

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**EGZERSİZİN, FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA,
DERİ KAN AKIMI KONTROL MEKANİZMALARI
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Emre ESEN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2013**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**EGZERSİZİN, FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA,
DERİ KAN AKIMI KONTROL MEKANİZMALARI
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Emre ESEN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Alp ÇETİN**

ANKARA

2013

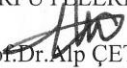
12.07.2013

Tıp Fakültesi Dekanlığına,

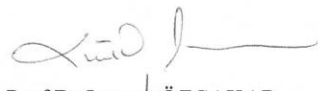
Fizik Tedavi Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi Emre ESEN'nin "Egzersizin, Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda, Deri Kan Akımı Kontrol Mekanizmaları Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı tezi ile ilgili savunma sınavı 12.07.2013 tarihinde yapılmış ve oy birliği ile başarılı bulunmuştur.

Saygılarımla,

JÜRİ ÜYELERİ:


Prof.Dr. Alp ÇETİN
FTR AD Öğrt Üyesi.


Prof.Dr. Ayşen AKINCI TAN
FTR.AD Öğrt Üyesi.


Prof.Dr. Levent ÖZÇAKAR
FTR AD Öğrt Üyesi.


Prof.Dr. Alp ÇETİN

F.T.R Anabilim Dalı Başkanı

TEŞEKKÜR

Yazar, bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür eder.

Tez danışmanı Prof.Dr. Alp ÇETİN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Öğretim Üyeleri;

Prof. Dr. Fitnat DİNÇER

Prof. Dr. Yeşim GÖKÇE KUTSAL

Prof. Dr. Ayşen AKINCI TAN

Prof. Dr. Fatma İNANICI

Prof. Dr. Levent ÖZÇAKAR

Prof. Dr. Pınar BORMAN

Doç. Dr. Bayram KAYMAK

Doç. Dr. Oya ÖZDEMİR

Egzersiz programının uygulanmasında katkıda bulunan çalışma arkadaşları;

Fzt. Emel CALP

Fzt. Birgül MORKOÇ

Fzt. Özlem KARA

Fzt. Serkan TAŞ

Fzt. Tezel YILDIRIM

ÖZET

Esen, E., Egzersizin, Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda, Deri Kan Akımı Kontrol Mekanizmaları Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013. Fibromiyalji sendromu (FMS) depresyon, yorgunluk veya uyku bozuklukları gibi diğer semptomların eşlik ettiği kronik bir yaygın ağrı sendromudur. Bu semptomların hem vasküler fonksiyon bozuklukları açısından risk faktörü olduklarını hem de fiziksel egzersizle azaltılabildiklerini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, FMS’de hastalığın önemlilik düzeyini gösteren Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) skorları ile mikrovasküler fonksiyon bozuklukları arasında ilişki kurulmamıştır. Çalışmamızda, FMS’li hastalarda, 4-haftalık orta şiddetli aerobik fiziksel egzersiz programına katılmalarının öncesinde ve sonrasında deri mikrovasküler fonksiyonlarını ve bu fonksiyonların FEA ile ilişkilerini değerlendirdik. Çalışmaya, bilinen bir kardiyovasküler rahatsızlığı olmayan 40 FMS’li hasta ile 20 sağlıklı denk yaştaki kadın katıldı. Hastalara, Amerikan Romatoloji Derneği’nin 2010 ölçütleri kullanılarak FMS tanısı konuldu. Deri kan akımı, ön kolun volar bölgesinden bir laser Doppler flowmetre (LDF) kullanılarak ölçüldü. Kan akımı kontrol mekanizmalarının bağıl katkılarının değerlendirilmesinde, LDF sinyalinin spektral analizi, normalize edilmiş güç spektrumu yoğunluğu (PSD) fonksiyonunun frekans bantlarının integralleri kullanıldı. Mikrovasküler fonksiyonları test etmede lokal ısısal uyarandan yararlanıldı. Kontrol mekanizmalarının toplam PSD sinyaline olan bağıl katkıları kontrol grubunda ısısal uyarana önemli ölçüde değişirken FMS grubunda böyle bir yanıt gözlenmedi. Egzersiz programının ardından, FMS’li grupta ısısal uyarana karşı gözlenen yanıtlarda kardiyak, miyojenik ve NO-bağımlı endotelial sinyaller için kontrol grubundakine benzer değişiklikler görüldü. FEA skorları egzersizle küçülürken bazal miyojenik ve nörojenik kontrolde artma (negatif korelasyon), kardiyak PSD’de ise küçülme (pozitif korelasyon) bulundu. Çalışmamızın sonuçları, mikrovasküler fonksiyonların FMS’li hastalarda bozuk olduğunu, orta düzeydeki bir fiziksel egzersiz uygulamasının FEA skorlarında küçülme ve vasküler fonksiyonlarda iyileşme oluşturabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Fiziksel egzersiz, fibromiyalji, deri kan akımı, spektral analiz.

ABSTRACT

Esen, E., Investigation of the Effects of Physical Exercise on the Control Mechanisms of Cutaneous Circulation in Patients with Fibromyalgia Syndrome. Thesis in Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Hacettepe University. Ankara 2013. Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic widespread pain syndrome accompanied by other symptoms such as depression, fatigue or sleep disturbances. We evaluated cutaneous microvascular functions and their correlations with severity of disease assessed by fibromyalgia impact questionnaire (FIQ) in FMS patients before and after participation in a moderate intensity 4-wk aerobic physical exercise program. Forty female FMS patients without any known cardiovascular diseases and 20 healthy age-matched female controls were included in the study. FMS were diagnosed in accordance with the American College of Rheumatology 2010 criteria. Cutaneous blood flow was measured by a laser Doppler flowmeter (LDF) at the volar skin site of the forearm. Spectral analysis, integral of frequency bands of the normalized power spectral density (PSD) function of LDF signal was used to assess the relative contribution of control mechanisms. The local thermal hyperemia was used to test the microvascular functions. Although relative contributions of control mechanisms to total PSD signal were changed significantly in response to local thermal hyperemia in control group, there were no significant changes in these signals in FMS group. After 4-wk exercise training, similar changes in response to local thermal hyperemia were also observed in 3 control mechanisms, cardiac, intrinsic myogenic and NO-dependent endothelial, in FMS group. FMS patients had lower FIQ scores after exercise and, basal PSD values of myogenic and neurogenic mechanisms showed significant increment (negative correlation) with improvement in FIQ scores. In contrast, a significant positive correlation (improvement in FIQ score was correlated with the decrement in pulsatility) was found between basal cardiac PSD's and FIQ scores, after exercise. The results suggest that the microvascular functions are impaired in FMS patients and, improvement in FIQ score and the enhancement in vascular functions is possible by moderate exercise training.

Keywords: Physical exercise, fibromyalgia, cutaneous circulation, spectral analysis.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xii
ÇİZELGELER	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Fibromiyalji Sendromu: Tanımı, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi	3
2.2.Fibromiyalji Sendromunun Etiyolojisi ve Patogenezi	3
2.2.1. Merkezi Sinir Sistemi	5
2.2.2. Nöro-endokrin Sistem ve Otonom Sinir Sistemi	8
2.2.3. Uyku Bozuklukları	9
2.2.4. Genetik Faktörler	10
2.2.5. Bağışıklık Sistemi	10
2.2.6. Fibromiyalji Sendromunda Psikiyatrik Etkenlerin Rolü	10
2.2.7. Periferik Dokular	11
2.2.8. Tetikleyici Faktörler	11
2.3. Fibromiyalji Sendromunun Tanısında Uluslararası ve Ulusal Ölçütler	11
2.4. Fibromiyalji Sendromunun Tedavisinde Genel ilkeler	14
2.4.1. İlaçla Tedavi	14
2.4.2. Fiziksel Egzersiz	15
2.4.3. Kognitif Davranışsal Tedavi	18
2.5. Fibromiyalji Sendromunda Fizyoterapi ve Fizik Tedavi Seçenekleri	18
Konusunda Ortak Görüşler	
2.6. Fibromiyalji Sendromu, Deri Kan Akımı ve Fiziksel Egzersiz	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Araştırma Grupları	21
3.2. Fibromiyalji Sendromu Tanısında Kullanılan Ölçütler ve Anketler	23

3.3.Deri Kan Akımı Sinyallerini Elde Etme Yöntemleri ve Kayıtlama Sistemi	25
3.4. Deri Kan Akımı Ölçümü	27
3.5. Yürüme Bandında Aerobik Egzersiz	27
3.6. Veri Analizi	28
3.6.1.Spektral Analiz	28
3.6.2. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	31
4.1. Deri Kan Akımı ile İlgili Bulgular	31
4.2. Egzersizin, FMS ile İlgili Klinik Parametreler Üzerindeki Etkisi	40
4.2.1. FMS’li Hastalarda Fibromiyalji Etki Anketi Sonuçları	40
4.2.2. FMS’li Hastalarda Beck Depresyon Ölçeği Sonuçları	40
4.3. Deri Kan Akımı Kontrol Mekanizmaları ile FMS’li hastalarda Ölçülen Anketlerin Puanları Arasındaki İlişkiler	40
4.4. Fibromiyalji Sendromunda Deri Kan Akımında Yüksek Frekanslı Sinyaller	43
5. TARTIŞMA	44
5.1. Kardiyak Kontrol	45
5.2. Solunum Aktivitesinin Mikro-Dolaşım Üzerindeki Etkisi	47
5.3. Miyojenik Kontrol	48
5.4. Nörojenik Kontrol	48
5.5. Endoteliyal Kontrol	50
5.6. Fiziksel Egzersiz ve Vasküler Kontrol	52
5.7. Deri Kan Akımında Yüksek Frekanslı Sinyaller	55
6. SONUÇ	55
7. ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57
EKLER	
EK-1: Etik Kurul Onayı	
EK-2: Kontrol Grubu için Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	
EK-3: Hasta Grubu için Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	
EK-4: FMS Tanılı Hastalarda Mikrovasküler Kan Akımı Kontrol	

Mekanizmaları Araştırması Formu

EK-5: Yeniden Gözden Geçirilmiş Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)

Türkçe Versiyonu

EK-6: Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

ÖZGEÇMİŞ

SİMGELER ve KISALTMALAR

AA	Araşidonik asit
ACh	Asetilkolin
ACR	Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Romatology)
ACTH	Adreno-kortikotropik hormon
ANOVA	Variyans analizi
ATP	Adenozin trifosfat
5HT2	Serotonin reseptörü
BPU	Kan perfüzyon birimi (Blood Perfusion Unit)
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CGRP	Kalsitonin geni ilişkili peptid
CRH	Kortikotropin serbestleştirici hormon
DT	Davranışsal tedavi
DTI	Difüzyon tensör görüntüleme
E	Erkek
EDHF	Endotelden türeyen hiperpolarize edici faktör
FDA	Amerikan gıda ve ilaç yönetimi
FEA	Yeniden Gözden Geçirilmiş Fibromiyalji Etki Anketi
FMS	Fibromiyalji sendromu
FFT	Hızlı Fourier Dönüşümü (Fast Fourier Transform)
fMR	Fonksiyonel Manyetik Rezonans
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GABA	Gama amino butirik asit
GH	Büyüme hormonu (Growth Hormone)

SİMGELER ve KISALTMALAR

GTP	Guanozin trifosfat
Hi	Histamin
HPA	Hipotalamik Pitüiter Adrenal Eksen
HR_{maks}	Maksimum kalp hızı
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IP₃	İnoзитol trifosfat
IR-A	Kırmızı ötesi A bölgesi
K	Kadın
KDT	Kognitif davranışsal tedavi
KT	Kognitif tedavi
KW	Kruskal-Wallis testi
KYA	Kronik yaygın ağrı
LD	Laser Doppler
LDF	Laser Doppler flowmetre/flowmetri
MC	Mast hücreleri
MET	Metabolik eşdeğer (Metabolic Equivalent of Task)
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
NMDA	N-metil-D-aspartat
NO	Azot oksit
NOS	Azot oksit sentaz
PET	Pozitron yayma tomografisi
PGI₂	Prostasiklin
PSD	Güç spektrumu yoğunluğu (Power Spectral Density)

SİMGELER ve KISALTMALAR

SPECT	Tek foton yayma tomografisi
SR	Sarkoplazmik retikulum
SS	Semptom önemlilik ölçeği
WPI	Yaygın ağrı indisi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.2.1.1 Ağrı ve duyuşal süreçler üzerindeki nöral etkiler	7
2.3.1 Fibromiyalji sendromunda (FMS) hassas noktalar	13
3.3.1 Laser Doppler folwmetri, yöntem ilke şeması	26
4.1.1 Kontrol grubunda bir bireyden kayıtlanan kan akımı sinyalleri	33
4.1.2 Kontrol grubundaki bir bireyin kan akımı sinyallerinden hesaplanan güç spektrumu yoğunluğu (PSD) eğrileri	33
4.1.3 FMS’li bir bireyden egzersiz programı öncesinde kayıtlanan kan akımı sinyalleri	34
4.1.4 FMS’li bir bireyden egzersiz programı öncesinde kayıtlanan kan akımı sinyallerinden hesaplanan PSD eğrileri	34
4.1.5 FMS’li bir bireyden egzersiz programı sonrasında kayıtlanan kan akımı sinyalleri	35
4.1.6 FMS’li bir bireyden egzersiz programı sonrasında kayıtlanan kan akımı sinyallerinden hesaplanan PSD eğrileri	35
4.1.7 Kardiyak kontrol mekanizmasının bağıl PSD değerleri arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalar	36
4.1.8 Solunumla ilgili kontrol mekanizmasının bağıl PSD değerleri arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalar	36
4.1.9 Miyojenik kontrol mekanizmasının bağıl PSD değerleri arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalar	37
4.1.10 Nörojenik kontrol mekanizmasının bağıl PSD değerleri arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalar	38
4.1.11 Azot oksit (NO)’ya bağımlı endotelial kontrol mekanizmasının bağıl PSD değerleri arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalar	39
(NO)’dan bağımsız endotelial kontrol mekanizmasının bağıl PSD değerleri arasında yapılan istatistiksel karşılaştırmalar	39
4.2.1.1 Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) skorlarının egzersiz öncesi ile egzersiz sonrasındaki değerlerinin karşılaştırılması	40

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.2.2.1 Beck depreyon ölçeği (BDÖ) skorlarının egzersiz öncesi ile egzersiz sonrasındaki değerlerinin karşılaştırılması	41
4.3.1 FMS’li hasta grubunda egzersiz programı sonrasında, bazal kardiyak PSD ile FEA arasındaki korelasyon	42
4.3.2 FMS’li hasta grubunda egzersiz programı sonrasında, bazal miyojenik PSD ile FEA arasındaki korelasyon	42
4.3.3 FMS’li hasta grubunda egzersiz programı sonrasında, bazal nörojenik PSD ile FEA arasındaki korelasyon	43
4.4.1 FMS’li bir bireyden kayıtlanan kan akımında görülen yüksek frekanslı sinyaller	44
5.4.1 Akson refleksi	50
5.5.1 Vasküler düz kas kasılmasının vasküler endotelle kontrolü	51
5.6.1 Fiziksel egzersizle kan akımı artışına bağlı vazodilatasyon	54

ÇİZELGELER

Çizelge		Sayfa
3.1.1	Çalışmaya katılan grupların demografik ve klinik karakteristikleri	22
3.2.1	Fibromiyalji sendromu tanısında kullanılan 1990 ve 2010 sınıflandırma ölçütleri	24

1. GİRİŞ

Fibromiyalji sendromu (FMS) toplumdaki bireylerin % 2 ile % 5 arasındaki bir bölümünü etkileyen, etyolojisi bilinmeyen, kronik yaygın ağrı ile karakterize, genellikle yorgunluk, uykusuzluk, konsantrasyon bozukluğu ve psikolojik rahatsızlıkların eşlik ettiği bir durumdur (Wolfe ve ark., 1990; Topbaş ve ark., 2005; Ozgocmen ve ark., 2006; Wolfe, 2010; Wolfe ve ark., 2010; Clauw ve ark., 2011; Lesley ve ark., 2011; Williams ve Arnold, 2011; Yanık ve ark., 2011; Bellato ve ark., 2012). Bu nedenle, bütün çalışmalarda çoklu mekanizma ve faktörlerin FMS'nin patogeneğinde rol alabileceği belirtilmektedir. Bununla birlikte, oksidatif stres gibi çeşitli faktörlerin FMS'de gözlenen anomalilerin nedeni ya da sonucundan hangisini oluşturduğu konusu tartışmalıdır.

Kronik stres ve ağrının, sempatik aktiviteyi güçlendirerek endotel ve kardiyovasküler sistem fonksiyon bozukluklarının gelişmesine yol açacağı düşüncesi yaygın kabul görmektedir (Toda ve Toda, 2011). Bu düşüncüyü doğrulayacak ve FMS'li hastalarda arteriyel sistemde görülen damar sertleşmesinin kronik ağrı sendromu ile bağlantı olduğunu düşündürecek şekilde, FMS etki anketi puanlamaları ile arteriyel basınç puls dalgası yayılma hızı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Lee ve ark., 2011). Benzer şekilde, ağrı puanlaması ile iletim arterlerindeki endotel fonksiyon bozukluğu arasında da pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Cho ve ark., 2011).

FMS'li kişilerde görülen psikolojik stres, fiziksel aktiviteden yoksun hareketsiz yaşam tarzı ve uyku bozukluğu gibi çeşitli faktörler oksidatif stresi artıran, endotel fonksiyon bozukluğu ve vasküler patolojilerin ortaya çıkmasına neden olan bir ortam yaratırlar (Laufs ve ark., 2005; Voss ve ark., 2011; Jones ve ark., 2012). Ağrı duyumunu algılamada özelleşmiş C grubu liflerin akson refleksi yoluyla deri mikrovasküler yapılarında vazodilatasyon oluşturdıkları dikkate alındığında, FMS'li hastalarda görülen ağrı duyumu ile bağlantılı hassasiyetin bu refleks sistemle bağlantılı deri mikrodolaşım sisteminde fonksiyon kusurlarına neden olabileceği de düşünülebilir. Bununla birlikte, FMS'li hastaların deri mikrovasküler

yapıları üzerinde yapılan gözlemlerde bulunan sonuçlar çelişkilidir. Örneğin, Al-Allaf ve ark., (2001)'na göre FMS'li hastalardaki mikrovasküler yapıların asetilkolin (ACh) ve sodyum nitroprussid (SNP) gibi vazodilatör ajanlara karşı yanıtı normal kişilerdekinden farklı değildir. Bunun tersine, FMS'li hastalarda hassas noktalarda ölçülen deri kan akımının vazokonstriksiyon nedeni ile normal kişilerdekenden küçük olduğu (Jeschonneck ve ark., 2000), bu hastalarda görülen sendromların mikrovasküler fonksiyonları da olumsuz etkilediği (Morf ve ark., 2005) ifade edilmektedir. FMS'li hastalarda mikrovasküler fonksiyonlar açısından görülen bu çelişkili durumun aydınlatılması tüm kontrol mekanizmalarını değerlendirmeyi kapsayan daha ileri çalışmaları gerektirir. Kalp gibi organlardaki mikrovasküler yapılarla benzer işlevlere sahip olup olmadığı açık bir biçimde ortaya konmamış olmakla birlikte, deri mikrovasküler yapılarının tüm mikrovasküler yapıları temsil edebileceği görüşü son zamanlarda yaygın kabul görmektedir (Holowatz ve ark., 2008; Roustit ve Cracowski, 2011). Bunun yanı sıra, iletim arterleri ile deri mikrovasküler yapılarındaki endotel tabakasının vazodilatör uyarılara yanıtları arasında benzerlik olduğu gösterilmiştir (Debbabi ve ark., 2010). Bu nedenle, deri kan dolaşımının incelenmesi, FMS'li hastalardaki makro/mikro vasküler fonksiyonların durumunun belirlenmesi açısından da çok önemlidir.

FMS'nin tedavisinde farmakolojik (Mease ve ark., 2011), fiziksel egzersiz (Winkelmann ve ark., 2012) ve diğer tedavi seçeneklerini de kapsayan çok boyutlu yaklaşım (Oh ve ark., 2010; Sarzi-Puttini ve ark., 2011a) benimsenmekle birlikte, fiziksel egzersiz tedavisinin bu hastalardaki mikrovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisi incelenmemiştir.

Yukarıda özetlenen bilgiler ışığında, tezimizi, FMS'li hastalarda görülen çok boyutlu fonksiyon bozukluğunun mikrovasküler yapılara da yansıtacağı ve fiziksel egzersizin bu olumsuz tabloyu belli ölçüde düzeltereği hipotezi üzerine kurduk. Bu nedenle, çalışmamızda, FMS'li hastalardaki deri kan dolaşımı kontrol mekanizmalarının fonksiyonel durumunu araştırmayı ve fiziksel egzersizin bu mekanizmalar üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu: Tanımı, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi

Ağrı ve fonksiyon kaybı ile ilgili belirtilerinin çeşitli hastalıklarla benzer özellikler taşıması nedeni ile, FMS tanımlanması ve sınıflandırılması güç bir rahatsızlıktır (Eich ve ark., 2012). FMS'nin ana semptomları kronik yaygın ağrı (KYA), uyku bozukluğu (dinlenme sağlamayan uyku), fiziksel ve/veya mental yorgunluk/bitkinlik olarak sıralanmaktadır. FMS'nin günümüzdeki ilk tanımı Amerikan Romatoloji Derneği'nin (American College of Rheumatology, ACR) 1990 sınıflandırma ölçütleri (Wolfe ve ark., 1990) kullanılarak yapılmıştır. Bu ölçütlere göre FMS, KYA ile karakterize ve 4 kg/cm² büyüklüğündeki bir basıncın bu ölçütlerde yer alan 18 hassas noktanın 11 tanesinde ağrı oluşturduğu bir rahatsızlıktır. FMS'de diğer hastalıkların belirtileri örneğin depresyon da görülebilir. Bununla birlikte, FMS depressif bozukluk olarak tanımlanamaz. FMS, romatizmal hastalıklar anlamında organik bir hastalık değil, daha çok fonksiyonel bir rahatsızlıktır. Çok sayıda semptomu ve semptomlar karmaşasını bünyesinde barındırdığı için sadece fibromyalji olarak değil, FMS şeklinde ifade edilmesinin daha doğru olacağı belirtilmektedir (Eich ve ark., 2012). Zamanla, hassas nokta incelemesi yapmadan da FMS tanısı konulabileceği gösterilmiş ve ACR 1990 ölçütleri geliştirilerek değiştirilmiştir (Wolfe ve ark., 2010; Wolfe ve ark., 2011). Tanımındaki belirsizlikler nedeniyle, bu hastalığın toplumdaki gerçek yaygınlığını belirlemek zor olmakla birlikte, genel popülasyon içindeki prevalansının % 2 ile % 5 arasında değiştiği ifade edilmektedir (Ediz ve ark., 2011). Genel popülasyon için bulunan oranın kadınlar ve erkekler arasındaki dağılımı farklıdır ve kadınlarda % 4 dolayında iken erkeklerde % 0,5 dolayına düşmektedir. Ülkemizdeki FMS prevalansının ise % 3,6 olduğu ifade edilmektedir (Topbaş ve ark., 2005).

2.2. Fibromiyalji Sendromunun Etyolojisi ve Patogenezi

Etyoloji: Günümüzde bilinen kanıtlar KYA ve FMS'nin etyolojisi hakkında kesin çıkarımlar yapılmasını sağlayacak açıklıkta değildir. Hastalığın nedeni olmadıkları

halde varlıkları ile hastalık açısından daha büyük risk oluşturan karakteristiklerin *risk göstergeleri*, doğrudan hastalık oluşma riskini artıran nedenlerin ise *risk faktörleri* (etyolojik faktörler) olarak tanımlandığı dikkate alındığında, KYA veya FMS'nin risk faktörlerini belirlemeye yönelik bir deneysel kanıt veya doz-etki ilişkisini belirleyen bir çalışma olmadığı ifade edilmektedir (Sommer ve ark., 2012). Aşağıda sıralanan biyolojik, mekanik ve psikososyal faktörlerle ilgili ortak görüş bu faktörlerin KYA'nın veya FMS'nin gelişimi ile ilişkili risk göstergeleri olduklarıdır.

KYA risk göstergeleri:

- *Biyolojik faktörler*: Gen polimorfizmi (β_2 -adrenerjik reseptörler vb) ve hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen fonksiyon bozukluğu.
- *Mekanik faktörler*: İş yerinde rahatsız edici postural durumun tekrarı ve monoton iş.
- *Psikolojik faktörler*: Artan fiziksel hastalık şikayetleri, fiziksel ve sağlıkla ilgili düşük yaşam kalitesi, uyku bozuklukları, yaşamla ilgili endişelerin sürekliliği.
- *Çocukluk*: Trafik kazası sonrası hastanede kalma, islahatına yerleştirme, anne ölümü, mali sorunlar.

FMS risk göstergeleri:

- *Biyolojik faktörler*: İnflamatuvar romatizmal rahatsızlıklar, 5HT2-reseptörü gen polimorfizmi.
- *Yaşam biçimi*: Sigara kullanma, fazla kilo, fiziksel aktiviteden yoksun yaşam.
- *Psikolojik faktörler*: Çocukluk ve/veya gençlikte fiziksel ve/veya seksüel taciz, iş yerinde stres.

Fizyopatoloji: Merkezi sinir sisteminin (MSS) ağrı duyumunu değerlendirmedeki değişen ve artan duyarlılığı, HPA eksen fonksiyon bozukluğu ve periferik ağrı jeneratörlerindeki fonksiyonel bozukluklar FMS'de rol oynayan fizyopatolojik mekanizmalar olarak gösterilmektedir. FMS ile tiroid hormon sistemi bozuklukları, kadın seks hormonu bozuklukları, renin-anjiyotesin-aldesteron sistemi bozuklukları, yapısal kas değişiklikleri ve kozmetik göğüs implantları arasında bağlantı olduğunu gösteren yeterli kanıt yoktur. Edinsel koşullanma ve duyarlılaştırma gibi öğrenme mekanizmalarının FMS'nin kronikleşmesinde rol aldığı belirtilmektedir (Sommer ve ark., 2012).

