=0, 290 P>0, 05	<b>T. S St. VAS</b>	r=-0, 02 p=0, 915 P>0, 05
<b>T. Ö Hns.</b>	r=0, 33 p=0, 079 P>0, 05	<b>T. S Hns.</b>	r=-0, 02 p=0, 915 P>0, 05
<b>T. Ö Hd.</b>	r=-0, 32 p=0, 089 P>0, 05	<b>T. S Hd.</b>	r=-0, 10 p=0, 585 P>0, 05
<b>T. Ö FIQ</b>	r=-0, 07 p=0, 702 P>0, 05	<b>T. S FIQ</b>	r=0, 09 p=0, 639 P>0, 05
<b>T. Ö BDI</b>	r=-0, 09 p=0, 624 P>0, 05	<b>T. S BDI</b>	r=0, 21 p=0, 271 P>0, 05

Fizik tedavi grubunda tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında serum kortizol seviyeleri ile ağrı VAS'ı, yorgunluk VAS'ı, sabah tutukluğu VAS'ı, hassas nokta sayısı, hassasiyetin derecesi, FIQ, BDI değişkenleri arasında bulunan ilişki katsayıları çok küçüktür ve bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir (p>0, 05).

## TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu; etiyolojisi belli olmayan yaygın vücut ağrıları, belirli anatomik bölgelerde hassasiyet, azalmış ağrı eşiği, uyku bozuklukları, yorgunluk ve sıklıkla psikolojik sıkıntı ile karakterize eklem dışı romatizmal bir hastalıktır (1). Erişkin kadınlarda prevalans %0.7 ile %13 arasında, erişkin erkeklerde ise %0.2 ile %3.9 arasında değişmektedir (2). Toplumda yaygın romatolojik bir hastalık olan osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatolojik bozukluk olarak kabul edilebilir (3). Fibromiyaljinin etyolojisi ve mekanizmaları tam olarak anlaşılammakla birlikte; ortaya çıkmasında nöroendokrin disfonksiyonlar yanısıra santral ağrı mekanizmaları ve santral sensitizasyon en önemli faktörler olarak gözükmektedir. Fibromiyaljide genetik faktörler, travma, inflamasyon, mental stres, enfeksiyon gibi faktörler nöroendokrin anormallikleri tetikleyebilmekte veya modüle edebilmektedir (4). Etiyopatogenezi tam olarak açıklanamadığından bütün hastalara etkili bir tedavi stratejisi de yoktur.

Son dönemde, stres ile ilişkili birçok durumda, HPA aksın değişik seviyelerinde yanıt azlığı ile karakterize bir fenomen tanımlanmıştır. Hipokortizolizm olarak isimlendirilen bu fenomen fibromiyaljiyi de içeren birçok stres ilişkili hastalıkları olan hastaların yaklaşık %20 ila %25 inde bildirilmiştir. Hipokortizolemi varlığında tüm bu bozukluklar artmış stres aktivitesi, ağrı ve yorgunluk üçlüsü ile karakterize bir sendromun özelliklerini paylaşırlar (5).

Spa tedavisi romatizmal hastalıklarda Avrupa'da bir çok ülkede ve Orta Doğu'da oldukça popüler tamamlayıcı bir tedavi şeklidir. Bu tedavi şekli hipotalamusta bulunan termoregülasyon merkezi aracılığıyla hipotalamus-hipofiz-sürrenal aksının aktivasyonu sonucu plazma adrenokortikotrop hormon ve kortizol seviyelerinde artma gibi nöroendokrin reaksiyonlara neden olabilmektedir. Ayrıca bu termal su uygulamaları çeşitli fizik tedavi modaliteleri ile de kombine edilebilmektedir (106, 79, 86).

Biz bu çalışmamızda fibromiyalji sendromunun tedavisinde balneoterapi ve fizik tedavi ajanlarının birlikte kullanımının etkinliğini ve sonuçların serum kortizol seviyeleri ile ilişkisini araştırdık. Çalışmamızın sonucunda fizik tedaviye

balneoterapi ilavesinin ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu, hassas nokta sayısı, hassasiyetin derecesi, FIQ, BDI değerleri, baş ağrısı ve parastezi yönünden sadece fizik tedaviye göre anlamlı derecede daha etkin olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar daha önce yayınlanan diğer çalışma sonuçları ile de örtüşmektedir. Ancak uyku bozukluğu, subjektif eklem şişliği ve irritabl barsak sendromu yönünden gruplar arası farklılık anlamlı bulunmamıştır. Balneoterapinin uzun süreli etkilerinin belirlenmesi açısından oluşan bu iyilik halinin ne kadar süre devam ettiğinin takip edilmemiş olması çalışmamızın eksik kalan tarafı olmuştur.

