



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**BURSA YÜKSEK İHTİSAS EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ**

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA TOTAL OKSİDAN VE
TOTAL ANTİOKSİDAN BELİRTEÇLERİNİN KLİNİK
BULGULAR VE AEROBİKEGZERSİZ İLE İLİşKİSİ**

Dr. Melek YAVUZ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2023



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**BURSA YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ HASTALARINDA TOTAL OKSİDAN VE
TOTAL ANTİOKSİDAN BELİRTEÇLERİNİN KLİNİK
BULGULAR VE AEROBİK EGZERSİZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Melek YAVUZ

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Meliha KASAPOĞLU AKSOY

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

BURSA/2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	1
I. ÖNSÖZ	3
II. KISALTMALAR	4
III. TABLO LİSTESİ	6
IV. ŞEKİL LİSTESİ	7
IV. ÖZET	8
V. ABSTRACT	10
1.GİRİŞ VE AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU	15
2.1.1. Tanım	15
2.1.2. Tarihçe.....	15
2.1.3. Epidemiyoloji	15
2.1.4. Etyopatogenez	16
2.1.4.1. Genetik Faktörler	16
2.1.4.2. Nöroendokrin Bozukluklar	16
2.1.4.3. İmmünolojik Faktörler	17
2.1.4.4. Enfeksiyonlarla İlişkisi	18
2.1.4.5. Uyku Bozuklukları.....	18
2.1.4.6. Psikolojik Faktörler.....	19
2.1.4.7. Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu	19
2.1.4.8. Santral Sinir Sistemi	20
2.1.4.9. Periferik Ağrı Mekanizmaları	21
2.1.4.10. Nörogörüntüleme Anormallikleri.....	21
2.1.4.11. Kas İşlevlerinde Bozukluklar	22
2.1.5. Klinik Bulgular.....	23
2.1.5.1. Ağrı	24
2.1.5.2. Tutukluk.....	24
2.1.5.3. Yorgunluk ve Halsizlik	24
2.1.5.4. Yumuşak Dokularda Subjektif Şişlik Hissi.....	25
2.1.5.5. Baş Ağrısı	25
2.1.5.6. Uyku Bozukluğu	26
2.1.5.7. Parestezi	26
2.1.5.8. Psikiyatrik ve Kognitif Bozukluklar	26
2.1.5.9. FMS'ye Eşlik Eden Diğer Bozukluklar	27
2.1.6. Sınıflandırma.....	27
2.1.7. Anamnez ve Fizik Muayene.....	27
2.1.8. Laboratuvar ve Radyolojik Görüntüleme.....	29
2.1.9. Tanı	29
2.1.10. Ayırıcı Tanı	34
2.1.11. Tedavi.....	37
2.1.11.1 Non-Farmakolojik Tedavi.....	39
2.1.11.2 Farmakolojik Tedavi	41
2.2. OKSİDATİF STRES, SERBEST RADİKALLER VE ETKİLERİ	47
2.2.1. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller	48
2.2.2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)	50

2.3. ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ.....	50
2.4. ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS) VE TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS).....	51
3. EGZERSİZ TEDAVİSİ.....	52
3.1. AEROBİK (KARDİYOİRESİRATUVAR ENDURANS) EGZERSİZLER.....	52
3.2. DİRENÇLİ (GÜÇLENDİRME) EGZERSİZLER.....	54
3.3. GERME EGZERSİZLERİ.....	54
3.4. AKUATİK EGZERSİZLER.....	56
4.GEREÇ VE YÖNTEM.....	57
4.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ	58
4.2. LABORATUVAR PARAMETRELERİ	61
4.3. İSTATİKSEL ANALİZ	62
5.BULGULAR.....	63
6.TARTIŞMA.....	69
7.SONUÇLAR.....	74
8.KAYNAKLAR	75

I. ÖNSÖZ

Tez konusunu belirlemeden tez yazım aşamasına kadar karşılaştığımız zorluklar karşısında tecrübesini, yardımını ve güleryüzünü, kıymetli desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesini mesleğimizi en iyi şekilde icra etmemiz için paylaştan değerli hocam Doç. Dr. Meliha Kasapoğlu Aksoy'a çok teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitim boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, yardımını esirgemeyen Doç.Dr. İlknur Aykurt Karlıbel hocama teşekkürlerimi sunarım.

Hastanemiz iş ve meslek hastalıkları Uzm Dr. Hande Bahadır'a tezimde istatistik konusunda olan yardımlarından ve güleryüzünden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitim sürecinde yardım ve dostluklarını esirgemeyen asistan doktor arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız fizyoterapist, hemşire, sekreter, personel arkadaşlara, özellikle Hümeysra Ayten hanıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde emeği çok olan fedakar anneme, sevgili babama ve biricik kardeşime teşekkürü borç bilirim.

Sevgi ve saygılarımla....

Dr. Melek YAVUZ

II. KISALTMALAR

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology)

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Inventory)

BDT: Bilişsel-Davranış Terapisi

CRP: C-reaktif Protein

EEG: Elektroensefalografi

EMG: Elektromiyografi

ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EULAR: Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi (European League Against Rheumatism)

FEAF: Fibromiyalji Etki Anketi (Fibromyalgia Impact Questionnaire)

FMS: Fibromiyalji Sendromu

GH: Büyüme Hormonu (Growth Hormone)

HHA: Hipotalamik-hipofizer-adrenal

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (Insulin like growth factor-1)

İBS: İrritabl Barsak Sendromu

NMDA: N-metil-D-aspartik asit

SNRI: Serotonin Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors)

SSRI: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)

TAD: Trisiklik Antidepresan

TSH: Tiroid Stimüle Edici Hormon

VAS: Vizüel Analog Skala

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

YAI: Yaygın Ağrı İndeksi

5-HT:5 Hidroksitriptamin

TOS: Total Oksidan Seviye

TAS: Total Antioksidan Seviye

HNS: Hassas Nokta Sayısı

NGGYAI: Nottingham Genişletilmiş Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi

RNT: Reaktif Nitrojen Türleri

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

TP: Telerehabilitasyon Üzerinden Aerobik Egzersiz Verilen Grup

III. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: FMS’de Semptomların Sıklık Sıralaması.....	23
Tablo 2: ACR 1990 FMS Tanı Kriterleri	31
Tablo 3: ACR 2010 FMS Tanı Kriterleri	32
Tablo 4: ACR 2016 Fibromiyalji Tanı Kriterleri	33
Tablo 5: FMS’de Ayırıcı Tanı	34
Tablo 6: FMS’de Ayırıcı Tanı, Laboratuvar Ve Görüntüleme Tetkikleri	36
Tablo 7: EULAR 2016 FMS İlaç Dışı Tedavi Önerileri.....	37
Tablo 8: FMS Tedavisinde Kullanılan Non-Farmakolojik Ve Farmakolojik Tedaviler, Tedavi Rehberlerinin Önerilerinin Karşılaştırılması	38
Tablo 9: TFTRD Fibromiyalji Kılavuzu İlaç Önerileri (2).....	43
Tablo 10: Farmakolojik Tedavide Kullanılan İlaçların Farmakolojik Profilleri.....	44
Tablo 11: Medikal Tedavi De En Sık Kullanılan İlaçların Etkileri	44
Tablo 12: Reaktif Oksijen Ve Reaktif Nitrojen Türleri	49
Tablo 13: Antioksidanların Yapılarına Göre Sınıflandırması	51
Tablo 14: Antioksidanların Kaynaklarına Göre Sınıflandırması.....	51
Tablo 15: Çalışmaya Katılanların Egzersiz Öncesi Klinik Parametreleri.....	63
Tablo 16: Egzersiz Öncesi Grup İçi Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması	64
Tablo 17: Egzersiz Sonrası Grup İçi Klinik Parametrelerin Karşılatırılması	65
Tablo 18: Gruplar Arası Egzersiz Sonrası-Öncesi Farklarının Ortanca Karşılaştırması	66
Tablo 19: Her Bir Grubun Egzersiz Sonrası Ve Öncesi Klinik Parametrelerinin Ortancalarının Kendisi İle Karşılaştırılması	68

IV. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: ACR 1990 Sınıflama Kriterlerine Göre Hassas Noktalar	30
Şekil 2: Serbest Radikallerin Hücreye Zararlı Etkileri	48
Şekil 3: Çalışma Akış Şeması	58
Şekil 4: Manuel Algometre	61



V. ÖZET

Amaç: Fibromiyalji Sendromu (FMS) yaygın muskuloskeletal ağrı ve spesifik anatomik bölgelerde hassas noktaların varlığı ile karakterize; uyku bozukluğu, yorgunluk, sabah tutukluğu, kognitif fonksiyonlarda bozulma, parestezi ve sübjektif şikayetler gibi pek çok semptomun olduğu eklem dışı kronik bir hastalıktır. Etyopatogenezinde birçok faktör suçlansa da tam olarak aydınlatılamamıştır. Oksidatif stresde etyopatogenezde rolü olan sebeplerden biri olarak sayılmaktadır. FMS de nonkonservatif tedavi olarak aerobik egzersizlerin önemi büyüktür. Düşük orta yoğunluklu egzersizlerin FMS semptomlarını ve ağrıyı azaltabileceğine dair araştırmalar bulunmaktadır. Bu çalışma da amacımız FMS'li hastalarda ve sağlam gönüllülerde total oksidan ve total antioksidan seviyesinin aerobik egzersiz ve klinik parametreler ile ilişkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 01.09.2022 ve 01.06.2023 tarihleri arasında SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine başvuran 20-60 yaş arası 2016 ACR tanı kriterlerine göre primer fibromiyalji tanısı almış 25 kadın hasta ve 20 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) katıldı.

Tüm katılımcıların demografik bilgileri (yaş, kilo, boy), kullandığı ilaçlar sorgulandı. Ayrıca 6 dk yürüme testi, Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FES), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Nottingham Genişletilmiş Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi, Dolorimetre ve Vizüel Analog Skala (VAS) uygulanması ve fizik muayenede tespit edilen hassas nokta sayıları (HNS), plazma da Human total oxidant status (TOS) ve human total antioxidant status (TAS) ELİSA kit ile total oksidan ve total antioksidan düzeyleri ölçülerek kaydedildi. Egzersiz grubuna hafta da 3 seans, her seans yarım saat olmak üzere dört hafta boyunca yürüyüş bandında düşük orta hızda yürüyüş verildi. Tüm katılımcıların, 4. Haftanın sonunda başlangıçta yapılan muayene ve tetkikleri tekrar edildi.

Bulgular: Çalışmamıza 24 FMS, 18 sağlam gönüllü olmak üzere 42 kişi katıldı. Katılımcıların yaş ortalaması 41.7 idi. Çalışmamıza göre, aerobik egzersiz

öncesinde FMS grubunda kontrol grubuna göre, TOS ve TAS ortanca değeri daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Hem FMS grubunda hem de kontrol grubunda aerobik egzersiz alan bireylerde, egzersiz sonrası TAS değeri ortancasının egzersiz verilmeyen bireylere göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$).

FMS hastalarının egzersiz sonrası ve öncesi farklarını gruplar arası karşılaştırıldığında; aerobik egzersiz verilen grupta, verilmeyen gruba göre HNS'de istatistiksel anlamlı azalma, 6 dk yürüme testinde istatistiksel anlamlı artış olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$). FMS'li aerobik egzersiz alan grupta, egzersiz almayan gruba göre egzersiz sonrası VAS, FEA değerlerinde azalma olmakla beraber istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$).

Her bir grubun egzersiz sonrası ve öncesi karşılaştırıldığında; FMS hastalarından aerobik egzersiz verilen grupta, egzersiz sonrası VAS, HNS, FEA, TOS parametrelerinde istatistiksel anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0.05$), BDÖ ölçeğinde de azalma oldu ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). FMS'li aerobik egzersiz grubunda 6 dk yürüme testinde, NGGYA istatistiksel anlamlı artma gözlemlendi ($p<0.05$), dolorimetre mekanik ağrı duyarlılığı testinde olumlu artış gözlemlendi ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Bu çalışmamızda, aerobik egzersizin TAS seviyesine olumlu katkısı olduğunu; FMS ve kontrol grubunda aerobik egzersiz alan bireylerde, egzersiz sonrası TAS değeri ortancasının egzersiz verilmeyen bireylere göre yüksek olduğunu saptadık. Aerobik egzersizin FMS hastalarında klinik bulgulara olumlu katkısı olduğunu: FMS hastalarında aerobik egzersiz sonrası ağrı, hassas nokta, TOS parametrelerinde azalma; 6 dk yürüme testinde, günlük yaşam aktivitelerinde artma olduğunu saptadık.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, aerobik egzersiz, total oksidan seviye, total antioksidan seviye, TOS, TAS

VI. ABSTRACT

The Relationship of Total Oxidant and Total Antioxidant Markers with Clinical Findings and Aerobic Exercise in Fibromyalgia Patients

Objective: Fibromyalgia Syndrome (FMS) is an extra-articular chronic disease characterized by widespread musculoskeletal pain and the presence of tender points in specific anatomical regions, with many symptoms such as sleep disturbance, fatigue, morning stiffness, impairment in cognitive functions, paresthesia and subjective complaints. Although many factors have been blamed for its etiopathogenesis, it has not been fully elucidated. Oxidative stress is considered as one of the reasons that play a role in etiopathogenesis. Aerobic exercises are of great importance as a nonconservative treatment for FMS. There is research showing that low-to-moderate intensity exercises can reduce FMS symptoms and pain. Our aim in this study is to evaluate the relationship of total oxidant and total antioxidant levels with aerobic exercise and clinical parameters in patients with FMS and healthy volunteers.

Materials and methods: 25 female patients and 20 healthy volunteers (control group), aged 20-60, who were diagnosed with primary fibromyalgia according to the 2016 ACR diagnostic criteria, who applied to SBU Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Physical Medicine and Rehabilitation clinic between 01.09.2022 and 01.06.2023, participated in our study.

All participants' demographic information (age, weight, height) and medications used were questioned. In addition, 6-minute walking test, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FES), Beck Depression Scale (BDI), Nottingham Extended Activities of Daily Living Index, Dolorimetry and Visual Analog Scale (VAS) application and tender point numbers detected in physical examination, Human total oxidant in plasma. Status (TOS) and human total antioxidant status (TAS) were recorded by measuring total oxidant and total antioxidant levels with the ELISA kit. The exercise group was given low-medium speed walking on the treadmill for four weeks, 3 sessions a week, each session being half an hour. The initial examinations and examinations of all participants were repeated at the end of the 4th week.

Results: According to our study, although the median TOS and TAS values were lower in the FMS group than in the control group before aerobic exercise, there was no statistically significant difference.

It was observed that the median post-exercise TAS value was statistically significantly higher in individuals receiving aerobic exercise in both the FMS group and the control group, compared to individuals not given exercise.

When the median differences of FMS patients before and after exercise were compared between groups; It was determined that there was a statistically significant decrease in HNS and a statistically significant increase in the 6-minute walk test in the group of FMS patients who were given aerobic exercise compared to the group that was not given aerobic exercise. Although there was a decrease in VAS and FEA values after exercise in the group with FMS that received aerobic exercise compared to the group that did not receive exercise, no statistically significant difference was observed.

When the medians of each group before and after exercise were compared; In the group of FMS patients given aerobic exercise, a statistically significant decrease was observed in VAS, HNS, FEA, TOS parameters after exercise, and there was also a decrease in the BDI scale, but there was no statistically significant difference. In the same group, a statistically significant increase in NGGYA was observed in the 6-minute walk test. A positive increase was observed in the dolorimeter mechanical pain sensitivity test, but there was no statistically significant difference.

Conclusion: In this study, we examined the effects of aerobic exercise on total antioxidant level, total oxidant level and clinical findings in women with fibromyalgia syndrome and healthy volunteer women. We found that aerobic exercise has a positive contribution to the TAS level; We found that the median post-exercise TAS value in individuals receiving aerobic exercise in the FMS and control groups was statistically significantly higher than in individuals not given exercise.

Aerobic exercise has a positive contribution to clinical findings in FMS patients: Statistically significant decrease in VAS, HNS, FEA, TOS parameters after aerobic exercise in FMS patients; We found that there was an increase in NGGYA in the 6-minute walk test.

Keywords: Fibromyalgia, aerobic exercise, total oxidant level, total antioxidant level, TOS, TAS



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS), yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, yaygın ağrı, yorgunluk, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, bilişsel işlev bozukluğu, somatik belirtiler gibi birçok belirtiliyle karakterize kronik bir yaygın ağrı sendromudur (1).

FMS, her yaşta, cinsiyette ve etnik grupta görülebilen, çoğunlukla 40-60 yaş aralığında ve kadınlarda erkeklerden 9 kat sık olarak görülür. FM prevalansı %2-8 arasında değişmektedir ve yaşla birlikte artma eğilimi gösterir (2,3).

FMS'nin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, nöroendokrin, çevresel, biyokimyasal, psikolojik, immünolojik faktörlerin etyoloji de rolü olduğu gösterilmiştir. Hastalığın başlangıcında ve ağrının yaygınlaşmasında serbest radikallere bağlı oksidatif hasar ve azalmış antioksidan kapasitenin etkili olduğu gösterilmiştir (4, 5). Bir araştırmada, Fibromiyalji hastalarında total antioksidan kapasitenin kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, ağrı ile total antioksidan durum arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır (6).

Oksijeni kullanan canlılarda, metabolik süreçler serbest oksijen radikalleri oluşturur ve serbest oksijen radikalleri, antioksidan mekanizmalar tarafından denge altında tutulur. İnflamasyon, radyasyon, iskemi-reperfüzyon, hiperoksi, kimyasal maddelere maruziyet, yaşlanma gibi durumlarda, yüksek miktarlarda serbest radikaller üretilebilir veya antioksidan savunma sistemi yetersiz kalabilir. Bu durumlarda, hücredeki lipidler, DNA, karbonhidratlar ve enzimler üzerinde toksik etkilere neden olarak doku hasarına yol açabilirler. Biyolojik varlıklardaki serbest radikaller ile onları temizleyen antioksidanlar arasındaki denge bozulduğunda, serbest radikallerin hücredeki artışı ve olumsuz etkileri oksidatif stres olarak adlandırılır (7).

Vücutta serbest radikallerin oluşumunu engellemek ve neden olduğu hasarları önlemek amacıyla, "antioksidanlar" olarak adlandırılan maddeler görev yapar ve bu sisteme "antioksidan savunma sistemi" denir (8).

Organizmanın güçlü serbest radikallere karşı toplam antioksidan kapasitesi "total antioksidan seviye" (TAS) ile ve oksidatif stresin toplam değeri "total oksidan seviye" (TOS) ile ifade edilir. Geliştirilen yeni bir yöntemle yöntemle, vücuttaki TAS ve TOS düzeyleri güvenilir ve kolay bir şekilde belirlenebilir (9,10).

FMS tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler (hasta eğitimi, egzersiz programları ve bilişsel davranışçı müdahaleler, fizik tedavi) kullanılmaktadır (11,12). Klinik kılavuzlar, FMS hastaları için ilk basamak tedavisi olarak konservatif ilaçsız yöntemlerin kullanılmasını önermektedir (13,14). Bu yöntemler arasında aerobik egzersiz (AE) önemli bir yer tutar; çünkü ağrıyı, depresyonu ve FMS semptomlarını iyileştirmekte ve FMS üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (15). Aerobik egzersiz, serum beta endorfin düzeyini artırarak, immün reaktiviteyi ve öforiyi artırarak ağrı duyarlılığını azaltmakta, olumlu duygusal ve zihinsel etkilere, daha iyi uyku kalitesine ve vücuttaki oksidatif stres ve inflamasyonun azalmasına bağlı olarak kaygı ve stresin azalmasını sağlamaktadır (16-18).

Bu çalışmanın amacı Fibromiyalji hastaları ile sağlıklı kontroller arasında total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan seviye (TAS) arasında fark olup olmadığını değerlendirmek ve aerobik egzersizin Fibromiyalji hastalarında TOS, TAS değerleri ve klinik bulgular üzerine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU

2.1.1. Tanım

Fibromiyalji sendromu (FMS), yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, yaygın ağrı, yorgunluk, depresyon, anksiyete, uyku bozuklukları, bilişsel işlev bozukluğu, somatik belirtiler gibi birçok belirtille karakterize kronik bir yaygın ağrı sendromudur (1).

2.1.2. Tarihçe

Hipokrat'tan günümüze, sağlıklı bir fiziksel görünümle ilişkilendirilen, kronik ağrı ve birden çok somatik şikâyetle seyreden uzun süreli bir hastalıktan bahsedilmiştir (19). İlk tanımı Froriep tarafından, 1843 yılında kaslarda ağrılı noktalarla birlikte olan romatizmal bir durum olarak tanımlanmıştır (19).

1987 yılında Amerikan Tıp Birliği (American Medical Association-AMA) FMS'yi gerçek bir hastalık olarak kabul etmiş, 1987 yılında Goldenberg “fibromiyalji sendromu” terimini önermiştir (20).

1990’ da ACR FMS sınıflama kriterlerini yayınladıktan kısa süre sonra Dünya Sağlık Örgütü ’nün FMS için Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması [International Classification of Diseases (ICD)] kodu (M79.7) vermesi ile hastalık ayrı bir tanı olarak tıp dünyasında yerini almıştır (21).

2.1.3. Epidemiyoloji

FMS, her yaşta, cinsiyette ve etnik grupta görülebilirken, sıklıkla 40-60 yaş aralığında ve kadınlarda erkeklerden 9 kat daha sık olarak görülür. FMS prevalansı %2-8 arasında değişmektedir ve yaşla birlikte artma eğilimi gösterir (2,3).