2.2.1. Merkezi Sinir Sistemi

Çok fazla bilinmeyen ve belirsizlik olmasına rağmen, FMS'li hastalarda MSS'nin aracılığında gerçekleşen yanıtlarda görülen güçlenme MSS'nin uyarılara karşı duyarlılığının artışı olarak tanımlanmakta ve FMS'nin ortaya çıkışına katılan temel mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir (Nielsen ve Henriksson, 2007; Yunus, 2007; Mhalla ve ark., 2010; Clauw ve ark., 2011; Henry ve ark., 2011; Petersel ve ark., 2011; Phillips ve Clauw, 2011). MSS'nin çok kolay uyarılabilir duruma gelmesinin nedenleri olarak nöral sistemin aktivasyon eşiğinin küçülmesi, uyarı algılama alanlarında görülen genişleme veya yeni algılama alanlarının ortaya çıkması ve normalde sessiz olan birincil aferent liflerin de katılımı gibi çeşitli faktörler sıralanmaktadır (Bartsch ve Goadsby, 2011). Miyelinsiz C liflerinin tekrarlanan uyarılmalarının spinal kolonun arka boynuzunda bulunan ikinci basamaktaki sinirlere iletilmesi sırasında zamansal toplamın gerçekleştiği ve bunun ağrı duyumunda artışa neden olduğu ifade edilmektedir (Staud ve ark, 2003; Meeus ve Nijs, 2007). Ağrı duyumunun bu ikinci basamaktaki aferentlere iletimine post-sinaptik zarda konumlanan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aracılık ettiği bilinmektedir. NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ile arka boynuzdaki duyuşal sinir zarından içeri giren Ca^{2+} iyonları azot oksit (NO) sentezlenmesine, sentezlenen NO ise presinaptik nöronun P maddesi salınmasına neden olmaktadır. P maddesi, sinaptik uyarılma eşiğini küçülttüğünden normalde sessiz olan spinal sinapslar kolayca aktive olmakta ve ikinci basamak spinal sinirler kolay uyarılabilir hale

gelmektedir (Meeus ve Nijs, 2007). Bunun yanısıra, spinal kolonun ağırlı uyarılara yanıtlarını değiştirmekten sorumlu inen inhibitör ağrı yolaklarının da FMS’li hastalarda kusurlu olduğu ve MSS’nin duyarlılığını gclendirdiği ifade edilmektedir (Guymer ve LittleJohn, 2007; Meeus ve Nijs, 2007).

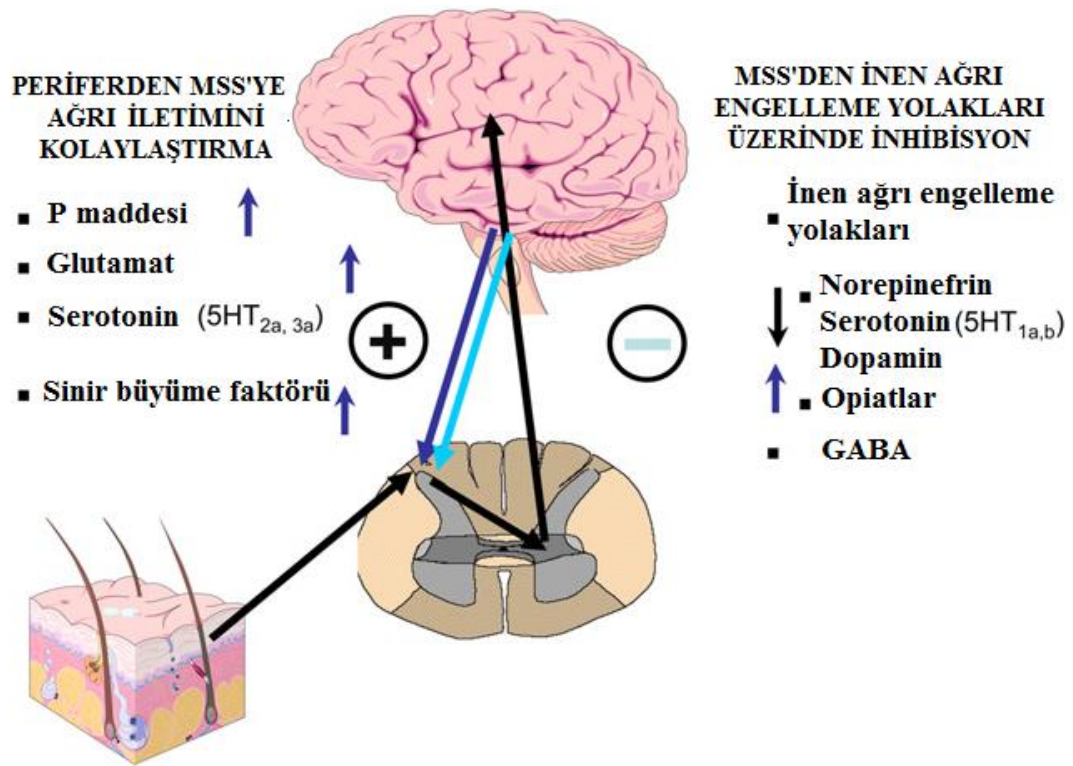
Gclendirilmiş nöronal mekanizmaların yanısıra, spinal kolondaki ağrı iletimini değiştirmeye yardımcı olması nedeniyle, glial hücre aktivasyonunun da FMS’nin patogenezinde önemli rol oynayabileceği ifade edilmektedir (Watkins ve ark, 2001). Örneğin, çeşitli ağrlı uyarılarla uyarıldıklarında bu hücrelerin, spinal kolonun aşırı hale gelmiş uyarılabilirliğini uzun süre sürdürmesine neden olan proinflamatuvar sitokinleri, NO, prostaglandinler ve reaktif oksijen parçacıklarını serbestleştirdiği belirtilmektedir (Watkins ve Maier, 2005).

MSS’nin duyarlı hale gelmesinde çeşitli nörotransmitterler (şekil 2.2.1.1) de rol almaktadır (Stahl 2009; Clauw ve ark., 2011; Phillips ve Clauw 2011). Örneğin, serotonin (5-HT) ağrının değiştirilmesinde önemli role sahiptir. Serotonin, duygu durumunun ve uykunun düzenlenmesinde de rol aldığından bu nörotransmitterin FMS’deki aktivitesi uyku ve mental bozukluklar arasında görülen ilişkiyi de açıklayabilir.

Dopamin, norepinefrin, P maddesi, endorfinler ve metenkefalin gibi diğer nörotransmitterlerin de FMS’nin patogenezinde rol alabileceği belirtilmektedir (Wood ve ark., 2009). Endojen opiat sistemin bu peptidleri, aşırı aktif görünmekle birlikte, muhtemelen reseptörleri ile sürekli etkileşiyor olmaları nedeni ile bu hastalardaki ağrı duyumunu değiştirmede başarılı görünmemektedir. Bu sonuç, dışarıdan verilen opiatların bu hastalarda yeterince etkili olmamalarını da açıklar niteliktedir (Harris ve ark, 2007).

Fonksiyonel nöro-görüntüleme yöntemleri, beynin FMS’nin patogenezinde rol aldığı görüşünü destekleyen sonuçlar vermektedir (Jensen ve ark, 2009; Gracely ve Ambrose, 2011; Henry ve ark., 2011; Robinson ve ark., 2011). Bölgesel beyin kan akımının, beynin ilgilenilen bölgesindeki nöral aktiviteyi yansıtması nedeni ile

radyofarmakolojik ajanların infüzyonunun ardından yapılan görüntülemeler bu aktiviteyi belirlemek amacı ile kullanılabilmektedir. Örneğin, tek foton yayınlanmasına dayalı bilgisayarlı tomografi (single photon emission computed tomography, SPECT) ve daha iyi zamansal ve uzaysal çözümleme sağlayan pozitron yayma tomografisi (positron emission tomography, PET) gibi güçlü tanısal yöntemler bu amaçla kullanılmaktadır. PET yönteminde, endojen opiat sistemin mantığa aykırı aşırı aktivitesini açıklamak için ^{11}C ile işaretli bir opiat olan carfentanil kullanılmıştır (Harris ve ark, 2007). Bu çalışmada, opiatların reseptörlere bağlanma potansiyelinin FMS'li hastalarda düşük olduğu görülmüş ve bu durum bu hastalardaki devamlı ağrıya yanıt olmak üzere salınan endojen opiatların reseptörleri işgal ettikleri ve onları işlevsiz hale getirdikleri şeklinde yorumlanmıştır.



Şekil 2.2.1.1. Ağrı ve duysal süreçler üzerindeki nöral etkiler (Phillips ve Clauw, 2011).

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (functional magnetic resonance imaging, fMRI) radyofarmakolojik ajanlar yerine protonun bir dış manyetik alan içindeki manyetik özelliklerini belirleyerek bölgesel beyin kan akımını ölçen ve bu

yolla nöral aktivite hakkında bilgi edinmemizi sağlayan bir yöntemdir. FMS'li hastalarda fMR ile yapılan çalışmalarda, ağrı duyumunun MSS'deki süreçlerle güçlendirildiğini gösteren bulgular elde edilmiştir. Örneğin, inen ağrı inhibisyon sisteminin fMRI ile incelenmesinden bu sistemin önemli bir parçası olan rostral anterior singulat korteksin ağrı duyumuna karşı azalan yanıtta bulunduğu gösterilmiştir (Jensen ve ark, 2009). Sağlıklı bireylerde, ağrı inhibisyon ağında rol alan bölgelerle (hipokampus, amigdala, beyin sapı ve rostral ventromial medulla) rostral anterior singulat korteks arasındaki iletişim FMS'li hastalardan daha güçlüdür. Talamusun orbitofrontal korteksle (ağrı ile duygu durumun düzenlenmesinde rol alan bölgeler) iletişimi de sağlıklı bireylerde daha yüksek çıkmaktadır.

Önemi çok iyi anlaşılmış olmamakla birlikte amigdala, singulat korteks ve hipokampus gibi beyin bölgelerindeki gri cevherin FMS'li hastalarda azaldığı bulunmuştur (Wood ve ark., 2009; Robinson ve ark, 2011).

Suyun beyin dokuları içindeki hareketine dayanan ve beyaz cevher bütünlüğü hakkında bilgi veren difüzyon tensor görüntüleme (diffusion tensor imaging, DTI) tekniği ile FMS'li hastalar üzerinde yapılan incelemeler sağ talamustan gelen sinyallerde küçülme olduğunu göstermektedir ve bu küçülme ağrının çok şiddetli olduğunu belirten hastalarda daha fazladır (Sundgren ve ark, 2007).

Görüntüleme yöntemlerinin sunduğu bu bilgilere rağmen henüz FMS tanısı koyabilmeyi ve FMS'nin tedavisini yönlendirmeyi sağlayacak noktaya ulaşmadığımız söylenebilir.

2.2.2. Nöro-endokrin Sistem ve Otonom Sinir Sistemi

Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) eksen fonksiyon bozukluğu FMS'li hastalarda görülen temel bir nöro-endokrin özelliktir. HPA ekseninin düzenli işleyişi bu üç sistemden salınan biyokimyasallar arasındaki dengeye bağlıdır. Hipotalamustan salınan arjinin vazopressin ile kortikotropin–serbestleştirici hormon (CRH), ön

pitüiter bezden adreno-kortikotropin hormon (ACTH) salınımını sağlarken, ACTH hipotalamustan başlayan etkinliği sonlandırıcı etkiye sahip bir glukokortikoid olan kortizolun adrenal korteksten salınımını kolaylaştırır. FMS'li hastalarda, HPA eksenini aktive ve inen ağrı yolağını inhibe eden CRH düzeyi düşük, ACTH salınımı ise aşırı düzeydedir. Buna karşın kortizol düzeyi yeterince artış göstermemektedir. HPA ekseninin düzenlenmesinde önemli rol üstlenen serotoninin serumdaki düzeyi de FMS' de düşük çıkmaktadır (Buskila ve Press, 2001; Lucini ve Pagani, 2012).

FMS'li hastalarda, büyüme hormonu (growth hormone, GH) düzeyi gündüz normal iken uykuda azalır. GH derin uyku durumunda salgılandığından bu sonuç FMS'li hastalarda görülen uyku bozukluğu ile açıklanabilir (Jones ve ark., 2007). FMS ile tiroid hormon sistemi, renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi ve kadın seks hormonları bozuklukları arasında bir ilişki saptanamamıştır (Sommer ve ark., 2000).

Otonom sinir sisteminin FMS'nin fizyopatolojisindeki rolü konusunda yapılan çalışmalar hem çelişkilidir hem de doyurucu özellikte değildir. Örneğin, sürekli bir şekilde ve aşırı aktif durumda olan, fakat strese karşı koyamayan bir sempatik sinir sistemi bulgusu yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk, anksiyete gibi klinik belirtilerle oldukça uyumludur (Furlan ve ark., 2005). Bunun yanı sıra, normal olarak norepinefrin ile birlikte salınan nöropeptid Y'nin serum düzeyinin çok yüksek çıkması da otonom fonksiyon bozukluğunun belirtisi olarak yorumlanmıştır (Anderberg ve ark., 1999). Bunun tersine, kardiyak otonomik fonksiyonların normal olduğunu ve otonomik reflekslerin sağlıklı olduğunu belirten araştırmacılar da vardır (Kulshrestha ve ark., 2012; Mostoufi ve ark., 2012).

2.2.3. Uyku Bozuklukları

FMS'li hastaların genellikle uyku bozukluğundan şikayet ettikleri dikkate alındığında, uykuyu düzenleyen normal fizyolojik süreçlerin bozulduğu ve diğer MSS fonksiyon bozukluklarının da bu duruma eşlik ettiği düşünülebilir. Kronik yaygın ağrı, uyku değişiklikleri ve ruhsal bozukluklar arasındaki ilişkiler tam olarak kurulamamış olsa da FMS'li hastalardan elde edilen polisomnografi bulguları ve bu

bulguların klinik semptomlarla ilişkisi MSS'nin aşırı duyarlı olduğunu belirten hipotezlerle uyumludur (Burns ve ark., 2008; Spaeth ve ark., 2011). Elektroansefalografi incelemelerinin ortaya koyduğu gibi uykunun II. ve IV. fazları FMS'li hastalarda kısalmaktadır (Burns ve ark., 2008) ve GH ile insülin benzeri büyüme faktörü-1'de (IGF-1) görülen eksiklik de bunun doğal sonucudur. Bu hormonların kasta ortaya çıkan mikro düzeydeki yapısal bozuklukların onarımında rol aldıkları gözönünde bulundurulduğunda, bu dokuların iyileşmesi uyku bozukluğundan etkilenecektir (Prinz ve ark., 1995).

2.2.4. Genetik Faktörler

Aileler üzerinde yapılan çalışmaların da öngördüğü gibi genetik yatkınlık FMS'deki önemli faktörlerden biridir ve özellik geçişi poligeniktir. Serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki aday genlerin ve 5HT2 reseptöründeki gen polimorfizminin FMS'nin ortaya çıkışında rol alabileceği belirtilmektedir (Buskila ve ark., 2007; Sommer ve ark., 2012).

2.2.5. Bağışıklık Sistemi

FMS, otoimmün hastalık görülen bireyler arasında yaygındır (Kötter ve ark., 2007). Endojen vazoaktif nöropeptidler hormon, nörotransmitter ve immün modülatör benzeri davranışlar sergilerler. Bağlanma bölgelerinin immünojenik olması nedeniyle de bu peptidler çeşitli otoimmün durumlarla bağlantılıdır (Staines 2004). Bu nöropeptidlerle FMS arasında olası bir otoimmün bağlantının olabileceği ileri sürülmekle birlikte, yapılan çalışmaların bulguları kuşkuludur ve tanı açısından yeterli kriterler sunmazlar (Bellato ve ark., 2012).

2.2.6. Fibromiyalji Sendromunda Psikiyatrik Etkenlerin Rolü

Psikiyatrik sorunlar FMS'nin gelişimine dikkate değer katkılarda bulunur. Çok karşılaşılan bozukluklar anksiyete, somatizasyon, distimi, panik bozukluklar, travma sonrası stres ve tüm depresyon tipleri olarak sıralanabilir (Clauw ve Crofford, 2003;

Aguglia ve ark., 2011; Gracely ve ark., 2012). Depresyonun, FMS’de görülen semptomları daha fazla kötüleştirdiği söylenebileceği gibi bunun tersi de doğrudur.

2.2.7. Periferik Dokular

Çok sayıda araştırmacı kaslar ve hassas noktalarındaki normal dışı durumu FMS’de görülen yaygın ağrının olası nedeni olarak görüp çalışmalarını bu yönde sürdürmüşlerdir (Staud, 2011). Bununla birlikte, ağrı dışındaki MSS bağlantılı sorunlar ve periferik patolojiler de FMS için çizilen tabloya katkıda bulunurlar (Nielsen ve Henriksson, 2007; Guymer and LittleJohn, 2007; Sarzi puttini ve ark., 2011b; Staud, 2012). Bu nedenle, kaslardaki vasküler fonksiyon bozukluğu (Katz ve ark., 2007; Staud, 2011), deri mikrovasküler kan akımı (Al-Allaf ve ark., 2001; Jeschonneck ve ark., 2000; Morf ve ark., 2001), kardiyo-vasküler fonksiyon bozuklukları (Lee ve ark., 2011; Cho ve ark., 2011), oksidatif stres (Ozgocmen ve ark., 2006) gibi periferik dokuları etkileyen çeşitli patolojiler ve süreçlerin de FMS’de rol aldığından kuşulanılmaktadır.

2.2.8. Tetikleyici Faktörler

Doğrudan bir neden sonuç ilişkisi kurulamamış olsa da enfeksiyonların FMS’nin oluşumunu etkileyebileceği düşünülmektedir (Ablin ve ark., 2006). Fiziksel yaralanma (Waylonis ve Perkins, 1994; Buskila ve Mader, 2011), aşı (Ablin ve ark., 2006) ve kimyasal maddelerin (Bell ve ark., 1998) de tetikleyici faktör olabileceği ifade edilmektedir.

2.3. Fibromiyalji Sendromunun Tanısında Uluslararası ve Ulusal Ölçütler

Patolojik süreçleri hakkındaki bilgilerimizin sürekli artmasına rağmen özgün bir tanısal laboratuvar testine veya bir biyo-belirtece sahip olunmaması nedeniyle FMS’nin tanısı çeşitli zorluklar içerir. Yaklaşık son 20 yıldır FMS’nin klinik tanısında kullanılabilecek güvenilir ölçütler saptanmaya çalışılmış ve çeşitli anketler oluşturulmuştur (Marcus, 2009; Wolfe ve ark., 2010; Arnold ve ark., 2011; Williams

ve Arnold, 2011; Bellato ve ark., 2012). FMS tanısına yardımcı ilk ölçütler ACR tarafından önerilmiştir (Wolfe ve ark., 1990). Bu tanısal test, FMS'nin saptanabilen en önemli özelliği olan KYA ve hassas noktaların ölçülmesine dayandırılmıştır. Parmağı kullanarak yapılan ve büyüklüğü 4 kg/cm^2 olan basınç uygulamasının ağrı duyumu algılanmasına neden olduğu özel vücut bölgeleri hassas noktalar olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2.3.1). Hassas noktaları dikkate alan bu tanısal işlem, ACR tarafından tanımlanan iki temel ölçüte dayandırılmaktadır. Bunlardan birincisi, yaygın kas-iskelet sistemi ağrılarının en az 3 aydır devam ediyor olmasıdır. İkinci ölçüt ise Şekil 2.3.1'de tanımlanan 18 hassas noktanın 11 tanesinde hassasiyet ile karşılaşılmasıdır. Ağrının vücudun iki yanını da etkilemesi, belin altı ile üstündeki bölgeleri kapsaması, eksensel yerleşime sahip olması ve yer değiştirerek şiddetinin artması ve azalması FMS'den şüphelenmek için yeterli nedenleri oluşturmaktadır.

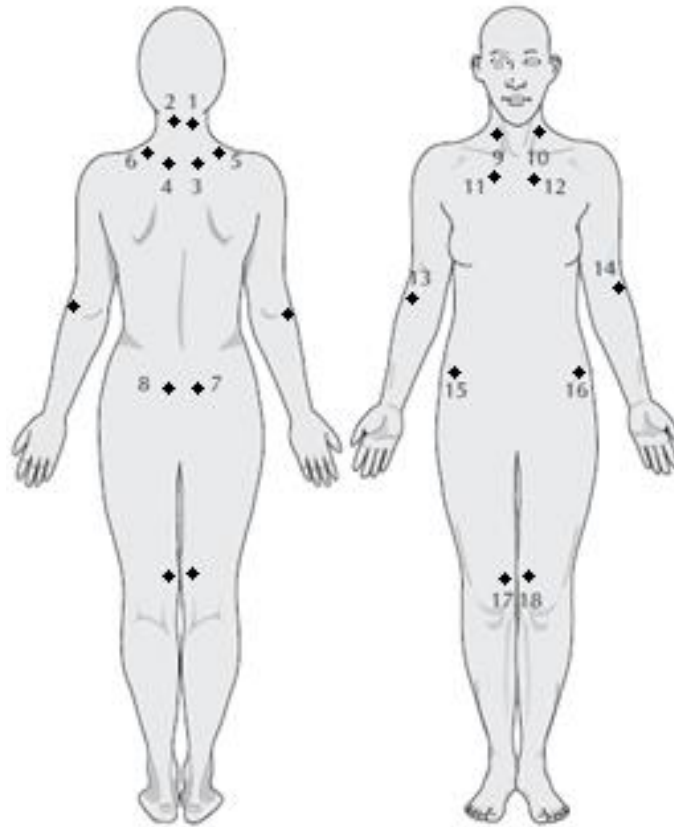
FMS sadece ağrı ile ilişkilendirilebilecek tek boyutlu bir fonksiyonel bozukluk değildir ve yukarıda da ifade edildiği gibi *yorgunluk*, *uyku bozukluğu*, *depresyon*, *anksiyete*, *kognitif bozukluklar*, *sabah yorgunluğu* ve *fiziksel fonksiyon bozuklukları* bu rahatsızlığın diğer boyutları olarak sıralanabilir (Williams ve Arnold, 2011). Bu nedenle, ACR' nin 1990 ölçütleri zaman içinde geliştirilmiş ve FMS semptomlarının önemliliğini de dikkate alan yeni bir ölçek olarak ACR 2010 ölçütleri (Wolfe, 2010) belirlenmiştir. Bu ölçütlere göre, FMS'li hastalar ile diğer bozukluklara sahip hastalar arasında ayırım yapmayı sağlayan 2 faktör çok belirgin bir biçimde öne çıkmaktadır. Bunlardan biri ağırlı vücut bölgelerinin sayısını saymaya dayalı olarak belirlenen *yaygın ağrı indisi* (widespread pain index, WPI) diğeri ise kognitif semptomların, uyku, yorgunluk ve ek somatik semptomların önemlilik derecesini belirleyen *semptom önemlilik ölçeği*dir (Symptom Severity, SS, scale). Bu iki ölçeğin kullanılması ile FMS tanısı koyabilmek için $WPI \geq 7$ ve $SS \geq 5$ veya $WPI 3-6$ ve $SS \geq 9$ olması gerektiği önerisinde bulunulmuştur (Wolfe ve ark., 2010).

ACR 2010 ölçütleri de yeniden gözden geçirilerek SS ölçeği değiştirilmiş, ilk ölçütlerin belirlenmesinde kullanılan WPI verilerinin değiştirilen SS ölçeğine

eklenmesiyle 0-31 FMS semptom ölçeği (FMSSÖ) oluşturulmuştur. (Wolfe ve ark., 2011).

Çeşitli ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de ACR tarafından önerilen FMS etki anketini dilimize çevirerek insanlarımızın yaşam biçimine uyarlama çabaları gösterilmiş ve ilgili FMS etki anketleri oluşturulmuştur (Sarmer ve ark., 2000; Ediz ve ark., 2011).

Tüm bu çabalara rağmen FMS için mutlak ve kesin sonuçları olan bir tanısal ölçüt yoktur ve çok sayıda potansiyel tanı olabileceğini düşünmek hatalı tanı koyma olasılığını azaltacaktır.



Şekil 2.3.1. FMS tanısı koymada kullanılan ve ağrı açısından hassas olan bölgeler (Marcus, 2009).

2.4. Fibromiyalji Sendromunun Tedavisinde Genel İlkeler

Fibromiyaljide tedavinin amacı hastanın ağrılarını, gerginlik, yorgunluk, uykusuzluk ve ruhsal bozukluk gibi sorunlarını azaltmak, mümkünse ortadan kaldırmaktır (Arnold, 2009; Marcus, 2009; Han ve ark.,2011; Sarzi puttini ve ark., 2011a; Bellato ve ark. 2012). Öncelik sırası çeşitli merkezler arasında farklılık göstermekle birlikte, ilaç tedavisi, fiziksel egzersiz, kognitif-davranışsal tedavi ve hastanın eğitimi FMS için kullanılan tedavi yöntemleri arasındadır. Diğer bir deyişle, FMS'nin tedavisinde çok disiplinli yaklaşımın gerekli olduğu ve birden çok tedavi yönteminin eş-zamanlı uygulanmasının yararlı olacağı düşüncesi genel kabul görmektedir (Carville ve ark., 2007; Hassett ve Williams, 2011; Häuser ve ark., 2010; Sarzi-Puttini ve ark., 2011a; Gauffin ve ark., 2013).

2.4.1. İlaçla Tedavi

Tarihsel olarak çok sayıda semptom FMS ile ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, FMS popülasyonunda oldukça homojen bir dağılım gösteren ve en çok sıkıntı oluşturan semptomlar ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk şeklinde sıralanabilir. Depresyon, anksiyete ve kognitif bozukluk gibi semptomların FMS popülasyonundaki dağılımı ise oldukça heterojendir. Bu nedenle, klinik olarak başarılı bir ilaç tedavisi ağrıyı ortadan kaldırmanın yanısıra diğer semptomlar üzerinde de etkili olmayı amaçlamalıdır.