FMS’de balneoterapinin faydalı etkileri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır.

Evcik ve ark. fibromiyalji hastalarının günlük yaşam aktivitelerine 3 hafta süre ile 36 °C’de balneoterapi uygulamasını ilave ederek kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda tedavi sonrası ve 6 ay sonrasındaki değerlendirmelerde FIQ, ağrı ve hassas nokta sayısında azalma göstermişlerdir (107).

Altan ve ark. 12 hafta, haftada 3 kez termal havuzda balneoterapi alan fibromiyaljili hastalarda FIQ, ağrı yoğunluğu, hassas nokta sayısı ve hastaların genel değerlendiriminde iyileşme rapor etmişlerdir. FIQ’daki iyileşme 12 hafta, ağrı yoğunluğu, hassas nokta sayısı ve hastaların genel değerlendiriminde iyileşme ise 24 hafta devam etmiştir (108).

Dönmez ve ark. ise fibromiyalji tedavisinde spa ile medikal tedavinin etkinliğini karşılaştırmışlardır. Yaygın olarak verilen medikal tedaviye 2 hafta süre ile haftada 6 gün 36±1°C’de termal havuz banyosu ve güneşli dönüşümlü olarak 15 dakika basınçlı duş veya klasik masaj içeren spa tedavisinin ilavesi sonucunda FIQ ‘da, ağrı, hassas nokta sayısı, yorgunluk ve hastanın genel değerlendiriminde yalnızca medikal tedaviye göre daha iyi bir iyileşme gözlenmiştir.

Yurtkuran ve ark. fibromiyaljili hastalarda relaksasyon egzersizlerine balneoterapi ilavesinin etkisini günlük yaşam alanlarında 2 hafta süre ile araştırmışlardır. VAS skoru ile değerlendirilen ağrıda azalma her iki grupta da sağlanmış ancak ortalama basınç algometrik skorlarında belirgin iyileşme sadece balneoterapi grubunda gözlenmiştir (109).

Cimbiz ve ark. kombine tedavinin (spa ve fizik tedavi) çeşitli kronik hastalıklı 472 hastada ağrı ve hemodinamik cevaplar üzerine olan etkilerini retrospektif olarak araştırmışlardır. Balneoterapi için sıcaklığı 42°C ve bikarbonat açısından zengin bir su, fizik tedavi olarak da masaj, elektroterapi, manuel terapi, magnetoterapi ve hastalığa özel terapatik egzersizler kullanılmıştır. Bu hasta grubu içerisinde olan fibromiyaljili hastalarda ağrıda %81, 1 oranında iyileşme olmuştur. Oysaki Almeida yalnızca fizik tedavi kullandığı fibromiyaljili hastalarda ağrıda ancak %62, 9'luk bir iyileşme sağlamıştır (106).

Sukenik ve ark. Ölü Deniz'de fibromiyaljili ve psöriatik artritli hastaların her ikisinde balneoterapinin rolünü incelemişler ve hassas nokta sayısında bir azalma görmüşlerdir (110).

Başka bir çalışmada Ölü Deniz 'de kontrol grubundaki hastalardan 10 gün süre ile balneoterapi almadan çalışma hastaları gibi spa merkezinde kalmaları rica edilmiş ve sonuç olarak hastalık semptomlarının her iki grupta 3 ay takip eden muayenelerde iyileştiği bulunurken ağrı yoğunluğu ve hassas nokta sayısında belirgin düşüş yalnızca çalışma grubunda gözlenmiştir. . Fiziksel fonksiyonlarda iyileşme de özellikle tedavi grubunda gözlenip en az 3 ay süre ile devam etmiştir (7).

Fioravanti ve ark. fibromiyaljili hastalarda yaptıkları randomize klinik bir çalışmada çamur paketi ve arkasından uygulanan balneoterapinin tedavi üzerine etkilerini araştırmışlar ve tedaviden hemen sonra ve 4 ay süre ile devam eden FIQ, HAQ (ağlık değerlendirme anketi), ALMSL (Artrit etkilenme ölçüm skalası) skorlarında, hassas nokta sayısı ve fibromiyalji ilişkili semptomlarada azalma göstermişlerdir (111).