Osteoartritten sonra klinikte en sık görülen romatizmal hastalık olarak Fibromiyalji saptanmıştır (22).

FMS, en sık 20 ile 50 yaş arasındaki kadınlarda görülmekle birlikte, çocukluk adölesan dönemde de görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (23).

2.1.4. Etyopatogenez

Fibromiyalji (FMS) hastalığının nedenleri ve gelişim mekanizmaları net olarak aydınlatılamasa da genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra nöroendokrin, oksidatif stres, biyokimyasal, psikolojik, immünolojik faktörler gibi birçok faktörün rol oynadığı gösterilmiştir (4).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Fibromiyalji de ailevi yatkınlık olmaktadır. Ancak Fibromiyalji ile ilgili kesin bir gen bölgesi tanımlanamamıştır (24). Pellegrino ve arkadaşlarının 17 FMS hastası ve 50 yakın akrabası (ebeveyn ve kardeşleri) üzerinde yaptığı çalışmada akrabalarının %52'sinde FMS'nin semptom ve bulguları saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda FMS'nin otozomal dominant kalıtım gösterebileceği görüşü bildirilmiştir (25).

Çeşitli genlerin FMS'ye yatkınlık oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir ama direk FMS'ye özgü gen bulunamamıştır. Dopamin D4 reseptör, Adrenerjik reseptör (β_2 , α_{1a}) katekol-O-metiltransferaz (COMPT), serotonin 5-hidroksitriptamin 2A (5-HT2A) reseptör, IL-4 (interlökin 4), guanozin trifosfat siklohidrolaz1, sodyum ve potasyum kanal genleri, alfa 1-antitripsin polimorfizmlerin FMS hastalarında yüksek oranda olduğu belirlenmiştir (26-28). Ama bu polimorfizmler depresyon, somatik bozukluklar gibi başka hastalıklarda da görülebilmektedir. Bu çalışmalar ağrı yolağında yer alan bazı genlerde değişikliklerin hastalıkla ilişkili olabileceğini desteklemektedir (29).

2.1.4.2. Nöroendokrin Bozukluklar

FMS hastalarında hipotalamik-hipofizeradrenal (HHA) aks disfonksiyon ile nöroendokrin bozuklukların etyolojideki yeri önemlidir. Fibromiyalji hastalarında,

plazma kortizol seviyelerinin günlük ritminin bozulduğu, deksametazon adlı ilaca verilen kortizol baskısının etkisiz olduğu ve insülin-hipoglisemi stimülasyon veya kortikotropin salgılatıcı hormon testleri sırasında ACTH seviyelerindeki artış gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu hastalarda düşük bir kortizol salınımı olduğu belirlenmiştir (30-32).

Gür ve ekibi tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, depresyon skoru yüksek olan hastalarda kortizol düşüklüğünün daha belirgin olduğu ve kortizol ile hassas nokta sayısı (HNS) arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (33). Ayrıca, hastalarda sempatik sinir sistemi ve adrenal aksın çalışmasının da bozulduğu gözlenmiştir. Bazal ve egzersiz sonrası adrenalın yanıtı ile egzersiz sırasında hipotalamus-hipofiz-böbrek üstü bezi (HHA) aks yanıtının azaldığı görülmüştür; bu durumun hastaların egzersiz toleransında azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir.

FMS hastalarında, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF1) ve büyüme hormonu (GH) kan düzeylerinin düşük olduğu ve stimülasyon sonrası büyüme hormonunun salınımının azaldığı gözlemlenmiştir (26). Bu durum, hastalarda halsizlik, yorgunluk ve azalmış egzersiz toleransı gibi belirtilerle ilişkilendirilmektedir.

Cinsiyet hormonları ve ağrı arasındaki ilişkiyi, FMS'li kadınlarda irdeleyen bir araştırmada, ağrı şiddeti ile testosteron ve progesteron arasında anlamlı ve ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Serum progesteron ve testosteron seviyeleri arttıkça ağrı azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada serum östradiol düzeyleri, ağrı ile ilişkili bulunmamıştır (34).

2.1.4.3. İmmünolojik Faktörler

Fibromiyalji'nin immün sistemle ilgili bir hastalık olabileceği görüşü mevcuttur ancak bu görüş kesin kanıtlardan yoksundur. Yunus ve arkadaşları Fibromiyalji hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla ANA pozitifliğinin farklılık gösterdiğini ve Fibromiyalji'de, sağlıklı bireylerden daha fazla ağrı kuruluğu olduğunu göstermiştir (35). Başka bir çalışmada ise fibromiyalji hastalarındaki kliniğin ANA pozitifliği ve titrasyon oranından bağımsız olduğu belirtilmiştir(36).

Araştırmalar, fibromiyalji sendromunun bazı semptomlarının ortaya çıkmasının interlökin-1 β (IL-1 β), IL-1Ra, IL-2, IL-6, IL8 ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) düzeylerindeki artış sonucu olduğunu öne sürmektedir. Bu sitokinlerin, nörojenik inflamasyona yol açarak periferik ve santral sensitizasyon mekanizmaları aracılığıyla ağrının işlenmesinde ve algılanmasında bozukluklara neden olduğu düşünülmektedir (37). Wallace ve arkadaşları antisitokin tedavisinin ilerde FMS hastaları için tedavi seçenekleri arasında yer alabileceğini söylemişlerdir (38).

2.1.4.4. Enfeksiyonlarla İlişkisi

Çalışmalarda birçok mikroorganizma FMS ile ilişkilendirilmiştir; en sık adı geçenler Epstein-Barr virüsü (EBV), parvovirüs, Borrelia burgdorferi, hepatit C virüsü ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV)'dür. (39-42). Patogenez tam anlaşılmamakla birlikte, kronik enfeksiyonu olan hastaların artralji, miyalji gibi kas-iskelet sistemi yakınmalarının immünolojik bozukluklarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

2.1.4.5. Uyku Bozuklukları

Fibromiyalji (FMS) hastalarının çoğu uyku başlatmada zorluk yaşar, sık sık uyanır ve dinlenmemiş bir şekilde uyanmaktan şikâyet eder (43). Bu hastalarda, genellikle dinlendirici bir uyku olmamasıyla ilişkili olan yaygın ağrı, yorgunluk semptomları ortaya çıkar. Çalışmalarda, Fibromiyalji hastalarının uyurken uyanma sıklığının arttığı ve bu durumun solunumla ilgili patolojiler olan apne-hipopne ile ilişkili olduğu bulunmuştur (44).

Moldofsky ve ekibi, 1975 yılında ilk kez Fibromiyalji Sendromu (FMS) olan hastalarda alfa (7.5-11 Hz) elektroensefalografi (EEG) non-REM uyku anormalliklerini tanımladı. Normal koşullarda, uyku non-REM evresinde (derin uyku), EEG'de bioelektrik aktivitede yavaşlama ve amplitüd azalması görülür. Ancak bu araştırma da Fibromiyalji hastalarında, non-REM uyku evresinde hızlı aktiviteli alfa dalgaları (10-12 dalga/sn), yavaş aktiviteli delta dalgalarının (1-2 dalga/sn) içine karıştığı tespit edildi. Bu uyku bozukluğu, hastalıkla ilişkili olarak

"alfa-delta uykusu" olarak adlandırılmaktadır. Bu uyku paterninin, yaygın miyalji, çok sayıda lokal hassas nokta, dinlendirici olmayan uyku, duygudurum bozuklukları ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (45-47).

2.1.4.6. Psikolojik Faktörler

Depresyon ve anksiyete, fibromiyalji ile en sık bir arada görülen hastalıklardır. Fibromiyalji hastalarında depresif bozukluklar %20 ila %80 arasında, anksiyete bozuklukları ise %13 ila %63,8 arasında yaygınlık göstermektedir (48-50). Yapılan çeşitli çalışmalar, fibromiyaljide anksiyete bozuklukları ve depresyon prevalansının %60'a kadar çıkabildiğini ve diğer romatolojik hastalardan ve sağlıklı bireylerden daha sık psikiyatrik komorbiditelerin görüldüğünü ortaya koymuştur (51-52). En sık rastlanan psikiyatrik komorbiditeler arasında anksiyete, panik bozukluk, somatizasyon, posttravmatik stres bozukluğu, distimi ve depresyon bulunmaktadır (53).

Fibromiyalji (FMS) hastalarında, duygudurum ve bilişsel sorunlar, hassasiyetten daha belirgin olabilir (54). FMS'de, depresif belirtilerin varlığı hastalığın seyrinin daha kötü olmasıyla ilişkilendirilmiştir. Bu durumda, hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha fazla hiperaljezi/allodini (ağrı eşiği düşüklüğü) ve daha şiddetli, uzun süren ağrı bildirilmiştir. Bununla birlikte, FMS ile psikolojik bozukluklar arasındaki ilişki incelendiğinde, hastaların sadece %30'unda psikolojik patoloji tespit edilmişken %70'inde sağlıklı ruh sağlığı gözlenmiştir (53, 48).

Depresif bozukluk ile Fibromiyalji (FMS) arasındaki neden-sonuç ilişkisi net değildir. FMS'de görülen hassas noktalar, hassas nokta sayısı ve yorgunluk gibi klinik özelliklerin psikojenik faktörlerden bağımsız olduğu ve hastalığın kendisiyle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Ancak psikolojik faktörler ağrının şiddetini etkileyebilmektedir (55).

2.1.4.7. Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu

FMS'de, otonomik reaktivite testleri ve OSS (otonom sinir sistemi) yanıtı ölçülerek "vasküler son organ yanıtı"nın bozulduğu gözlenmiştir. Kalp hızı

değişikliği ve tilt table testi kullanılarak yapılan araştırmalarda, FMS’de sempatik aktivitede artışa rağmen stresi artıran durumlarda sempatik cevapta azalma olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, soğuk basınç testi ve akustik stimülasyon testi gibi uyarılara verilen sempatik sinir sistemi cevabında da azalma görülmüştür (56). Otonom Disfonksiyon hipotezini destekleyen nedenler arasında şunlar sayılabilir: FMS hastalarında 24 saatlik idrar katekolamin metabolitlerinin normale göre daha düşük düzeyde bulunması, otonomik disfonksiyon bulgularının sempatolitik tedaviye cevap vermesi, bölgesel sempatik blokaj ve stellar ganglion blokajı ile hastalarda hassas nokta sayısının azalması, norepinefrin enjeksiyonuyla alevlenme gözlenmesi ve otonom disfonksiyona sebep olan norepinefrinle birlikte salınan nöropeptid-Y düzeyinin yüksek olması (57-59,53).

FMS'deki sıkka belirtileri, Reynaud fenomeni, uyku bozuklukları, kaygı ve IBS'nin nedenleri, sempatik hiperaktivite ve sabah tutukluğu gibi durumlar sempatik hiporeaktivite hipotezleri tarafından açıklanmaktadır (26).

Hastalarda gözlenen kardiyovasküler değişiklikler (istirahat ve egzersizle uyumsuz kan basıncı ve kalp hızı değişiklikleri) hastaların kondisyon düzeylerinin düşük olmasına sebep olmaktadır (60).

2.1.4.8. Santral Sinir Sistemi

Fibromiyalji sendromunun patogeneğinde, santral sensitizasyon önemli bir faktörlerden biridir. Santral sensitizasyon, nosiseptif nöronlarda periferik uyarılara normal veya eşik değeri altında artan bir yanıtla karakterize olan bir durumdur (61). Kronik ağrının fizyopatolojisinde, sensitizasyonun rolü önemlidir. Santral sensitizasyon, spontan sinir aktivasyonunun artması, alıcı alanların genişlemesi ve artmış ileti ile primer afferent lifler tarafından oluşturulur. Sürekli periferik uyarılara maruz kalmak, normalde glutamata tepki vermeyen N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinde uzamış aktivasyona yol açar. Böylece, ikincil duyuşal nöronun aktivasyon olması için gereken eşik azalarak, reseptif alanda genişleme olur ve spontan aktivasyon oluşur. Bu fenomen "windup fenomeni" olarak adlandırılır. Klinik olarak, windup fenomeni ile allodini, hiperaljezi ve spontan ağrı gibi belirtiler ortaya çıkar. FMS hastalarında, bu mekanizma aşırı şekilde aktiftir (62-64).

Birçok nörotransmitter, santral sensitizasyonda önemli roller üstlenir. Serotonin, ağrının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar (65). Triptofan gibi serotonin prekürsörü ve metabolitleri kanda, beyin omurilik sıvısında ve idrarda ölçülmüştür. Bazı çalışmalarda, fibromiyalji hastalarının serum veya beyin omurilik sıvısında düşük serotonin seviyeleri tespit edilmiştir (66-68) Serotonin, ruh hali ve uyku düzenlemesinde de önemli bir role oynar. Bu durum, fibromiyaljideki uyku ve zihinsel bozukluklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (69,70).

Özellikle serotonin düzeylerinde azalma olduğunda hem beyin omurilik sıvısında hem de periferik sinir sisteminde substans-P seviyelerinde artış meydana gelir ve ağrı eşiğini düşürür. Bu durum hiperaljeziye neden olur. Normal koşullarda akut stres sonrası analjezi meydana gelirken, kronik stres bu etkiyi ortadan kaldırır ve hatta hiperaljeziye de neden olabilir (71, 72).

Norepinefrin, dopamin, substans-P gibi nörotransmitterler de dahil olmak üzere birçok nörotransmitter, hastalıkların etyopatogenezinde rol oynar. Endojen opioidler fibromiyaljide artsa da ağrı düzenlemesinde rol oynamazlar. Bu durum, endojen opioidlerin etkinliğinin azalmasıyla açıklanmıştır (73-76).

FMS’de dopaminerjik ağrı yollarında rol aldığı düşünülmektedir. Akut stresten sonra analjezi gelişir; kronik stresin hiperaljeziye yol açtığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu da kronik stresin “nucleus accumbens”te dopamini azaltarak hiperaljeziye neden olması ile açıklanmaktadır (77).

2.1.4.9. Periferik Ağrı Mekanizmaları

Fibromiyaljide görülen ağrılı noktaların, hassasiyetin nedeni periferik ağrıyı başlatan doku patolojileri olabilir. Çeşitli araştırmalarda epidermal sinir yoğunluğunda azalma gibi periferik nöropatik değişiklikler gözlenmiştir (78-80).

2.1.4.10. Nörogörüntüleme Anormallikleri

Bir çalışmada, sağlıklı bireylerle fibromiyalji tanısı konulmuş hastaların beyin manyetik rezonans (MR) görüntüleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre, FMS hastalarında toplam gri madde hacmi sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı

derecede daha azdır ve yaşa bağlı gri madde kaybında üç kat artış gözlenmiştir. Bu kayıplar özellikle stres ve ağrı işlemeyle ilişkili bölgelerde belirgin bir şekilde ortaya çıkmıştır. FMS tanısı konulduktan sonra geçen sürenin artmasıyla birlikte beyindeki gri madde kaybının miktarının da arttığı gösterilmiştir (81).

Ayrıca bazı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları ağrı işleme bölgelerinde artmış nöronal aktivasyon varlığını göstererek santral sensitizasyonu desteklemektedir. Ayrıca, tedavi görmeyen FMS hastalarıyla sağlıklı kadınların beyinleri Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) görüntüleme teknolojisi kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmada, FMS hastalarında talamus ve kaudat nükleus bölgelerinde sağlıklı kadınlara göre serebral kan akımında azalma tespit edilmiştir. Aynı çalışmada fonksiyonel MR kullanılarak insulada, somatosensöriyel ve anterior somatosensöriyel korteks bölgelerinde aktivite artışı gözlenmiştir. Söz konusu çalışmada bildirilen bölgesel serebral kan akımındaki azalma, FM'de ağrı eşiği düşüklüğüyle ilişkilendirilmiştir (82).

2.1.4.11. Kas İşlevlerinde Bozukluklar

FMS (Fibromiyalji Sendromu) ağrısı genelde kas dokusu orijinli bir ağrı olarak tanımlanır. Bu nedenle kas dokusuyla ilgili yapılan çalışmalar önemlidir (83).

Bir çalışmada, FMS'li hastaların kuadriseps (dört başlı uyluk) kaslarında hem istirahat hem egzersiz sırasında fosforilasyon ve total oksidatif kapasitede düşüklük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, bu kaslardaki fosfokreatin ve ATP seviyeleri de düşük saptanmıştır (84).

Bengtsson ve ekibi, Fibromiyalji hastalarında trapezius kasındaki hassas noktalarda ATP ve fosfokreatin seviyelerinde azalış olduğunu ve kırmızı kas fibrillerinde yırtılma tespit ettiklerini bildirmiştir. Bu değişikliklerin ağrılı durumları arttırabileceğini ileri sürmüşlerdir (85). Bennett ve arkadaşları ise egzersiz sırasında Fibromiyalji hastaların kaslarında kontrol grubundan daha düşük kan akımı seviyeleri olduğunu göstermişlerdir (86).

Bölgesel vazomotor düzensizlik nedeniyle kaslarda meydana gelen vazokonstriksiyonun, kaslarda hipoperfüzyona yol açarak düşük düzeyde iskemi ve

metabolik sekel meydana getirdiği bununda fibromiyalji de ağrıya neden olduğu gösterilmiştir (87). FM'Sde sürekli olarak meydana gelen nosiseptif uyarının kaslarda fokal kontraksiyonlara neden olarak kas mikrosirklasyonunu bozduğu ve bu durumun ağrı ve kas spazmlarına sebep olduğu, böylece ağrının tekrar kontraksiyona yol açarak bir kısır döngü oluşturduğu savunulmaktadır (88, 89). Egzersiz ve fiziksel aktivite gibi tedavi yöntemlerinin vazodilatör etkisi sayesinde FM hastalarında kas perfüzyonunu arttırabileceği ve bu şekilde doku hipoksisine bağlı olduğu düşünülen ağrının hafifleyebileceği vurgulanmaktadır (87).

2.1.5. Klinik Bulgular

FMS'de görülen semptomlar ve sıralaması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: FMS'de Semptomların Sıklık Sıralaması

Semptom	Sıklık (%)
Yaygın vücut ağrısı	100
Sabah tutukluğu	76
Tüm vücutta sızı hissi	62
Yumuşak dokularda şişlik hissi (objektif olmayan)	52
Halsizlik	87
Sabahları yorgun uyanmak	75
Uyku bozukluğu	72
Kognitif fonksiyonlarda bozulma	61
Mental stres	61
Kaygılı olmak	60
Parestezi	54
Baş ağrısı	54
Dismenore	43
Depresyon	37
Kulak ınlaması	17
Ağız kuruluğu-göz kuruluğu	15
Raynaud femoneni	14
Premenstrüel sendrom	42
İrritabl bağırsak sendromu	38
Huzursuz bacak sendromu	31
Kadın retral sendrom	15
Temporamandibuler eklem disfonksiyonu	12

2.1.5.1. Ağrı

Fibromiyaljinin en karakteristik bulgusu olan ağrı hastalar tarafından genellikle yaygın ağrı şeklinde tariflenir. Tüm vücutta hissedilebilir. Ağrı en sık, boyun, sırt, bel, omuz, kol, el, diz, kalça çevresi ve bacaklarda olur (90). Vücudun tümünde yaygın ağrı olmasının, Fibromiyalji'yi diğer hastalıklardan ayırt etme konusunda yardımcı olduğu belirtilmiştir (91).

Hastaların ağrı eşiği ve toleransı genellikle düşüktür. Ağrı genelde yanıcı, keskin, zonklayıcı, karıncalanma tarzında ve\veya bunların birlikteliği ile ortaya çıkar ve derinden gelir, sınırları tam çizilemez (92). Aksiyal iskelet çevresinde daha sık olan bu ağrılar dermatomal bir yayılım göstermezler. Ağrı genelde sabahları görülür ve şiddetli sabah tutukluğu ağrıya eşlik edebilir. Bazı hastalarda el eklemlerinde ağrı ve şişlik şikâyeti mevcuttur. Ancak bu hastalarda sıklıkla gerçek bir eklem tutulumu bulunmaz (93). Şikayetleri sübjektiftir. Hastalarda görülen uyuşma, yanma, karıncalanma gibi şikayetler radikülopatiyi taklit etse de fizik muayene ve elektronörofizyolojik çalışmalarda radikülopatiyi destekleyen patolojik bulguyoktur (94).

Stres, duygusal sıkıntı, soğuk, mevsim değişiklikleri, uyku problemi, yorucu egzersizler hastalar tarafından ağrıyı artıran sebepler olarak söylenirken, sıcak ve dinlenmenin ağrıya iyi geldiği bildirilmiştir (95).

2.1.5.2. Tutukluk

FMS hastalarında katılık, tutukluk ekleme lokalize değildir, tutukluğun üm vücutta yaygın bir şekilde görülmesi tipiktir. Bi Çalışma da fms hastalarında 15 dakikayı geçen sabah tutukluğu sıklığı %83 olarak bildirilmiştir (96).

Tutukluk; Fibromiyalji sendromu (FMS), osteoartrit ve romatoid artrit (RA) de görülür ancak farklı özellikler gösterir. FMS, vücudun herhangi bir bölgesinde yaygın bir şekilde tutukluk hissiyle kendini gösterirken, RA'da aktif artritli eklemlerde hissedilir. Ayrıca, FMS'li hastalarda tutukluk, osteoartrit ile karşılaştırıldığında bazen gün boyunca sürebilir (97).