Trisiklik antidepresanlar, serotonin, noradrenalin geri alım inhibitörleri ve α_2 - δ ligandları ile bazı analjeziklerin kullanımının FMS'nin tedavisinde etkili olduğu ifade edilmektedir. Trisiklik antidepresanlar ağrı, yorgunluk ve uyku üzerinde pozitif etkiye sahip ilaç grubu olarak görülmektedir (Calandre ve ark., 2012). Bu ilaçlar, serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe ederek inen inhibitör ağrı yolağındaki nöronal iletimi güçlendirirler ve ağrının azalmasına katkıda bulunurlar (Goldenberg, 2007). Diğer ilaçlar da ağrı üzerinde benzer bir etkiye sahiptirler. Örneğin, yine serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe eden bir antidepresan olan milnacipram ile duloxetine noradrenerjik ağrı baskılayıcı yolların aktivitesini artırarak ağrıyı

azaltır ve bu nedenle FMS tedavisinde etkilidir (Mease ve ark., 2011). Bir $\alpha_2\text{-}\delta$ ligand olan pregabalin ise sinir son uçlarındaki voltaj kapılı kalsiyum kanalları üzerine etki ederek içeri kalsiyum akısını küçültür. Bu küçülmenin glutamat, noradrenalin ve P maddesi gibi bir dizi nöro-kimyasalın serbestleşmesinde azalmaya neden olduğu ve böylece pregabalin'in analjezik, antikonvülsan ve anksiyolitik-benzeri bir etkinlik gösterdiği ifade edilmektedir (Sarzi-Puttini ve ark., 2011a). Atipik bir ağrı giderici olan tramadolün de serotonin ve norepinefrinin geri alımını etkilemesi nedeni ile MSS üzerindeki etkisinin diğer narkotiklerden farklı ve FMS üzerinde yararlı olduğu ifade edilmektedir (Sarzi-Puttini ve ark., 2011a; Goldenberg, 2007).

Günümüzde, FMS tedavisinde kullanılması Amerikan Food and Drug Administration (FDA) kurumunca kabul edilmiş olan başlıca ilaçlar duloxetine, milnacipram ve pregabalin olmakla birlikte, bu ilaçların FMS'nin tüm boyutları ve/veya tüm FMS'li hastalar üzerinde etkili olduğu söylenemez. Örneğin, bir trisiklik antidepresan olan amitriptyline ile pregabalinin FMS'de görülen depressif duygu durumu, duloxetine'in yorgunluk, milnacipram'ın ise uyku üzerinde etkili olmadığı belirtilmektedir (Bellato ve ark. 2012; Calandre ve ark., 2012). Birden fazla ilacın birlikte kullanımı ve etkinliği konusunda ise yeterli çalışma yoktur (Han ve ark., 2011; Bellato ve ark. 2012; Calandre ve ark., 2012).

FMS tanısında evrensel bir standardın olmaması yüzünden bu ilaçların FMS tedavisindeki etkinlikleri de kısmen tartışmalıdır. Bununla birlikte, FMS'nin ilaçla tedavisindeki etkinliğin bu sendromun fizyopatolojisini anlamamıza paralel olarak geliştiği söylenebilir.

2.4.2. Fiziksel Egzersiz

FMS'de tedavinin sadece ana sorun olan ağrıya odaklanmaması ve sendromun diğer boyutlarını da dikkate alması gerektiği açıktır. Örneğin, FMS'li hastaların çoğu günlük yaşamlarındaki aktivitelerini yerine getirmekte sıkıntı yaşadıklarından ve fiziksel egzersize karşı dayanıksız olduklarından yakınırırlar. Bu nedenle, egzersiz tedavisi fiziksel kondisyonları yetersiz olan bu kişilerin tedavilerinde mutlaka yer

almalıdır. Ağrı üzerinde de olumlu etkileri olmakla birlikte, FMS'li hastalara uygulanan fiziksel egzersiz tedavilerinin temelde bu hastaların ağrılarını gidermeye değil, hareket fonksiyonlarını iyileştirmeye odaklanması gerektiği belirtilmektedir (Wennemer HK ve ark., 2006). Aerobik fiziksel aktivitenin en az 10'ar dakikalık bölümler halinde olması, haftada 2 gün veya daha fazla günde majör kas gruplarını içine alan güçlendirme çalışmalarının da yapılması gerektiği ifade edilmektedir. (Haskell ve ark., 2007; Nelson ve ark., 2007). Bu noktada, fiziksel egzersiz kavramının, egzersizin türü, süresi, uygulanma sıklığı ve dozu/şiddeti gibi özellikleri açısından değerlendirilmesi gerektiği, bu yönleri ile farmakolojik tedaviden farkının olmadığını da belirtmekte yarar vardır.

Egzersizin FMS'nin tedavisindeki yararı konusunda çok az kuşku vardır. Aerobik egzersiz, dayanıklılık ve esneklik artırıcı egzersizler ile denge egzersizleri gibi çeşitli aktivitelerin kronik hastalıkların gelişme riskini ve fonksiyonel kısıtlılık ile yetersizlikleri azaltıcı etkiye sahip olduğu bilimsel olarak da kanıtlanmıştır (Hassett ve Williams 2011; Sarzi-Puttini ve ark., 2011a).

Aerobik Egzersiz

Kardiyo-respiratuvar veya “aerobik” egzersiz, uzun dönemde ve orta şiddetli olarak sürdürülen bir fiziksel aktivitedir. Hızlı yürüme, tempolu yavaş koşma, koşma, bisiklete binme, yüzme ve dans etme gibi etkinlikler bu türden etkinlikler olarak sıralanmaktadır. Gerçekte, aerobik fiziksel egzersiz, normal bireylerin de sağlıklı yaşamlarını sürdürebilmeleri için gerçekleştirmeleri gereken bir etkinliktir. Yaşı 18 ile 64 aralığında bulunan her bireyin, kardiyovasküler ve iskelet kas sistemlerinin sağlıklı işleyişini sürdürebilmek, kemik sağlığını koruyabilmek ve depresyon riskini azaltabilmek için haftada en az 150 dk (günde 30 dk ve 5 gün) orta şiddetli aerobik fiziksel aktivite gerçekleştirmesi önerilmektedir (Haskell ve ark., 2007; Nelson ve ark., 2007).

Aerobik egzersizin şiddetinin sınıflandırılmasında kişinin yaşını dikkate alarak bulunan maksimum kalp hızı (Heart Rate, HR_{maks}) ölçüt olarak kullanılmakta

ve yaşa uyarlanmış maksimum kalp hızının hesaplanmasında basitçe ($HR_{maks} = 220 - \text{yaş}$) formülü kullanılmaktadır (Lemos ve ark., 2010). Kalp hızını, maksimum kalp hızının % 50 - % 70'ine çıkaran aktiviteler düşük, % 70 - % 85'ine çıkaran aktiviteler orta, % 85 - % 100'üne çıkaran aktiviteler ise yüksek şiddetli egzersizler olarak değerlendirilmektedir (Winkelmann ve ark., 2012). Fiziksel aktivitenin şiddetini belirleyen bu sınıflandırma aktivite sırasında harcanan enerji ile de ilişkilendirilmekte *aktivitenin metabolik eşdeğeri* (Metabolic Equivalent of Task, MET) kavramı ile ifade edilmektedir (Haskell ve ark., 2007; Nelson ve ark., 2007). Buna göre, MET < 3,0 hafif, MET'in 3,0 ile 6,0 aralığındaki değerleri orta, MET > 6,0 ise yüksek şiddetli fiziksel egzersiz olarak nitelendirilmektedir. Aerobik fiziksel egzersizin, FMS'li hastalarda hafif düzeyden başlayıp orta düzey şiddete kadar yavaş bir şekilde artırılarak uygulanması önerilmektedir (Winkelmann ve ark., 2012). Örneğin, düz sert bir zemin üzerinde saatte 5 km hızla yürüme için MET ~ 3,3 dür ve şiddeti orta düzeyde olan bir fiziksel aktiviteye karşılık gelmektedir (Haskell ve ark., 2007; Nelson ve ark., 2007).

Kas Güçlendirme Egzersizleri

Kas gücünü artırmak için kas kasılmasına zıt yönde direnç uygulamayı sağlayan, ağırlık ve direnç bantları gibi çeşitli araçların kullanıldığı aerobik olmayan bir egzersiz türüdür. Kısa sürede iyi bir performans elde edebilmek için bu tür aerobik olmayan egzersizlerin belli bir sürede yüksek şiddette uygulanmasının gerektiği belirtilmektedir (Hassett ve Williams, 2011).

Esneklik Egzersizleri

Sertlik ve kısıtlı hareket FMS'li hastaların bilinen şikayetleri arasındadır. Germe ve bükme egzersizleri hareket aralığını genişletirken sertlik ve yaralanma riskini azaltır. Bu tür egzersizler kasları gevşeten bir ısınma döneminin ardından istenen bölgenin rahatsızlık duyulmayan sınıra kadar gerilmesi ve 10-30 s bu konumda tutulması ile uygulanır (Hassett ve Williams, 2011). Böyle bir germenin ardından kas kendini bırakır ve genellikle aynı germe tekrarlanır.

FMS'li hastalarda ağrının şiddetini azaltma açısından güçlendirme egzersizleri ile aerobik egzersiz sonuçları arasında bir fark bulunmamıştır (Hooten ve ark., 2012; Winkelmann ve ark., 2012). Zemin veya su bazlı aerobik egzersizler arasında da bir fark olmadığı belirtilmektedir (Winkelmann ve ark., 2012).

2.4.3. Kognitif Davranışsal Tedavi

Bu tedavi, temelde, davranışsal tedavi (DT) ve kognitif tedavi (KT) olmak üzere iki tür tedavinin birleşiminden oluşur. DT, hastanın semptomlarının artmasına ve sürekli olmasına neden olan sakınma, dikkat etme ve ağrıyı azaltmak için hareketsiz kalma gibi olumsuz çevresel faktörlere odaklanır. KT ise depresyonun psikolojik tedavisinde yer alan ve ağrı duyumunu artırarak insanı tüketen/işlevsiz kılan düşünceler, inanışlar, beklentilerle ilgilenir. Bu nedenle, hastanın düşüncelerinin, inanışlarının veya beklentilerinin kendine ait duygularını, ağrılarını ve fonksiyonlarını etkilediğini kavramasını sağlayan bir tedavi uygulanmalıdır. FMS söz konusu olduğunda DT ve KT, kognitif-davranışsal tedavi (KDT) şeklinde bütünleştirilmelidir. Böyle bir tedavi, *eğitim, beceri geliştirme* ve *uygulama* olarak ifade edilen üç aşamalı bir tedavi programını kapsar (Hassett ve Williams, 2011).

2.5. Fibromiyalji Sendromunda Fizyoterapi ve Fizik Tedavi Seçenekleri

Konusunda Ortak Görüşler

FMS'de karşılaşılan önemli semptomlardan biri olan ağrı ve ağrının neden olduğu karmaşık çok boyutlu sorunlar rehabilitasyon yaklaşımını da yönlendirici etkiye sahiptir. Bu nedenle, FMS'nin rehabilitasyonu, elde edilen sonuçların tedaviyi yönlendirdiği, biyo-psiko-sosyal temeli olan, birey odaklı ve bireyin duruma uygun tercihler yapmasını güçlendiren ve en iyi bulgu ve aktivite ile sürdürülen bir etkinliktir. FMS'nin tedavisinde, hastanın uygulanan tedavi ile uyumu sonuçları etkileyen önemli bir faktördür. Gerçekten de bazı durumlarda bu uyumun kalitesi fonksiyonları iyileştirmenin, düzelmeyi kolaylaştırmanın ve kronik ağrıyı yönetebilmenin tek önemli faktörüdür.

Fiziksel ajanların kullanıldığı literatürlerin sistematik olarak taranması ve bu literatürlere ait bulguların analizlenmesi ile varılan sonuçlar, FMS tedavisinde aşağıda belirtilen fizik tedavi uygulamalarının gerçekleştirilmesini güçlü bir biçimde önermektedir (Carville ve ark., 2007; Winkelmann ve ark., 2012).

- Aerobik egzersiz
- Dayanıklılık (strength) egzersizleri
- Kuru zemin veya su bazlı egzersizler
- Termal banyolar

Yine fiziksel ajanların kullanıldığı literatürlerin sistematik olarak taranması ve bu literatürlere ait bulguların analizlenmesi ile varılan sonuçlar çok sayıda fiziksel tedavi seçeneğinin FMS’de kullanılmasının uygun olmadığını göstermektedir (Winkelmann ve ark., 2012). Yararlı olduğu konusunda yeterli kanıt olmadığı veya istenmeyen etkiler görüldüğü için uygulanması önerilmeyen bu fizik tedavi seçenekleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir.

- | | |
|--|--------------------------------------|
| • Masaj | (yararı konusunda yeterli kanıt yok) |
| • Kiropraktik | (uygulanmamalı) |
| • Manyetik alan tedavisi | (uygulanmamalı) |
| • Laser tedavisi | (uygulanmamalı) |
| • Soğuk tedavisi (soğuk oda) | (uygulanmamalı) |
| • Trans-kraniyel doğru akım stimülasyonu | (uygulanmamalı) |
| • Hidro-galvanik banyo | (yararı konusunda yeterli kanıt yok) |
| • Hiperbarik oksijen tedavisi | (uygulanmamalı) |
| • Kraniyo-sakral tedavi | (yararı konusunda yeterli kanıt yok) |
| • Lenfatik drenaj | (yararı konusunda yeterli kanıt yok) |
| • Fizyoterapi (meditatif hareket tedavileri) | (yararı konusunda yeterli kanıt yok) |
| • Tüm vücut ısı tedavisi (IR-A) | (yararı konusunda yeterli kanıt yok) |

2.6. Fibromiyalji Sendromu, Deri Kan Akımı ve Fiziksel Egzersiz

FMS'nin kas-iskelet sisteminde ağrı, gerginlik, yorgunluk, dinlendirici uykudan yoksunluk ve duygu durum bozukluğu gibi boyutları, bireysel farklılıkların ve davranışların yanısıra vücut kontrol sistemlerinin etkisinde kaldıkları uyaranlara yanıtları sonucunda ortaya çıkar. Tedavi edilmemeleri durumunda birbirlerini de olumsuz yönde etkileyen bu olumsuz faktörlerin her biri kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu oluşturma potansiyeline de sahiptir.

FMS'de temel sorun olan kas-iskelet sisteminde görülen ağrı duyumu ve ağrının hareketle artması bu hastalarda endişeye yol açar. Bu nedenle, FMS'li hastalar daha iyi hissettikleri sedanter bir yaşam tarzını tercih ederler. Oysa, fiziksel hareketten yoksun bir yaşam tarzı oksidatif stresi artırarak endotel fonksiyon bozukluğuna ve ateroskleroza kadar giden bir süreci başlatan nedenlerden biridir (Laufs ve ark., 2005). Bu sürece, FMS'li hastaların içinde bulunduğu koşullardan kaynaklanan mental stresin de katkıda bulunacağı ifade edilebilir (Ozgocmen ve ark., 2006; Toda ve Toda, 2011; Voss ve ark., 2011). Kaynağı ne olursa olsun reaktif oksijen parçacıklarının konsantrasyonunun artması sonucunda ortaya çıkan oksidatif stres, NO'nun yıkımını artırıp biyo-yararlılığını azaltarak vazodilatasyon sürecini engeller. Endotele bağımlı vazodilatasyonda görülen zayıflama endotel fonksiyon bozukluğu olarak adlandırılır ve bu bozukluk sonucu gelişen iskemi tüm kardiyovasküler rahatsızlıkların nedenidir (Tang ve Vanhoutte, 2010; Toda ve Toda, 2011).

Vasküler endotel fonksiyonları gün içinde değişim gösterir ve sabah düzeyi öğleden sonraki ile karşılaştırıldığında daha düşüktür. Bundan da ötede dinlendirici bir uyku dönemi geçirmeyen kişilerde kan akımı aracılığında gerçekleşen vazodilatasyonun küçüldüğü gözlenmiştir (Jones ve ark., 2012).

Yukarıda sunulan tartışmalar, FMS'li hastalarda vasküler fonksiyon bozukluğu olabileceği düşüncesini destekler.

Düzenli fiziksel egzersiz, sağlıklı bir kardiyovasküler sistem için gereklidir ve çeşitli mekanizmalarla endotel fonksiyonunun gelişimine katkıda bulunur. Örneğin, egzersiz kan akımını artırarak makaslama zorunu (shear stress) güçlendirir ve sonuçta NO üretiminde artış sağlar (Lenasi ve Struel, 2004; Whyte ve Laughlin, 2010). Bununla birlikte, egzersizin yararı egzersizin türüne ve şiddetine bağlıdır. Yüksek tempolu egzersiz oksidatif metabolizmayı artırıp oksidatif bir çevre oluştururken, sadece orta düzeyli egzersiz antioksidan durumun sürdürülmesine ve endotel fonksiyonların korunmasına katkıda bulunur (Goto ve ark., 2003; Kemi ve ark., 2005; Whyte ve Laughlin, 2010).

Yukarıdaki tartışma bir bütün olarak değerlendirildiğinde, FMS'nin tüm boyutlarının vasküler fonksiyon bozukluğu açısından risk faktörleri olarak değerlendirilebileceği ve egzersizin bu olumsuz tabloyu tersine çevirme potansiyeline sahip olduğu düşünülebilir. FMS'li hastalarda, vasküler fonksiyon bozukluğu konusunu araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Egzersizin bu hastalardaki vasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisi konusunda ise herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, tezimizde FMS'li hastalardaki mikrovasküler fonksiyonların durumunun belirlenmesi ve egzersizin bu fonksiyonlar üzerindeki etkilerinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Grupları

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (EK-1). Çalışmaya katılan kişiler toplanacak bilgiler ve yapılacak uygulamalar konusunda eklerde (Kontrol grubu için EK-2, FMS'li hasta grubu için EK-3) sunulan "Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" kullanılarak ayrıntılı bir şekilde bilgilendirilmiş, kabul eden ve aşağıda sıralanan ölçütlere uyanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılanlarla ilgili bilgiler, "Mikrovasküler Kan Akımı Kontrol Mekanizmaları Araştırması" formlarında (EK-4) toplanmıştır. Çalışmada Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uyulmuştur.

Çalışmaya (51 ± 11 yıl) yaşlarında 40 FMS'li kadın hasta katılmıştır. FMS'li hastalardaki mikrovasküler kan akımı kontrol mekanizmalarının sağlıklı bireylerdekinden farklı olup olmadıklarını belirlemek amacı ile yaşları (52 ± 9 yıl) arasında değişen sağlıklı ve denk yaş ile cinsiyetteki 20 gönüllü bireylerden kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan bireylerin tamamının kadın olması nedeni ile daha genellenebilir sonuçlar elde edebilmek için, pre-menopozal ve post-menopozal ayrımına gidilmemiştir. Bunun yerine pre-menopozal kadınlara ait kan akımı ölçümleri östrojen ve progesteron düzeylerinin en düşük olduğu adet sonrası dönemde alınarak hormonal farklılıklar en düşük düzeye indirgenmeye çalışılmıştır. Buna ek olarak, mikrovasküler kan akımı kontrol mekanizmalarının, menstrüel siklusa ait hormonal dalgalanmalardan etkilenmediği gösterilmiştir (Ketel ve ark., 2009). Çalışmaya katılan bireylerin demografik ve çalışmamızı ilgilendiren klinik verileri ve gruplarla ilgili karakteristik özellikler Çizelge 3.1.1 de sunulmuştur.

Çizelge 3.1.1 Grupların çalışmayı ilgilendiren demografik ve klinik karakteristikleri. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma değerlerini göstermektedir. Grupların verileri, parametrik olmayan ANOVA (Kruskal-Wallis testi) ile değerlendirilmiş ($p < 0,0001$; KW = 434,48) Dunn's çoklu karşılaştırma testi sonucunda grupların verileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Karakteristikler	FMS	KONTROL GRUBU
Cinsiyet (K/E)	40 / -	20 / -
Yaş (yıl)	51 ± 11	52 ± 9
Boy ((m)	$1,61 \pm 0,06$	$1,65 \pm 0,07$
Kilo (kg)	$71,9 \pm 11,3$	$70,5 \pm 7,2$
Vücut kitle indisi (kg/m^2)	$28,01 \pm 4,85$	$25,95 \pm 1,96$
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	$83,7 \pm 7,9$	$77,9 \pm 7,4$
Sistolik kan basıncı (mmHg)	$126,4 \pm 19,8$	$124,4 \pm 14,9$
Kalp hızı	$68,9 \pm 7,3$	$69,6 \pm 7,4$

FMS’li hasta ve kontrol gruplarının çalışmaya dahil olma kriterleri şöyledir:

- Sigara içmemek,
- Çalışmadan bir gün öncesi dahil aspirin vb ilaçları almamak,
- Alkol ve kafeinli içecekler kullanmamak,
- Sistolik/diyastolik kan basınçları (140/90) değerlerinin altında olmak,
- Vücut kütle indisi 30 kg/m^2 değerinin altında kalmak,
- Diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, kronik renal yetmezlik, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi mikrovasküler kan akımını etkileyebilecek ek bir rahatsızlığı olmamak,
- Günlük yaşamda fiziksel olarak aktif olmak, fakat özel bir egzersiz programına katılıyor olmamak.

FMS’li hasta grubunun çalışmaya dahil olma kriterleri için yukarıdaki kriterlere ek olarak, FMS tanısı konmuş olması koşulları aranmıştır.

3.2. Fibromiyalji Sendromu Tanısında Kullanılan Ölçütler ve Anketler

Hastaların klinik olarak değerlendirilmesi ve FMS tanısı konmasında ACR 1990 ölçütleri (Wolfe ve ark., 1990) ve bu ölçütlerin yenilenmesi ile oluşturulan ACR 2010 ölçütleri (Wolfe ve ark., 2010) günümüzde de kullanılmaya devam edilmektedir (Çizelge 3.2.1). Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar açısından güvenilirliği ve geçerliliği yeterince sınanmamış olmakla birlikte, ACR 2010 ölçütlerinde de semptom önemlilik ölçeğini ön plana çıkaran değişiklikler yapılmış, yeni bir FMS tanı ölçütleri oluşturulmuştur. Bu değişiklikle, ACR 2010 ölçütlerinin 0-19 arasında değişen yaygın ağrı indisi skoruna 0-12 arasında değişen semptom önemlilik ölçeği skoru eklenerek 0-31 arasında değişen yeni bir FMS tanı ölçütleri önerilmekte ve skorun 13’den büyük değerlerinin FMS tanısı için yeterli olduğu belirtilmektedir (Wolfe ve ark., 2011). Yapılan bu son değişikliktaki semptom önemlilik skoru, herbiri 0-3 arasında değişen yorgunluk, dinlenmeden uyanma ve kognitif semptomlarının katkısı olan (0-9) puan ile herbiri 0-1 arasında değişen ve geçmiş altı ay içinde gerçekleşen baş ağrısı, alt karın bölgesinde ağrı veya kramp ve

Çizelge 3.2.1 FMS tanısında kullanılan 1990 ve 2010 sınıflandırma ölçütleri.

1990 Sınıflandırma Ölçütleri	2010 Sınıflandırma Ölçütleri
<i>Yaygın ağrı</i> *Vücudun sağ/sol yanında ağrı *Belin üstünde/altında ağrı *Eksensel iskelet ağrısı (servikal spin veya ön göğüs veya torasik spin veya sırtın alt bölgesi) mutlaka olmalıdır.	<i>Yaygın ağrı indisi (WPI)</i> Önceki hafta hastanın ağrı duyumu hissettiği bölgelerin sayısı. Toplam skor: (0-19)
<i>Hassas noktalar</i> Parmakla 4 s boyunca 18 özgün noktaya (Şekil 2.2.1.1) uygulanan 4 kg/cm² lik basınç en az 11 noktada ağrı oluşturmaktadır.	<i>SS ölçek skoru</i> Yorgunluk, uykudan dinlenmemiş olarak kalkmak, kognitif semptomlar (örneğin işleyen bellek kapasitesi, tanıma belleği, sözel bilgi, anksiyete ve depresyon). Bu 3 semptomun her biri için aşağıdaki önemlilik düzeyini belirleyen ölçekler kullanılmalıdır. 0= Sorun yok 1= Hafif veya şiddetli sorun 2= Dikkate değer sorun 3= Ciddi sürekli yaşamı etkileyici Somatik semptomlar için: 0= Sorun yok 1= Birkaç semptom 2= Semptom sayısı orta düzeyde 3= Çok sayıda semptom
<i>Tanı</i> *İki ölçüt de sağlanmalıdır. *Yaygın ağrı 3 aydır devam ediyor olmalıdır. *İkinci bir klinik bozukluğun varlığı FMS tanısını dışarlamaz.	<i>Tanı</i> FMS tanısı için aşağıdaki koşullar sağlanmalıdır. *WPI $\geq 7/19$ ve SS ölçek skoru ≥ 5 veya WPI 3 – 6 ve SS ölçek skoru ≥ 9 olmalıdır. *Semptomlar 3 aydır sürekli var olmalıdır.

depresyonun katkısı olan (0-3) puanın toplamından oluşmaktadır. Çalışmamızda yapılan bu son değişiklik de dikkate alınmış olmakla birlikte, güvenilirliği ve uygunluğu Türkçe'ye de çevrilerek gösterilmiş olan ACR 2010 ölçütleri (Ediz ve ark., 2011) kullanılmıştır.

Ediz ve ark., (2011)'nin dilimize çevirip FMS tanısında uygulanabilirliğini gösterdikleri ve EK-5'de verilen *Yeniden Gözden Geçirilmiş Fibromiyalji Etki Anketi* (FEA)'nın yanısıra hastaların rahatsızlıklarına eşlik eden depresif duygu durumu bozukluğunun aydınlatılmasında *Beck Depresyon Ölçeği* (EK-6) kullanılmıştır. Ayrıca hastaların demografik özellikleri, vücut kitle indisleri, vital bulguları ve aktivite düzeyleri sorgulanmıştır.

