

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

KAN AKIMI KISITLAMALI AEROBİK EGZERSİZİN FİBROMİYALJİ
HASTALARINDA AĞRI, FONKSİYONEL DURUM, YAŞAM KALİTESİ
VE EGZERSİZE VERİLEN HORMONAL YANITA ETKİSİ:
RANDOMİZE ÇİFT KÖR ÇALIŞMA

(Uzmanlık Tezi)
Dr. İsmail Mert ZURE

Danışman: Prof. Dr. Ayşegül Ketenci

İSTANBUL-2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**KAN AKIMI KISITLAMALI AEROBİK EGZERSİZİN FİBROMİYALJİ
HASTALARINDA AĞRI, FONKSİYONEL DURUM, YAŞAM KALİTESİ
VE EGZERSİZE VERİLEN HORMONAL YANITA ETKİSİ:
RANDOMİZE ÇİFT KÖR ÇALIŞMA**

(Uzmanlık Tezi)
Dr. İsmail Mert ZURE

Danışman: Prof. Dr. Ayşegül Ketenci

İSTANBUL-2020

Önsöz

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden bu yana birlikte geçirdiğimiz her gün bana ayrı bir değer katan, zor çalışma şartlarında, uzun poliklinik saatlerinde azalmadığı gibi git gide artan iş ahlakı ve disipliniyle, bitmeyen öğrenme ve öğretme arzusuyla rol modelim olan, uzmanlık eğitimi sürecimde her zamanki güler yüzlü ve anlayışlı tavrıyla bana her konuda yardımcı ve destek olan, her zaman benimle olacağını bildiğim, çok değerli hocam Prof. Dr. Ayşegül Ketenci'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince adil ve hoşgörülü yönetici kimliğinin yanısıra bilgilerini genç nesillere aktarma yolunda gösterdiği azimle bizlere örnek olan saygıdeğer Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Karan'a,

Bilimsel çalışmalara bakış açısı ve hastaya yaklaşımı ile mesleki olarak çok değerli bir bakış açısı katan, uluslararası fiziksel tıp ve rehabilitasyon dünyası ile tanışmamda ve yurtdışında aldığım eğitimlerde büyük katkısı olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Aydan Oral'a,

Engin bilgisi, güçlü duruşu, azmi ve çalışkanlığıyla, iyi ve donanımlı bir hekim olma yolunda bizlere rehberlik eden değerli hocam Prof. Dr. Dilşad Sindel'e,

Kendisinden iyi bir insan olmanın yanında başarılı bir hekim ve akademisyen olmanın yolunun detaylara ayrılması gereken dikkatten geçtiğini öğrendiğim, her zaman adil ve aynı zamanda anlayışlı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe Yalıman'a,

Gerçek yardımseverlik ve gerçek iyilik kavramlarını sorgulamama ve kendimde aramama sebep olan, gerçekten değerli olan şeyler için çok çalışmanın verdiği keyfi her gün canlı bir şekilde bizlere gösteren, bana kattığı bilgilerle birçok çocuğun hayatına dokunacağıma inandığım değerli hocam Prof.Dr. Ayşe Resa Aydın'a

İşinden aldığı keyfi çevresine yansıtan, branşımızda standartları belirleyen, anın ötesindeki vizyonunu her zaman örnek almaya çalıştığım değerli hocam Prof. Dr. Demirhan Dıraçoğlu'na,

Eğitimimin ilk gününden itibaren birlikte çalışmaktan ve kendisinden öğrenmekten ayrı bir keyif aldığım, bana öğrettikleriyle fiziksel tıp ve rehabilitasyon alanıyla beni ilk kez tanıştıran ve bu alanı bana sevdiren Doç. Dr. Nalan Çapan'a,

İncelikli çalışma etiğini örnek aldığım, hem bilgisi hem de karakteriyle vizyonumu genişleten, tezimde çok değerli katkıları olan, yardımına başvurduğum her an beni destekleyen Doç. Dr. Sina Arman'a,

Bana ve tüm asistan arkadaşlarıma şefkatle yol gösteren, her yardım çağrımızda yanımızda olan, her yönüyle örnek bir hekim ve insan, çok değerli başasistanımız Uzm. Dr. Ekin İlke Şen'e,

Bana profesyonel hayata ilk adımımı attığım bu yolda yoldaşlık eden, asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm fizyoterapist, tekniker, hemşire, sekreter ve personeline,

Şu an bulunduğum naçizane noktada olmamda benden çok daha büyük pay sahibi olduklarını düşündüğüm, çalışmadan hiçbir başarının mümkün olmadığını her gün görmeme vesile olan, beni hayata bağlayan ve şanslı hissettiren sevgili annem, sevgili babam ve canım abime,

Bu çalışmayı destekleyen İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) Birimi'ne,

En İçten Teşekkürlerimi Sunarım...

İsmail Mert ZURE

İstanbul, Ekim 2020

Sık Kullanılan Kısaltmalar

Türkçe Kısaltmalar

FMS	Fibromiyalji Sendromu
YAS	Yaygın Ağrı Skalası
SŞS	Semptom Şiddet Skalası
EMG	Elektromiyografi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
TFTRD	Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği
BD	Başlangıç Değerlendirmesi
1.TD	Birinci Takip Değerlendirmesi
2.TD	İkinci Takip Değerlendirmesi

İngilizce Kısaltmalar

ACR	American College of Rheumatology
BFRT	Blood Flow Restriction Training
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials
FIQ	Fibromyalgia Impact Questionnaire
CSI	Santral Sensitizasyon Inventory
CPAQ-8	Chronic Pain Acceptance Questionnaire -8

İÇİNDEKİLER

I- Türkçe ve İngilizce Özetler .	1
A. Türkçe Özet	1
B. İngilizce Özet	3
II- Giriş ve Amaç	5
III- Genel Bilgiler.....	6
A-Fibromiyalji Sendromu.....	7
3.1. Tanım.....	7
3.2. Tarihçe.....	7
3.3. Epidemiyoloji	8
3.4. Etyoloji ve Patogenez.....	9
3.4.1. Etyopatogenezde Santral Teoriler.....	10
3.4.1.1. Nöroendokrin Disfonksiyon	10
3.4.1.2. Endojen Ağrı İnhibisyonunun Bozulması.....	11
3.4.1.3. Santral Sensitizasyon Problemler.....	12
3.4.1.4. Uyku Bozuklukları.....	13
3.4.1.5. Psikolojik Faktörler.....	15
3.4.1.6. İmmun Sistem Değişiklikleri.....	15
3.4.2. Periferik Teoriler.....	16
3.4.2.1. Kas Dokusu ve Fonksiyonlarındaki Değişimler.....	16
3.4.2.2. Otonomik Disfonksiyon.....	17
3.4.2.3. Periferik Sinir Sistemi Bulguları	17
3.4.2.4. Endokrin Bozukluklar.....	18
3.5. Klinik Görünüm.....	18
3.5.1. Ağrı.....	19
3.5.2. Sabah Tutukluğu.....	19

3.5.3.	Subjektif Şişlik Hissi.....	20
3.5.4.	Uyku Bozukluğu.....	20
3.5.5.	Yorgunluk.....	21
3.5.6.	Kognitif Bozukluklar.....	21
3.5.7.	Anksiyete ve Depresyon.....	22
3.5.8.	Parestezi.....	22
3.5.9.	Diğer Semptomlar.....	23
3.6	Klinik Değerlendirme.....	24
3.6.1.	Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları.....	24
3.6.2.	Tanı.....	25
3.6.3.	Ayrıcı Tanı	30
B. Tedavi		32
3.7.1.	İlaç Dışı Tedaviler.....	33
3.7.1.1.	Hasta Eğitimi	33
3.7.1.2.	Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT).....	34
3.7.1.3.	Fizik Tedavi Yöntemleri.....	35
3.7.1.3.1.	Elektroterapötik Uygulamalar.....	35
3.7.1.3.2.	Terapötik Ultrason.....	37
3.7.1.3.3.	Lazer.....	37
3.7.1.4.	Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) Yöntemleri.....	37
3.7.1.5.	Egzersiz.....	38
3.7.2.	İlaç Tedavileri.....	43
IV- Gereç ve Yöntem		47
A-Çalışma Tasarımı		47
4.1. Hasta Seçimi.....		47
4.1.1. Dahil Edilme Kriterleri.....		47
4.1.2. Dahil Edilmeme Kriterleri.....		48
4.1.3. Güç Analizi.....		48
4.1.4. Randomizasyon.....		48
4.1.5. Çalışma Akışı.....		49
B. Tedaviler		51

4.2. Tedavi Programları.....	52
4.2.1. Gerçek kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz programı	52
4.2.2. Sham kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz programı.....	54
C. Değerlendirme ve Takip.....	55
4.3. Değerlendirme Ölçütleri.....	55
4.3.1. Değerlendirme formu	55
4.3.2. Fibromiyalji Etki Anketi (Fibromyalgia Impact Questionnaire) (FIQ)	56
4.3.3. Santral Sensitizasyon Ölçeği (Central Sensitization Inventory) (CSI)	56
4.3.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ).....	57
4.3.5. Vizüel Analog Skala ile Ağrı Değerlendirmesi (VAS Ağrı).....	57
4.3.6. Kronik Ağrı Kabullenme Anketi – 8 (CPAQ-8).....	57
4.3.7. Laboratuvar İncelemeleri.....	58
D. İstatistiksel Analiz.....	58
V- Bulgular	60
A. Katılımcılar	60
5.1. Çalışma Dışında Bırakılanlar.....	60
5.2. Demografik Özellikler	61
5.2.1. Yaş	61
5.2.2. Cinsiyet	61
5.2.3. Vücut Kitle İndeksi.....	61
5.2.4. Tanıdan Çalışma Başlangıcına kadar geçen süre	62
5.2.5. Medeni Durum.....	62
5.2.6. Mini Mental Test Skoru.....	64
B. Başlangıç Değerlendirmesi	64
5.3. Başlangıç Değerlendirmesi Parametreleri.....	64
5.3.1. FIQ	64
5.3.2. CSI.....	65
5.3.3. BDÖ.....	66
5.3.4. Vizüel Analog Skala (VAS) Ağrı Değerlendirmesi.....	66
5.3.5. Kronik Ağrı Kabullenme Anketi – 8 (CPAQ-8).....	67

5.3.6. 24 Saatlik İdrarda Vanilil-Mandelik Asit (VMA) düzeyi.....	68
5.3.7. 24 Saatlik İdrarda 5-Hidroksiindol Asetik Asit (5-HIAA) düzeyi	69
C. Sonuçların Değerlendirilmesi	69
5.4. Sonuç Değerlendirme Parametreleri.....	69
5.4.1. FIQ	69
5.4.2. CSI.....	72
5.4.3. BDÖ.....	75
5.4.4. Vizüel Analog Skala (VAS) Ağrı Değerlendirmesi.....	78
5.4.5. Kronik Ağrı Kabullenme Anketi – 8 (CPAQ-8).....	81
5.4.6. 24 Saatlik İdrarda Vanilil-Mandelik Asit (VMA) düzeyi.....	84
5.4.7. 24 Saatlik İdrarda 5-Hidroksiindol Asetik Asit (5-HIAA) düzeyi	87
VI- Tartışma	91
A. Sonuçların Değerlendirilmesi.....	91
6.1. Sonuçların Genel Değerlendirilmesi.....	91
6.2. FIQ.....	91
6.3. CSI.....	93
6.4. BDÖ.....	93
6.5. VAS Ağrı Değerlendirmesi.....	94
6.6. Kronik Ağrı Kabullenme Anketi – 8 (CPAQ-8).....	95
6.7. 24 Saatlik İdrarda Vanilil-Mandelik Asit (VMA) düzeyi.....	96
6.8. 24 Saatlik İdrarda 5-Hidroksiindol Asetik Asit (5-HIAA) düzeyi.....	97
B. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları.....	98
C. Öneriler.....	99
D. Sonuç.....	100
VII- Kaynaklar.....	101
VIII- Ekler.....	112
EK-I: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	112
EK-II: Değerlendirme ve Takip Formu.....	116



Tablo Listesi

Tablo 3-1	Santral Sensitizasyon Sendromları.....	13
Tablo 3-2	ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri.....	26
Tablo 3-3	ACR 2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri	27
Tablo 3-4	ACR 2016 kriterlerine göre FMS için tanımlanan ağırlı bölgeler.....	29
Tablo 3-5	ACR 2016 Fibromiyalji Tanı Kriterleri.....	30
Tablo 3-6	FMS Ayırıcı Tanısı	31
Tablo 3-7	TFTR Fibromiyalji Kılavuzu İlaç Önerileri.....	46
Tablo 4-1	Laboratuvar Bulgularının Referans değerleri	58
Tablo 5-1	Çalışma dışı bırakılan hastaların dağılımı ve nedenleri.....	60
Tablo 5-2	Çalışmayı tamamlayan hastaların dağılımı	60
Tablo 5-3	Grupların yaş açısından değerlendirilmesi	61
Tablo 5-4	Grupların vücut kitle indeksi açısından değerlendirilmesi	62
Tablo 5-5	Grupların tanıdan çalışma başlangıcına geçen süre açısından değerlendirilmesi.....	62
Tablo 5-6	Grupların medeni durum açısından değerlendirilmesi.....	64
Tablo 5-7	Grupların mini mental test skoru açısından değerlendirilmesi	64
Tablo 5-8	Grupların FIQ başlangıç değerlendirme skorları açısından değerlendirilmesi	65
Tablo 5-9	Grupların CSI başlangıç değerlendirme skorları açısından değerlendirilmesi	65
Tablo 5-10	Grupların Beck Depresyon Ölçeği ortalama başlangıç skorları açısından değerlendirilmesi.....	66
Tablo 5-11	Grupların VAS ağırlı değerlendirmesi başlangıç skorları açısından değerlendirilmesi.....	67

Tablo 5-12	Grupların CPAQ-8 başlangıç değerleri açısından karşılaştırılması.....	67
Tablo 5-13	Grupların 24 Saatlik İdrarda VMA başlangıç değerleri açısından karşılaştırılması.....	68
Tablo 5-14	Grupların 24 Saatlik İdrarda 5-HIAA başlangıç değerleri açısından karşılaştırılması	69
Tablo 5-15	Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında FIQ değerlerinin grup içi karşılaştırması.....	70
Tablo 5-16	BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, FIQ değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları	72
Tablo 5-17	Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında CSI değerlerinin grup içi karşılaştırması	73
Tablo 5-18	BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, CSI değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları	75
Tablo 5-19	Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında BDÖ değerlerinin grup içi karşılaştırması.....	76
Tablo 5-20	BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, BDÖ değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları.....	78
Tablo 5-21	Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında VAS Ağrı Değerlendirmesi değerlerinin grup içi karşılaştırması.....	79
Tablo 5-22	BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, VAS Ağrı Değerlendirmesi değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları.....	81
Tablo 5-23	Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında CPAQ-8 değerlerinin grup içi karşılaştırması.....	82
Tablo 5-24	BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, CPAQ-8 değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları.....	84
Tablo 5-25	Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında 24 Saatlik İdrarda VMA değerlerinin grup içi karşılaştırması.....	85
Tablo 5-26	BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, 24 Saatlik İdrarda VMA değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları.....	87
Tablo 5-27	Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında 24 Saatlik İdrarda 5-HIAA değerlerinin grup içi karşılaştırması.....	88

Tablo 5-28	BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, 24 Saatlik İdrarda 5-HIAA değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları.....	90
-------------------	---	----



Şekil ve Grafik Listesi

Şekil 3-1	FMS için tanımlanan ACR 1990 kriterleri - hassas noktalar.....	26
Şekil 4-1	Çalışma Şeması.....	50
Grafik 5-1	Her iki grupta FIQ değerlerinin ortalamaları.....	71
Grafik 5-2	Her iki grupta CSI değerlerinin ortalamaları.....	74
Grafik 5-3	Her iki grupta BDÖ ortalama değerleri.....	77
Grafik 5-4	Her iki grupta VAS Ağrı Değerlendirmesi ortalama değerleri.....	80
Grafik 5-5	Her iki grupta CPAQ-8 ortalama değerleri.....	83
Grafik 5-6	Her iki grupta 24 saatlik idrarda VMA ortalama değerleri.....	86
Grafik 5-7	Her iki grupta 24 Saatlik idrarda 5-HIAA ortalama değerleri.....	89

I- Türkçe ve İngilizce Özetler

A. Türkçe Özet

Kan Akımı Kısıtlamalı Aerobik Egzersizin Fibromiyalji Hastalarında Ağrı, Fonksiyonel Durum, Yaşam Kalitesi Ve Egzersize Verilen Hormonal Yanıtı Etkisi: Randomize Çift Kör Çalışma

Amaç: Çalışmanın amacı fibromiyalji tanılı hastalara uygulanan kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz programının ağrı, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve egzersize verilen hormonal yanıt üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Yöntem: Prospektif, randomize ve kontrollü olarak planlanan bu çalışmaya yaşları 24-55 yaşları arasında, 46 fibromiyalji tanılı kadın hasta dahil edildi. Katılımcılar kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz grubu (n=23) ve kontrol grubu (n=23) olarak iki gruba randomize edildi. Her iki gruptaki hastalara altı hafta boyunca, haftada dört kez olacak şekilde gözetim altında aerobik egzersiz yaptırıldı. Kan akımı kısıtlaması egzersiz sırasında kasık seviyesinden elastik bandajlar ile sağlandı, deney grubuna gerçek kan akımı kısıtlama protokolü uygulanırken kontrol grubuna hiç sıkı olmayacak şekilde aynı süre ve seans sayısında sham kan akımı kısıtlaması uygulandı. Primer sonuç ölçütü olarak hastalık ciddiyetini birçok yönden ele alan Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) kullanıldı. Sekonder sonuç ölçütü olarak; Santral Sensitizasyon Ölçeği (CSI), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Vizüel Analog Skala ile Ağrı Değerlendirmesi (VAS Ağrı), Kronik Ağrı Kabullenme Anketi-8 (CPAQ-8), 24 saatlik idrarda VMA ve 5-HIAA düzeyleri kullanıldı. Ölçümler girişim öncesinde, 6 haftalık girişimin hemen sonrasında ve girişim sonrası üçüncü ayda tekrarlandı.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması $43,2 \pm 7,2$ yılı. Başlangıç değerlendirmesinde iki grup demografik ve klinik parametreler açısından homojen bulundu. Kontrol grubuyla kıyaslandığında kan akımı kısıtlamalı egzersiz grubunda FIQ değerlerinde anlamlı azalış

tespit edildi($p<0,001$), CSI, BDÖ değerlerinde anlamlı azalış, 24 saatlik idrarda VMA ve 5-HIAA düzeylerinde anlamlı artış tespit edildi($p<0,001$). VAS Ağrı değerinde anlamlı azalış, CPAQ-8 değerinde anlamlı artış saptansa da gruplar arası anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu alışma ile fibromiyalji tanılı kadınlarda uygulanan kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz programı ile işlevselliğin, santral sensitizasyonun, duygudurumun iyileştiği, katekolamin-serotonin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Ek olarak uygulanan bu tedavi ile ağrıda azalma, ağrıyı kabullenmede artış sağlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, Kan akımı kısıtlamalı egzersiz, Aerobik egzersiz

B. İngilizce Özet

The Effect of Blood Flow Restricted Aerobic Exercise Training on Pain, Functional Status, Quality of Life and Hormonal Response to Exercise in Fibromyalgia Patients: A Randomized Double-Blind Study

Objective: The aim of the study is to investigate the effects of aerobic exercise program with blood flow restriction on pain, functional status, quality of life and hormonal response to exercise in patients diagnosed with fibromyalgia.

Methods: 46 female patients with fibromyalgia, aged 24-55 years, were included in this prospective, randomized and controlled study. Participants were randomized into two groups as the blood flow restricted aerobic exercise group (n = 23) and the control group (n = 23). The patients in both groups underwent supervised aerobic exercise four times a week for six weeks. Blood flow restriction was provided with elastic bandages at the groin level during exercise, while the real blood flow restriction protocol was applied to the experimental group, sham blood flow restriction was applied to the control group in the same time and number of sessions. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), which addresses the severity of the disease from many aspects, was used as the primary outcome measure. As a secondary outcome criterion; Central Sensitization Index (CSI), Beck Depression Scale (BDS), Pain Assessment with Visual Analogue Scale (VAS Pain), Chronic Pain Acceptance Questionnaire-8 (CPAQ-8), 24-hour urine VMA and 5-HIAA levels were used. Measurements were repeated before the intervention, immediately after the 6-week intervention and at the third month after the intervention.

Results: The mean age of the patients was 43.2 ± 7.2 years. In the initial evaluation, the two groups were found to be homogeneous in terms of demographic and clinical parameters. Compared to the control group, a significant decrease in FIQ values was detected in the blood flow restricted exercise group ($p < 0.001$), a significant decrease in CSI, BDI values, and a significant increase in 24-hour urine VMA and 5-HIAA levels ($p < 0.001$) were also detected. Although there was a significant decrease in the VAS Pain value and a significant increase in the CPAQ-8 value, there was no significant difference between the groups concerning these outcomes.

Conclusion: In this study, it was found that the functioning, central sensitization, mood improved and catecholamine-serotonin levels increased with the aerobic exercise program with blood flow restriction applied in women diagnosed with fibromyalgia. In addition, with this treatment, reduction in pain and increase in pain acceptance was achieved.

Keywords: Fibromyalgia, Blood Flow Restriction Training, Aerobic Exercise



II. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS) yaygın ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk, bilişsel işlevlerde bozulma ve endişe bozukluğu ile seyreden, yaşam kalitesini bozan, etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış olan kronik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır. Muhtemel nedenleri arasında kalıtsal, nörolojik, psikolojik, uykuya ilişkili ve immünolojik etkenler düşünülmektedir (1). Fibromiyaljinin prevalansı farklı araştırmalarda %0,2 ile %6,6 arasında saptanmıştır ancak genel olarak popülasyondaki prevalansının yaklaşık %2 olduğu kabul edilmektedir (2, 3). Hastalık kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 9 kat daha sık görülmektedir. En sık 45-60 yaş arasını etkilemekle birlikte, çocuk, ergen ve yaşlılarda da karşılaşılmaktadır (4).

Fibromiyaljide klinik olarak gözlemlenen kas-iskelet sistemi ağrısı, kas yorgunluğu, uyku bozukluğu gibi başlıca semptomların ve eşlik eden kronik depresyon, anksiyete, migren gibi komorbiditelerin birçoğunun sebebi olarak santral sinir sisteminde biyogenik aminlerin tükenmesi sorumlu tutulmaktadır. Fibromiyalji hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) özellikle serotonin, dopamin, norepinefrin başta olmak üzere çeşitli aminergik nörotransmitter düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir (5). FMS'li olgularda kognitif fonksiyonun bozulduğuna dair geçmişte ihtilaflar mevcutken, günümüzde yapılan objektif değerlendirmeler sonucu, bu hasta grubunda kognitif fonksiyonun bozulduğunu saptayan yeterince kanıt elde edilmiş ve bu durum nörotransmitter düzeylerindeki bozulmaya bağlanmıştır (6).

Klinik pratikte fibromiyaljiyi bölgesel ya da multifokal bir kas bozukluğundan çok sistemik bir hastalık olarak ele alan tedavi protokolleri tercih edilmektedir. İlaç tedavileri ile hasta eğitimi, fizik tedavi, egzersiz ve bilişsel-davranışsal terapi gibi ilaç dışı tedavi yaklaşımları birlikte uygulanmaktadır (1). Yapılan araştırmalar fibromiyalji olgularında farklı egzersiz programlarının ağrı ve fonksiyonellik üzerinde olumlu etkiler sağladığını saptamış ayrıca bu egzersiz programlarının hastalara zararlı bir etkisi görülmemiştir (7). Araştırmalar özellikle aerobik egzersizlerin fibromiyalji semptomlarında iyileşme sağladığını göstermektedir (8). Ancak fibromiyalji hastalarında normal yoğunlukta egzersiz sonrası kas kan akımında azalma, kas kontraksiyonları ve egzersiz sonrası ağrı modülasyonunda değişiklik oluşması nedeniyle egzersiz sonrası ağrıda artış olduğu da saptanmıştır. Ayrıca egzersize

verilen hipotalamohipofizer aks ve büyüme hormonu yanıtında da bozulma olduğu bildirilmiştir. Bu bozuklukların tümü hastaların egzersize uyumunu azaltabilmekte ve yalnızca düşük yoğunluklu egzersizlerin reçete edilebilmesine sebep olmaktadır (9).

Kan akımı kısıtlamalı egzersiz - Blood Flow Restriction Training (BFRT) - düşük egzersiz yoğunluklarında egzersiz yaparken normal veya yüksek egzersiz yoğunluğuna eşdeğer fizyolojik etki yaratan, giderek daha popüler olan bir egzersiz modalitesidir. Lokal hipoksik egzersiz veya oklüzyon egzersizi olarak da adlandırılmaktadır (10). Kan akımı kısıtlamalı egzersiz modalitesi ile sağlıklı kontrollerde yapılan düşük yoğunluklu egzersiz programları, yüksek yoğunluklu egzersiz yapılmışçasına kas dayanıklılığı, kas büyümesi, katekolamin artışı sağlamıştır (11). Mevcut çalışmalarda sağlıklı kontroller ve başka hasta gruplarında düşük yoğunluklu kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz yapılarak yüksek yoğunluklu aerobik egzersize benzer cevap elde edilmesine rağmen fibromiyalji gibi egzersiz toleransının spesifik olarak düştüğü bir hastalıkta kan akımı kısıtlamalı egzersiz kullanımıyla ilgili bir öneride bulunulamamaktadır.

Bu çalışma ile düşük yoğunluklu aerobik egzersiz ve kan akımı kısıtlamalı düşük yoğunluklu aerobik egzersizin FMS'li hastalarda ağrı, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve egzersize verilen hormonal yanıt üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız fibromiyaljili hastalarda kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersizin etkinliğini ve üstünlüğünü ortaya koyduğu takdirde, klinisyenlerin bu zorlu hastalıkla mücadelede elini güçlendirecek etkinliği bilimsel olarak gösterilmiş bir tedavi seçeneği olarak yerini alacaktır.

III. GENEL BİLGİLER

A-FİBROMİYALJİ SENDROMU

3.1. Tanım

Fibromiyalji sendromu (FMS), patofizyolojisi ve etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, fiziksel ve duyuşal fonksiyonları olumsuz yönde etkileyen, yaşam kalitesini bozan, yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif bozukluklar ve anksiyete ile karakterize olan sık görülen kronik bir hastalıktır (1, 12).

3.2. Tarihçe

FMS, uzun zamandır görülüyor olmakla birlikte, ilk kez 1800’lü yıllarda, anatomist Robert Friedrich Froriep, bu hastalığın romatizmal bir durum olduğunu ifade etmiştir (13). Aynı yıllarda sinir zaafiyeti anlamına gelen “nevrazeni” ismi FMS semptomları olan hastalar için sık sık kullanılmıştır. 1904 yılında Sir William Gowers bu hastalığa ait şikayetlerin fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklı olduğu düşünmüş ve “fibrozit” terimini ortaya atmıştır (14).

“Fibromiyalji Sendromu” ismi ilk kez Hench tarafından 1976 yılında kullanılmıştır. Fibromiyalji sendromu için ilk tanı kriterleri 1981’de Smythe ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş, 1990 yılındaysa Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) bu kriterleri geliştirmiştir (15). Smythe ve arkadaşları hastalığın periferik inflamasyondan kaynaklanmadığını vurgularken, semptomlara kas ve yumuşak dokuda bulunan hassas noktadaki ağrı ve hassasiyetin neden olduğunu savunmuştur. Nitekim fibromiyalji kelimesi, fibro (fibröz doku), myo (kas) ve algia (ağrı) kelimelerinden oluşmakta ve bu isimle inflamatuvar bir hastalık çağrıştırmamaktadır (16). Dünya Sağlık Örgütü 2011 yılında yayınladığı kriter çalışmasıyla hastalığı “fibromiyalji sendromu” olarak kabul ederek ICD10 (International Classification of Diseases 10) tanı kriterlerine dahil etmiştir (13).

Klinik pratikte yaşanan tanı koyma zorluğu sebebiyle, 2010 yılında Amerikan Romatoloji Derneği, 1990 ACR tanı kriterlerinin yerini almayan, fakat birinci basamakta çalışan aile hekimleri ve diğer klinisyenler için alternatif olarak kullanılabilecek, hassas nokta muayenesini içermeyen, “Yaygın Ağrı Skalası” ve “Semptom Şiddet Skalası”ndan oluşan yeni

tanı kriterlerini yayınlamıştır. Son olarak 2016 yılında Amerikan Romatoloji Derneği tanı kriterlerini bir kez daha güncellemiştir (17).

3.3. Epidemiyoloji

Hastalarda semptomların başlangıç zamanı tam olarak belirlenemediğinden FMS'de prevalansın bildiriminin insidans bildirimine kıyasla daha uygun olduğu düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde FMS ile ilgili insidans çalışmalarının oldukça az sayıda olduğu dikkat çekmektedir (18).

Amerikan verilerine göre; osteoartritten sonra en sık ikinci romatizmal hastalıktır (19). Fibromiyalji prevalansının %0,2 ile %6,6 arasında değiştiği, kadınlarda %2,4 ile 6,8, şehirde yaşayanlarda %0,7 ile %11,4, kırsal alanda yaşayanlarda %0,1 ile %5,2 arasında olduğu belirtilmiştir (20); genel popülasyondaki prevalansının yaklaşık %2 olduğu kabul edilmektedir (2, 3). Ülkemizde ise Trabzon ilinde 1930 kadın ile yapılan bir çalışmada bu oran %3,6 olarak bulunmuştur (21).

Klasik bilgiye göre kadınlarda erkeklere göre 6-9 kat daha sık görülmektedir (4). Ancak 1990 ACR kriterlerine göre yapılan bir çalışmada kadınlarda %3-5, erkeklerde %0,5-1,6 oranlarında görüldüğü belirtilmiş, erkeklerde daha az görülmesi, hassas noktaların erkeklerde daha az sayıda ortaya çıkıyor olmasına bağlanmıştır (22). Hassas noktaları içermeyen 2010 ACR tanı kriterlerine göre yapılan başka bir çalışmada prevalans kadınlarda %7,7, erkeklerde %4,9, toplamda ise %6,4 olarak bulunmuştur. Bu sonucun gerçeğe daha yakın olduğu ifade edilmektedir (23). Yeni kriterlerle birlikte daha fazla erkek hastaya tanı konmaktadır. Daha önceden 9'a 1 olan Kadın-Erkek oranı 2010 ACR kriterlerine göre tanı konulan hastalarda 2'ye 1 olarak güncellenmiştir ve bu oran genel olarak kronik kas-iskelet ağrı sendromlarında görülen kadın-erkek oranına benzer özelliktedir (18).

Bununla birlikte fibromiyalji hala en sık orta yaş kadınlarda görülmektedir, ancak çocuk, ergen ve yaşlıları da etkileyebileceği unutulmamalıdır (4). 5. ve 6. dekatta hastalığın görülme sıklığı %7,5 - %10 düzeylerine yükselmektedir. Ayrıca hastalık prevalansı, sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyi düştükçe artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, gelir seviyesi, vücut kitle indeksi, eğitim düzeyi, sigara ve alkol tüketiminin fibromiyalji ile ilişkisi

araştırılmıştır. Düşük gelir seviyesinde olan kadın ve erkeklerde ve vücut kütle indeksi 30'dan yüksek olan kadınlarda FMS daha sık bulunmuştur. Ayrıca hiç sigara içmemiş ve alkol kullanmamış kadınlarda hastalık prevalansın düşük olduğu gözlemlenmiştir (24).

3.4. Etiyoloji ve Patogenez

Fibromiyalji hastalarında görülen yaygın ve kronik ağrının gelişiminde, genetik faktörlerle birlikte bozulmuş santral ve/veya periferik ağrı mekanizmalarının rol oynadığı düşünülmektedir (25). Genetik yatkınlığı bulunan kişilerin ortamla alakalı, fizyolojik ve psikolojik stres faktörlerine maruz kalmaları sonucunda fibromiyalji sendromu gelişmektedir (26, 27).

FMS tanısı almış olan kişilerin birinci derece yakınlarında FMS gelişme riskinin yaklaşık 8.5 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir ve bu ailesel kümelenme, genetik faktörlerin etyopatogenezdeki rolünü desteklemektedir (28). Ayrıca fibromiyalji hastalarında yapılan genetik çalışmalarda, ağrı modülasyonunda rol alan nörotransmitterlerin parçalanması görevini üstlenen katekol-o-metil-transferazı (COMT), dopamin Tip 4 reseptörünü, serotonin 5 hidroksitriptamin 2A reseptörünü ve serotonin transferinde rol alan proteinleri kodlayan genlerde polimorfizmler bulunmuştur. Başka bir çalışmada FMS ile HLA A, B ve DRB1 gen bölgeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (29). Ülkemizde de genetik faktörlerin fibromiyalji etyolojisinde yer tuttuğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (1).

Şimdiye kadar bulunmuş olan genetik anomalilerin yanı sıra, gelecekte yapılması planlanan ve DNA dizisindeki değişikliklere atfedilemeyen kalıtsal değişiklikleri konu alan “epigenetik” araştırmalar, fibromiyalji gibi durumlarda gen-çevre etkileşimlerine dair yeni yaklaşımlar sağlayabilir. Örneğin, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu, DNA'da değişiklik olmaksızın gen ekspresyonunu değiştirir ve FMS hastalarında DNA metilasyonu, DNA onarımı ve membran nakli genlerinin sağlıklı kontrollerden farklı olduğu gözlemlenmiştir (30).

Genetik yatkınlık dışında çevresel faktörler de FMS'nin gelişimini veya alevlenmesini tetikleyebilir. Bu etkenler tipik olarak en az birkaç hafta boyunca akut ağrı üreten çeşitli tipte stresörlerdir. FMS, bazı enfektif hastalıklardan (Ebstein-Barr Virüsü, Lyme Hastalığı, Q

humması, Viral Hepatit vb.), travmalardan ve savaşlardan sonra tetiklenebilir. Psikolojik stres de bu belirti kompleksini tetikleyebilecek önemli bir faktördür. Bununla birlikte, FMS gelişimini tek bir stresöre bağlamak zordur (25, 31).

Sonuç olarak, genel kanı fibromiyaljinin multifaktöriyel bir etiyolojiye sahip olduğu, nöroendokrin sapmalarla oluşan periferik etkiler ve eşlik eden santral sensitizasyon sonucunda geliştiğı yönündedir (1, 25).