2.1.5.3. Yorgunluk ve Halsizlik

Bazı hastalar ağrıdan daha çok yorgunluktan şikâyet ederler. Yorgunluk sabahın erken saatlerinde fazladır, gün içinde şiddeti fiziksel aktivitelerle artış gösterir. Çoğu hastanın halsizlik nedeniyle günlük aktivitelerini yapmakta zorlandığı ve bu sebeple hastaların yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği bilinmektedir (1).

Hastalarda yorgunluk, dinlendirmeyen uyku ile uyanma ile başlamakta ve uyku bozuklukları ile kronik ağrıyla yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir. Uyku bozuklukları ve kronik ağrıyla yorgunluk arasında yakın bir ilişki olduğu düşünülmektedir (98). Hastaların %90'dan fazlası ağır ev işlerini yapamadıklarını, %60'tan fazlası hafif ev işlerini yapamadıklarını, birkaç merdiven çıkıp inemediklerini, 4-5 kg ağırlık taşıyamadıklarını ve %25'i basit günlük aktivitelerde sorun yaşadıklarını belirtmiştir (11).

2.1.5.4. Yumuşak Dokularda Subjektif Şişlik Hissi

FMS'li hastalar, yumuşak dokularda veya eklem bölgelerinde da şişlik hissi tariflemektedir. Bu semptomlar Fibromiyalji ve Romatoid artrit'in karışmasına sebep olabilir. Muayenede yumuşak dokularda ödem görülmemesi ya da eklemden şişlik, kızarıklık ve ağrı ile seyreden artrit olmaması nedeniyle subjektif şişlik olarak tanımlanır (98).

2.1.5.5. Baş Ağrısı

Fibromiyalji sendromu (FMS) olan hastaların çoğunda baş ağrısı görülür ve bu baş ağrısı, migren ve gerginlik tipi baş ağrısını içerir. Bir araştırmada, üçüncü basamak bir kliniğe baş ağrısı nedeniyle başvuran hastanın %20'sinde FMS tespit edilmiştir. FMS'de baş ağrısı, anksiyete, perikraniyal hassasiyet, uykusuzluk ve fiziksel kısıtlılık sıklığıyla ilişkilidir. FMS, özellikle epizodik migrenli hastalarda sık görülür (99).

2.1.5.6. Uyku Bozukluğu

Hastaların çoğunda uyku bozukluğu şikâyeti mevcuttur bunlar arasında düzensiz ve günlük istirahat ile hafif uyku, sık uyanma, insomnia, hipersomnia, kaotik uyku paternleri görülmektedir (96).

2.1.5.7. Parestezi

Hastalarda, genellikle üst ekstremitelerde özellikle parmaklarda ve gövdede, iğnelenme, karıncalanma, yanma gibi belirtiler görülebilir. Bu semptomlar segmental bir dağılım göstermez (yani belirli bir bölgeyle sınırlı kalmaz.). Ayrıca, hastalarda hiperaljezi (hafif ağrılı uyarının şiddetli hissedilmesi) ve allodini (ağrılı olmayan uyarının ağrılı hissedilmesi) gibi dizestezik semptomlar ortaya çıkabilir. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan pregabalin ve gabapentin gibi ilaçların kullanımı ile parestезisi olan hastalarda semptomların gerilediği gösterilmiştir. Bu yüzden Fibromiyalji'nin nöropatik ağrı grubunda yer alabileceğini savunan görüşler ortaya çıkmıştır (100).

2.1.5.8. Psikiyatrik ve Kognitif Bozukluklar

FMS (fibromiyalji) hastalarında duygudurum değişiklikleri sıklıkla gözlenen semptomlar arasındadır. FMSS hastalarının %20 ila %86'sında majör depresyon, %27 ila %60'ında ise anksiyete görülebilir. Ayrıca, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) FM hastalarında sıkça eşlik eden önemli bir anksiyete bozukluğudur. FMS hastalarında stres düzeyleri ve depresyon skorları, kronik otoimmün hastalığı olan diğer gruplara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (95,101-103).

Hastalar azalmış bilişsel işlevlerden sıklıkla şikayetçidirler. Hastalarda, seçici dikkat ve motivasyon eksikliği, çalışma belleği, mantıklı analiz yeteneğinde zorluklar, anlamsal ve olaysal bellekte bozulmalar gibi sorunlar sıkça görülür (58). Bu hafıza kaybıyla seyreden kognitif bozulma ve konsantrasyon zorlukları “fibrofog” olarak adlandırılır (57). Bu durumun nedenleri uyku bozuklukları, kronik ağrı, kullanılan ilaçlar olarak sayılabilir. (59).

2.1.5.9. FMS'ye Eşlik Eden Diğer Bozukluklar

Fibromiyalji sendromu (FMS) birçok hastalıkla beraber gözlenebilir. Primer dismenore, İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS), kronik yorgunluk sendromu, kadın üretral sendrom, temporomandibuler eklem bozuklukları, intersitisyel sistit, çoklu kimyasal duyarlılık bu hastalıklardandır. Bu hastalıklar aynı zamanda santral sensitizasyon sendromları sınıfında yer alan hastalıklardır. Bunların yanı sıra dispne, vazomotor rinit, allerjik şikayetler, sikka sendromu (kuru göz ve kuru ağız), raynoud fenomeni, tinnitus, vestibüler bozukluklar, livedo retikülaris, kızarıklıklar, malar raş, , ortostatik hipotansiyon, taşikardi, disritmi, non-kardiyak göğüs ağrısı gibi otonomik fonksiyon bozuklukları da FMS'de görülebilir (107,108,2).

Bu hastalık Ankilozan Spondilit (AS), Sjögren sendromu, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) gibi romatolojik hastalıklarla da beraber görülebilir (109).

2.1.6. Sınıflandırma

Fibromiyalji de sekonder faktörlerin tedavi edilmesine rağmen FMS semptom ve bulguları devam etmektedir bu yüzden primer ve sekonder olarak sınıflandırma eskisi kadar kabul edilmemektedir (110).

Bazı otörler, akut stres durumlarında ve posttravma sonrası FMS kliniği gösteren ve sebeplerin yok edilmesiyle iyileşen hastaları 'Reaktif FMS' olarak adlandırmışlardır. Çocukluk çağında görülen forma, çocuklarda anamnez alınmasının kolay olmaması ve şikâyetlerini tam ifade edememeleri nedeniyle genellikle tanı konulamamaktadır çocuklarda görülen bu formu juvenil fms olarak adlandırılmıştır (111).

2.1.7. Anamnez ve Fizik Muayene

FMS tanısı koymada, ayrıntılı anemnez almak fizik muayeneden önceliklidir. Laboratuvar, görüntüleme ve EMG gibi tetkikler fibromiyaljiye spesifik bulgu vermezler ancak ayırıcı tanı için yol göstericidirler (112).

Fizik muayenenin en belirgin bulgusu, hassas noktaların varlığıdır. American College of Rheumatology (ACR) 1990 kriterlerine göre, fibromiyalji tanısı için 18 hassas noktanın muayenesi gerekmektedir. Hassas noktalar genellikle kasta veya kas-tendon bileşkesinde bulunur. Vücudun üst-alt yarımında ve sağ-sol tarafında olmak üzere toplam 18 adet simetrik nokta olarak tanımlanmıştır. Ancak ACR 2016 FMS tanı kriterlerinin güncellenmesiyle birlikte, hassas noktaların tanı için gerekli olmadığı belirtilmiştir. Bununla birlikte, hassas noktalar hala fibromiyalji hastalarının muayenesinde, yaygın ağrıyı göstermek için pratik bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Hassas noktalar muayene edilirken, hastaya başparmak pulpasıyla tırnak yatağında beyazlanma oluşacak şekilde 4 kg'lık basınç uygulanır ve bu yöntemle hastanın ağrı hissetmesi anlamlıdır. Ancak tek başına hassasiyet, tanıya yönelik anlamlı bir bulgu değildir (113). Ayırıcı tanı da romatolojik, lökomotor ve nörolojik sistem muayeneleri yapılması gerekir. Aktif artrit bulguları, kas güçsüzlüğü, nörolojik defisit saptanmaz.

Ek olarak muayenede dermografizm (ağrılı bölgeye basınç uygulandıktan görülen lokal kızarıklık ve ödem) saptanması, reaktif hiperemi (hassas nokta bölgelerinde palpasyondan iki dakika sonra eritem oluşması), özellikle ekstremitelerin iç yüzünde ağ şeklinde mavi kırmızı noktalanmalar şeklinde livedo retikularise benzeyen lezyonlar, gergin bantlar, kas spazmları saptanabilir ancak tanı için bu klinik bulgular şart değildir.

FMS hastalarının değerlendirilmesi ve çalışmalarında çeşitli ölçekler kullanılır. En yaygın kullanılan ölçeklerden biri Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) olarak bilinir. Bu anket, hastalığın kişi üzerindeki etkisini değerlendiren ilk ankettir. Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), hastalığa özgü olarak geliştirilmiş ve ilk kez 1980'li yıllarda ortaya çıkmıştır. 1991 yılında yayımlanan bu anket, fonksiyonel durumu, hastalığın genel etkisini ve semptomları değerlendirmek amacıyla üç farklı alanı sorgular. Daha sonra 1997 ve 2002 yıllarında bazı değişiklikler yapılmış ve anket 14 farklı dile çevrilmiştir (114).

2.1.8.Laboratuvar ve Radyolojik Görüntüleme

FMS ye özgü bir laboratuvar bulgusu yoktur. Rutin testlerin sonuçları normaldir. Beraberinde eşlik eden bir hastalık varsa ya da ayırıcı tanı da laboratuvar bulgularında anormallik tespit edilmektedir. Anamnez ve fizik muayeneye göre spesifik bir endikasyon yoksa, ileri laboratuvar testlerini yapmaya gerek yoktur (115).

Rutinde, ayırıcı tanı veya yeni başlanabilecek medikal tedavi öncesi genel durumun değerlendirilmesi için tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzim testleri, ESR, CRP, TSH, serbest tiroit hormonu, serum kalsiyum ve parathormon testleri, D vitamini düzeyi başlangıçta istenmesi gereken tetkiklerdir (116).

FM'yi dışlamak için, inflamatuvar hastalıkların ekarte edilmesi amacıyla C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), hiperkalseminin ekartasyonu için kalsiyum düzeyi gibi tetkikler istenmelidir. Ayrıca, hipotiroidi ayırıcı tanısı için tiroit stimüle edici hormon (TSH) ve kas hastalıklarının tespiti için kreatin kinaz (CK) tetkikleri de FM de ilk sırada istenecek tetkikler arasında önerilir (117).

Romatolojik ve inflamatuvar belirteçler genellikle normal aralıkta bulunmalıdır, ancak yaşa bağlı olarak eritrosit sedimentasyon hızında artış olabilir ve normal popülasyonda da pozitif sonuçlar görülebilen antinükleer antikorlar (ANA) ve romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanabilir bu bulgular FM'yi dışlamayı mümkün kılmamaktadır (116).

Antipolimer antikorlarının FMS grubunda sağlıklı kişilerden sık olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Eşlik eden artrit, disk lezyonu ya da farklı bir sebep düşünülmüyorsa direk radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), pozitron emisyon tomografi (PET), MRG gibi görüntüleme yöntemlerini istemek gereksizdir (82).

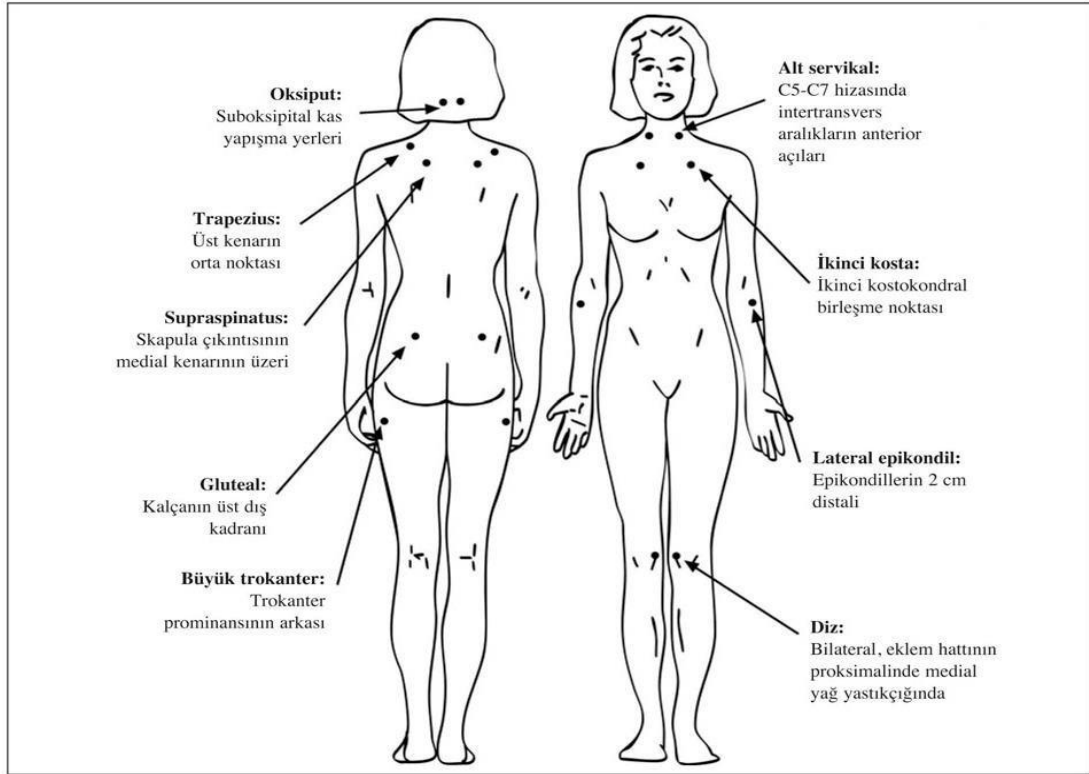
2.1.9. Tanı

Fibromiyalji hastalarına tanı koymada kullanılan altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Tanı için anamnez, fizik muayene, ACR sınıflandırma kriterleri,

laboratuvar tetikleri kullanılmaktadır. Tanı koyarken benzer kliniğe neden olan diğer hastalıkların ayırıcı tanısı anamnez, muayene, laboratuvar ve görüntüleme tetiklerinden faydalanılır.

Fibromiyalji hastalarının tanı konulana kadar 3-4 farklı doktor başvurusunun olduğu belirlenmiştir. Ayrıca tanının konulmasının çoğu hastada iki yıldan uzun sürdüğü, bazılarında 10 yıla kadar gecikebildiği tespit edilmiştir (11).

FMS için ilk kez tanı kriterleri 1990'da ACR tarafından bildirilmiştir (şekil 1 ve tablo 2) Bu tanı kriterlerine göre; en az 3 ay ve üzerinde devam eden vücudun birçok bölgesinde ağrı olması ve şekil 1'deki 18 hassas noktadan en az 11'inde muayene sırasında hassasiyet saptanması tanı için yeterlidir. Bu tanı kriterleri için duyarlılık %88 ve özgüllük %81 olarak saptanmıştır (21).



Şekil 1: ACR 1990 Sınıflama Kriterlerine Göre Hassas Noktalar

Tablo 2: ACR 1990 FMS Tanı Kriterleri

ACR-1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri
1.Yaygın ağrı öyküsü: Ağrının kriterlere uyabilmesi için vücudun sol veya sağ yarısında, aksiyal iskelette, belin üstü ve/veya altına denk gelen ağrının (boyun, göğüs ön duvarı, torakal veya lomber omurga) 3 aydan uzun bir süre ile bulunması gerekir.
2. Fizik muayenede palpasyon ile şekil 1’de belirtilen 18 hassas noktadan en az 11’inde hassasiyet bulunması: Muayenede 18 anatomik bölge başparmakla veya işaret parmağı ile tırnak altı derisinde soluklaşma olana kadar, algometre ile uygulanan 4 kilogramlık bir basınca denk gelecek şekilde palpasyon ile ağrılı olup olmadığı sorulur.
TANI: 1 ve 2 numaralı kriterlerinin sağlanması ile konulur. (21)

Hassas nokta muayenesinin kullanım zorluğu, bazı hastalarda hassas noktaların bulunmaması (%25'e kadar), ağrı dışındaki belirtilerin göz ardı edilmesi (örneğin yorgunluk, uyku bozukluğu ve somatik yakınmalar) nedenleri farklı tanı kriterleri arayışına neden olmuştur (118, 105). Bu sebeplerle, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 2010 yılında yeni tanı kriterleri yayınlamıştır. Bu yeni kriterler, hassas noktaların bulunmadığı durumları da içeren ve semptom sorgulamasının öncelikli olduğu yaygın ağrı indeksi (YAI) ve semptom şiddet skalasını (SSS) içermektedir (Tablo 3) (113). 2010 ACR kriterleri toplamda 19 ağrılı nokta ve 41 somatik semptomu değerlendirmektedir. ACR 2010 Fibromiyalji tanı kriterlerinin duyarlılığı %83 iken özgüllüğü %67’dir (113).

Tablo 3: ACR 2010 FMS Tanı Kriterleri

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

Epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmak amacıyla ACR 2010 kriterleri 2011’de modifiye edilmiştir. ACR 2010 Fibromiyalji tanı kriterlerinde olan ve hekim tarafından değerlendirilen somatik semptomların yerini, hastanın hekimden bağımsız şekilde kendisinin değerlendirebildiği, 3 özel semptom almıştır. Bu 3 semptom son 6 ay içinde; karnın alt bölgesinde ağrı ya da kramp, baş ağrısı ve depresyondur (119).

Bennett ve ekibi 2013’de, önceki tanı kriterlerinin FMS’nin ayırıcı tanısında yetersiz olduğunu düşündükleri için, bu kriterlerin yanında 10 maddelik semptom etkilene skor ve 28 ağırlı bölgeyi içeren ağrı yerleşim skoru şeklinde yeni alternatif tanı kriterleri geliştirmişlerdir. Bu sayede Modifiye 2010 kriterlerine göre duyarlılığı benzer kalsa da özgüllüğü daha yüksek alternatif tanı kriterleri geliştirmişlerdir (120).

En son 2016 yılında, modifiye 2011 kriterlerinin sınıflama, kullanılabilirliği, geçerliliği amacıyla tanı kriterleri güncellenmiştir (121). 2010 ve 2011 kriterlerinin, bölgesel ağırlı durumlarda sıklıkla yanlış sınıflamaya neden oldukları saptanmıştır (122). Bu sebeplere tanı kriterleri ACR 2016 güncelleme gereği duyulmuştur (tablo 4).

Tablo 4: ACR 2016 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

FM İçin Tanımlanan Ağırlı Bölgeler:				
Sol Üst Bölge Alt Bölge (Bölge 1)	Sağ Üst Bölge (Bölge 2)	Aksiyal Bölge (Bölge 3)	Sol Alt Bölge (Bölge 4)	Sağ (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
Önkol	Önkol	Göğüs*		
		Karın*		
*: Yaygın ağrı tanımına girmeyen bölgeler				
Yaygın Ağrı Skalası (YAS): Son bir hafta içinde ağrı hissedilen bölgeler kaydedilir. Puanlama yukarıdaki 19 bölgeyi içerir ve 0-19 puan arasında puanlanır.				

Semptom Şiddet Skalası (ŞSS):

A Grubu Semptomlar: Son bir haftada hissedilen halsizlik, yorgun uyanma, kognitif problemler.

0: problem yok, 1: hafif semptomlar, 2: orta düzeyde semptomlar, 3: ciddi-yaygın semptomlar. Toplamda maksimum 9 olacak şekilde puanlanır.

B Grubu Semptomlar: Son altı ay içinde hissedilen baş ağrısı, depresyon ve alt kadranda ağrı-kramplardan oluşur. Mevcut ise 1 değilse 0 şeklinde puanlanır. Maksimum skor 3 olabilir.

ŞSS toplamda 0 ila 12 arasında puanlanmaktadır.

Fibromiyalji Semptom Skalası: YAS ve ŞSS skorları toplanır, maksimum skor 19 ile 12 toplanarak, 31 olacak şekilde elde edilebilir Toplamda 12'nin altında kalan skorlarda fibromiyalji tanısı konamaz. Başka bir tanının varlığı durumunda FM dışlanamaz ve diğer teşhislerden bağımsız olarak geçerli bir tanı olarak kalmaktadır. Bu skorlamadaki puan artışı ile hastalık şiddeti artmaktadır bu sebeple, hastalık şiddetini ölçmede ve takipte kullanılabilecek, güvenli bir araç olarak kabul edilmektedir.

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Hastalarda, Fibromiyalji hastalığının tek başına olmayabileceği, ilave ek bir hastalık olabileceği tanı konulurken unutulmamalıdır. Tablo 5 ve 6 da Fibromiyalji hastalığına eşlik eden ek hastalıklar, ayırıcı tanıda kullanılan klinik bulgular, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri gösterilmiştir.