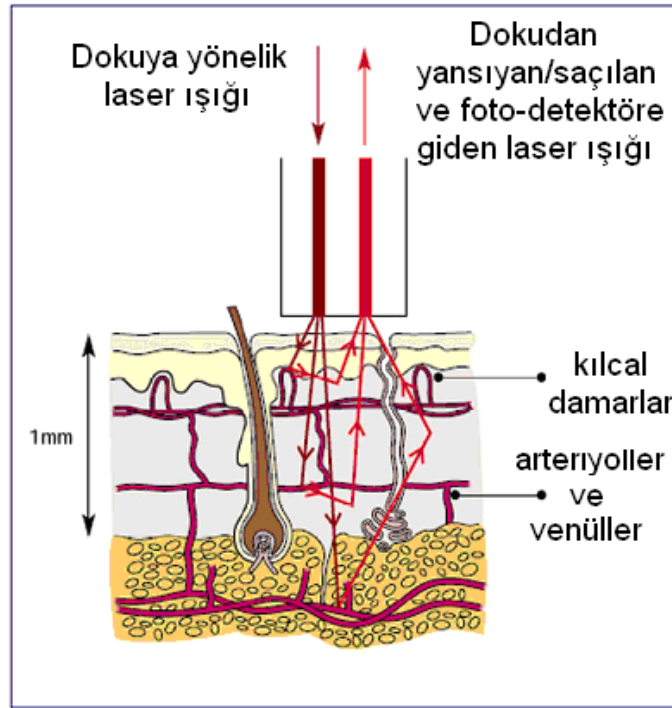
3.3. Deri Kan Akımı Sinyallerini Elde Etme Yöntemleri ve Kayıtlama Sistemi

Deri mikrovasküler yapılarındaki kan akımının ölçümünde laser Doppler (LD) tekniği, yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (Cracowski ve ark., 2006; Wright ve ark., 2006). LD yönteminde doku bir fiber aracılığı ile uygulanan düşük güçlü bir laser ışığı etkisinde bırakılmakta ve dokudan geri saçılan laser ışığı ise bir diğer fiber ile toplanarak (Şekil 3.3.1) kayıtlanmak ve değerlendirilmek üzere bir veri toplama sistemine oradan da bir bilgisayara aktarılmaktadır.

Bu yolla elde edilen sinyal, eritrositlerin hareket hızı ile sinyalin toplandığı örnek hacmi içinde bulunan ve hareket eden eritrositlerin sayısı hakkında bilgi taşımaktadır. Kullandığımız sistemde, mikrovasküler kan perfüzyonu, probun aydınlattığı dokunun ölçüm hacminde bulunan hücrelerin sayısı ile bu hücrelerin ortalama hızlarının çarpımına eşittir ve kan perfüzyon birimi (blood perfusion unit, BPU) cinsinden bağlı birimlerle ifade edilmektedir.

$$\begin{array}{lcl} \text{Mikrovasküler Kan Akımı} & & \text{Örnek Hacminde Bulunan} \\ \text{BPU (Eritrosit Akısı)} & = & \text{Hareketli Eritrosit Sayısı} \quad \times \quad \text{Eritrositlerin} \\ & & & \text{Ortalama Hızı} \end{array}$$

Vasküler fonksiyon bozukluğunun ve deri kan akımı kontrol mekanizmalarının sağlıklı olup olmadıklarının belirlenmesinde LD yöntemi vazodilatasyon oluşturmayı sağlayan iyontoforez ve termal hiperemi gibi yöntemlerle birlikte kolayca uygulanabilmektedir (Cracowski ve ark., 2006; Minson ve ark., 2001). Böylece, vazodilatör ajanlara karşı yanıt olarak ölçülen LD sinyalleri endotel fonksiyonunun göstergesi olarak kullanılmaktadır. Yöntem, herhangi bir girişim gerektirmemektedir.



Şekil 3.3.1 Deri mikrovasküler kan dolaşım sistemi ve LD yöntemi ile bağıl deri kan akımını ölçmede prob yerleşimini gösteren çizim.

Çalışmamızda, deri mikrodolaşım sisteminin lokal vazodilatör mekanizmalarını etki ile aktive etmek için ısısal uyaran kullanılmıştır. Bu amaçla, yaklaşık $0,8 \text{ cm}^2$ yüzey alanına sahip bir deri bölgesine ısısal uyaran uygulamayı sağlayan bir sistemden (Moor Instruments Co., Devon, UK) yararlanılmıştır. Yüzeyel deri sıcaklığını $\pm 0,3^\circ\text{C}$ doğrulukla 45°C değerine kadar ısıtma olanağı sağlayan bu sistemin probu, ısıtılan bölgenin merkezindeki kan akımı değişikliğini ölçebilmek için laser Doppler akım modülünün probu ile birlikte kullanılabilir. Böylece,

biri diğzerinin merkezine yerleştirilen ve biri kan akımı ölçmeyi, diğzeri ise ısısal uyarıcı uygulamayı sağılayan iki probdan oluşan bu sistem çift taraflı yapışkan bir bant ile kan akımının ölçüleceğı deri yüzeyine, ön kolda volar bölgeye, yapıştırılmıştır.

Çalışmamızda, bağıl deri kan akımı (blood perfusion unit, BPU) bilgisi, dalgaboyu 780 nm ve çıkış gücü 1 mW olan bir laser ışığı kaynağını kullanan laser Doppler akım (Laser Doppler Flowmeter) modülü ile saptanmıştır. Bu sistem yaklaşık olarak 1 mm³ lük bir deri bölgesindeki kan akımını saptamayı olanaklı kılmaktadır. Bu modülden çıkan bilgiler, analizlenmek üzere analog verileri sayısal verilere dönüştüren bir veri toplama sistemi (Data Acquisition System; Biopac Systems, Inc., Santa Barbara, CA, USA) ile bir bilgisayara aktarılmıştır. Bilgisayara veri aktarmada, örnekleme hızı 200 örnek/s olarak seçilmiştir.

3.4. Deri Kan Akımı Ölçümü

Kan akımı ölçme işlemine başlamadan önce kişiler en az yarım saat süre ile dinlendirildi. Dinlenme işleminin ardından kan basıncı ölçüldü, sağı ön kolda yüzeyel venlerin olmadığı volar bölgeye probalar yerleştirilerek kişi yatar pozisyonda iken 30 dk süre ile bazal kan akımı kaydı alındı. Bu sürenin sonunda sabit bir lokal ısısal uyarıcı (42°C) uygulandı (Minson ve ark., 2001). Isısal uyarıcı uygulama işlemi sürdürölüyorken kan akımı kayıtlama işlemine en az 30 dk daha devam edildi. Yukarıda tanımlanan işlemler, aynı şekilde 4 hafta devam eden bir egzersiz programının ardından yeniden tekrarlandı.

3.5. Yürüme Bandında Aerobik Egzersiz

FMS'li hastaları bir egzersiz programına katılmaları konusunda ikna etmenin zorluğu dikkate alındı ve başladıkları egzersiz programını sürdürmelerini sağılamak için şiddeti yavaş yavaş artırılan bir aerobik egzersiz programı uygulandı (Wennemer HK ve ark., 2006).

Yürüme egzersizleri, kontrol altında, kalibrasyonu yapılmış bir yürüme bandında (Activa AC 7250 motorlu koşu bandı, Gelpa Gelişim A.Ş., İstanbul, Türkiye) ve eğitim uygulanmadan gerçekleştirildi. Yürüme güvenliği gözönünde bulunduruldu ve hastanın orta düzeyde bir fiziksel aktiviteye (ME~3,3) karşılık gelen maksimum hıza (5km/saat) ulaşması yavaş ve kontrollü olarak gerçekleştirildi. Maksimum hıza ulaşmanın ardından, hastanın bu sabit hızda 30 dk yürümesi sağlandı. Hastaya, kendini iyi hissetmemesi veya gereksinim duyması durumunda egzersizi sonlandırabileceği söylendi. Hasta, yürüme egzersizi sırasında sürekli kontrol altında tutuldu.

Yürüme egzersizleri günde yarım saat, haftada 5 gün ve 4 hafta süre ile tekrarlandı.

3.6. Veri Analizi

3.6.1. Spektral Analiz

Laser Doppler yöntemi ile kayıtlanan deri kan akımı gözlem yapılan yerin konumuna hatta gözlem zamanına bağımlı olan değişken özellikler taşır. Yöntemin bu zayıf yönlerinden biraz olsun kurtulabilmek için, zamana bağlı LD sinyali yerine onun bileşenlerini frekansa bağlı olarak belirlemeyi olanaklı kılan spektrum analizi veya LD sinyalinin lineer olmayan özelliklerini ortaya koyan fraktal analiz gibi analiz yöntemleri geliştirilmiştir (Esen ve Esen 2006; Bernjak ve ark., 2008; Esen ve ark., 2011).

Spektral analiz yöntemleri (örneğin Fast Fourier Transform, FFT), laser Doppler (LD) yöntemi ile kayıtlanan deri kan akımı sinyalinin, her biri farklı bir kontrol mekanizması ile ilişkisi olan 6 farklı frekans bandına ayrılabilceğini göstermektedir. Bunlardan lokal kontrol mekanizmaları ve bu mekanizmaların frekans bantları: NO'dan-bağımsız endotelial aktivite (0,005-0,0095 Hz), NO'ya-bağımlı endotelial aktivite (0,0095-0,021 Hz), sempatik nörojenik aktivite (0,021-0,052 Hz) ve intrinsik miyojenik aktivite (0,052-0,145 Hz) şeklinde sıralanmaktadır

(Kvandal ve ark., 2006). Lokal mekanizmaların aktiviteleri ile ilişkili bu sinyallere ek olarak, kalbin pompalama etkinliğini yansıtan ve arteriyel sistemce mikrovasküler yapılara kadar iletilen kardiyak pulslar (0,6-2 Hz) ve solunum sistemi aktivitesi ile ilgili sinyaller (0,145-0,6 Hz) de Fourier spektrumunda görülmektedir (Kvandal ve ark., 2006; Bernjak ve ark., 2008). Böylece, mikrovasküler yapılardaki kan akımını kontrol eden ve biri bu yapıların kendi özünde olan lokal (miyojenik, nörojenik, NO) diğeri ise bu sistemi dışarıdan etkileyen merkezi (kalp-solunum sistemi) olmak üzere iç (intrinsic) ve dış (extrinsic) iki sistemden söz edilebilir (Esen ve Esen 2006).

Bazal kan akımı kayıtlarının ve lokal ısısal uyarana karşı elde edilen yanıtların spektral analizlerinde AcqKnowledge Software (Biopac Systems, Inc., Santa Barbara, CA, USA) adlı bir bilgisayar yazılımından yararlanılmıştır. Bu yazılım kullanılarak güç spektrumu yoğunluğu (power spectral density, PSD) olarak adlandırılan ve zamana bağlı LD sinyallerinin frekans uzayındaki dönüşümlerini veren işlemler gerçekleştirilmiştir. Kullanılan algoritma 2'nin tam katı olan sayıda veri kullanmayı gerektirdiğinden tüm hesaplamalarda 2^{17} veri kullanılmıştır. Ayrıca, bu sinyalin eğilimleri (trend) yok edilmiş, sinyalin başlangıç ve bitim noktalarındaki verilere ait değerlerin eşit olmamasından kaynaklanan ve olması gerekenden daha yüksek frekanslara sahip bir spektrum elde edilmesine neden olacak kusurlardan kurtulmak için yazılımın "hanning" olarak adlandırılan pencereleme fonksiyonu (windowing transformation) kullanılmıştır. Örnekleme hızı (200 örnek/s) ve 2^{17} olan toplam örnek sayısı dikkate alındığında spektrumdan elde edilebilecek en düşük ve en yüksek frekanslı bileşenlerin frekanslarının sırası ile 0,003 Hz ve 100 Hz olacağı kolayca görülebilir. Bu değerlerin literatürde verilen en düşük frekanslı lokal mekanizma (0,005 Hz) ile en yüksek frekanslı merkezi mekanizmayı (2 Hz) kapsadığı açıktır. Bununla birlikte, güç spektrumu kardiyak frekansın harmoniklerini de içerebilmekte ve yüksek frekans sınırı 16 Hz değerine doğru yanaşabilmektedir (Nichols ve O'Rourke, 2005). Bu nedenle, bu çalışmada üst frekans sınırı 2 Hz yerine 16 Hz olarak alınmıştır.

Yine aynı bilgisayar yazılımının matematiksel işlemleri gerçekleştirebilme özelliği kullanılarak PSD eğrilerinin integralleri 1'e normalize edilmiştir. Diğer bir

deyişle, her bir PSD eğrisinin integrali (I) 1'e eşit olacak şekilde düşey eksenindeki değerler yeniden hesaplanmıştır. Buradaki amaç, mekanizmaların toplam güç spektrumu içindeki bağıl paylarını belirlemek ve bulunan sonuçları birbirleri ile karşılaştırılabilir verilere dönüştürmektir. Böylece,

$$I = \int_{0,6}^2 PSD \left(\begin{matrix} \text{Kardiyak} \\ \text{aktivite} \end{matrix} \right) df$$

$$II = \int_{0,145}^{0,6} PSD \left(\begin{matrix} \text{Solunum} \\ \text{aktivitesi} \end{matrix} \right) df$$

$$III = \int_{0,052}^{0,145} PSD \left(\begin{matrix} \text{miyojenik} \\ \text{aktivite} \end{matrix} \right) df$$

$$IV = \int_{0,021}^{0,052} PSD \left(\begin{matrix} \text{Sempatik} \\ \text{nörojenik} \\ \text{aktivite} \end{matrix} \right) df$$

$$V = \int_{0,0095}^{0,021} PSD \left(\begin{matrix} \text{NO'ya} \\ \text{bağımlı} \\ \text{endoteliyal} \\ \text{aktivite} \end{matrix} \right) df$$

$$VI = \int_{0,005}^{0,0095} PSD \left(\begin{matrix} \text{NO'dan} \\ \text{bağımsız} \\ \text{endoteliyal} \\ \text{aktivite} \end{matrix} \right) df$$

eşitlikleri ile tanımlı olmak üzere,

$$I + II + III + IV + V + VI = 1$$

yazılabilir. Açıkça görüleceği gibi, bileşenlerin toplam güç spektrumuna bağıl katkıları onların frekans bandına karşılık gelen bölümde eğri altındaki alana eşittir.

3.6.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Instat 3.10 GraphPad paket programı kullanıldı. Bireyler için bulunan veriler kullanılarak grupların verileri ortalama değer $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edildi. Aynı bir grupta, uyarana karşı yanıtların neden olduğu farklılıkların değerlendirilmesinde eşleştirilmiş t-testi, grupların verileri arasındaki farklılıkları belirlemek için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), farklılıkların karşılaştırılmasında ise “Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testi” kullanıldı. Kan akımı kontrol mekanizmaları ile fibromiyalji anketlerinin skorları arasındaki ilişkiler lineer regresyon analizi yapılarak Pearson korelasyon testi ile belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Deri Kan Akımı ile İlgili Bulgular

Kontrol grubundaki bireylerden kayıtlanan bir deri kan akımı örneği Şekil 4.1.1’ de verilmiştir. Eğrinin başlangıç bölümü yatar pozisyonda ve bazal koşullarda kayıtlanan kan akımını göstermektedir ve bu kaydı ısısal uyarının uygulanması (şekilde üst satırdaki ok) ile başlayan vazodilatasyonun neden olduğu kan akımı artışı izlemektedir. Bu kan akımı sinyalinin bazal ve ısısal uyarana yanıt olarak gözlenen bölümlerine Fourier analizi uygulanması sonucunda elde edilen ve integrali 1’e normalize edilen güç spektrumu yoğunluğu eğrisi Şekil 4.1.2 de görülmektedir.

FMS’li hastalardan egzersiz öncesinde alınan bazal kan akımı kayıtları ve ısısal uyarana yanıtların zaman değişim desenlerinde kontrol grubuna göre farklılıklar görülmüş ve yüksek genlikli dalgalanmalarla karşılaşmıştır (Şekil 4.1.3). Bu kan akımı sinyalinin bazal ve ısısal uyarana yanıt olarak gözlenen bölümlerine Fourier analizi uygulanması sonucunda elde edilen ve integrali 1’e normalize edilen güç spektrumu yoğunluğu eğrisi Şekil 4.1.4 de görülmektedir.

FMS’li hastalara uygulanan egzersiz programının ardından, kan akımında görülen yüksek genlikli dalgalanmalar kısmen sönümlenmekte (Şekil 4.1.5) ve kan

akımı eğrisi, kontrol grubunda (Şekil 4.1.1) görülene benzer bir görünüm almaktadır. Bu kan akımı sinyalinin bazal ve ısısal uyarana yanıt olarak gözlenen bölümlerine Fourier analizi uygulanması sonucunda elde edilen ve integrali bire normalize edilen güç spektrumu yoğunluğu eğrisi Şekil 4.1.6 da görülmektedir.

Kan akımı kontrol mekanizmalarının frekans bantları, kolay ayırtetmeyi sağlamak için, Şekil 4.1.2, Şekil 4.1.4 ve Şekil 4.1.6 da düşey çizgilerle birbirlerinden ayrılmıştır. Herbir kontrol mekanizmasının toplam güç yoğunluğu spektrumuna bağlı katkısı ilgili frekans bandındaki güç spektrumu yoğunluğunun integrali alınarak belirlenmiş, bu bağlı katkılar her bir kontrol mekanizması için tüm bireylerde hesaplanmış, farklı mekanizmalar için bulunan değerler ortalama değer $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edilerek birbirleri ile karşılaştırılmıştır.

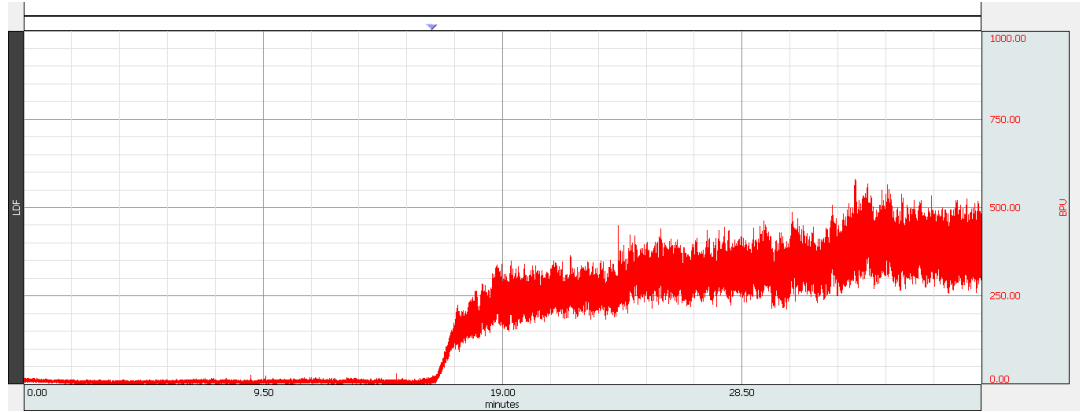
Güç spektrumu yoğunluğu eğrilerinin kardiyak, solunum, miyojenik, nörojenik, NO'ya bağımlı ve NO'dan bağımsız endotelial bileşenleri üzerinde yapılan istatistiksel karşılaştırmalar ve bu karşılaştırmalardan elde edilen bulgular, her bir kan akımı kontrol mekanizması için aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

Kardiyak Kontrol

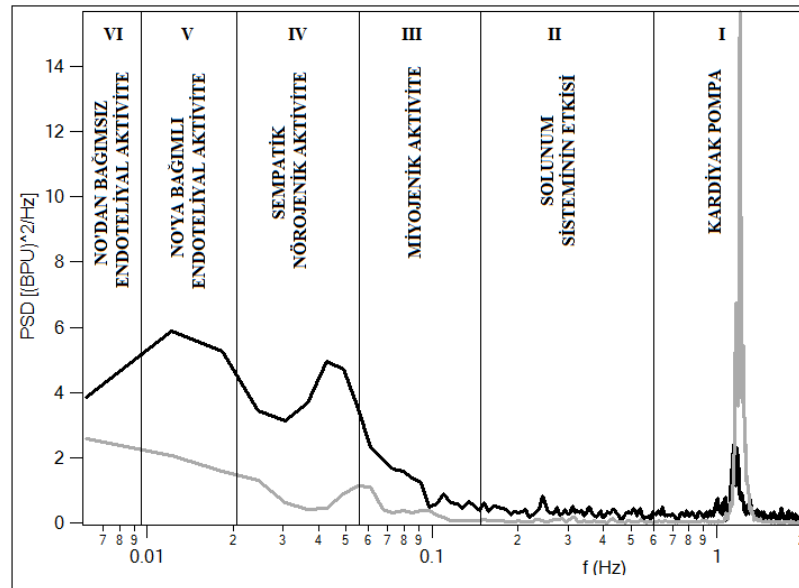
Kontrol grubunda, kardiyak bileşenin katkısı ısısal uyarana anlamlı bir biçimde artmaktadır. FMS'li hasta grubunda, egzersiz öncesinde ısısal uyarana karşı anlamlı bir yanıt yokken egzersiz sonrasında kontrol grubundakine benzer anlamlı bir artış görülmektedir (Şekil 4.1.7). Kontrol grubunun bazal değeri, FMS'li grubun egzersiz öncesi ve sonrası bazal değerlerinden anlamlı bir biçimde farklı ve küçüktür ($p<0,001$).

Respiratuvar Kontrol

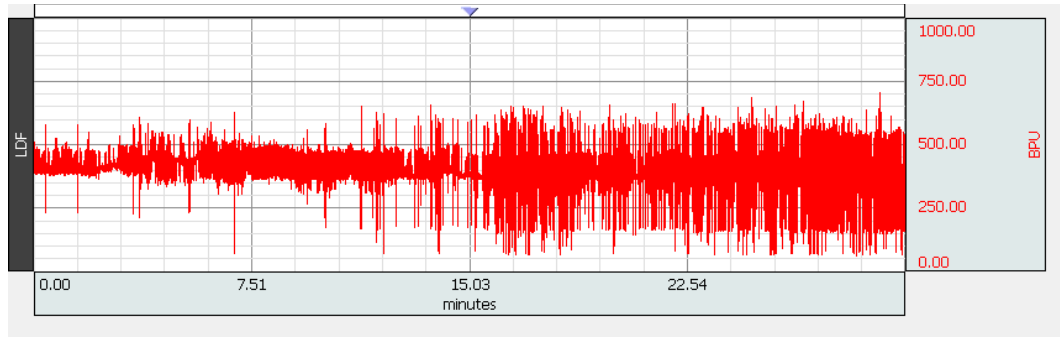
Kontrol grubunda, solunum sisteminden kaynaklanan bileşenin katkısı ısısal uyarana anlamlı bir biçimde azalmaktadır. FMS'li hasta grubunda ise solunum etkinliğinin bağlı katkısı egzersiz öncesinde ve sonrasında ısısal uyarana anlamlı bir değişikliğe uğramamaktadır (Şekil 4.1.8).



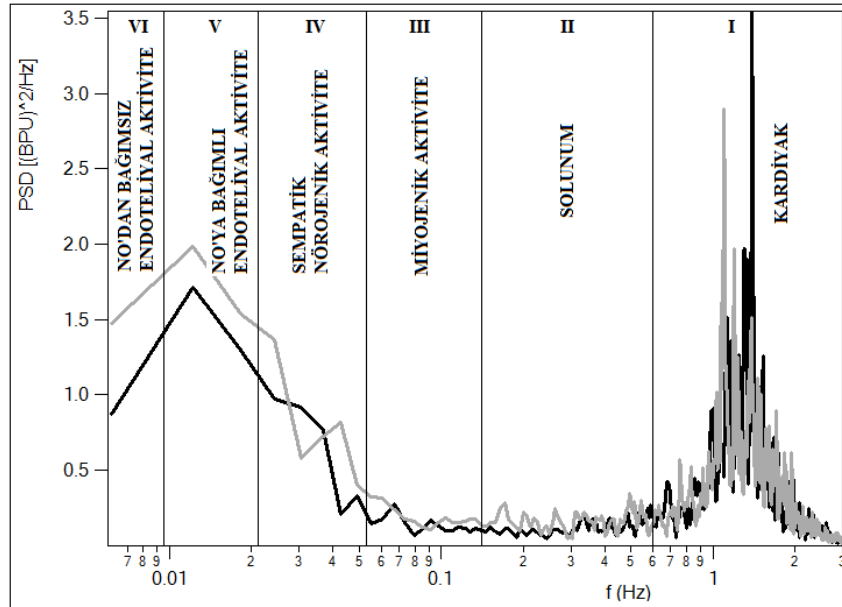
Şekil 4.1.1. Kontrol grubundaki bir bireyde bazal koşullarda ve lokal ısısal uyarana yanıt olarak gözlenen kan akımı kayıtlarının bir örneği. BPU, bağıl kan perfüzyon birimini göstermektedir. Şekilde üst satırdaki ok ısısal uyarının uygulanma anını göstermektedir.



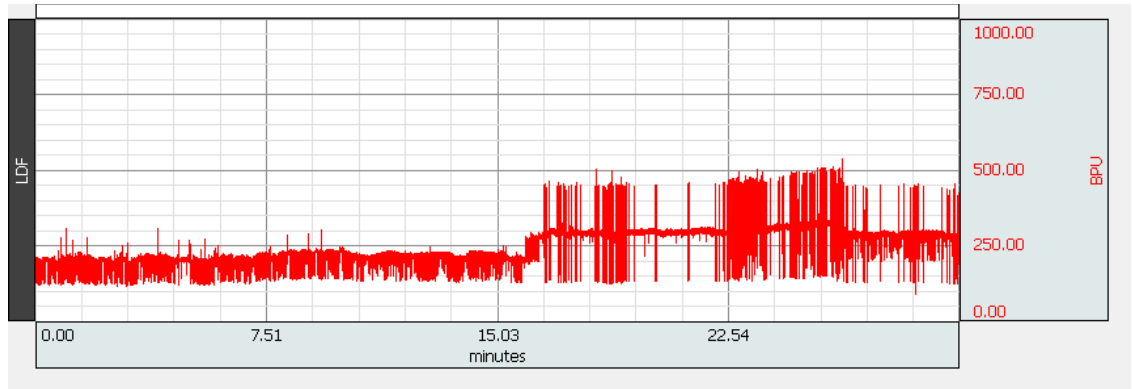
Şekil 4.1.2. Kontrol grubundan bir bireyin kan akımı sinyallerinin 1'e normalize edilmiş güç spektrumu yoğunluğu eğrileri. Siyah eğri bazal kan akımı sinyalinin, gri eğri ise ısısal uyarana yanıt olarak gözlenen kan akımı sinyalinin güç spektrumu yoğunluğu eğrisini göstermektedir. Düşey çizgiler, kontrol mekanizmalarının frekans bantlarının sınırlarını, her bir frekans bandında yer alan bölgenin integrali ise o mekanizmanın toplam sinyale bağlı katkısını göstermektedir.