3.4.1. Etyopatogeneizde Santral Teoriler

3.4.1.1. Nöroendokrin Disfonksiyon

FMS tanısı alan kişilerin serumunda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) nörotransmitter seviyelerini inceleyen çalışmalar hastalığın temelinde yatan olası mekanizmalar konusunda fikir vermektedir. Bu çalışmalarda merkezi sinir sisteminde (MSS) ağrı yollarında görev alan ve olması gerekenden fazla ağrı algısı oluşmasında etkili olduğu düşünülen birkaç nörotransmitterin seviyelerinde (P maddesi, glutamat, sinir büyüme faktörü gibi) artış gözlemlenmiştir. Özellikle glutamatın artışı, kendi reseptörü ve P maddesi üzerinden ikili bir mekanizma ile santral sensitizasyonu kolaylaştırarak FMS patofizyolojisinde rol almaktadır (32, 33).

FMS hastalarının BOS incelemelerinde ortaya çıkan başka bir bulgu, ağrıyı ve işlenmesini inhibe eden nörotransmitter (Gama amino butirik asit [GABA], serotonin, norepinefrin gibi) seviyelerindeki azalmadır. Bunlar arasında norepinefrinin düşük düzeyleri ağrı algısını bozmakla birlikte, duygudurumun ve uykunun non-REM evresinin düzenlenmesinde problemler ortaya çıkarır (34, 35).

Hastaların serumları incelendiğinde ise serotonin ve serotonin metaboliti olan 5 hidroksi indol asetik asit (5-HİAA) düzeyleri kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır (36). Serotoninin düşük düzeyleri, periferik ve santral sinir sisteminde ağrı eşiğini doğrudan düşürür, öte yandan P maddesinin fonksiyonlarını düzenleyerek pasif olarak da ağrı algısına etki etmektedir. Norepinefrin gibi serotonin de derin uyku ve duygudurumun düzenlenmesinde kardinal öneme sahip bir nörotransmitterdir (36, 37).

FMS hastalarının serumlarında dopamin ve metaboliti homovalinik asit (HVA) de düşük seviyede bulunmuştur (36). FMS kronik stresle yakın ilişkisi bulunan bir hastalıktır ve kronik stres dopaminerjik aktiviteyi bozan sebeplerin başında gelir. Ayrıca dopamin santral sinir sisteminde analjezik etki ortaya çıkaran bir nörotransmitterdir. Bu bilgilere dayanarak FMS patofizyolojisinde dopamin eksikliğinin önemli yer tuttuğu düşünülmektedir (38). Fibromiyalji tanısı almış kadın hastalarda ağrılı uyarana verilen dopamin cevabının Pozitron emisyon tomografi (PET) ile değerlendirildiği bir çalışmada, FMS hastalarında bazal ganglionlardaki dopamin cevabı kontrol grubuna kıyasla düşük kalmış ve FMS tanılı grupta hiperaljezi gözlemlenmiştir (39).

3.4.1.2. Endojen Ağrı İnhibisyonunun Bozulması

Ağrılı bir uyarının santral sinir sisteminde algılanması dört aşamada gerçekleşir.

Bu aşamalar;

- Transdüksiyon: Aksiyon potansiyelinin oluşması,
- Transmisyon: Uyarının A delta ve C lifleri ile iletimi,
- Modülasyon: Transmisyon sonucunda medulla spinalis düzeyinde nörotransmitterler (P maddesi ve glutamat) aracılığıyla oluşan sinaptik potansiyeller ve
- Persepsiyon: Ortam değişimi yani ve çevresel etmenlerin üst merkezlerde spesifik deneyimlerle algılanması şeklinde sıralanabilir.

Sağlıklı bir merkezi sinir sistemi ağrı sinyallerinin algılanmasını inhibitör ağrı yollarını kullanarak engelleyebilir. Normal düzeylerinde enkefalinler, serotonin, noradrenalin ve dopamin gibi ağrıyı ve duygudurumu düzenleyen nörotransmitterler ağrılı duysal girdinin spinal arka korddan beyine iletilmesini inhibe etmektedir. FMS’de ise inen inhibitör ağrı yollarında görev alan bu nörotransmitterlerin düzeylerinde meydana gelen bozulma, ağrı sinyallerinin engellenememesi ile sonuçlanır ve ağrı sinyali sürekli olarak algılanır (40, 41). Örnek olarak bu konuyu araştıran bir grup çalışmada FMS tanılı hastaların insulasında gama aminobütirik asit (GABA) seviyesi düşük bulunmuş ve bunun inhibitör sistem bozukluğuna yol açtığı bildirilmiştir. Bu durum GABA üzerinden etkinlik gösteren gabapentinoid grubu ilaçların ağrı kontrolünde kullanılmasına önayak olmuştur (42).

FMS’de araştırılan bir diğer inhibitör ağrı mekanizması ise mü-opioid reseptörleri ile ilişkilidir. FMS’de bu reseptörlerde işlev bozukluğu tespit edilmiştir ve bu durumun ağrının inhibisyonunu zorlaştırdığı düşünülmektedir. Beynin bazı bölümlerinde (orbital frontal korteks, amigdala, sağ posterior insula ve sol medial insula) opioid reseptörlerde substrat bağlayıcı bölgelerin azaldığı gözlemlenmiş, bunun reseptör ile substratı arasındaki anahtar kilit ilişkisini bozduğu öne sürülmüştür. Reseptörlerdeki bu bozukluklar opioid ilaçların FMS hastalarında ağrı kontrolünde yetersiz kalmasına neden olarak gösterilmektedir (43, 44).

3.4.1.3. Santral Sensitizasyon

Santral sensitizasyon hastalığın patofizyolojisinde en fazla üzerinde durulan mekanizmalardan bir tanesidir. Santral sensitizasyon temelde süregelen ve yerleşik ağrının tetiklemesi ile oluşan nöronal uyarılabilirlikte artışı anlatır ve bu durum normalde ağrı yaratmayacak özellikteki periferik bir uyarıyı santral sinir sisteminin anormal biçimde ağrılı bir uyaran şeklinde algılaması ile sonuçlanmaktadır (45).

Sağlıklı bir insanda, ağrı iletiminde görevli olan primer duysal nöronların taşıdığı uyarıların çok az bir kısmı aksiyon potansiyeli oluşturabilir. FMS’de ise düşük frekansta ve tekrarlanan tipte nosiseptif uyarılar mevcuttur. Bu uyarılar ile oluşan potansiyeller üst üste toplanır (temporal sumasyon) ve bunun sonucunda medullanın dorsal boynuzundaki nöronlarda, uzun süreli, gittikçe artan ve gelen uyarı kesilse bile devamlılığı olan bir depolarizasyon oluşur. Bu olaya “wind up” fenomeni ismi verilmiştir (46). Wind up fenomeninde nörotransmitter olarak N-Metil D-Aspartat (NMDA) ve taşikininin reseptörlerini uyaran glutamat, aspartat, P maddesi, kalsitonin geni ilişkili peptid (CGRP) ve vasoaktif intestinal peptid (VIP) rol alır. Bu reseptörlerin uyarılması ile iyon kanalları açılır, hücre içine kalsiyum girişi olur ve spinal kordun dorsal boynuzunda ikincil haberci düzeyi artar. Artan ikincil haberciler protein kinaz aktivasyonu yapar, bu yolla NMDA reseptörleri sensitize olur, yani bu reseptörlerin uyarılma eşiği düşer. FMS’de görülen allodini ve hiperaljezi santral sensitizasyon mekanizması ile açıklanmaktadır (47).

Santral sensitizasyon birçok hastalığın patofizyolojik mekanizmasında yer tutar. Yunus ve arkadaşları yaptıkları çalışmada santral sensitizasyon fenomenini, bu hastalıklar için birleştirici unsur olarak tanımlamış ve FMS ile bu hastalıkların sıkça bir arada görüldüğünü belirtmiştir. Daha sonra bu hastalıklar santral sensitizasyon sendromları olarak bir başlıkta toplanmıştır (48). **(Tablo 3-1)**

Tablo 3-1. Santral Sensitizasyon Sendromları

Fibromiyalji Sendromu
Miyofasiyal Ağrı Sendromu
Gerilim Tipi Baş Ağrısı ve Migren
Multipl Kimyasal Sensitivite Sendromu
İrritabl Barsak Hastalığı
Temporomandibular Eklem Bozuklukları
Kronik Yorgunluk Sendromu
Premenstrüel Sendrom
Primer Dismenore
Huzursuz Bacak Sendromu
Post-travmatik Stres Bozukluğu
Kadın Üretral Sendromu / İnterstisyel Nefrit
Uykuda Periyodik Ekstremit Hareketleri

3.4.1.4. Uyku Bozuklukları

FMS tanılı kişilerde uyku bozukluğu oldukça sık görülmekte olup, prevalansın % 70-90 arasında değiştiği gözlemlenmiştir. Hastaların büyük kısmı uykuya dalmakta güçlük tarif eder ve uykunun gece boyunca birçok kere bölünmesinden şikayetçidir. Bu durum klinik pratikte sık sık dile getirilen uykudan yeterince dinlenememiş halde uyanma hali ile sonuçlanmaktadır (49).

FMS’de uyku sağlığı üzerine yapılan çalışmalarda hastaların uyku paternleri ile sağlıklı kontrollerin uyku paternleri arasında büyük farklılıklar görülmüş, bu durumun uykuyu düzenlemede görev alan serotonin, noradrenalin, dopamin gibi nörotransmitter düzeylerindeki azalma ile ilgili olabileceği düşünülmüştür (36, 37). Uykunun düzenlenmesinde bu nörotransmitterler kadar etkili olan bir diğer faktör de epifiz bezinden salınan melatonin hormonudur. Sirkadyen ritmin pacemaker’ı olan melatonin hormonu, gün ışığının azalması ile gece vakitlerinde artan, gündüz vakitlerinde ise azalan bir patern ile salınır ve uyku ile duygudurumun düzenlenmesinde merkezi öneme sahip bir rol üstlenir. Bu hormon ile oluşturulan ritme kronobiyolojik ritim ismi de verilmektedir. Melatonin ve kortizol gibi sirkadyen salınımı olan hormonların bozuk biçimde vaktinden geç salındığı, geç kronobiyolojik özellik gösteren bireylerde, FMS semptomları daha şiddetli görülmektedir ve bu durum hem fibromiyaljide sirkadiyen ritim bozukluklarının etkili olduğunu hem de bu bozuklukların ağrı, yorgunluk, kognitif yavaşlama gibi semptomların şiddetini belirlediğini düşündürmektedir (50, 51).

Fibromiyalji tanılı hastaların uyku paternlerinde özellikle non-REM (non-rapid eye movement) evresinde sorunlar olduğu gözlemlenmiştir. Bu sorunların serotonin, noradrenalin, büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) gibi non-REM uykusunu düzenleyen nörotransmitter ve hormonların düzeylerinin azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı bir bireyde fiziksel dinlenme hali derin uykuda sağlanmaktadır. Non-REM uyku evresi verimli olmayan bir bireyde kas-iskelet sisteminde metabolik atıklardan temizlenme ve yenilenme de beklenen verimde olmayacaktır. IGF-1 ve GH, özellikle kas mikrotravmalarının onarılmasında ve non-REM evresinde grlen delta dalga uykusunun ortaya çıkmasında etkin rol almaktadır. FMS hastalarında yapılan uyku EEG (elektroensefalogram) alışmalarında non-REM uykunun özellikle 4. Evresinde, görülmesi gerekenden az delta dalgası görüldüğü, delta dalgalarının sık sık alfa dalgalarıyla bölündüğü gözlemlenmiştir. Bu anormal EEG dalga paternine “non-REM alfa-EEG anomalisi”, uyku bozukluğuna ise “alfa-delta uykusu” ismi verilmiştir. Non-REM uykusundaki delta/alfa dalga oranının sayısal değerinin, fibromiyalji hastalarını polisomnografiye yönlendirilen diğer hastalardan ayırt etmede kullanılabileceği, FMS için diyagnostik değer taşıdığı belirtilmiştir (37, 52).

FMS’li hastalarda uyku bozukluklarının araştırılması önemlidir çünkü uykuda yaşanan problemler yorgunluk, kaygı bozukluğu, kognitif yavaşlama gibi hastalığın diğer semptomlarını da kötü etkilemektedir (53). Ayrıca uyku kalitesi, sonraki gün içerisindeki ağrı şiddeti için iyi bir belirleyici olarak görülmektedir (54).

3.4.1.5. Psikolojik Faktörler

FMS’nin patofizyolojisine dair üretilen çeşitli teorilere rağmen hastalığa spesifik bir laboratuvar bulgusunun kesin tespitinin yapılamaması sebebiyle kimi araştırmacılar sendromun psikolojik patoloji kökeniyle geliştiği görüşünü çokça savunmuştur. Nitekim depresif duygudurum, anhedoni, değersiz hissetme, umutsuzluk gibi depresyon tanı kriterlerini karşılayan FMS’li hastalarda ağrı şiddeti artmakta, somatik semptomlar da daha sık görülmektedir. Ancak psikolojik bozukluklar ile FMS ilişkisini araştıran bir çalışmada, hastaların sadece %30’unda psikolojik patoloji görülmüş, %70’i psikolojik açıdan sağlıklı olarak bulunmuştur (12, 55).

FMS ile birlikte sıkça görülen patolojiler arasında depresyon, kaygı bozukluğu, posttravmatik stres bozukluğu bulunmaktadır. Ayrıca FMS tanısı alan bireylerin azımsanmayacak bir kısmında cinsel veya fiziksel şiddete maruz kalma hikayesi olduğu bildirilmiştir (56).

Günümüzde hastalığın kökenine dair araştırmaların artmasıyla birlikte FMS’nin salt psikiyatrik bozukluk kaynaklı bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır ancak davranışsal ve psikolojik faktörlerin hastalık ve semptom şiddetinin belirlenmesinde önemli bir rol oynadığı anlaşılmıştır. Böylelikle tedavi aşamasında davranışsal terapiler ve duygudurum düzenleyici ilaçlar da daha sık tercih edilir hale gelmiştir (57, 58).

3.4.1.6. İmmün Sistem Değişiklikleri

Hepatit C virüsü (HCV), insan immün yetmezlik virüsü (HIV), parvovirüs ve koksakivirüs enfeksiyonları ve Lyme hastalığı geçiren bireylerde enfeksiyon sonrası başlayan

yaygın ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğu ile ilerleyen fibromiyalji vakaları kaydedilmiştir. Bu tür enfeksiyonların inflamatuvar süreci tetikleyebileceği düşünülmektedir (59).

FMS’de semptom şiddeti ile IL-1 β , IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL8 ve TNF- α seviyeleri arasında ilişki olduğu düşünülmektedir ancak bu konuda net bir bilgi henüz ortaya konamamıştır. Bu kemokin ve sitokinlerin nörojenik inflamasyon başlattığı ve bu yolla periferik ve santral sensitizasyona sebep olduğu düşünülmektedir (60).

3.4.2. Periferik Teoriler

3.4.2.1. Kas Dokusu ve Fonksiyonlarındaki Değişimler

Fibromiyaljide hastaların sıkça tariflediği kas ağrısı şikayeti ve kaslara denk gelen belirli anatomik noktalarda hassasiyet görülmesi, hastalık patogeneğinde periferik mekanizmaların etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan araştırmalarda, kas biyopsilerinde, EMG (elektromiyografi) ve MRG (manyetik rezonans görüntüleme) gibi tetkiklerde objektif ve tanısal bir kas dokusu bozukluğu gösterilememiştir. Bununla birlikte biyopsilerde görülen atrofik ve düzensiz fibriller, mitokondriyal proliferasyonda azalma ve mitokondrilerde düzensiz krest paterni gibi bulgular nonspesifik bulgular olarak tanımlanmıştır (61).

Biyopsi çalışmalarında miyopati hastalıklarında tanı koydurucu olan inflamasyona ve dejenerasyon-rejenerasyon bulgularına rastlanılmamıştır fakat kas mikrosirkülasyonunda bozulma ve buna bağlı lokal anoksi gözlemlenmiştir. Doku hipoksisi teorisini güçlendiren bir diğer bulgu da anaerobik glikoliz son ürünleri olan piruvat ve laktatın özellikle egzersiz sonrasında, FMS hastalarının kanında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmasıdır (62). Araştırmacılar başlangıçta ortaya çıkan ağrı ve bu ağrı sebebiyle gelişen azalmış egzersiz toleransı ve fiziksel inaktivitenin kaslarda biyokimyasal ve anatomik kusurlara sebep olduğunu savunmaktadır. Başka bir hipoteze göre de sürekli nosiseptif uyarı sonucunda ortaya çıkan fokal kontraksiyonlar kasın mikrosirkülasyonunu bozmakta, oluşan spazm ağrıya sebep olmakta ve ağrı uyarısı da tekrar kontraksiyona sebep olarak kısır bir döngü oluşturmaktadır (63, 64).

3.4.2.2. Otonomik Disfonksiyon

FMS hastalarında görülen parestezi, dizestezi, ortostatik hipotansiyon, irritabl barsak sendromu semptomları, baş ağrısı, sübjektif şişlik hissi gibi semptomlar hastalığın patogenezinde otonomik disfonksiyonun da yer aldığını düşündürmektedir (12).

Yapılan çalışmalarda otonom sinir sisteminin bileşenleri olan sempatik sinir sisteminde hiperaktivite ve parasempatik sinir sisteminde hipoaktivite tespit edilmiştir. Otonom sinir sistemi cevabını ölçmek için kullanılan otonomik reaktivite testlerinde “defektif vasküler son organ yanıtı” gözlemlenmiştir. Periferde sempatik sinir sisteminde hiperaktivite bulunmuş ve bu hiperaktiviteye bağlı gelişen periferik vazokonstriksiyonun yarattığı bölgesel iskeminin ağrıya katkıda bulunduğu belirtilmiştir (65).

Bununla birlikte rutin sempatik hiperaktiviteye rağmen strese karşı verilen sempatik yanıt şiddetinde azalma görülmüştür. Hastaların kalp ritimleri incelendiğinde rutin sempatik aşırı uyarı sonucu sinus nodunda kalp hızı değişkenliği azalmış, istirahat kalp hızı ise artmış bulunmuştur. Sempatik hiperaktivite ve eşlik eden yetersiz sempatik cevap, hastalarda sıkça görülen egzersiz sonrası ağrı artışı ve artmış kas duyarlılığına sebep olarak gösterilmiştir (12). Ayrıca FMS tanılı bireylerin 24 saatlik idrarında katekolamin metabolitlerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük düzeyde saptanması, otonomik disfonksiyon semptomlarının sempatolitik tedaviye yanıt vermesi ve norepinefrin enjeksiyonu ile alevlenme görülmesi de otonomik disfonksiyon hipotezini destekleyen bulgulardır (65, 66).

3.4.2.3. Periferik Sinir Sistemi Bulguları

FMS’de patogeneze dair bir diğer görüş de küçük sinir lifi nöropatisi hipotezidir. Bu konu üzerine yapılan çalışmalarda hastaların bir kısmının cilt biyopsilerinde epidermal sinir lifi yoğunluğunda ve innervasyonda azalma görülmüş ve bu bulgunun küçük lif tutulumunu düşündürdüğü bildirilmiştir (67).

Periferik sinir sistemine dair başka bir bulgu da C nosiseptörlerinde tespit edilen aşırı uyarılabilirlik ve spontan aktivitedir. Bu bulgunun ağrılı nöropatiye sekonder geliştiği

düşünülmekle birlikte, deri biyopsisinde küçük sinir lifi nöropatisi bulguları olan hastalarda daha sık biçimde gözlemlendiğinin gösterilmesi önemlidir. Epidermal sinir lifi yoğunlunda azalma, periferik sinir demiyelinizasyonu gibi bulguların nörojenik inflamasyonu düşündürdüğü, bunun immün sistem kaynaklı bir patofizyolojik mekanizmayı işaret ettiği ve özellikle T hücrelerinin burada etkin olabileceği vurgulanmaktadır. C nosiseptörlerindeki bu durumun FMS hastalarında sinir iletim hızında yavaşlama yarattığı, mekanik uyarıya cevabı geciktirdiği bildirilmiştir (68).

Sonuç olarak son yıllardaki çalışmalar, fibromiyaljinin patogenezinde santral mekanizmaların yanında periferik nöropatik mekanizmaların da etkin olduğunu göstermekte, fibromiyalji hastalarının tecrübe ettiği ağrının da nöropatik ağrı olarak kabul edilebileceğini ve tedavisinin buna göre düzenlenebileceğini düşündürmektedir (1).

3.4.2.4. Endokrin Bozukluklar:

Fibromiyaljide hipotalamus, hipofiz ve sürrenal bezler arasında, özellikle strese karşı yanıtta rol alan ancak yaşamsal faaliyetlerde de çok önemli yer tutan aksın fonksiyonunda bozulma olduğu gösterilmiştir. Hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aksındaki bozukluk kortizolün normal diüurnal salınım düzeninden uzaklaşarak zamandan bağımsız salınmasına sebep olur, nitekim FMS hastalarında sabah en yüksek düzeylere çıkması gereken kortizolün bu saatlerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Kortizolün düzensiz salınımı ve düşük seviyeleri, hastalığın yaşam kalitesini en çok bozan özelliklerinden olan yorgunluğu şiddetlendirmekte, dolayısıyla depresyon ve uyku bozukluğunu da derinleştirmektedir. Bununla birlikte kortizol, santral ve periferik ağrı duyusunun algılanması ve değerlendirilmesinde düzenleyici rol üstlenmektedir. Kortizol düzeyi düşükçe hassas nokta sayısının arttığı gösterilmiştir (69, 70).

3.5. Klinik Görünüm

FMS'de kas iskelet sistemine ait yaygın vücut ağrısı, sabah tutukluğu, eklem hipermobilitesi ve subjektif şişlik hissi gibi semptomlarla birlikte yorgunluk, uyku bozukluğu, parestezi, kronik baş ağrısı, irritabl barsak, depresyon ve anksiyete gibi psikojenik

komorbiditeler, ağız kuruluğu, libido kaybı, dismenore, raynaud fenomeni, dermografizm gibi çok geniş bir yelpazede, birçok sistemi ilgilendiren değişik semptomlar görülmektedir (1, 71).

Bunlar arasında kronik baş ağrısı, sabah tutukluğu, toplam hassas nokta sayısı ve irritabl barsak semptomları kadın hastalarda erkeklere göre daha sıklıkla görülmektedir. Bu durumun sebebi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır ancak kadın hastaların sağlık hizmetine daha sık başvurması ve iki cins arasındaki biyolojik, psikolojik ve sosyokültürel farklılıklar, bu semptom sıklığı değişiminin sebepleri arasında düşünülmektedir (71).

3.5.1. Ağrı

FMS’de ağrı, tipik olarak 3 aydan uzun sürelidir ve bütün vücutta, yaygın olarak hissedilir. Anamnezde ağrının lokalizasyonu sorgulandığında “Her yerim ağrıyor” cevabı sıkça duyulur. Ağrı yanıcı, batıcı, sızlayıcı, kemirici karakterde olabilir, hastalar ağrıyı grip sırasında geçirilen ağrıya benzetebilir. En sık boyun ve omuz bölgelerinden başlar ve sonrasında geniş bir alana yayılım gösterir, bu sebepten hastalar ağrı sınırlarını çok net ifade edemeyebilir. Klinik başvuru genellikle boyun, omuz çevresi, bel, pelvik bölge veya ekstremitte ağrısı ile olur ancak tüm vücutta hassasiyet mevcuttur. Ağrının lomber bölgenin alt ve üstünde, vücudun sağ ve sol yarısında ve aksiyal iskelet boyunca (servikal omurga, göğüs ön duvarı, torakal omurga, lomber omurga) görülmesi FMS’nin tipik özelliğidir. Ağrı eşiği ve ağrıya tolerans düşmüştür, hastalarda allodini ve hiperaljezi görülür (1, 71, 72).

Uzun süreli aktivite yetersizliği, mevsimsel değişiklikler, ağır egzersiz, uyku bozuklukları ve emosyonel stres ağrı şiddetini ve süresini artırmaktadır (71).

3.5.2. Sabah Tutukluğu

FMS’de görülen önemli kas iskelet sistemi semptomlarından biri de 15 dakikadan uzun süren sabah tutukluğudur. OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials) grubu yaptıkları çalışmada sabah tutukluğunun FMS hastalarında sıklığını %91 olarak saptamıştır. FMS’deki sabah tutukluğunun romatoid artritte görülen tutukluktan en önemli farkı FMS’de tutukluğun belli birkaç eklemi tutmaması, tüm vücuda yayılmış olmasıdır. Tutukluk

sabahları en üst düzeyde olmakla birlikte tüm güne yayılabilmektedir (72). FMS’de sabah tutukluğunun ağrı ve uyku bozukluğu kadar hayat kalitesini etkilediği belirtilmiştir (71, 73).

3.5.3. Subjektif Şişlik Hissi

Hastalar kas ağrısına eşlik eden eklem şişliği veya yumuşak dokuda şişlik tarif edebilmektedir. Fakat objektif değerlendirmede eklemde kızarıklık ve şişlik görülmez, bu yüzden ağrı ile giden bir artrit tablosu veya yumuşak doku inflamasyonu düşündürmez. Hastaların yaklaşık %50’si subjektif şişlik hissiyatından şikayet ederler. Şişlik hissi genellikle eksremitelere aittir. Özellikle sabahları görülen bu şişlik şikayetinden dolayı yumruk yapamadıklarını ifade eden hastalar olabilir ancak fizik muayenede gerçek şişlik bulunmayacaktır (71).

3.5.4. Uyku Bozukluğu

FMS tanılı kişilerin çok büyük bir kısmında uyku bozukluğu görülmektedir. Hastaların büyük kısmı uykuya dalmakta güçlük tarif eder ve uykunun gece boyunca birçok kez bölünmesinden şikayetçidir. Bu durum uzun süreli uykuya rağmen yeterince dinlenememiş halde uyanma hali ile sonuçlanmaktadır (49).

FMS hastalarında yapılan uyku EEG (elektroensefalogram) çalışmalarında uykunun non-REM kısmının özellikle 4. Evresinde görülmesi gerekenden az delta dalgası görüldüğü, delta dalgalarının sık sık alfa dalgalarıyla bölündüğü gözlemlenmiştir. Bu anormal EEG dalga paternine “non-REM alfa-EEG anomali”, uyku bozukluğuna ise “alfa-delta uykusu” ismi verilmiştir. Bu durumda fiziksel dinlenme halinin en yoğun sağlandığı, en derin uyku olan non-REM 4. evre verimini kaybetmekte ve kas-iskelet sisteminde metabolik atıklardan temizlenme ve yenilenme de beklenen düzeyde olmamaktadır (52). Bu noktadan hareketle FMS’de görülen uyku bozukluğunun ağrı ve yorgunluk ile yakın ilişkide olduğu, bu ilişkinin çift yönlü bir etkileşimle gerçekleştiği düşünülmüştür. Uyku bozuklukları ağrıyı ve yorgunluğu tetikler, ağrı ve yorgunluk da uyku kalitesini bozar. Bu kısır döngü kognitif bozukluklar, anksiyete, depresyon, bruksizm gibi diğer semptomların da kötüleşmesine sebep olacaktır (74).

3.5.5. Yorgunluk

FMS’de yorgunluk tipik olarak sabahın ilk saatlerinde ve gün sonu, geç saatlerde belirgin olup genelde gün boyunca sürmekte ve ağır egzersizlerle tetiklenmektedir. Yorgunluk hissi, dinlenememiş halde uyanma ile başlar, hastanın günlük aktivitesini minimal düzeye indirmesine neden olur ve uzun vadede bireyin daha az aktif bir yaşam tarzı seçmesiyle sonuçlanır (71). Fibromiyalji hastalarının %25’i banyo yapma gibi basit günlük aktivitelerde sorun yaşadıklarını belirtirken, %60’tan fazlası çoğu zaman birkaç merdiven inip çıkamadığını, 4-5 kg yük taşıyamadığını ve hafif ev işlerini yapamadığını, %90’dan fazlası ise ağır ev işlerini yapamadıklarını belirtmiştir (1).

OMERACT grubunun çalışmasına göre yorgunluk FMS hastalarının %96’sında görülmektedir. Özellikle mevsim değişimi dönemlerinde sabah yorgunluğunun daha fazla hissedildiği bildirilmiştir. Uyku bozuklukları ve kronik ağrı ile yorgunluğun yakın ilişkide olduğu düşünülmektedir (73, 74).

3.5.6. Kognitif Bozukluklar

Fibromiyalji sendromunda kognitif işlevlerde bozukluk sık görülür. Konsantrasyon kaybı, hafıza zayıflığı ve çoklu görev yapabilme yeteneğinde bozulma ile giden bilişsel FMS triadına “fibrofog” denir (1, 73).

Fibromiyalji sendromunda kognitif alanların beşinde işlevsel bozukluk tanımlanmıştır. Bu alanlardan ilki kompleks bilişsel işlevleri içeren yürütme fonksiyonudur, odaklanma, planlama ve düzenleme gibi karmaşık becerileri içerir. İkinci alan çalışma belleğidir, dikkatle birlikte bilgi saklamak, bilgiyi işlemek ve ayrıca çoklu görev yeteneği ile ilişkilidir. Bu iki alan da sağlıklı bireylerde prefrontal kortekste tanımlanmıştır ve frontal lob hasarı ile bu işlevlerde bozulma görülür. Ayrıca bu iki alandaki görevler katekolaminler ile yönetilir. Üçüncü alan semantik bellek, kelimelerin anlamlarını saklar ve gerçeklik algısını oluşturur, dördüncü alan epizodik bellek ise spesifik olayları ve anları kaydeder. Beşinci etkilenen alan ise seçici dikkattir (75).

FMS kognitif alanların hemen hepsinde önemli negatif etki oluşturur, ancak en çok yürütme fonksiyonu, çalışma belleği ve seçici hafıza bozulur. FMS hastalarında kognitif fonksiyonları ölçmeyi amaçlayan bir çalışmada hastalar, kendilerinden ortalama 20 yaş büyük sağlıklı kontrol grubu ile bilişsel fonksiyonlar açısından benzer bulunmuştur (76). Mini mental test FMS’de kognitif fonksiyonları ölçmede son yıllarda sık kullanılan ölçeklerdendir ve bu testle değerlendirildiğinde FMS tanılı hastalarda yüksek oranda kognitif disfonksiyon saptanmıştır (77).

3.5.7. Anksiyete ve Depresyon

Duygu durum değişiklikleri fibromiyalji hastalarında sık görülür. FMS tanılı hastalarda depresyon skorları ve stres düzeyleri, kronik otoimmün hastalığı bulunan toplulukla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (78). Depresyon ve anksiyete gibi psikojenik komorbiditeler FMS tanısı alındığı anda hastaların yaklaşık yarısında mevcuttur. Depresyon ve anksiyete bozukluğunun ağrı ile ilişkisini araştıran çalışmalardan birinde, ağrı şiddeti depresyondan çok anksiyete seviyesi ile ilgili bulunmuş (79), başka bir çalışmadaysa depresyon şiddetinin ağrı düzeyi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür (80). Kısacası psikojenik komorbidite, ağrı şiddetini değiştirebilen bir etken olarak tanımlanmaktadır ve bu alanda çalışan klinisyenlerin tedavi cevabını değerlendirirken bu bilgiyi göz önünde bulundurmaları önemlidir (1).

3.5.8. Parestezi

Parestezi ciltte hissedilen iğnelenme, karıncalanma, yanma, keçelenme gibi subjektif duyulardır. Prevalans çalışmalarında FMS’de %40 ile %75 arasında bir sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Pareteziler daha çok her iki üst ekstremitede ve en sık da parmaklarda görülür ancak segmental tutulum göstermez (71).

Olağan FMS tablosunda, nörolojik muayenede herhangi bir defisit bulunmamakla birlikte parestezi, dizestezi gibi nöropatik ağrı semptomlarının bulunması, allodini ve hiperaljezinin eşlik etmesi ve semptomların gabapentinoide grubu ilaçlarla kontrol altına alınabilmesi FMS’yi nöropatik ağrı grubuna dahil etme fikrini gündeme getirmiştir (81).

3.5.9. Diğer Semptomlar

Baş ağrıları FMS’de hayat kalitesini önemli derecede etkileyen ve tedavide mutlaka ele alınması gereken başka bir komorbiditedir. Özellikle gerilim tipi baş ağrıları ve migren gözlemlenir, hastaların yarısından fazlasında mevcuttur. Gerilim tipi baş ağrıları FMS’de kronik şekilde görülür, klinisyen ve hasta için mücadele etmesi zor bir engeldir. Migren ise sıklıkla epizodik şekilde görülür. Fibromiyaljide baş ağrıları, anksiyete ve uyku bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur (82).

Gastrointestinal ve üriner sistem problemleri de sık görülmektedir. Abdominal ağrı, pelvik ağrı ve intersitisyel sistit sıklıkla karşılaşılan durumlardır. Gece poliürisi, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissi triadı ile seyreden “kadın üretral sendrom” FMS’de görülen kadın üriner sistem problemlerini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Dismenore ve premenstrüel sendrom, kadın hasta popülasyonunda %40-50 sıklıkta görülmektedir. İrritabl barsak sendromu (IBS) FMS’de karşılaşılan en sık gastrointestinal komorbiditedir, ishal ve kabızlık epizodları ile seyreder. Hasta sık sık abdominal “gaz hissi”, abdominal basınç artışı ve ağrı tarifler (71). Bunun yanında gastroözofajiyal reflü hastalığı da sağlıklı kontrollere göre daha sık görülmektedir (83).

Huzursuz bacak sendromu hastaların yaklaşık %30’unda görülmektedir. Semptomlar gece saatlerinde başlar, genellikle diz altında görülmekle birlikte, kalça ve uyluk da bazen dahil olabilir. Hasta alt ekstremitelerde ağrı ve güçsüzlük tarif eder, şikayetlerin, hareket ettirme (yürüme veya sallama) ile hafiflemesi tipiktir. Çoğu zaman uykudan uyanan hasta, ekstremiteyi hareket ettirerek rahatlamaya çalışır, bu durum zaten sorunlu olan uyku düzenini daha da bozacaktır. FMS’de denge bozukluğu, sersemlik (dizziness) gibi başka nörolojik semptomlar da sık sık görülür (84).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre, soğuk havalarda ekstremitelerde renk değişikliğini anlatan “Raynaud Fenomeni” ile ağız ve göz kuruluğu da FMS’de sağlıklı popülasyona göre daha sık görülen bulgulardandır. Bu belirtilerin kullanılan ilaçlarla ilgisi

olmadığı ortaya konmuş olup, duyu algısı ve bu bilginin santral sinir sisteminde işlenmesinde meydana gelen problemlerle ilgili olduğu düşünülmektedir (85).