Neuman ve ark. ise fibromiyaljili hastaların yaşam kalitelerinde balneoterapinin olumlu etkilerini değerlendirmişler ve semptomların çoğunda iyileşme bulmuşlardır. Yaşam kalitesindeki iyileşmelerin yaklaşık olarak 3 ayı geçtiği oysaki psikolojik ölçümlerdeki iyileşmelerin daha kısa sürdüğünü bildirmişlerdir (112).



Ardıç ve ark. da fibromiyaljili hastalarda balneoterapi sonrası serum PGE<sub>2</sub>, İL<sub>1</sub> ve LTB<sub>4</sub> seviyelerinin düştüğünü ve balneoterapinin etkin bir tedavi seçeneği olduğunu göstermişlerdi (113).

Ayrıca Karagülle ve ark. tarafından Türkiye’de 1990 ve 2000 yılları arasında romatizmal hastalıklarda balneoterapi ve kaplıca tedavisi üzerine yapılan 15 çalışma derlenerek bu tedavi yöntemlerinin romatizmal hastalıklar üzerine olan etkisi analiz edilmiştir. Sonuç olarak Türkiye’de romatizmal hastalıkların (osreoartritten fibromiyaljiye, RA’dan bel ağrısına kadar) tedavisi için balneoterapi ve spa tedavisinin hemen hemen bütün formları etkin olarak bulunmuştur. Ancak kesin sonuç olarak çalışma modellerinin heterojenitesinden, metodolojik eksikliklerinden ve taraflı yayından dolayı bir şey söylemek mümkün olmamıştır (114).

Termomineral su immersiyanında ağırlık kaybı, dokunma (taktil) reseptörlerinin tüm vücut yüzeyinde uyarılması ve vücut sıcaklığının artışı ile  $\gamma$  fibrillerinin aktivitesinin azalmasıyla kaslarda relaksasyon meydana gelir. Kas ve eklem dolaşımının artmasıyla spazma bağlı ve hipoksik ağrılarda ağrının nedeni ortadan kalkar. Ayrıca endojen antinosiseptif reaksiyonların aktivasyonu ile de ağrı giderilir. Balneoterapi parasempatik sistemi aktive eder, santral sinir sisteminde asetilkolin artışı ile sedatif etki meydana gelir. Ayrıca balneoterapi esnasında beta endorfin ve interlekin 1 ve 6, tümör nekroz faktör-alfa ve interferon-gama gibi sitokinlerin salınımındaki değişiklikler vücudun hümorale cevabında bir rol oynayabilir (107).

Fibromiyaljili hastalarda spesifik tedavi modalitelerine çevre değişikliği, güzel manzara, iyi bir atmosferde hastanın arkadaşları ile birlikte olması, yapacak bir işin olmaması gibi nonspesifik değişkenlerin ilavesinin de faydalı etkiler sağlamış olabileceği ileri sürülmüştür. Biz çalışmamızda da gözlenen faydalı etkiler tüm bu mekanizmalardan dolayı sağlanmış olabilir.

Çalışmamız balneoterapinin FMS tedavisindeki yerini göstermesinin yanında klinik ile kortizol seviyeleri, kortizol seviyesi ile de balneoterapi arasında bir ilişki olup olmadığını göstermesi açısından da bir ilk olmuştur. Sağlıklı kontroller ile

karşılaştırıldığında fibromiyaljili hastalarda serum kortizol seviyeleri daha düşük olarak tespit edilmiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Fibromiyalji hastalarında normal kortizol seviyelerinden düşük kortizol seviyelerini gösteren çalışmalar daha ağırlıktadır (26, 27, 28, 29). Kortizol seviyeleri ile FMS semptomları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar da mevcuttur.

Catley ve ark. FM'li hastalarda artmış tükürük kortizol seviyeleri tespit etmişler ancak stres semptomları ile kortizol seviyeleri arasında bir ilişki gözlemlenmemişlerdir (31).

McLean ve ark da FM'li hastalar ile sağlıklı kontrollerin bazal kortizol sekresyonları arasında fark gözlemlenmemiş, benzer kortizol sekresyon paternleri ni izlemişlerdir. FMS'daki ağrı semptomu ile kortizol arasında bir ilişki gözlemlenmişlerdir (32).