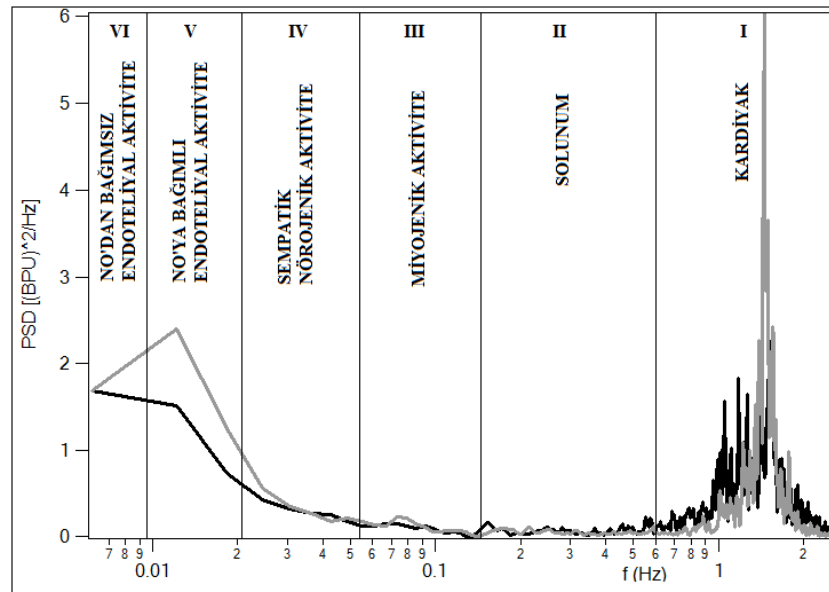
Şekil 4.1.3. FMS'li bir bireyde egzersiz programı öncesinde, bazal koşullarda ve lokal ısısal uyarana yanıt olarak gözlenen bir kan akımı kaydı örneği. Şeklin üst satırındaki ok ısısal uyarana uygulanma anını göstermektedir.



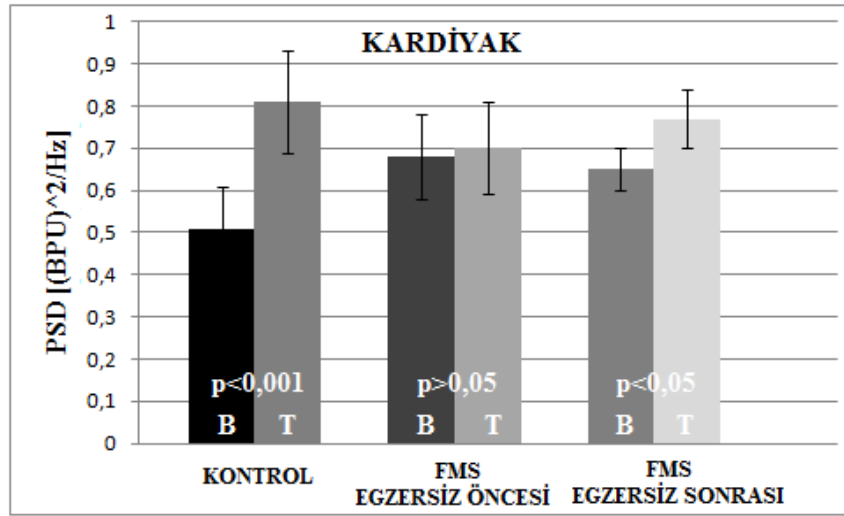
Şekil 4.1.4. FMS'li bir bireyde egzersiz programı öncesindeki kan akımı sinyallerinin 1'e normalize edilmiş güç spektrumu yoğunluğu eğrileri. Siyah eğri bazal kan akımı sinyalinin, gri eğri ise ısısal uyarana yanıt olarak gözlenen kan akımı sinyalinin güç spektrumu yoğunluğu eğrisini göstermektedir. Düşey çizgiler, kontrol mekanizmalarının frekans bantlarının sınırlarını, her bir frekans bandında yer alan bölgenin integrali ise o mekanizmanın toplam sinyale bağlı katkısını göstermektedir.



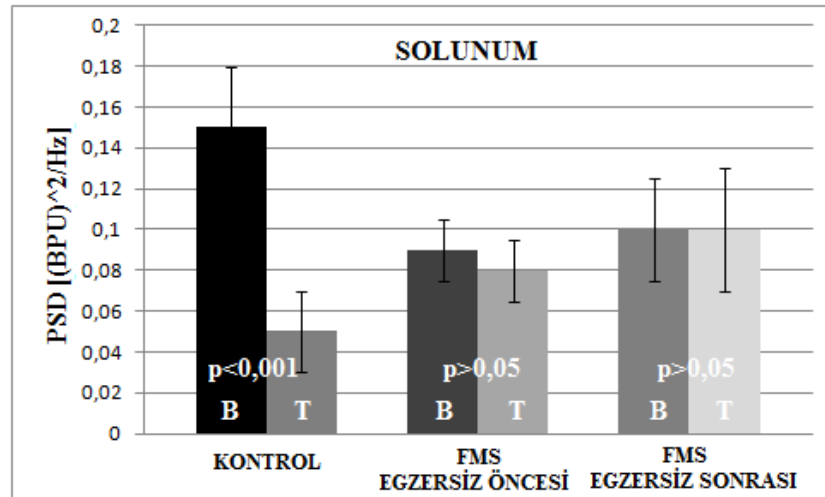
Şekil 4.1.5. FMS’li bir bireyde egzersiz programı ardından gözlenen bir kan akımı kaydı örneği. Başlangıç bazal kaydını 15. dakikada uygulanan lokal ısısal uyarana yanıt kaydı izlemektedir.



Şekil 4.1.6. FMS’li bir bireyde egzersiz programı ardından gözlenen kan akımı sinyallerinin 1’e normalize edilmiş güç spektrumu yoğunluğu eğrileri. Siyah eğri bazal kan akımı sinyalinin, gri eğri ise ısısal uyarana yanıt olarak gözlenen kan akımı sinyalinin güç spektrumu yoğunluğu eğrisini göstermektedir. Düşey çizgiler, kontrol mekanizmalarının frekans bantlarının sınırlarını, her bir frekans bandında yer alan bölgenin integrali ise o mekanizmanın toplam sinyale bağlı katkısını göstermektedir.



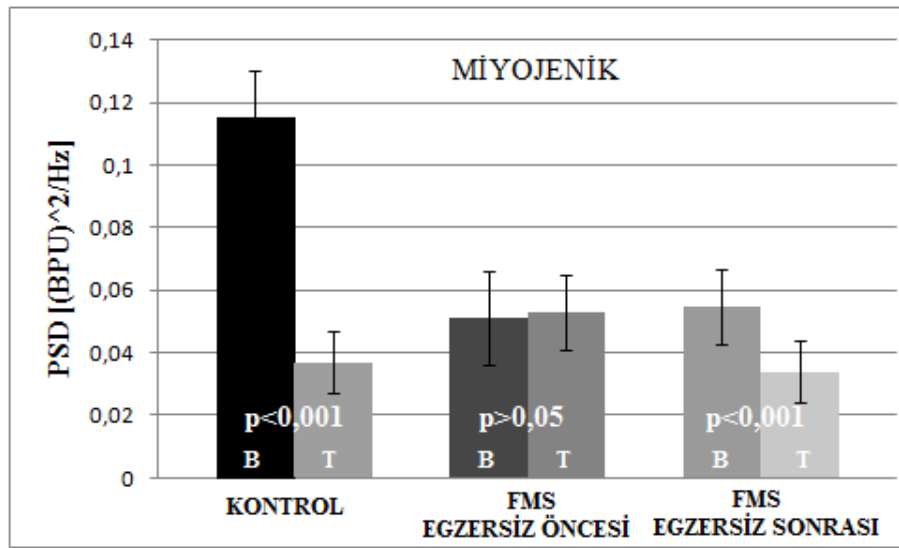
Şekil 4.1.7. Kan akımı kontrol mekanizmalarından kardiyak bileşenin bağıl katkısının kontrol grubundaki durumu ve FMS’li hasta grubunda egzersiz öncesi ile sonrasındaki değerlerinin karşılaştırılması. Veriler ortalama değer $\pm$ standart sapmaları, B bazal, T ise lokal ısısal uyarana yanıtları göstermektedir. ANOVA: $p < 0,0001$.



Şekil 4.1.8. Kan akımı kontrol mekanizmalarından solunum bileşeninin bağıl katkısının kontrol grubundaki durumu ve FMS’li hasta grubunda egzersiz öncesi ile sonrasındaki değerlerinin karşılaştırılması. Veriler ortalama değer $\pm$ standart sapmaları, B bazal, T ise lokal ısısal uyarana yanıtları göstermektedir. ANOVA: $p < 0,0001$.

Miyojenik Kontrol

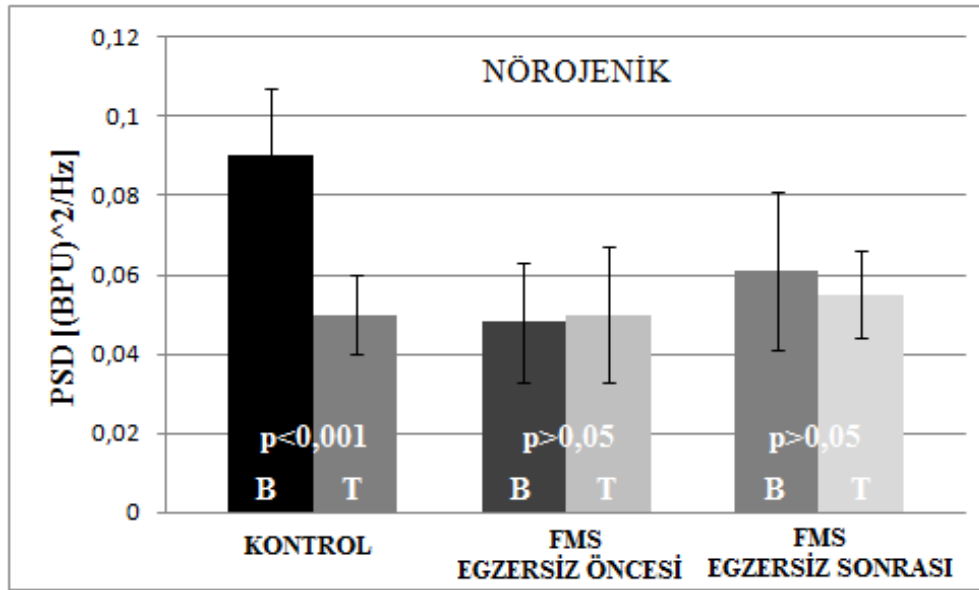
Kontrol grubunda, miyojenik bileşenin katkısı ısısal uyararla anlamlı bir biçimde azalmaktadır. FMS'li hasta grubunda, egzersiz öncesinde ısısal uyarana karşı anlamlı bir yanıt yokken egzersiz sonrasında anlamlı bir azalma görülmektedir (Şekil 4.1.9). Kontrol grubunun bazal değeri FMS'li grubun egzersiz öncesi ve sonrası bazal değerlerinden anlamlı bir biçimde farklıdır ($p<0,001$).



Şekil 4.1.9. Miyojenik kan akımı kontrol mekanizmasının bağıl katkısının, kontrol grubundaki durumu ve FMS'li hasta grubunda egzersiz ile değişimi. Veriler ortalama değer $\pm$ standart sapmaları, B bazal, T ise lokal ısısal uyarana yanıtları göstermektedir. ANOVA: $p<0,0001$.

Nörojenik Kontrol

Kontrol grubunda, sempatik nörojenik sistemden kaynaklanan bileşenin katkısı ısısal uyararla anlamlı bir biçimde azalmaktadır. FMS'li hasta grubunda ise nörojenik mekanizmaların etkinliğinin bağıl katkısı egzersiz öncesinde ve sonrasında ısısal uyararla anlamlı bir değişikliğe uğramamaktadır (Şekil 4.1.10). Kontrol grubunun bazal değeri FMS'li grubun egzersiz öncesi ve sonrası bazal değerlerinden anlamlı bir biçimde farklıdır ($p<0,001$).



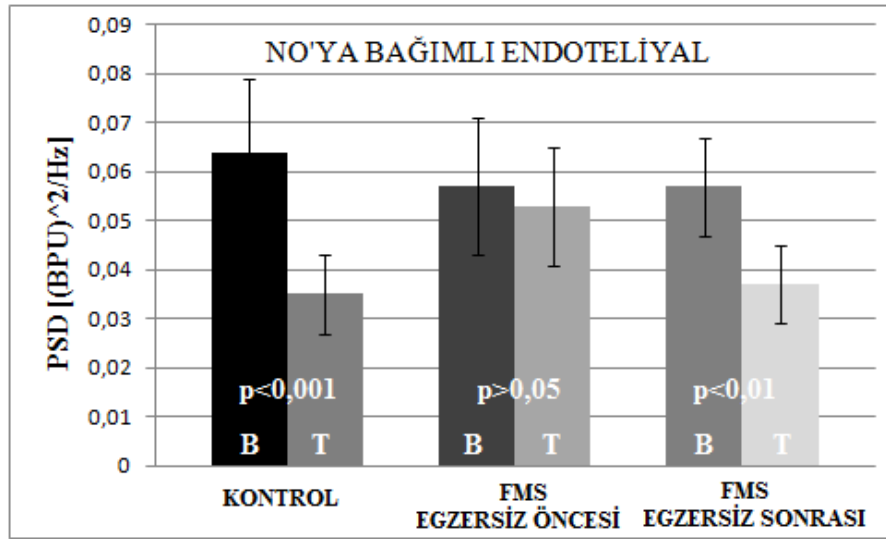
Şekil 4.1.10. Nörojenik kan akımı kontrol mekanizmasının bağıl katkısının, kontrol grubundaki durumu ve FMS'li hasta grubunda egzersiz ile değişimi. Veriler ortalama değer $\pm$ standart sapmaları, B bazal, T ise lokal ısısal uyarana yanıtları göstermektedir. ANOVA: $p<0,0001$.

NO'ya Bağımlı Endotelial Kontrol

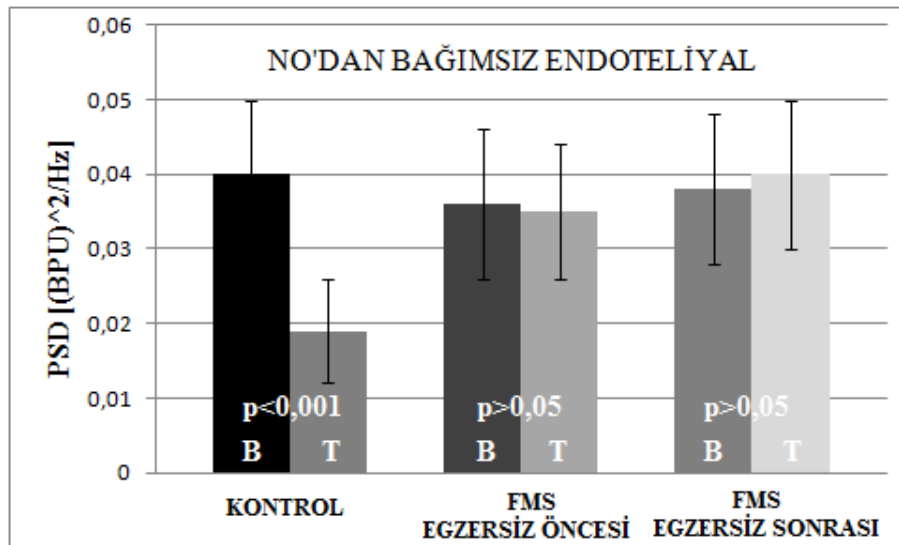
Kontrol grubunda, NO'ya bağımlı endotelial kontrolün katkısı ısısal uyararla anlamlı bir biçimde azalmaktadır. FMS'li hasta grubunda, egzersiz öncesinde ısısal uyarana karşı anlamlı bir yanıt yokken egzersiz sonrasında kontrol grubunun sonuçlarına benzer anlamlı bir azalma görülmektedir (Şekil 4.1.11).

NO'dan Bağımsız Endotelial Kontrol

Kontrol grubunda, NO'dan bağımsız endotelial kontrolün katkısı ısısal uyararla anlamlı bir biçimde azalırken, FMS'li hasta grubunda ne egzersiz öncesinde ne de sonrasında ısısal uyararla anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Şekil 4.1.12).



Şekil 4.1.11. NO'ya bağımlı endotelial kan akımı kontrol mekanizmasının bağıl katkısının kontrol grubundaki durumu ve FMS'li hasta grubunda egzersizle değişimi. Veriler ortalama değer $\pm$ standart sapmaları, B bazal, T ise lokal ısısal uyarana yanıtları göstermektedir. ANOVA: $p < 0,0001$.



Şekil 4.1.12. NO'dan bağımsız endotelial kan akımı kontrol mekanizmasının bağıl katkısının kontrol grubundaki durumu ve FMS'li hasta grubunda egzersizle değişimi. Veriler ortalama değer $\pm$ standart sapmaları, B bazal, T ise lokal ısısal uyarana yanıtları göstermektedir. ANOVA: $p < 0,0001$.

4.2. Egzersizin, FMS ile İlgili Klinik Parametreler Üzerindeki Etkisi

4.2.1. FMS'li Hastalarda Yeniden Gözden Geçirilmiş Fibromiyalji Etki Anketi Sonuçları

Yeniden Gözden Geçirilmiş FEA (EK-5) sonuçları, egzersizin, FMS'li hastaların yaşam kalitesinde anlamlı artışa neden olduğunu göstermektedir (Şekil 4.2.1.1)



Şekil 4.2.1.1 FMS'li hastalarda, egzersiz öncesi ve sonrasında ölçülen FEA skorlarının karşılaştırılması ($p<0,001$).

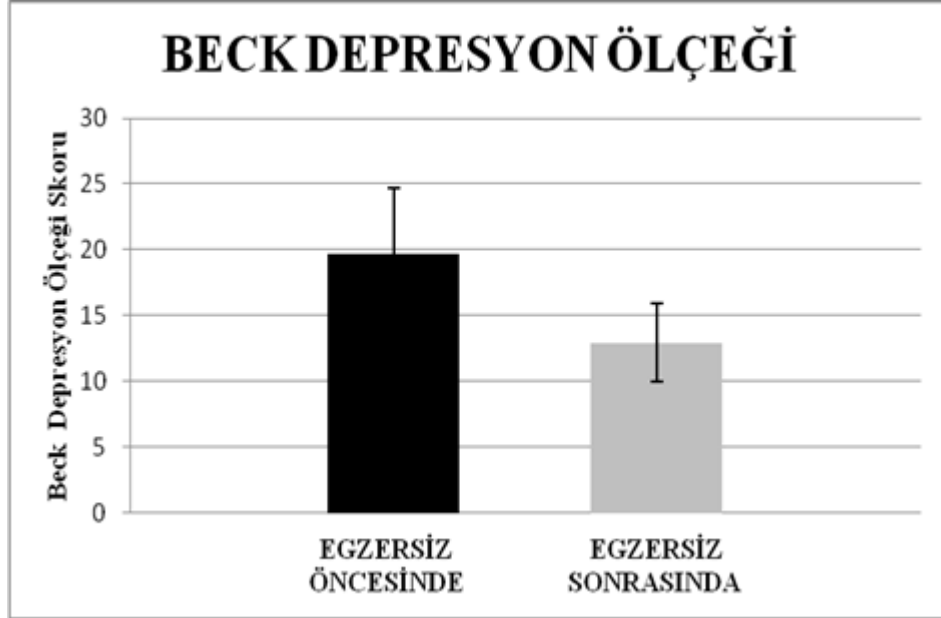
4.2.2. FMS'li Hastalarda Beck Depresyon Ölçeği Sonuçları

Çalışmamızın bulguları (Şekil 4.2.2.1), egzersizin, FMS'li hastaların rahatsızlıklarına eşlik eden ve depresif duygu durumu bozukluğunun aydınlatılmasında kullanılan BDÖ (EK-6) skorlarında küçülmeye neden olduğunu göstermektedir ($p<0,01$).

4.3. Deri Kan Akımı Kontrol Mekanizmaları ile FMS'li hastalarda Ölçülen Anketlerin Puanları Arasındaki İlişkiler

FMS'li hastaların fonksiyonel durumunu belirleyen FEA, BDÖ puanları ile kan akımı kontrol mekanizmalarının bağıl güç spektrumu yoğunlukları arasındaki

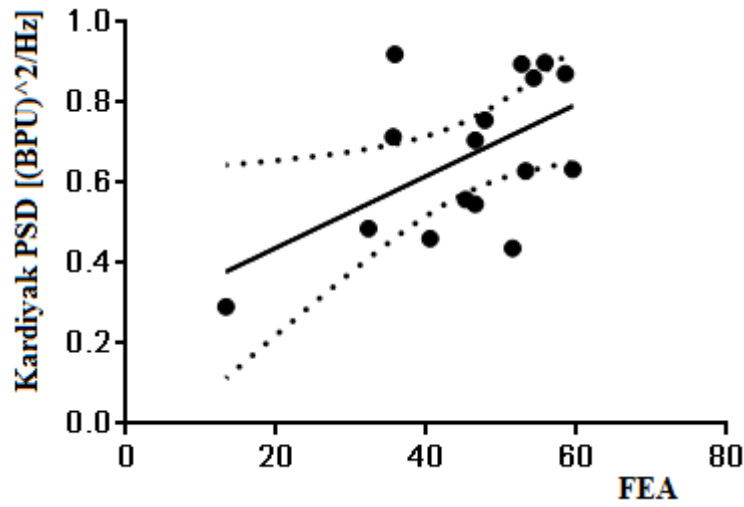
ilişkiler lineer regresyon analizi yapıp Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak değerlendirildi.



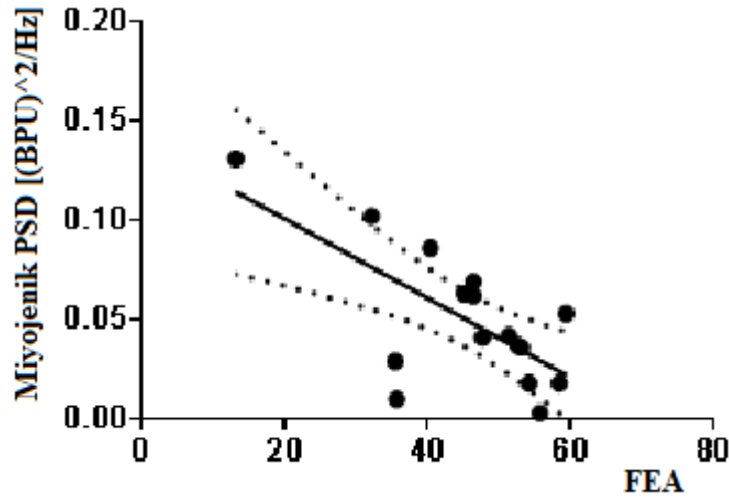
Şekil 4.2.2.1 FMS’li hastalarda, egzersiz öncesi ve sonrasında ölçülen BDÖ skorlarının karşılaştırılması.

Egzersiz öncesinde belirlenen FEA puanları ile yine egzersiz öncesinde belirlenen kontrol mekanizmalarının (6 bazal, 6 ısısal uyarana yanıt olmak üzere toplam 12 tane) PSD değerleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$).

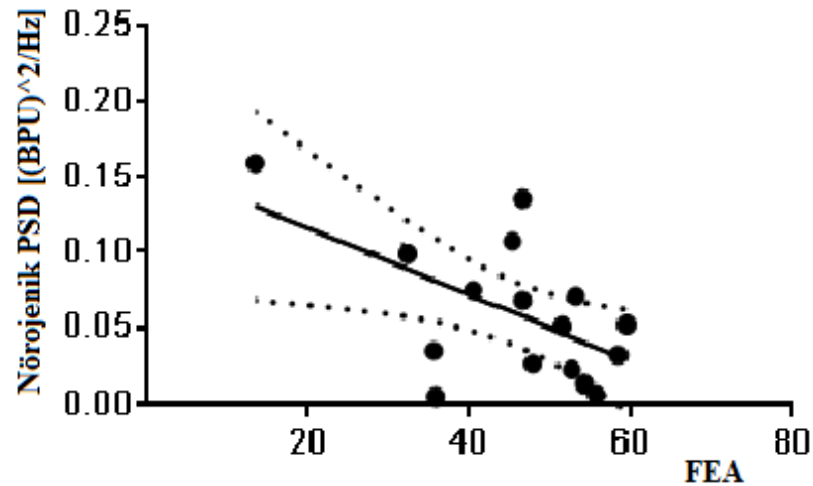
Sadece, egzersiz sonrasında belirlenen FEA puanları ile yine egzersiz sonrasında belirlenen 3 kontrol mekanizmasının bazal verileri arasında anlamlı bir korelasyon olduğu sonucu bulunmuştur ($p<0,05$). Kardiyak, miyojenik ve nörojenik kontrol mekanizmalarının bazal PSD değerleri ile FEA puanları arasında kardiyak kontrol mekanizması için pozitif, miyojenik ve nörojenik kontrol mekanizmaları için ise negatif korelasyon olduğunu gösteren bu analiz sonuçları, sırası ile, Şekil 4.3.1, Şekil 4.3.2 ile Şekil 4.3.3 de özetlenmiştir.



Şekil 4.3.1. Egzersiz sonrası FEA puanları ile kardiyak PSD değerleri arasında eğimi pozitif olan doğrusal bir ilişki vardır. Doğrunun iki yanındaki noktalı eğriler regresyon doğrusunun %95 güvenlik aralığını belirtmektedir. Doğru denklemi, $R^2 = 0,31$ ve $p = 0,027$ olmak üzere $PSD = 0,26 + 0,0089 \times FEA$ eşitliği ile tanımlıdır.



Şekil 4.3.2. Egzersiz sonrası FEA puanları ile miyojenik PSD değerleri arasında eğimi negatif olan doğrusal bir ilişki vardır. Doğrunun iki yanındaki noktalı eğriler regresyon doğrusunun %95 güvenlik aralığını belirtmektedir. Doğru denklemi, $R^2 = 0,47$ ve $p = 0,003$ olmak üzere $PSD = 0,14 - 0,002 \times FEA$ eşitliği ile tanımlıdır.