3.6 Klinik Değerlendirme

Fibromiyalji konusunda yapılan tüm araştırmalara rağmen henüz hastalığa ait tanı koydurucu bir laboratuvar testi, radyografik inceleme veya biyolojik belirteç saptanmamıştır. Dolayısıyla FMS'nin tanısı klinik değerlendirme ile konulmaktadır. Bu noktada detaylı anamnez ve fizik muayene tanıda köşetaşı konumundadır (1).

3.6.1. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Fizik muayenede en sık rastlanılan, tipik bulgu hassas noktaların varlığıdır. Hassas noktalar vücudun birçok kısmına dağılmış şekilde bulunmaktadır ancak, 1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology- ACR) sınıflama kriterlerinde belirtilen 18 noktada hassasiyet tespit edilmesi, klinisyeni FMS tanısına daha çok yaklaştıracaktır. Hassas noktayı tespit edebilmek için, belirlenen noktalara başparmak ile 4 kilogramlık basınç uygulamak gerekmektedir. Algometre varlığında uygulanan basınç ölçülebilir ve 4 kilogram olacak şekilde ayarlanabilir, algometre mevcut değilse parmağın tırnak altı derisinde bir soluklaşma meydana gelmesi, yeterli bir bası uygulandığını göstermektedir. Bu basınç altında hassasiyet belirtiliyorsa hassas nokta pozitif olarak not edilir. Hassas noktalar genellikle kasta veya kas-tendon bileşkesinde bulunur (86).

Bir diğer muayene bulgusu, deri ve derialtı dokusunun bir kıvrımının kavranması ile meydana gelen cilt kıvrımı hassasiyetidir. Cilt kıvrımı hassasiyeti, hassas noktalarla aynı bölgelerde görülür ve hassas nokta pozitifliği ile iyi korelasyon gösterir. Dermatografizm ise hassas noktaların ağrı oluşturacak düzeyde uyarılmasıyla birlikte lokal bir hipereminin ortaya çıkmasıdır. Dermatografizm de fizik muayene bulguları arasındadır (86, 87).

Bu tipik bulgular dışında, fizik muayenede objektif bir eklem şişliği, ısı artışı ve bunun gibi inflamatuvar eklem hastalığı bulguları rutinde görülmez ve kas güçsüzlüğü, tendon

reflekslerinde aşırı cevap, patolojik refleksler gibi nörolojik hastalık bulgularına rastlanmaz (1, 86).

FMS’de rutin laboratuvar testleri (tam kan sayımı, geniş biyokimya, CRP, sedimentasyon, TSH), serolojik testler, görüntüleme tetkikleri ve elektromiyografi (EMG)’de tanı koydurucu bir bozukluk saptanmaz, bu incelemeler çoğu zaman normaldir (1, 86).

Obstrüktif uyku apnesi, huzursuz bacak semptomları ve tekrarlayan kontrolsüz uzuv hareketleri olan hastalar, gece polisomnogramını içeren bir uyku değerlendirmesine sevk edilmelidir. Bununla birlikte obstrüktif uyku apnesi tanısı FMS’yi dışlatmaz (88, 89).

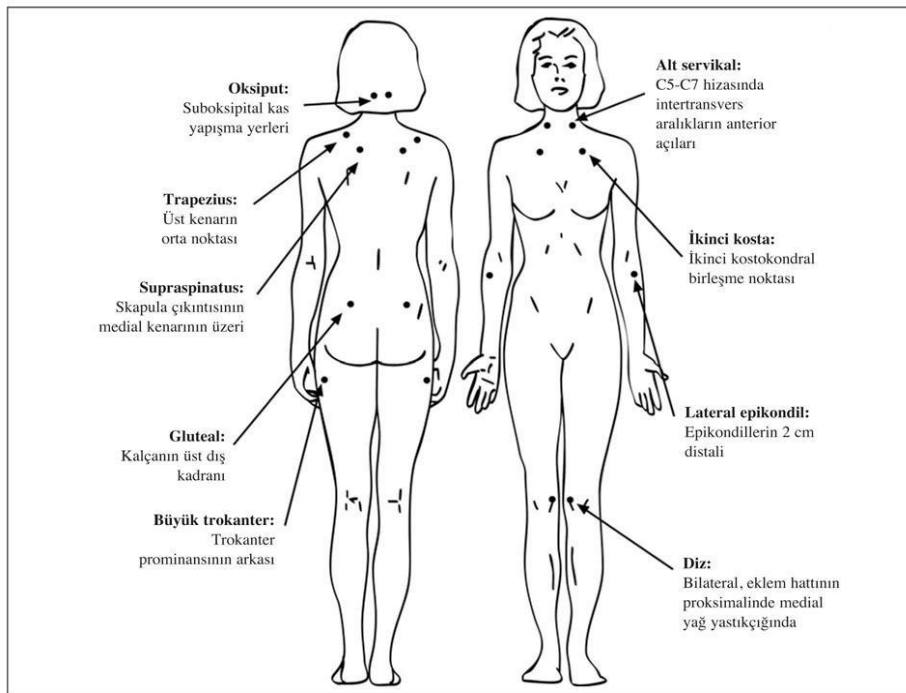
3.6.2. Tanı

Klinik pratikte hastanın FMS tanısı alması genellikle 2 yıldan uzun sürmektedir, bazı durumlarda bu süre 10 yıl ve üstüne uzayabilir ve hasta sıklıkla tanı alana kadar 3-4 farklı hekime başvurabilir. Hastalığın tanımlanmasından sonra ACR tarafından 1990 yılında ilk sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır. Daha sonra hastalık hakkında elde edilen bilimsel veriler eşliğinde kriterlerdeki eksiklik ve yeni ihtiyaçlara göre yeni düzenlemeler yapılmış, modifiye kriterler açıklanmıştır (1).

ACR’ın 1990 yılında belirlediği FMS kriterleri hastalığa dair ilk tanı ve değerlendirme kriterleridir (**Tablo 3-2 ve şekil 3-1**). Bu kriterler, 3 aydan uzun süredir devam eden yaygın vücut ağrısı (belin üstünde ve altında, vücudun her iki tarafında) ve belirlenen 18 hassas noktanın en az 11’inde muayene ile hassasiyet olmasıdır. Bu kriterlerin sensitivitesi %88, spesifitesi %81 olarak ölçülmüştür.

Hassas nokta muayenesinde “hassasiyet” teriminin yeterince iyi tanımlanamaması, uygulanacak basıncın şiddetinin ve süresinin yeterince standardize edilememesi nedeniyle eleştiri alan bu kriterler 2010 yılında ACR tarafından yenilenmiştir. Hassas noktaların yer almadığı yeni kriterlerde, Yaygın Ağrı Skalası (YAS) ve kognitif durum, uyku, yorgunluk ve ek somatik semptomları içeren Semptom Şiddet Skalası (SSS) yer almaktadır (**Tablo 3-3**). YAS 19 ağırlı noktayı içerir, muayene gerektirmeden, hastaya ağırlı bölgeleri sorularak işaretlenir.

SŞS ise 41 somatik semptomdan oluşmakta, halsizlik, yorgun uyanma ve kognitif fonksiyonları içeren 3 semptom 0-3 puan arasında puanlanmakta, bunların haricinde kalan 38 somatik semptom, semptom sayısına göre 0-3 puan arasında puanlanmaktadır. 2010 tanı kriterlerine göre YAS skoru yedi ve üzerinde, SŞS skoru beş veya üzerinde olduğunda veya YAS skoru 3-6 arasında ve SŞS skoru dokuz veya üzerinde olduğunda ve semptomlar bu düzeyde en az 3 aydır mevcutsa, ağrıyı açıklayacak başka hastalık yoksa hasta FMS tanısı alır. Bu kriterler takipte de kullanılmaya uygun bir skorlama verisi oluşturmaktadır. Bu kriterlerin sensitivitesi %83, spesifitesi %67 olarak belirtilmiştir (1, 90).



Şekil 3-1. FMS için tanımlanan ACR 1990 kriterleri - hassas noktalar

Tablo 3-2. ACR-1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

1. Yaygın ağrı öyküsü: Ağrı 3 aydan uzun süredir mevcut olmalıdır. Ağrının yaygın olarak kabul edilmesi için vücudun her iki tarafında (sağ ve sol), belin üstünde ve altında bulunması ve ek olarak omurga hattına denk gelen ağrının (boyun, göğüs ön duvarı, torakal veya lomber omurga ağrısı şeklinde) bulunması gerekir.

2. Fizik muayenede palpasyon ile belirtilen 18 hassas noktadan en az 11'inde hassasiyet bulunması: Hassas nokta muayenesinde 18 anatomik bölge başparmakla veya işaret parmağı ile 4 kilogramlık bir basınç uygulanarak palpe edilir ve ağrılı olup olmadığı sorulur. Pratik olarak parmağın tırnak altı derisinde bir soluklaşma meydana gelmesi, yeterli bir bası uygulandığını göstermektedir.

TANI: 1 ve 2 numaralı kriterlerin sağlanması ile konulur.

Tablo 3-3.ACR-2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Aşağıdaki 3 kriter sağlanıyorsa FMS tanısı konulur:

1. Yaygın ağrı skalası (YAS) skoru ≥ 7 ve semptom şiddet skalası (ŞŞS) skoru ≥ 5 veya YAS skoru 3-6 arası ve ŞŞS skoru ≥ 9
2. Semptomların 3 aydan uzun bir süredir mevcut olması
3. Ağrıyı ve somatik semptomları açıklayacak herhangi başka bir hastalık bulunmaması

Yaygın Ağrı Skalası Sol-sağ üst bölge (çene, omuz, üst kol, alt kol), sol-sağ alt bölge (kalça (trokanter, gluteal bölge), üst bacak, alt bacak) ve aksiyel bölge (boyun, sırt, bel, göğüs, karın) olmak üzere 19 bölgeyi içerir. Toplam 0-19 puan alınır.

Semptom Şiddeti Skalası: Geçirilen son 1 haftadaki halsizlik, yorgun uyanma ve kognitif fonksiyonları içeren 3 semptomun (0: problem yok, 1: hafif semptom, 2: orta düzeyde, 3: ciddi-yaygın semptom) ciddiyetinin toplamı ve genel olarak somatik semptomların sayısına (0: Semptom yok, 1: Birkaç semptom var, 2: Neredeyse yarısı var, 3: Neredeyse tamamı var) göre puanlanır. Somatik semptomlar: kas ağrısı, kas kuvvetsizliği, yorgunluk, bilişsel yavaşlama (hafızada veya problem çözmede zayıflama), baş ağrısı, uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete, irritabl barsak semptomları (karın ağrısı, diyare, konstipasyon, bulantı, kusma), mide yanması, oral ülser, tat duyusunda zayıflama, göğüs ağrısı, bulanık görme, hırıltılı nefes ve nefes darlığı, raynaud fenomeni, kulak çınlaması, ağız ve göz kuruluğu, deri döküntüleri, iştah kaybı, uyuşma, karıncalanma, kaşıntı, fotosensitivite, işitme güçlüğü, spontan

ekimozlar, saç kaybı, sık işeme, ağrılı işeme, mesane spazmlarından oluşur. Toplam 0-12 puan alınır.

Bu kriterler 2011 yılında ACR tarafından modifiye edilmiştir. Bu modifikasyonda amaç, epidemiyolojik araştırmalarda kullanılmaya uygun, standardize, hekim değerlendirmesine ihtiyaç duymadan, tamamen hasta ifadesine dayalı kriterleri oluşturmaktır. Bu amaçla 2010 yılı FMS tanı kriterlerinde yer alan ve hekim tarafından değerlendirilen somatik semptomlar çıkarılarak hasta tarafından değerlendirmesi yapılan üç spesifik semptom eklenmiştir. Bu 3 semptom, son altı ay içinde hissedilen baş ağrısı, depresyon ve karın alt bölgesinde ağrı ya da kramptir. Böylece 0 ile 19 puan arasında değerlendirilen Yaygın Ağrı Skalası ve 0 ile 12 puan arasında değerlendirilen Değiştirilmiş Semptom Şiddet Skalası'nı içeren ve toplam skoru 0-31 puan arasında değişen FMS tanı ölçeği oluşturulmuştur. Bu ölçekte 13 ve daha yüksek puan alan hastalar FMS tanısı alır. 2011 ölçeğinin tanısal sensitivitesi %96,6 ve spesifitesi %91,8 olarak belirlenmiştir (17).

Bennett ve arkadaşları, 2013 yılında bu kriterlerin fibromiyaljiyi diğer kronik ağrı bozukluklarından yeterince iyi ayırmadığını düşünerek, spesifiteyi artırmak amacıyla mevcut ölçeğe alternatif kriterler oluşturmuştur. Hastanın son bir haftasını değerlendiren, yaygın ağrı skalasına benzer şekilde 28 ağrılı bölgeyi içeren ağrı yerleşim skoru (AYS) ve semptom şiddet skalası benzeri 10 maddeden oluşan semptom etkilenme değerlendirmesi (SED) yeni kriterlerdir. AYS'de yer alan yirmi sekiz ağrılı bölge, 2010 ve 2011 kriterlerindeki 19 bölgeye el ve el bilekleri, dizler, ayak ve ayak bilekleri eklenerek, karın bölgesi çıkarılarak, sırt ve bel bölgeleri ise sağ, sol ve orta olmak üzere üç ayrı bölge olarak puanlanarak oluşturulmuştur. 2013 kriterlerinde ağrı yerleşim skorunda (AYS) toplam 0 ile 28 arasında puan alınır. SED ise; ağrı, yorgunluk, eklem katılığı, uyku kalitesi, depresyon, hafıza ve problem çözme zayıflığı, anksiyete, dokunmakla hassasiyet, denge problemleri ve yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık ile değerlendirilir. Toplam 0 ile 100 arasında puan alınır ve bu puan 2'ye bölünür. Tanı için SED ile sorgulanan semptomların 3 aydan uzun süredir devam ediyor olması, AYS'den 17 ve üzeri, SED'den 21 ve üzeri puan alınması gereklidir. Bennett ve arkadaşlarının ortaya koyduğu 2013 kriterlerinin sensitivitesi %81 ve spesifitesi %80 olarak tespit edilmiş, bu

anlamda bu kriterler ile çok tatmin edici bir sonuç ortaya konamamıştır. Ancak 1990 ACR kriterleri ile karşılaştırıldığında 2013 kriterleri ile erkek hasta prevalansı yükselmiş ve daha gerçekçi bir seviyeye gelmiştir. Bu kriterlerin 2011 ACR tanı kriterlerine göre bir avantajı ise soruların son 7 günlük tek zaman dilimini kapsaması ve hastanın güncel durumunu ortaya koymasındır (91).

ACR son olarak 2016 yılında, fibromiyalji tanısını koymada altın standart bulunmaması ve mevcut kriterler ile jeneralize ağrı şikayeti olmayan hastaların yanlış sınıflandırılması sebebiyle en güncel tanı kriterlerini belirlemiştir (**Tablo 3-5**). Yeni kriterlere göre YAS’da en az 7 puan ve SSS’de en az 5 puan veya YAS’da 4-6 puan ve SSS’de en az 9 puan alınması fibromiyalji tanısı koydurmaktadır. 2016 kriterlerinde yaygın ağrı 5 bölgeden en az 4’ünde ağrı olması (bölgeler ve esas alınan noktalar **tablo 3-4**’te verilmiştir) ve semptomların 3 aydan uzun süredir mevcut olması gerektiği belirtilmiştir. Bu kriterlerde öncekilerden farklı olarak diğer bir klinik tanının varlığının FMS tanısını dışlamayacağı kabul edilmektedir. 2016 ACR FMS tanı kriterlerinin sensitivitesi %86, spesifitesi %90 olarak ölçülmüştür (92).

Tablo 3-4. ACR 2016 kriterlerine göre FMS için tanımlanan ağırlı bölgeler

Sol üst bölge (Bölge 1)	Sağ üst bölge (Bölge 2)	Aksiyel bölge (Bölge 3)	Sol alt bölge (Bölge 4)	Sağ alt bölge (Bölge 5)
Çene*	Çene*	Boyun	Kalça (trokanter)	Kalça (trokanter)
Omuz	Omuz	Sırt	Üst bacak	Üst bacak
Üst kol	Üst kol	Bel	Alt bacak	Alt bacak
Ön kol	Ön kol	Göğüs*		
		Karın*		

*:Yaygın ağrı tanımına girmeyen bölgeler

Tablo 3-5. ACR 2016 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Yaygın Ağrı Skalası (YAS): Son bir hafta içinde ağrı hissedilen bölgeler kaydedilir. Puanlama 19 bölgeyi (tablo 4) içerir. Toplam 0 ile 19 arasında puan alınır.
Semptom Şiddeti Skalası (ŞŞS): A ve B şeklinde iki grupta değerlendirilir. Alt maddelerden alınan toplam skor hesaplanır. A grubu semptomlar, son bir haftada hissedilen halsizlik, yorgun uyanma ve kognitif problemlerden oluşur ve 0: problem yok, 1: hafif semptomlar, 2: orta düzeyde semptomlar, 3: ciddi-yaygın semptomlar, toplam maksimum skor:9 olacak şekilde puanlanır. B grubu semptomlar ise son 6 ay içerisinde baş ağrısı, alt kadranda ağrı ve kramplar ve depresyondan oluşur. Mevcut ise 1, değilse 0 şeklinde puanlanır ve maksimum skor 3 olur. ŞŞS toplamda 0 ile 12 arasında puanlanır.
Fibromiyalji Semptom Skalası: YAS ve ŞŞS skorlarının toplanması ile elde edilir. Maksimum skor 19 ve 12'nin toplanması ile elde edilen 31 olacaktır. Bu skalada toplamda 12'nin altında kalan skorlar FMS düşündürmez. Eşlik eden başka ağrılı hastalık varlığı FMS'yi dışlamayı gerektirmez. Ayrıca puan artışı ile hastalık şiddeti artar. Bu skora hastalık şiddetini ölçmede ve takipte kullanılabilecek, güvenilir bir araçtır.

Bunların dışında hastalığın günlük yaşam ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendirmek için Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Yorgunluk Şiddeti Ölçeği, Beck Depresyon İndeksi, Mini Mental Test gibi birçok ölçek ve test kullanılabilmektedir.

3.6.3. Ayırıcı Tanı

Fibromiyaljinin ayırıcı tanısı, ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu ve psikiyatrik hastalık semptomları gibi FMS belirti ve semptomlarıyla ortaya çıkabilecek durumların sayısı göz önüne alındığında geniş bir tanı grubunu kapsar. Bununla birlikte, ayırıcı tanıda yer alan alternatif tanıların elenmesi, genellikle kapsamlı bir anamnez ve fiziksel muayeneyle mümkündür ve yalnızca bazı durumlarda laboratuvar testi gerektirir (93).

FMS düşünölen hastalarda ayırıcı tanıda, kronik yorgunluk sendromu, miyofasiyal ağrı sendromu (MAS) gibi kronik ağrı bozuklukları, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, polimiyalji, polimiyozit/dermatomiyozit ve sjögren sendromu gibi romatolojik hastalıklar, nöropatiler ve hipotiroidi mutlaka düşünölmeli ve ayırt edilmelidir. Ancak bu hastalıklar araştırılırken FMS'nin komorbid hastalıklarla beraber bulunabileceğı ve bu hastalıkların tespit edilmesinin FMS tanısını dışlatmayacağı da bilinmelidir (71).

Özellikle MAS, FMS ile sık sık ayırıcı tanıya giren bir hastalıktır. MAS'da FMS'den farklı olarak, ağrı lokaldır. MAS'da ana patoloji kaslarda görölen tetik noktalar ve gergin bantlarla ilgilidir, bunlar FMS'de görölen hassas noktalardan farklıdır. Tetik nokta palpe edildiğinde ağrı ve lokal seyirme cevabı alınırken hassas nokta muayenesinde hassasiyet dışında bir durum gözlemlenmez.

FMS hastalarının eklem katılığı, subjektif de olsa şişlik hissi ve eklem ağrıları sebebiyle romatoloji polikliniklerine yönlendirilmeleri alışlageldik bir durumdur. Livedo retikülaris, Raynaud fenomeni, kızarıklık gibi cilt bulguları da mevcutsa özellikle SLE ayırıcı tanıda ön plana çıkar. FMS'nin romatolojik hastalıklar ile ayırıcı tanısında fizik muayene bulgularının dışında ilk aşamada laboratuvar tetkiklerinden eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), antinökleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) düzeyleri mutlaka görölmelidir. Romatolojik hastalıklarda direkt grafi, ultrason ve manyetik rezonans görüntöleme tanıda yardımcı olarak kullanılabilir ve gereğinde istenmelidir. FMS ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken hastalıklar **Tablo 3-6'da** listelenmiştir.

Tablo 3-6. FMS Ayırıcı Tanısı

Romatizmal Hastalıklar	Kronik ağrı ile giden durumlar	Nörolojik Hastalıklar	Metabolik Hastalıklar
Sistemik Lupus Eritematozus	Miyofasiyal Ağrı Sendromu	Nöropatiler	Hipotiroidi
Romatoid Artrit	Epikondilit/Bursit/Tendinit	Servikal Radikülopati	Diyabetes Mellitus
Sjogren Sendromu	Poliartiküler Osteoartrit	Multipl Skleroz	Anemi

Polimyozyt/Dermatomyozit	Servikal ve Lomber Spondiloz	Myastenia Gravis	Hiperparatiroidizm ve Osteomalazi
Spondiloartropatiler	Hipermobilite Sendromları		
Polimiyalji Romatika			

Diğer Hastalıklar: Kronik enfeksiyonlar (Brucella, Hepatit C Virüsü, HIV vb.), Maligniteler (Multipl Myelom, Metastatik solid tümör, lösemi vb.)

B. Tedavi

Daha önce de bahsedildiği gibi FMS’de patofizyolojiye dair çalışmalar devam ediyor olup şu an elimizde olan bilgiler ile küratif bir tedavi yöntemi ortaya konamamıştır. Güncel tedaviler semptomları kontrol etmeye ve hastalığı yönetmeye yönelik tedavilerdir. Hastanın hayat kalitesini bozan ağrı, uyku sorunları, yorgunluk, kognitif yavaşlama, depresyon gibi semptomların baskılanması tedavinin bir numaralı amacıdır (94). Yapılan çalışmalarda tedavide kullanılan ilaçların veya ilaç dışı tedavi öğelerinin hiçbirinin tek başına uygulandığında hastalığı kontrol altına aldığı gösterilememiştir. Bu sebepten klinisyenler fibromiyaljiyi sistemik bir hastalık olarak ele almalı, tedavi, hastalığın heterojen doğasını kapsayacak şekilde semptom temelli yaklaşımla tasarlanmalı ve farklı açılardan tedaviye yaklaşabilecek geniş bir ekiple yürütülmelidir (1, 3).

2013 yılında FMS’de uygulanan ilaç dışı tedaviler ve ilaçların etkinliğini karşılaştıran bir meta-analizde, ilaçların hastalık yönetiminde etkinliğinin tartışmalı olduğu, ilaç dışı tedavilerin faydalı olduğuna dair kanıtların sınırlı olduğu belirtilmiş ve ilaçlar ile ilaç dışı tedavilerin birlikte uygulanmasının maksimum fayda oluşturacağı ileri sürülmüştür (1, 95).

2017’de çıkan Avrupa Romatoloji Derneği (EULAR) fibromiyalji tedavi rehberi, hastalar ağrı, fonksiyonellik, bilişsel ve psikososyal durum açısından kapsamlı şekilde değerlendirildikten sonra tedaviye hasta eğitimi ve ilaç dışı tedaviler ile başlanmasını, bu tedavilere yeterli yanıt alınamadığı durumlarda ilaç tedavisine geçilmesini önermektedir. İlaç ve ilaç dışı tedavileri kombine eden çoklu tedavi programlarının süresi 6 haftadan 6 aya kadar

değişebilmektedir. Bu noktada hastanın ihtiyaçlarına uygun seçeneklerle, bireyselleştirilmiş tedavi uygulanması hem hastanın tedaviye uyumunu hem de tedavi başarısını artıracaktır (3).

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (TFTR) Derneği 2018 yılında Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Kılavuzu yayınlamış ve bu kılavuzla Türkiye için önerilerini gruplamıştır (1).

3.7.1. İlaç Dışı Tedaviler

FMS’de tedavilerin semptomlara yönelik olması ve semptomların da çok çeşitli olması sebebiyle birçok farklı ilaç dışı tedavi yöntemi bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında hasta eğitimi ile birlikte egzersiz programları, bilişsel davranışçı terapi gibi psikolojik yaklaşımlar, masaj, manuel tedavi, akupunktur gibi tamamlayıcı tıp yöntemleri, fizik tedavi uygulamaları ve balneolojik uygulamalar yer almaktadır. İlaç tedavilerinin etkinliği sınırlı olduğundan ilaç dışı tedavilere klinik pratikte sıkça başvurulmaktadır (1, 96).

3.7.1.1. Hasta Eğitimi

Fibromiyaljide hastanın eğitimi ve tedavi planına katılımı tedavideki en önemli ögedir, hastalara yaşadıkları semptomlarla başa çıkma yeteneği kazandıracak, verilen diğer tedavilere uyumu artıracaktır. Bu yüzden eğitim her hastanın tedavisinde ilk basamak olmalıdır. Ancak maalesef hastaların büyük çoğunluğu hastalık hakkında doğru bilgilere sahip değildir. Hastaya hastalığın muhtemel sebepleri, tipik belirtileri, prognozu, klinik seyir senaryoları, tedavi seçenekleri, hangi tedavinin neden uygulandığı, psikososyal faktörler ve yaşam tarzının hastalık üzerine etkileri konusunda, hastanın öğrenme yeteneğine uygun bir eğitim verilmelidir (97).

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği bu amaçla hastalık hakkında temel bilgileri, egzersiz önerilerini içeren bir hasta bilgilendirme kitapçığı hazırlamıştır ve dernek web sitesinden indirilebilmektedir (<https://www.tftr.org.tr/uploads/fibromiyalji-sendromu-hasta-kitapcigi.pdf>).

Fibromiyaljide hasta eğitiminin tek başına uygulandığında yorgunluğu azalttığı ve fonksiyonel durumu iyileştirdiği; eğitimle ve egzersiz kombinasyonunun ise buna ek olarak

uyku bozukluklarında düzelme sağladığı gösterilmiştir (94, 98). Sadece ağrının nörobilimsel mekanizması konusunda verilen eğitim bile FMS hastalarının ağrı düzeyinde, psikojenik komorbiditelerinde ve fonksiyonelliğinde iyileşme yaratmıştır. Ayrıca eğitim süresinin seans uzunluğu ile iyileşme düzeyi arasında bir miktar korelasyon bulunmuştur (99).

2019 yılında hasta eğitiminin FMS'deki etkinliğini araştıran bir sistematik derlemede, bu konuyu araştıran çalışmalarda konu, ders süresi, toplam tedavi süresi, eğitimin veriliş şekli gibi genel standartlar hakkında belli bir patern olmadığı ve bunu oluşturmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. Genel olarak ağrı eğitiminin faydalı olduğu ve düzenli egzersiz ile birlikte uygulandığında tedavi başarısının arttığı ileri sürülmüş olup, bu konuda yeterli kanıt düzeyine ulaşmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (100).

Sonuç olarak bugün elimizdeki bilgiler, eğitimin tedavide faydalı olduğunu göstermekle birlikte tek başına yeterli olmadığını ve çoklu tedavi programının ilk parçası olması gerektiğini göstermektedir (1).

3.7.1.2. Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT)

Akut ağrı ile vücutta oluşan ve akut dönemde aslında fizyolojik ve koruyucu özellikte olan bilişsel ve davranışsal tepkiler tekrarlayıcı şekilde ortaya çıkıp, uzun dönem devam ettiğinde birey için koruyuculuğunu kaybeder ve hatta zararlı hale gelir. Kronik ağrı tedavisinde BDT, bu bilişsel ve davranışsal tepkileri kontrol altına almak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (58). Kronik ağrı önemli ruhsal sorunlara yol açabilir ve bu yüzden hastaların bu durumla başa çıkabilmesi tedavi üzerine olumlu etkiler sağlayacaktır, başa çıkma yöntemlerini öğrenen hastalar, ağrıyla birlikte daha verimli yaşayabilmektedir. BDT'nin içeriğinde ağrı kontrolünde problem yaratan bazı yaygın yanlış inanışların değiştirilmesini sağlayan bilişsel yeniden yapılandırma, ağrı ile mücadelede kullanılabilecek stres yönetimi, hedef belirleme ve problem çözme teknikleri bulunmaktadır. Ayrıca egzersize teşvik etme, aktivite hızını düzenleme gibi aktivasyon teknikleri, sekonder kazanca neden olan davranışları önleme, uyku hijyeni sağlama ve progresif kas relaksasyonu şeklinde gevşeme teknikleri gibi davranışsal beceriler hastaya kazandırılır. Fibromiyaljide BDT'yi içeren çoklu tedavilerin ağrı düzeyi,

fonksiyonellik, psikojenik komorbiditeler ve yaşam kalitesinde iyileşme yarattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (1, 101).

3.7.1.3. Fizik Tedavi Yöntemleri

Fibromiyaljide fizik tedavi modaliteleri, semptomlara yönelik tedavinin bir parçasıdır, genelde diğer tedavi yöntemleri ile birlikte, fonksiyonel ve psikolojik durum ile semptomların iyileştirilmesi hedefiyle kullanılır. Ağrı modifikasyonunda kullanılan sıcak veya soğuk uygulamayı içeren termoterapi ve elektroterapi yöntemleri en sık başvurulanan fizik tedavi modaliteleridir. Bu yöntemlerle özellikle germe egzersizleri kolaylaştırılır ve ağrıyı artıran sebeplerden biri olan kas tonusunu azaltmak amacıyla bu egzersizler kullanılır. FMS tedavisinde fizik tedavi modaliteleri kalıcı bir terapötik etki oluşturmadığından daha çok hastaların egzersize uyumunu artırma amacıyla kullanılmaktadır (1).

Günümüzde erişilebilir olan tüm fizik tedavi modaliteleri fibromiyalji tedavisinde kullanılabilir. Ülkemizde yapılan ve 60 hastada 15 seans hotpack, ultrason, TENS ve düşük güçlü lazer uygulaması ile tedavi almayan grubu karşılaştırılan bir çalışmada fizik tedavi uygulamasının ağrının yanı sıra hastaların uyku bozukluğunda da iyileşme sağladığı gösterilmiştir (102). Bununla birlikte fizik tedavi ajanlarının FMS’de kullanımına ilişkin yeterli kanıt elde etmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (1, 103).

3.7.1.3.1. Elektroterapötik Uygulamalar

Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS): Akut ve kronik ağrı tedavisinde sıkça kullanılan, supraspinal ve spinal seviyede ağrı iletimini baskılayan elektroterapötik bir yöntemdir. 50 ile 120 hertz arasında farklı frekanslarda uygulanan TENS’in omurilikte GABA, endorfin, enkefalin ve dinorfin düzeylerini yükselterek ağrı algısını kontrol ettiği gösterilmiştir (1, 103).

TENS fibromiyalji tedavisinde genellikle lokalize ağrının kontrolünde önerilmektedir (49). TENS’in fibromiyalji tedavisindeki değerini araştıran 2017 tarihli sistematik bir derlemede, ağrı seviyesinde anlamlı düşüş sağlamakla birlikte, yaşam kalitesi ve yorgunluk

düzeyinde iyileşme sağlamadığı, kanıt düzeyinin ise düşük olduğu belirtilmiştir. Sadece TENS uygulamasının etkin bir tedavi olmayacağı, çoklu tedavi programlarının parçası olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür (104). Nitekim ülkemizde egzersiz ve TENS uygulamasını bir arada ve ayrı ayrı vererek etkinliğini araştıran bir çalışmada, egzersize TENS eklenmesinin bu tedavileri yalnız vermeye göre daha olumlu sonuçlar sağladığı belirtilmiştir (105).

Noninvazif Elektromanyetik Beyin Stimülasyonu: Elektromanyetik uygulamalarda hastanın saçlı derisine yerleştirilen elektromanyetik devrelerle nöral aktiviteyi etkileyen bölgesel manyetik bir alan yaratılır veya saçlı deriye yerleştirilen elektrotlar ile direkt akım uygulanarak kortikal eksitabilite modüle edilmeye çalışılır. Ağrı tedavisinde bu yöntemlerin modülasyon prensibi tam anlaşılamamıştır ancak limbik sistemde endojen opioid salınımını artırdıkları ve beyin dalgalarını değiştirerek talamik fonksiyon üzerine doğrudan etki oluşturdukları düşünülmektedir. Çeşitli ağrılı durumlarda tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyonun (rTMS) umut verici ancak istikrarsız sonuçlar ortaya çıkardığı görülmüştür (106).

Pulse elektromanyetik alanlar (PEMF) veya rTMS şeklinde uygulanan elektromanyetik stimülasyonun fibromiyalji hastalarında ağrıyı azalttığı ve/veya yaşam kalitesini artırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (1). Ancak 2015 ve 2017 tarihli iki sistematik derlemede rTMS'nin duygudurumu olumlu etkilediği dile getirilmekte birlikte, ağrı üzerindeki etkisinin minimum düzeyde olduğu ve anlamlı olmadığı belirtilmiştir (107, 108).

Transkraniyal direkt akım stimülasyonu (tDCS) ise manyetik stimülasyonların aksine kolay uygulanan güvenli bir yöntemdir. Yapılan klinik çalışmalarda ağrı ve işlevlerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (1, 106). rTMS ve tDCS'yi içeren noninvazif beyin stimülasyon yöntemlerinin fibromiyaljideki etkinliğini değerlendiren 16 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, ağrı, fonksiyonel durum, depresyon, uyku bozukluğu ve hassas nokta sayısı iyileştirme yönünden rTMS, tDCS'den daha etkili olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte her iki yöntem de etkili bulunmuş ve fibromiyalji hastalarında rTMS, tDCS yöntemlerinin değerlendirilebilecek tedavi opsiyonları olduğu belirtilmiştir (109).

3.7.1.3.2. Terapötik Ultrason

FMS’de özellikle başlangıçta ağrı daha çok santral mekanizmalar ile ortaya çıkar ancak sürekli nosiseptif uyarı sonucunda ortaya çıkan fokal kontraksiyonlar kas dokusunun mikrosirkülasyonunu bozmaktadır. Azalmış egzersiz toleransı ve fiziksel inaktivite ile birlikte bu dolaşım bozukluğunun kaslarda biyokimyasal ve anatomik kusurlara sebep olduğu düşünülmektedir (63, 64). Ultrason derin ısıtıcı fizik tedavi modalitelerinden biridir, mekanik ve termal yolla etki oluşturarak, hücre permeabilitesini artırır, lokal vazodilatasyon ile kas spazmlarını azaltır, inflamasyonu modüle eder ve ağrı seviyesini düşürür (1). FMS’de özellikle yumuşak dokuyu rahatlatıcı etkisiyle periferik semptomların kontrolünde kullanılmaktadır. Ülkemizde yirmi hastayla gerçekleştirilen bir çalışmada ağrı, işlevler ve uykuda iyileşme sağlamıştır (110).