Tablo 5: FMS'de Ayırıcı Tanı

Tıbbi Bozukluk	Ayırıcı İşaret ve Semptomlar
Romatolojik Hastalıklar	
Romatoid Artrit	Baskın eklem ağrısı, simetrik eklem şişliği, eklem hassasiyeti, sabah tutukluğu >1 saat
Sistemik Lupus Eritematozus	Multisistem tutulum, eklem/kas ağrısı, döküntü, ışığa duyarlılık, ateş
Poliartiküler Osteoartrit	Eklem katılığı, krepitasyon, çoklu eklem ağrısı
Polimiyaljia Romatika	Proksimal omuz ve kalça kuşağı ağrısı, zayıflık, katılık, yaşlılarda daha yaygın
Polimiyozit veya diğer Miyopatiler	Simetrik, proksimal kas güçsüzlüğü ve ağrısı

Spondiloartropati	Omurga ağrısının boynun, orta torakal, göğüs ön duvarı veya bel bölgesinin spesifik yerlerine lokalizasyonu, omurga hareketliliğinin ağrı ve tutukluk sebebiyle sınırlanması
Osteomalazi	Yaygın kemik ağrısı, kırıklar, proksimal miyopati
Nörolojik	
Nöropati	Batıcı ya da yanıcı ağrı, karıncalanma, uyuşukluk, zayıflık
Multiple Skleroz	Görmede Değişiklikler (unilateral kısmi veya tamamen kayıp, çift görme), bir bacakta artan uyuşukluk veya bölgesel gövde uyuşukluğu, disartri
Myastenia Gravis	Kas güçsüzlüğü
Enfektif	
Lyme Hastalığı	Döküntü, artrit ya da artralji, endemik hastalık bölgelerinde görülür
Hepatit	Sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, iştahsızlık
HIV	Seroloji
Brusella	Seroloji
Endokrin/Metabolik	
Hiperparatiroidizm	Artan susuzluk ve ürinerasyon, böbrek taşı, bulantı-kusma, iştahsızlık, kemiklerde incelme, kabızlık
Cushing Sendromu	Hipertansiyon, diyabet, kıllanma, ay yüzü, kilo alımı
Addison Hastalığı	Postüral hipotansiyon, bulantı, kusma, deri pigmentasyonu, kilo kaybı
Hipotiroidizm	Soğuk intoleransı, zihinsel yavaşlama, kabızlık, kilo alımı, saç kaybı
Tıbbi Bozukluk	Ayırıcı işaret ve semptomlar
Malignite	Tutulan organa spesifik bulgular
Kronik Ağrı ile Giden Diğer Durumlar	
Myofasiyal Ağrı Sendromu	Tetik nokta/gergin bant muayenesi, seğirme yanıtı
Epikondilit/Bursit/Tendinit	Lokale hassasiyet
Hipermobilite Sendromları	Beighton tanı ölçütleri
Diğer Hastalıklar	
Kronik Yorgunluk Sendromu	Temel semptomu yorgunluktur
Büyüme Ağrıları	Çocuklarda, tipik olarak bacaklarda. Kendini sınırlar

Tablo 6: FMS’de Ayırıcı Tanı, Laboratuvar ve Görüntüleme Tetkikleri

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

2.1.11. Tedavi

Fibromiyalji sendromu tedavisinin günümüzde dahi kesin ve etkili tek bir tedavisi yoktur, bu durum etyopatogenezin multifaktöriyel olmasından kaynaklanmaktadır. Bu sebeple tedavi de hasta odaklı multidisipliner en iyi yaklaşımdır. Tedavi de amaç, yaşam kalitesini artırmak, semptomları olabildiğince azaltmak, fonksiyonelliği koruyabilmektir. Semptomların tamamen kaybolmasını hedef koymak gerçekçi değildir. Hasta bu konuda bilgilendirilmelidir (123).

EULAR (European League Against Rheumatism) tarafından ilk kez Fibromiyalji Sendromu'nun tedavisi için 2007 yılında kanıta dayalı öneriler bildirilmiştir. 2016'da EULAR bu tedavi önerilerini revize etmiştir (Tablo 7,8,9) (14).

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği, 2018 yılında Fibromiyalji Tanı ve Tedavi Önerileri Kılavuzu yayınlamıştır. EULAR 2016 Fibromiyalji Sendromu Tedavi Kılavuzu ile benzer öneride bulunmuştur. Her ikisinde de hasta eğitimi ve egzersizler güçlü bir şekilde önerilmişken, duloksetin, gabapentin ve pregabalin gibi medikal tedaviler için öneri düzeyi orta güçte belirlenmiştir (11). Başlangıç tedavisinde nonfarmakolojik tedavilerden hasta eğitimi ve egzersize öncelik verilmelidir (124).

Tablo 7: EULAR 2016 FMS İlaç Dışı Tedavi Önerileri

Tedavi	Maliyet	Detaylar	Kanıt düzeyi	Yan etki
Eğitim	Düşük	Çok taraflı yaklaşımlar ile kendini yönetme becerisi	1A	
BDT	Düşük	Ayrılmış ufak gruplarla kademeli olarak ağrı temelli davranış terapileri	1A	Durumun hasta tarafından psikolojik müdahale şeklinde düşünülüp kabullenmemesi
Egzersiz	Düşük	Etkinliği en yüksek aerobik egzersizdir, kuvvetlendirme ve germe egzersizleri faydalıdır	1A	İlk zamanlarda belirtiler ağırlaşabilir
TAT	Değişken	Birçok TAT modeli örneklerde çalışılmamış	1A	

BDT: Bilişsel davranışsal terapi TAT: Tamamlayıcı ve alternatif tedavi

Tablo 8:FMS Tedavisinde Kullanılan Non-Farmakolojik ve Farmakolojik Tedaviler, Tedavi Rehberlerinin Önerilerinin Karşılaştırılması

	APS(AMERİKA)		AWMF (ALMANYA)		CPS (KANADA)		EULAR (AVRUPA)	
	Kanıt	Gücü	Kanıt	Gücü	Kanıt	Gücü	Kanıt	Gücü
Egzersiz	I		IIa	GD	I	GD	II	GD
KDT	I	GD	Ia	GD	I	GD	III	D
Amitriptilin	I	GD	IIa	D	I	GD	III	D
Sikolobenzaprin	I	GD	Ia	K	II	D		
Kombinasyon tedavi	I	GD	Ia	GD	I	GD	II	D
Tramadol	II	D	-	II	GK	I	D	
Balneoterapi	II	D	Ib	D	-	-	III	D
Sadece hasta eğitimi	II	D	Ia	Açık	-	-	-	
Hipnoterapi	II	D	IIIa	Açık	-	-	II	K
Biofeedback	II	D	IIa	Açık	-	-	IV	K
Masaj tedavisi	II	D	IIa	GK	-	-	III-II	K
Antikonvulzan	II	D	Ia	Açık	I	GD	I	D
SSRI (fluoksetin)	II	D	IIa	Açık	I	GD	II-I	K
SNRI (duloksetin)	II	D	Ia	D	I	GD	II	D
Güçlü opioidler	III	K	IVb	GK	V	GK	V	GK
Akupunktur	II	K	IIa	Açık	-	-	II	D
Tetik nokta enjeksiyonu	III	K	IV	-	-	-	-	-
Meditatif yöntemler	-	-	Ia	GD	-		II	D
Farkındalık	-	-	IIa	K	I	GD	III	D
MAOI	-	-	IIa	K	-	-	III	K
NSAIİ	-	-	IIIa	K	V	Ortak görüş	III	K
Şiropaksi	-	-	IIa	K	-	-	III	GK
SNRI (milnasipran)	-	-	Ia	GK	I	GD	I	D
Kannabinoid	-	-	IIIa	K	III	K		

GD: güçlü destek, D: destekleyen kanıt, K: karşıt kanıt, GK: güçlü karşıt kanıt, (-): ilgili rehberde analiz edilmemiş, öneri getirilmemiş. KDT: Kognitif davranışsal terapi, SSRI: Seçici seçici serotonin reuptake inhibitörü, SNRI: Serotonin-nöradrenalin reuptake inhibitörü, MAOI: monoamin oksidaz inhibitörü, NSAIİ: nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar.

2.1.11.1. Non-Farmakolojik Tedavi

Hasta eğitimi

Tanı konulduktan sonra, hastaya hastalığı ve tedavisi hakkında bilgi verilmesi anksiyeteyi azaltır, tedaviye olumlu katkıda bulunur. Hasta uyumu artar. O yüzden tüm rehberlerde ilk basamak öneri hastanın eğitimidir (125).

ACR 2017 yılında FMS hastalarını bilgilendirmek amacıyla hazırlanan hastalık bilgilendirme formu hasta eğitimi ve bilgilendirme konusunda güzel bir örnektir (126). Hastalara teorik eğitim sağlanmasının yanı sıra egzersizlerin de verilmesi, kilolu hastalarda kilo verme, olanaklar dahilinde aile üyelerinin eğitime dahil edilmesi, alkol ve kafein alımını sınırlama, sigarayı bırakma gibi önerilerde bulunulması gerektiği belirtilmektedir (127, 128).

Bilişsel Davranışsal Terapi (BDT)

Bilişsel ve Davranışçı Terapinin (BDT) temel hedefi, bireylerin duygu, düşünce ve davranışlarında değişiklikler yaparak olumlu sonuçlar elde etmelerini sağlamaktır. Bu terapi, bilişsel terapi ve davranışsal terapinin bir kombinasyonudur. Bilişsel terapi, olumsuz düşüncelerin dönüştürülmesi ve değiştirilmesi yoluyla duygusal iyileşmeyi ve davranışsal değişiklikleri hedeflerken; davranışsal terapi, istenmeyen davranış biçimlerinin değiştirilmesine odaklanır. Metanalizler, BDT'nin, depresyon, anksiyete bozukluğu gibi hastalıklarda etkili olduğunu ortaya koymuştur. Yakın zamanda fibromiyalji sendromu (FMS) tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır (129).

Fibromiyalji sendromu olan hastaların tedavisinde BDT kullanımı, uyku problemlerini çözmeyi ve yaygın ağrıyla başa çıkma yöntemlerini öğretmeyi, semptomlarla başa çıkma becerilerinin geliştirilmesini, gevşeme tekniklerinin kullanımını, anksiyeteyi azaltmak için olumsuz düşüncelerin ortadan kaldırılmasını amaçlar. Ayrıca, hareketsiz yaşam tarzına sahip hastalarda egzersiz yapmalarını sağlamak için davranış değişiklikleri teşvik edilir, böylece fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinde artış görülür. BDT'nin bu tedavi sürecinde etkili olduğu gözlemlenmektedir (130).

Fizik Tedavi Uygulamaları

Fms de kullanılabilen birçok fizik tedavi ajanı mevcuttur. Bunlara örnek olarak; elektriksel akımlar, yüzeysel ve derin ısıtıcılar akupunktur, traksiyon, masaj verilebilir. Elektriksel akımlardan, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), interferans ve diadinamik akımlar kullanılır. Elektriksel akımlar ise birçok mekanizma ile analjezik etki gösterir. Yüzeysel ısıtıcılar olarak; sıcak paketler, infraruj whirlpool, sıcak hava, parafin, sıcak çamur paketleri ve derin ısıtıcılar olarak; kısa dalga diatermi, mikrodalga diatermi, ultrason kullanılarak lokal vazodilatasyonla kan akımında artış sağlanır, Kas spazmı azalır. Tüm bu fiziksel ajanlar kullanılarak analjezik etki kas e katılığını azaltılması bu sayede hastanın fonksiyonel kapasitesinin artması hedeflenir. Monoterapi olarak verilmek yerine fizik tedavi ajanlarının medikal tedavi ile kombine verilmesi ile hastalar daha fazla fayda sağlar. (131).

Fibromiyalji Sendromlu hastalarda hidroterapi/balneoterapi tedavi de yüksek kanıt düzeyi ile önerilmektedir (11).

Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi

Hastalar medikal tedavi yönteminden yeterli fayda görmediği durumlarda alternatif tedavilere yönelmektedir. Bazı çalışmalarda %90 Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise FMsve romatolojik tanılı hastaların %46’sın tamamlayıcı ve alternatif tedavileri denediği tespit edilmiştir. Ancak bu tedaviler, yeterli kanıtlarla desteklenemeyen tedavi yöntemleridir ve hastaların çoğunluğu tamamlayıcı ve alternatif tedaviler ile tatmin olmadığını ifade etmiştir (132).

Uluslararası Sağlık Enstitüsü Tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini beş grupta toplamıştır (133). Bunlar;

1. Zihinsel ve bedensel uygulamalar (biofeedback, meditasyon, hipnoterapi, gevşeme)
2. Alternatif tıp (Akupunktur, homeopati, geleneksel Çin tıbbı, Hindistan kaynaklı ayurveda uygulamaları)
3. Enerji terapileri (reiki, terapotik dokunma ve manyetik alan tedavisi)
4. Biyolojik temelli terapiler (diyet destek ürünleri, fitoterapi)

5. Manipulasyon (osteopati, karyopraksi, şiropraksi, masaj)

Hastalar TAT suistimali açısından ve tedavi de birinci basamak tedavi olarak; eğitim ve egzersiz vb. tedavi yöntemlerine başvurmadan TAT kullanmaması konusunda bilgilendirilmelidir. Hastalar alternatif tedaviyi diğer tedavilerle kombine edilerek kullanabilir (134).

Egzersiz

FMS hastalarının çoğu sedanter yaşayan, aerobik kapasitesi normalden az olan kişilerdir. Ayrıca bu hastalar ağrı ve yorgunluk-halsizlik nedeni ile çabuk yorulurlar (135).

Egzersizde amaç, stresi azaltmak, kas gücü ve dayanıklılığı artırmak, kişinin düzgün postürde durmasına yardımcı olmaktır (136). FMS hastalarının kas gücünün ve kondisyonunun azaldığı bilinmektedir (137). Kondisyon düşüklüğü sonucu kasların mikrotravmalardan etkilenme olasılığı artar ağrı ve yorgunluk daha az eforla olur egzersiz yaparak, fms hastalarının bu kısır döngüyü kırmaları hedeflenir. FMS tedavisinde ise en güçlü kanıt grubu egzersiz tedavisidir (135). FMS hastalarına verilen aerobik, germe, güçlendirme, akuatik, relaksasyon egzersizlerin tedavide faydalı olduğu gözlenmiştir (127, 138).

Hastaya uygulanan egzersiz programı, kişiye özgü olmalı ve egzersizin şiddeti kademeli bir şekilde hastanın toleransına göre arttırılmalıdır (127).

Egzersiz tedavisi 2.5. de ayrıntılı şekilde ele alınacaktır.

2.1.11.2. Farmakolojik Tedavi

Tedaviye yönelik önerilen yaklaşım, uyku bozukluğu, yorgunluk, depresyon, anksiyete gibi öncelikli semptomlar ve bulgulara göre değerlendirilmelidir. Tedavi planlanırken yan etkiler, mevcut hastalıklar, ilaç toleransı ve hasta tercihi göz önünde bulundurulmalıdır. Tedaviye düşük dozlarda ve tek bir ilaçla başlanarak olası yan etkiler ve ilaç intoleransı kontrol edilerek doz yavaş yavaş artırılmalıdır. Hastaların yakın takibi önemlidir ve tedaviye olumlu yanıt alındığında, klinik duruma bağlı olarak ilaç kullanımına 6 ay süreyle devam edilebilir. Bu süre sonunda ilaca ara verilip verilmeyeceği kararı da hastanın klinik durumuna göre verilmelidir (139). Monoterapidenden yeterli fayda sağlanamazsa kombine tedaviler uygulanabilir (140).

Fibromiyalji sendromunda etkinliği kanıtlanmış ilaçlar arasında bazı antiepileptikler, trisiklik antidepresanlar, tramadol, serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri, siklobenzaprin yer alır (124).

Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] Fibromiyalji Sendromu tedavisi için 3 adet ilacı onaylamıştır. Bu ilaçlar; SNRI grubundan duloksetin (60-120 mg/gün) , antikonvülzan grubundan pregabalin(300-450 mg/gün),milnasipran (50-100 mg/gün) dır.(141).

2019 da TFTR Derneği ‘nin yayınladığı Fibromiyalji Klavuzu’nun medikal tedavi önerileri Tablo 10 da özet halinde verilmiştir).



Tablo 9: TFTRD Fibromiyalji Kılavuzu İlaç Önerileri (2)

İlaçlar	Kullanım Önerisi	Kanıt Düzeyi	Öneri Gücü
Antiepileptikler			
Pregabalin	300/450 mg/gün	I a	Orta
Gabapentin	FM’de kullanımına dair kanıtlar yetersiz	I b	Kâr zarar ilişkisi yapılarak orta düzey öneri
Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)			
Duloksetin	60 mg /gün	I a	Orta
Milnasipram	100 -200 mg/gün	I a	Orta
Trisiklik Antidepresanlar			
Amitriptilin	Kalp hastalığı olmayan ve başka bir antidepresan kullanımı olmayan 60 yaş altı hastalarda önerilir.10-25 mg/gün	I a	Zayıf
SelektifSerotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)	Fibromiyaljinin depresyon ve anksiyete gibi eşlik eden durumlarında kullanılabilir. Onun dışında kullanımı önerilmemektedir	I a	Zayıf
Tramadol (Zayıf opioid)	150mg gün/doz aşılmayacak şekilde kısa süreli	I a	Zayıf
Siklobenzaprin (santral etkili kas gevşetici)	Etkinliğini gösterecek yeterli sayıda araştırma yoktur, yan etkileri fazladır ve hastaların tedaviyi bırakma oranı yüksek saptanmıştır	I a	Zayıf
Non-Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar (NSAID)	FM’de etkinliği düşük olduğundan önerilmiyor	I a	Zayıf
Kapsaisin	Tedavi programının bir parçası olarakkullanılabilir	I b	Zayıf
Monoamin İnhibitörleri Oksidaz (MAOIler)	Diğer antidepresanlara göre FM’de etkinliği az ve yan etkileri fazladır. Kullanımı önerilmemektedir	I a	Güçlü Öneri

Tablo 10:Farmakolojik Tedavide Kullanılan İlaçların Farmakolojik Profilleri

İlaç	Etki Mekanizması	Atılım	En Sık Görülen İstenmeyen Etkiler
Amitriptilin	NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu, Na ve Ca kanal blokajı, α -adrenajik ve NMDA reseptör antagonizmi, Potasyum kanal aktivasyonu, GABA reseptör işlev artışı	Hepatik (temel olarak CYP2C19)	Ağız kuruluğu, konstipasyon, sedasyon, görme bulanıklığı, idrar retansiyonu, ortostatik hipotansiyon, taşikardi, aritmiler
Duloksetin	NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu (NA $\approx$ 5-HT)	Hepatik (oksidatif yolaklar) [CYP2D6'nın orta düzey inhibitörü]	Bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon, baş dönmesi, yorgunluk, uykusuzluk, cinsel işlev bozukluğu
Milnasipram	NA ve 5-HT geri alım inhibisyonu (NA>5-HT), Hafif NMDA reseptör antagonizmi	%50 renal %50 hepatik (temel olarak glukuronidasyon)	Bulantı, baş ağrısı, ateş basması, hiperhidroz, palpasyon
Pregabalin	Voltaj kapılı Ca kanallarının $\alpha 2\delta$ alt ünitesine bağlanma	Renal	Baş dönmesi, somnolans, kilo artışı, periferik ödem
Siklobenzaprin	Tam bilinmiyor	Hepatik (temel olarak CYP3A4 ve CYP1A2)	Sersemlik, ağız kuruluğu, yorgunluk, baş ağrısı

CYP: Sitokrom P450; NA: Noradrenalin; 5-HT: 5-Hidroksitriptamin, serotonin; NMDA: N-metil-Daspartat; GABA: Gama-amino butirik asit

Tablo 11:Medikal Tedavi de En Sık Kullanılan İlaçların Etkileri

İlaç	Ağrı	Yorgunluk	Uyku	Depresif duygu durum	Yaşam kalitesi
Amitriptilin	+ /+++	+ /+++	++ /+++	Anlamli değıl	+
Duloksetin	+	Anlamli değıl	+	+	+
Milnasipram	0	0	Anlamli değıl	0	0
Pregabalin	+	+	+	Anlamli değıl	+
Siklobenzaprin	++	Veri bulunamadı	+	Veri bulunamadı	Veri bulunamadı

Trisiklik Antidepresanlar (TAD)

Trisiklik antidepresanlar, antidepresan etkileri dışında analjezik (ağrı kesici) etkilere de sahiptir. Bu ilaçlar, dikkat, uyku, bilişsel fonksiyon gibi işlevler ile inhibitör ağrı yollarını etkileyen nörohumoral maddeler arasında özellikle norepinefrin ve serotoninin dorsal boynuzda geri alım inhibisyonu yoluyla etkilerler. Aynı zamanda, endojen opioid sistemin etkinliğini artırarak asetilkolin ve glutamat gibi mediatörlerde değişiklik yaparak nöroplastisite üzerinde etkili olurlar (142). Özellikle amitriptilin ve siklobenzaprin en çok tercih edilenlerdir.

Amitriptilinde, tedaviye 10 mg/gün olarak akşam kullanımı ile başlanması 2 haftada bir 5 mg doz artımı ile 25-50 mg/gün tedavi dozuna ulaşılması önerilir (143). Yapılan bir doz çalışmasında 25 mg/gün verilerek 6-8 haftada hastaların uyku, ağrı ve yorgunluk şikayetinde iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir. 50 mg/gün ile 12 hafta amitriptilin kullanımı sonrası etki göstermediği sonucuna ulaşılmıştır (144).

Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)

Etki mekanizması noradrenalin ve serotonin geri alım inhibisyonuna ilave az miktarda dopamin geri alımını inhibe etme şeklinde gerçekleştirirler (1). Dopamin, antidepresan etkisinden farklı yol ile ağrı kesici etki de gösterir (145).

Bu grupta yer alan duloksetin 2008’de, milnasipran ise 2009’da FMS tedavisinde kullanılmak için FDA’dan onay almıştır (146).