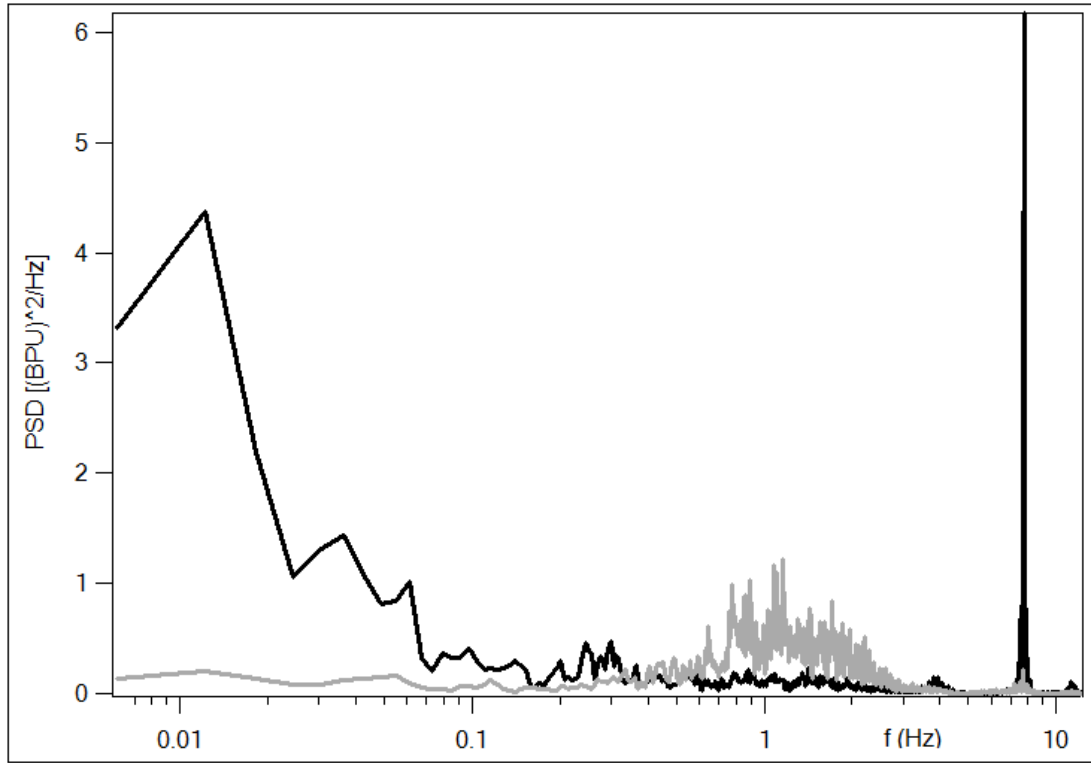


Şekil 4.3.3. Egzersiz sonrası FEA puanları ile nörojenik PSD değerleri arasında eğimi negatif olan doğrusal bir ilişki vardır. Doğrunun iki yanındaki noktalı eğriler regresyon doğrusunun %95 güvenlik aralığını belirtmektedir. Doğru denklemi, $R^2 = 0,33$ ve $p = 0,021$ olmak üzere $PSD = 0,16 - 0,002 \times FEA$ eşitliği ile tanımlıdır.

FMS’li her bir bireyin BDÖ açısından fonksiyonel durumu, egzersiz öncesi ve sonrasında birer tane olmak üzere toplam 2 farklı puan ile belirlenmiştir. Bunlardan her biri için 6 kontrol mekanizması, fakat toplam 12 tane PSD verisi (6 bazal 6 tane de ısısal uyarana yanıt) olduğundan toplam 24 karşılaştırma yapılması gerekir. Bu karşılaştırmalar yapılmış fakat FMS’li grup için yapılan bu 24 lineer regresyon analizinde eğimi sıfırdan farklı olan anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p > 0,05$). Bu nedenle, bu karşılaştırmaları gösteren 24 şekil tezde verilmemiştir.

4.4. Fibromiyalji Sendromunda Deri Kan Akımında Yüksek Frekanslı Sinyaller

Tüm hastalarda gözlenmemiş olmakla birlikte, normal bireylerde 1 Hz dolayında görülen kardiyak bileşenin çok sayıda hastanın bazal güç spektrumu yoğunluğu eğrisinde olmadığı, bunun yerine 8 Hz dolayında yüksek frekanslı bir sinyalin ortaya çıktığı görülmüştür (Şekil 4.4.1).



Şekil 4.4.1. Normalde 1 Hz dolayında görülen kardiyak sinyaller (Bakınız Şekil 4.1.2, Şekil 4.1.4 ve Şekil 4.1.6) bazı FMS’li hastalarda görülmemiş, bunun yerine 8 Hz dolayında yüksek frekanslı bir sinyal görülmüştür (siyah eğri). Bu sinyal vazodilatasyonla küçülürken 1 Hz dolayında ve yüksek frekansları da içine alan geniş bantlı bir sinyal ortaya çıkmaktadır (gri eğri).

5. TARTIŞMA

FMS’li hastalardaki lokal kan akımı kontrol mekanizmalarını, tezimizde olduğu gibi, bireysel temelde inceleyen bir çalışma yoktur. Bu açıdan, tezimiz, FMS’li hastaların deri kan akımını kontrol eden lokal mekanizmaların tamamında fonksiyon bozukluğu olduğu gerçeğini ortaya koyan bulgular sunmuştur. Literatür bilgisi ile uyumlu olarak, uygun egzersizin bu fonksiyon bozukluklarında düzelmeye katkıda bulunması beklenir ve bu düşünce tezimizde doğrulanmıştır. Bu düzelmenin göstergelerinden biri bazal koşullardaki miyojenik ve nörojenik kontrol mekanizmalarının bağlı PSD değerlerinin FEA skorundaki küçülmeyle artarken kardiyak sinyallerin küçülmesidir.

Bu açıdan tezimiz, FEA skoru ile kontrol mekanizmalarının bağıl PSD değerleri arasında korelasyon olduğunu ortaya koymuştur.

Kalp gibi önemli organlardaki mikrovasküler yapılarla benzer işlevlere sahip olup olmadığı açık bir biçimde ortaya konmamış olmakla birlikte, günümüzde, deri mikrovasküler yapılarının tüm mikrovasküler yapıları temsil ettiği düşüncesi genel kabul görmektedir (Holowatz ve ark., 2008). Girişim gerektirmeyen çeşitli yöntemlerin birlikte uygulanabilmesine olanak sağlaması ve kan akımı sinyalinin analizinden elde edilen bilgilerle lokal kontrol mekanizmaları arasındaki ilişkilerin büyük ölçüde kurulmuş olması nedeniyle de deri kan akımının incelenmesi tercih edilmektedir. Çok sayıda hastalıkta, deri mikrovasküler kan akımı kontrol mekanizmalarında fonksiyon bozukluğu olduğu gösterilmiştir (Farkas ve ark., 2004; Rossi ve ark., 2006; Esen ve ark., 2011; Roustit ve Cracowski, 2011; Esen ve ark., 2013). Bu nedenle, tezimizde de FMS'li hastalardaki mikrovasküler yapıların fonksiyonel durumunu belirlemek amacı ile deri mikrovasküler yapıları kullanılmıştır.

Kan akımı kontrol mekanizmaları, her biri diğerini etkileyen karmaşık bir bütünü oluştururlar. Aşağıda, bu kontrol mekanizmaları ayrı başlıklar altında tartışılacak olmakla birlikte, bu durum gözden uzak tutulmamalıdır.

5.1. Kardiyak Kontrol

Dolaşım sistemi üzerinde geleneksel olarak yürütülen tüm çalışmalar makrodolaşımdaki kan akımının pulslu, mikrodolaşımdaki kan akımının ise düzgün (laminar) ve kararlı olduğu düşüncesine dayalıdır. Bununla birlikte, makro ve mikro dolaşımlar birbirlerinden bağımsız sistemler değildir ve ventriküllerin kanı pompalaması sırasında oluşan kan basıncı pulsarı ile ona eşlik eden pulslu kan akımı (0,6 – 2 Hz), dolaşım sistemi boyunca mikrovasküler yapılara doğru iletilirken yansımaya da uğrarlar. İletim ve yansımalar sonucu damarlar içinde ileri ve geri her iki yönde de hareket eden kan akımı/basıncı pulsarı nedeniyle makro ile mikrovasküler yapılar arasındaki etkileşim çok önemlidir (Feihl ve ark, 2009). Bu nedenle,

vasküler sistemdeki basınç dalgası yansımaları ile bunun merkezi/sistemik arteriyel yapıların esneklik özelliklerini belirlemedeki rolü oldukça yoğun bir biçimde araştırılmıştır. Örneğin, arteriyel sistemin esneklik/sertlik (elasticity/stiffness) özelliğini belirlemede, puls dalgası yayılma hızı (pulse wave velocity, PWV) ve büyütme indisi (augmentation index, AI) olarak tanımlanan iki büyüklük klinik tanıda da kullanılmaktadır (Tomiyama ve Yamashina, 2010). Makro dolaşımın çok önemli özelliklerinden biri kanın damarlardaki pulslu akışını sönümlendirmek (cushioning function) ve mikrovasküler yapılarda oldukça düzgün bir kan akımı oluşturmaktır (Nichols ve O'Rourke, 2005; Tomiyama ve Yamashina, 2010). Arteriyel sistemin esneklik özellikleri ile ilişkili bu işlevin yerine getirilememesi durumunda, kan basıncı ve kan akımı pulslarının mikrovasküler yapılara kadar ulaşarak kan akımının bu damarlardaki düzgün akışını bozabileceği öngörülebilir. Bundan da ötede, mikrovasküler yapılarda görülen fonksiyonel ve yapısal bozuklukların kan akımının bu önlenemeyen pulslu karakterinden kaynaklandığı düşünülebilir. Örneğin, hipertansiyonda arteriyollerde görülen lümen daralması ile kapiller yoğunluğunda görülen azalmanın bu normal dışı iletimden kaynaklandığı belirtilmektedir (Pries AR ve Secomb, 2002; Nichols ve O'Rourke, 2005). Hipertansiyonlu hastalarda, mikrovasküler kan akımının normal dışı pulslu karaktere sahip olduğunu gösterecek şekilde, mikrovasküler yapılardaki kardiyak sinyallerin sağlıklı bireylerdekinden daha büyük olduğu gösterilmiştir (Esen ve ark., 2013).

Tezimizde de kardiyak sinyallerin bazal değerinin FMS'li hasta grubunda kontrol grubuna göre daha büyük olduğu bulgusu elde edilmiştir (Şekil 4.1.7). Bu sonuç, FMS'li hasta grubundaki mikrovasküler kan akımının daha baskın bir pulslu karaktere sahip olduğunu, makrovasküler yapıların kardiyak pulsasyonları sönümlendirme ve mikrovasküler yapılarda laminar kan akımı oluşturma işlevini yeterince gerçekleştiremediklerini düşündürür. Bu bulgular aşağıda tartışılacak olan miyojenik kontrol mekanizmasından ve endotelial aktiviteden bağımsız değildir.

Isısal uyarıcı biri akson refleksi, diğeri ise NO olmak üzere iki lokal mekanizmayı aktifleştirerek vazodilatasyon oluşturur (Minson ve ark., 2001; Roustit ve Cracowski, 2011). Lokal ısısal uyarıcı uygulanarak oluşturulan bir

vazodilatasyonun ardından gerçekleşen kan akımı artışına paralel olarak kardiyak kökenli sinyallerin genliğinin ve güç spektrumundaki paylarının da artması beklenir. Bu düşünce ile uyumlu olarak, sağlıklı kontrol grubunu oluşturan bireylerin güç spektrumu yoğunluğu eğrilerinde, kardiyak bölgenin payının arttığı bulunmuştur (Şekil 4.1.2 ve Şekil 4.1.7). Oysa FMS’li hasta grubunda, böyle bir istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmamıştır (Şekil 4.1.4 ve Şekil 4.1.7). FMS’li hasta grubunda kardiyak sinyallerin payının artmaması, bu hasta grubunda, vazodilatasyonu kontrol eden süreçlerle ilgili sorunların olduğunu düşündürür.

FMS’li hasta grubunda, kardiyak sinyallerin egzersiz öncesi ve sonrasındaki bağıl PSD değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında, ısısal uyarana karşı egzersiz öncesinde gözlenemeyen yanıtın egzersiz sonrasında anlamlı bir artışa dönüştüğü görülür (Şekil 4.1.7). Bu, aşağıda da tartışılacağı gibi egzersizin beklenen sonuçlarından biridir.

5.2. Solunum Aktivitesinin Mikro-Dolaşım Üzerindeki Etkisi

Dolaşım sistemindeki kan akımı, kalbin kanı pompalayarak dolaşım sisteminin arteriyel tarafında oluşturduğu basınç farkı ile solunum sisteminin venöz dönüş için oluşturduğu basınç farkı ve vasküler sistemin kan akışına karşı gösterdiği direnç tarafından yönetilir. Bu nedenle, kardiyak pulsasyonların yanı sıra solunum sisteminin aktivitesine eşlik eden sinyaller (0,145 – 0,6 Hz) de kan akımında ve mikrodolaşımda görülebilir. Sırtüstü yatar pozisyonundaki bir kişi için bazal koşullardaki solunum aktivitesinin değişmediği kabul edildiğinde bu sinyalin bağıl katkısının değişmeyeceği düşünülebilir. Bununla birlikte, kontrol grubunda, bu katkının ısısal uyarana azaldığı bulgusu elde edilmiştir (Şekil 4.1.8). Bu sonuç, 1’e normalize edilmiş bir sinyalde, bileşenlerden birinin örneğin kardiyak sinyalin payı daha çok artıyorsa, ondan daha az artan diğerlerinin payının göreceli olarak azalacağı düşüncesi ile açıklanabilir. Payı azalanlardan bir tanesi de solunum aktivitesine eşlik eden sinyaldir. FMS’li hasta grubunda kardiyak sinyalde önemli bir değişiklik olmadığından solunum aktivitesinin bağıl katkısı da değişmemiştir (Şekil 4.1.8).

5.3 Miyojenik Kontrol

Arteriyollerdeki vasküler düz kaslar, ani basınç değişimine karşı miyojenik etki olarak adlandırılan (Davis ve Hill, 1999) ve kan akımı sinyalinin 0,052 Hz ile 0,145 Hz frekans bandında yer alan bir mekanizma ile yanıtta bulunurlar (Kvandal ve ark., 2006). Buna göre, pulsula birlikte artan ani basınca karşı arteriyollerin yanıtı kasılma, basıncın düşmesine karşı yanıtı ise gevşeme şeklindedir. Bu yolla, sağlıklı arteriyoller pulsuları sönümlendirme ve kapillerlerde oldukça düzgün (laminar) bir kan akımı oluşturma işlevini yerine getirirler. Bu davranışın doğal sonucu olarak, sağlıklı bir mikrovasküler yapıdaki kan akımının pulslu olma özelliğini büyük ölçüde yitireceği ifade edilebilir. Gerçekten de kontrol grubunda miyojenik sistem ısısal uyarana yanıtta bulunduğundan aktiftir (Şekil 4.1.9). Bu aktif sistem kardiyak pulsasyonları sönümlendirme işlevini yerine getirdiğinden bazal kardiyak sinyallerin payı kontrol grubunda daha düşüktür (Şekil 4.1.7). Tersine, FMS'li hasta grubunda görülen ve sağlıklı işlemeyen bir miyojenik kontrol sistemi (Şekil 4.1.9), bazal kardiyak sinyallerin büyümesine (Şekil 4.1.7) neden olur. Doğrudan kanıtlarımız olmamasına ve tezimizde bu yönde bir deneysel çalışma yürütmememize rağmen, FMS'li hasta grubunu oluşturan bireylerdeki aşırı sempatik aktivitenin vasküler tonusu artıracığı ve bu nedenle miyojenik yanıtın kötüleşeceği ileri sürülebilir. Bu düşünce ile uyumlu bir biçimde, FMS'li hastalarda, ısısal uyarana karşı yanıt gözlenememiştir (Şekil 4.1.9).

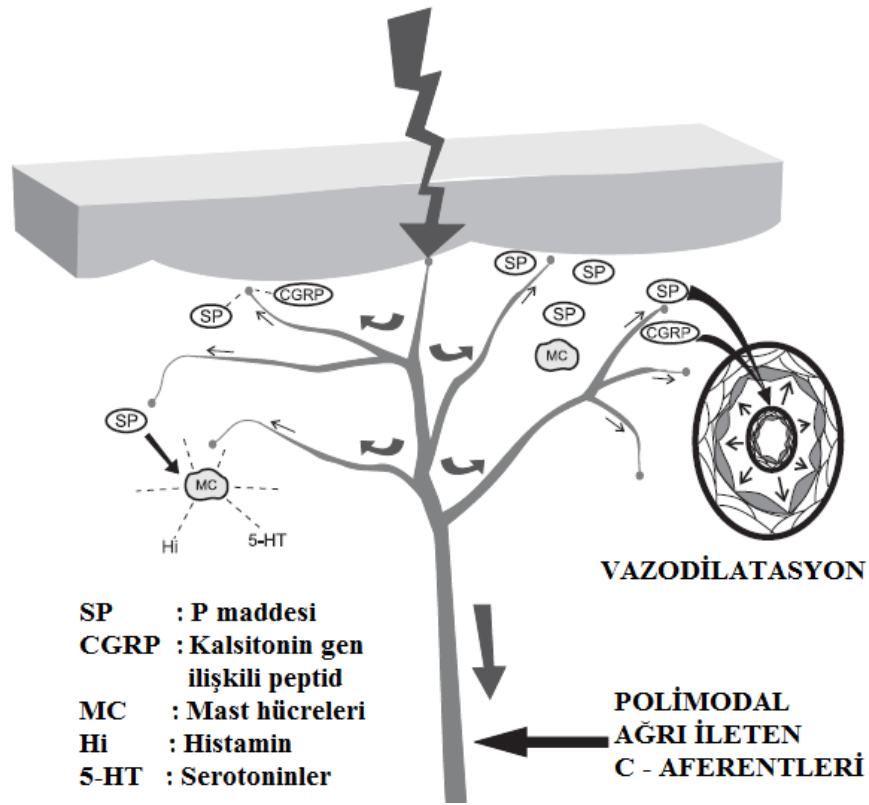
FMS'li hasta grubunda, miyojenik sinyallerin egzersiz öncesi ve sonrasındaki bağıl PSD değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında, ısısal uyarana karşı egzersiz öncesinde gözlenemeyen yanıtın egzersiz sonrasında ortaya çıktığı görülür (Şekil 4.1.9). Bu, mikrovasküler fonksiyonlar açısından önemli bir sonuçtur.

5.4 Nörojenik Kontrol

Deride, tüy içermeyen bölgelerde, arteriyoller sadece noradrenerjik sempatik vazokonstriktör sinirlerce inerve edilirler (Kellogg, 2006). Bu nöral yapılar sürekli ve ritmik bir biçimde aktif olduklarından bağlantıda bulundukları vasküler yapılar da sürekli olarak kasılma ve gevşeme etkinliğinde bulunurlar. Bu ritmik kasılma ve

gevşeme aktivitesinin, kan akımı sinyalinde 0,021 Hz ile 0,052 Hz aralığındaki bir frekans bandında yer aldığı gösterilmiştir (Söderström ve ark., 2003; Kvandal ve ark., 2006; Krupatkin 2006). Ayrıca, deride lokal ısısal uyarana karşı tam bir vazodilatasyon yanıtı gözlenebilmesi için adrenerjik vazokonstriktör sinirlerin sağlıklı ve fonksiyonel olmaları gerektiği ifade edilmektedir (Hodges ve Johnson, 2009). Bu sempatik sinirlerin deri mikrovasküler yapılarının lokal ısısal uyarana yanıtı üzerindeki etkileri şöyle bir modelle açıklanmaktadır: Lokal ısısal uyarın, noradrenalin ve nöropeptid Y salınımında artışa neden olacak şekilde sempatik vazokonstriktör sinirleri uyarır. Bu salınan maddeler NO üretimini gerçekleştiren endotelial NO sentaz enzimini uyarmak için endoteldeki α_2 ve Y1 reseptörlerine bağlanırlar (Hodges ve Johnson, 2009). Böylece, üretilen NO deri mikrovasküler yapılarında vazodilatasyon meydana getirir.

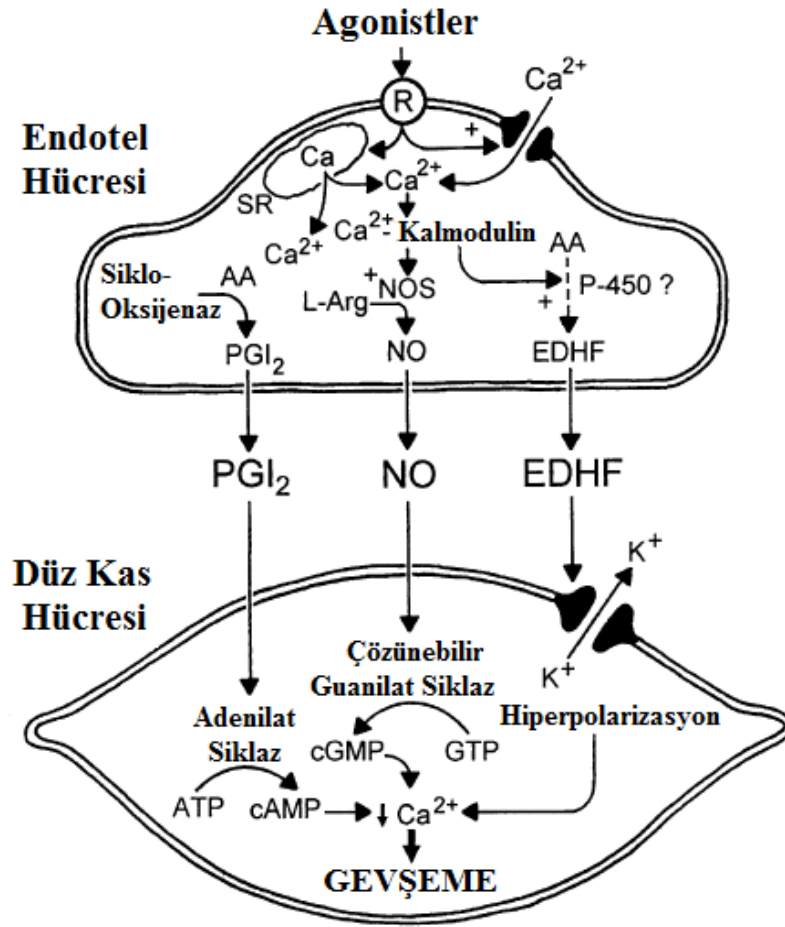
Lokal ısısal uyarın biri akson refleksi oluşumu (Şekil 5.4.1), diğeri ise NO sentezi olmak üzere iki mekanizmayı kullanarak vazodilatasyon oluşturur. Gerçek nörotransmitterin hangisi olduğu henüz bilinmemekle birlikte, akson refleksi, P maddesi ve/veya kalsitonin gen-ilişkili peptidi salgılayan aferent C liflerinin aktivasyonu sonucunda gerçekleşir (Minson ve ark., 2001; Kellogg, 2006). Sempatik vazokonstriktör sinirlerin sağlıklı ve fonksiyonel olmaları akson refleksi için de çok önemlidir. Bu sinirlerin aktivitesinin inhibe edilmesi akson refleksini ortadan kaldırmaktadır (Hodges ve Johnson, 2009). Kısacası lokal ısısal uyarana karşı tam bir yanıt oluşabilmesi NO gibi ajanların yanı sıra sempatik vazokonstriktör sinirlerin aktivitesine de bağlıdır. Hem sempatik sinir sistemi (Furlan ve ark., 2005) hem de C lifi (Staud ve ark, 2003; Meeus ve Nijs, 2007) ile ilgili aktiviteler FMS'li hasta grubunda normal bireylerdekinden farklıdır. Bu durumun doğal sonucu olarak, bu sistemlerdeki normal dışı aktivitelerin lokal ısısal uyarana karşı yanıtlara da yansması beklenir. Gerçekten de FMS'li hasta grubunda, tüm mekanizmalarda olduğu gibi nöral kan akımı kontrolü için de ısısal uyarana karşı yanıt yoktur (Şekil 4.1.10). Bu yanıtsızlık, zaten aşırı aktif olan sistemlerin kendilerini uyarmaya çalışan uyarılara duyarsız hale gelmeleri ile açıklanabilir. Oysa kontrol grubunda nöral mekanizmalar aktiftir ve ısısal uyarana karşı belirgin bir anlamlı yanıt vardır (Şekil 4.1.10).



Şekil 5.4.1. Akson refleksi ilke şeması.

5.5 Endotelial Kontrol

Deri mikrovasküler yapılarının lokal ısısal uyarana karşı yanıtı dilatasyondur ve sıcaklığın 42°C da tutulması durumunda kan akımı maksimum değerine ulaşır (Şekil 4.1.1). Yukarıda, nörojenik kontrol başlığı altında da ifade edildiği gibi bu yanıtta rol alan mekanizmalardan biri akson refleksidir. Bu mekanizmadan bağımsız diğer bir süreç ise lokal olarak endotelden NO üretilmesidir (Şekil 5.5.1). NO'ya bağımlı endotelial aktivite kan akımı sinyalinin spektral analizinde 0,0095 Hz ile 0,021 Hz aralığındaki frekans bandında yer alırken 0,005 Hz ile 0,0095 Hz aralığındaki frekans bandında yer alan diğer sürecin endotelden salınan hiperpolarize edici faktör (EDHF) ile bağlantılı olabileceği belirtilmektedir (Kvandal ve ark., 2006). Lokal ısısal uyarının Şekil 5.5.1'de tanımlanandan farklı olarak, heath shock protein 90 (HSP90) aracılığı ile endotelial NO sentazı aktive ettiği ve bu yolla NO üretimini sağladığı belirtilmektedir (Kellogg, 2006; Roustit ve Cracowski, 2011). Bu



Şekil 5.5.1. Endotelden türeyen ve vasküler düz kas üzerinde gevşeme oluşturan çeşitli faktörler. Endotel reseptörü R'nin aktivasyonu ile Ca^{2+} iyonları hücre içine girer. Endotel hücresinin agonistlerce aktivasyonu durumunda, inozitol fosfat (IP_3)'daki artış sarkoplazmik retikulumdan (SR) Ca^{2+} iyonlarının salınımına ve bu iyonun sitoplazmadaki konsantrasyonunun artışına katkıda bulunabilir. Kalmodulinle etkileşiminin ardından, Ca^{2+} , NO sentazı (NOS) aktive edebilir, endotelden türeyen hiperpolarize edici faktör (EDHF) serbestleşmesine öncülük edebilir, siklooksijenaz aracılığı ile araşidonik asitten (AA) prostasiklin (PGI_2) oluşumunu hızlandırabilir. NO, guanozin trifosfat (GTP)'den siklik guanozin monofosfat (cGMP) oluşumunu aktive ederek gevşemeyi sağlar. Prostasiklin adenosin trifosfat (ATP)'den siklik adenosin monofosfat (cAMP) oluşumunu aktive ederek gevşemeyi sağlar. EDHF, K^+ kanallarını açarak hiperpolarizasyona neden olur ve gevşemeyi sağlar (Vanhoutte, 2004).

frekans bantlarında yer alan endotelial kontrol mekanizmalarının her ikisi de kontrol grubunda ısısal uyarana değişmektedir (Şekil 4.1.11). Bundan farklı olarak FMS'li hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir yanıt gözlenmemiştir (Şekil 4.1.11). Bu nedenle, bulgularımız, FMS'li hasta grubunda endotel fonksiyon bozukluğu olduğunu düşündürür. Bu bulgu daha önce yapılmış olan çeşitli çalışmaların sonuçları ile de tutarlıdır (Jeschonnek ve ark., 2000; Morf ve ark., 2001; Cho ve ark., 2011; Lee ve ark., 2011).