3.7.1.3.3. Lazer

Lazer tedavisinin fotokimyasal reaksiyonlar oluşturarak nöronal aktiviteyi modüle ettiği ve ağrı seviyesini düşürdüğü düşünülmektedir ancak fibromiyalji tedavisinde lazerin kullanımı tartışmalıdır (1). Ülkemizdeki bir çalışmada 75 hastalık bir grupta, düşük güçte lazer ile plasebo ve amitriptilin karşılaştırılmış, lazer tedavisi ağrı kontrolünde etkili bulunmuştur (111).

3.7.1.4. Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp (GETAT) Yöntemleri

GETAT yöntemleri fibromiyalji hastaları tarafından rutin uygulanan tedavilerin tatmin edici olmadığı durumlarda sıkça başvurulmuş, bazı çalışmalara göre hastaların %90’ından fazlasının kullandığı yöntemlerdir. GETAT tedavilerinin bilimsel çalışmalarda değerlendirilmelerinde yaşanan zorluklar, güçlü kanıt düzeyinde klinik çalışmaların yapılmasını engellemektedir, bu yüzden GETAT yöntemleri tedavi algoritmasında alt basamaklarda yer alır (1, 112).

2015 yılında yapılan ve GETAT tedavilerinin FMS tedavisinde yerini araştıran bir derlemeye göre tai chi ve yoga gibi meditatif egzersiz tedavileri, meditasyon ve mindfulness girişimleri, hipnozla ilgili olumlu sonuçlar elde edilirken; akupunktur, manuel terapi, beslenme

destekleri ile elde edilen sonuçların çelişkili olduğu, çalışma yöntemlerindeki çeşitlilik ve ölçüm tekniklerinin subjektifliği sebebiyle kanıt düzeylerinin sorgulanabilir olduğu belirtilmiştir (113). 2017’de yayınlanan Almanya menşeli “Fibromiyaljiye Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler Rehberi”nde de meditatif egzersiz tedavileri (qi gong, tai chi ve yoga) diğer tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin aksine kuvvetle önerilmiştir. Bu rehberde akupunktur tedavisinin sonuçlarının çelişkili olduğu belirtilerek, hastanın durumuna göre yararlı olabileceği dile getirilmiş; özellikle obez fibromiyalji hastalarında kilo vermenin sağladığı genel yararlı etkilerden faydalanma amacıyla değerlendirilebileceği belirtilmiştir (114).

Ülkemizde 2012 yılında, FMS ve diğer romatolojik tanıları içeren 318 kişilik bir hasta grubunda yapılan araştırmada GETAT yöntemlerinin kullanımı değerlendirilmiş, hastaların %46,2’sinin tamamlayıcı bir tedavi yöntemini kullanmış olduğu saptanmıştır. En sık kullanılan yöntemler arasında beslenme ve diyet reçeteleri, meditatif yöntemler ve akupunktur ile manyetik ve bakır aksesuarlar olduğu görülmüştür. Kullanan hastaların yarısından çoğu tatmin edici sonuç alamadığını dile getirmiştir. Hastaların tedaviye nasıl yönlendirildikleri sorulduğunda çoğunluğu yakınları veya kitle iletişim araçları tarafından cevabını vermiştir; sadece %13,6’sı GETAT tedavi yöntemini hekim önerisi ile kullandığını belirtmiştir (115).

3.7.1.5. Egzersiz

FMS tedavisinde egzersiz programları stresi azaltır, sıkça görülen fiziksel inaktiviteyi önleyerek kas gücü ve dayanıklılığı korur, uygun postürün devamlılığını sağlayarak ağrıyı artıracak MAS gibi komorbiditeleri önler (58). Egzersiz ayrıca akut dönemde serum beta-endorfin düzeyini yükselterek analjezik etki sağlar. Fibromiyalji hastalarında kas dokusunun mikrosirkülasyonunda meydana gelen bozulma ve egzersize verilen hipotalamo-hipofizer-adrenal aks hormonal yanıtındaki düzensizlik sebebiyle egzersiz sonrası ağrıda artış saptanmıştır (9, 116, 117). Bu durum egzersize uyumu azaltarak tedavi başarısını etkilemektedir. Ancak uygun ve kişiye özgü planlanan egzersiz programlarının kaslarda kan akımını, serum ACTH, kortizol düzeylerini ve egzersize büyüme hormonu yanıtını artırarak hastaya faydalı olabileceği bildirilmektedir (1).

Fibromiyaljili hastalarda kas performansında özellikle uzun süreli statik kontraksiyon gerektiren aktivitelerde yetersizlik olduğu saptanmıştır, bu durum tedavi reçetesinde uzun süreli statik kontraksiyonları gerektiren egzersizlere ağırlık verilmesinin daha iyi sonuçlar ortaya çıkaracağını düşündürmüştür (118). Tedavi rehberlerinde genellikle aerobik egzersiz önerilmekle birlikte, bu konuda yapılmış derlemelerde kuvvetlendirme egzersizleri de etkili bulunmuş ayrıca akuatik egzersizler ile yer egzersizleri benzer etkinliğe sahip görülmüştür (3, 78, 119). 2017 tarihli Cochrane derlemesinde fiziksel aktivite ve egzersizin genel iyilik halinin sağlanması, ağrı düzeyinin azaltılması ve işlevsellikte iyileşme sağlanması açısından hafif-orta düzeyde başarılı olduğu, yaşam kalitesini artırdığı ve istenmeyen etkilerinin azlığı göz önünde bulundurularak oldukça yararlı bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır (120).

Günümüzde fibromiyaljide düşük yoğunluklu aerobik egzersizler en sık reçete edilen programları oluşturur ancak diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilebilen çok farklı egzersiz programları da kullanılmaktadır (58, 121). Bunlar hastanın ihtiyaç ve isteklerine uygun biçimde, bireysel şekilde düzenlenmeli, mutlaka hastanın egzersiz kapasitesinin altında bir seviyeden başlanarak kademeli artırılmalı ve hastanın tolerans durumuna göre yeni düzenlemeler düşünülmelidir (58). Hastanın önerilen egzersiz programından hoşlanması, kolayca uygulayabilmesi ve bütçesine uygun olması tedavi uyumunu artırmak adına önemlidir. Genel iyilik hali, fiziksel işlevler ve ağrı üzerinde olumlu etkiler oluşturan egzersiz, multidisipliner tedavi stratejisinin hasta eğitiminin ardından ilk basamağı olarak önerilmektedir (1).

Aerobik egzersizler: Aerobik egzersiz, temelde aerobik enerji üretim süreci ile enerji üretilip harcanan, yürüyüş, yüzme, koşma, kürek, dans ve bisiklet sürmeyi içeren egzersiz grubudur. FMS ve egzersiz ilişkisini araştıran 2008 tarihli Cochrane derlemesinde tedavide kullanılan 47 farklı egzersiz modalitesi incelenmiş ve özellikle aerobik egzersizin ağrıda ve fiziksel işlevlerde yaklaşık %35 oranında iyileşme sağladığı saptanmıştır (122). 2017 tarihli Cochrane derlemesinde ise aerobik egzersizin ağrı şiddeti, yorgunluk, tutukluk ve fiziksel işlevler üzerine yararlı olduğunda dair düşük nitelikte; yaşam kalitesine pozitif etkisine dair ise orta nitelikte kanıt sağlanmıştır. Aerobik egzersizin yaşam kalitesinde %8 mutlak, %15 göreceli iyileşme sağladığı hesaplanmıştır; bu oranların fiziksel işlevler için sırasıyla %10 ve %21,9, ağrı şiddeti için %11 ve %18, tutukluk için %8 ve %11,4, yorgunluk için %6 ve %8 olduğu

belirlenmiştir. Uzun sürede egzersizin devam ettirilmesi ile ağrı ve işlevlerdeki iyileşmenin sürdüğü, ancak yaşam kalitesi ve yorgunluktaki düzelmenin devam etmediğine ilişkin düşük nitelikte kanıt elde edilmiştir. Aerobik egzersizin eğitim, stresle başa çıkma ve ilaç tedavilerine üstün olup olmadığı konusunda bir sonuca varılamamakla birlikte aerobik egzersizin yaşam kalitesi, fiziksel işlevler ve ağrıda iyileşme sağladığı ve tedavi reçetesinin bir parçası olması gerektiği belirtilmiştir (123).

Yüksek yoğunluklu egzersiz fibromiyalji hastaları için zahmetlidir. Yüksek yoğunluklu aerobik dansın FMS üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmada, egzersiz kaynaklı ağrı nedeniyle yüksek bir yıpranma oranı ve semptom alevlenmesi görülmüş, fonksiyonel kapasitede de herhangi bir iyileşme bulunamamıştır (124). Aerobik egzersiz yoğunluğunun tedaviye etkisini araştıran başka bir çalışmada düşük yoğunluklu egzersize randomize edilenlere kıyasla, yüksek yoğunluklu egzersiz yapan grupta ağrı düzeyinin arttığı gözlemlenmiştir (125).

Orta-yüksek yoğunluklu nordik yürüme egzersizi ile düşük yoğunluklu yürümenin karşılaştırıldığı bir çalışmada, deney grubunda birkaç hasta tarafından geçici ağrı artışı buna bağlı analjezik kullanımında geçici artış bildirilmiş, bir hasta tedaviyi bırakmak durumunda kalmış ve bazı hastalarda bu durumun yürüme hızını sınırladığı bulunmuştur. Bu sorunları yaşayan hastalar düşük tempo ile adaptasyon sürecine alındıktan sonra egzersiz yoğunluğu kademeli olarak artırıldığında aynı problemler tekrarlamamıştır. Sonuç olarak iki grup arasında ağrı skorları arasında fark bulunmamakla birlikte, zindelik ve fonksiyonellik açısından orta-yüksek yoğunluklu egzersiz grubu daha büyük mesafe kat etmiştir (126).

Kuvvetlendirme egzersizleri: Fibromiyalji tedavisinde kasların dirence karşı çalıştırılması ile yapılan kuvvetlendirme egzersizlerinin genel iyilik hali ve fiziksel işlevlerde iyileşme sağladığı belirtilmiştir. Bununla birlikte aerobik egzersize ek olarak kuvvetlendirme ve/veya germe egzersizleri ile kombine kuvvetlendirme egzersiz programının ağrı ve fiziksel işlevleri yalnızca kuvvetlendirme egzersizi programına göre daha fazla iyileştirdiği belirtilmektedir (8). 2013 tarihli Cochrane derlemesinde elde edilen düşük nitelikte kanıtlar orta ve orta-yüksek yoğunlukta yapılan kuvvetlendirme egzersizlerinin ağrı, hassasiyet, fonksiyon ve kas gücünde anlamlı iyileşme sağladığını göstermiştir ancak hastaların orta-yüksek

yoğunluktaki egzersizi güvenli şekilde yapabileceğine dair kanıtlar düşük düzeydedir. Aynı derlemede aerobik egzersizin ağrı iyileşmesinde orta yoğunluktaki kuvvetlendirme egzersizlerinden daha etkili olduğu belirtilmiştir (127).

Germe egzersizleri: Fibromiyaljide germe egzersizlerinin etkilerine dair fazla kanıt bulunmamakla birlikte germe egzersizleri ve aerobik egzersizlerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki egzersiz grubunda da ağrı, fiziksel fonksiyonlar ve aerobik kapasitede iyileşme bulunmuş, ancak aerobik egzersizler daha etkili olarak saptanmıştır (128). FMS’de germe egzersizlerinin etkisini araştıran dört çalışmanın dahil edildiği bir derlemede ise, germenin ağrı ve ağrıyla ilişkili yaşam kalitesi ile fonksiyonellikte iyileşme sağladığı görülmekle beraber, çalışmaların çoğu metodolojik açıdan yetersiz bulunmuş ve daha ileri araştırmalar yapılması gerektiği belirtilmiştir (129).

Akuatik egzersizler: Akuatik egzersizlerin son yıllarda giderek popülerleşmesi ve pek çok romatolojik durumda yarar sağlaması fibromiyalji hasta topluluğu üzerinde de araştırılmalarıyla sonuçlanmıştır (130). FMS’de akuatik egzersizlerin iyi tolere edildiği ve ağrının yanı sıra depresyon ve uyku bozukluklarının yönetiminde olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir (131). Fibromiyaljide akuatik egzersizleri değerlendiren 2014 tarihli bir Cochrane derlemesinde, akuatik egzersiz programıyla karasal egzersizlere benzer düzeyde etkinlik elde edildiği sonucuna varılmıştır (119).

TFTR Fibromiyalji Kılavuzu’nda, hastanın klinik durumu ve koşulları uygun olduğu takdirde, multidisipliner tedavinin bir parçası olarak egzersiz programlarının uygulanması güçlü düzeyde önerilmiştir (1).

Kan Akımı Kısıtlamalı Egzersiz (BFRT): Kan akımı kısıtlamalı egzersiz - Blood Flow Restriction Training (BFRT) - düşük egzersiz yoğunluklarında egzersiz yaparken yüksek egzersiz yoğunluğuna eşdeğer fizyolojik etki yaratan, gün geçtikçe popülerliği artan bir egzersiz modalitesidir. İlk kez 1994’te Japon hekim Yoshiaki Sato tarafından rezistif güçlendirme egzersizlerinde kullanılmıştır. Daha sonra aerobik egzersizlere de uygun hale getirilmiş ve bu alanda da kullanılmaya başlanmıştır. Lokal hipoksik egzersiz ve oklüzyon egzersizi olarak da adlandırılmaktadır (10, 132).

Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM)'e göre kas hipertrofisini sağlamak için, normal koşullar altında, kası çalıştıran hareketin 1 maksimum tekrar (RM) şiddetinin en az %65'i ile, 6-12 kere tekrarı gerekmektedir. Bu egzersiz yoğunluğunun altında kalan herhangi bir egzersizin kas hipertrofisi veya kasta güç artışı sağlaması güçtür. Kan akımı kısıtlamalı egzersiz bu noktada diğer tüm egzersiz modalitelerine avantaj sağlar çünkü günlük yaşam aktivitesi zorluğunda (maksimal kapasitenin %10-30 kadarı) yapılan egzersizle bile normal koşullarda yapılan yüksek yoğunluklu egzersizin sağladığı pozitif adaptasyonları sağlamaktadır (10, 133). 1RM'nin %20'si ve ortalama basınçlı vasküler oklüzyon ile yapılan egzersiz ile 3 hafta gibi kısa bir sürede belirgin kas hipertrofisi (Quadriceps kası için 1 ile 1,5 cm arasında) sağlandığı bildirilmiştir (11).

Kan akımı kısıtlamalı egzersiz ile elde edilen bu avantajın bir sebebi metabolik son ürün birikimidir. Oklüzyon ile laktatın tam kanda, plazmada ve kas hücresinde biriktiği gösterilmiştir. Laktatın birikimi hücre içi ortamı asidik hale getirerek intramusküler ortamda büyüme hormonu salgısını uyarır (11). Kas hipertrofisinde etkin olan bir başka mekanizma kan akımı kısıtlamalı egzersiz ile ısı şok proteini 72 (HSP 72) seviyelerinin yükselmesidir. HSP 72, görevi proteinlerdeki katlanma hatalarını ve agregasyonu önleme görevini üstlenen bir şaperondur. HSP 72 düzeyindeki yükselmenin kaslarda atrofiyi önlediği gösterilmiştir, bu da oklüzyon egzersizi ile oluşan kas hipertrofisine katkıda bulunur (132).

Oklüzyon egzersizinin kas gücü ve hipertrofisi üzerine etkileri çokça çalışılmış olmasına rağmen, aerobik aktivite ve fonksiyonel ölçekler üzerine etkilerini araştıran çalışma sayısının az olduğu görülmektedir. Park ve ark.'ın 2010 yılında yaptığı çalışmada, sağlıklı popülasyondan seçilen kişilere, 2 hafta süren haftada 6 gün yapılan yürüyüş egzersizi verilmiş. Oklüzyon uygulanan grupta maksimum oksijen tüketimi (VO_{2max}), maksimal oksijen uptake'i ve yorulma zamanında anlamlı artış görülmüş. Benzer şekilde 2016'da de Oliveira ve ark.'ın 4 değişik oklüzyon ve non-oklüzyon egzersizinin etkilerini karşılaştırdığı bir çalışmada düşük yoğunluklu aerobik oklüzyon egzersizinin, oklüzyonsuz olana göre aerobik kapasite açısından belirgin üstünlük sağladığı ve yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT) grubuna eşdeğer gelişim kaydedildiği gözlemlenmiştir. Ayrıca aerobik oklüzyon egzersizinin sağlıklı popülasyonda GH, adrenalin ve noradrenalin seviyesinde yükselme oluşturduğu gösterilmiştir (132, 134). Bu etki fibromiyalji gibi birçok semptomu nörotransmitter düzeylerinin düşüşüne bağlı ortaya çıkan bir sendromun tedavisinde önemli bir strateji olabilir.

3.7.2. İlaç Tedavileri

FMS’de ilaç tedavisi, hastanın klinik özellikleri ve ön planda yer alan semptomları, kullanılacak ilaçların yan etki profili ve hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre planlanmalıdır. Uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete gibi FMS bileşenlerinin saptanması ve hastanın hayat kalitesini etkileme düzeylerinin belirlenmesi önemlidir. İlaç tedavisine başlanan hastalar, yan etki düzeyinin ve hasta uyumunun değerlendirilmesi için 7-10 gün sonra görülmelidir. Semptom kontrolü sağlanana ve doz ayarlaması yapılana kadar 2 haftada bir, semptomlar en az %50 azaldıktan ve ilaç dozu ile cevaptan emin olunduktan sonra ise 2 ayda bir kontrol uygundur. İlaç tedavisinde kombine tedavilerle ilgili çalışmalar sınırlı olduğundan, monoterapi şeklinde ve düşük dozlar ile başlanıp, cevaba ve yan etki profiline göre ilaç miktarının yavaş biçimde titre edilmesi önerilmektedir (1, 135).

Fibromiyaljide etkinliği gösterilmiş olan ilaçlar trisiklik antidepresanlar (TSA), siklobenzaprin, tramadol, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) ve bazı antiepileptiklerdir. İnflamasyon hastalık patogenezinde etkin olmadığından analjezik, nonsteroidal antiinflatuarlar (NSAI) ve steroid türevi ilaçların kullanımı uzun dönemde başarılı değildir (3, 136). Monoamin oksidaz inhibitörlerinin de fibromiyaljide kullanımı etkinliklerinin trisiklik antidepresanlardan düşük olması ve istenmeyen etkilerinin yoğunluğu nedeniyle önerilmemektedir (3, 135).

Farmakolojik tedaviyi planlarken klinisyen birtakım güçlüklerle karşılaşır; hastaların tedaviye başvurduğunda şikayetlerinin yaşam kalitesini ciddi anlamda etkileyecek düzeye çıkmış olması ve psikiyatrik veya medikal komorbiditeler nedeniyle halihazırda çoklu ilaç kullanır durumda olunması bu güçlüklerdendir (137, 138). Bu konuyu araştıran bir çalışmada FMS hastalarının ortalama 2,6 farklı ilaç kullandığı ve bunların %80’inin eşzamanlı tedaviler olduğu saptanmıştır (139). Üstelik kullanılan ilaçların çoğu ağrı için semptomatik olarak verilen ve FMS tedavi rehberlerinde önerilmeyen parasetamol ve nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) gibi ilaçlardır (140). Çoklu ilaç tedavisinin getirdiği psikolojik yük ve yan etkilerle birlikte hastaların tedaviyi bırakma oranları da yükselir ve sonuç olarak tedavi başarısı düşer (141).

FMS’de ilaç tedavisinde amaç; hasta eğitimi ve ilaç dışı tedavilerin pozitif etkilerini de kullanarak hastayı semptomlarla başa çıkabilecek düzeye getirmektir (1, 142).

Antiepileptikler: FMS tedavisinde antiepileptik sınıfı ilaçlardan pregabalin ve gabapentin kullanılmaktadır. Bu ilaçlar sinir sisteminde voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ alt ünitesine bağlanarak bu kanalları modüle eder, depolarizasyon esnasında kalsiyum akımını azaltır ve böylece glutamat, noradrenalin ve P maddesinin salınımını inhibe eder (143). Antiepileptiklerin FMS tedavisinde kullanımıyla ilgili derlemelerde gabapentin ile ilgili verilerin sınırlı olduğu, pregabalin’in etkinliği konusunda daha fazla veri bulunduğu belirtilmektedir (144). Genel olarak ağrıda azalma sağladıkları, diğer belirtilerde de azalmalar olabileceği ve orta derecede etkili bulundukları belirtilmektedir (94, 145). 2013 tarihli Cochrane derlemesinde, pregabalin alan FMS hastalarının ağrı düzeylerinde azalma olduğu, yorgunluk ve uyku üzerindeki etkilerin ise zayıf olduğu, işgörememe durumu üzerinde ise etki oluşmadığı belirtilmiştir (3). Yine FMS tedavisinde pregabalin etkisini araştıran başka iki sistematik derlemede ise pregabalinin ağrı kontrolünde, uyku bozukluğunu ve işlevselliği düzeltmede başarılı olduğu sonucuna varılmıştır (146, 147). İlacın yan etki profilini ve güvenliliğini araştıran derlemede pregabalin ile somnolans, sersemlik hali, kilo artışı ve periferik ödem gibi istenmeyen etkilerin sık görüldüğü belirtilmiş, buna rağmen bu yan etkilerin hafif-orta düzeyde ortaya çıktığı ve tedavinin iyi tolere edildiği sonucuna varılmıştır (148). Gabapentin’in fibromiyaljide kullanımına ilişkin 2017 tarihli Cochrane derlemesinde 150 hasta içeren tek bir çalışma değerlendirmeye alınabilmiş ve kanıt düzeyinin yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır, bu ilacın FMS’de kullanımına ilişkin daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (149).

Serotonin-noradrenalin gerilim inhibitörleri (SNRI): SNRI’ların sinir sisteminde serotonin ve noradrenalin düzeyini artırarak desandan ağrı inhibisyon yolları üzerinde etkili oldukları ve bu yolla ağrı iletimini inhibe ettikleri düşünülmektedir (135). Duloksetin ve milnasipran’ın FMS tedavisindeki etkinliğini araştıran Cochrane derlemesinde her 2 ilaç da ağrı üzerine plasebodan daha etkili bulunmuş, hastalığın diğer belirtileri üzerine ise plaseboya kıyasla anlamlı farklı etki görülmemiştir (150). Bu ilaçlarla ilgili yapılan üç derlemede duloksetin çoğu semptomda milnasiprandan daha etkili olarak değerlendirilirken; bir derlemede duloksetin’in ağrı ve uyku bozukluğunda, milnasipran’ın ise yorgunluğun azaltılmasında daha etkili olduğu belirtilmiştir. Duloksetin ile minör istenmeyen etkiler sık olmakla birlikte, ciddi

istenmeyen etkilerin nadir olduğu belirtilmiş ancak milnasipran'ın istenmeyen etkilerinin kullanımı sınırlandığı, uygulama sırasında titrasyona dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir (1).

Trisiklik antidepresanlar: Bir trisiklik antidepresan olan amitriptilin'in fibromiyalji hastalarında adrenoseptör, 5-HT, histaminik ve muskarinik reseptörleri bloke ederek; periferik adenozin A1, opioid ve NMDA reseptörlerini uyararak; çok yönlü bir şekilde uyku, dikkat, bilişsel fonksiyonlar ve inen ağrı üzerine yarar sağladığı ileri sürülmektedir (151). 25-50 mg/gün dozda uygulanan amitriptilin'in ağrı ve uyku bozukluğu üzerinde orta derecede etkisi olduğu, yorgunlukta da azalma sağlayabildiği görülmüştür (1). 10 mg/gün dozda amitriptilinin lazer ve hidroterapi ile karşılaştırıldığı iki ayrı çalışmada bu tedavilere kıyasla daha zayıf ve daha kısa süreli etki oluşturduğu görülmüştür (152, 153). Başka bir çalışmada 6-8 hafta süreyle 25 mg/gün dozda kullanıldığında amitriptilinin, uyku ve yorgunluk üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiş, ancak 50 mg dozda bir kanıt elde edilemediği vurgulanmıştır (135). Dozun artırılmasıyla ağız kuruluğu, somnolans, gastrointestinal yakınmalar ve kilo artışı gibi yan etkilerinin arttığı unutulmamalıdır (78).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin fibromiyaljide depresyonun yönetiminde TSA'lardan daha zayıf etki sağladığı belirtilmiştir (154). 2015 tarihli 7 plasebo kontrollü çalışmanın dahil edildiği Cochrane derlemesinde, SSRI'ların fibromiyaljinin temel semptomları olan ağrı, yorgunluk ve uyku sorunlarını kontrol etmede plasebodan daha etkili olduğu ve fibromiyaljisi olan kişilerde depresyon tedavisinde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (155). Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (TFTR) Derneğinin 2018 yılında yayınladığı Fibromiyalji Kılavuzu'nda SSRI'ların fibromiyalji hastalarında rutin kullanımı önerilmemiştir; ancak fibromiyalji hastalarındaki depresyon ve anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanılabilecekleri belirtilmiştir (1).

Tramadol: Zayıf bir opioid olan tramadol, hafif serotonin-noradrenalin geri alım inhibisyon etkisine de sahiptir (135). FMS'de kullanımını araştıran derlemelerde tramadolün hastaların ağrısında azalma sağladığı sonucuna varılmıştır (156, 157). Ülkemizde tramadol orta ve şiddetli ağrıların tedavisinde kullanım endikasyonuna sahiptir (1).

Bunların dışında FMS tedavisinde kapsaisin kullanımı belli durumlarda zayıf önerilmiş, siklobenzaprin kullanım ise yeterli veri olmaması nedeniyle önerilmemiştir. Güçlü opioidler, kannabinoidler, antipsikotikler, büyüme hormonu, sodyum oksibat, dopamin agonistleri, memantin, dehidroepiandrosteron, insan interferon-alfa, valasiklovir, zopiklon, tenoksikam ve bromazepan kombinasyonu, melatonin, koenzim Q ile lokal veya intravenöz lidokain ve lokal botulinum toksin A enjeksiyonları ile ilgili de yeterli veri saptanamamıştır ve önerilmemektedir (1).

TFTR Fibromiyalji Kılavuzu'nda belirtilen rutin tedavide kullanılan ilaçlar, kanıt ve öneri düzeyleri **tablo 3-7'**de belirtilmiştir.

Tablo 3-7. TFTR Fibromiyalji Kılavuzu İlaç Önerileri

İlaç	Kanıt düzeyi	Öneri
Pregabalin	1a	Orta güçte öneri
SNRI (duloksetin-milnasipran)	1a	Orta güçte öneri
Tramadol	1b	Zayıf öneri
Amitriptilin (düşük doz)	1a	Zayıf öneri

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

A- Çalışmanın Tasarımı

4.1. Hasta Seçimi

Araştırmaya Kasım 2019 - Mayıs 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, FMS tanısı almış, çalışma kriterlerine uygun 50 kadın hasta dahil edildi. Hastaların fizik muayene ve rehabilitasyon programları İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Egzersiz Salonu'nda, 24 saatlik idrar testleri ise İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Endokrinoloji Laboratuvarı'nda uygulandı.

Çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Akademik Kurul Kararı ile başlatılmış, Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde yürütülmüştür (**Ek.1**). İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30/09/2019 tarih ve 1301 sayılı toplantısında 2019/1273 dosya numarasıyla onaylandı (**Ek.2**). Çalışmaya katılan hastalara araştırmanın amacı, süreci, uygulanacak tedavi ve test yöntemleri ile oluşabilecek yan etkiler hakkında bilgi verilerek "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" imzalatıldı ve onam alındı (**Ek.3**).

4.1.1. Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 ile 55 yaş arasında olmak
2. 2016 ACR kriterlerine göre fibromiyalji sendromu tanısı almış olmak (Yaygın Ağrı Skalası Skorunun ≥ 7 olması ve Semptom Şiddet Skorlaması'nın ≥ 5 olması, Semptom Şiddet Skorlaması'nın ≥ 9 olması ve Yaygın Ağrı Skalası Skorunun 4-6 arasında olması)
3. Semptomların 3 aydan uzun süreli olması
4. Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) skorunun orta ciddiyette hastalık aktivitesi belirtmesi (100 üzerinden 35 ile 70 arasında skor)
5. 6 hafta boyunca haftada 4 gün tedaviye gelebilmek.

6. Fibromiyalji sendromu nedeniyle aldığı medikal tedavide çalışma süresince değişiklik öngörülmemesi

4.1.2. Dahil Edilmeme Kriterleri

1. Bilinen santral sinir sistemi ya da periferik sinir sistemi hastalığı varlığı, progresif nörolojik defisit
2. Periferik venöz yetmezlik ve koagülopatiler
3. Ciddi kardiyovasküler patolojiler
4. Duyu kaybı, pozisyon hissi kaybı, iyileşmemiş kırık veya açık cerrahi yarasının olması
5. Kontrolsüz hipertansiyon, diyabet olması
6. Basit komutları uygulama güçlüğüne neden olan kognitif bozukluk
7. Gebelik
8. Menopoza girmiş olmak

4.1.3. Güç Analizi

Örneklem büyüklüğünü belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.9) programı kullanılarak güç analizi yapıldı. Çalışmanın primer sonuç ölçütü olan Fibromyalji Etki Anketi (FIQ) 'nin minimal klinik anlamlı değişimi (MCID=%14) ve literatürdeki çalışmalardan elde edilen tedavi öncesi ve sonrasındaki değişim değerlerinden yola çıkılarak Repeated Measure ANOVA (tekrarlı ölçümlerde varyans analizi) çözümlemesi yapıldı (158). Anlamlılık düzeyi (tip 1 hata oranı) 0,05 testin gücü %80 (Tip 2 hata %20) belirlendi. Her bir grup için alınması gereken olgu sayısı 21 olarak hesaplandı. Olguların çalışmadan düşme olasılığı (%20 oran ile) göz önünde bulundurularak çalışmaya toplam 50 kişi alındı.

4.1.4. Randomizasyon

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan olguların değerlendirmeleri tamamlandıktan sonra bilgisayar ortamında basit randomizasyon ile gerçek kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz grubu (KKEG) ve kontrol grubu olarak sham kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz grubu (KG) şeklinde iki gruba ayrıldı.

4.1.5. Çalışma Akışı

Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri uyarınca 50 hasta seçildi ve 25'er kişilik 2 gruba randomize biçimde ayrıldı. Tüm hastaların aç durumdayken kilo ve boy ölçümleri yapıldı. Her iki gruptan tedavi öncesi, tedavi sonu ve tedavi sonrası 3. Ayda olmak üzere toplam üç kez 24 saatlik idrar biriktirmeleri istendi, alınan idrarlar 2,5 cc örneklenerek uygun koşullarda donduruldu ve daha sonra laboratuvar analizleri yapıldı.

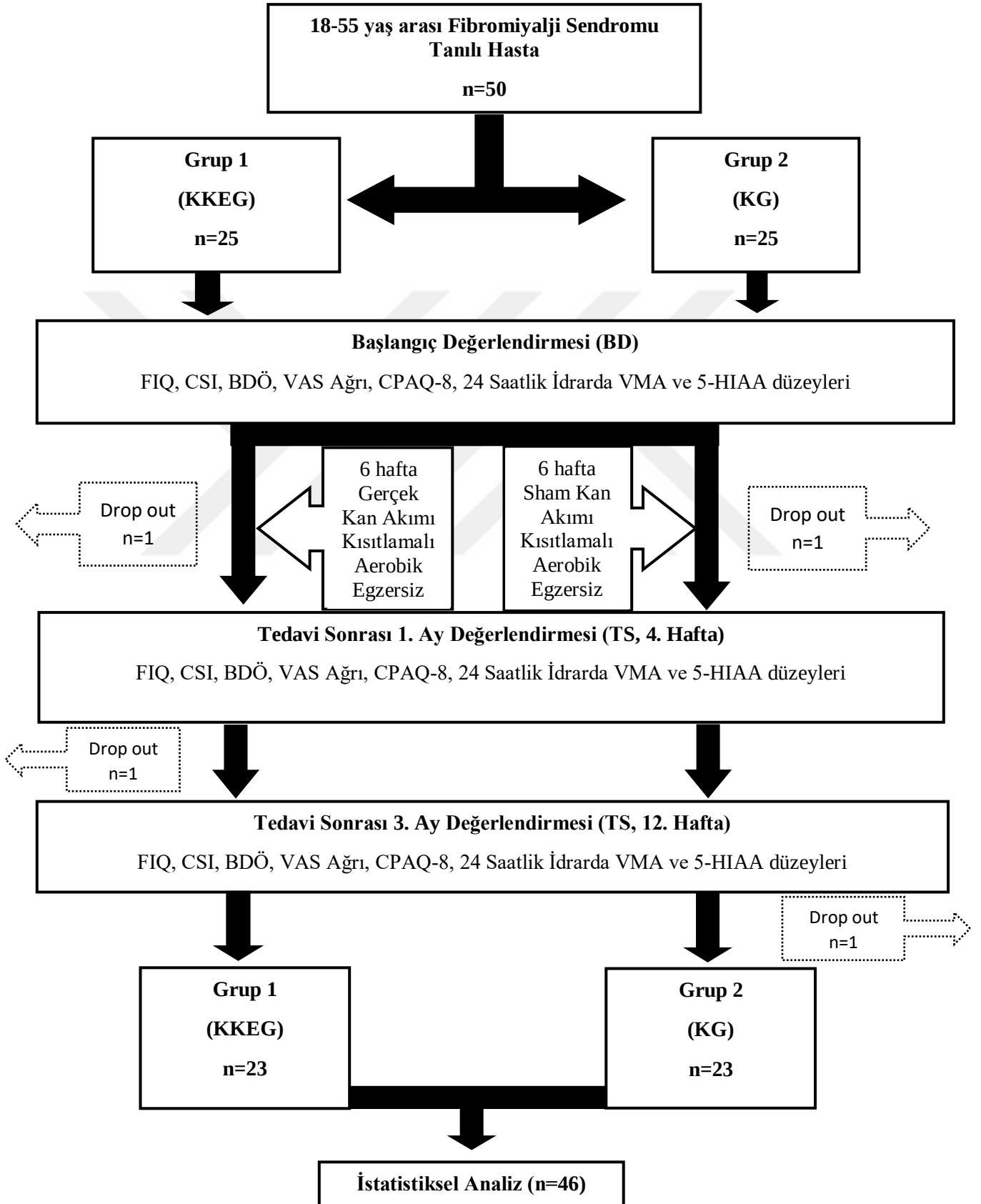
Her iki grup tedavi öncesi, tedavi sonunda ve tedavi bitiminden sonraki 3. ayda Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ), Görsel Analog Skala ile Ağrı Değerlendirmesi (VAS Ağrı), Santral Sensitizasyon Ölçeği (CSI), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Kronik Ağrı Kabullenme Anketi-8 (CPAQ-8) ve 24 saatlik idrarda VMA ve HVA düzeyleri ile değerlendirildi. Hasta seçimi, tedavi uygulaması ve değerlendirmeler ayrı kör hekimler tarafından yapıldı.