Duloksetinde, yan etki olasılığını azaltmak ve hasta toleransı için, başlangıç dozu olarak 30 mg seçilmesi ve dozun artırılması önerilmektedir. 60 mg/gün dozun etkin doz olduğu belirtilmiştir. Ancak 120 mg dozda ek bir etki gözlenmemiştir. İlacın yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir ve kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmak için 3 gün gerekmektedir; diğer ilaçlara kıyasla etkisi hızlı başlamaktadır (147). Duloksetin GFR nin 30 un altında olduğu ileri evre böbrek yetmezliğinde ve dar açılı glokomu olan hastalarda kullanılmamalıdır (148).

FDA tarafından FMS tedavisinde onaylı diğer ilaç olan milnasipran için, tedavide önerilen doz, günlük 100-200 mg arasında değişirken, uygulamaya başlama dozu 25 mg/gün olarak belirtilmektedir. Bir hafta sonra, sabah ve akşam olmak üzere 50 mg’lık iki doz halinde günlük toplam 100 mg dozuna çıkılması

tavsiyeedilmektedir. Yan etkileri, duloksetinle benzerdir. Bunlar, hipertansiyon, gastrointestinal sistem yakınmaları, uykusuzluk, baş ağrısı, çarpıntı, cinselistsizlik, sersemlik, testis ağrısı olarak sıralanmaktadır (149).

Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

SSRI grubu ilaçlar, çalışmalarda FMS tedavisinde etkili bulunmuştur. Ancak SNRI ve TCAD kadar etkili olmadığı gösterilmiş (141). Etkisi az olması nedeniyle tedavide, ikinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Standart antidepresan dozları FMS tedavisi için de kullanılır (Paroksetin 20-60 mg/gün sitalopram 20-40 mg/gün, fluoksetin 20-80 mg /gün) (124).

Antikonvülzanlar

Pregabalin ve gabapentin kalsiyum kanal $\alpha 2\text{-}\delta$ ligantıdır. Pregabalin FDA onaylı bir antikonvülzandır. Nöropatik ağrı tedavisinde de kullanılırlar. Pregabalin ve Gabapentin voltaj kapılı kalsiyum kanalları ile noradrenalin, glutamat, P maddesi gibi nörotransmitterlerin salınımını azaltır (150).

Pregabalin, tedavide ikiye bölünmüş olarak 300-450 mg/gün dozunda kullanılması önerilmektedir. Etkisi bir hafta gibi kısa sürede ortaya çıkar ve yüksek dozda (450 mg/gün), özellikle ağrı üzerinde daha etkilidir. Bununla birlikte, ilacın minimum etkin dozu 150 mg/gün, maksimum dozu ise 600 mg/gün olarak belirlenmiştir. Yan etkileri arasında konsantrasyon güçlüğü, baş dönmesi, sersemlik, uyku hali, periferik ödem, görme bulanıklığı, ağız kuruluğu, kilo artışı bulunmaktadır (147).

Gabapentin bir GABA analogudur. Sinaptik aralıkta non veziküler GABA salınımını artırır (147). FMS tedavisinde ortalama 1800 mg /gün kullanılması önerilir. Minimum etkin dozu günde 900 mg maksimum dozu 3600 günde mgdır (151).

Tramadol

Monoterapi olarak ya da parasetamol ile kombine kullanımını araştıran çalışmalarda, hastanın ağrısının anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir (152).

Miyorelaksanlar

Siklobenzapirinin, FMS tedavisinde yeri vardır. Akşam saatlerinde 10-30 mg /gün dozunda, günde tek veya 2 kez olmak üzer alınır. Yan etki olarak antikolinergik belirtiler açısından dikkatli olunmalıdır En sık görülen yan etkiler, kserostomi, kabızlık, sıvı retansiyonu, odaklanma problemi, kilo alımı gibi belirtilerdir (134).

Diğer İlaçlar

FMS’de NSAİD (steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar) çok sık kullanılır. Ancak etkinliğine dair kanıt yoktur (153). Kortikosteroidler ise, Fibromiyalji Sendromu’nda kullanılmaz (154).

Yapılan bir çalışmada IGF-1 tedavisinin FMS’de faydalı olduğu gösterilmiştir ancak destekleyen başka çalışma olmaması ve maliyetin yüksek olmasından dolayı tedavi kılavuzlarında yer verilmemiştir (155).

2.2. OKSİDATİF STRES, SERBEST RADİKALLER VE ETKİLERİ

Serbest radikaller, çok kararsız ve reaktif olan atom ya da moleküllerdir, dış yörüngelerinde eşlenmemiş elektron içerirler. Bu eşlenmemiş elektronları çiftlemek ve dengeli hale getirmek için, karşılaştıkları atom ve moleküllerle hızlı bir şekilde reaksiyona girerler ve onların da kararsız yapıya dönüşmesine neden olurlar (156).

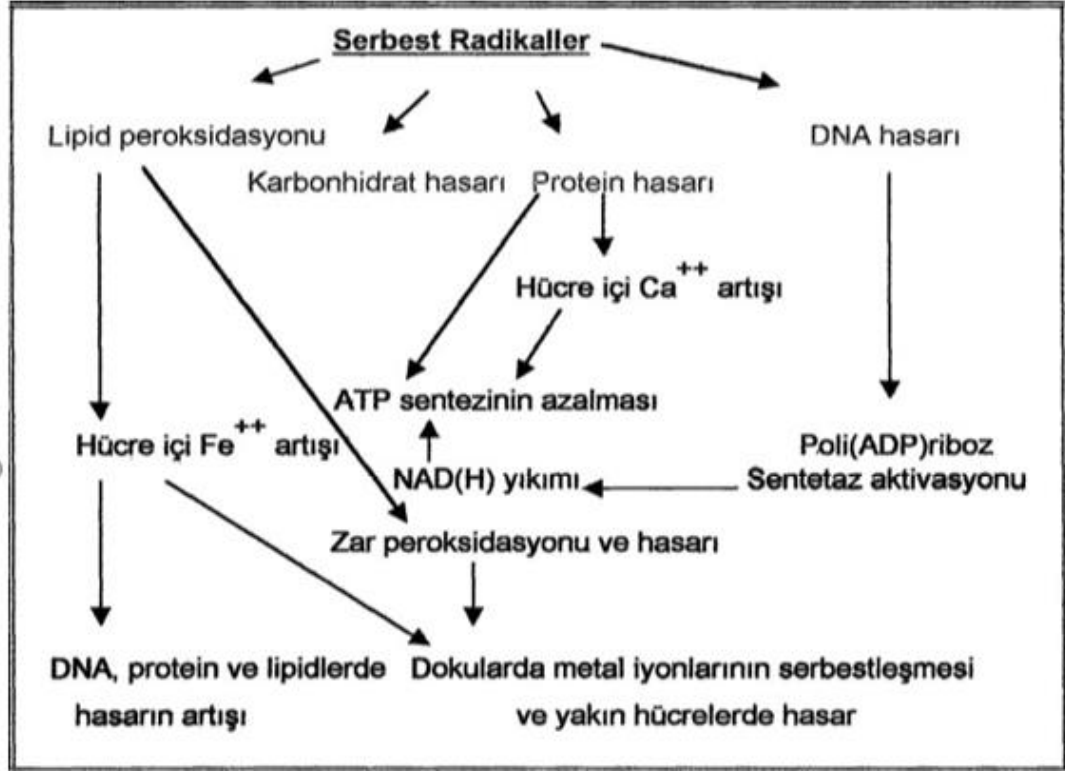
Canlı organizmada bu serbest radikaller, peroksizom ve mitokondride gerçekleşen olaylar, inflamatuvar hücre artışları gibi normal biyolojik olaylarla meydana gelir, ayrıca farmakolojik tedaviler, UV ışınları, X-ray, çevresel toksinler, sigara gibi dışsal faktörlerle de oluşabilmektedir. (157).

Oksijen, nitrojen, karbon, kükürt fosfor serbest radikal oluşturan moleküllerdendir Reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleridir (RNT), serbest radikallerin biyolojik ortamdaki türleridir. Oksijeni kullanan canlılarda, metabolik süreçler serbest oksijen radikalleri oluşturur ve serbest oksijen radikalleri, antioksidan mekanizmalar tarafından denge altında tutulur. Inflamasyon, radyasyon, iskemi-reperfüzyon, hiperoksi, kimyasal maddelere maruziyet, yaşlanma gibi durumlarda, yüksek miktarlarda serbest radikaller üretilebilir veya antioksidan

savunma sistemi yetersiz kalabilir. Bu durumlarda, hücredeki lipidler, DNA, karbonhidratlar ve enzimler üzerinde toksik etkilere neden olarak doku hasarına yol açabilirler. Biyolojik varlıklardaki serbest radikaller ile onları temizleyen antioksidanlar arasındaki denge bozulduğunda, serbest radikallerin hücredeki artışı ve olumsuz etkileri oksidatif stres olarak adlandırılır (7).

Serbest radikaller ve oksidatif stres, otoimmün hastalıklar, kanser, nörodejeneratif ve nöropsikiyatrik hastalıklar, erken yaşlanma, kalp ve damar hastalıkları, diyabetes mellitus, obezite gibi hastalıkların gelişiminde rol almaktadır (158,159,160).

Fibromiyalji sendromu'nun etyolojisinde oksidatif stresin rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (161,162).



Şekil 2: Serbest Radikallerin Hücreye Zararlı Etkileri

2.2.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Hücre metabolizmasında gerçekleşen oksijen içeren biyokimyasal

indirgenme reaksiyonları ile serbest oksijen radikalleri oluşur. Bu radikaller her zaman değildir. Oksijenin molekülünün biyokimyasal reaksiyonlarda rol alabilmesi için reaktif formlarına çevrilmesi gereklidir (163).

Reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri tablo 13’de görülmektedir.

Tablo 12: Reaktif Oksijen ve Reaktif Nitrojen Türleri

Reaktif oksijen türleri (ROT)	
Radikaller	Nonradikaller
Süperoksit O_2^- Hidroksil OH^- Peroksil ROO^- Alkoksil RO^- Hidroperoksil HO_2^- Lipid peroksil LOO^-	Hidrojen peroksit H_2O_2 Hipokloröz asit $HOCl$ Hipobromöz asit $HOBr$ Singlet oksijen O_2 Ozon O_3
Reaktif nitrojen türleri (RNT)	
Radikaller	Nonradikaller
Nitrik oksit NO^- Nitrojen dioksit NO_2^-	Nitrik asit HNO_2 Nitrozil katyonu NO^+ Nitroksil anyonu NO^- Dinitrojen tetroksid N_2O_4 Dinitrojen trioksit N_2O_3 Peroksinitrit $ONOOH$ Peroksinitrik asit $ONOOH$ Nitronyum katyonu NO_2^+ Nitril klorid $NO_2 Cl$ Alkil peroksinitrit $ROONO$

2.2.2. Reaktif Nitrojen Türleri (RNT)

Nitrik oksit ve peroksinitrit en önemli reaktif nitrojen türüdür. Vücutta Nitrik oksit'in immün yanıt mediyatörü, nörotransmitter, vasküler tonus ayarı ve bazı durumlarda antioksidan rol almak gibi çeşitli görevleri vardır. Peroksinitrit ise, inflamatuvar olaylarda oluşan nitrik oksit ve O⁻ 'in birbiri ile reaksiyona girmesi ile oluşur ve her ikisinden daha reaktif ve prooksidan etkilidir (164).

2.3. ANTIOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Vücutta serbest radikallerin oluşumunu engellemek ve neden olduğu hasarları önlemek amacıyla, "antioksidanlar" olarak adlandırılan maddeler görev yapar ve bu sisteme "antioksidan savunma sistemi" denir (8).

Antioksidanlar, farklı mekanizmalar kullanarak oksidatif hasarı engellerler (7). Bu mekanizmalar:

1. Ortamdan oksijeni uzaklaştırma veya lokal konsantrasyonunu azaltma.
2. Ortamdan temizleme etkisi ile reaktif oksijen türlerini (ROT) uzaklaştırma veya daha az zarar verici moleküllere çevirme.
3. Ortamdan katalitik metal iyonlarını uzaklaştırma ve reaksiyona girmesini önleme.
4. Zincir kırıcı etkisi ile serbest radikal üreten ve hasara yol açan zincirleme kimyasal reaksiyonları engelleme/durdurma.
5. Antioksidanlar serbest radikallerin neden olduğu hasarı onarma yeteneğine de sahiptirler.

Antioksidanlar yapılarına ve kaynaklarına göre sınıflandırılabilir (tablo 14 ve tablo 15) (165).

Tablo 13: Antioksidanların Yapılarına Göre Sınıflandırması

Ekzojen antioksidanlar	Alfa- tokoferol, beta-karoten, askorbik asit, folik asit
Endojen antioksidanlar	SOD, CAT, GPX, GR, albumin, bilirubin, ürik asit, transferin, seruloplazmin, α -lipoik asit, melatonin, selenyum, koenzim Q10, melatonin, glutatyon

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

Tablo 14: Antioksidanların Kaynaklarına Göre Sınıflandırması

2.4. ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS) VE TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS)

Organizmanın güçlü serbest radikallere karşı toplam antioksidan kapasitesi "total antioksidan seviye" (TAS) ile ve oksidatif stresin toplam değeri "total oksidan seviye" (TOS) ile ifade edilir. Geliştirilen yeni bir yöntemle yöntemle, vücuttaki TAS ve TOS düzeyleri güvenilir ve kolay bir şekilde belirlenebilir (9,10).

3. EGZERSİZ TEDAVİSİ

FMS hastalarının çoğu sedanter yaşayan, aerobik kapasitesi normalden az olan kişilerdir. Ayrıca bu hastalar ağrı ve yorgunluk-halsizlik nedeniyle çabuk yorulurlar (135).

Egzersizde amaç, stresi azaltmak, kas gücü ve dayanıklılığı artırmak, kişinin düzgün postürde durmasına yardımcı olmaktır (136). FMS hastalarının kas gücünün ve kondisyonunun azaldığı bilinmektedir (137). Hastaların kas gücündeki ve dayanıklılıktaki azalmayı, egzersiz tedavisi ile azaltmak hedeflenir (125). FMS tedavisinde ise en güçlü kanıt grubu egzersiz tedavisidir (135). FMS hastalarına verilen aerobik, germe, güçlendirme, akuatik, relaksasyon egzersizlerin tedavide faydalı olduğu gözlenmiştir (127, 138).

Hastaya uygulanan egzersiz programı, kişiye özgü olmalı ve egzersizin şiddeti kademeli bir şekilde hastanın toleransına göre arttırılmalıdır (127).

Egzersiz sırasında serum beta endorfin miktarı artar bu sayede analjezik etki oluşur (166).

3.1. AEROBİK (KARDİYORESPIRATUVAR ENDURANS) EGZERSİZLER

Endurans(dayanıklılık); eforu devam ettirebilme, işi uzun süre yapabilmektir. Koşu, yüzme, koşu bandında yürüme, bisiklet gibi egzersizler bu gruptadır (167). Büyük kas grupları yüksek şiddette ve uzun süre çalıştırıldığında kardiyovasküler endurans artar (168).

Aerobik egzersizlerin amacı, hareket kapasitesini artırmak, ağrıyı hafifletmek, uyku düzensizliğini gidermek ve hastanın kaygı ve stresini azaltarak duygusal durumunda olumlu etkiler yaratmaktır (169-171). Bu egzersizler tedavide önemli bir rol oynamakla birlikte, etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır (172).

Bir derleme de Fibromiyalji Sendromu (FMS) hastalarına hafif-orta düzeyde haftada iki veya üç gün olmak üzere yaklaşık yarım saat ile bir saat arasında değişen sürelerde yapılan egzersiz programları, en az 10 hafta boyunca yavaşça yoğunluğu artırılarak uygulandığında birçok hastada olumlu sonuçlar gösterilmiştir. Bu olumlu etkiler, egzersiz sonrasında da devam etmektedir (173, 128).

Başka bir derlemede, maksimum kalp hızının %55-90'ına denk gelen seviyelerde, haftada en az iki gün ve her biri yaklaşık yirmi dakika süren denetim altında yapılan aerobik egzersizlerin, FMS hastalarında aerobik kapasiteyi artırıcı etkisi olduğu ve hassas noktaların sayısında azalma sağladığı tespit edilmiştir (174).

Aerobik egzersizle, kardiyorespiratuar işlevi ölçmek için kullanılan 6 dakikalık yürüme testi ile ilgili olarak da gelişme kaydedildiği gözlenmiş ve FMS tedavisinde yeri olması gerektiği vurgulanmıştır (175).

Sağlıklı yetişkinlerde, egzersizin yoğunluğuna göre haftada 3-5 gün, günlük 30-60 dakika boyunca orta şiddette (%40-%59 kalp atış hızı veya VO2max rezervi) veya günlük 20-60 dakika boyunca şiddetli (%60-%89 kalp atış hızı veya VO2max rezervi) aerobik egzersiz yapılması önerilir. Yetersiz kondisyona sahip bireylerde ise, haftada 3-5 gün, hafif-orta şiddette (%30-%39 kalp atış hızı veya VO2max rezervi) aerobik egzersiz yapılması önerilir (176).

Ancak, FMS hastalarının dans şeklinde yüksek yoğunluklu aerobik egzersiz yaptığı bir araştırmada, egzersiz ile ağrı artmış. Artan ağrı sonucu semptomlarda artmış ve hastalarda iyileşme olmamış, fonksiyonel kapasitede düzelme görülmemiştir (176).

Araştırmalar sonucunda, FMS hastaları için en uygun aerobik egzersiz programı, haftada 2-3 kez hafif-orta şiddette en az 4 hafta boyunca kara veya su bazlı egzersizlerden oluşacak şekilde planlanmalıdır (177).

3.2. DİRENÇLİ (GÜÇLENDİRME) EGZERSİZLER

FMS hastalarının kas gücünün ve kondisyonunun azaldığı bilinmektedir (137). Direnç Eegzersizlerine amaç, stresi azaltmak, kas gücü ve dayanıklılığı artırmak, kişinin düzgün postürde durmasına yardımcı olmaktır (136).

EULAR'ın (European League Against Rheumatism)2016 yılında yayınladığı FMS tedavi rehberinde, "güçlü öneri" olarak belirtilen tek tedavi aerobik ve güçlendirme egzersizleridir (14).

Kas kuvvetini ve dayanıklılığını artırmak amacıyla, direnç uygulanarak yapılan egzersizlerdir.

Sağlıklı bireylerde haftada 2-3 gün olmak üzere, tüm büyük agonist ve antagonist kas gruplarını içerecek şekilde egzersiz yapılmalıdır. Bu egzersizlerde 8-12 tekrarlı 2-4 set yapılmalı ve setler arasında 2-3 dakikalık dinlenme süresi bırakılmalıdır. Aynı kas grubu, 2 gün arayla çalıştırılmalıdır. Başlangıçta, fiziksel olarak aktif olmayan ve yaşlı kişiler, düşük dirençle başlamalı, egzersizlere çok hafif seviyelerde katılmalıdır. Sağlıklı bireyler orta yoğunlukta başlayabilirken, daha deneyimli kişiler yüksek yoğunlukta dirençli egzersizlere başlayabilirler. Bu şekilde, kas gücünde artış sağlanabilir (178,176).

Sağlıklı bireylerde, hafif-orta şiddette yapılan egzersizlerde 15-25 tekrar ve iki setten daha az yapılmasının fayda sağladığı gösterilmiştir. Egzersize alışıldıkça, direnç ve uygulama sıklığı, set sayısı artırılmalıdır (176).

Direnç egzersizleri uykusuzluğu, stresi, ağrıyı, anksiyeteyi, depresyonu azaltır. Ayrıca Kas güçlendirme egzersizleri yaşa bağlı kemik ve kütle kaybını önler (136).

3.3. GERME EGZERSİZLERİ

Germe egzersizleri; anksiyete, depresyon, ağrı, yorgunluk kas sertliği gibi şikayetleri azaltmada faydalıdır (179). Büyük kas gruplarına, her kas grubuna 2-4 tekrar olacak şekilde haftada en az 2-3 kez yapılması önerilmektedir. Bu

egzersizlerin temel amacı, kişiye özel hedeflere göre büyük kas gruplarındaki hareket aralığını geliştirmek ve korumaktır. Yetişkinler için statik germenin 10-30 saniye, yaşlı bireyler için ise 30-60 saniye boyunca yapılması yeterlidir. Eklem aktif olarak gerilebildiği son seviyeye kadar açılması ve o noktada bir süre bekletilmesi önerilmektedir (176).



3.4. AKUATİK EGZERSİZLER

Akuatik egzersizler, FMS hastalarında ağrı, depresyon, uyku bozukluklarında faydalı olduğu bilinmektedir (180).2014’de yapılmış bir sistematik derlemede, karasal egzersiz ve su içi egzersizprogramları birbiriyle kıyaslanmış ve tedavi açısından benzer sonuçlar gösterilmiştir. Ayrıca su içi egzersizlerle yan etki bildirilmemiş. (137).



4.GEREÇ VE YÖNTEM

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine Eylül 2022 ve Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran 20-60 yaş arası ACR 2016 FMS tanı kriterlerine göre Primer Fibromiyalji tanısı almış kadın hastalar ve aynı yaş grubunda sağlam gönüllü kadınlar (kontrol grubu) çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma Helsinki Birdirgesi'ne uygun yapılmıştır. Çalışmaya başlamadan önce SBÜ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 02.06.2022 tarihli ve 25 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı (Ek-1).

Katılımcılara, çalışmanın amacı ve nasıl yapılacağı hakkında bilgi verildi ve tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alındı (EK-2).