Gür ve ark. yaptığı bir çalışmada FM'li hastalarda kortizol seviyelerini sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha düşük bulmuşlar ve yüksek depresyon skorlu, yorgunluğu ve uyku bozukluğu olan hastalarda kortizol seviyelerinin kontrollerden belirgin olarak daha düşük olduğunu gözlemişlerdir (37). Biz ise çalışmamızda kortizol seviyeleri ile değerlendirilen klinik parametreler arasında da bir korelasyon gözlemlenmedi.

Yapılan çoğu çalışmada HPA aksın daha az aktif olduğunun gösterilmesi ancak aksi sonuçların da beyan edilmesi bu farklılıkların seçilen hastalardan, HPA aksın araştırılması için kullanılan metodlardan, testin yapıldığı zamanda sendromun safhasından ve sonuçların yorumundan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. HPA aksı kapsayan endokrin organlarda yapısal anormalliklerin gözlenmemesi bulunan hipokortizolizmin fonksiyonel olduğunu düşündürmektedir. Kronik strese vücudun uyum sağlayan bir cevabı olarak değerlendirilmiştir (35).

Çalışmamızda fizik tedavi ile birlikte balneoterapi alan grupta tedavi sonrasında serum kortizol seviyeleri sadece fizik tedavi alan gruba göre daha fazla artmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Kuczera ve ark spa tedavisinin serum ACTH ve kortizol seviyeleri ve sirkadian ritimleri üzerine olan etkilerini incelemişler ve bu hormonların sirkadien

ritimlerinin bozulmaksızın serum seviyelerinin arttığını göstermişlerdir (115). Bellometti ve ark. da fibromiyaljili hastalar üzerinde çamur paketleri ve antidepresan trazodone ile yaptıkları çalışmanın sonucunda bu tedavinin HPA aksı etkileyebileceğini artmış ACTH, kortizol ve beta-endorfin seviyelerini uyardığını göstermişlerdir (116).

Sonuç olarak; fibromiyaljili hastalarda balneoterapinin etkili olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da balneoterapi sonrasında tedavi öncesine göre hastaların serum kortizol düzeylerinde yükselmenin olduğu görülmüş, ancak fibromiyalji kliniği ile serum kortizol seviyeleri arasında bir korelasyon gözlenmemiştir. Balneoterapinin kısa ve uzun dönem faydalı etkilerini doğrulamak, mekanizmalarını anlamak ve fibromiyalji kliniği ile serum kortizol seviyeleri arasındaki ilişkiyi tam olarak açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

1) Tedavi sonrası her iki gruptaki bireylerin a. VAS'ı, yor. VAS'ı, st. VAS'ı, hns, hd, FIQ, BDI değerleri, baş ağrısı ve parastezi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunurken uyku bozukluğu, subjektif eklem şişliği ve irritabl barsak sendromu yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur.

2) Balneoterapi ve Fizik tedavi alan gruptaki bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ağrı VAS'ı, yorgunluk VAS'ı, sabah tutukluğu VAS'ı, hassas nokta sayısı, hassasiyetin derecesi, FIQ, BDI değerleri, subjektif eklem şişliği yönünden karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık anlamlı bulunurken baş ağrısı, uyku bozukluğu, parastezi ve irritabl barsak sendromu yönünden farklılık önemsiz bulunmuştur. Kortizol değerleri açısından ise tedavi sonrasındaki ölçümler tedavi öncesindeki ölçümlere göre yüksek olmakla beraber bu farklılık önemsiz bulunmuştur.

3) Fizik tedavi uygulanan gruptaki bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası ağrı VAS'ı, yorgunluk VAS'ı, sabah tutukluğu VAS'ı, hassas nokta sayısı, hassasiyetin derecesi, FIQ, BDI değerleri, baş ağrısı, uyku bozukluğu, subjektif eklem şişliği ve irritabl barsak sendromu yönünden karşılaştırıldığında ölçümler arası farklılık anlamlı bulunurken parastezi yönünden farklılık önemsiz bulunmuştur. Kortizol değerleri açısından ise tedavi öncesi ve sonrasındaki ölçümler arasındaki farklılık önemsiz bulunmuştur.

4) Balneoterapi ve fizik tedavi uygulanan, sadece fizik tedavi uygulanan ve kontrol gruplarına ait serum kortizol düzeyleri karşılaştırıldığında her iki tedavi gurubunda da kortizol düzeyleri düşük olmakla birlikte gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ( $p=0.654$ ).

5) Her iki grupta da tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında serum kortizol seviyeleri ile ağrı VAS'ı, yorgunluk VAS'ı, sabah tutukluğu VAS'ı, hassas nokta sayısı, hassasiyetin derecesi, FIQ, BDI değişkenleri arasında bulunan ilişki katsayıları çok küçüktür ve bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak önemsizdir.