FMS'li hasta grubunda, NO'ya bağımlı endotelial sinyallerin egzersiz öncesi ve sonrasındaki bağıl PSD değerleri birbirleri ile karşılaştırıldığında, ısısal uyarana karşı egzersiz öncesinde gözlenemeyen yanıtın egzersiz sonrasında ortaya çıktığı görülür (Şekil 4.1.11). Bu, egzersizin, yukarıda ifade edilen ve endotel fonksiyon bozukluğunda iyileşme sağlayan beklenen sonuçlarından biridir.

NO'dan bağımsız endotelial aktivite kontrol grubunda etkinken, FMS'li hasta grubunda değildir ve bu durum egzersizle de değişmemiştir (Şekil 4.1.12).

5.6 Fiziksel Egzersiz ve Vasküler Kontrol

FMS'li hastalarda ağrının şiddetini azaltarak yaşam kalitesini artırma açısından önerilen güçlendirme egzersizleri ile aerobik egzersiz sonuçları arasında bir fark bulunmamıştır (Hooten ve ark., 2012; Winkelmann ve ark., 2012). Bu bulgu, tezimiz açısından en uygun egzersiz programını seçme ve uygulama konusunda büyük esneklik sağlamıştır. Örneğin, yoğun egzersiz programlarının oksidatif stresi artırarak (Whyte ve Laughlin, 2010) NO düzeyini ve NO'nun biyo-yararlılığını azaltması nedeniyle (Şekil 5.6.1) bu tür egzersiz programlarından kaçınılmıştır. Bunun yanı sıra, deri mikrovasküler fonksiyonlarında iyileşme oluşturmak açısından, üst ekstremiteleri kullanan egzersiz programlarının alt ekstremiteleri kullanan egzersiz programları kadar yararlı olmadıkları gösterilmiştir (Klonizakis ve ark., 2009; Klonizakis ve ark., 2010). Tüm bu bilgiler ve FMS'li hastaların egzersiz programlarına katılma konusundaki isteksizlikleri de dikkate alındığında en yararlı egzersiz programının yürüme olduğu görülmüş ve orta düzeyde bir fiziksel aktiviteye

(ME~3,3) karşılık gelen bir yürüme programı uygulanmıştır. Başlangıçta deneye katılan 40 hastadan ancak 30 kişinin tamamlayabildiği egzersiz programının sonuçları bu hastalarda miyojenik ve NO'ya bağımlı endoteliyal vasküler fonksiyonlarda iyileşme olduğunu göstermektedir (Şekil 4.1.7, Şekil 4.1.9 ve Şekil 4.1.11).

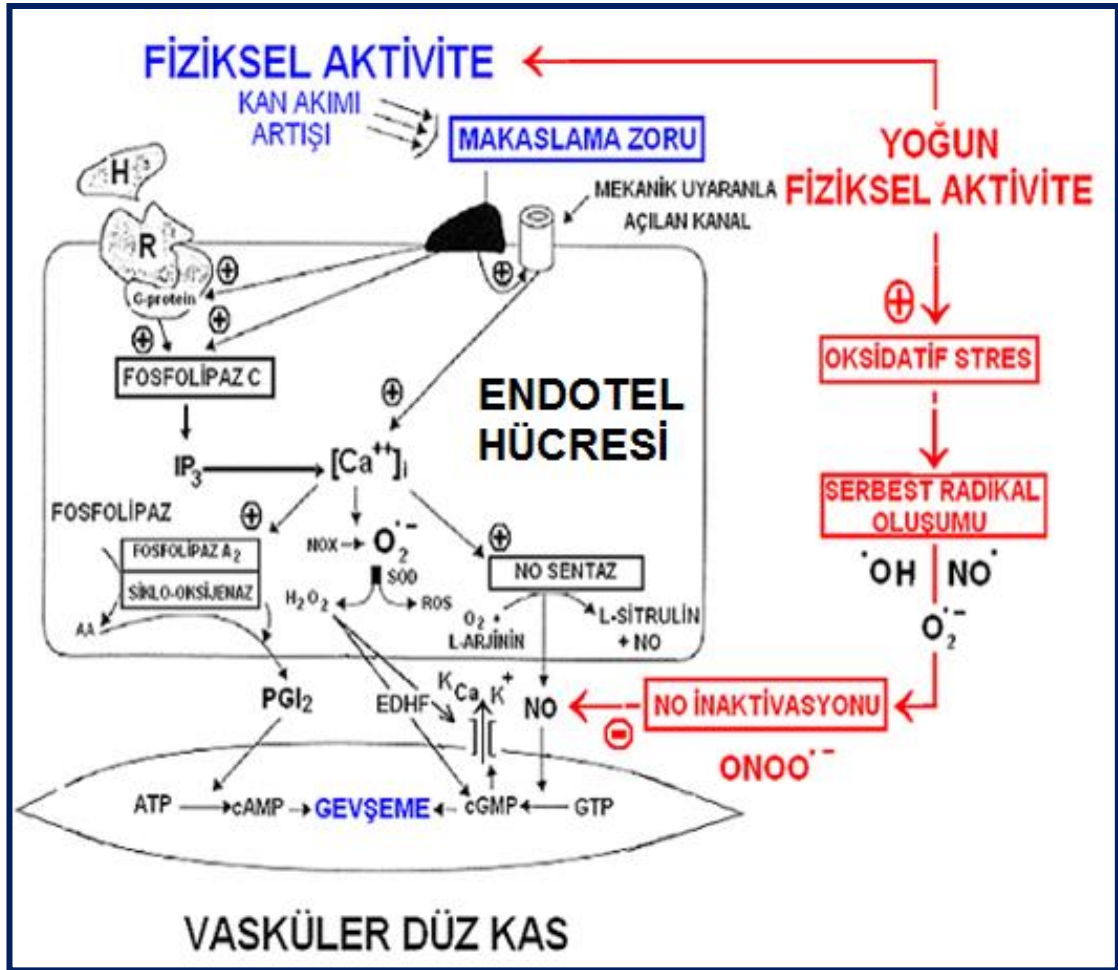
Egzersizli FMS'li hastalardaki mikrovasküler fonksiyonlarda iyileşmeye neden olduğunun bir diğer kanıtı, FEA puanları ile kan akımı kontrol mekanizmalarının bağıl PSD değerleri arasındaki korelasyondur. Egzersiz öncesinde FEA puanlarının çok yüksek olduğu durumda görülmeyen bu ilişkiler, FEA puanlarının egzersizle küçülmesinin (Şekil 4.2.1.1) ardından ve bazal koşullarda ortaya çıkmaktadır (Şekil 4.3.1, Şekil 4.3.2 ve Şekil 4.3.3).

Kardiyak PSD ile FEA arasındaki pozitif korelasyon, mikrovasküler yapılardaki kardiyak sinyallerin FEA puanlarındaki azalma ile küçüleceğini gösterir (Şekil 4.3.1). Kardiyak sinyaller, kontrol grubunda, bazal koşullar için küçüktür (Şekil 4.1.7) ve FEA puanının küçülmesine bağlı bu davranış FMS'li hastalar açısından da istenen bir durumdur.

Mikrovasküler yapılardaki kardiyak sinyallerin küçülmesinden sorumlu mekanizmalardan biri miyojenik yanıttır. FEA ile miyojenik PSD arasındaki negatif korelasyon (Şekil 4.3.2) FEA'daki küçülmenin miyojenik PSD'de artma oluşturacağı anlamını taşır. Buna göre, FEA puanındaki küçülme miyojenik yanıtta artmaya mikrovasküler yapılardaki kardiyak pulsasyonlarda küçülmeye neden olur. Yukarıda da ifade edildiği gibi bu zaten istenen bir durumdur ve egzersiz bu durumun gelişimine katkıda bulunur.

Nörojenik PSD ile FEA arasındaki negatif korelasyon (Şekil 4.3.3) FEA'daki küçülmenin nörojenik PSD'de artma oluşturacağı anlamını taşır. Sağlıklı bir nöral sistem vazodilatasyon açısından önemli olduğundan (Hodges ve Johnson, 2009) nöral sinyallerin FEA'daki artma ile küçülmesi istenen bir durum değildir.

Bazal koşullarda ortaya çıkan tüm bu iyileşmeler egzersiz sonrası yanıtlarda ve endotel fonksiyonlarında iyileşme ile kendini gösterir ve NO'ya dayalı anlamlı bir vazodilatasyon görülür (Şekil 4.1.11).



Şekil 5.6.1. Fiziksel egzersiz kan akımında ve böylece NO üretiminde artma oluşturarak endotel fonksiyonlarında iyileşme sağlarken, oksidatif stres NO miktarında ve NO'nun biyo-yararlılığında azalmaya neden olarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar (Whyte ve Laughlin, 2010'dan kısmen değiştirilerek).

Egzersiz öncesinde, FMS'nin klinik önemliliğini gösteren FEA ile kontrol mekanizmalarının PSD'leri arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır. Bunun olası nedenlerinden biri FEA'nın değerinin büyük olması ve dar bir aralığa yığılmasıdır. Egzersizle birlikte ortaya çıkan iyileşme FEA'da küçülmeye neden olur (Şekil 4.2.3.1). Egzersizden yarar görme derecesine bağlı olarak FEA puanlarının geniş bir aralıkta dağılmaya başlaması ile de PSD'lerle FEA arasındaki korelasyonun varlığı saptanabilir hale gelir. Bulgularımız (Şekil 4.3.1, Şekil 4.3.2 ve Şekil 4.3.3) bu düşünceyi desteklemektedir.

5.7. Deri Kan Akımında Yüksek Frekanslı Sinyaller

Normal olarak dolaşım sistemindeki yüksek frekanslı sinyaller kalbin pompalama etkinliğine karşılık gelen ~ 1 Hz dolayındaki temel sinyalden kaynaklanır ve onun harmoniklerince oluşturulur. Bununla birlikte, harmoniklerin PSD'si temel sinyalinkinden daima küçüktür (Şekil 4.1.2, Şekil 4.1.4 ve Şekil 4.1.6). Bu durumun tam tersine, FMS'li hastalarda 1Hz'lik temel sinyalden çok daha büyük ve 8 Hz dolayında bir sinyal gözlenmiştir (Şekil 4.4.1). Isısal uyaranla bu sinyal ortadan kalkmakta ve normal 1 Hz'lik sinyal yeniden ve güçlü olarak görülmektedir (Şekil 4.4.1). Bu sonuç, böyle FMS'li kişilerdeki mikrovasküler yapıların kardiyak sinyalleri aktarım karakteristiğinin normalden farklı olduğunu gösterir. Büyük olasılıkla miyojenik ve/veya nörojenik kontrol mekanizmalarındaki kusurlardan kaynaklanabileceği düşünülen bu sinyallerle ilgili bilgiye literatürde rastlanmamıştır. Bu orijinal bilginin nedenlerinin ve vasküler sistem açısından öneminin ortaya konması ayrıntılı çalışmaları gerektirir.

6. SONUÇ

Çalışmamızın bulguları, FMS'li hastaların diğer sorunlarının yanısıra deri mikrovasküler yapılarında da fonksiyon bozulmalarına sahip olduklarını gösterir. Bunun yanısıra, bu hastalığın tedavisinde uygulanması önerilen egzersiz programlarından biri olan yürümenin bu fonksiyonlarda iyileştirme oluşturduğu da gösterilmiştir. Egzersiz sonrası gözlenen ve kan akımı kontrol mekanizmalarının

PSD'leri ile FMS'nin önemlilik derecesi (FEA) arasında bulduğumuz korelasyonlar bu sonuçlarımızı desteklemektedir.

7. ÖNERİLER

- FMS'nin tedavisinde çok disiplinli yaklaşımın gerekli olduğu ve birden çok tedavi yönteminin eş-zamanlı uygulanmasının yararlı olacağı düşüncesi genel kabul görmektedir. Bununla birlikte, bir bilimsel çalışmada sağlıklı neden-sonuç ilişkisi kurabilmek için, FMS gibi çok boyutlu bir sorunu tedavi etme yollarından sadece bir tanesi ile ilgilenmek gerekebilir. Fiziksel egzersiz, FMS'li hastalarda tercihli olarak uygulanması önerilen bir tedavi seçeneğidir ve çalışmamızda bu seçenek kullanılmıştır. Bununla birlikte, diğer tedavi seçeneklerinin, sonuçlarımız üzerinde oluşturabilecekleri olası etkiler nedeniyle uygulanmadıkları dikkate alınmalıdır.
- Egzersiz programı ile ulaşılan sonuçların kalıcılığını görmek açısından daha uzun dönemli uygulama önerilebilir.
- Farklı egzersiz programlarının FMS'li hastaların mikrovasküler fonksiyonları üzerindeki etkinliği karşılaştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D. 2006. Fibromyalgia, infection and vaccination: Two more parts in the etiological puzzle. *J Autoimmunity*, 27(3):145-152.
2. Aguglia A, Salvi V, Maina G, Rossetto I, Aguglia E. 2011. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: Comorbidity and clinical correlates. *J Affective Disorder*, 128:262-266.
3. Al-Allaf AW, Khan F, Moreland J, Belch JJF, Pullar T. 2001. Investigation of cutaneous microvascular activity and flare response in patients with fibromyalgia syndrome. *Rheumatology*, 40, 1097-1101.
4. Anderberg UM, Liu Z, Berglund L, Nyberg F. 1999. Elevated plasma levels of neuropeptide Y in female fibromyalgia patients. *Eur J Pain*, 3(1):19-30
5. Arnold LM. 2009. Strategies for managing fibromyalgia. *Am J Med*, 122(12):S31-S43.
6. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. 2011. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.*, 86(5):457-464.
7. Bartsch T, Goadsby PJ. 2011. Central mechanisms of peripheral nerve stimulation in headache disorders. "Progress in neurological surgery, Peripheral nerve stimulation" (Ed. K.V. Slavin)' de Karger Publishers, s.16-26.
8. Bell IR, Baldwin CM, Schwartz GE. 1998. Illness from low levels of environmental chemical: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Am J Med*, 105(3):74S-82S

9. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Lorenzo M, Bonasia DE, Blonna D. 2012. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pain Res Treatment*, 426130:1-17.
10. Bernjak A, Clarkson PBM, McClintock PVE, Stefanovska A. 2008. Low-frequency Blood Flow Oscillations in Congestive Heart Failure and After β 1-Blockade Treatment. *Microvasc Res*, 76(3):224-32.
11. Burns JW, Crofford LJ, Chervin RD. 2008. Sleep stage dynamics in fibromyalgia patients and controls. *Sleep Med*, 9:689-696.
12. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. 2007. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*, 8(1):67-74.
13. Buskila D, Press J. 2011. Neuroendocrine mechanisms in fibromyalgia-chronic fatigue. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 15(5):747-758.
14. Buskila D, Mader R. 2011. Trauma and work-related pain syndromes: Risk factors, clinical picture, insurance and law interventions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 25:199-207.
15. Calandre EP, Villademoros FR, Rodrigues-Lopez CM. 2012. Monotherapy or combination therapy for fibromyalgia treatment? *Curr Rheumatol Rep*, DOI 10.1007/s11926-012-0278-y.
16. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, Silva J APDa, Danneskiold-Samsøe B, Dinçer F, Henriksson C, Henriksson K, Kosek K, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz MJ, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH. 2007. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* DOI: 10.1136/ard.2007.071522.

17. Cho KI, Lee JH, Kim SM, Lee HG, Kim TI. 2011. Assessment of endothelial function in patients with fibromyalgia. cardiac ultrasound study. *Clin Rheumatol.*, 30:647–654.
18. Clauw DJ, Crofford LJ. 2003. Chronic widespread pain and fibromyalgia: What we know and what we need to know. *Best Pract Res*, 17(4):685-701.
19. Clauw DJ, Arnold LM, McCarberg BH. 2011. The science of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.*, 86(9):907-911.
20. Cracowski J-L, Minson CT, Salvat-Melis M, Halliwill JR. 2006. Methodological Issues in The Assessment of Skin Microvascular Endothelial Function in Humans. *Trends Pharmacol Sci*, 27(9):503-8.
21. Davis MJ, Hill MA. 1999. Signalling Mechanisms Underlying the Vascular Myogenic Response. *Physiol Rev*, 79(2):387-423.
22. Debbabi H, Bonnin P, Ducluzeau PH, Lefthériotis G, Levy B. 2010. Noninvasive assessment of endothelial function in the skin microcirculation. *Am J Hypertens*, 23:541-546.
23. Eich W, Häuser W, Arnold B, Jäckel W, Offenbächer M, Petzke F, Schiltenswolf M, Settan M, Sommer C, Tölle T, Üçeyler N, Henningsen P. 2012. Fibromyalgia syndrome. Definition, classification, clinical diagnosis and prognosis. *Schmerz*, 26(3):247-258.
24. Ediz L, Hiz O, Toprak M, Tekeoğlu İ, Ercan S. 2011. The validity and reliability of the Turkish version of the Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire *Clin Rheumatol*, 30(3):339-346.

25. Esen F, Esen H. 2006. Detrended Fluctuation Analysis of Laser Doppler Flowmetry Time Series: The Effect of Extrinsic and Intrinsic Factors on The Fractal Scaling of Microvascular Blood Flow. *Physiol Meas*, 27(11):1241-53.
26. Esen F, Çağlar S, Ata N, Ulus T, Birdane A, Esen H. 2011. Fractal Scaling of Laser Doppler Flowmetry Time Series in Patients with Essential Hypertension. *Microvasc Res*, 82(3):291-5.
27. Esen F, Çağlar S, Ata N, Esen H. 2013. Investigation of cardiac pulsations in the cutaneous circulation in patients with essential hypertension. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.*, 33(2):344-52.
28. Farkas K, Kolossváry E, Járαι Z, Nemcsik J, Farsang C. 2004. Non-invasive Assessment of Microvascular Endothelial Function by Laser Doppler Flowmetry in Patients with Essential Hypertension. *Atherosclerosis*, 173(1):97-102.
29. Feihl F, Liaudet L, Waeber B. 2009. The Macrocirculation and Microcirculation of Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 11(3):182-9.
30. Furlan R, Colombo S, Perego F, Atzeni F, Diana A, Barbic F, Porta A, Pace F, Malliani A, Sarzi-Puttini P. 2005. Abnormalities of cardiovascular neural control and orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*, 32:1787-1793.
31. Gauffin J, Hankama T, Hannonen P, Kautiainen H, Pohjolainen T, Haanpää M. 2013. Do fibromyalgia patients use active pain management strategies? A cohort study. *J Rehabil Med*, 45:00-00.
32. Goldenberg DL. 2007. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 21(3):499-511.

33. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumu M, Nara I. 2003. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans. Role of endothelium-dependent Nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*, 108:530-535.
34. Gracely RH, Ambrose KR. 2011. Neuroimaging of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 25:271-284.
35. Gracely RH, Ceko M, Bushnell CM. 2012. Fibromyalgia and depression. *Pain Res Treat*, 486590:1-9.
36. Guymer EK, Littlejohn GO. 2007. Fibromyalgia: top down or bottom up? *APLAR J Rheum.*, 10:174-177.
37. Han C, Lee S-J, Lee S-Y, Seo H-J, Wang S-M, Park M-H, Patkar AA, Koh J, Masand PS, Pae C-U. 2011. Available therapies and current management of fibromyalgia: focusing on pharmacological agents. *Drugs Today*, 47(7):539-557.
38. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. 2007. Decreased central μ -opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*, 27(37):10000–10006.
39. Haskell WL, Lee JM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. 2007. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*, 39(8):1423-1434.

40. Hassett AL, Williams DA. 2011. Non-pharmacological treatment of chronic widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheum*, 25:299-309.
41. Häuser W, Thieme K, Turk DC. 2010. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome-a systematic review. *Eur J Pain*, 14(1):5-10.
42. Henry DE, Chiodo AE, Yang W. 2011. Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states: A review. *Am Acad Phys Med Rehabil*, 3:1116-1125.
43. Hodges GJ, Johnson JM. 2009. Adrenergic control of the human cutaneous circulation. *Appl Physiol Nutr Metab*, 34:829-839.
44. Holowatz LA, Thompson-Togerson CS, Kenney WL. 2008. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*, 105:370-372.
45. Hooten WM, Qu W, Townsend CO, Judd JW. 2012. Effect of strength vs aerobic exercise on pain severity in adults with fibromyalgia: A randomized equivalence trial. *Pain*, 153:915-923.
46. Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams SCR, Choy E, Giesecke T. 2009. Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain*, 144(1-2):95–100.
47. Jeschonnek M, Grohmann G, Hein G, Sprott H. 2000. Abnormal microcirculation and temperature in skin above tender points in patients with fibromyalgia. *Rheumatology*, 39, 917-921.

48. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. 2007. Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 36(6):357-379.
49. Jones H, Lewis Nia CS, Thompson A, Marrin K, Green Daniel J, Atkinson G. 2012. Diurnal variation in vascular function: Role of sleep. *Chronobiology International*, 29(3):271-277.
50. Katz DL, Greene L, Ali A, Faridi Z. 2007. The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation. *Med Hypotheses*, 69(3):517-525.
51. Kellogg DL Jr. 2006. In vivo mechanisms of cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans during thermoregulatory challenges. *J Appl Physiol*, 100:1709-1718.
52. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes JB, Skomedal T, Wislof U, Ellingsen O. 2005. Moderate vs. high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res*, 67:161-172.
53. Ketel IJG, Stehouwer CDA, Serne EH, Poel DM, Groot L, Kager C, Hompes PGA, Homburg R, Twisk JW, Smulders YM, Lambalk CB. 2009. Microvascular function has no menstrual-cycle-dependent variation in healthy ovulatory women. *Microcirc*. 16:714-724.
54. Klonizakis M, Tew G, Michaels J, Saxton J. 2009. Exercise training improves cutaneous microvascular endothelial function in post-surgical varicose vein patients. *Microvasc Res*, 78:67-70.

55. Klonizakis M, Tew GA, Michaels JA, Saxton JM. 2010. Effect of upper-limb exercise on lower-limb cutaneous vascular function in post-surgical varicose vein patients. *Eur J Appl Physiol.*, 109:1221-1224.
56. Kötter I, Neuscheler D, Günaydın I, Wernet D, Klein R. 2007. "Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia" Retrospective analysis with long term follow-up. *Rheumatol Int*, 27(11):1031-39.
57. Krupatkin AI. 2006. The influence of the sympathetic innervation on the skin microvascular tone and blood flow oscillations. *Hum Physiol.*, 32(5):584-592.
58. Kulshrestha P, Gupta R, Yadav RK, Bijlani RL, Deepak KK. 2012. A comprehensive study of autonomic dysfunction in the fibromyalgia patients. *Clin Auton Res*, 22:117-122.
59. Kvandal P, Landsverk SA, Bernjak A, Stefanovska A, Kvernmo HD, Kirkebøen KA. 2006. Low Frequency Oscillations of The Laser Doppler Perfusion Signal in Human Skin. *Microvasc Res*, 72(3):120-7.
60. Laufs U, Wassmann S, Czech T, Münzel T, Eisenhauer M, Böhm M, Nickenig G. 2005. Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 25:809-814.
61. Lee JH, Cho KI, Kim SM, Lee HG, Kim TI. 2011. Arterial Stiffness in Female Patients With Fibromyalgia and Its Relationship to Chronic Emotional and Physical Stress. *Korean Circ J*, 41:596-602
62. Lee JH, Cho KI, Kim SM, Lee HG, Kim TI. 2011. Arterial stiffness in female patients with Fibromyalgia and its relationship to chronic emotional and physical stress. *Korean Circ J*, 41:596-602.

63. Lemos MCD, Valim V, Zandonade E, Notour J. 2010. Intensity level for exercise training in fibromyalgia by using mathematical models. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 11;54:1-6.
64. Lenasi H, Struel M. 2004. Effect of regular physical training on cutaneous microvascular reactivity. *Med Sci Sports Exerc.*, 36(4):606-612.
65. Lesley MA, Daniel JC, McCarberg BH. 2011. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.*, 86(5):457-64.
66. Lucini D, Pagani M. 2012. From stress to functional syndromes: An internist's point of view. *Eur J Internal Med*, 23:295-301.
67. Marcus DA. 2009. Fibromyalgia: Diagnosis and treatment options. *Gender Med*, 6:139-151.
68. Mease PJ, Dundon K, Sarzi-Puttini P. 2011. Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Pract Res Clin Rheum*, 25:285-297.
69. Meeus M, Nijs J. 2007. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*, 26:465-473.
70. Mhalla A, Ciampi de Andrade D, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. 2010. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*, 149:495-500.
71. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. 2001. Nitric Oxide and Neurally Mediated Regulation of Skin Blood Flow During Local Heating. *J Appl Physiol*, 91(4):1619-26.

72. Morf S, Amann-Vesti B, Forster A, Franzeck UK, Koppensteiner R, Uebelhart D, Sprott H. 2005. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Res Ther*, 7:R209-R216.
73. Mostoufi SM, Afari N, Ahumada SM, Reis V, Wetherel JL. 2012. Health and distress predictors of heart rate variability in fibromyalgia and other forms of chronic pain. *J Psychosom Res*, 72:39-44.
74. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AJ, Macera CA, Castaneda-Sceppa C. 2007. Physical activity and public health in older adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116:1094-1105.
75. Nichols WW, O'Rourke MF. 2005. Wave Reflection, Vascular Impedance, Aging and Hypertension. *McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 5th edn. London: Hodder Arnold, p. 193-386.
76. Nielsen LA, Henriksson KG. 2007. Pathophysiological mechanisms in chronic musculoskeletal pain (fibromyalgia): the role of central and peripheral sensitization and pain disinhibition. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 21(3):465-480.
77. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. 2006. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int*, 26: 585–597.
78. Oh TH, Stueve MH, Hoskin TL, Luedtke CA, Vincent A, Moder KG, Thompson JM. 2010. Brief interdisciplinary treatment program for fibromyalgia. *Am J Phys Med Rehabil*, 89(2):115-124.