Hasta seçimi için, dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri şöyledir:

Dahil Edilme Kriterleri (hasta gönüllüler için):

1. ACR 2016 kriterlerine göre Primer Fibromiyalji tanısı almış olması
2. 20-60 yaş arası kadın olması

Dahil etme kriterleri (sağlıklı gönüllüler için):

1. Bilinen kronik hastalığı olmaması
2. 20-60 yaş arası kadın olması

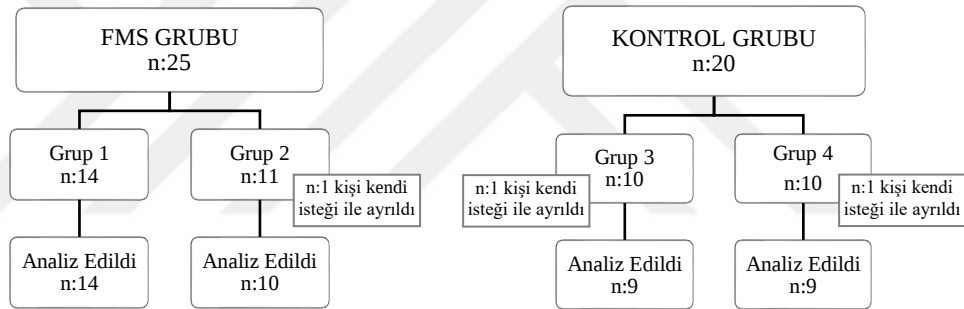
Dışlama kriterleri (tüm katılımcılar için):

1. Sigara veya alkol kullanması
2. DM
3. Kronik Kalp hastalığının olması
4. Kronik solunum hastalığının olması
5. Endokrin hastalığının olması
6. Kronik karaciğer hastalığının olması
7. Kronik Böbrek hastalığının olması
8. İnflamatuvar otoimmün hastalığının olması

9. Kognitif fonksiyonunu ya da çalışmaya uyumunu bozan Psikiyatrik ve nörolojik hastalığının olması
10. Gebelik ya da laktasyon durumu
11. Çalışmaya katılmak istememek
12. Akut veya kronik enfeksiyon bulgularına sahip olmak
13. Malignite varlığı

4.1. KLİNİK DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ

Katılımcılar, önce FMS hastaları ve sağlıklı gönüllüler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sonrasında FMS ve sağlıklı gönüllülerde kendi içinde aerobik egzersiz alacak grup ve almayacak grup olarak 2 ye ayrıldı.



Şekil 3: Çalışma Akış Şeması

Tüm katılımcıların demografik bilgileri, (yaş, kilo, boy) kullandığı ilaçlar, sigara, alkol kullanımı sorgulandı. 6 dk yürüme testi yapıldı. Klinik değerlendirme ölçekleri olarak Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FES), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Nottingham Genişletilmiş Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi, Vizüel Analog Skala (VAS) sorgulanarak, hassas nokta sayısı tespit edildi. dolorimetre cihazı ile mekanik ağrı duyarlılığı ölçüldü. Plazmada total oksidan ve total antioksidan seviyeleri bakıldı. FMS tanısı ACR 2016 tanı kriterlerine göre yapıldı.

Çalışmaya dahil olan tüm katılımcılardan 5 cc'lik bir tüp kan örneği alınarak çalışma zamanına kadar -80°C'de saklandı. Serum TAS, TOS seviyeleri, üretici firmanın önerileri ve kitlerin son kullanma tarihleri göz önüne alınarak çalışıldı.

Vizüel Analog Skala (VAS)

Katılımcıların ağrı seviyesini ölçmek amacıyla VAS ağrı skoru kullanıldı (Ek-3) (181). 0-10 cm'lik çizelgede katılımcıya, hiç ağrı olmaması 0, hayatta hissedilen en şiddetli ağrı 10, orta derece ağrı için 5 işaretlemesi gerektiği ifade edildi. katılımcıların o anki ağrı şiddetini çizelgede 10 cm'lik çizgide işaretlemesi istendi. 0 puan ağrı yokluğu, 1-2 puan hafif şiddette olan ağrı, 3-4 puan hafiften biraz fazla ağrı, 5-6 puan orta şiddette hissedilen ağrı, 7 ve üzeri puan şiddetli hissedilen ağrı olarak değerlendirildi. Katılımcıların çalışma öncesi ve sonrası VAS skorları değerlendirildi.

Fibromiyalji Etki Anketi (Fibromyalgia Impact Questionnaire) (FEA)

FIQ, fibromiyalji hastalarının hastalık aktivitesini ve mevcut fonksiyonel durumunu değerlendirmek için geliştirilmiş bir anket olan primer sonuç ölçeğidir. Türkiye'deki geçerlilik ve güvenirlik revizyonunu, Sarmer ve ekibi yapmıştır. Ankette, fiziksel fonksiyon, işte zorlanma, işe gidememe, kendini iyi hissetme durumu, sabah yorgunluğu, ağrı, tutukluk, yorgunluk, depresyon ve anksiyete gibi belirtiler için toplamda 10 soru bulunmaktadır ve her soru 10 üzerinden puanlanmaktadır.

Anketin normalizasyonu için, ilk soruda 0-3 puan aralığında puanlanan 11 maddenin toplamından elde edilen sonuç 11'e bölünür ve 3.33 ile çarpılır. Katılımcının haftada kaç gün kendini iyi hissettiğiyle ilgili olan soruda verilen puanın düşük olması istenmeyen bir durum olduğu için sonuç 7'den çıkarılarak 1.43 ile çarpılır. İş günü kaybı ile ilgili soru da normalizasyon için 1.43 ile çarpılır. Toplam puan en fazla 100 olarak ölçülür. Yüksek skorlar, hastaların fonksiyonel durumunun düşük olduğunu gösterirken, ortalama fibromiyalji hastalarının 50 puan civarında alması beklenir ve 70 puan ve üzeri alan hastalarda hastalığın, hasta üzerinde ciddi etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu anket, katılımcıların kendileri tarafından doldurulmaktadır (182,183) (EK-4).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

1961’de Beck ve ekibi (184) tarafından geliştirilen Ülkemizde ise geçerlilik ve güvenirlik uyarlaması 1988’de Hisli (185) tarafından yapılmış bir ölçektir. Depresyonda gözlenen bilişsel, bedensel, duygusal, motivasyonel belirtileri ölçer. Ölçek toplamda 21 sorudan oluşur. Her madde 4 cümle içerir. Katılımcılardan kendilerine en uyan cümleyi seçmeleri beklenir (EK-5) Bu cümleler sabit durumdan (0 puan), en ağır duruma (3 puan) göre sıralıdır. 0-13 puan aralığı depresyon yokluğu, 14-24 puan aralığı orta seviyede depresyon varlığı, 25 puanın üzerinde ise ciddi seviye de depresyon olarak değerlendirilmektedir. En yüksek puan 63’tür.

Nottingham Genişletilmiş Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi (NGGYAİ)

Nottingham Genişletilmiş Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi (Nottingham Extended Activities of Daily Living Index), günlük yaşamdaki aktivitelerde fiziksel fonksiyon ve bağımsız yaşam becerilerini değerlendiren bir ankettir. Özellikle yaşlılarda ve kronik hastalığı olan bireylerde günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Değerlendirilen temel aktiviteler arasında yeme-içme, giyinme, hareket etme, banyo yapma, tuvalete gitme, yataktan kalkma ve ev içinde dolaşma gibi günlük yaşam için gerekli fonksiyonlar yer alır.

Bireyin, aktiviteyi ne kadar bağımsız bir şekilde yapabildiğine göre puan verilir ve toplam puan hesaplanır. Düşük puanlar, günlük yaşam aktivitelerinde daha fazla yardıma ihtiyaç duyduğunu işaret eder (186) (EK-6).

Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT)

Katılımcıların fiziksel kapasitesini değerlendirmek için 6 DYT kullanıldı. Bu test, katılımcının 6 dakika boyunca yapabildiği kadar hızlı bir şekilde yürümesiyle ne kadar mesafe yürüdüğü, metre cinsinden ölçülerek yapılır. Testin düz ve sert zeminli en az 30 metre uzunluğunda olan bir koridorda yapılması önerilir. Normal bireylerde 20-50 yaş erkek/kadınlarda değerler 590-640m arasında beklenir. Bu test FMS hastalarda güvenilirliği mükemmel olarak belirtilmektedir (187,188).

Hassas Noktalar ve Algometre

1990 ACR kriterlerinde yer alan 18 hassas noktadan bilateral Trapez kası üzerinde olan 2 hassas nokta manuel algometre (Baseline® Dolorimeters, New York, USA, 2015) ile değerlendirildi. Katılımcılar değerlendirilirken ağrı, 4-kilogram kuvvetin altındaki değerlerde oluyorsa hassas nokta, 4-kilogram kuvvet üzerinde ağrı ile oluşan noktalar ise hassas olmayan nokta olarak kaydedildi.



Şekil 4: Manuel Algometre

4.2. LABORATUVAR PARAMETRELERİ

FMS Hastalarının ve kontrol grubundaki kadınların tamamının rutin kan tetkikleri (hemogram, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, tiroit fonksiyon testleri, D vitamini düzeyi, sedim, CRP) bakıldı. Kriterleri karşılayan hasta ve kontrol grubuna (tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere 2 kez) TAS, TOS bakıldı.

Kan örnekleri periferik venöz kandan alındı. Serum ayırmak üzere 2500 G'de 20 dakika santrifüj edildi (İstanbul/Türkiye, 2022). Ayrılan serum örnekleri analiz gününe kadar -80°C buzdolabında saklandı.

Toplanan örneklerin analizi Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. Biyokimya Laboratuvarında Human TOS ve Human TAS kitleri ile Diagnostic Automation Inc. Model: ELX800DA cihazında (2017, US) KC Junior programı kullanılarak yapıldı. Otomatik olarak Total Oksidan Seviye (TOS) ve Total Antioksidan Seviyeleri (TAS) ölçüldü. TAS sonuç birimi mmol Trolox Equiv./L olarak ifade edildi. TOS sonuç birimi $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L olarak ifade edildi.

4.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Tüm olgulara çalışma hakkında bilgi verilip, katılımcılardan çalışmaya katılım onamı alındı. Veri analizinde SPSS v.23 istatistik programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı bulgular için ölçümle belirlenen değişkenler ortalama $\pm$ standart hata, ortanca, minimum değer ve maksimum değerle belirtilmiştir. İkili analizlerde ölçümle belirtilen değişkenler için veri normal dağılım ön koşullarını sağlamadığı için Mann Whitney U testi ve Wilcoxon Sıralı İşaretler Testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmaya 20-60 yaş arası 24 FMS'li hasta 18 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 42 kişi katıldı. Tüm katılımcıların yaş ortalaması 41.7 ± 1.6 ; VKİ (vücut kitle indeksi)'si 27.6 ± 0.8 'dir. FMS ve kontrol grubu ölçümlerinin ortancaları karşılaştırıldığında aerobik egzersiz öncesinde FMS grubunun yaşı, VKİ'si, VAS skoru, HNS, FEA, BDÖ, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu; dolorimetre ölçümü, 6 dk yürüme testi ve Nottingham Genişletilmiş Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi, ise istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). FMS grubunda kontrol grubuna göre TOS ve TAS değerleri daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15: Çalışmaya Katılanların Egzersiz Öncesi Klinik Parametreleri

	Tüm grup (n=42) ortalama $\pm$ sh, (ortanca, minimum değer- maksimum değer)	Fms (n=24) ortalama $\pm$ sh, (ortanca, minimum değer-maksimum değer)	Kontrol grubu (n=18) ortalama $\pm$ sh, (ortanca, minimum değer-maksimum değer)	p değeri
Yaş	41.7 ± 1.6 (43, 20-60)	45.4 ± 1.7 (47.5, 31-57)	36.8 ± 2.5 (34.5, 20-60)	0.007
VKİ (kg/m ²)	27.6 ± 0.8 (26.6, 16.5-40.8)	29.3 ± 1.0 (29.2, 21.5-40.8)	25.2 ± 1.2 (25.6, 16.6-35.2)	0.024
VAS	4.4 ± 0.5 (5, 0-10)	6.6 ± 0.4 (6.5, 2-10)	1.4 ± 0.4 (1, 0-6)	<0,001
Dolorimetre	7.1 ± 0.3 (7, 4-11)	6.5 ± 0.3 (6, 4-9)	8 ± 0.4 (7, 5-11)	0.010
HNS	7.0 ± 0.9 (6, 0-18)	10.9 ± 1.0 (8.5, 3-18)	1.9 ± 0.4 (2, 0-7)	<0,001
6 dk Yürüme Testi	380.5 ± 19.3 (350, 180-660)	330.0 ± 18.1 (345.0, 200-640)	447.8 ± 32.2 (420.0, 180-660)	0.002
FEA	51.7 ± 4.3 (53.7, 1-93.0)	71.2 ± 3.2 (75.1, 31.1-93.0)	25.8 ± 4.2 (21.3, 1-57.6)	<0,001
NGGYA	56.5 ± 1.5 (60, 29-66)	51.8 ± 2.0 (53, 29-66)	62.8 ± 0.8 (63, 55-66)	<0,001
BDÖ	15.2 ± 1.8 (12, 0-46)	20.8 ± 2.4 (21, 1.29-46)	7.7 ± 1.6 (6.5, 0-29)	<0,001
TOS*	25.7 ± 2.7 (18.3, 8.5-76.9)	21.4 ± 2.2 (17.9, 8.45-58.6)	31.4 ± 5.4 (19.9, 8.74-76.9)	0.360
TAS*	48.3 ± 3.9 (37.2, 26.7-136.4)	40.8 ± 2.9 (35.6, 26.7-89.0)	58.4 ± 7.9 (42.3, 27.1-136.4)	0.253

FMS: Fibromiyalji VAS: Vizuel Analog Skala, HNS: Hassas Nokta Sayısı,

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi, NGGYA: Nottingham Genişletilmiş Günlük Yaşam Aktiviteleri Anketi, BDÖ: Beck depresyon Ölçeği, TOS: Total Oksidan, TAS Total Antioksidan

*TAS Birimi: mmol Trolox Equiv. /L, TOS Birimi: μ mol H₂O₂ Equiv./L

Egzersiz Öncesi

Egzersiz öncesi FMS grubunun grup içi klinik parametrelerin karşılaştırılmasında egzersiz verilen ve verilmeyen gruplar arasında VAS, Hassas nokta sayısı, Dolorimetre açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı ($p>0,05$) egzersiz verilen grupta 6 dk yürüme testi ortancasının istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 16). Egzersiz öncesi FMS grubunun, Beck Depresyon Ölçeğine göre egzersiz verilmeyen grupta puan ortancasının istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 16). Egzersiz öncesi kontrol grubunda bu parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir. ($p>0,05$) (tablo 16) Egzersiz öncesi FMS grubunun TOS ve TAS değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı gözlenmekle birlikte ($p>0,05$) kontrol grubunda egzersiz verilecek grubun TOS ve TAS değeri ortancasının egzersiz verilmeyen gruba göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Egzersiz Öncesi Grup İçi Klinik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	EGZERSİZ ÖNCESİ FMS GRUBUNUN KLİNİK PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI			EGZERSİZ ÖNCESİ KONTROL GRUBUNUN KLİNİK PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI		
	Grup 1	Grup 2	P	Grup 3	Grup 4	P
VAS	7 (2-10)	5.5 (5-10)	0.718	0 (0-6)	2 (0-2)	0.599
HNS	8 (6-18)	10.5 (3-18)	0.859	2 (0-7)	2 (0-3)	0.055
Dolorimetre	6.5 (4-9)	6.0(5-8)	0.385	9 (6-11)	7 (5-9)	0.438
6 dk Yürüme Testi	350 (240-640)	285 (200-400)	0.013	400 (180-660)	440 (330-650)	0.722
BDÖ	15.0 (1.3-28.0)	29.0 (12.0-46.0)	0.002	5 (1-15)	7 (0-29)	0.536
NGGYAI	56.5 (42-66)	50.5 (29.0-63.0)	0.167	63 (60-66)	60 (55-66)	0.546
FEA	70.9 (31.1-93.0)	77.1 (52.2-88.9)	0.412	22.9 (7.9-57.6)	16.9 (1-54.6)	0.564
TOS*	18.2 (11.4-43.4)	17.5 (8.5-58.6)	0.639	34.9 (13.3-76.9)	16.6 (8.7-42.9)	0.015
TAS*	35.4 (29.0-71.9)	36.5 (26.7-89.0)	0.660	68.3 (27.1-136.4)	31.9 (28.7-86.3)	0.038

FMS: Fibromiyalji, Vas: vizüel analog skala Hns: hassas nokta sayısı, BDÖ: beck depresyon ölçeği,

Nggyai: Nottingham günlük genişletilmiş günlük yaşam aktivite indeksi,

FEA: fibromiyalji etki anketi, TOS: total oksidan, TAS: total antioksidan *TAS Birimi:

mmol Trolox Equiv. /L, TOS Birimi: $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L

Egzersiz Sonrası

Egzersiz sonrası FMS grubunun klinik parametrelerinin grup içi karşılaştırılmasında egzersiz verilen ve verilmeyen gruplar arasında VAS, HNS, Dolorimetre açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığı ($p>0,05$), egzersiz verilen grupta yürüme testi ortancasının istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 17). Egzersiz sonrası kontrol grubunda bu parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$). Egzersiz sonrası FMS grubunun egzersiz verilmeyen grupta Beck Depresyon Ölçeğine göre puan ortancasının istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu ($p<0,05$); Nottingham günlük genişletilmiş günlük yaşam aktivite indeksine göre puan ortancasının istatistiksel anlamlı düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Egzersiz sonrası kontrol grubunda bu parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 17). Hem FMS grubunda hem de kontrol grubunda egzersiz alan bireylerde TAS değeri ortancasının egzersiz verilmeyen bireylere göre istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (Tablo 17).

Tablo 17: Egzersiz Sonrası Grup İçi Klinik Parametrelerin Karşılaştırılması

	EGZERSİZ SONRASI FMS GRUBUNUN KLİNİK PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRMASI			EGZERSİZ SONRASI KONTROL GRUBUNUN KLİNİK PARAMETRELERİNİN KARŞILAŞTIRMASI		
	Grup 1	Grup 2	P	Grup 3	Grup 4	p
VAS	5 (0-10)	5 (0-10)	0.527	0 (0-4)	0 (0-3)	0.430
HNS	6 (0-18)	10.5 (3-18)	0.316	1 (0-4)	2 (0-4)	0.515
Dolorimetre	7 (4-8)	6 (4-8)	0.122	8 (7-11)	7 (6-9)	0.078
6 dk Yürüme Testi	440 (260-530)	285 (200-550)	0.007	500 (180-680)	450 (320-700)	0.376
BDÖ	10 (2-26)	23 (12-46)	0.004	3 (0-12)	6 (2-11)	0.247
NGGYAI	60 (53-66)	49.5 (39-63)	0.014	63 (54-66)	60 (54-66)	0.706
FEA	63.6 (3.8-93.3)	76.8 (43.7-91.9)	0.154	18.9 (7-42)	15 (3-53)	0.965
TOS*	15.2 (6.3-29.3)	13.1 (8.9-50.8)	0.380	28.9 (11.1-72.9)	14.5 (10.3-48.2)	0.085
TAS*	33.2 (21.1-51.3)	26.6 (20.2-74.6)	0.040	56.7 (24.8-122.8)	30.7 (22.2-74.6)	0.019

FMS: Fibromiyalji, Vas: vizüel analog skala Hns: hassas nokta sayısı, BDÖ: beck depresyon ölçeği,

Nggyai: Nottingham günlük genişletilmiş günlük yaşam aktivite indeksi, FEA: fibromiyalji etki anketi, TOS: total oksidan,

TAS: total antioksidan *TAS Birimi: mmol Trolox Equiv. /L, TOS Birimi: $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L

FMS ve kontrol grubu ölçümlerinin egzersiz sonrası ve öncesi farklarının ortancaları gruplar arası karşılaştırıldığında; FMS hastalarından aerobik egzersiz verilen grupta egzersiz sonrası, verilmeyen gruba göre HNS’de istatistiksel anlamlı derece de azalma, 6 dk yürüme testinde istatistiksel anlamlı derece de artma olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). FMS de aerobik egzersiz alan grupta, egzersiz almayan gruba göre egzersiz sonrası VAS, FEA değerlerinde azalma olmakla beraber istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (tablo 18)

kontrol grubundan aerobik egzersiz verilen grupta, verilmeyen gruba göre HNS, TOS da istatistiksel anlamlı azalma olduğu tespit edildi. ($p<0,05$) diğer parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (tablo 18).

Aerobik egzersiz verilen gruplar kıyaslandığında FMS’li aerobik egzersiz yapan grupta kontrol aerobik egzersiz grubuna göre 6 dk yürüme testinde istatistiksel anlamlı fark oluşturan artma gözlenmiştir ($p<0,05$) (tablo 18).