## KAYNAKLAR

1. Cantürk F. Fibromiyalji ve Diğer Eklem Dışı Romatizmal Hastalıklar. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Eds). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2000. Cilt 2, 7 (12): 1654-61.
2. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. Arthritis and Allied Conditions. 13<sup>th</sup> edition Williams&Wilkins, Baltimore: 1996.1619-40.
3. Ünlü E. Fibromiyalji: Bir Kronik Ağrı Sendromu. In. Harris D. E, Budd R. C, Genovese M. C, Firestein G. S, Sargent J. S, Sledge Clement. B (Eds). Çeviri Ed: Arasıl T. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2006. Cilt 1, 36: 522-536.
4. İnancı F: Fibromiyalji ve Miyofasial Ağrı Sendromları. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 2005; 10: 11-18.
5. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. Psychoneuroendocrinology. 2005 Nov; 30 (10): 1010-6.
6. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu: Tanı ve Tedavi. Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1999; 5 (1): 73-82.
7. Buskila D, Abu-Shakra M, Neumann L, Odes L, Shneider E, Flusser D, Sukenik S. Balneotherapy for fibromyalgia at the Dead Sea. Rheumatol Int. 2001 Apr; 20 (3): 105-8.
8. M. Zeki Karagülle. Türkiye’de Romatizmal Hastalıklarda Balneolojik Tedavi Konseptleri. IV. Türk-Alman Balneoloji Ve Klimatoloji Kongresi Balçova, Türkiye 17-19 Kasım 2000.
9. Şendur Ö. F. Ağrılı Kas Sendromları. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (eds.). Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004, 1221-1238
10. Çapacı K, Hepgüler S. Fibromiyalji Sendromu: Etiyopatogenez. Ege Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1998; 4 (3): 219-225.

11. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
- 12.7. Topbaş M, Çakırbay H, Gulec H, Hebert L. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34: 140-144.
13. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. *Arthritis and Allied Conditions*. 15<sup>th</sup> edition Williams&Wilkins, 2005; 1869-1910.
14. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1999; 26 (2): 408-1.
15. Yunus MB. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. *Z. Rheumatol*.57: Suppl 2 61-62 (1998).
16. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Genetic aspect of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Research&Therapy* 2006, 8: 218.
17. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2003; 23: 104-7.
18. Offenbaecher M, Bondy B, Jonge S. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis and Rheumatism* Vol.42, No.11, November 1999: 2482-2488.
19. Abeles M. A, Pillinger M. H, Solitar M. B, Abeles M. Narrative Review: Pathophysiology of Fibromyalgia. *Annals Internal Med*.2007 May 15; 146 (10): 726-34.
20. Gençosmanoğlu E. B, Eryavuz M. Fibromiyalji Sendromu. *Sendrom Dergisi* 1999; 4: 98-106.
21. Patrick B. Wood. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. *Med Hypotheses*.2004: 62: 420-4.

22. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*. 1988; 32: 21-6.
23. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994 Nov; 37 (11): 1593-601.
24. Vaeroy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*. 1988; 15: 1804-6.
25. Crofford LJ, Engleberg NC, Demitrack MA. Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1996; 10: 365-78
26. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1989; 19: 154-7.
27. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, Sternberg EM, Gold PW, Chrousos GP, Wilder RL. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 1583-92.
28. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1993; 20: 469-74.
29. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol*. 1998; 25: 1374-81.
30. Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med*. 1999; 106: 534-43.

31. Catley D, Kaell AT, Kirschbaum C, Stone AA. A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2000 Feb; 13 (1): 51-61.
32. McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, Lyden AK, Gracely RH, Crofford LJ, Geisser ME, Sen A, Biswas P, Clauw DJ. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov; 52 (11): 3660-9.
33. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis.* 2004 Nov; 63 (11): 1504-6.
34. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular-phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depressive symptoms on these hormones. *Arthritis Res Ther.* 2004; 6 (3): R232-8. Epub 2004 Mar 15.
35. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress.* 2007; 10: 13-25.
36. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002; 28: 389-404.
37. Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med.* 2001; 31: 1331-45.
38. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1992 Jul; 19: 1120-2.
39. Al-Allaf AW, Mole PA, Paterson CR, Pullar T. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford).* 2003; 42: 1202-6. Epub 2003 Jun