1 hasta hastanenin evine uzak kalması sebebiyle tedaviye başladıktan hemen sonra çalışmadan ayrılmıştır. Tedaviye başlayan hastalardan 1 tanesi plantar fasiit gelişmesi sebebiyle, 2 tanesi Covid-19 pandemisi nedeniyle kontrol için hastaneye gelmeye çekindiklerinden çalışmadan ayrılmıştır. Tedavi sonunda 46 hasta son kontrole alınmıştır. Tüm hastalar 3. ay kontrolünü tamamlamıştır.

Tedavi sırasında hastaların tedavilerini sonlandırmayı gerektirecek yan etki izlenmemiştir. Bir hastada uygunsuz tabanlık seçimi sebebiyle plantar fasiit gelişmiş, tedavisi düzenlenmiş ve çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışma akış şeması Şekil 4-2'de verilmiştir.

Şekil 4-1. Çalışma Şeması



B. Tedaviler

Çalışmamızda gerçek kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz grubu (KKEG) ve sham kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz grubu (KG) olmak üzere iki gruba ayrılan hastalar için ayrı ayrı hazırlanmış egzersiz tedavi programı hekim gözetiminde haftada 4 gün olmak üzere 6 hafta süresince uygulandı. Egzersiz programı FTR AD egzersiz salonunda gerçekleştirildi.

Kan akımı kısıtlama protokolü 10 cm genişliğinde elastik bandajlarla her iki alt ekstremiteye kasık seviyesinden uygulandı. (Şekil 3) İlk uygulama öncesi gerçek kan akımı kısıtlaması grubundaki hastalar doppler ultrasonografi ile uzman hekim tarafından değerlendirildi, kan akımı kısıtlamasının yalnızca venöz kan akımını, tam olarak kısıtladığından, arteriyel kan akımının ise hiç kısıtlanmadığından emin olundu. Bu noktadaki basınç eşiği sonraki egzersiz seanslarında da kullanılacak olan seviye olarak her hasta için elastik bandaj üzerinde işaretlendi. Sonraki tüm egzersiz seansları sırasında aynı hekim tarafından aynı şekilde bandajlama yapıldı. Ayrıca bu basınç eşiğinin her hasta için sıkılık hissiyatı için oluşturulan 10'luk vizüel analog skalada, 7 seviyesine –“sıkı ve ağrısız”- denk geldiği hastalara anlatılıp sonraki egzersiz seanslarında hastanın bandaj sıkılığı hissiyatı sorgulandı ve 7 – sıkı ve ağrısız- cevabı alındıktan sonra egzersize başlandı.

Sham kan akımı kısıtlaması grubundaki hastalar aynı şekilde ilk egzersiz seansı öncesi doppler ultrasonografi ile uzman hekim tarafından değerlendirilerek kan akımı kısıtlamasının venöz ve arteriyel kan akımını kısıtlamadığından emin olundu. Bu noktadaki basınç eşiği sonraki egzersiz seanslarında da kullanılacak olan seviye olarak her hasta için elastik bandaj üzerinde işaretlendi. Sonraki tüm egzersiz seansları sırasında aynı hekim tarafından aynı şekilde bandajlama yapıldı. Ayrıca bu basınç eşiğinin her hasta için sıkılık hissiyatı için oluşturulan 10'luk vizüel analog skalada, 0 seviyesine –“hiç sıkı değil” – denk geldiği hastalara anlatılıp sonraki egzersiz seanslarında hastanın bandaj sıkılığı hissiyatı sorgulandı ve 0 – hiç sıkı değil- cevabı alındıktan sonra egzersize başlandı.

4.2. Tedavi Programları

4.2.1. Gerçek kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz programı

Hastaya egzersiz programı ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Yazılı ve görsel doküman verildi (Ek.4). Her egzersiz seansı hekim gözetiminde klinik ortamda uygulandı. Toplam egzersiz süresi ısınma ve soğuma periyotları dahil olmak üzere minimum 40 dk olarak belirlendi.

Isınma: 10 dk.

Yavaş hızla (2-3 km/sa) 5 dk. yürüyüş ve ardından büyük kas gruplarına kısa süreli germe egzersizleri uygulandı (Şekil 3).



Gastrokinemius-Soleus germe 2-3 tekrar 10-30 sn.

Quadrisepts grubu germe 2-3 tekrar 10-30 sn.

Hamstring grubu germe 2-3 tekrar 10-30 sn.

Kalça addüktör grubu germe 2-3 tekrar 10-30 sn.

Trapez germe 2-3 tekrar 10-30 sn.

Pektoral germe 2-3 tekrar 10-30 sn.



Aerobik egzersiz: Egzersiz öncesi hekim tarafından kasık seviyesinden bandajlama ile hastanın sıkılık hissiyatı 7 – sıkı ve ağrısız – olacak şekilde kan akımı kısıtlama protokolü uygulandı. 20 dk. süreli olacak şekilde egzersize treadmill üzerinde 4 km/sa hızda bir yürüyüşle ile başlandı. Daha sonrasında hastanın durumu gözlemlenerek, en fazla 5.5 km/sa olacak şekilde, kademeli olarak yürüyüşün yoğunluğu arttırıldı.



Soğuma: 10 dk

Treadmill ile kalp hızı kademeli olarak düşürüldü. Sonrasında bandaj çıkarıldı, aynı germe hareketleri ve abdominal solunum egzersizleri uygulandı.

4.2.2. Sham kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz programı

Hastaya egzersiz programı ayrıntılı bir şekilde anlatıldı. Yazılı ve görsel doküman verildi (Ek.4). Her egzersiz seansı hekim gözetiminde klinik ortamda uygulandı. Toplam egzersiz süresi ısınma ve soğuma peryotları dahil olmak üzere minimum 30 dk maksimum 60 dk arasında belirlendi. Hastalar yapabilirliklerine göre kademeli olarak süreyi maksimum sınırına yaklaştırmayı hedeflediler.

Isınma: 10 dk.

Yavaş hızla (2-3 km/sa) 5 dk. yürüyüş ve ardından büyük kas gruplarına kısa süreli germe egzersizleri uygulandı (Şekil 3).

Gastrokinemius-Soleus germe 2-3 tekrar 10-30 sn.

Quadriceps grubu germe 2-3 tekrar 10-30 sn.

Hamstring grubu germe 2-3 tekrar 10-30 sn.

Kalça addüktör grubu germe 2-3 tekrar 10-30 sn.

Trapez germe 2-3 tekrar 10-30 sn.

Pektoral germe 2-3 tekrar 10-30 sn.

Aerobik egzersiz: Egzersiz öncesi hekim tarafından kasık seviyesinden bandajlama ile hastanın sıkılık hissiyatı 0 – hiç sıkı değil – olacak şekilde kan akımı kısıtlama protokolü uygulandı. En az 20 dk. en fazla 40 dk. olacak şekilde egzersize treadmill üzerinde 4 km/sa hızda bir yürüyüşle ile başlandı. Daha sonrasında hastanın durumu gözlemlenerek, en fazla 5.5 km/sa olacak şekilde, kademeli olarak yürüyüşün yoğunluk ve süresi arttırıldı.

Soğuma: 10 dk

Treadmill ile kalp hızı kademeli olarak düşürüldü. Sonrasında bandaj çıkarıldı, aynı germe hareketleri ve abdominal solunum egzersizleri uygulandı.

C. Değerlendirme ve Takip

4.3. Değerlendirme Ölçütleri

4.3.1. Değerlendirme formu

Hastaların sosyodemografik özelliklerini (ad-soyad, doğum tarihi, doğum yeri, boy, vücut ağırlığı, medeni hali, mesleği, eğitim durumu, iletişim bilgileri) sorgulamak amacıyla hazırlanan değerlendirme formu kullanıldı. Gönüllülerin boy uzunluğu (cm) boy ölçerli mekanik tartı kullanılarak, çıplak ayaklarla ve yere düz basmış, topuklar bitişik, dizler gergin ve vücut dik pozisyonda iken 1 mm hassasiyetinde, vücut ağırlığı (kg) ise ince kıyafetlerle, aç karnına 100 g hassasiyetinde ölçülmüş, BMI hesaplanmıştır. Hastaların kognitif seviyelerini değerlendirmek üzere SMMT tedavi öncesinde kullanıldı. 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafından oluşturulan Mini Mental Test, yüksek kortikal fonksiyonları kısa sürede kantitatif olarak değerlendirmeyi amaçlamıştır. Testin Türkçe versiyonunun geçerlilik, güvenilirlik çalışması 2002 yılında Güngen ve ark.'ları tarafından yapılmıştır. Test içeriği oryantasyon, kayıt hafzası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlıkta toplanmış

11 maddeden oluşmaktadır. Toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Ülkemizde hafif-orta seviyede demans için eşik puanı 23/24 olarak belirtilmiştir (164).

4.3.2. Fibromiyalji Etki Anketi (Fibromyalgia Impact Questionnaire) (FIQ)

Fibromiyalji Etki Anketi, FMS tanılı hastalarda fonksiyonel durumu değerlendirmek amacıyla Burchardt ve ark. tarafından geliştirilmiş spesifik bir skaladır (159). Ölçeğin Türkçeye çevirilmesi ve Türkçe halinin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Sarmer ve ark. tarafından yapılmıştır (160). FIQ, 10 maddeden oluşur. Her maddenin alt sınır 0 puan, üst sınırı 10 puan olacak şekilde hesaplama yapılır. Ulaşılabilecek minimum skor 0, maksimum skor 100'dür. Toplam skorun yüksek olması kişinin hastalıktan daha fazla etkilendiğini gösterir.

İlk madde 11 adet soru ile günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirebilme yeteneğini sorgular. Her soru için 0 (daima) – 1 (çoğunlukla) – 2 (ara sıra) – 3 (hiçbir zaman) değerlerinden biri işaretlenir. İşaretlenen sayılar toplanıp 11'e bölünür ve çıkan sonuç 3,33 ile çarpılır. İkinci maddede son bir haftada iyi hissedilen gün sayısı sorgulanır. Hesaplama yapılırken kötü hissedilen günleri tespit etmek amacıyla işaretlenen değer 7'den çıkartılır ve sonuç 1.43 ile çarpılır. Üçüncü maddede son bir haftada fibromiyaljiden ötürü iş yapamayan gün sayısı sorgulanır ve işaretlenen değer 1.43 ile çarpılarak 10 üzerinden değerlendirilir. Bu üç madde ile bulunan küstürlü sayılar tamamlanır. Kalan maddeler (4-10) ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu, endişe ve çökkünlükle ilgili değerlendirmeleri içerir ve her soru 10 puan üzerinden değerlendirilir.

70 puan üzerinde skoru olan kişilerde hastalığın ciddi etki oluşturduğu düşünülür. Çalışmamızda bu ölçek tedavi öncesi uygulandı ve 70 puanın altında skor alan hastalar dahil edildi. Tedavi sonrası ve 3 ay sonrasında FIQ skoru tekrar görüldü.

4.3.3. Santral Sensitizasyon Ölçeği (Central Sensitization Inventory) (CSI)

Santral Sensitizasyon Ölçeği (CSI) santral sensitizasyona bağlı semptomları olan hastaları veya fibromiyalji, temporomandibüler eklem hastalığı, gerilim tipi baş ağrısı, migren gibi santral sensitizasyon sendromu tiplerini tespit etmek için kullanılan bir ölçektir. Santral

Sensitizasyon Ölçeği (CSI) iki bölümden oluşur: A Bölümü, santral sensitizasyon sendromu (SSS) semptomlarıyla ilgili 25 sorudan oluşurken; B Bölümü, hastanın anksiyete ve depresyon gibi belli SSS hastalıkları veya SSS ilişkili hastalıklarla tanı almış olma durumunu inceler. Hasta A bölümündeki 25 soruya 0 ile 4 arasında puanlanacak şekilde cevap verir. Toplam puan 0-100 arasında olacaktır. 40 puanın üstündeki sonuçlar santral sensitizasyon olduğunu gösterir (161).

4.3.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Beck Depresyon Ölçeği Beck ve ark. Tarafından 1961’de depresyon yönünden riski belirleme ve depresif belirtilerin düzeyini ölçme amacıyla kullanılmaya başlamıştır (162). Türkçe formunun geçerlilik ve güvenirliliği yapılmıştır (163). Toplam 21 adet kendini değerlendirme cümlesi içerir. Dörtlü Likert tipi ölçüm sağlamaktadır. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve bunların toplanması ile elde edilen toplam puan 0-63 arasında değişir. Ölçeğin Türkçe için geçerlilik ve güvenirlilik makalesinde minimal klinik anlamlı değişim puanı 17 olarak kabul edilmiştir. Türk toplumunda 14-18 hafif, 19-29 orta, 30-63 şiddetli depresyonu göstermektedir (163)

4.3.5. Vizüel Analog Skala ile Ağrı Değerlendirmesi (VAS Ağrı)

Ağrı şiddetini sübjektif biçimde ölçmek için VAS Ağrı kullanıldı. Bunun için kağıt üzerine çizilmiş 10 cm’lik cetvel kullanıldı, bu cetvelin üzerinde, bir uca ‘0’ hiç ağrı yok, diğer uca ‘10’ çok şiddetli ağrı yazıldı ve hastaya testin amacı açıklandıktan sonra hastanın hissettiği ağrı şiddetine göre cetvelde işaretleme yapması istendi. İşaretlenen noktanın sıfıra olan uzaklığı cm cinsinden VAS skoru olarak kaydedildi. Tedavi öncesi, tedavi programı bitiminde ve tedaviden 3 ay sonra hastalar tekrar değerlendirildi.

4.3.6. Kronik Ağrı Kabullenme Anketi – 8 (CPAQ-8)

Kronik ağrı deneyimi, yaygın bir acı hissiyle birlikte fiziksel, duygusal, sosyal ve mesleki işlevsellikte kısıtlamalarla ilişkilendirilebilir. Araştırmalar, kronik ağrı sekellerinin, ağrının kabul edilmesiyle bir derece ile iyileştirilebileceğini ve daha iyi bir işlevsellik ortaya

çıkabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda ağrı kabullenmesini ölçmek için Fish ve ark.'nın geliştirdiği 8 soruluk Kronik Ağrı Kabullenme Anketi-8 (CPAQ-8) kullanıldı. Daha yüksek CPAQ-8 puanları, daha az depresyon ve anksiyete, ağrı şiddeti, ağrı etkileşimi ve ağrı için tedaviye başvurma ile ilişkilendirilmektedir.

4.3.7. Laboratuvar İncelemeleri

Tüm katılımcılardan tedaviye başlamadan önceki gün, tedavi bittikten sonraki gün ve 3 ay sonrasında birer kez 24 saatlik idrar biriktirip getirmeleri istenmiş ve idrar örneklerinin toplanması ve ölçeklerin doldurulması aynı gün içerisinde yapılmıştır. İdrar örnekleri 2,5 cc'lik kaplara alınarak -80 C° de analiz yapılınca kadar saklanmıştır.

24 saatlik idrarda Vanil Mandelik Asit (VMA), Homovalinik Asit (HVA), ve 5-Hidroksi indol asetik asit (5-HIAA) ölçümü ClinRep® Complete Kit for VMA, HVA, 5-HIAA Kiti ile yapılmıştır. Kitin sensitivitesi; 5-HIAA için 0.08, VMA için 0.22, HVA için 0.11 mg/l, çalışma aralığı; 5-HIAA için 0.22-50, VMA için 0.58-100, HVA için 0.32-100 mg/l'dir.

Tablo 4.1. Laboratuvar Bulgularının Referans değerleri

Laboratuvar referans değerleri:	[mg/24 h]
VMA	1.6 – 7.3
HVA	1.82 – 6.92
5-HIAA	2 – 9

olarak belirlenmiştir.

Laboratuvar kitlerinin finansmanı için İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) Birimine başvuruldu. BAP biriminin başvuruyu onaylamasının ardından kitler alındı ve çalışma dahilinde kullanıldı.

D. İstatistiksel Analiz

Tüm verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics for MacOS, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp. kullanıldı.

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde parametrik testlerde, ortalama ve standart sapma değerleri; nonparametrik testlerde ise medyan değerleri, en düşük ve en yüksek değerler kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. TÖ, TS1 ve TS3 değerlerinin grup içi karşılaştırmasında ikili ölçümlerde Wilcoxon Signed Ranks testi, üçlü değişkenlerde ise Friedman testi kullanıldı. Üçlü değişkenlerde anlamlı değişikliklerin hangi iki değerlendirme arasında olduğunun belirlenmesinde Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve sonrasında (posttest-pretest) elde edilen değerlerin farkı hesaplandı ve bu farkın gruplar arası karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak tanımlandı.

V. BULGULAR

A- Katılımcılar

5.1. Çalışma Dışı Bırakılanlar

Çalışmaya 50 hastanın [(KKEG, n=25), (KG, n=25)] katılımı ile başlandı. Tablo 6-1’de belirtildiği gibi araştırma süresince toplam 4 hasta [(KKEG, n=2), (KG, n=2)] çalışma dışı bırakıldı. Hastaların çalışma dışı bırakılma nedenleri ise programa düzensiz katılım ve yetersiz takip olarak saptandı. Çalışma dışı bırakılan hastalarla ilgili bilgi tablo 5-1’de verilmiştir.

Tablo 5-1: Çalışma dışı bırakılan hastaların dağılımı ve nedenleri

Grup	Toplam Sayı	Nedenleri	
		Yetersiz takip	Programa Düzensiz Katılım
KKEG	2	1	1
KG	2	1	1
Toplam	4	2	2
KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu			

Çalışmada toplam 46 hasta [(KKEG, n=23; %50), (KG, n=23; %50)] istatistiksel analize dahil edildi. Gruplar arasındaki hasta dağılımı tablo 5-2’de verilmiştir.

Tablo 5-2: Çalışmayı tamamlayan hastaların dağılımı

	KKEG		KG		Toplam	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%

Hasta Sayısı	23	50	23	50	46	100
KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu						

5.2. Demografik Özellikler

5.2.1. Yaş

Araştırmaya katılan hastaların yaşları değerlendirildiğinde (Tablo 5-3) gruplar arasında yaş ortalamasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,824$).

Tablo 5-3: Grupların yaş açısından değerlendirilmesi

		KKEG (n=23)	KG (n=23)	Toplam (n=46)	p^*
Yaş	Ortalama (SD)	43,47 (7,57)	43,0 (6,93)	43,23 (7,19)	0,824
	Ortanca (Min-Max)	43 (24-55)	45 (29-52)	44 (24-55)	
KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum,					
*Independent Samples t Testi (a=0,05)					

5.2.2. Cinsiyet

Çalışmaya sadece kadın hastalar dahil edildiğinden cinsiyet açısından her iki grup eşit durumdadır.

5.2.3. Vücut Kitle İndeksi

Gruplar vücut kitle indeksi (VKİ) dağılımı açısından homojen bulunmuştur ($p=0,877$). Sonuçlar tablo 5-4'te verilmiştir.

Tablo 5-4: Grupların vücut kitle indeksi açısından değerlendirilmesi

		KKEG (n=23)	KG (n=23)	Toplam (n=46)	p^*
VKİ	Ortalama (SD)	28,04 (3,22)	27,88 (3,63)	27,96 (3,39)	0,877
	Ortanca (Min-Max)	28 (22-35)	27 (22-33)	27 (22-35)	
	KKEG: Kan akımı kısıtlı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum <i>*Independent Samples t Testi (a=0,05)</i>				

5.2.4. Tanıdan Çalışma Başlangıcına Kadar Geçen Süre

Gruplar tanıdan çalışma başlangıcına geçen sürenin dağılımı açısından homojen bulunmuştur($p=0,903$). Sonuçlar tablo 5-5'te verilmiştir.

Tablo 5-5: Grupların tanıdan çalışma başlangıcına geçen süre açısından değerlendirilmesi

		KKEG (n=23)	KG (n=23)	Toplam (n=46)	p^*
Tanıdan Çalışma	<i>Ortalama</i> (SD)	5,87 (3,51)	5,43 (2,76)	5,65 (3,13)	0,903

Başlangıcına Kadar Geçen Süre					
	<i>Ortanca</i> (Min-Max)	5 (2-11)	5 (1-11)	5 (1-11)	
KKEG: Kan akımı kısıtlı malı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum <i>*Mann Whitney U (a=0,05)</i>					

5.2.5. Medeni Durum

Gruplar tanıdan çalışma başlangıcına geçen sürenin dağılımı açısından homojen bulunmuştur($p=0,760$). Sonuçlar tablo 5-6'da verilmiştir.

Tablo 5-6: Grupların medeni durum açısından değerlendirilmesi

		KKEG (n=23)	KG (n=23)	Toplam (n=46)	p^*
Medeni Durum	Bekar	6 (%26,1)	5 (%21,7)	11 (%23,9)	0,760
	Evli	15 (%65,2)	17 (%73,9)	32 (%69,6)	
	Boşanmış	2 (%8,7)	1 (%4,3)	3 (%6,5)	
KKEG: Kan akımı kısıtlı malı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu					

*Ki-Kare Testi ($\alpha=0,05$)

5.2.6. Mini Mental Test Skoru

Gruplar mini mental test skoru dağılımı açısından homojen bulunmuştur($p=0,602$).
Sonuçlar tablo 5-7’de verilmiştir.

Tablo 5-7: Grupların mini mental test skoru açısından değerlendirilmesi

		KKEG (n=23)	KG (n=23)	Toplam (n=46)	p^*
Mini Mental Test Skoru	<i>Ortalama</i>	27,2	26,9	27,08	0,602
	<i>(SD)</i>	(1,7)	(1,67)	(1,67)	
	<i>Ortanca</i>	27	27	27	
	<i>(Min-Max)</i>	(24-30)	(24-30)	(24-30)	
KKEG: Kan akımı kısıtlı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum <i>*Independent Samples t Testi ($\alpha=0,05$)</i>					

B. Başlangıç Değerlendirmesi

5.3. Başlangıç Değerlendirme Parametreleri

5.3.1. Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)

Grupların FIQ skorları açısından başlangıç değerlendirilmesi homojen olarak saptanmıştır ($p=0,732$). Sonuçlar tablo 5-8’de verilmiştir.

Tablo 5-8: Grupların FIQ başlangıç değerlendirme skorları açısından değerlendirilmesi

		KKEG	KG	Toplam	
		(n=23)	(n=23)	(n=46)	p^*
FIQ (puan)	Ortalama (SD)	60,9 (7,21)	60,0 (7,49)	60,43 (7,29)	0,732
	Ortanca (Min-Max)	62 (46-69)	61 (47-69)	61 (46-69)	
KKEG: Kan akımı kısıtlı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum, FIQ: Fibromiyalji Etki Anketi					
*Independent Samples t Testi (a=0,05)					

5.3.2 Santral Sensitizasyon Ölçeği (CSI)

Grupların CSI skorları açısından başlangıç değerlendirilmesi homojen olarak saptanmıştır($p=0,660$). Sonuçlar tablo 5-9’da verilmiştir.

Tablo 5-9: Grupların CSI başlangıç değerlendirme skorları açısından değerlendirilmesi

		KKEG (n=23)	KG (n=23)	Toplam (n=46)	p^*
	<i>Ortalama</i> <i>(SD)</i>	56,74	57,21	56,98	

CSI		(8,43)	(8,79)	(8,52)	0,660
	<i>Ortanca</i> (Min-Max)	56 (44-77)	60 (42-70)	57 (42-77)	

KKEG: Kan akımı kısıtlamalı egzersiz grubu, **KG:** Kontrol grubu, **SD:** Standart Deviasyon, **Min:** Minimum, **Max:** Maksimum

**Independent Samples t Testi (α=0,05)*

5.3.3. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

Gruplar Beck Depresyon Ölçeği skorları ortalama değerleri incelendiğinde başlangıç değerlendirilmesi homojen olarak saptanmıştır ($p=0,758$). BDÖ için ortalama değeri için sonuçlar tablo 5-10'da verilmiştir.

Tablo 5-10: Grupların Beck Depresyon Ölçeği ortalama başlangıç skorları açısından değerlendirilmesi

		KKEG (n=23)	KG (n=23)	Toplam (n=46)	p^*
BDÖ	<i>Ortalama</i> (SD)	20,74 (4,76)	20,95 (5,02)	20,85 (4,84)	0,758
	<i>Ortanca</i> (Min-Max)	20 (14-30)	21 (12-29)	20 (12-30)	

KKEG: Kan akımı kısıtlamalı egzersiz grubu, **KG:** Kontrol grubu, **SD:** Standart Deviasyon, **Min:** Minimum, **Max:** Maksimum, **BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği

**Independent Samples t Testi (α=0,05)*

5.3.4. Vizüel Analog Skala (VAS) Ağrı Değerlendirmesi

Grupların VAS ağrı değerlendirme skoru açısından başlangıç değerlendirilmesi yapıldığında gruplar homojen olarak saptanmıştır($p=0,973$) Sonuçlar tablo 5-11’de verilmiştir.

Tablo 5-11: Grupların VAS ağrı değerlendirme başlangıç skorları açısından değerlendirilmesi

		KKEG (n=23)	KG (n=23)	Toplam (n=46)	p^*
VAS Ağrı	Ortalama (SD)	6,65 (1,55)	6,56 (1,88)	6,61 (1,71)	0,973
	Ortanca	7	7	7	
	(Min-Max)	(4-9)	(3-9)	(3-9)	

KKEG: Kan akımı kısıtlı egzersiz grubu, **KG:** Kontrol grubu, **SD:** Standart Deviasyon, **Min:** Minimum, **Max:** Maksimum, VAS: Vizüel Analog Skala

**Mann Whitney U (a=0,05)*

5.3.5 Kronik Ağrı Kabullenme Anketi – 8 (CPAQ-8)

Gruplar CPAQ-8 başlangıç değerleri açısından karşılaştırılmasında homojen olarak saptanmıştır($p=0,700$). Sonuçlar tablo 5-12’de verilmiştir.

Tablo 5-12: Grupların CPAQ - 8 başlangıç skorları açısından değerlendirilmesi

	KKEG (n=23)	KG (n=23)	Toplam (n=46)	p^*
--	-----------------------	---------------------	-------------------------	-------

CPAQ-8	Ortalama (SD)	20,78 (5,95)	21,56 (7,43)	21,17 (6,67)	0,700
	Ortanca (Min-Max)	22 (9-30)	25 (10-33)	25 (9-33)	

KKEG: Kan akımı kısıtlı egzersiz grubu, **KG:** Kontrol grubu, **SD:** Standart Deviasyon, **Min:** Minimum, **Max:** Maksimum,
CPAQ-8: Kronik Ağrı Kabullenme Anketi - 8

**Mann Whitney U (a=0,05)*

5.3.6 24 Saatlik İdrarda Vanilil-Mandelik Asit (VMA) düzeyi

Gruplar 24 Saatlik İdrarda VMA başlangıç düzeyleri açısından karşılaştırılmasında homojen olarak saptanmıştır ($p=0,947$). Sonuçlar tablo 5-13'te verilmiştir.

Tablo 5-13: Grupların 24 Saatlik İdrarda VMA başlangıç düzeyleri açısından değerlendirilmesi

		KKEG (n=23)	KG (n=23)	Toplam (n=46)	p^*
24 Saatlik İdrarda VMA düzeyi	<i>Ortalama</i>	1,13	1,03	1,08	0,947
	<i>(SD)</i>	(0,71)	(0,41)	(0,58)	
	<i>Ortanca</i>	0,98	0,98	0,98	

	(Min-Max)	(0,27-3,45)	(0,37-2,26)	(0,27-3,45)	
KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum, VMA: Vanilil Mandelik Asit <i>*Mann Whitney U (a=0,05)</i>					

5.3.7. 24 Saatlik İdrarda 5-Hidroksiindol Asetik Asit (5-HIAA) düzeyi

Gruplar 24 Saatlik İdrarda 5-HIAA başlangıç düzeyleri açısından karşılaştırılmasında homojen olarak saptanmıştır($p=0,784$). Sonuçlar tablo 5-14'te verilmiştir.

Tablo 5-14: Grupların 24 Saatlik İdrarda 5-HIAA başlangıç düzeyleri açısından değerlendirilmesi

		KKEG	KG	Toplam	
		(n=23)	(n=23)	(n=46)	p^*
24 Saatlik İdrarda 5-HIAA düzeyi	Ortalama	2,02	1,92	1,97	0,784
	(SD)	(0,73)	(0,46)	(0,61)	
	Ortanca	1,92	1,93	1,93	
	(Min-Max)	(0,74-3,73)	(0,84-2,99)	(0,74-3,73)	
KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum, 5-HIAA: 5- Hidroksiindol Asetik Asit <i>*Mann Whitney U (a=0,05)</i>					

C. Sonuçların Değerlendirilmesi

5.4. Sonuç Değerlendirme Parametreleri

5.4.1. Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)

a. Grup içi karşılaştırma

Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubundaki FIQ sonuçlarına bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama FIQ değerinde azalış saptandı ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($<0,001$), BD ile 2.TD ($p<0,001$) ve 1.TD ile 2.TD ($p=0,008$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sonuçlar tablo 5-15 ve grafik 5-1’de gösterilmiştir.

Tablo 5-15: Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında FIQ değerlerinin grup içi karşılaştırması

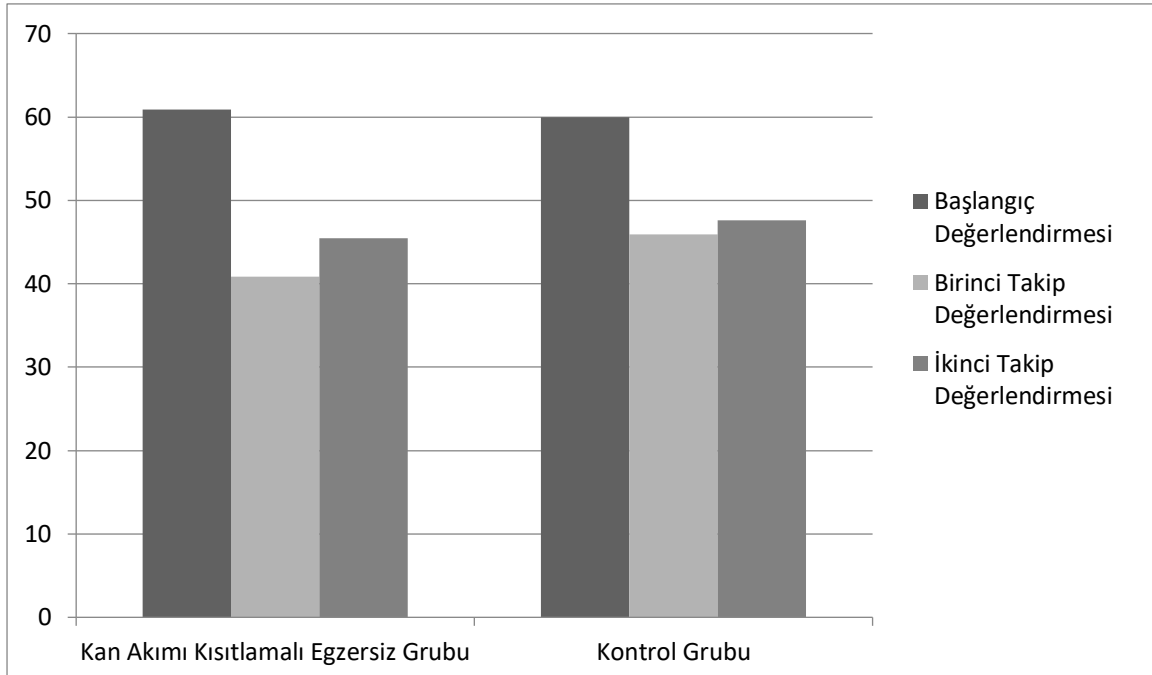
Grup		FIQ			p*
		BD	1.TD	2.TD	
KKEG (n=23)	Ortalama (SD)	60,87 (7,21)	40,87 (9,08)	45,48 (11,66)	<0,001
	Ortanca (Min-Max)	62 (46-69)	39 (25-57)	44 (24-72)	
KG (n=23)	Ortalama (SD)	60,0 (7,49)	45,91 (8,83)	47,61 (9,14)	<0,001
	Ortanca (Min-Max)	61 (47-69)	46 (29-61)	48 (32-65)	
	İkili Karşılaştırmalar				
	BD ile 1. TD		BD ile 2.TD		1.TD ile 2. TD

	<i>z</i>	<i>p</i> [#]	<i>z</i>	<i>p</i> [#]	<i>Z</i>	<i>p</i> [#]
KKEG (n=23)	-4,204	<0,001	-4,171	<0,001	-2,666	0,008
KG (n=23)	-4,203	<0,001	-4,201	<0,001	-1,540	0,123

KKEG: Kan akımı kısıtlı egzersiz grubu, **KG:** Kontrol grubu, **SD:** Standart Deviasyon, **Min:** Minimum, **Max:** Maksimum, **FIQ:** Fibromiyalji Etki Anketi, **BD:** Başlangıç Değerlendirmesi, **1.TD:** Birinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 1. Ay), **2.TD:** İkinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 3. Ay) **Friedman Testi* ($\alpha=0,05$), #*Wilcoxon Signed Ranks Testi* ($\alpha=0,05$)

Kontrol grubundaki FIQ sonuçlarına bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama FIQ değerinde azalış saptandı ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu bulundu ($p<0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($p<0,001$) ve BD ile 2.TD ($p<0,001$) arasındaki değişiklikler anlamlı bulundu, 1.TD ile 2.TD ($p=0,123$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar tablo 5-15 ve grafik 5-1’de gösterilmiştir.