Tablo 18:Gruplar Arası Egzersiz Sonrası- Öncesi Farklarının Ortanca Karşılaştırması

	Sonrası-Öncesi Fark Değişkeni						
	Ortanca (Min-Max)						
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	p1*	p2**	p3***
VAS	-2 ((-5) - 1)	0 ((-5) - 3)	0 ((-4) - 1)	0 ((-2) - 1)	0.236	0.331	0.532
Dolorimetre	0 ((-3) - 2)	0 ((-4) - 1)	0 ((-4) - 3)	0 (0 - 1)	0.636	0.474	0.919
HNS	-3 ((-6) - 4)	0 ((-6) - 4)	-1 ((-4) - 1)	0 ((-1) - 1)	0.029	0.041	0.145
6 dk Yürüme testi	90 (20 - 200)	5 ((-4) - 40)	20 (0 - 130)	-10 ((-40) - 70)	0.006	0.228	0.014
FEA	-8.6 ((-54.0)–13.5)	-2.8 ((-14.9) – 14.7)	-0.9 ((-38.8) - 0)	0 ((-34.9) - 19)	0.172	0.157	0.443
NGYA	2 ((-3) - 21)	1 ((-6) - 12)	0 ((-9) - 2)	0 ((-1) - 0)	0.384	0.634	0.060
BDÖ	0 ((-19) - 4)	-3.5 ((-27) - 11)	-1 ((-9) - 1)	0 ((-19) - 2)	0.238	0.624	0.440
TOS	-3.5 ((-14.9) – 5.4)	-5.9 ((-11.3) – 4.2)	-5.9 ((-24.8) – 1.0)	-1.1 ((-5.5) – 9.8)	0.558	0.009	0.208
TAS	-1.8 ((-21.5) – 10.5)	-11.3 ((-20.1) – (-6.4))	-11.9 ((-25.9) – 12.2)	-8.4 ((-14.6) – 2.9)	0.069	0.508	0.413

p1* Grup 1-Grup 2, p2** Grup 3- Grup 4, p3*** Grup 1-Grup 3

FMS ve kontrol grubu ölçümlerinin egzersiz öncesi ve sonrası klinik parametrelerinin ortancaları karşılaştırıldığında; FMS hastalarından aerobik egzersiz verilen grupta, egzersiz sonrası VAS, HNS, FEA, TOS parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark oluşturan azalma gözlemlendi($p<0,05$) BDÖ ölçeğinde de azalma oldu ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$) Aynı grupta 6 dk yürüme testinde, NGGYA istatistiksel anlamlı artma gözlemlendi($p<0,05$). Dolorimetre testinde artış gözlemlendi ancak istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0,05$) (tablo 19).

FMS hastalarından aerobik egzersiz verilmeyen grupta 4 hafta sonra tekrar değerlendirilen TOS ve TAS değerlerinde istatistiksel anlamlı fark azalma görüldü ($p<0,05$) diğer parametrelerde istatistiksel anlamlı fark yoktur($p>0,05$) (tablo 19).

Kontrol grubundan aerobik egzersiz verilen grupta, egzersiz sonrası 6 dk yürüme testinde istatistiksel anlamlı fark artma gözlemlendi($p<0,05$). FEA, TOS değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma gözlemlendi. ($p<0,05$) Diğer parametrelerden HNS, BDÖ de azalma oldu ancak istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0,05$) (tablo 19).

Kontrol grubundan aerobik egzersiz verilmeyen grupta, 4 hafta sonra tekrar değerlendirilen klinik parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0,05$) (tablo 19).

Tablo 19: Her Bir Grubun Egzersiz Sonrası ve Öncesi Klinik Parametrelerinin Ortancalarının Kendisi ile Karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3			Grup 4		
	Öncesi	Sonrası	p	Öncesi	Sonrası	P	Öncesi	Sonrası	p	Öncesi	Sonrası	p
VAS	7 (2-10)	5 (0-10)	0,020	5.5 (5-10)	5.0 (0-10)	0.588	0 (0-6)	0 (0-4)	0.141	2 (0-2)	0 (0-3)	0.705
Dolorimetre	6 (4-9)	7 (4-8)	0,718	6 (5-8)	6 (4-8)	0.380	9 (6-11)	8 (7-11)	0.750	7 (5-9)	7 (6-9)	0.083
HNS	8 (6-18)	6 (0-18)	0,021	10.5 (3-18)	10.5 (3-18)	0.916	2 (0-7)	1 (0-4)	0.058	2 (0-3)	2 (0-4)	0.317
6dkYürüme testi	350 (240-640)	440 (260-530)	0,001	285 (200-400)	285 (200-550)	0.261	400 (180-660)	500 (180-680)	0,011	440 (330-650)	450 (320-700)	0.261
FEA	70.3 (31.1-93.0)	63.6 (3.8-93.3)	0,033	77.1 (52.2-88.9)	76.8 (43.7-91.9)	0.241	22.9 (7.9-57.6)	18.9 (7-42)	0,012	16.9 (1-54.6)	15.0 (3-53)	1
NGGYA	57 (42-66)	60 (53-66)	0,041	50.5 (29-63)	49.5 (39-63)	0.270	63 (60-66)	63 (54-66)	0.655	60 (55-66)	60 (54-66)	0.317
BDÖ	13 (1.3-28.0)	10 (2-26)	0,593	29 (13-46)	23 (12-46)	0.097	5 (1-15)	3 (0-12)	0.085	7 (0-29)	6 (2-11)	0.351
TOS*	17.9 (11.4-43.4)	15.2 (6.3-29.3)	0,023	17.5 (8.5-58.6)	13.1 (8.9-50.8)	0,022	34.9 (13.3-76.9)	28.9 (11.1-72.9)	0,008	16.6 (8.7-42.9)	14.5 (10.3-48.2)	0.953
TAS*	35.8 (29.0-71.9)	33.2 (21.1-51.3)	0,198	36.5 (26.7-89.0)	26.6 (20.2-74.6)	0,005	68.3 (27.1-136.4)	56.7 (24.8-122.8)	0.086	31.9 (28.7-86.3)	30.7 (22.2-74.6)	0.051

FMS: Fibromiyalji, Vas: vizüel analog skala Hns: hassas nokta sayısı, BDÖ: beck depresyonölçeği,
 Nggyai: Nottingham günlük genişletilmiş günlük yaşam aktivite indeksi, FEA: fibromiyalji etki anketi,
 TOS: total oksidan, TAS: total antioksidan *TAS Birimi: mmol Trolox Equiv. /L, TOS Birimi: µmol H2O2 Equiv./L

6.TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucuna göre hem FMS grubunda hem kontrol grubunda aerobik egzersiz verilen gruplarda egzersiz sonrası TAS değerinin egzersiz verilmeyen gruplara göre anlamlı yüksek olduğu görüldü.

Çalışmamızda FMS hastalarından aerobik egzersiz verilen grupta, verilmeyen gruba göre hassas nokta sayısında anlamlı azalma, 6 dk yürüme testinde anlamlı artma olduğu tespit edilmiştir. FMS'li aerobik egzersiz verilen grupta, verilmeyen gruba göre egzersiz sonrası ağrı şiddetinde, Fibromiyalji semptomlarının total değerinde azalma olmakla beraber anlamlı fark yoktu.

FMS hastalarından aerobik egzersiz verilen grupta, egzersiz sonrası ağrı şiddeti, hassas nokta sayısı, Fibromiyalji semptomlarının total değerinde, total oksidan değerinde anlamlı azalma gözlemlendi. Depresyon şiddetinde de azalma oldu ama anlamlı fark saptanmadı. Aynı grupta 6 dk yürüme testinde, günlük yaşam aktivitelerinde fonksiyonellikte anlamlı artma gözlemlendi. Dolorimetre ile mekanik ağrı duyarlılığında olumlu artma gözlemlendi ancak anlamlı fark yoktu.

FMS, her yaşta, cinsiyette ve etnik grupta görülebilen, çoğunlukla 40-60 yaş aralığında ve kadınlarda erkeklerden 9 kat sık olarak görülür. (2,3) çalışmamızın, FMS grubunda yaş ortalaması 45.4 idi. Literatür ile uyumluydu.

FMS'nin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın başlangıcında ve ağrının yaygınlaşmasında serbest radikallere bağlı oksidatif hasar ve azalmış antioksidan kapasitenin etkili olduğu gösterilmiştir (4, 5). Bir araştırmada, Fibromiyalji hastalarında total antioksidan kapasitenin kontrol grubundan daha düşük olduğu tespit edilmiştir (6).

Oksijeni kullanan canlılarda, metabolik süreçler serbest oksijen radikalleri oluşturur ve serbest oksijen radikalleri, antioksidan mekanizmalar tarafından denge altında tutulur. İnflamasyon, radyasyon, iskemi-reperfüzyon, hiperoksi, kimyasal maddelere maruziyet, yaşlanma gibi durumlarda, yüksek miktarlarda serbest radikaller üretilebilir veya antioksidan savunma sistemi yetersiz kalabilir. Biyolojik varlıklardaki serbest radikaller ile onları temizleyen antioksidanlar arasındaki denge

bozulduğunda, serbest radikallerin hücredeki artışı ve olumsuz etkileri oksidatif stres olarak adlandırılır (7).

Vücutta serbest radikallerin oluşumunu engellemek ve neden olduğu hasarları önlemek amacıyla, "antioksidanlar" olarak adlandırılan maddeler görev yapar ve bu sisteme "antioksidan savunma sistemi" denir (8).

Organizmanın güçlü serbest radikallere karşı toplam antioksidan kapasitesi "total antioksidan seviye" (TAS) ile ve oksidatif stresin toplam değeri "total oksidan seviye" (TOS) ile ifade edilir.

Neyal ve ark. Çalışmalarında FMS'de kontrol grubuna göre düşük TAS, artmış TOS düzeylerini göstermiştir (189). Bazı çalışmalarda benzer şekilde FMS hastalarında artmış oksidan aktivite ile azalmış antioksidan aktivite gösterilmiştir. (6, 189, 190). Chung ve ark. ile Fidan ve ark. ise yaptıkları çalışmalarda FMS hastalarında oksidatif stresin artmadığı sonucuna varmışlardır (191, 192). Bozkurt ve ark. TOS değerini FMS grubunda kontrol gruba göre yüksek; TAS seviyelerini FMS grubunda düşük bulmuşlardır ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmamış (193).

Aktekin ve ark. çalışmalarında FMS hastaları ve kontrol grubu arasında TAS, TOS değerlerinde istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmalarının sonucu olarak FMS hastalarında oksidatif stresin artmadığını saptadıklarını belirtmişlerdir (194). Bizim çalışmamızda ise aerobik egzersiz öncesinde FMS grubunda kontrol grubuna göre, TOS ve TAS ortanca değeri daha düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark yoktu. Çalışmalarda TOS ve TAS değerleri çelişkili olarak saptanmıştır. Bu farklı sonuçlar metoddaki farklılıktan dolayı olabilir.

FMS tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan yöntemler (hasta eğitimi, egzersiz programları ve bilişsel davranışçı müdahaleler, fizik tedavi) kullanılmaktadır (11,12). Klinik kılavuzlar, FMS hastaları için ilk basamak tedavisi olarak konservatif ilaçsız yöntemlerin kullanılmasını önermektedir (13,14). Bu yöntemler arasında aerobik egzersiz (AE) önemli bir yer tutar; çünkü ağrıyı, depresyonu ve FMS semptomlarını iyileştirmekte ve FMS üzerinde olumlu etkiler göstermektedir (15). Aerobik egzersiz, serum beta endorfin düzeyini artırarak, immün reaktiviteyi ve öforiyi artırarak ağrı duyarlılığını azaltmakta, olumlu duygusal

ve zihinsel etkilere, daha iyi uyku kalitesine ve vücuttaki oksidatif stres ve inflamasyonun azalmasına bağlı olarak kaygı ve stresin azalmasını sağlamaktadır (16-18).

Egzersiz iskelet kasında reaktif oksijen türevlerinin (ROT) yapımını geçici olarak artırmaktadır. Fiziksel aktivite, mitokondriyal solunumu artırarak ROT oluşumunu ve endojen antioksidan savunma sistemlerini uyarır. Yani egzersizle birlikte oksidatif stres meydana gelmesine karşın, orta şiddette (örn. maksimal kalp hızının %60-75'inde), düzenli olarak yapılan egzersizler antioksidan savunmayı kuvvetlendirmektedir. Diğer yandan şiddetli egzersizler oksidatif stresle birlikte hücre hasarına sebep olmaktadır. Submaksimal egzersizler ise serbest radikal oluşumu açısından daha güvenli ve uygundur (195).

Bir çalışmada aerobik egzersizin sedanter kadınlarda TOS, TAS 'a etkisi değerlendirilmiş 8 haftalık koşu-yürüyüş egzersizleri sonrası aerobik grupta istatistiksel anlamlı olarak TAS artmış, TOS azalmış (196).

Egzersiz antioksidan etkisini değerlendiren bir sistematik review ve meta-analizde egzersiz sonrası, antioksidan belirteçlerin artma eğiliminde, prooksidan belirteçlerin azalma eğiliminde olduğu ifade edilmiştir (197).

David gonzalez ve ark tarafından yapılan çalışmada aerobik egzersiz sonrası tükürükten bakılan TAS değerlerinde artma olduğu saptanmış (198).

Bir çalışmada obeziteli bireylere 12 haftalık aerobik egzersiz verildikten sonra TAS değerlerinde değişme gözlenmemiş (199).

Biz çalışmamızda, Aerobik egzersiz verilen gruplara haftada 3 seans olarak 4 hafta boyunca yürüyüş bandında başlangıçta kalp hızı rezervinin %40-50'si ile başlanıp maksimum %60-70 ine çıkılacak şekilde egzersiz programını planladık.

Çalışmamızda hem FMS hem kontrol grubunda aerobik egzersiz verilen gruplarda, egzersiz sonrası TAS değeri egzersiz verilmeyen gruplara göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksekti. Çalışmamızın kontrol grubundan aerobik egzersiz verilen grupta, verilmeyen gruba göre TOS da istatistiksel anlamlı azalma olduğu tespit edildi.

Birçok çalışma aerobik egzersizin FMS hastalarında, semptomlar üzerinde olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Pandemi döneminde yapılan bir çalışma da

FMS hastaları telerehabilitasyon üzerinden aerobik egzersiz verilecek grup (TP) ve kontrol olarak iki gruba ayrılmış kontrol grubu egzersiz almazken TP grubuna verilen 15 haftalık aerobik egzersiz verilmiş. Aerobik egzersiz sonrası VAS, algometri ile mekanik ağrı duyarlılığı ölçümü, tetik nokta sayısı, HNS, FEA, fiziksel fonksiyonu değerlendirmesi 6 dk yürüme testi değerlendirilmiş. Kontrol grubunda istatistiksel anlamlı değişiklik görülmezken TP grubunda VAS, algometri ile mekanik ağrı ölçümünde, FEA de iyileşme saptanmış (200).

Düzenli olarak egzersiz ile nörotransmitterlerin, nöromodülatörlerin düzeylerinin değiştiği gösterilmiştir [201,202]. Bu değişiklikler, kronik ağrısı olan hastalardaki ağrı, anksiyete, stres, depresyondaki iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir [17,18]. Egzersizin analjezik etkisinin yüksek endorfin seviyesine sebep olması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [203]. Dolayısıyla çalışmalarda ağrı, mekanik ağrı duyarlılığı ve psikolojik sıkıntı üzerinde elde edilen iyileşmeler, hipotalamustan salgılanan nörotransmitterlerin, özellikle de endorfin düzeylerindeki artışla ilişkili olabilir [201,202, 203].

Bir çalışmada FMS'li hastalar 3 gruba ayrılarak, gruplara izometrik-germe egzersizleri, spor salonunda aerobik egzersiz ve suda aerobik egzersiz verilmiş. Hassas nokta sayısı, Görsel Analog Skala (VAS), Fibromiyalji Etki Anketi, Altı Dakika Yürüme Testi, Beck Depresyon Ölçeği değerlendirilmiş. Sonuçlar, suda aerobik egzersizin bu üç tedavi arasında en etkili tedavi olduğunu ortaya çıkarmış. İzometrik ve germe egzersiz grubundaki VAS ve BDÖ ortalama değerleri hariç, tüm gruplarda ön ve son test arasında tüm değişkenlerde istatistiksel anlamlı iyileşmeler gösterilmiş (204)

FMS ve egzersiz ile ilgili 17 çalışmayı değerlendiren bir review de, Çalışmalardan elde edilen sonuçlar tutarsızdır ancak düşük yoğunluklu aerobik egzersizin birkaç etkili tedaviden biri olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmalarda subjektif ağrı seviyelerinde istatistiksel anlamlı bir iyileşme görülmesi de hassas noktaların sayısında, hassas nokta hassasiyetinde azalma, aerobik kapasitede iyileşme, fiziksel fonksiyonda iyileşme, öz yeterlilikte iyileşme saptanmıştır (205).

Çalışmanın kısıtlılıkları: Bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak, katılımcı sayısının nispeten az olması ve egzersiz süresinin uzun olmamasını sayabiliriz. Daha

fazla katılımcı sayısı ve uzun süreli egzersiz programları ile yapılacak yeni çalışmaların daha net sonuçlar ortaya koyacağı görüşündeyiz.

Sonuç: Bizim çalışmamızda hem FMS hem kontrol grubunun egzersiz sonrası ve öncesi fark skoru değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında aerobik egzersiz verilen gruplarda, verilmeyen gruplara göre HNS’de istatistiksel anlamlı azalma olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda, FMS hastalarının egzersiz sonrası ve öncesi fark ortanca değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında; FMS hastalarından aerobik egzersiz verilen grupta, verilmeyen gruba göre HNS’de istatistiksel anlamlı azalma, 6 dk yürüme testinde istatistiksel anlamlı artma olduğu tespit edilmiştir. FMS de aerobik egzersiz alan grupta, egzersiz almayan gruba göre egzersiz sonrası VAS, FEA değerlerinde azalma olmakla beraber istatistiksel anlamlı fark gözlenmemiştir.

Çalışmamızda, her bir grubun egzersiz sonrası ve öncesi ortancaları karşılaştırıldığında; FMS hastalarından aerobik egzersiz verilen grupta, egzersiz sonrası VAS, HNS, FEA parametrelerinde istatistiksel anlamlı azalma gözlendi, BDÖ ölçeğinde de azalma oldu ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu. Aynı grupta 6 dk yürüme testinde, NGGYA istatistiksel anlamlı artış gözlendi. Dolorimetre mekanik ağrı duyarlılığı testinde olumlu artma gözlendi ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu. Kontrol grubundan aerobik egzersiz verilen grupta ise, egzersiz sonrası 6 dk yürüme testinde istatistiksel anlamlı artma gözlendi. FEA’da istatistiksel anlamlı azalma gözlendi. Diğer parametrelerden HNS, BDÖ de azalma oldu ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Bu konu ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.SONUÇLAR

Çalışmamız FMS ve kontrol grubunda aerobik egzersizin, TAS seviyesine olumlu katkısı olduğunu göstermiştir. Ayrıca Aerobik egzersiz sonrası FMS hastalarında ağrı, hassas nokta, TOS parametrelerinde azalma; 6 dk yürüme testinde, günlük yaşam aktivitelerinde artma olduğunu saptadık. FMS’li aerobik egzersiz verilmeyen grupta 4 hafta sonra tekrar değerlendirilen TOS ve TAS değerlerinde istatistiksel anlamlı azalma saptadık.



8.KAYNAKLAR

- 1.Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *The Biomedicines* 2017;5(2): 20-1.
- 2.İnanıcı F. Fibromiyalji Sendromu. In: Beyazova M, Kutsal YG, editor. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2011. p. 2365–77.
- 3.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.
4. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int*. 2006;26(7):598-603.
5. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int*. 2005;25(3):188-90.
6. Altindag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep*. 2006;11(3):131-5.
- 7.Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden ZJJCEI. Oxidative stress and its impacts on intracellular lipids, proteins and DNA. 2015;6(3):331-6
- 8.Halliwell B, Gutteridge JJFrb, medicine. The definition and measurement of antioxidants in biological systems. 1995;18(1):125-6.
- 9.Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical biochemistry*. 2004;37(2):112-9.
- 10.Erel OJCb. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. 2005;38(12):1103-11.
- 11.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.

12. 6.Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2020 Mar 3;172(5): ITC33-ITC48. doi:

10.7326/AITC202003030. PMID: 32120395.

13. De Miquel, C.A.; Campayo, J.G.; Flórez, M.T.; Arguelles, J.M.G.; Tarrio, E.B.; Montoya, M.G.; Pérez, Á.M.; Martínez, A.S.; Vidal Fuentes, J.; Altarriba Alberch, E.; et al. Interdisciplinary consensus document for the treatment of fibromyalgia. *Actas Esp. Psiquiatr.* 2010, 38, 108–120.

14. Macfarlane, G.J.; Kronisch, C.; Dean, L.E.; Atzeni, F.; Häuser, W.; Fluß, E.; Choy, E.; Kosek, E.; Amris, K.; Branco, J.; et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann. Rheum. Dis.* 2016, 76, 318–328.

15. Gowans SE, deHueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE. Six month and one-year follow up of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;51(6):890-98.

16. 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

17. Klaperski S, von Dawans B, Heinrichs M, Fuchs R. Effects of a 12-week endurance training program on the physiological response to psychosocial stress in men: a randomized controlled trial. *J Behav Med.* 2014;37(6):1118-33.

18. Moylan S, Eyre HA, Maes M, Baune BT, Jacka FN, Berk M. Exercising the worry away: how inflammation, oxidative and nitrogen stress mediates the beneficial effect of physical activity on anxiety disorder symptoms and behaviours. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(4):573-84.

19. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb Movement Disorder and Psychogenic Pain. *Arthritis and Allied Conditions: a textbook of rheumatology*, 12th Edition, Lea & Febiger edited by DJ Mc Carty and WJ Kopman, 1993; 2: 1396-1398.