40. Yener M, Akkuş S. Fibromiyaljili hastalarda serum 25-hidroksi D vitamini ve parathormon düzeyleri. *S. D. Ü. Tıp Fak. Derg.* 2006; 13 (2):26-30.
41. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum.* 1992; 35: 1113-6.
42. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med.* 1998; 104: 227-31.
43. Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R, Gonzalez M, Silva H, Garcia-Pesquera F, Casanueva FF, Dieguez C. The growth hormone (GH)-releasing hormone-GH-insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 3378-81.
44. Desmeules JA, Cedraschi C, Rapiti E, Baumgartner E, Finckh A, Cohen P, Dayer P, Vischer TL. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2003 May; 48 (5): 1420-9.
45. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002 May; 46 (5): 1333-43.
46. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, Pile K. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum.* 2000 Dec; 43 (12): 2823-33.
47. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum.* 1998 Nov; 41 (11): 1966-71.
48. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, Vallejo M. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997 Apr; 24 (4): 714-8.

49. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain*. 1988 May; 33 (2): 161-7.
50. Martinez-Lavin M, Vidal M, Barbosa RE, Pineda C, Casanova JM, Nava A. Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study [ISRCTN70707830]. *BMC Musculoskelet Disord*. 2002; 3: 2. Epub 2002 Jan 16.
51. Caro XJ, Wolfe F, Johnston WH, Smith AL. A controlled and blinded study of immunoreactant deposition at the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1986 Dec; 13 (6): 1086-92.
52. Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *J Rheumatol*. 1986 Apr; 13 (2): 368-73.
53. Hernanz W, Valenzuela A, Quijada J, Garcia A, de la Iglesia JL, Gutierrez A, Povedano J, Moreno I, Sanchez B. Lymphocyte subpopulations in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1994 Nov; 21 (11): 2122-4.
54. Hellstrand K, Hermodsson S. Role of serotonin in the regulation of human natural killer cell cytotoxicity. *J Immunol*. 1987 Aug 1; 139 (3): 869-75.
55. Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1994 Jun; 21 (6): 1113-7.
56. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2001 Jan; 44 (1): 222-30.
57. Anch AM, Lue FA, MacLean AW, Moldofsky H. Sleep physiology and psychological aspects of the fibrositis (fibromyalgia) syndrome. *Can J Psychol*. 1991 Jun; 45 (2): 179-84.
58. Lentz MJ, Landis CA, Rothermel J, Shaver JL. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle aged women. *J Rheumatol*. 1999 Jul; 26 (7): 1586-92.
59. May KP, West SG, Baker MR, Everett DW. Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *Am J Med*. 1993 May; 94 (5): 505-8.

60. Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, Röjdmark S. Fibromyalgia--a syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Aug; 49 (2): 179-83.
61. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1991 Jan; 34 (1): 15-21.
62. McBeth J, Macfarlane GJ, Benjamin S, Silman AJ. Features of somatization predict the onset of chronic widespread pain: results of a large population- based study. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 940-6.
63. Tüzün Ş. Fibromiyalji. *Lokomotor Dergisi* 1997; 1 (3): 6-11.
64. Koçanaoğulları H, Fibromiyalji Sendromu. Gümüşiş G, Doğanavşargil E (eds). *Klinik Romatoloji*. Deniz Matbaası, İstanbul: 1999; II-10: 549-554.
65. Zinnuroğlu M. Fibromiyalji Tedavisi: Rehabilitatif Yaklaşım. *Romatizma Dergisi* 2007; 22 (3): 104-109.
66. Oltulu H, Cantürk F. Primer Fibromiyalji Sendromunda Ultrason ve Lazer Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1998; 1 (1): 25-29.
67. Karaoğlu B, Özel S: Bel Ağrısında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yöntemleri. GökçeKutsal Y (ed.), In: *Modern Tıp Seminerleri Dizisi; Bel Ağrısı*, Güneş Kitabevi, Ankara, 2000, 11, 108-121.
68. Akyüz G: Transkutan Elektrik Sinir Stimulasyonu. In: Tuna N (eds.), *Elektroterapi*, 2. Baskı, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2001, 163-176.
69. Erdoğan F.: Sıcak, Soğuk ve Ultraviole. In: Beyazova M, Gökçekutsal Y (eds.), *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, Güneş Tıp Kitabevi, Ankara, 2000, 2: 758-170.
70. Öztürk C, Akşit R: Tedavide Sıcak ve Soğuk In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (eds.), *Tıbbi Rehabilitasyon*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004: 333-353.