Grafik 5-1: Her iki grupta FIQ değerlerinin ortalamaları



b. Gruplar arası karşılaştırma

Her iki grupta 1.TD ile BD, 2.TD ile BD ve 2.TD ile 1.TD arasında FIQ değerlerinin farkı hesaplandı. Elde edilen sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında, 1.TD ile BD ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, 2.TD ile BD ($p=0,121$) arasındaki sonuçlar ve 2. TD ile 1. TD ($p=0,086$) arasında değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-16'da verilmiştir.

Tablo 5-16: BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, FIQ değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları

FIQ (Puan)		KKEG (n=23)	KG (n=23)	p^*
1.TD-BD	Ortalama (SD)	-20,0 (4,42)	-14,08 (3,50)	<0,001
	Ortanca (Min/Max)	-19 (-33/ -12)	-14 (-22/ -8)	
	Ortalama (SD)	-15,39 (7,55)	-12,39 (5,56)	

2.TD-BD	Ortanca (Min/Max)	-17 (-28/ 3)	-14 (-21/ -1)	0,121
2.TD-1.TD	Ortalama (SD)	4,61 (6,96)	1,69 (4,62)	0,086
	Ortanca (Min/Max)	4 (-11/ 16)	2 (-6/ 13)	
KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum, FIQ: Fibromiyalji Etki Anketi *Mann Whitney U(a=0,05)				

5.4.2. Santral Sensitizasyon Ölçeği (CSI)

a. Grup içi karşılaştırma

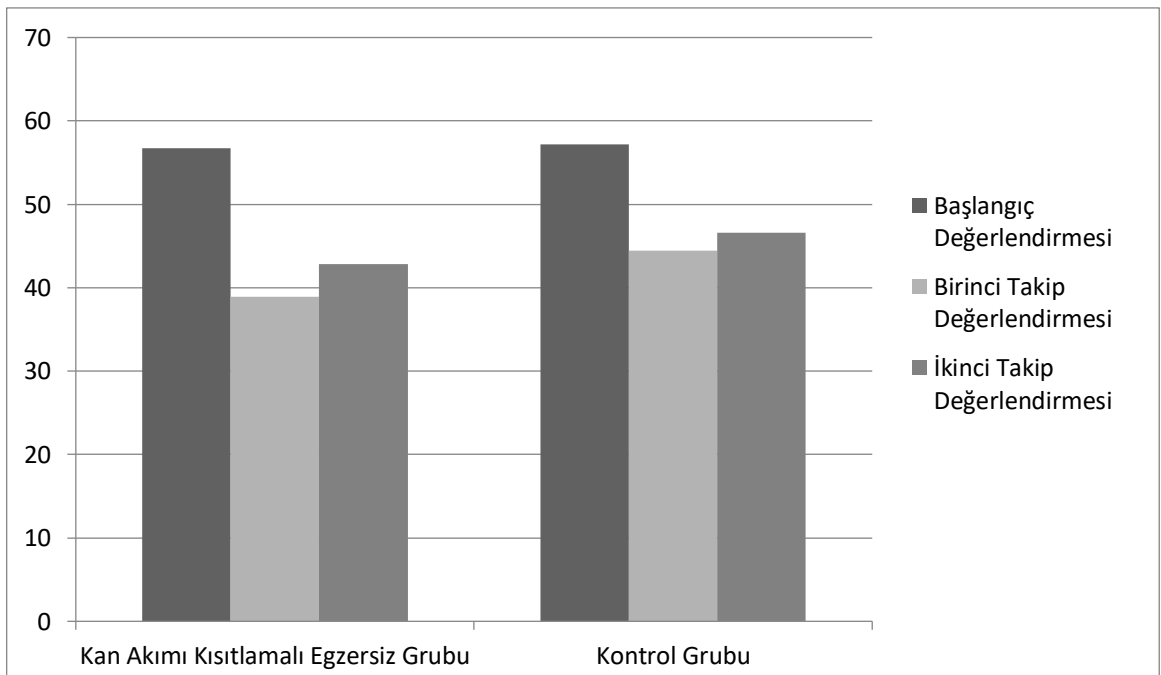
Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubundaki CSI sonuçlarına bakıldığında hem 1.TD'de hem de 2.TD'de BD'ye göre ortalama CSI skorunda azalış saptandı ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($p<0,001$), BD ile 2.TD ($p<0,001$) ve 1.TD ile 2.TD ($p=0,004$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sonuçlar Tablo 5-17 ve Grafik 5-2'de gösterilmiştir.

Tablo 5-17: Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında CSI değerlerinin grup içi karşılaştırması

Grup		CSI			p^*
		BD	1.TD	2.TD	
KKEG (n=23)	<i>Ortalama (SD)</i>	56,74 (8,43)	38,91 (8,11)	42,83 (8,15)	<0,001
	<i>Ortanca (Min-Max)</i>	56 (44-77)	39 (25-62)	42 (20-63)	
KG	<i>Ortalama (SD)</i>	57,22 (8,79)	44,48 (8,78)	46,56 (9,00)	

(n=23)	Ortanca (Min- Max)	60 (42-70)	45 (28-60)	45 (32-63)	<0,001	
	İkili Karşılaştırmalar					
	BD ile 1. TD		BD ile 2.TD		1.TD ile 2. TD	
	z	p [#]	z	p [#]	z	p [#]
KKEG (n=23)	-4,201	<0,001	-4,125	<0,001	-2,877	0,004
KG (n=23)	-4,209	<0,001	-4,171	<0,001	-2,211	0,027
KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum, BD: Başlangıç Değerlendirmesi, 1.TD: Birinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 1. Ay), 2.TD: İkinci Takip Değerlendirmesi(Tedavi Sonrası 3.Ay) , CSI: Santral Sensitizasyon İndeksi						
*Friedman Testi (α=0,05), #Wilcoxon Signed Ranks Testi (α=0,05)						

Grafik 5-2: Her iki grupta CSI değerlerinin ortalamaları



Kontrol grubundaki CSI sonuçlara bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama CSI değerinde azalış saptandı ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($p<0,001$), BD ile 2.TD ($p<0,001$) ve 1.TD ile 2.TD ($p=0,027$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sonuçlar Tablo 5-17 ve Grafik 5-2’de gösterilmiştir.

b. Gruplar arası karşılaştırma

Her iki grupta 1.TD ile BD, 2.TD ile BD ve 2.TD ile 1.TD arasında CSI değerlerinin farkı hesaplandı. Elde edilen sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında, 1.TD ile BD ($p<0,001$) arasındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, 2.TD ile BD ($p=0,084$) ve 2. TD ile 1. TD ($p=0,300$) arasında değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-18’de verilmiştir.

Tablo 5-18: BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, CSI değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları

CSI		KKEG (n=23)	KG (n=23)	p^*
1.TD-BD	Ortalama (SD)	-17,83 (4,67)	-12,74 (3,25)	<0,001
	Ortanca (Min/Max)	-17 (-29/-10)	-13 (-17/-4)	
2.TD-BD	Ortalama (SD)	-13,91 (7,51)	-10,65 (5,29)	0,084
	Ortanca (Min/Max)	-15 (-28/4)	-10 (-20/1)	
2.TD-1.TD	Ortalama (SD)	3,91 (5,34)	2,08 (4,57)	0,300
	Ortanca (Min/Max)	4 (-5/14)	3 (-7/11)	
KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum				
*Mann Whitney U(a=0,05)				

5.4.3. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

a. Grup içi karşılaştırma

Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubundaki BDÖ sonuçlarına bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama BDÖ değerinde azalış saptandı ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($< 0,001$) ve BD ile 2.TD ($p < 0,001$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu, 1.TD ile 2.TD ($p = 0,490$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-19 ve Grafik 6-3’te gösterilmiştir.

Tablo 5-19: Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında BDÖ ortalama değerlerinin grup içi karşılaştırması

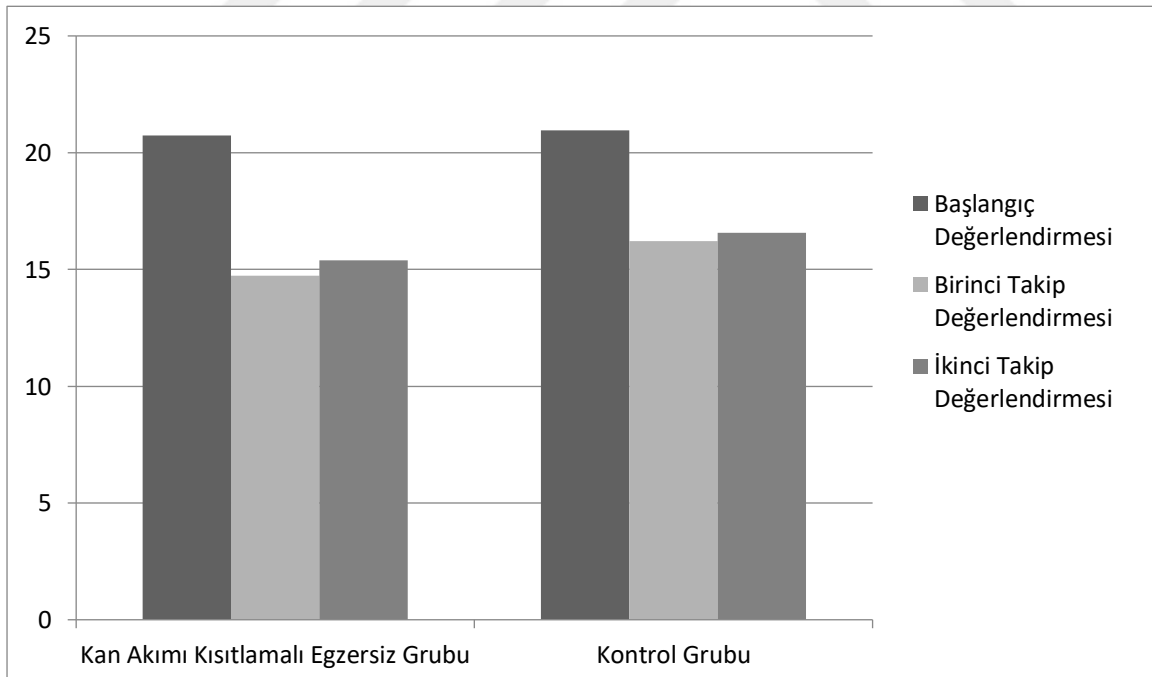
Grup		BDÖ			p^*	
		BD	1.TD	2.TD		
KKEG (n=23)	Ortalama (SD)	20,73 (4,76)	14,74 (4,43)	15,39 (4,99)	<0,001	
	Ortanca (Min-Max)	20 (14-30)	16 (8-24)	15 (8-26)		
KG (n=23)	Ortalama (SD)	20,96 (5,02)	16,22 (4,65)	16,56 (4,98)	<0,001	
	Ortanca (Min-Max)	21 (12-29)	15 (10-24)	16 (8-24)		
	İkili Karşılaştırmalar					
	BD ile 1. TD		BD ile 2.TD		1.TD ile 2. TD	
	Z	$p^{\#}$	z	$p^{\#}$	Z	$p^{\#}$

KKEG (n=23)	-4,178	<0,001	-3,986	<0,001	-0,690	0,490
KG (n=23)	-4,208	<0,001	-3,856	<0,001	-0,339	0,734

KKEG: Kan akımı kısıtlatmalı egzersiz grubu, **KG:** Kontrol grubu, **SD:** Standart Deviasyon, **Min:** Minimum, **Max:** Maksimum, **BD:** Başlangıç Değerlendirmesi, **1.TD:** Birinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 1. Ay), **2.TD:** İkinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 3.Ay), **BDÖ:** Beck Depresyon Ölçeği

**Friedman Testi ($\alpha=0,05$), #Wilcoxon Signed Ranks Testi ($\alpha=0,05$)*

Grafik 5-3: Her iki grupta BDÖ ortalama değerleri



Kontrol grubundaki BDÖ ortalama sonuçlara bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama BDÖ değerinde azalış saptandı ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Sonuçlar Tablo 6-18 ve Grafik 6-3’de gösterilmiştir. Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunduğundan ölçümler arasında ikili

karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($p<0,001$) ve BD ile 2.TD ($p<0,001$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu, 1.TD ile 2.TD ($p=0,734$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-19 ve Grafik 5-3'te gösterilmiştir.

b. Gruplar arası karşılaştırma

Her iki grupta 1.TD ile BD, 2.TD ile BD ve 2.TD ile 1.TD arasında BDÖ ortalama değerlerinin farkı hesaplandı. Elde edilen sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında, 1.TD ile BD ($p=0,049$) arasındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu, 2.TD ile BD ($p=0,480$) ve 2. TD ile 1. TD ($p=0,798$) arasındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-20'de verilmiştir.

Tablo 5-20: BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, BDÖ değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları

BDÖ		KKEG (n=23)	KG (n=23)	p*
1.TD-BD	Ortalama (SD)	-6,00 (2,47)	-4,74 (2,00)	0,049
	Ortanca (Min/Max)	- 6 (-11/1)	-5 (-8/-1)	
2.TD-BD	Ortalama (SD)	-5,35 (4,00)	-4,39 (3,51)	0,480
	Ortanca (Min/Max)	-5 (-14/2)	-5 (-10/2)	
2.TD-1.TD	Ortalama (SD)	0,65 (3,21)	0,35 (2,66)	0,798
	Ortanca (Min/Max)	-1 (-3/7)	0 (-3/6)	
KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum				
*Mann Whitney U(a=0,05)				

5.4.4. Vizüel Analog Skala (VAS) Ağrı Değerlendirmesi

a. Grup içi karşılaştırma

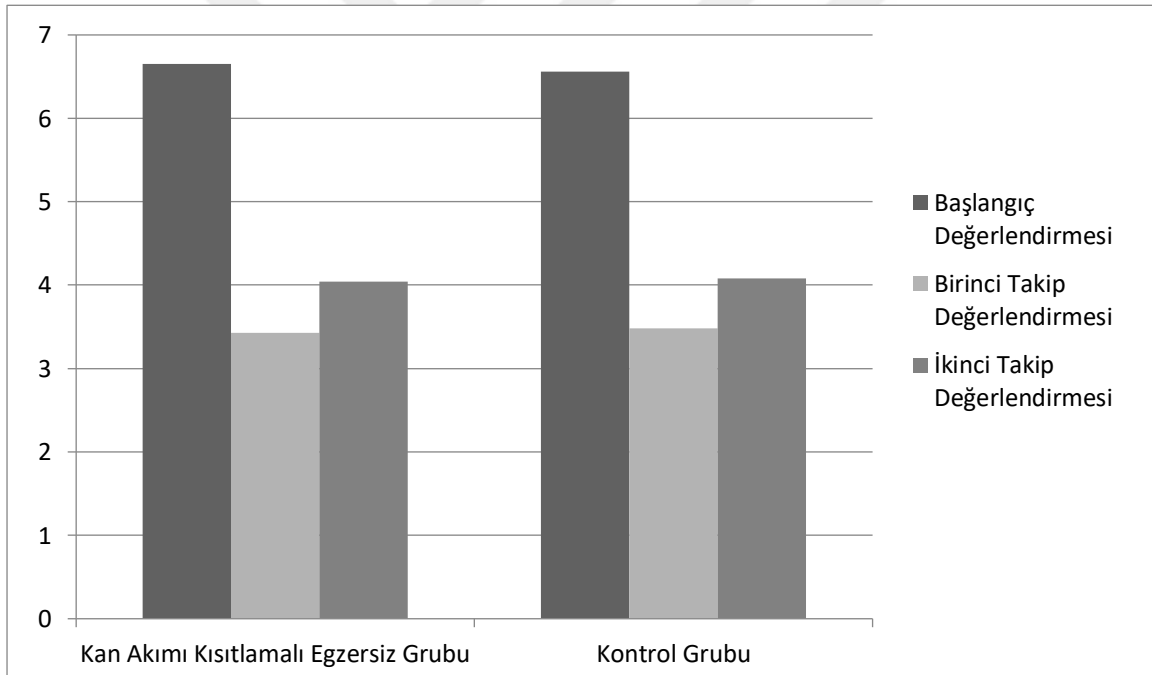
Kan akımı kısıtlamalı egzersiz grubundaki VAS ağrı sonuçlarına bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama VAS ağrı değerinde azalış saptandı ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($p<0,001$) ve BD ile 2.TD ($p<0,001$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu, 1.TD ile 2.TD ($p=0,150$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-21 ve Grafik 5-4’te gösterilmiştir.

Tablo 5-21: Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında VAS ağrı değerlerinin grup içi karşılaştırması

Grup		VAS Ağrı			p^*
		BD	1.TD	2.TD	
KKEG (n=23)	Ortalama (SD)	6,65 (1,55)	3,43 (1,08)	4,04 (2,31)	<0,001
	Ortanca (Min-Max)	7 (4-9)	3 (2-5)	3 (1-9)	
KG (n=23)	Ortalama (SD)	6,56 (1,88)	3,48 (1,31)	4,08 (1,86)	<0,001
	Ortanca (Min-Max)	7 (3-9)	3 (2-6)	4 (1-7)	
	İkili Karşılaştırmalar				
	BD ile 1. TD		BD ile 2.TD		1.TD ile 2. TD
	z	$p^\#$	z	$p^\#$	Z $p^\#$
KKEG (n=23)	-4,229	<0,001	-3,866	<0,001	-1,438 0,150

KG (n=23)	-4,260	<0,001	-4,035	<0,001	-1,874	0,058
KKEG: Kan akımı kısıtlatmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum, BD: Başlangıç Değerlendirmesi, 1.TD: Birinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 1. Ay), 2.TD: İkinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 3.Ay) , VAS Ağrı: Vizüel Analog Skala Ağrı Değerlendirmesi <i>*Friedman Testi ($\alpha=0,05$), #Wilcoxon Signed Ranks Testi ($\alpha=0,05$)</i>						

Grafik 5-4: Her iki grupta VAS ağrı ortalama değerleri



Kontrol grubundaki VAS ağrı sonuçlara bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama VAS ağrı değerinde azalış saptandı ve bu azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($p<0,001$) ve BD ile 2.TD ($p<0,001$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu, 1.TD ile 2.TD ($p=0,058$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-21 ve Grafik 5-4’te gösterilmiştir.

b. Gruplar arası karşılaştırma

Her iki grupta 1.TD ile BD, 2.TD ile BD ve 2.TD ile 1.TD arasında VAS ağrı değerlerinin farkı hesaplandı. Elde edilen sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında, 1.TD ile BD ($p=0,704$) ve 2.TD ile BD ($p=0,823$) ve 2.TD ile 1. TD ($p=0,867$) arasındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-22’de verilmiştir.

Tablo 5-22: BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, VAS ağrı değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları

VAS Ağrı		KKEG (n=23)	KG (n=23)	p*
1.TD-BD	Ortalama (SD)	-3,22 (1,20)	-3,08 (1,04)	0,704
	Ortanca (Min/Max)	-3 (-5/-1)	-3 (-4/-1)	
2.TD-BD	Ortalama (SD)	-2,61 (1,99)	-2,48 (1,65)	0,823
	Ortanca (Min/Max)	-3 (-7/1)	-2 (-5/1)	
2.TD-1.TD	Ortalama (SD)	0,61 (1,99)	0,61 (1,37)	0,867
	Ortanca (Min/Max)	0 (-2/5)	1 (-2/3)	
KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum, VAS Ağrı: Vizüel Analog Skala Ağrı Değerlendirmesi				
*Mann Whitney U(a=0,05)				

5.4.5. Kronik Ağrı Kabullenme Anketi – 8 (CPAQ-8) Değerleri

a. Grup içi karşılaştırma

Kan akımı kısıtlamalı egzersiz grubundaki CPAQ-8 sonuçlara bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama CPAQ-8 değerinde artış saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($p < 0,001$), BD ile 2.TD ($p < 0,001$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu, 1.TD ile 2.TD ($p = 0,510$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-22 ve Grafik 5-5’te gösterilmiştir.

Tablo 5-23: Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında CPAQ-8 değerlerinin grup içi karşılaştırması

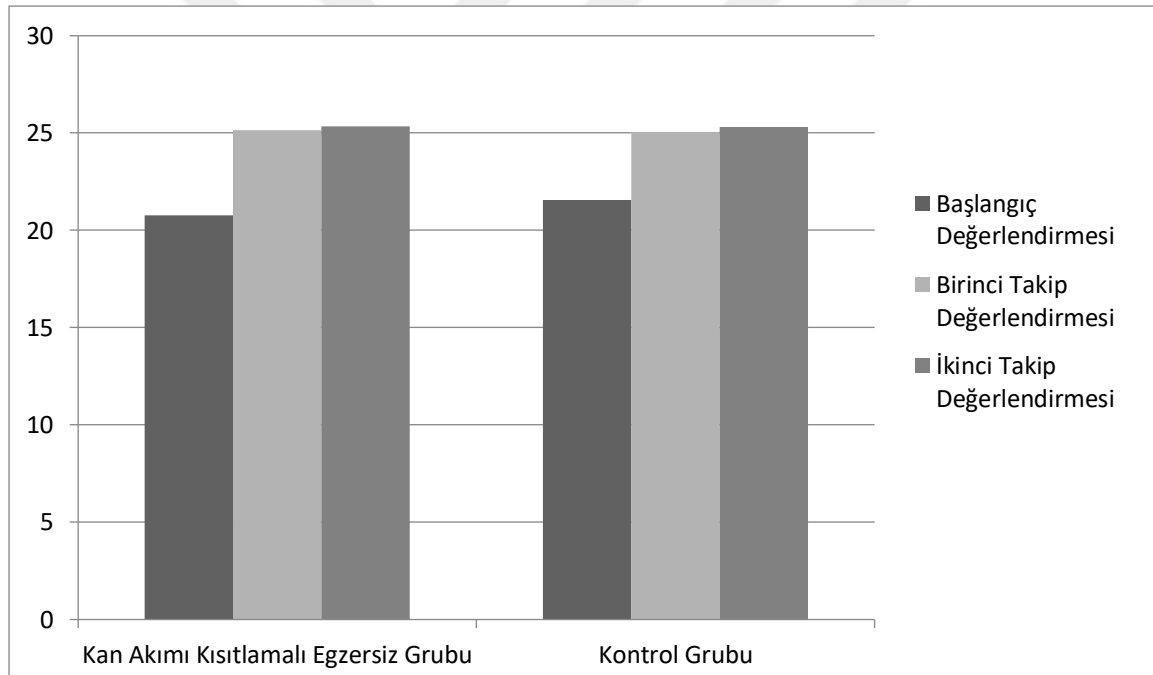
Grup		CPAQ-8			p^*
		BD	1.TD	2.TD	
KKEG (n=23)	Ortalama (SD)	20,78 (5,95)	25,13 (4,64)	25,35 (4,91)	<0,001
	Ortanca (Min-Max)	22 (9-30)	25 (19-33)	24 (17-34)	
KG (n=23)	Ortalama (SD)	21,56 (7,43)	25,04 (5,04)	25,30 (4,68)	<0,001
	Ortanca (Min-Max)	22 (10-33)	25 (17-36)	26 (18-33)	
	İkili Karşılaştırmalar				
	BD ile 1. TD		BD ile 2.TD		1.TD ile 2. TD
	z	$p^\#$	z	$p^\#$	Z $p^\#$
KKEG (n=23)	-3,521	<0,001	-3,602	<0,001	-0,659 0,510

KG (n=23)	-3,433	0,001	-3,536	<0,001	-0,719	0,472
---------------------	--------	-------	--------	--------	--------	-------

KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, **KG:** Kontrol grubu, **SD:** Standart Deviasyon, **Min:** Minimum, **Max:** Maksimum, **BD:** Başlangıç Değerlendirmesi, **1.TD:** Birinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 1. Ay), **2.TD:** İkinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 3.Ay), **CPAQ-8:** Kronik Ağrı Kabullenme Anketi - 8

**Friedman Testi ($\alpha=0,05$), #Wilcoxon Signed Ranks Testi ($\alpha=0,05$)*

Grafik 5-5: Her iki grupta CPAQ-8 ortalama değerleri



Kontrol grubundaki CPAQ-8 sonuçlara bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama CPAQ-8 değerinde artış saptandı ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p<0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($p<0,001$) ve BD ile 2.TD ($p<0,001$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu, 1.TD ile 2.TD ($p=0,472$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-23 ve Grafik 5-5’te gösterilmiştir.

b. Gruplar arası karşılaştırma

Her iki grupta 1.TD ile BD, 2.TD ile BD ve 2.TD ile 1.TD arasında CPAQ-8 değerlerinin farkı hesaplandı. Elde edilen sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında, 1.TD ile BD ($p=0,501$), 2.TD ile BD ($p=0,559$) ve 2. TD ile 1. TD ($p=0,965$) arasındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-24'te verilmiştir.

Tablo 5-24: BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, CPAQ-8 değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları

CPAQ-8		KKEG (n=23)	KG (n=23)	p*
1.TD-BD	Ortalama (SD)	4,35 (3,94)	3,48 (3,82)	0,501
	Ortanca (Min/Max)	4 (-6/12)	4 (-2/9)	
2.TD-BD	Ortalama (SD)	4,56 (4,71)	3,74 (3,84)	0,559
	Ortanca (Min/Max)	5 (-3/17)	3 (-4/10)	
2.TD-1.TD	Ortalama (SD)	0,22 (2,91)	0,26 (2,67)	0,965
	Ortanca (Min/Max)	1 (-7/5)	1 (-7/4)	
KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum, CPAQ-8: Kronik Ağrı Kabullenme Anketi - 8				
*Mann Whitney U(a=0,05)				

5.4.6. 24 Saatlik İdrarda Vanilil Mandelik Asit (VMA) Değerleri

a. Grup içi karşılaştırma

Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubundaki 24 saatlik idrarda VMA sonuçlarına bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama 24 saatlik idrarda VMA değerinde artış saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($p=0,001$), BD ile 2.TD ($p<0,001$) arasındaki değişiklikler anlamlı bulundu, 1.TD ile 2.TD ($p=0,211$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-25 ve Grafik 5-6’da gösterilmiştir.

Tablo 5-25: Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında 24 saatlik idrarda VMA değerlerinin grup içi karşılaştırması

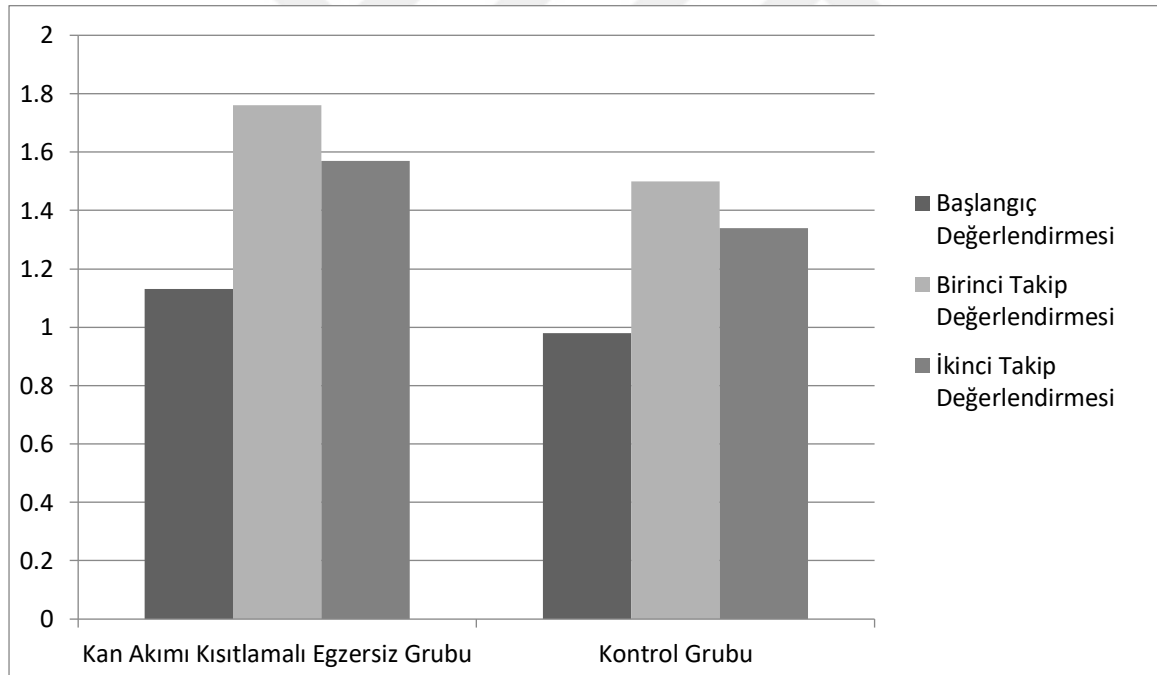
Grup		VMA			<i>p</i> *	
		BD	1.TD	2.TD		
KKEG (n=23)	<i>Ortalama (SD)</i>	1,13 (0,71)	1,76 (0,97)	1,57 (0,75)	<0,001	
	<i>Ortanca</i>	0,98	1,50	1,34		
	<i>(Min-Max)</i>	(0,27-3,45)	(0,24-4,31)	(0,43-3,11)		
KG (n=23)	<i>Ortalama (SD)</i>	1,04 (0,41)	1,36 (0,48)	1,17 (0,38)	<0,001	
	<i>Ortanca</i>	0,98	1,33	1,12		
	<i>(Min-Max)</i>	(0,37-2,26)	(0,44-2,32)	(0,51-1,97)		
	İkili Karşılaştırmalar					
	BD ile 1. TD		BD ile 2.TD		1.TD ile 2. TD	
	<i>z</i>	<i>p</i> [#]	<i>Z</i>	<i>p</i> [#]	<i>z</i>	<i>p</i> [#]
KKEG (n=23)						

	-4,015	<0,001	-3,316	0,001	-1,250	0,211
KG (n=23)	-3,788	<0,001	-2,520	0,012	-1,795	0,073

KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, **KG:** Kontrol grubu, **SD:** Standart Deviasyon, **Min:** Minimum, **Max:** Maksimum, **BD:** Başlangıç Değerlendirmesi, **1.TD:** Birinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 1. Ay), **2.TD:** İkinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 3. Ay), **VMA:** 24 saatlik idrarda vanilil mandelik asit

*Friedman Testi ($\alpha=0,05$), #Wilcoxon Signed Ranks Testi ($\alpha=0,05$)

Grafik 5-6: Her iki grupta 24 saatlik idrarda VMA ortalama değerleri



Kontrol grubundaki 24 saatlik idrarda VMA sonuçlara bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama 24 saatlik idrarda VMA değerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($p=0,001$), BD ile 2.TD ($p=0,012$) arasındaki değişiklikler anlamlı bulundu, 1.TD ile 2.TD

($p=0,073$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-25 ve Grafik 5-6’da gösterilmiştir.

b. Gruplar arası karşılaştırma

Her iki grupta 1.TD ile BD, 2.TD ile BD ve 2.TD ile 1.TD arasında 24 saatlik idrarda VMA değerlerinin farkı hesaplandı. Elde edilen sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında, 1.TD ile BD ($p=0,040$) ve 2.TD ile BD ($p=0,023$) arasındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, 2. TD ile 1. TD ($p=0,637$) arasında değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-26’da verilmiştir.

Tablo 5-26: BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, 24 saatlik idrarda VMA değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları

VMA		KKEG (n=23)	KG (n=23)	p^*
1.TD-BD	Ortalama (SD)	0,63 (0,56)	0,32 (0,27)	0,040
	Ortanca	0,55	0,27	
	(Min/Max)	(-0,18/2,37)	(-0,28/0,85)	
2.TD-BD	Ortalama (SD)	0,44 (0,55)	0,13 (0,32)	0,023
	Ortanca	0,27	0,13	
	(Min/Max)	(-0,34/1,77)	(-0,35/1,07)	
2.TD-1.TD	Ortalama (SD)	-0,19 (0,67)	-0,18 (0,31)	0,637
	Ortanca	-0,13	-0,25	
	(Min/Max)	(-2,10/1,01)	(-0,67/0,48)	

KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum, VMA: 24 saatlik idrarda vanilil mandelik asit

*Mann Whitney U($\alpha=0,05$)

5.4.7. 24 Saatlik İdrarda 5- Hidroksiindol Asetik Asit (5-HIAA) Değerleri

a. Grup içi karşılaştırma

Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubundaki 24 saatlik idrarda 5-HIAA sonuçlarına bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama 24 saatlik idrarda 5-HIAA değerinde artış saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p<0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($p<0,001$), BD ile 2.TD ($p=0,002$) ve 1.TD ile 2.TD ($p=0,001$) arasındaki değişiklikler anlamlı bulundu. Sonuçlar Tablo 5-27 ve Grafik 5-7’de gösterilmiştir.