79. Phillips K, Clauw DJ. 2011. Central pain mechanisms in chronic pain states- Maybe it is all in their head *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 25:141-154.
80. Petersel DL, Dror V, Cheung R. 2011. Central amplification and fibromyalgia: Disorder of pain processing. *J Neurosci Res*, 89:29-34.
81. Pries AR, Secomb TW. 2002. Structural Adaptation of Microvascular Networks and Development of Hypertension. *Microcirculation*, 9(4):305-14.
82. Prinz PN, Moe KE, Dulberg EM, Larsen LH, Vitiello MV, Toivola B, Merriam GR. 1995. Higher plasma IGF-1 levels are associated with increased delta sleep in healthy older man. *J Gerontol A*, 50(4):M222-M226.
83. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM. 2011. Gray matter volumes of pain-related areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *J Pain*, 12(4):436-443.
84. Rossi M, Carpi A, Maria CD, Galetta F, Santoro G. 2006. Spectral Analysis of Laser Doppler Skin Blood Flow Oscillations in Human Essential Arterial Hypertension. *Microvasc Res*, 72(1-2):34-41.
85. Roustit M, Cracowski J-L. 2011. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods. *Microcirculation*, 19, 47–64.
86. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. 2000. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*, 20:9-12.
87. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Salaffi F, Cazzola M, Benucci M, Mease PJ. 2011a. Multidisciplinary approach to fibromyalgia: what is the teaching? *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 25:311-319.

88. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Mease PJ. 2011b. Chronic widespread pain: From peripheral to central evolution. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 25:133-139.
89. Sommer C, Häuser W, Burgmer M, Engelhardt R, Gerhod K, Petzke F, Schmidt-Wilcke T, Späth M, Tölle T, Üçeyler N, Wang H, Winkelmann A, Thieme K. 2012. Etiology and pathophysiology of fibromyalgia syndrome. *Schmerz*, 26(3):259-267.
90. Söderström T, Stefanovska A, Veber M, Svensson H. 2003. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284:H1638-H1646.
91. Spaeth M, Rizzi M, Sarzi-Puttini P. 2011. Fibromyalgia and sleep. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 25:227-239.
92. Stahl SM. 2009. Fibromyalgia-pathways and neurotransmitters. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 24:S11-S17.
93. Staines DR. 2004. Is fibromyalgia an autoimmune disorder of endogenous vasoactive neuropeptides? *Med Hypotheses*, 62:665-669.
94. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck C. J. 2003. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome *Pain*, 102(1-2):87-95.
95. Staud R. 2011. Peripheral pain mechanisms in chronic widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 25:155-164.
96. Staud R. 2012. Peripheral and central mechanisms of fatigue in inflammatory and noninflammatory rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep*, DOI 10.1007/s11926-012-0277-z

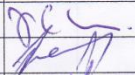
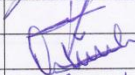
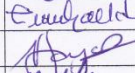
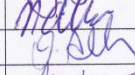
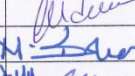
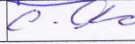
97. Sundgren PC, Petrou M, Harris RE, Fan X, Foerster B, Mehrotra N, Sen A, Clauw DJ, Welsh RC. 2007. Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging in fibromyalgia patients: a prospective study of whole brain diffusivity, apparent diffusion coefficient, and fraction anisotropy in different regions of the brain and correlation with symptom severity. *Academic Radiology*, 14(7):839-846.
98. Tang EHC, Vanhoutte PM. 2011. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension. *Pflugers Arch Eur J Physiol.*, 459(6):995-1004.
99. Toda N, Toda MN. 2011. How mental stress affects endothelial function. *Pflugers Arch Eur J Physiol.*, 462:779-794.
100. Tomiyama S, Yamashina A. 2010. Non-invasive Vascular Function Tests. *Circ J*, 74(1):24-33.
101. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, Akgöl E, Ak I, Can G. 2005. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*, 34: 140-144.
102. Vanhoutte PM. 2004. Endothelium-dependent hyperpolarizations: the history. *Pharmacol Res*, 49:503-508.
103. Voss MW, Nagamatsu LS, Liu-Ambrose T, Kramer AF. 2011. Physiology and pathophysiology of physical inactivity: Exercise, brain, and cognition across the life span. *J Appl Physiol.*, 111:1505-1513.
104. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. 2001. Spinal cord glia: new players in pain. *Pain*, 93(3):201–205.

105. Watkins LR, Maier SF. 2005. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain *J Internal Med*, 257(2):139–155.
106. Waylonis GW, Perkins RH. 1994. Post-traumatic fibromyalgia. AA long term follow up. *Am J Phys Med Rehabil*, 73:403-12.
107. Wennemer HK, Borg-Stein J, Gomba L, Delaney B, Rothmund A, Barlow D, Breeze G, Thompson A. 2006. Functionally oriented rehabilitation program for patients with fibromyalgia. *Am J Phys Med Rehabil*, 85:659-666.
108. Whyte JJ, Laughlin MH. 2010. The effects of acute and chronic exercise on vasculature. *Acta Physiol*. 199: 441-450.
109. Williams DA, Arnold LM. 2011. Measures of fibromyalgia *Arthritis Care and Res.*, 63(S11):S86-S97.
110. Winkelmann A, Häuser W, Friedel E, Moog-Egan M, Seeger D, Settan M, Weiss T, Schiltenswolf M. 2012. Physiotherapy and physical agent therapies for fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guidelines. *Schmerz*, 26(3):276-286.
111. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB. 1990. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.*, 33(2):160-172.
112. Wolfe F. 2010. New American College of Rheumatology Criteria for fibromyalgia: a twenty-year journey. *Arthritis Care and Res.*, 62(5):583-584.

113. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russel AS, Russel J, Winfield JB, Yunus MB. 2010. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research.*, 62(5):600-610.
114. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, Mease P, Russel AS, Russel IJ. 2011. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical epidemiological studies: a modification of ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol.*, 38(6):1113-1122.
115. Wood PB, Glabus MF, Simpson R, Patterson 2nd JC. 2009. Changes in gray matter density in fibromyalgia: Correlation with dopamine metabolism. *J Pain*, 10(6):609-618.
116. Wright CI, Kroner CI, Draijer R. 2006. Non-invasive Methods and Stimuli for Evaluating the Skin's Microcirculation. *J. Pharmacol Toxicol Methods*, 54(1):1-25.
117. Yanık B, Gökmen D, Sarp Ü, Kurtaiş Aytür Y, Ergin S. 2011. Ten year results of a fibromyalgia out-patient clinic: Is there a happy ending? *Turk J Rheumatol*, 26(1):19-28.
118. Yunus MB. 2007. Fibromyalgia and overlapping disorders: The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*, 36:339-356.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	---	---	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	---	---	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	---		
	SİGORTA	---		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	---		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	---		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	---		
	İLAN	---		
	YILLIK BİLDİRİM	---		
	SONUÇ RAPORU	---		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	---		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 05-15 (KA-130024)	Tarih: 21.03.2013		
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Alp ÇETİN'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Arş.Gör.Dr. Emre ESEN'in uzmanlık tezi olan "Egzersiz Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Deri Kan Akımı Kontrol Mekanizmaları Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı proje önerisi; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan uygun bulunmuştur.			

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Başkan Vekili Prof.Dr.Zafer ÇEHRELİ							
Unvanı/Adı/Soyadı:	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi		Katılım*		İmza
Prof. Dr. Zafer Çehrelî, Başkan Yrd (Başkan Vekili)	Pedodonti	Hacettepe Ü. Dişhek. F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç Dr. Mutlu Hayran, Raportör	Epidemiyoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Murat Yurdakök	Çocuk Hst. Neonatoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Alev Türker	İç Hst. Onkoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Türkan Eldem	Far. Biyoteknoloji	Hacettepe Ü. Ezc. F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nilgün Sayınalp	İç Hst. Hematoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nurten Akarsu	Genetik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Osman Abbasoğlu	Gen. Cerrahi	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci	Fizik Tedavi ve Reh.	Ankara Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nuket Örnek Buken	Tıp Tarihi ve Etik	Hacettepe Ü. Tıp F.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Uğur	Biyofizik	Ankara Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ümit Yaşar	Farmakoloji	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Erdem Karabulut	Biyoistatistik	Hacettepe Ü. Tıp F.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Meltem Onurlu	Hukuk	Hacettepe Ü. Hukuk Müşavirliği	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Ç. Ziya Akçağlayan	Hukuk	Emekli (sivil üye)	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Egzersiziz Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Deri Kan Akımı Kontrol Mekanizmaları Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi"			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-----			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Alp ÇETİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı 06100 Sıhhiye – Altındağ / ANKARA			
	DESTEKLEYİCİ	-----			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-----			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	☐ FAZ 1	☐ FAZ 2	☐ FAZ 3	☐ FAZ 4
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	☐ Yeni Endikasyon	☐ Yüksek Doz Araştırması	☒ Diğer (belirtiniz): Kontrollü, prospektif, deneysel çalışma		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ TEK MERKEZ	☐ ÇOK MERKEZ	☐ ULUSAL	☐ ULUSLARARASI	

 Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	İLAÇ, BİYOLOJİK VE TIBBİ ÜRÜNLER BAŞKAN YARDIMCILIĞI KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI DAİRE BAŞKANLIĞI ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Doküman Adı: KADB-F14-R.00
		Yayın Tarihi: 09.04.2012
		Sayfa No: 1/3
		Onaylayan: DB

EK-2

KONTROL GRUBU

Katılmış olduğunuz bu çalışma, bir uzmanlık tez çalışması olup, tezin adı: “EGZERSİZİN, FİBROMYALJİ SENDROMLU HASTALARDA, DERİ KAN AKIMI KONTROL MEKANİZMALARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ” dir.

Tezimizi, FM sendromlu hastalarda görülen çok boyutlu fonksiyon bozukluğunun mikrovasküler yapılara da yansıtacağı ve fiziksel egzersizin bu olumsuz tabloyu belli ölçüde düzeltereği hipotezi üzerine kurduk. Bu nedenle, çalışmamızda, FM sendromlu hastalardaki deri kan dolaşımı kontrol mekanizmalarının fonksiyonel durumunu araştırmayı ve fiziksel egzersizin bu mekanizmalar üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Bu araştırma süresince size herhangi bir tedavi uygulanmayacak, herhangi bir ilaç verilmeyecek, kan alınmayacak ve deri bütünlüğünüz bozulmayacaktır. Ayrıca çalışma süresince sizden herhangi bir egzersiz programına katılmanız istenmeyecektir. Ancak, araştırmaya dâhil edilebilme kriterlerinin belirlenmesi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin elenmesi amacıyla, çalışmalara başlanmadan önce Dr. Emre Esen tarafından belirlenen tetkiklerin yapılabilmesi için kan vermeniz gerekebilecektir.

Deri mikrodolaşım sisteminin lokal vazodilatör mekanizmalarını etki ile aktive etmek için ısısal uyarıcı kullanılacaktır. Bu amaçla, yaklaşık 0,8 cm² yüzey alanına sahip bir deri bölgesine ısısal uyarıcı uygulamayı sağlayan bir sistemden yararlanılacaktır. Deri yüzeyinize yerleştirilen ısıtıcı prob sayesinde yüzeyel deri sıcaklığınız 42°C'ye kadar çıkartılacaktır. Deri kan akımınız, deri yüzeyine yerleştirilen lazer Doppler akımölçer aracılığı ile non-invaziv olarak kayıtlanacaktır. Ayrıca EKG kaydınız, I. derivasyon olmak üzere kayıtlanacaktır. Parmak ucuna yerleştirilen fotoplethysmograf ile parmak ucuna gelen bağıl kan hacminiz kayıtlanacaktır. Kayıt almaya başlamadan önce bir süre dinlendirilecek ve daha sonra tansiyonunuz ölçülecektir.

Bu araştırma ile ilgili olarak, kan akımı ölçümlerinin iyi sonuç vermesi için 1 gece önceden kafeinli içecekler tüketmemeniz ve aspirin almamanız önerilmektedir. Ancak bu öneriye uyup uymamak sizin sorumluluğunuzdadır. Araştırmaya dâhil olabilmeniz için aşağıdaki kriterleri sağlamanız gerekmektedir:

- Sigara içmemek,
- Vücut kütle indisi 30 kg/m² değerinin altında kalmak,
- Dinlenme kan basıncı değeri < 140/90 mmHg olmak,
- Diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, kronik renal yetmezlik, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve Reynaud hastalığı gibi mikrovasküler kan akımını etkileyebilecek ek bir rahatsızlığı olmamak,
- Ailesinde kalp hastalığı hikayesi olmamak,
- Doğum kontrol hapı dahil, aspirin vb ilaçları almamak ve alkol kullanmamak,
- Günlük yaşamda fiziksel olarak aktif olmak, fakat çalışmadan 12 saat öncesine kadar yorucu bir fiziksel egzersiz yapmamak.

 Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	İLAÇ, BİYOLOJİK VE TIBBİ ÜRÜNLER BAŞKAN YARDIMCILIĞI KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI DAİRE BAŞKANLIĞI ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Doküman Adı: KADB-F14-R.00
		Yayın Tarihi: 09.04.2012
		Sayfa No: 2/3
		Onaylayan: DB

Araştırma sürecinde yapılan analizlerde sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak ya da çalışma ile ilgili aklınıza takılan bir soru olduğunda 0-532-6089276 no'lu telefondan Araştırma Görevlisi Dr.Emre Esen'e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki ölçümler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan çekilebilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel bir duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri ve sorumluları, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğiniz takdirde kendinize ait tıbbi bilgilere verilerin analizlenmesinin ardından ulaşabilirsiniz.

 Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	İLAÇ, BİYOLOJİK VE TIBBİ ÜRÜNLER BAŞKAN YARDIMCILIĞI KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI DAİRE BAŞKANLIĞI ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Doküman Adı: KADB-F14-R.00
		Yayın Tarihi: 09.04.2012
		Sayfa No: 3/3
		Onaylayan: DB

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama, ikna çabası ve baskı olmaksızın serbest irademle büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Emre Esen

Görevi: Araş. Gör. Dr.

Adresi: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tel.-Faks: 0-532-6089276 / 0-312-4903409

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

 Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	İLAÇ, BİYOLOJİK VE TIBBİ ÜRÜNLER BAŞKAN YARDIMCILIĞI KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI DAİRE BAŞKANLIĞI ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Doküman Adı: KADB-F14-R.00
		Yayın Tarihi: 09.04.2012
		Sayfa No: 1/3
		Onaylayan: DB

EK-3

HASTA GRUBU

Katılmış olduğunuz bu çalışma, bir uzmanlık tez çalışması olup, tezin adı: “EGZERSİZİN, FİBROMYALJİ SENDROMLU HASTALARDA, DERİ KAN AKIMI KONTROL MEKANİZMALARI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN İNCELENMESİ” dir.

Tezimizi, FM sendromlu hastalarda görülen çok boyutlu fonksiyon bozukluğunun mikrovasküler yapıları da yansıyacağı ve fiziksel egzersizin bu olumsuz tabloyu belli ölçüde düzeltereceği hipotezi üzerine kurduk. Bu nedenle, çalışmamızda, FM sendromlu hastalardaki deri kan dolaşımı kontrol mekanizmalarının fonksiyonel durumunu araştırmayı ve fiziksel egzersizin bu mekanizmalar üzerindeki etkilerini ortaya koymayı amaçladık.

Bu araştırma süresince size herhangi bir tedavi uygulanmayacak, herhangi bir ilaç verilmeyecek, kan alınmayacak ve deri bütünlüğünüz bozulmayacaktır. Ancak, araştırmaya dâhil edilebilme kriterlerinin belirlenmesi ve kardiyovasküler risk faktörlerinin elenmesi amacıyla, çalışmalara başlanmadan önce Dr. Emre Esen tarafından belirlenen tetkiklerin yapılabilmesi için kan vermeniz gerekebilecektir. Bunun yanı sıra, sizi olumsuz yönde etkilediğini belirttiğiniz sorunların düzeyinin araştırmaya dâhil edilebilme kriterlerine uyup uymadığını belirlemek amacı ile Dr. Emre Esen tarafından Yeniden Gözden Geçirilmiş Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) uygulanacaktır.

Deri mikrodolaşım sisteminin lokal vazodilatör mekanizmalarını etki ile aktive etmek için ısısal uyaran kullanılacaktır. Bu amaçla, yaklaşık 0,8 cm² yüzey alanına sahip bir deri bölgesine ısısal uyaran uygulamayı sağlayan bir sistemden yararlanılacaktır. Deri yüzeyinize yerleştirilen ısıtıcı prob sayesinde deri sıcaklığınız 42°C'ye kadar çıkartılacaktır. Deri kan akımınız, deri yüzeyine yerleştirilen lazer Doppler akımölçer aracılığı ile non-invaziv olarak kayıtlanacaktır. Ayrıca EKG kaydınız, I. derivasyon olmak üzere kayıtlanacaktır. Parmak ucuna yerleştirilen fotopletismograf ile parmak ucuna gelen bağıl kan hacminiz kayıtlanacaktır. Kayıt almaya başlamadan önce bir süre dinlendirilecek ve daha sonra tansiyonunuz ölçülecektir.

Bu araştırma ile ilgili olarak, kan akımı ölçümlerinin iyi sonuç vermesi için 1 gece önceden kafeinli içecekler tüketmemeniz ve aspirin almamanız önerilmektedir. Ancak bu öneriye uyup uymamak sizin sorumluluğunuzdadır. Araştırmaya dâhil olabilmemiz için aşağıdaki kriterleri sağlamanız gerekmektedir:

- Fibromiyalji Sendromu tanısı konmuş olmak
- Sigara içmemek,
- Vücut kütle indisi 30 kg/m² değerinin altında kalmak,
- Dinlenim kan basıncı değeri < 140/90 mmHg olmak,
- Diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, kronik renal yetmezlik, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve Reynaud hastalığı gibi mikrovasküler kan akımını etkileyebilecek ek bir rahatsızlığı olmamak,
- Ailesinde kalp hastalığı hikayesi olmamak,
- Doğum kontrol hapı dahil, aspirin vb ilaçları almamak ve alkol kullanmamak,
- Günlük yaşamda fiziksel olarak aktif olmak, fakat çalışmadan 12 saat öncesine kadar yorucu bir fiziksel egzersiz yapmamak.

 Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	İLAÇ, BİYOLOJİK VE TIBBİ ÜRÜNLER BAŞKAN YARDIMCILIĞI KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI DAİRE BAŞKANLIĞI ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Doküman Adı: KADB-F14-R.00
		Yayın Tarihi: 09.04.2012
		Sayfa No: 2/3
		Onaylayan: DB

Araştırma sürecinde yapılan analizlerde sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak ya da çalışma ile ilgili aklınıza takılan bir soru olduğunda 0-532-6089276 no'lu telefondan Araştırma Görevlisi Dr.Emre ESEN'e başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki ölçümler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan çekilebilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel bir duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dâhilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizinle ilgili tıbbi veriler gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri ve sorumluları, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğiniz takdirde kendinize ait tıbbi bilgilere verilerin analizlenmesinin ardından ulaşabilirsiniz.

 Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	İLAÇ, BİYOLOJİK VE TIBBİ ÜRÜNLER BAŞKAN YARDIMCILIĞI KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARI DAİRE BAŞKANLIĞI ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Doküman Adı: KADB-F14-R.00
		Yayın Tarihi: 09.04.2012
		Sayfa No: 3/3
		Onaylayan: DB

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama, ikna çabası ve baskı olmaksızın serbest irademle büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Emre Esen

Görevi: Araş. Gör. Dr.

Adresi: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tel.-Faks: 0-532-6089276 / 0-312-4903409

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

EK-4

MİKROVASKÜLER KAN AKIMI KONTROL MEKANİZMALARI ARAŞTIRMASI

Kayıt No: **Dosya No:** **Tarih, Saat:** / / 2012 :

Hastanın Adı: **Telefon Numarası:**

Doğum Tarihi: **Mesleği:**

Öğrenim: İlk Orta Lise Yüksek **Medeni Hali:** Evli Bekar

Cinsiyet: Kadın Erkek **Dominant El:** Sağ Sol

Sigara Kullanımı: **Son Adet Tarihi:**

Spor Alışkanlığı: **Anti-depresan Kullanımı:**

Son 24 Saat İçinde: Alkol Alımı: Kafein Alımı: Aspirin Alımı:

Oda Sıcaklığı: °C **Deri Sıcaklığı:** °C **Vitamin D:**

Kilo: kg **Boy:** cm **BMI:** Kg/m²

Sistolik KB: mmHg **Diastolik KB:** mmHg **Kalp Hızı:** /dk

Hassas Nokta Sayısı: **rFIQ Skoru:** **BDÖ skoru:**

Hastalıklar: **İlaçlar:**

Hipertansiyon ☐

Diabetes Mellitus ☐

Hiperlipidemi ☐

Koroner arter hastalığı ☐

Konjestif kalp yetmezliği ☐

Kronik obstrüktif AC h. ☐

Aritmi ☐

Kalp kapak hastalığı ☐

Vaskülit ☐

Reynaud h. ☐

Kronik venöz yetmezlik ☐

Kronik böbrek hastalığı ☐

Migren ☐

Depresyon ☐

EK-5

Yeniden Gözden Geçirilmiş Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) Türkçe Versiyonu

Hasta No:

Hastanın adı:

Tarih:

Bölüm 1. Açıklamalar: Aşağıdaki 9 sorunun her biri için, son 7 gün içinde fibromiyaljinizin sorularda belirtilen aktivitelerin her birini ne kadar güçlükle yapmanızı etkilediğini gösteren kutucuğu işaretleyiniz.

1. Saçınızı tarama

Hiç güçlükle çekmeden 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok güçlükle

2. 20 dakika sürekli yürüme

Hiç güçlükle çekmeden 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok güçlükle

3. Evde yemek hazırlama

Hiç güçlükle çekmeden 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok güçlükle

4. Evde yerleri süpürme, yıkama veya temizleme

Hiç güçlükle çekmeden 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok güçlükle

5. Marketten alınan eşyalarla dolu bir çantayı veya poşeti kaldırma ve taşıma

Hiç güçlükle çekmeden 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok güçlükle

6. Bir kat merdiven çıkma

Hiç güçlükle çekmeden 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok güçlükle

7. Yatak çarşafalarını değiştirme

Hiç güçlükle çekmeden 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok güçlükle

8. 45 dakika bir sandalyede oturma

Hiç güçlükle çekmeden 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok güçlükle

9. Markete alışverişe gitme

Hiç güçlükle çekmeden 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok güçlükle

BÖLÜM 1 SKORU:

Bölüm 2. Açıklamalar: Aşağıdaki 2 sorunun her biri için, son 7 gün içinde fibromiyaljinizin tam genel etkisini tanımlayan kutucuğu işaretleyiniz.

1. Fibromiyaljim, beni geçen hafta üstesinden gelmem gereken hedeflerimden alı koydu

Hiçbir zaman 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Her zaman

2. Fibromiyalji semptomları geçen hafta beni tamamen bunalttı

Hiçbir zaman 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Her zaman

BÖLÜM 2 SKORU:

Bölüm 3. Açıklamalar: Aşağıdaki 10 sorunun her biri için, son 7 gün içinde fibromiyalji semptomlarınızın şiddetini, yoğunluğunu en iyi belirten kutucuğu işaretleyiniz.

1. Lütfen ağrınızın şiddetini oranlayınız.
Ağrı yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Dayanılmaz ağrı
2. Lütfen enerji seviyenizi oranlayınız.
Enerjim çok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Hiç enerjim yok
3. Lütfen tutukluğunuzun seviyesini oranlayınız.
Tutukluk yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok şiddetli tutukluk
4. Lütfen uyku kalitenizi oranlayınız.
Uykudan kalkınca dinlenmiş 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Kalkınca çok yorgun
5. Lütfen depresyonunuzun seviyesini oranlayınız.
Hiç depresyon yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Depresyon çok aşırı
6. Lütfen hafıza problemlerinizin seviyesini oranlayınız.
İyi hafıza 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok kötü hafıza
7. Lütfen anksiyetenizin seviyesini oranlayınız.
Anksiyöz değil 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok aşırı anksiyöz
8. Lütfen dokunmaya karşı acı – ağrı hassasiyetinizin seviyesini oranlayınız.
Hassasiyet yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok hassas
9. Lütfen denge problemlerinizin seviyesini oranlayınız.
Dengesizlik yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Aşırı derecede dengesizlik var
10. Lütfen yüksek seslere, parlak ışıklara, kokulara ve soğuğa hassasiyetinizin seviyesini oranlayınız.
Hassasiyet yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Aşırı derecede hassas

BÖLÜM 3 SKORU:

TOPLAM SKOR :

$$\frac{\quad}{3} + \quad + \frac{\quad}{2} =$$

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (B D Ö)

Adı Soyadı:..... Dosya No :..... Tarih:

AÇIKLAMA: Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, **BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA** içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2- Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3- Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum.

5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.

1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

7- 0. Kendimden memnunum.

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
2. Kendime çok kızıyorum.
3. Kendimden nefret ediyorum.

8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

1. zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
2. Kendimi öldürmek isterdim.
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

1. Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

12- Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.

13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.

1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
3. Artık hiç karar veremiyorum.

14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.

1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.

16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.

18- 0. İştahım her zamanki gibi.

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
2. İştahım çok azaldı.
3. Artık hiç iştahım yok.

19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.

1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

Evet Hayır

20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünemiyorum.

21- Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

ÖZGEÇMİŞ

Emre ESEN 1981 yılında Ankara’da doğmuştur. Orta öğrenimini Eskişehir Anadolu Lisesi’nde tamamlamıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde, 1999 yılında başladığı yüksek öğrenimini 2005 yılında ikincilik derecesi ile tamamlayarak Tıp Doktoru ünvanını almıştır. 2008 yılında girdiği Tıpta Uzmanlık Sınavı sonrasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı’nda uzmanlık öğrencisi olarak Araştırma Görevlisi kadrosuna atanmıştır. Halen bu görevine devam etmektedir.