71. Karacan İ, Koyuncu H: Özel akım Türleri ve Uygulamaları. In: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Elektroterapi, Güneş Kitabevi, Ankara, 2003, 97-128.
72. . Kalyon TA: Ultrasonlar. In: Tuna N (ed.), Elektroterapi, 2. Baskı, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2001, 129-138.
73. Kuran B, Özgüzel M, Çağlar N, Alpay K, ve ark. Fibromiyalji sendromunda tizanidin ve ultrason tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 1994; 18 (1): 29-33.
74. Almeida TF, Roizenblatt S, Benedito-Silva AA, Tufik S. The effect of combined therapy (ultrasound and interferential current) on pain and sleep in fibromyalgia. Pain. 2003 Aug; 104 (3): 665-72.
75. Karagülle MZ: Kaplıca Tıbbı ve Kaplıca Tedavisi. In: Karagülle MZ (ed), Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002, 15-36.
76. Karataş M: Balneoterapi. In: Oğuz H, Dursun E, Dursun N (eds.), Tıbbi Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004, 355-363.
77. Bender T, Karagülle Z, Balint GP: Hydrotherapy, balneotherapy and spa treatment in pain management. Rheumatol Int, 2004: 1-10.
78. Karagülle MZ, Doğan M (eds.). Kaplıca Tıbbı ve Türkiye Kaplıca Rehberi, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002.
79. Yüzbaşıoğlu N: Termomineral Su Banyolarının Etki Mekanizmaları. In: Karagülle MZ (ed.), Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002, 65-74.
80. Johansen LB, Jensen TU, Pump B: Contribution of abdomen and legs to central blood volume expansion in humans during immersion. J Appl Physiol, 1997, 83 (3): 695-699.
81. Weston CF, O'Hare JP, Evans JM: Haemodynamic changes in man during immersion in water at different temperatures. Clin Sci, 1987, 73 (6): 613-616.

82. Karagülle Z: Kaplıca Tedavisi, Balneoterapi, Hidroterapi. In: Beyazova M, Gökçekutsal Y (eds.), Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Tıp Kitabevi, 2000, 2. cilt: 878-908.
83. Schnizer W, Erdl R, Schöps P: The effects of external CO2 application on human skin microcirculation investigated by laser Doppler flowmetry. *Int J Microcirc Clin Exp*, 1985; 4 (4): 343-350.
84. Allison TG, Reger WE: Comparison of responses of men to immersion in circulating water at 40. 0 and 41.5 degrees. *Aviat Space Environ Med*, 1998, 69 (9): 845-850.
85. Yurtkuran M, Alp A, Bingöl Ü, Altan L, Sarpdere G: Balneotherapy and tap water therapy in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*, 2006, 27: 19–27.
86. Kuczera M, Kokot F. Effect of spa therapy on the endocrine system. I. Stress reaction hormones *Pol Arch Med Wewn*. 1996 Jan; 95 (1): 11-20.
87. Bellometti S, Galzigna L. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1999; 19 (1): 27-33.
88. Lange U, Müller-Ladner U, Schmidt KL: Balneotherapy in rheumatic diseases—an overview of novel and known aspects, *Rheumatol Int*, 2006, 26: 497–499.
89. Yüzbaşıoğlu N: Romatizmal Hastalıklarda Kaplıca Tedavisi. In: Karagülle MZ (ed.), *Balneoloji ve Kaplıca Tıbbı*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002, 113-127.
90. Yurtkuran M, Ulus İ. H, İrdesal J: The effect of balneotherapy on plasma endorphine level in patients with osteoarthritis. *Phys Rehab Kur Med*, 1993, 3: 130-132.
91. Davis B, Harrison RA (eds.). *Hydrotherapy in practice*, Churchill Livingstone, Singapore, 1988: 137-170.