Tablo 5-27: Her iki grupta BD, 1.TD ve 2.TD arasında 24 saatlik idrarda 5-HIAA değerlerinin grup içi karşılaştırması

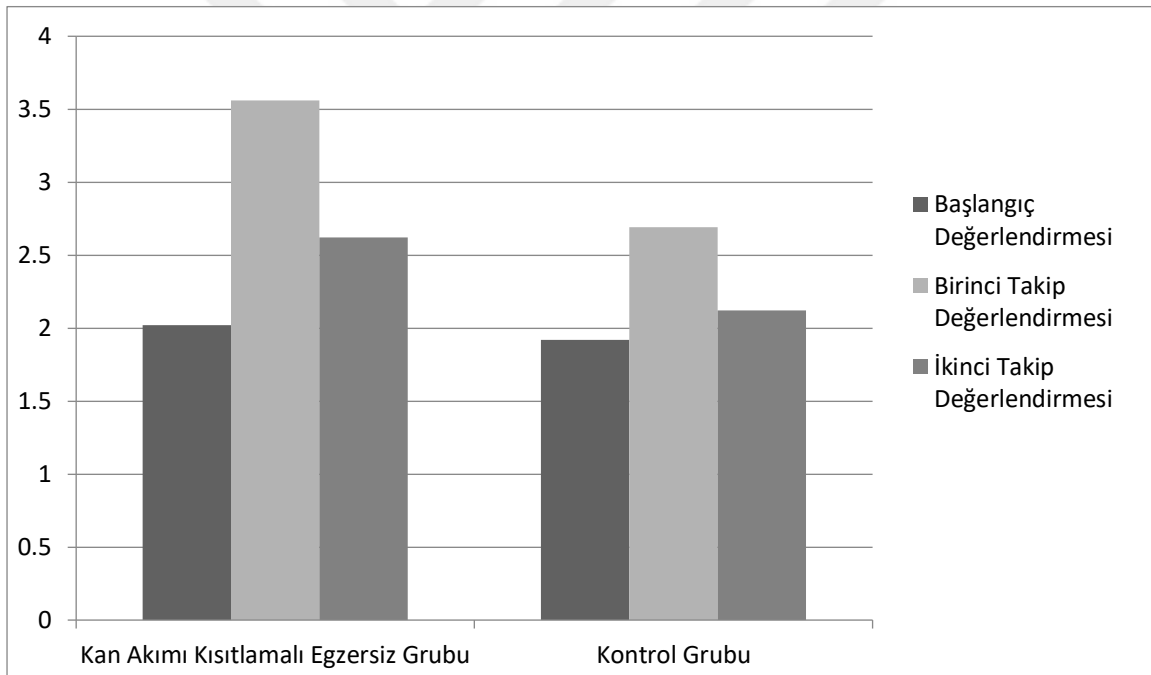
Grup		5- HIAA			p^*
		BD	1.TD	2.TD	
KKEG (n=23)	Ortalama (SD)	2,02 (0,73)	3,56 (1,34)	2,62 (0,90)	<0,001
	Ortanca (Min-Max)	1,92 (0,74-3,73)	3,57 (0,99-5,88)	2,42 (0,86-4,16)	
KG (n=23)	Ortalama (SD)	1,92 (0,46)	2,69 (1,07)	2,12 (0,70)	<0,001
	Ortanca (Min-Max)	1,93 (0,84-2,99)	2,41 (0,99-5,64)	2,02 (0,73-4,00)	
	İkili Karşılaştırmalar				
	BD ile 1. TD		BD ile 2.TD		1.TD ile 2. TD
	z	$p^{\#}$	Z	$p^{\#}$	Z $p^{\#}$

KKEG (n=23)	-4,137	<0,001	-3,041	0,002	-3,376	0,001
KG (n=23)	-4,153	<0,001	-3,605	<0,001	-1,354	0,176

KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, **KG:** Kontrol grubu, **SD:** Standart Deviasyon, **Min:** Minimum, **Max:** Maksimum, **BD:** Başlangıç Değerlendirmesi, **1.TD:** Birinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 1. Ay), **2.TD:** İkinci Takip Değerlendirmesi (Tedavi Sonrası 3. Ay), **5-HIAA:** 24 saatlik 5- hidroksiindol asetik asit

**Friedman Testi ($\alpha=0,05$), #Wilcoxon Signed Ranks Testi ($\alpha=0,05$)*

Grafik 5-7: Her iki grupta 24 saatlik idrarda 5-HIAA ortalama değerleri



Kontrol grubundaki 24 saatlik idrarda 5-HIAA sonuçlara bakıldığında hem 1.TD’de hem de 2.TD’de BD’ye göre ortalama 24 saatlik idrarda 5-HIAA değerinde artış saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Üç ölçüm arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunduğundan ölçümler arasında ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. BD ile 1.TD ($p<0,001$) ve BD ile 2.TD ($p<0,001$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu, 1.TD ile 2.TD ($p=0,176$) arasındaki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-27 ve Grafik 5-7’de gösterilmiştir.

b. Gruplar arası karşılaştırma

Her iki grupta 1.TD ile BD, 2.TD ile BD ve 2.TD ile 1.TD arasında 24 saatlik idrarda 5-HIAA değerlerinin farkı hesaplandı. Elde edilen sonuçlar iki grup arasında karşılaştırıldığında, 1.TD ile BD ($p=0,002$) ve 2.TD ile BD ($p=0,030$) arasında değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulundu, 2. TD ile 1. TD ($p=0,210$) arasında değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sonuçlar Tablo 5-28’de verilmiştir.

Tablo 5-28: BD, 1.TD ve 2.TD değerlendirmelerinde, 24 saatlik idrarda 5-HIAA değerleri arasındaki farkın gruplar arası karşılaştırmaları

5- HIAA		KKEG (n=23)	KG (n=23)	p*
1.TD-BD	Ortalama (SD)	1,55 (1,10)	0,78 (0,90)	0,002
	Ortanca	1,21	0,55	
	(Min/Max)	(-0,25/4,15)	(-0,01/3,70)	
2.TD-BD	Ortalama (SD)	0,61 (0,57)	0,20 (0,58)	0,030
	Ortanca	0,57	0,18	
	(Min/Max)	(-0,94/2,69)	(-0,69/2,04)	
2.TD-1.TD	Ortalama (SD)	-0,94 (1,16)	-0,57 (0,65)	0,210
	Ortanca	-0,72	-0,54	
	(Min/Max)	(-3,84/1,47)	(-2,47/0,53)	
KKEG: Kan akımı kısıtlanmalı egzersiz grubu, KG: Kontrol grubu, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max: Maksimum, , 5-HIAA: 24 saatlik 5- hidroksiindol asetik asit				
*Mann Whitney U(a=0,05)				

VI. TARTIŞMA

Bu bölümde çalışmaya dair amaç, metodolojik etmenler, elde edilen sonuçlar, çalışmanın gücü ve kısıtlamaları güncel çalışmalar eşliğinde tartışılacaktır.

A. Sonuçların Değerlendirilmesi

6.1. Sonuçların Genel Değerlendirilmesi

Kadın fibromiyalji hastalarında yapılan bu çalışmanın sonuçlarına baktığımızda, her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı değişimler; Fibromiyalji Etki Anketi'nde (FIQ) azalış, Santral Sensitizasyon Ölçeği'nde (CSI) azalış, Beck Depresyon Ölçeği'nde (BDÖ) azalış, Vizüel Analog Skala ile ağrı değerlendirmesinde (VAS Ağrı) azalış, Kronik Ağrı Kabullenme Anketi-8'de (CPAQ-8) artış, 24 saatlik idrarda VMA düzeyi ve 5-HIAA düzeylerinde artış şeklinde görülmüştür. İki grup karşılaştırıldığında ise, sham kan akımı kısıtlamalı düşük düzey aerobik egzersiz yapan kontrol grubuna (KG) kıyasla, gerçek kan akımı kısıtlamalı düşük düzey aerobik egzersiz yapan deney grubu (KKEG), FIQ, CSI ve BDÖ'de azalışta ve 24 saatlik idrarda VMA düzeyi ve 5-HIAA düzeylerinde artışta istatistiksel olarak anlamlı şekilde üstün bulunmuştur. VAS Ağrı ve CPAQ-8 skorlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Aşağıda çalışmanın sonuçları alt başlıklar halinde literatür eşliğinde tartışılacaktır.

6.2. Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)

Van Santen ve ark.'ın 37 FMS tanılı kadın hastayla yaptıkları, yüksek yoğunluklu egzersiz ile düşük yoğunluklu egzersizi karşılaştıran bir çalışmada, yüksek yoğunluklu egzersiz grubunda ağrı ve yorgunlukta artışla birlikte FMS semptomlarında alevlenme saptanmış, düşük yoğunluklu egzersiz grubuna göre ek bir zindelik getirisi de sağlanamamıştır. Bu çalışmada katılan hastaların ancak yarısı, önceden belirlenen seansların en az %67'sine katılım şartına uyabilmiştir. Araştırmacılar bu sonuçları yüksek yoğunluklu egzersiz sonrası ortaya çıkan egzersiz ilişkili ağrı ve yorgunluğa ve bu etmenlerin hastanın tedaviye inancını

yitirmesine sebep oluşuna, zaman tüketimi ve artan stresle birlikte duygudurumunun da kötüye gitmesine bağlamışlardır (125).

Mannerkorpi ve ark.'nın 67 FMS tanılı kadın hastayla yaptıkları, orta-yüksek yoğunluklu nordik yürüme egzersizi ile düşük yoğunluklu yürümenin karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki grup arasında ağrı skorları arasında fark bulunmamakla birlikte, zindeliği ve fonksiyonel durumu da ölçen FIQ açısından orta-yüksek yoğunluklu egzersiz grubu istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla iyileşme göstermiştir. Bu çalışmada nordik yürümede kullanılan çubukların hastanın yükünü azalttığı ve bununla birlikte egzersiz yoğunluğunun hastanın durumuna göre düşük dereceden başlayarak kademeli artırılmasının semptom alevlenmesini engellediği dile getirilmiştir (126).

Bizim çalışmamızda ise farklı olarak hastalar hekim kontrolünde ve klinikte egzersize alınmıştır. Bu durum hastaların kendilerini güvende hissetmesine neden olmuş ve egzersize uyumlarını arttırmıştır. Hastaların hiçbirinde egzersiz sırasında semptomlarda alevlenme olmamış, tedavi sonrası ve üçüncü ay kontrolleri covid pandemisine denk gelmesine rağmen hastalar egzersizlerine uyum sağlamışlardır. Bu durum, hastaların egzersize motive edildiklerinde ve egzersizin etkilerini gördüklerinde egzersize devamlılıklarının daha iyi olduğunu düşündürmektedir.

Ozaki ve ark.'nın 18 yaşlı hasta ile yaptığı, düşük yoğunluklu aerobik egzersiz ile kan akımı kısıtlamalı düşük yoğunluklu aerobik egzersizin karşılaştırıldığı bir çalışmada, kan akımı kısıtlamalı egzersiz yapan grupta kontrol grubuna kıyasla genel kondisyonu gösteren VO2max düzeyleri, zamanlı kalk ve yürü testi ile birlikte yaşam kalitesi belirteçlerinde, uyluk kaslarının hacminde ve gücünde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Bu etkiler kan akımı kısıtlamalı egzersizin sağladığı pozitif adaptasyonlara bağlanmış, yaşça ileri olan çalışma popülasyonunda istenmeyen etki görülmemiştir (165).

Ozaki ve ark.'nın yaptıkları çalışmadan farklı olarak bizim hastalarımız daha genç nüfustan hastalardı. Ancak yaşlı popülasyona benzer biçimde FMS hastalarında da fiziksel aktivite ile ağrı artışı nedeni ile aktivitenin sınırlanması durumu mevcuttur. Çalışmamız sonunda, kan akımı kısıtlamalı egzersiz ile FIQ'da klasik egzersize kıyasla daha fazla kazanç saptanması, bu teknikle yapılabilecek aerobik egzersizin hastaların fonksiyonel kapasitesine ek

bir katkı sağlayacağını ve hastaların bu tekniği tolere edebileceklerini göstermektedir. Kan akımı kısıtlamalı egzersiz tekniği FMS tedavisinde yeni bir seçenek olarak kullanılabilir.

6.3. Santral Sensitizasyon Ölçeği (CSI)

Egzersiz tedavisinin santral sensitize ağrıya ve Santral Sensitizasyon Ölçeği (CSI) skorlarına etkisini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bid ve ark.'nın 128 kronik non-spesifik bel ağrısı olan hastada egzersiz ile klasik fizyoterapi yöntemlerini karşılaştırdığı çalışmada, sadece Mckenzie egzersizlerini yapan deney grubunda CSI skorlarında, ağrı skorlarında ve engellilikte kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir (166). Bu durum egzersize bağlı endojen analjezi olarak da adlandırılan inen ağrı yollarında ortaya çıkan inhibitör etkiye bağlanmıştır (166, 167).

Lannersten ve ark.'nın yaptığı, omzunda miyalji olan hastaları, fibromiyalji hastalarını ve sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir çalışmada, fibromiyalji hastalarında egzersiz aracılı endojen analjezi mekanizmasının sağlıklı bireylerde ve miyaljisi olan hastalarda olduğu gibi fonksiyon göstermediği ve ağrı inhibisyonunda etkin rol alamadığı belirtilmiştir. Bu durumda FMS hastalarının semptom alevlenmesini önlemek adına düşük düzey egzersiz rejimlerine bağlı kalması gerektiği öne sürülmüştür (168).

Çalışmamızda da her iki grupta santral sensitizasyon ölçeğinde düzelme görülmesi, düzenli egzersiz ile sağlanan ve 24 saatlik idrar tahlilleri ile gösterilen noradrenalin-serotonin düzeyindeki anlamlı artışa bağlanabilir. Hastaların fiziksel aktivitelerinin artmasıyla birlikte artan özsaygı ve özgüven de santral sensitizasyonu kontrol altına almada etkili faktörler arasında sayılabilir.

6.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

FMS'ye sıklıkla eşlik eden psikojenik komorbiditelerin başında gelen depresyonun ağrı ve yorgunluk gibi hastalığın diğer semptomları üzerinde kötü etki ortaya çıkardığı gösterilmiştir (169). Bu nedenle fibromiyalji tanılı hastaların sadece fiziksel semptomlar yönünden değil depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik komorbiditelerin varlığı açısından da değerlendirilmesi ve takip edilmesi gerekmektedir (1).

Arcos-Carmona ve ark.'nın yaptıkları 56 kadın fibromiyalji hastasında, aerobik egzersiz ve gevşeme teknikleri ile plasebo tedavi karşılaştırılmış, deney grubu, plasebo grubuna kıyasla BDÖ skorları, uyku kalitesi ve yaşam kalitesi ölçek skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme göstermiştir (170).

Sañudo ve ark.'nın yaptıkları 64 fibromiyalji tanılı kadın hastayı içeren çalışmada, aerobik egzersiz ile aerobik, güçlendirme ve germe egzersizlerinin birleşiminden oluşan kombine egzersiz tedavisi karşılaştırılmış. BDÖ, FIQ ve yaşam kalitesi ölçeklerinde her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülürken, gruplar arasında anlamlı bir fark oluşmadığı ancak sadece aerobik egzersiz yapan grubun, kombine egzersiz grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile, BDÖ'de daha iyi skorlara sahip olduğu belirtilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark çıkmaması örneklem büyüklüğünün yetersiz olmasına bağlanırken, tedavide diğer egzersizlere zaman ayrılmasının, aerobik egzersizin depresyon üzerindeki olumlu etkilerini azaltabileceği belirtilmiştir (171).

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde düzenli egzersizle depresyon skorlarında azalma gözlemlendi. Ancak bilindiği üzere fibromiyalji sendromu farklı alt gruplara ayrılabilir ve bu alt grupların bazılarında depresyon daha şiddetli ve ön plandadır. Çalışmamıza ağır depresyonu olan hastalar alınmadığı için bu hastalara ait bir yorumda bulunmak doğru olmayacaktır. Gözetim altında yapılan egzersiz, hastaların kendini güvende hissederek programa daha iyi uyum sağlamalarına yardımcı olur, bu avantaj kullanılarak daha yüksek şiddette depresyonu olan FMS hastalarında kan akımı kısıtlamalı egzersiz modalitesinin etkilerini araştıran çalışmalar yapılmalıdır.

6.5. Vizüel Analog Skala ile Ağrı Değerlendirmesi (VAS Ağrı)

Van Santen ve ark.'ın 37 FMS tanılı kadın hastayla yaptıkları, yüksek yoğunluklu egzersiz ile düşük yoğunluklu egzersizi karşılaştıran çalışmada, yüksek yoğunluklu egzersiz grubunda VAS ağrı skorunda 53 milimetreden 64 milimetreye, düşük yoğunluklu egzersiz grubunda ise 52 milimetreden 54 milimetreye yükselmiştir. Bu durum fibromiyalji hasta grubunda yüksek yoğunluklu egzersiz toleransının düşük olmasına bağlanmıştır (125).

Mannerkorpi ve ark.'nın 67 FMS tanılı kadın hastayla yaptıkları, orta-yüksek yoğunluklu nordik yürüme egzersizi ile düşük yoğunluklu yürümenin karşılaştırıldığı

çalışmada, iki grup arasında ağrı skorları arasında fark bulunmamıştır (126). Bu durum Häuser ve ark.'nın, aerobik egzersiz çeşitlerinin FMS'deki etkileri üzerine yaptığı derlemede de dile getirilmiş, orta-yüksek yoğunluklu aerobik egzersizin düşük yoğunluklu aerobik egzersize ağrı anlamında bir üstünlüğü bulunmadığı, tedavi sonrası takipte ağrı üzerine olumlu etkileri sürdürmek için egzersiz yapmaya devam etmek gerektiği belirtilmiştir (172).

Bizim çalışmamızda da VAS ağrı değerlerinde azalma gözlemlenmiş olup iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu durum ve ağrı skorlarındaki düzelmenin üçüncü ay kontrolünde artarak devam etmiyor olması, COVID-19 pandemisi sebebiyle hastaların egzersizlerini beklenen düzeyde sürdürememesine hem de pandemi sebebiyle oluşan kaygıdaki artışa bağlanabilir.

6.6. Kronik Ağrı Kabullenme Anketi – 8 (CPAQ-8)

Kronik ağrı deneyimi, yaygın bir acı hissiyle birlikte fiziksel, duygusal, sosyal ve mesleki işlevsellikte kısıtlamalarla ilişkilendirilebilir. Araştırmalar, kronik ağrı sekellerinin, ağrının kabul edilmesiyle bir derece ile iyileştirilebileceğini ve daha iyi bir işlevsellik ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda ağrı kabullenmesini ölçmek için Fish ve ark.'nın geliştirdiği 8 soruluk kronik ağrı kabullenme anketi -8 (CPAQ-8) kullanıldı. Daha yüksek CPAQ-8 puanları, daha az depresyon ve anksiyete, ağrı şiddeti, ağrı etkileşimi ve ağrı için tedaviye başvurma ile ilişkilendirilmektedir (173).

Soriano-Maldonado ve ark.'nın FMS tanılı 468 kadın hastada yaptığı bir çalışmada, daha yüksek aerobik egzersiz kondisyonu ve zindelik, daha fazla kronik ağrı öz-yeterliliği, ağrı kabullenme ve daha az ağrı felaketleştirme ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir. Hastaların işlevselliğini artırmada aerobik egzersizlerin, kontrendikasyon yoksa, mutlaka tedavi reçetesine eklenmesi gerektiği, bu yolla ağrı kabullenmenin ve ağrı öz-yeterliliğinin artırılabilirliği vurgulanmıştır (174).

Kronik ağrı deneyimi sadece FMS'de değil, birçok hastalıkta hastaların doktora başvurmalarının temel nedenidir. Günümüzde var olan tedavi yaklaşımları ile hastaların kronik ağrılarını tamamen geçirmek çoğunlukla olası olmamaktadır. Bu nedenle hastalar ile net olarak

konusmak ve ağrı düzeyini azaltarak kabul edilebilir, yaşanabilir bir düzeye indirmek çoğunlukla tedavide hedef olmaktadır. Ancak hekimin bu hedefinin hasta tarafından kabul edilmesi her zaman çok mümkün olmamaktadır. Özellikle yaşadıkları ağrı deneyimini çevrelerine inandıramayan FMS hastaları için bu durum önemli bir sorundur. Ancak yaptığımız düzenli egzersizlerle, hem ağrı düzeyini biraz azaltıp hem de ağrıya rağmen fonksiyonel olabildiklerini ve fiziksel aktivitenin kendilerine zarar vermediğini hastalara gösterdiğimiz çalışmamız hastaların bu ağrıyı kabul etmelerini kolaylaştırmıştır. Bu nedenle tedavilerin hedefi, hastalar ile ihtiyaçlarını karşılayacak bir programı birlikte oluşturmak, korkularını yenmek böylece yaşam kalitelerini arttırmak olmalıdır.

6.7. 24 Saatlik İdrarda Vanilil Mandelik Asit (VMA) Düzeyleri

Katekolaminler olarak bilinen, epinefrin, adrenalin, norepinefrin ve dopaminin son ürünü idrarla atılan VMA'dır ve VMA, idrarda diğer aminlere göre 10 ila 100 kat daha fazla konsantrasyonda bulunur (175). Stres cevabında adrenal bezlerden salgılanan bu aminlerin santral sinir sisteminde ağrı, bilişsel işlevler ve uykunun düzenlenmesinde görev aldığı bilinmektedir (176). Yapılan çalışmalar, fibromiyalji tanılı kadınlarda, hipotalamohipofizer-adrenal aksta anormallikler olduğunu göstermekle birlikte, bulgular tutarsızdır (177). Bununla birlikte bu hastalarda artmış sempatik aktivite ve azalmış parasempatik aktivitenin mevcut olduğu bilinmektedir ve otonomik disfonksiyon, FMS patogenezinde açıklanamayan parçaların çözülmesinde anahtar rol üstlenebilecek, araştırılmayı hak eden önemli bir sorundur (178).

Yunus ve ark.'nın, 30 fibromiyalji tanılı kadın hasta ve önemli bir ağrısı olmayan 30 sağlıklı kontrol ile yaptığı, serum ve idrar katekolaminlerini ve bu aminlerinin düzeyinin semptomlarla ilişkisini araştıran çalışmada, gruplar arasında önemli bir farklılık gözlenmemiş ve katekolamin seviyeleri ile klinik özelliklerin korelasyon bulunmamıştır (176).

Riva ve ark.'nın yaptığı 29 fibromiyalji tanılı kadın hasta ve yaş olarak eşleşen 29 sağlıklı kontrolü içeren başka bir çalışmada, idrar katekolaminleri ve kalp atış hızı, kontrollü bir hastane ortamında (gevşeme, uzun süreli zihinsel stres testi ve uyku dahil) 24 saatlik bir süre boyunca ve günlük aktivite sırasında değerlendirilmiştir. Sonuç olarak fibromiyalji hastalarında

gece ve gündüz idrar katekolamin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük çıkmıştır (179).

24 saatlik idrarda VMA düzeyleri üzerine fibromiyalji hasta topluluğunda daha önce yapılmış bir çalışma görünmemektedir. Bu çalışmada her iki hasta grubunda başlangıç 24 saatlik idrarda VMA değerleri ortalama 1,08 mg/l olarak bulunmuş olup, laboratuvar normal alt değeri olan 1.6 mg/l'nin altındadır. 6 haftalık egzersiz programı sonrası gerçek kan akımı kısıtlamalı egzersiz grubunda (KKEG) VMA düzeyi ortalama 1,76 mg/l'ye laboratuvar normalinin alt sınırının üstüne çıkmıştır, kontrol grubunda (KG) ise ortalama 1,36 mg/l'ye yükselmiş ancak normal alt sınıra ulaşamamıştır.

Ancak her iki grupta da bu artış, hastaların fonksiyonlarını, depresyon düzeylerini, yaşam kalitelerini, ağrılarını kabul edişlerini olumlu yönde etkilemiştir. Çalışmamızın sonuçları, kan akımı kısıtlaması ile yapılan aerobik egzersizin FMS hastalarında katekolamin düzeylerini normal sınırlara çıkarmaya yardımcı olduğunu ve bu yolla ağrı algısında normalleşme görüldüğünü göstermektedir. Bu sonuçla, FMS hastalarının tedavi protokollerine özellikle kan akımı kısıtlamalı egzersizlerin eklenmesinin önerilmesi gerektiği düşünülmektedir.

6.8. 24 Saatlik İdrarda 5-Hidroksiindol Asetik Asit (5-HIAA) Düzeyleri

5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA) serotonin düzeylerini ölçmek için bir vekil olarak kullanılmaktadır, düzeyleri serotoninin sistemik etkileriyle ilişkilidir ve prognostik kapasitesi önemlidir. Serotonin esas olarak gastrointestinal sistemdeki enterokromaffin hücreleri tarafından ve daha az ölçüde sinir sistemi içindeki nöronlar tarafından salgılanır (180, 181). 24 saatlik idrarda düşük 5-HIAA düzeyleri ile prezante olan hastalıklar arasında obsesif kompulsif bozukluk, aromatik L-amino asit dekarboksilasyon eksikliği, sepiapterin redüktaz eksikliği, multipl skleroz ve fibromiyalji sendromu bulunmaktadır (182, 183).

Fibromiyalji tanılı kadın hastalarla, aynı ağrı özelliklerini ve benzer demografik özellikleri gösteren kronik bel ağrılı kadın hastaları, 24 saatlik idrarda 5-HIAA düzeyleri açısından karşılaştıran bir çalışmada, fibromiyalji hastalarının 5-HIAA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bu durum fibromiyalji hastalarının yüksek somatizasyon ve depresiflik ölçeği skorları ile ilişkilendirilmiş, fibromiyalji patogeneğinde

günden güne daha çok işaret edilen serotonin eksikliğine bir kanıt oluşturabileceği öne sürülmüştür (183).

Valim ve ark.'nın yaptığı, 22 fibromiyalji tanılı kadın hastayı içeren, aerobik egzersiz ile germe egzersiz programlarının serum serotonin ve 5-HIAA seviyelerine etkisini inceleyen bir çalışmada, 20 haftalık egzersiz tedavisi sonrası aerobik egzersiz grubunun serotonin ve 5-HIAA düzeyleri, germe egzersizi grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar fibromiyalji tedavisinde aerobik egzersizin diğer egzersiz modalitelerine olan üstünlüğünün serotonin artırma etkisinden kaynaklanabileceğini belirtmiştir (184).

Yukarıdaki çalışmalar gibi bizim çalışmamızda da serotonin düzeyleri aerobik egzersiz ile artmış ve bu artış kliniğe, depresyonda ve ağrıda azalma, fonksiyonellikte artış ile birlikte santral sensitizasyonda düzelme şeklinde yansımıştır. Ancak bilindiği üzere serotonin düzeyinde artış kalıcı olmayabilir. Bizim çalışmamızda COVID-19 pandemisi nedeniyle düzenli egzersiz yapmada zorluklar çıkmasına ve anksiyete düzeylerinde artış olmasına rağmen hastaların serotonin düzeylerindeki artış üçüncü ayda da devam etmiştir. Bu durum artan serotonin'in sağladığı fonksiyonel faydanın, egzersiz düzenli yapılamasa da benzer etkileri devam ettirdiğini göstermektedir. Özellikle kan akımı kısıtlanması ile yaratılan iskemik ortam bu durumun oluşmasında etkili olabilir.

B. Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Çalışmaya katılan hastaların çalışmaya alınma kriterlerine uygun olarak seçilmesi, randomizasyon yapılmış olması ve gruplarda temel demografik özelliklerin ve başlangıç değerlerinin homojen olması çalışmanın güçlü yanlarından.

Yaptığımız çalışmada egzersiz tedavisinin tüm seanslarının doktor gözetiminde yapılması hastaların tedaviye uyumunu ve böylece çalışmanın gücünü artırmıştır. Kan akımı kısıtlamada bandaj sıkılığının tedavi öncesi ultrason ile değerlendirilmesi, her bireye özgün bir sıkılık düzeyi belirlenmesine yardımcı olmuş, az veya fazla kan akımı kısıtlama uygulanmasının önüne geçmiştir.

Çalışmaya başlanmadan önce güç analizi yapılarak gruplarda olması gereken hasta sayısının hesaplanmış ve buna uygun hasta sayısına ulaşılmış olması da çalışmanın güçlü yanlarından.

Her iki gruba da bandajlama uygulanması hastaları körleştirmiş, tedaviyi düzenleyen ve eşlik eden hekim ile değerlendirmeyi yapan hekimin ayrı hekimler olması sayesinde, değerlendirmeyi yapan hekim de körleştirilmiştir. Bu sayede randomize kontrollü çift kör prospektif bir çalışma ortaya çıkmış, çalışmanın bilimsel değeri arttırılmıştır.

İstanbul şartlarında, 6 hafta boyunca, haftanın 4 günü hastaneye gelmenin hastalar üzerinde yarattığı ek yorgunluk ve stres çalışmanın zaaflarından biri olarak sayılabilir. COVID-19 pandemisinin yarattığı anksiyete ve depresyon ayrıca çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olup bu çalışmanın tedavi sonrası kontrol kısmının pandemi dönemine denk gelmesi bir başka zaaftır.

Teknik kısıtlılık olarak sadece kadın fibromiyalji hastalarının çalışmaya dahil edilmesi, fibromiyalji etki anketinde hastalıktan ciddi derecede etkilenmiş hastaların çalışma dışında bırakılması sayılabilir. Bu kısıtlılıklar kan akımı kısıtlamalı egzersiz tedavisinin hastalıktan ciddi derecede etkilenmiş kadın hastalarda ve erkek fibromiyalji tanılı hastalardaki etkisi üzerine yorum yapılamamasına neden olmaktadır.

Tedavi takip süresinin 12 hafta olması, bu tedavinin 12 haftadan uzun dönemdeki etkileri üzerinde yorum yapılmasını zorlaştırmaktadır. Kan akımı kısıtlamalı egzersizin fibromiyalji hastalarındaki uzun dönem etkilerini araştıran daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

C. Öneriler

Kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersizin fibromiyalji hastalarındaki etkilerine dair daha önce yapılmış bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda uygulanan 6 hafta ve haftada 4 seans olacak şekilde yapılan kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz programı, bu tekniğin fibromiyalji tedavisindeki etkinliğini kanıtlamıştır.

Kan akımı kısıtlamalı egzersiz tekniğinin, pratikte egzersiz yoğunluğunu artırmadan yapılan ve bu yönüyle hastaları zorlamayan bir teknik olduğu için fibromiyalji hasta topluluğunda ilgi oluşturduğu gözlemlenmiştir. Hastaların tedaviye katılımını artırmak ve rehabilitasyon başarısını artırmak için daha çok kullanılmalıdır.

Bu hasta grubunda henüz yeni uygulanan bir teknik olması, uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi nedeniyle, bu çalışmanın kapsamında yer bulamamış olan laboratuvar incelemeleri ve fonksiyonel kraniyal görüntüleme yöntemlerini de içeren yeni çalışmalar yapılması önerilir. Bu sayede kan akımı kısıtlamalı egzersiz tekniğinin fibromiyalji hastalarında oluşturduğu etkiler daha net biçimde ortaya konabilir.

D. Sonuç

Fibromiyalji tanısı almış kadın hastalarda kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersizin etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada; gerçek kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz grubunda (KKEG) anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir. KKEG grubunda hastalık patogenezinde eksikliği işaret edilen nörotransmitter düzeylerinde anlamlı bir yükselme gözlemlenmiş olup, işlevsellik, fonksiyonel durum, ağrı ve duygudurumdaki iyileşme bu durumla ilişkilendirilmiştir. Bu konuda daha çok sayıda ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

VII. KAYNAKLAR

1. Evcik D, Ketenci A, Sindel D. The Turkish Society of Physical Medicine and Rehabilitation (TSPMR) guideline recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2019;65(2):111.
2. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current pain and headache reports*. 2013;17(8):356.
3. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(2):318-28.
4. Fitzcharles M-A, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, et al. Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome. *Pain Res Manag*. 2012;18:1-52.
5. Singh L, Kaur A, Bhatti MS, Bhatti R. Possible molecular mediators involved and mechanistic insight into fibromyalgia and associated co-morbidities. *Neurochemical research*. 2019:1-16.
6. Michiels V, Cluydts R. Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2001;103(2):84-93.
7. Bidonde J, Jean Busch A, Bath B, Milosavljevic S. Exercise for adults with fibromyalgia: an umbrella systematic review with synthesis of best evidence. *Current rheumatology reviews*. 2014;10(1):45-79.
8. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Dal Bello-Haas V, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Current pain and headache reports*. 2011;15(5):358.
9. Genc A, Tur BS, Aytur YK, Oztuna D, Erdogan MF. Does aerobic exercise affect the hypothalamic-pituitary-adrenal hormonal response in patients with fibromyalgia syndrome? *Journal of physical therapy science*. 2015;27(7):2225-31.
10. Patterson SD, Hughes L, Head P, Warmington S, Brandner C. Blood flow restriction training: a novel approach to augment clinical rehabilitation: how to do it. *BMJ Publishing Group Ltd and British Association of Sport and Exercise Medicine*; 2017.
11. Loenneke JP, Pujol TJ. The use of occlusion training to produce muscle hypertrophy. *Strength & Conditioning Journal*. 2009;31(3):77-84.
12. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain research and treatment*. 2012;2012.
13. Yunus M, Masi A. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder, and psychogenic pain. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 1993;2:1396-8.
14. Kayhan Ö. *Fibromiyalji: Medikomat Basın Yayım*. Ankara; 1995.
15. Inanici FF, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Current pain and headache reports*. 2004;8(5):369-78.
16. Jain AK, Carruthers BM, van de Sande MI, Barron SR, Donaldson CS, Dunne JV, et al. Fibromyalgia syndrome: Canadian clinical working case definition, diagnostic and

treatment protocols—a consensus document. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 2003;11(4):3-107.

17. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(6):1113-22.
18. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21(3):403-25.
19. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *Jama*. 2004;292(19):2388-95.
20. Marques AP, Santo AdSdE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Revista brasileira de reumatologia*. 2017;57(4):356-63.
21. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*. 2005;34(2):140-4.
22. Walitt B, Nahin RL, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PloS one*. 2015;10(9):e0138024.
23. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis care & research*. 2013;65(5):786-92.
24. Wolfe F, Ross K, Anderson Ja, Russell I. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold, and fibromyalgia symptoms. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(1):151.
25. Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2008;54(2).
26. Berker E. Fibromiyalji sendromunda fizyopatolojik mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2007;53:36-40.
27. AY S. Fibromiyalji sendromunun patogenezi. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Özel Konular*. 2015;8(3):5-9.
28. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 2004;50(3):944-52.
29. Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of disease: genetics of fibromyalgia. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2006;2(12):671-8.
30. De Andrade DC, Maschietto M, Galhardoni R, Gouveia G, Krepischi ACV, Dale CS, et al. Epigenetics insights into chronic pain: DNA hypomethylation in fibromyalgia—a controlled pilot-study. *Pain*. 2017;158(8):1473-80.
31. Jones GT, Power C, Macfarlane GJ. Adverse events in childhood and chronic widespread pain in adult life: Results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Pain*. 2009;143(1-2):92-6.
32. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *Journal of neuroscience research*. 2011;89(1):29-34.
33. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Management Nursing*. 2011;12(1):15-24.
34. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(9):518.

35. Vaerøy H, Helle R, Førre Ø, Kåss E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*. 1988;32(1):21-6.
36. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS spectrums*. 2008;13(3):12.
37. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep medicine reviews*. 2001;5(5):385-96.
38. Wood PB, Holman AJ. An elephant among us: the role of dopamine in the pathophysiology of fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*; 2009.
39. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *European Journal of Neuroscience*. 2007;25(12):3576-82.
40. Russell I, Michalek J, Vipraio G, Fletcher E, Javors M, Bowden C. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(1):104-9.
41. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1992;35(5):550-6.
42. Foerster BR, Petrou M, Edden RA, Sundgren PC, Schmidt-Wilcke T, Lowe SE, et al. Reduced insular γ -aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(2):579-83.
43. Jay GW. *Practical guide to chronic pain syndromes*: CRC Press; 2016.
44. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*. 2001;91(1-2):165-75.
45. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Casale R, Cazzola M, Boccassini L, Atzeni F, et al. Pain in fibromyalgia and related conditions. *Reumatismo*. 2014;72-86.
46. Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2005;75:22-8.
47. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM, Abeles M. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Annals of internal medicine*. 2007;146(10):726-34.
48. Yunus MB, editor *Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes*. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2007: Elsevier.
49. Przekop P, Haviland MG, Morton KR, Oda K, Fraser GE. Correlates of perceived pain-related restrictions among women with fibromyalgia. *Pain Medicine*. 2010;11(11):1698-706.
50. Kantermann T, Theadom A, Roenneberg T, Cropley M. Fibromyalgia syndrome and chronotype: Late chronotypes are more affected. *Journal of biological rhythms*. 2012;27(2):176-9.
51. Caumo W, Hidalgo MP, Souza A, Torres IL, Antunes LC. Melatonin is a biomarker of circadian dysregulation and is correlated with major depression and fibromyalgia symptom severity. *Journal of pain research*. 2019;12:545.
52. Rosenfeld VW, Rutledge DN, Stern JM. Polysomnography with quantitative EEG in patients with and without fibromyalgia. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2015;32(2):164-70.
53. Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeles M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*. 1996;68(2-3):363-8.