20. Goldenberg DLJJ. Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition. 1987;257(20):2782-7.

21. 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. 1990;33(2):160-72.
22. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38(1):19-28.
23. Michels H, Gerhold K, Häfner R, Häuser W, Illhardt A, Mönkemöller K, et al. [Juvenile fibromyalgia syndrome]. *Schmerz* 2008;22(3): 339-48.
24. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2009;11(5):242.
25. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial Occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 1989; 70:61–3.
26. Ay S. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J PM&R Special Topics*. 2015;8(3):5-9.
27. Giacomelli C, Sernissi F, Sarzi-Puttini P, Di Franco M, Atzeni F, Bazzichi L. Fibromyalgia: a critical digest of the recent literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(6 Suppl 79): S153-7.
28. Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(9):518-27.
29. Evcik FD. Fibromiyalji Sendromu Nöropatik Ağrımıdır? *Türkiye Klinikleri JPM&R Special Topics*. 2015;8(3).
30. McCain GA, Tilbe KS: Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; Suppl19:154-57.
31. Ferraccioli G, Cavalieri F, Salaffi F, Fontana S, Scita F, Nolli M, et al. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid arthritis, low back pain) (editorial). *J Rheumatol* 1990; 17:869-73.

32. Griep EN, Boersma JW, de Kloet EP. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1993; 20:469-74.
33. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1504-6.
34. Schertzing M, Wesson-Sides K, Parkitny L, Younger J. Daily Fluctuations of Progesterone and Testosterone Are Associated With Fibromyalgia Pain Severity. *J Pain*. 2018;19(4):410-17.
35. Yunus M, Hussey F, Aldag JJ, Tjor. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. 1993;20(9):1557-60.
36. Bridges AJC, rheumatology e. Fibromyalgia, antinuclear antibodies and clinical features of connective tissue disease. 1993;11(6):696-7.
37. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett* 2014; 161(2): 200-203.
38. Wallace DJJ, Cpd. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. 2006;12(1):17-22.
39. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Lorber M, Zilberman D, Hilzenrat N, et al., editors. Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Seminars in arthritis and rheumatism*; Elsevier, 1998;
40. Goulding C, O'Connell P, Murray FE, JE, jog, hepatology. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. 2001;13(5):507-11.
41. Buskila D, Gladman D, Langevitz P, Urowitz S, Smythe HJ, Tjor. Fibromyalgia in human immunodeficiency virus infection. 1990;17(9):1202-6.

42. Rea T, Russo J, Katon W, Ashley RL, Buchwald DJAoim. A prospective study of tender points and fibromyalgia during and after an acute viral infection. 1999;159(8):865-70.
43. Harding SMJTAjotms. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. 1998;315(6):367-76.
- 44.Drewes Pjam, Andreassen A, Nielsen Kdjtor. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. 1993; 20: 1756-9.
- 45.Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and NonREM sleep disturbance in patients with “fibrositis syndrom” and healthy subjects. Psychosom Med 1975;37(4):341-51.
- 46.Moldofsky H. Sleep and pain. Sleep Medicine 2001; 5:387-98.
- 47.Roizenblatt S, Moldofsky S, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha Sleep Characteristics in Fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2001;44(1):222-30.
48. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. Arthritis Rheum. 2003 Oct;48(10):2916–22.
- 49.Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? Semin Arthritis Rheum. 2002; 32:38-50.
- 50.Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. Clin J Pain. 2000; 16:127-34.
- 51.Özçetin A. Fibromiyalji; Bir psikiyatrik bozukluk mu, yoksa birliktelik mi? Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2014 Apr;4(3):34–44.
52. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. Int J Mol Sci. 2021 Apr 9;22(8):3891.

53. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Diagnosis, and Treatment. *Pain Research and Treatment*. 2012; 2012:17.
54. Buskila D, Cohen H. Comorbidity of fibromyalgia and psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11(5):333-8.
55. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1991;34(1):15-21.
56. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2000; 29:197-99
57. 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.
58. 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
59. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis research & therapy*. 2007;9(4):1-7.
60. Kadetoff D, Kosek EJEjop. The effects of static muscular contraction on blood pressure, heart rate, pain ratings and pressure pain thresholds in healthy individuals and patients with fibromyalgia. 2007;11(1):39-47.
61. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Casale R, Cazzola M, Boccassini L, Atzeni F, et al. Pain in fibromyalgia and related conditions. 2014:72-86.
62. Staud R, Smitherman MLJCp, reports h. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. 2002;6(4):259-66.
63. Staud R, Domingo MJPM. Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome. 2001;2(3):208-15.
64. Dickenson AHJTiPS. A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. 1990;11(8):307-9.

65. Dubner R, Hargreaves KMJTCjop. The neurobiology of pain and its modulation 1989; 5:1-4.
66. Wolfe F, Russell I, Vipraio G, Ross K, Anderson JJTJor. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. 1997;24(3):555-9.
67. Hrycaj P, Stratz T, Müller WJTJor. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. 1993;20(11):19868.
68. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta J-KJJON. Decreased central μ -opioid receptor availability in fibromyalgia. 2007;27(37):10000-6.
69. Ressler KJ, Nemeroff CBJD, anxiety. Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. 2000;12(S1):2-19.
70. Juhl JHJAMR. Fibromyalgia and the serotonin pathway. 1998; 3:367-75.
71. Neeck GJSJoR. Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. 2000;29(113):8-12.
72. Gür A, Karakoç M, Nas K, Denli A, Saraç JJTJor. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. 2002;29(2):358-61.
73. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg FJA, rheumatism. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. 1992;35(5):550-6.
74. Wood PBJMh. Stress and dopamine: implications for the pathophysiology of chronic widespread pain. 2004;62(3):420-4.
75. Russell IJRdcoNA. Neurohormonal aspects of fibromyalgia syndrome. 1989;15(1):149-68.
76. Stisi S, Cazzola M, Buskila D, Spath M, Giamberardino M, Sarzi-Puttini P, et al. Etiopathogenetic mechanisms of fibromyalgia syndrome. 2008:25-35.

77. Ninan I, Kulkarni S. Involvement of dopamine D 2 and 5-HT 1A receptors in roxindoleinduced antinociception. 1999;37(3):234-37.
78. Üçeyler N, Zeller D, Kahn A-K, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. 2013;136(6):1857-67.
79. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MMJP. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. 2013;154(11):2310-6.
80. Caro XJ, Winter EFJA, rheumatology. Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications. 2014;66(7):1945-54.
81. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? Journal of Neuroscience. 2007;27(15):4004-7.
82. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-.Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. Arthritis & Rheumatism. 1995;38(7):926-38.
83. Gür A. Fibromiyalji etiyopatogenezi. Turk J Phys Med Rehab 2008;54(1):4-11.
84. Lindman R, Eriksson A, Thornell LE. Fiber type composition of the human female trapezius muscle: enzyme-histochemical characteristics. Am J Anat 1991; 190:389-92.
85. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: light microscopical and histochemical findings. Scand J Rheumatol 1986; 15:1-6.
86. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RF, Porter J, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis: a controlled study of respiratory gas exchange and 133 xenon clearance from exercising muscle. Arthritis Rheum 1989; 32:454-60.

87. Katz DL, Greene L, Ali A, and Faridi Z, "The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation," (in eng), *Med Hypotheses*, vol. 69, no. 3, pp. 517-25, 2007, doi: 10.1016/j.mehy.2005.10.037.
88. Borman P, Celiker R, Hascelik Z. Muscle performance in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology international*. 1999;19(1-2):27-30.
89. 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.
90. Helmann D, Stone HJCC. *Fibromyalgia*. 2006; 1:2110-9.
91. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. Preliminary criteria for primary fibromyalgia syndrome (PFS): multivariate analysis of a consecutive series of PFS, other pain patients, and normal subjects. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7:63-9.
92. Uğurlu H, Arasıl TJGK. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar, Fibromiyalji*. 2012;
93. Olsen NJ, Park JH. Skeletal muscle abnormalities in patients with fibromyalgia. *Am J Med Sci* 1998; 315: 351-8.
94. Yunus M, Inanici FJMp, *Fibromyalgia*. Mosby M. *Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnosis, and biopathophysiologic mechanisms*. 2002:3-31.
95. Borchers AT, Gershwin ME. *Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review*. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2015; 49(2): 100-151.
96. Cassisi G, Sarzi-Putini P, Alciati A, Casale R, Bazzichi L, Carignola R, et al. Symptoms and signs in fibromyalgia syndrome. *Reumatismo*. 2008;60(1):15-24.
97. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL, editors. *Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls*. *Seminars in arthritis and rheumatism*; Elsevier, 1981;

98. Coşkun NC. Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı Tanı. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Özel Konular. 2015;8(3):15-21.
99. 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. Clin Rheumatol. 2013 Jul;32(7):983-90.
100. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia-an overview of Cochrane reviews. 2013(11):
101. Malin K, Littlejohn GO. Psychological control is a key modulator of fibromyalgia symptoms and comorbidities. Journal of pain research. 2012; 5: 463.
102. 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.
103. Dymon T, Pharm D, Rogers S, Pharm D, Hunsinger-norris D, Pharm D, et al. Fibromyalgia. ACSAP Neurologic and Psychiatric Care. 2015:5-18.
104. Goldman L, Andrew IS. Goldman-Cecil Medicine. 25. Baskı. Amsterdam: Elsevier;2016. p.1817-1823
105. Cüzdan C, N. Fibromiyalji Sendromunda Klinik, Tanı, Ayırıcı Tanı. Türkiye Klinikleri JPM&R-Special Topic. 2015;8(3).
106. Bertolucci PH, de Oliveira FF. Cognitive impairment in fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(7):344.
107. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a unified concept for fibromyalgia and other similar maladies. J Indian Rheum Assoc 2000; 8(1):27-33
108. Clauw DJ. Fibromyalgia. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Rheumatology. 4th ed. Philadelphia: Mosby; 2008;701-02.
109. Yunus M, Masi AJA, rheumatology acato. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder, and psychogenic pain. 1993; 2:1383-401.

- 110.F. İ. Fibromiyalji ve Miyofasial Ağrı Sendromları. Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2005; 10:11-8.
- 111.Tüzün Ş. Fibromiyalji Lokomotor Dergisi. 1997; 1:6-11.
- 112.Hüseyin Demir. Fibromiyalji Sendromu. İçinde: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3. bs Güneş Tıp Kitapevi; 2016. s. 1911-1920
113. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; Fitzcharles, M.A.; Goldenberg, D.L.; Katz, R.S.; Mease, P.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Winfield, J.B.; Yunus, M.B. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Res. 2010, 62, 600–610.
114. Bennett RJC, rheumatology e. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. 2005;23(5):154-62.
- 115.Winfeld B.J. HG. Yaygın ağrılı hasta. In: H. IJHBDS, editor. Current Romatoloji Tanı ve Tedavi 2006;
116. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia- a review. Joint Bone Spine. 2008;75(3):273-9.
117. Häuser W, Eich W, Herrmann M, Nutzinger DO, SchIltenwolF M, Henningsen P. Fibromyalgia syndrome: classification, diagnosis, and treatment. Dtsch Ärztebl Int. 2009; 106(23): 383.
118. Çakır T. Fibromiyalji Sendromunda Tanı Kriterleri. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics. 2015;8(3).
119. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, 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.
120. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(9):1364-73.

121. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al., editors. Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Seminars in arthritis and rheumatism; Elsevier, 2016;
122. Wolfe F, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, Mease PJ, et al. Comparison of physician-based and patient-based criteria for the diagnosis of fibromyalgia. 2016;68(5):652-9.
123. Aytür, Y.K., *Fibromiyalji*, in *Romatoloji e-Kitap*, H. Bodur and Ş. Ataman, Editors. 2021, TRASD. p. 2-28.
124. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis. 2017;76(2):318-28.
125. Genc A. Fibromiyalji Sendromunda Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri. Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2015;8(3):36-44.
126. Bhana, S., MD. *Fibromyalgia Fact Sheet*. American College of Rheumatology. https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/Fibromyalgia_Fact_Sheet.pdf. 2017
127. Sindel D, Saral I, Esmaeilzadeh S. Management approaches in fibromyalgia syndrome/Fibromiyalji sendromunda uygulanan tedavi yöntemleri. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation. 2012;58(2):136-43.
128. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2007;21(3):513-34
129. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck ATJCpr. The empirical status of cognitivebehavioral therapy: a review of meta-analyses. 2006;26(1):17-31.
130. Hassett AL, Gevirtz RNJRDC. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. 2009;35(2):393-407.
131. F. İ. Fibromiyalji sendromu. In: M. B, Y. GK, editors. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 2011; 2365–77.

132. 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.
133. Genç A. Fibromiyalji Sendromunda Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J PM&R-SpecialTopic*. 2015;8(3):36-44.
134. Aytür YK. Fibromiyalji Sendromu. *Trasd Romatoloji E-Kitap*. 2019, 1-28.
135. Deschenes MR, Kraemer WJ, AJPM, Rehabilitation. Performance and physiologic adaptations to resistance training. 2002;81(11):3-16.
136. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Dec 20;2013(12):CD010884.
137. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 28;(10):CD011336.
138. Gowans SE, Dehueck AL. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16(2): 138-142.
139. Hauser W, Petzke F, Uceyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(3):532-43.
140. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Rodríguez-López CMJ. Monotherapy or combination therapy for fibromyalgia treatment? 2012;14(6):568-75.
141. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Aotrd. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. 2013;72(6):955-62.
142. Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic noncancer pain. *Am Fam Physician*. 2005;71(3):483-90.

143. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Romatoloji. 4. Baskı Amsterdam: Elsevier; 2011. p.701-711.
144. Nishishinya B, Urrutia G, Walitt B, Rodriguez A, Bonfill X, Alegre C, et al. Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. Rheumatology (Oxford). 2008;47(12):1741-6.
145. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, Üçeyler N, Sommer JCd. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome. 2012;26(4):297-307.
146. Häuser W, Thieme K, Turk DCJEjop. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome—a systematic review. 2010;14(1):5-10.
147. Oncu J. Fibromiyalji Sendromunda Farmakolojik Tedavi. Türkiye Klinikleri JPM&R Special Topics. 2015;8(3).
148. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. 2008;136(3):432-44.
149. Derry S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012(3):CD008244.
150. Beyazova M, Kutsal YG. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. 3. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016. p.1911-1920
151. Moore A, Wiffen P, Kalso E. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia. JAMA. 2014;312(2):182-3.
152. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment fibromyalgia. Pain Pract. 2011; 11:516-527.
153. Yunus M, Masi A, Aldag JJTJor. Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind, placebo controlled trial. 1989;16(4):527-32.
154. Clark S, Tindall E, Bennett RJTJor. A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. 1985;12(5):980-3.

155. Bennett RM, Walczyk JJAjom. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. 1998;104(3):227-31.
156. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. Br Med Bull. 1993;49(3):481-93.
157. H.I. K, Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis Of Psychiatry: Williams&Wilkins; 1998;
158. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol OJRi. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. 2006;26(7):585-97.
159. Bayir H, Kagan, Tyurina YY et al. Assesment of antioxidant reserves and oxidative stres in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in infants and children. Pediatric Research. 2002; 51: 571-8.
160. Cirak B, İnci S, Palaoğlu S et al. Lipit peroxidation in cerebral tumors. Clinica Chimica Acta. 2003; 327; 103-7.
161. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. 2008;35(3):502-14.
162. Arnold LM, Russell IJ, Diri E, Duan WR, Young Jr JP, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. 2008;9(9):792-805.
163. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya; Mimoza yayınları. 1995; 11: 42-5.
164. Kehrer JP, Klotz L-OJCrit. Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for health. 2015;45(9):765-98.
165. Ozcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2015;6(3):331-6.

166. Koldaş Doğan S, Ay S, Evcik D. Fibromyalji tedavisinde güncel yaklaşımlar. Yeni Tıp Dergisi 2011;28(2):73-78.

167.Kurtaiş Y. Terapötik Egzersizler. In: Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Beyazova M., Kutsal YG. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri 2011:1179-205.

168.Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. Medicine and science in sports and exercise 2001;33(6):364-69.

169. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JAJSm. Exercise and the treatment of clinical depression in adults. 2002;32(12):741-60.

170.King AC, Oman RF, Brassington GS, Bliwise DL, Haskell WLJJ. Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults: a randomized controlled trial. 1997;277(1):32-7.

171.Singh NA, Clements KM, Fiatarone MAJS. A randomized controlled trial of the effect of exercise on sleep. 1997;20(2):95-101.

172.Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CLJCdosr. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. 2007; (4):

173.Kurtaiş Y, Kutlay S, Ergin SJCpd. Exercise and cognitive-behavioural treatment in fibromyalgia syndrome. 2006;12(1):37-45.

174.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? 2002;29(3):582-7.

175. 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(6): Cd012700.

176.Riebe D, Ehrman JK, Liguori G, Magal M. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription tenth Edition. 10th Edition. 2017.

177.Häuser W, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf M, et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a

systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *Arthritis Research & Therapy*. 2010;12(3): R79.

178. Ardıç F. Obezite Rehabilitasyonu. In: Oğuz H. ed. *Tıbbi Rehabilitasyon*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2015:1113-48. 79

179. Kim SY, Busch AJ, Overend TJ, Schachter CL, van der Spuy I, Boden C, et al. Flexibility exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 9. Art. No.: CD013419. DOI: 10.1002/14651858.CD013419.

180. 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

181. Fredy M. The graphic rating scale. *Journal of educational psychology* 1923; 14:83-102.

182. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J rheumatol*. 1991;18(5):728-33.

183. 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

184. Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 1961; 4: 561-71.

185. Hisli N. Beck Depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Türk Psikoloji Dergisi* 1989; 22:118-26.

186. Şahin, F., et.al. (2008). Reliability and validity of the Turkish version of the Nottingham Extended Activities of Daily Living Scale. *Aging Clinical and Experimental Research*, 20 (5), 400-405.

187. Hernando-Garijo I, Ceballos-Laita L, Mingo-Gómez MT, Medrano-de-la-Fuente R, Estébanez-de-Miguel E, Martínez-Pérez MN, Jiménez-Del-Barrio S. Immediate Effects of a Telerehabilitation Program Based on Aerobic Exercise in

Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Feb 20;18(4):2075.

188. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7.

189. Neyal M, Yimenicioglu F, Aydeniz A, Taskin A, Saglam S, Cekmen M, et al. Plasma nitrite levels, total antioxidant status, total oxidant status, and oxidative stress index in patients with tension-type headache and fibromyalgia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(6):736-40.

190. Altindag O, Gur A, Calgan N, Soran N, Celik H, Selek S. Paraoxonase and arylesterase activities in fibromyalgia. *Redox Rep*. 2007;12(3):134-8.

191. Chung CP, Titova D, Oeser A, Randels M, Avalos I, Milne GL, et al. Oxidative stress in fibromyalgia and its relationship to symptoms. *Clin Rheumatol*. 2009;28(4):435-8.

192. Fidan F, Alkan BM, Ugurlu FG, Bozkurt S, Sezer N, Bicer C, et al. Dynamic Thiol/Disulphide Homeostasis in Patients With Fibromyalgia. *Arch Rheumatol*. 2017;32(2):112-7.

193. Bozkurt M, Caglayan M, Oktayoglu P, Em S, Batmaz I, Sariyildiz MA, et al. Serum prolidase enzyme activity and oxidative status in patients with fibromyalgia. *Redox Rep*. 2014;19(4):148-53.

194. Aktekin B. Fibromiyalji sendromlu olgularda tiyol/disülfid düzeylerinin oksidatif stres ve klinik parametreler ile ilişkisi. Diyarbakır: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıpta Uzmanlı Tezi; 2019;

195. Sercan Önal, ' Oksidatif Stres ve Egzersiz' Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Ankara, researchgate.net (2016)-1.

196. Kızılay, Fatma Kerkez, and Cengiz Arslan. "Aerobik Egzersizin Sedanter Kadınlarda Oksidan ve Antioksidan Kapasiteye Etkisi." *Sport Sciences* 13.4 (2018): 47-

197. Caio Victor de sousa, 'The Antioxidant Effect of Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis', 2017 Feb;47(2):277-293. doi: 10.1007/s40279-016-0566-1.
198. David gonzalez,'Effects of aerobic exercise on uric acid, total antioxidant activity, oxidativestress, and nitric oxide in human saliva' 2008;16(2):128-37.
199. Glebia A Cardoso, Mateus D Ribeiro, 'Oxidative stress does not influence weight loss induced by aerobic training in adults: randomized clinical trials' 2020 Jun;60(6):875-882.
200. Ignacio Hernando-Garijo,' Immediate Effects of a Telerehabilitation Program Based on Aerobic Exercise in Women with Fibromyalgia' 2021 Feb 20;18(4):2075.
201. Barclay, T.; Richards, S.; Schoffstall, J.; Magnuson, C.; McPhee, C.; Price, J.; Aita, S.; Anderson, A.; Johnson, D.; Price, J. A pilot study on the effects of exercise on depression symptoms using levels of neurotransmitters and EEG as markers. Eur. J. Psychol. Educ. Stud. 2014, 1, 30.
- 202.Lopresti, A.L.; Hood, S.D.; Drummond, P.D. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: Diet, sleep and exercise. J. Affect. Disord. 2013, 148, 12–27.
203. Scheef, L.; Jankowski, J.; Daamen, M.; Weyer, G.; Klingenberg, M.; Renner, J.; Mueckter, S.; Schürmann, B.; Musshoff, F.; Wagner, M.; et al. An fMRI study on the acute effects of exercise on pain processing in trained athletes. Pain 2012, 153, 1702–1714.
- 204.Dilek sevimli, erkan Kozanoğlu, The effects of aquatic, isometric strength-stretching and aerobic exercise on physical and psychological parameters of female patients with fibromyalgia syndrome, J Phys Ther Sci. 2015 Jun;27(6):1781-6. doi: 10.1589/jpts.27.1781. Epub 2015 Jun 30
205. Fibromyalgia--effect of exercise, 2004 Oct 7;124(19):2475-8.