92. Konrad K, Tatrai T, Hunka A, Vereckei E, Korondi I: Controlled trial of balneotherapy in treatment of low back pain. *Ann Rheum Dis*, 1992, 51: 820-822.
93. O'Hare JP, Heywood A, Dodds P: Water immersion in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, 1984, 23: 117-118.
94. Shani J, Barak S, Levi D: Skin penetration of minerals in psoriatics and guinea-pigs bathing in hypertonic salt solutions, *Pharmacol Res Commun*, 1985, 17 (6): 501-512.
95. Pratzel HG, Aigner UM, Wemert D: Therapeutic effects of sulfur-peat baths on patients with rheumatic muscle pain. *Phys. Rehab. Kur Med*, 1992: 92-97.
96. Kappel M, Gyhrs A, Galbo H: The response on glucoregulatory hormones of in vivo whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia*, 1997, 13 (4): 413-421.
97. Cimbiz A, Bayazit V, Hallaceli H: The effect of combined therapy (spa and physical therapy) on pain invarious chronic diseases. *Complement Ther Med.* , 2005, 13: 244-250.
98. Constant F, Collin JF, Guillemin F, Boulange M: Effectiveness of spa therapy in chronic low back pain. *J Rheumatol*, 1995, 22: 1315-1320.
99. Guillemin F, Constant F, Collin JF, Boulange M: Short and long-term effect of spa therapy in chronic low back pain. *Br J Rheumatology*.1994, 33 (2): 148-151.
100. Nguyen M, Revel M, Dougados M: Prolonged effects of 3 week therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis. *Br JRheumatology*, 1997, 36 (1): 77-81.
101. Böbrek Üstü Bezi Korteks Hormonları. In Guyton AC, M. D (Eds). Çeviri Ed: Gökhan N, Çavuşoğlu H. *Tıbbi Fizyoloji*.7. Baskı, İstanbul, Merk Yayıncılık, 1987: 1311-1331.
102. Aydoğan S. Adrenal Bezler. In Robert M. B, Matthew N. L, Bruce M. K, BruceA. S (Eds). Çeviri Ed: Türk Fizyolojik Bilimler Derneği. *Fizyoloji*.5. Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008: 883-919.

103. Kapci EG, Uslu R, Turkcapar H, Karaoglan A. Beck Depression Inventory II: evaluation of the psychometric properties and cut-off points in a Turkish adult population. *Depress Anxiety*. 2007 Sep 17 [Epub ahead of print].
104. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*. 2000 Dec; 20 (1): 9-12.
105. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Sep-Oct; 23 (5 Suppl 39): S154-62.
106. Cimbiz A, Bayazit V, Hallaceli H, Cavlak U. The effect of combined therapy (spa and physical therapy) on pain in various chronic diseases. *Complement Ther Med*. 2005 Dec; 13 (4): 244-50. Epub 2005 Oct 11.
107. Evcik D, Kizilay B, Gökçen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2002 Jun; 22 (2): 56-9. Epub 2002 Mar 29.
108. Altan L, Bingöl U, Aykaç M, Koç Z, Yurtkuran M. Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int*. 2004 Sep; 24 (5): 272-7. Epub 2003 Sep 24.
109. Dönmez A, Karagülle MZ, Tercan N, Dinler M, İşsever H, Karagülle M, Turan M. SPA therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. *Rheumatol Int*. 2005 Dec; 26 (2): 168-72. Epub 2005 Jun 17.
110. Sukenik S, Baradin R, Codish S, Neumann L, Flusser D, Abu-Shakra M, Buskila D. Balneotherapy at the Dead Sea area for patients with psoriatic arthritis and concomitant fibromyalgia. *Isr Med Assoc J*. 2001 Feb; 3 (2): 147-50.
111. Fioravanti A, Perpignano G, Tirri G, Cardinale G, Gianniti C, Lanza CE, Loi A, Tirri E, Sfriso P, Cozzi F Effects of mud-bath treatment on fibromyalgia patients: a randomized clinical trial. *Rheumatol Int*. 2007 Oct; 27 (12): 1157-61. Epub 2007 May 23.

112. Neumann L, Sukenik S, Bolotin A, Abu-Shakra M, Amir M, Flusser D, Buskila D. The effect of balneotherapy at the Dead Sea on the quality of life of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol.*2001; 20 (1): 15-9.

113. Ardiç F, Ozgen M, Aybek H, Rota S, Cubukçu D, Gökgöz A. Effects of balneotherapy on serum IL-1, PGE2 and LTB4 levels in fibromyalgia patients. *Rheumatol Int.* 2007 Mar; 27 (5): 441-6.

114. Karagülle MZ, Karagülle M. Balneotherapy and spa therapy of rheumatic diseases in Turkey: a systematic review. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2004 Feb; 11 (1): 33-41.

115. Kuczera M, Kokot F. Effect of spa therapy on the endocrine system. I. Stress reaction hormones *Pol Arch Med Wewn.* 1996 Jan; 95 (1): 11-20.

116. Bellometti S, Galzigna L. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1999; 19 (1): 27-33.)