54. Wu Y-L, Chang L-Y, Lee H-C, Fang S-C, Tsai P-S. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *Journal of psychosomatic research*. 2017;96:89-97.
55. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(10):2916-22.
56. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosomatic medicine*. 2004;66(6):837-44.
57. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *The Journal of rheumatology*. 2000;27(1):212.
58. Sindel D, Saral I, Esmailzadeh S. Management approaches in fibromyalgia syndrome/Fibromiyalji sendromunda uygulanen tedavi yöntemleri. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2012;58(2):136-43.
59. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmunity reviews*. 2008;8(1):41-3.
60. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunology letters*. 2014;161(2):200-3.
61. Giacomelli C, Sernissi F, Sarzi-Puttini P, Di Franco M, Atzeni F, Bazzichi L. Fibromyalgia: a critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(Suppl 79):S153-7.
62. Gerdle B, Larsson B, Forsberg F, Ghafouri N, Karlsson L, Stensson N, et al. Chronic widespread pain: increased glutamate and lactate concentrations in the trapezius muscle and plasma. *The Clinical journal of pain*. 2014;30(5):409-20.
63. Borman P, Celiker R, Hascelik Z. Muscle performance in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology international*. 1999;19(1-2):27-30.
64. Ruggiero L, Manganelli F, Santoro L. Muscle pain syndromes and fibromyalgia: the role of muscle biopsy. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2018;12(3):382-7.
65. Kulshreshtha P, Deepak KK. Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: a mini review. *Clinical physiology and functional imaging*. 2013;33(2):83-91.
66. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Johansen TO, Lundberg U. Catecholamines and heart rate in female fibromyalgia patients. *Journal of Psychosomatic Research*. 2012;72(1):51-7.
67. Simms R, Goldenberg D. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(8):1271.
68. Serra J, Collado A, Solà R, Antonelli F, Torres X, Salgueiro M, et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Annals of neurology*. 2014;75(2):196-208.
69. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Rø M, Lundberg U. Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. *International journal of behavioral medicine*. 2010;17(3):223-33.
70. Gur A, Cevik R, Sarac A, 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(11):1504-6.

71. COŞKUN NC. Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı Tanı. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Özel Konular. 2015;8(3):15-21.
72. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. Rheumatic Disease Clinics. 2009;35(2):215-32.
73. Mease P, Arnold LM, Choy EH, Clauw DJ, Crofford LJ, Glass JM, et al. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. The Journal of rheumatology. 2009;36(10):2318-29.
74. Andrade A, Vilarino GT, Sieczkowska SM, Coimbra DR, Bevilacqua GG, Steffens RdAK. The relationship between sleep quality and fibromyalgia symptoms. Journal of health psychology. 2020;25(9):1176-86.
75. Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. Rheumatic Disease Clinics. 2009;35(2):299-311.
76. Glass JM. Cognitive dysfunction in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: new trends and future directions. Current rheumatology reports. 2006;8(6):425-9.
77. Rodríguez-Andreu J, Ibáñez-Bosch R, Portero-Vázquez A, Masramon X, Rejas J, Gálvez R. Cognitive impairment in patients with fibromyalgia syndrome as assessed by the mini-mental state examination. BMC musculoskeletal disorders. 2009;10(1):162.
78. Dymon T, Pharm D, Rogers S, Pharm D, Hunsinger-norris D, Pharm D, et al. Fibromyalgia. ACSAP Neurologic and Psychiatric Care. 2015:5-18.
79. Evren B, Evren C, Yapıcı A, Güler MH. Fibromiyalji hastalarında ağrı şiddeti ile psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişki. Anadolu Psikiyatri Dergisi. 2005;6(2):69-74.
80. Soran N, Altındağ Ö, Demirkol A. Fibromiyalji Sendromunda Depresyon Düzeyi ve Klinik Parametrelerle İlişkisi. Romatizma/Rheumatism. 2008;23(1).
81. Koroschetz J, Rehm SE, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle TR, et al. Fibromyalgia and neuropathic pain-differences and similarities. A comparison of 3057 patients with diabetic painful neuropathy and fibromyalgia. BMC neurology. 2011;11(1):1-8.
82. Küçükşen S, Genç E, Yılmaz H, Sallı A, Gezer İA, Karahan AY, et al. The prevalence of fibromyalgia and its relation with headache characteristics in episodic migraine. Clinical rheumatology. 2013;32(7):983-90.
83. Wang J-C, Sung F-C, Men M, Wang KA, Lin C-L, Kao C-H. Bidirectional association between fibromyalgia and gastroesophageal reflux disease: two population-based retrospective cohort analysis. Pain. 2017;158(10):1971-8.
84. Yunus M, Inanici F. Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnosis, and biopathophysiologic mechanisms. Myofascial pain and Fibromyalgia Mosby, Missouri. 2002:3-31.
85. Yunus M, Hussey F, Aldag J. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. The Journal of rheumatology. 1993;20(9):1557-60.
86. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1990;33(2):160-72.
87. Russell IJ, Raphael KG. Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability. CNS spectrums. 2008;13(3):6.

88. Viola-Saltzman M, Watson NF, Bogart A, Goldberg J, Buchwald D. High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: a controlled cross-sectional study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010;6(5):423-7.
89. Prados G, Miró E, Martínez MP, Sanchez A, López Sa, Saez G. Fibromyalgia: gender differences and sleep-disordered breathing. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6 Suppl 79):S102-10.
90. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):600-10.
91. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis care & research*. 2014;66(9):1364-73.
92. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al., editors. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2016: Elsevier.
93. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *Jama*. 2014;311(15):1547-55.
94. Perrot S, Russell I. More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: A meta-analysis examining six core symptoms. *European Journal of Pain*. 2014;18(8):1067-80.
95. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(6):955-62.
96. Binkiewicz-Glińska A, Bakuła S, Tomczak H, Landowski J, Ruckemann-Dziurdzińska K, Zaborowska-Sapeta K, et al. Fibromyalgia Syndrome-a multidisciplinary approach. *Psychiatr Pol*. 2015;49(4):801-10.
97. Aman MM, Yong RJ, Kaye AD, Urman RD. Evidence-based non-pharmacological therapies for fibromyalgia. *Current pain and headache reports*. 2018;22(5):33.
98. Luciano JV, Martínez N, Peñarrubia-María MT, Fernandez-Vergel R, García-Campayo J, Verduras C, et al. Effectiveness of a psychoeducational treatment program implemented in general practice for fibromyalgia patients: a randomized controlled trial. *The Clinical journal of pain*. 2011;27(5):383-91.
99. Amer-Cuenca JJ, Pecos-Martín D, Martínez-Merino P, Lluch Gírbés E, Nijs J, Meeus M, et al. How much is needed? Comparison of the effectiveness of different pain education dosages in patients with fibromyalgia. *Pain Medicine*. 2020;21(4):782-93.
100. García-Ríos MC, Navarro-Ledesma S, Tapia-Haro RM, Toledano-Moreno S, Casas-Barragan A, Correa-Rodriguez M, et al. Effectiveness of health education in patients with fibromyalgia: a systematic review. *European journal of physical and rehabilitation medicine*. 2019;55(2):301-13.
101. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheumatic Disease Clinics*. 2009;35(2):393-407.
102. Külçü DG, Gülşen G. Fibromiyalji Sendromlu Bir Grup Hastada Fizik Tedavi Programının Uykusuzluk Şiddeti Üzerine Etkisi. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2009;55(2).

103. Ediz L, Hiz Ö. Physical Therapy in Treating Fibromyalgia Syndrome: A Brief Review. *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*. 2011;14(1).
104. Salazar A, Stein C, Marchese RR, Plentz R, Pagnussat A. Electric Stimulation for Pain Relief in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician*. 2017;20(2):15.
105. Mutlu B, Paker N, Bugdayci D, Tekdos D, Kesiktas N. Efficacy of supervised exercise combined with transcutaneous electrical nerve stimulation in women with fibromyalgia: a prospective controlled study. *Rheumatology international*. 2013;33(3):649-55.
106. Okifuji A, Gao J, Bokar C, Hare BD. Management of fibromyalgia syndrome in 2016. *Pain management*. 2016;6(4):383-400.
107. Knijnik LM, Dussán-Sarria JA, Rozisky JR, Torres IL, Brunoni AR, Fregni F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for fibromyalgia: systematic review and meta-analysis. *Pain Practice*. 2016;16(3):294-304.
108. Saltychev M, Laimi K. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia: a meta-analysis. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2017;40(1):11-8.
109. Hou W-H, Wang T-Y, Kang J-H. The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology*. 2016;55(8):1507-17.
110. Çıtak-Karakaya İ, Akbayrak T, Demirtürk F, Ekici G, Bakar Y. Short and long-term results of connective tissue manipulation and combined ultrasound therapy in patients with fibromyalgia. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. 2006;29(7):524-8.
111. Gür A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Sarac A, Ataoglu S. Effects of low power laser and low dose amitriptyline therapy on clinical symptoms and quality of life in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology international*. 2002;22(5):188-93.
112. Ali A, McCarthy PL. Complementary and integrative methods in fibromyalgia. *Pediatrics in Review*. 2014;35(12):510.
113. Lauche R, Cramer H, Häuser W, Dobos G, Langhorst J. A systematic overview of reviews for complementary and alternative therapies in the treatment of the fibromyalgia syndrome. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015;2015.
114. Langhorst J, Heldmann P, Henningsen P, Kopke K, Krumbein L, Lucius H, et al. Complementary and alternative procedures for fibromyalgia syndrome: Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles. 2017.
115. Ulusoy H, Güçer TK, Murat A, Arslan Ş, HABİBOĞLU A, Akgöl G, et al. The use of complementary and alternative medicine in Turkish patients with rheumatic diseases. *Archives of Rheumatology*. 2012;27(1):031-7.
116. Doğan Ş, Ay S, Evcik D. Fibromiyalji tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Yeni Tıp Dergisi*. 2011;28:73-8.
117. Gürsel Y, Ergin S, Ulus Y, Erdoğan M, Yalçın P, Evcik D. Hormonal responses to exercise stress test in patients with fibromyalgia syndrome. *Clinical rheumatology*. 2001;20(6):401-5.
118. Yılmaz H, Uğurlu H, Sallı A. Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Kas Performansı. *Romatizma/Rheumatism*. 2007;22(2).
119. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(10).

120. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(4).
121. TUR BS. Fibromiyalji sendromunda egzersiz tedavisi. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Özel Konular*. 2015;8(3):45-9.
122. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane database of systematic reviews*. 2007(4).
123. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Góes SM, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(6).
124. Nørregaard J, Bülow P, Lykkegaard J, Mehlsen J, Danneskiold-Samsøe B. Muscle strength, working capacity and effort in patients with fibromyalgia. *Scandinavian journal of rehabilitation medicine*. 1997;29(2):97-102.
125. van Santen M, Bolwijn P, Landewé R, Verstappen F, Bakker C, Hidding A, et al. High or low intensity aerobic fitness training in fibromyalgia: does it matter? *The Journal of rheumatology*. 2002;29(3):582-7.
126. Mannerkorpi K, Nordeman L, Cider Å, Jonsson G. Does moderate-to-high intensity Nordic walking improve functional capacity and pain in fibromyalgia? A prospective randomized controlled trial. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(5):R189.
127. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013(12).
128. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Neto TB, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(5):1060-9.
129. de Lorena SB, de Lima MdCC, Ranzolin A, Duarte ÂLBP. Effects of muscle stretching exercises in the treatment of fibromyalgia: a systematic review. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. 2015;55(2):167-73.
130. Evcik D, Yigit I, Pusak H, Kavuncu V. Effectiveness of aquatic therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome: a randomized controlled open study. *Rheumatology international*. 2008;28(9):885-90.
131. Lima TB, Dias JM, Mazuquin BF, da Silva CT, Nogueira RMP, Marques AP, et al. The effectiveness of aquatic physical therapy in the treatment of fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis. *Clinical Rehabilitation*. 2013;27(10):892-908.
132. Paton CD, Addis SM, Taylor L-A. The effects of muscle blood flow restriction during running training on measures of aerobic capacity and run time to exhaustion. *European journal of applied physiology*. 2017;117(12):2579-85.
133. Loenneke JP, Fabs CA, Rossow LM, Sherk VD, Thiebaud RS, Abe T, et al. Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise. *European journal of applied physiology*. 2012;112(8):2903-12.
134. Wilson JM, Lowery RP, Joy JM, Loenneke JP, Naimo MA. Practical blood flow restriction training increases acute determinants of hypertrophy without increasing indices of muscle damage. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2013;27(11):3068-75.
135. Kia S, Choy E. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. *Biomedicines*. 2017;5(2):20.
136. Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, Cazzola M, Salaffi F, Valesini G, et al. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(6 Suppl 63):S110-6.

137. Arnold LM, Clauw DJ. Challenges of implementing fibromyalgia treatment guidelines in current clinical practice. *Postgraduate medicine*. 2017;129(7):709-14.
138. Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. *The Lancet Neurology*. 2013;12(11):1084-95.
139. Robinson RL, Kroenke K, Mease P, Williams DA, Chen Y, D'Souza D, et al. Burden of illness and treatment patterns for patients with fibromyalgia. *Pain Medicine*. 2012;13(10):1366-76.
140. Margolis JM, Princic N, Smith DM, Abraham L, Cappelleri JC, Shah SN, et al. Development of a novel algorithm to determine adherence to chronic pain treatment guidelines using administrative claims. *Journal of Pain Research*. 2017;10:327.
141. Liu Y, Qian C, Yang M. Treatment patterns associated with ACR-recommended medications in the management of fibromyalgia in the United States. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2016;22(3):263-71.
142. Cohen H. Controversies and challenges in fibromyalgia: a review and a proposal. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2017;9(5):115-27.
143. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21(3):499-511.
144. Tzellos T, Toulis K, Goulis D, Papazisis G, Zampeli V, Vakfari A, et al. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2010;35(6):639-56.
145. Siler AC, Gardner H, Yanit K, Cushman T, McDonagh M. Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia. *The journal of pain*. 2011;12(4):407-15.
146. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(3).
147. Clair A, Emir B. The safety and efficacy of pregabalin for treating subjects with fibromyalgia and moderate or severe baseline widespread pain. *Current Medical Research and Opinion*. 2016;32(3):601-10.
148. Gerardi MC, Atzeni F, Batticciotto A, Di Franco M, Rizzi M, Sarzi-Puttini P. The safety of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Expert opinion on drug safety*. 2016;15(11):1541-8.
149. Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(1).
150. Haeuser W, Urrutia G, Tort S, Uceyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(1).
151. Lawson K. A brief review of the pharmacology of amitriptyline and clinical outcomes in treating fibromyalgia. *Biomedicines*. 2017;5(2):24.
152. Karakoç M, Nas K, Çevik R, Erdoğan F, Saraç A, Coşut S. Fibromiyaljili Hastalarda Amitriptilin ve Lazer Tedavilerinin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2001;3:47.
153. Kocabaş H, Yılmaz G, Uğurlu H. Fibromiyalji Tedavisinde Hidroterapi ile Amitriptilin Etkinliğinin Karşılaştırılması. *Romatizma/Rheumatism*. 2007;22(3).
154. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Üçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome. *CNS drugs*. 2012;26(4):297-307.

155. Walitt B, Urrútia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Häuser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(6).
156. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. *Pain practice*. 2011;11(6):516-27.
157. Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA, editors. A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2011: Elsevier.
158. Bennett RM, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Zlateva G, Sadosky AB. Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(6):1304-11.
159. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J rheumatol*. 1991;18(5):728-33.
160. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatology international*. 2000;20(1):9-12.
161. Neblett R, Cohen H, Choi Y, Hartzell MM, Williams M, Mayer TG, et al. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *The Journal of Pain*. 2013;14(5):438-45.
162. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical psychology review*. 1988;8(1):77-100.
163. Aydemir Ö, Köroğlu E. Psikiyatride kullanılan klinik ölçekler. *Hekimler Yayın Birliği, Ankara*. 2000;5.
164. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13(4):273-81.
165. Ozaki, H., Sakamaki, M., Yasuda, T., Fujita, S., Ogasawara, R., Sugaya, M., ... & Abe, T. (2011). Increases in thigh muscle volume and strength by walk training with leg blood flow reduction in older participants. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 66(3), 257-263.
166. Bid, D. D., Soni, N. C., Yadav, A. S., & Rathod, P. V. (2017). A study on central sensitization in chronic non-specific low back pain. *Indian J Physiother Occup Ther*, 11(4), 165-75.
167. Koltyn, K. F. (2000). Analgesia following exercise. *Sports medicine*, 29(2), 85-98.
168. Lannersten, L., & Kosek, E. (2010). Dysfunction of endogenous pain inhibition during exercise with painful muscles in patients with shoulder myalgia and fibromyalgia. *Pain*, 151(1), 77-86.
169. del Pozo-Cruz, J., Alfonso-Rosa, R. M., Castillo-Cuerva, A., Sañudo, B., Nolan, P., & del Pozo-Cruz, B. (2017). Depression symptoms are associated with key health outcomes in women with fibromyalgia: a cross-sectional study. *International journal of rheumatic diseases*, 20(7), 798-808.
170. Arcos-Carmona, I. M., Castro-Sánchez, A. M., Matarán-Peñarrocha, G. A., Gutiérrez-Rubio, A. B., Ramos-Gonzalez, E., & Moreno-Lorenzo, C. (2011). Effects of aerobic exercise program and relaxation techniques on anxiety, quality of sleep, depression, and quality of life in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Medicina clínica*, 137(9), 398-401.
171. Sañudo, B., Galiano, D., Carrasco, L., Blagojevic, M., de Hoyo, M., & Saxton, J.

- (2010). Aerobic exercise versus combined exercise therapy in women with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(12), 1838-1843.
172. Häuser, W., Klose, P., Langhorst, J., Moradi, B., Steinbach, M., Schiltenswolf, M., & Busch, A. (2010). Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis research & therapy*, 12(3), R79.
173. Fish, R. A., McGuire, B., Hogan, M., Morrison, T. G., & Stewart, I. (2010). Validation of the Chronic Pain Acceptance Questionnaire (CPAQ) in an Internet sample and development and preliminary validation of the CPAQ-8. *Pain*, 149(3), 435-443.
174. Soriano-Maldonado, A., Ruiz, J. R., Aparicio, V. A., Estévez-López, F., Segura-Jiménez, V., Álvarez-Gallardo, I. C., ... & Ortega, F. B. (2015). Association of physical fitness with pain in women with fibromyalgia: the al-andalus project. *Arthritis care & research*, 67(11), 1561-1570.
175. Fischbach, F. T., & Dunning, M. B. (2009). *A manual of laboratory and diagnostic tests*. Lippincott Williams & Wilkins.
176. Yunus, M. B., Dailey, J. W., Aldag, J. C., Masi, A. T., & Jobe, P. C. (1992). Plasma and urinary catecholamines in primary fibromyalgia: a controlled study. *The Journal of Rheumatology*, 19(1), 95-97.
177. Tak, L. M., Cleare, A. J., Ormel, J., Manoharan, A., Kok, I. C., Wessely, S., & Rosmalen, J. G. (2011). Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biological psychology*, 87(2), 183-194.
178. Dogru, M. T., Aydin, G., Tosun, A., Keles, I., Güneri, M., Arslan, A., ... & Orkun, S. (2009). Correlations between autonomic dysfunction and circadian changes and arrhythmia prevalence in women with fibromyalgia syndrome/Fibromyalji sendromu saptanan kadin hastalarda otonomik fonksiyon bozukluklari ve günlük otonomik degisimler ile aritmi sikligi arasindaki bagintilar. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi: AKD*, 9(2), 110.
179. Riva, R., Mork, P. J., Westgaard, R. H., Johansen, T. O., & Lundberg, U. (2012). Catecholamines and heart rate in female fibromyalgia patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 72(1), 51-57.
180. Jayamohananan, H., & Kumar, M. K. M. (2019). 5-HIAA as a Potential Biological Marker for Neurological and Psychiatric Disorders. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 9(3), 374.
181. Tirosh, A., Nilubol, N., Patel, D., & Kebebew, E. (2018). Prognostic utility of 24-hour urinary 5-HIAA doubling time in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrine Practice*, 24(8), 710-717.
182. Lenchner, J. R., & Santos, C. (2019). Biochemistry, 5 Hydroxyindoleacetic Acid. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
183. Hrycaj, P., Kelemen, J., Stratz, T., & Müller, W. (2001). SAT0144 The 24-hr urinary excretion of 6-sulphatoxymelatonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in women with primary fibromyalgia and chronic low back pain
184. Valim, V., Natour, J., Xiao, Y., Pereira, A. F. A., da Cunha Lopes, B. B., Pollak, D. F., ... & Russell, I. J. (2013). Effects of physical exercise on serum levels of serotonin and its metabolite in fibromyalgia: a randomized pilot study. *Revista Brasileira De Reumatologia (English Edition)*, 53(6), 538-541.

VIII. EKLER

EK-I: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME ve ONAY FORM

I-Araştırmayla İlgili Bilgi Verilmesi

Kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersizin fibromiyalji hastalarında ağrı, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve egzersize verilen hormonal cevap üzerine olan etkisinin incelenmesi-randomize kontrollü çift kör çalışma başlıklı çalışmada fiziksel ve duyuşsal fonksiyonları olumsuz yönde etkileyen ve yaşam kalitesini bozan yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, bileşsel bozukluk ve diğer fiziksel semptomlar ile karakterize kronik bir bozukluk olan fibromiyalji sendromunda; farklı egzersiz programlarının ağrı ve fonksiyonellik üzerinde olumlu etkiler sağladığını saptamış ve bu egzersiz programlarının yan etkileri görülmemiştir. Yapacağımız çalışmada düşük yoğunluklu aerobik egzersiz ve kan akımı kısıtlamalı düşük yoğunluklu aerobik egzersizin FMS’li hastalarda ağrı, fonksiyonel durum, yaşam kalitesi ve egzersize verilen hormonal cevap üzerinde iyileşme sağlaması amaçlanmaktadır. Bu çalışma hastaların işlevselliğini ve yaşam kalitesini arttırmayı hedefleyen bir tıbbi tedavi çalışmasıdır.

Uygun kriterler taşıyan hastalar çalışma başlamadan 2 gruba randomize edilecektir. 25 kişiden oluşan 1. Aerobik egzersiz grubuna haftada 4 kez, toplam 6 hafta süre ile hekim gözetiminde treadmill üzerinde yürüme egzersiz programı uygulanacaktır. 25 kişiden oluşan 2. Kan akımı kısıtlamalı egzersiz grubuna ise haftada 4 kez, toplam 6 hafta süre ile hekim eşliğinde kan akımı kısıtlamalı aerobik egzersiz programı uygulanacaktır.

Egzersiz programına başladıktan bir iki gün sonra kas ağrısı ve eklem sertliği oluşabilir. Araştırmamız tek merkezli olup 6 hafta sürecektir ve toplam 50 kişinin dâhil edilmesi planlanmıştır.

Aerobik egzersizlerin fibromiyalji semptomlarında iyileşme sağladığı ayrıca yaşam kalitesini, fonksiyonel durumu iyileştirdiği sonucuna varılmıştır. Ancak FMS’li hastalarda egzersiz toleransı azamıştır. Bu noktada kan akımı kısıtlanmalı düşük yoğunluklu aerobik egzersiz programı ile yüksek yoğunluklu egzersiz yapılmışçasına farklı bir etki elde edilip edilemeyeceği gösterilecektir.

II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi Verilmesi

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmekte özgürsünüz. Herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ayrıca uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Araştırmada yer almayı reddetmeniz, katıldıktan sonra vazgeçmeniz veya çıkarılmanız halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Dr Mert Zure tarafından İstanbul Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Ana Bilim Dalı’da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam doktor ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Mert Zure, 02124142000 / 31720 no'lu telefondan ve İstanbul Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp AD'den arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

1 GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının

Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Gerekliyse yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

EK-II: HASTA DEĞERLENDİRME ve TAKİP FORMU

HASTA DEĞERLENDİRME ve TAKİP FORMU

Gün / Ay / Yıl

Tarih: / / 20 Hasta Adı, Soyadı (Baş harfleri): Hasta No: Grup içi No: Gerçek Kan Akımı Kısıtlamaları Egzersiz
Grubu: ☐Kontrol Grubu: ☐

Bölüm A: Demografik Bilgiler ve Öykü

A1. Cinsiyeti

☐ Kadın

Gün / Ay / Yıl

A2. Doğum Tarihi

 / / 20

A3. Boy

 cm

A4. Kilo

 kg

A5. Eğitim Durumu

☐ Okula gitmemiş☐ İlkokul☐ Orta öğretim☐ Orta Öğretimi Tamamlamış☐ Lisans☐ Lisansüstü

A6. Tanıdan çalışmaya geçen süre: yıl

Şu anda kullandığı ilaçlar:

Bölüm B: Fizik Muayene

ACR 2016 Fibromiyalji Tanı
Kriterlerine göre:

B1. Yaygın Ağrı Skoru:

B2. Semptom Şiddet Skalası
Skoru:

B3. Fibromiyalji Etki Anket
Skoru:

B4. Santral Sensitizasyon Ölçeği
Skoru:

B5. Beck Depresyon Ölçeği Skoru:

B6. VAS Ağrı Skoru:

B7. Kronik Ağrı Kabullenme
Anketi – 8 Skoru:

B8. Mini-mental Test Skoru:

Bölüm C: Sonuç Değerlendirme Parametreleri

	Başlangıç	Birinci Takip	İkinci Takip
C1. Fibromiyalji Etki Anket Skoru:	☐	☐	☐
C2. Santral Sensitizasyon Ölçeği Skoru:	☐	☐	☐
C3. Beck Depresyon Ölçeği Skoru:	☐	☐	☐
C4. VAS Ağrı Skoru:	☐	☐	☐
C5. Kronik Ağrı Kabullenme Anketi – 8 Skoru:	☐	☐	☐
C6. 24 Saatlik İdrarda VMA düzeyi:	☐	☐	☐
C7. 24 Saatlik İdrarda 5-HIAA düzeyi:	☐	☐	☐

The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

1 Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

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

2 Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

3 Geçen hafta boyunca kaç gün fibromiyaljidten dolayı iş yapamaz duruma geldiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

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

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

5 Ağrınızın düzeyi ne kadardı?

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

6 Ne kadar yorgunsunuz?

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

7 Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

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

8 Sabah tutukluğunuz ne kadar?

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

9 Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

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

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

Hiç 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok

SANTRAL SENSİTİZASYON ÖLÇEĞİ

İsim:

Tarih:

Lütfen size en uygun olan seçeneği yuvarlak içine alarak işaretleyiniz.

1. Uykudan uyandığımda yorgun ve tazelenmemiş hissediyorum.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
2. Kaslarımı sert ve ağrılı hissediyorum.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
3. Panik atak yaşıyorum.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman

4. Dişlerimi sıkıyor veya gıcırdatıyorum.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
5. İshal veya kabızlık şeklinde sorunlarım olur.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
6. Gündelik aktivitelerimi yerine getirirken yardıma ihtiyaç duyarım.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
7. Parlak ışıklara karşı hassasiyetim vardır.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
8. Fiziksel aktivite yaptığımda çabuk yorulurum.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
9. Vücudumun her yerinde ağrı hissediyorum.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
10. Baş ağrılarım oluyor.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
11. İşerken ağrı, yanma, rahatsızlık hissediyorum.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
12. İyi uyumuyorum.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
13. Konsantre olmakta zorlanırım.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
14. Kuruluk, kaşıntı, kızarıklık gibi deri problemleri yaşarım.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
15. Stres hastalığımı ve semptomları kötüleştirir.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
16. Mutsuz ve depresif hissediyorum.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
17. Düşük enerjiye sahibimdir.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
18. Boynumda, sırtımda ve omuzlarımda kas gerginliği olur.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
19. Çenemde ağrı hissedirim.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
20. Bazı kokular, mesela parfümler, beni sersemletir ve midemi bulandırır.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
21. Sıkça tuvalete gitmem gerekir.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
22. Gece uyumaya çalışırken bacaklarımda huzursuzluk ve yorgunluk hissedirim.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
23. Bir şeyleri hatırlamaya çalışırken güçlük çekerim.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman

24. Çocukken travma geçirdim veya şiddet gördüm.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
25. Pelvik bölgemde ağrım olur.	Hiçbir Zaman	Nadiren	Bazen	Sık Sık	Her Zaman
SKORLAR					

Beck Depresyon Ölçeği

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Aşağıda 21 maddeden oluşan formda yazılı seçenekleri dikkatlice okuyunuz. Geçtiğimiz bir (1) hafta içindeki kendi ruh durumunuzu göz önünde bulundurarak size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatan 'bir' ifadeyi işaretleyiniz.

1 ☐ Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum. ☐ Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum. ☐ Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. ☐ O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum	2 ☐ Gelecekte umutsuz ve karamsar değilim. ☐ Gelecek için karamsam. ☐ Gelecekte hiçbir şey beklemiyorum. ☐ Geleceğimden umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.	3 ☐ Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum. ☐ Kendimi çevremdeki birçok kişiden daha başarısız hissediyorum. ☐ Geçmişime baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum. ☐ Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.	4 ☐ Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum. ☐ Her şeyden eskisi gibi hoşlanmıyorum. ☐ Artık hiçbir şey tam anlamıyla zevk vermiyor. ☐ Her şeyden sıkılıyorum.	5 ☐ Sağlığımı beni fazla endişelendiriyor. ☐ Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendiriyor. ☐ Sağlığımın nedeniyle başka şeyleri düşünmem zorlaşıyor. ☐ Sağlığımdan o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.	6 ☐ Bana cezalandırılmışım gibi geliyor. ☐ Cezalandırılabilirliğimi seziyorum. ☐ Cezalandırılmayı bekliyorum. ☐ Cezalandırıldığımı hissediyorum.	7 ☐ Kendimden hoşnutum ☐ Kendimden pek hoşnut değilim. ☐ Kendime kıyorum. ☐ Kendimden nefret ediyorum.	8 ☐ Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum. ☐ Zayıf, yavaş ve hatalarımdan dolayı kendi kendimi eleştiririm. ☐ Hatalarımdan dolayı her zaman kendimi kabahatli bulurum. ☐ Her aksilik karşısında kendimi kabahatli bulurum.	9 ☐ Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok. ☐ Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor. ☐ Kendimi öldürmek isterdim ☐ Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.	10 ☐ İçimden her zamankinden fazla ağlamak gelmiyor. ☐ Zaman zaman içimden ağlamak geliyor. ☐ Çoğu zaman ağlıyorum. ☐ Eskiden ağlayabiliydim şimdi istesem de ağlayamıyorum.	11 ☐ Diğer insanlara karşı ilgimi kaybetmedim. ☐ Eskisine göre insanlarla daha az ilgiliyim. ☐ Diğer insanlara karşı ilgimin çoğunu kaybettim. ☐ Diğer insanlara karşı hiç ilgim kalmadı.	12 ☐ Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim. ☐ Eskisine göre daha kolay kızıyor veya sinirleniyorum. ☐ Şimdi hep sinirliyim. ☐ Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.	13 ☐ Eskiden olduğu kadar kolay karar verebiliyorum. ☐ Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum ☐ Karar verirken eskisine göre çok güçlük çekiyorum. ☐ Artık hiç karar veremiyorum.	14 ☐ Aynaya baktığımda kendimde bir değişiklik görmüyorum. ☐ Daha yaşlanmışım ve çirkinleşmiş gibime geliyor. ☐ Görünüşümün çok değiştiğini ve daha çirkinleştiğimi hissediyorum. ☐ Kendimi çok çirkin buluyorum.	15 ☐ Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum. ☐ Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor. ☐ Bir şeyler yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor. ☐ Hiçbir şey yapamıyorum.	16 ☐ Her zamanki gibi uyuyabiliyorum. ☐ Eskiden olduğu gibi uyuyamıyorum. ☐ Her zamankinden bir iki saat daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum. ☐ Her zamankinden çok daha erken uyanıyorum ve yeniden uyuyamıyorum.	17 ☐ Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum. ☐ Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum. ☐ Yaptığım her şey beni yoruyor. ☐ Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.	18 ☐ İştahım her zamanki gibi. ☐ İştahım eskisi kadar iyi değil. ☐ İştahım çok azaldı. ☐ Artık hiç iştahım yok.	19 ☐ Son zamanlarda kilo vermedim. ☐ İki kilodan fazla kilo verdim. ☐ İki kilodan fazla kilo verdim. ☐ Altı kilodan daha fazla kilo verdim	20 ☐ Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum. ☐ Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum. ☐ Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum. ☐ Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.	21 ☐ Cinsel konulara olan ilgimde bir değişime fark etmedim ☐ Cinsel konulara eskisinden daha az ilgiliyim. ☐ Cinsel konulara şimdi çok daha az ilgiliyim. ☐ Cinsel konulara olan ilgimi tamamen kaybettim.
--	---	---	---	--	--	--	--	---	--	---	--	---	---	--	--	--	---	--	---	---

#tronline

Toplam Puan (0-63):

Kronik Ağrı Kabullenme Anketi – 8

	Kesinlikle katılmıyorum	Katılmıyorum	Biraz katılmıyorum	Biraz katılıyorum	Katılıyorum	Kesinlikle katılıyorum
--	-------------------------	--------------	--------------------	-------------------	-------------	------------------------

1. Ağrının seviyesi ne olursa olsun, gündelik hayatıma devam edebiliyorum.						
2. Ne zaman bir şey yapıyor olsam, ağrı seviyemi kontrol altında tutmak ilk önceliğim oluyor.						
3. Bazı şeyleri değiştirse de, kronik ağrıma rağmen normal bir hayat yaşıyorum.						
4. Ciddi planlar yapabilmek için ağrımı biraz kontrol altına almam gerekir.						
5. Kronik ağrım olsa da dolu bir hayat yaşıyorum.						
6. Ağrım arttığında, sorumluluklarımla hala ilgilenebiliyorum.						
7. Kendimi ağrımın artabileceği durumlara sokmaktan kaçınıyorum.						
8. Ağrının bana ne yapacağına dair endişe ve korkularım olduğu doğrudur.						