TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA, AEROBİK EGZERSİZ TEDAVİSİNE HİPOTALAMİK-HİPOFİZER-ADRENAL HORMONAL YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aysun GENÇ

FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Birkan SONEL TUR

ANKARA
2010

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA, AEROBİK EGZERSİZ TEDAVİSİNE HİPOTALAMİK-HİPOFİZER-ADRENAL HORMONAL YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aysun GENÇ

FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Birkan SONEL TUR

Proje No: 08B3330006
Bu tez Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Fonu tarafından 08B3330006 proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA
2010

.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim / Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan " **FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA, AEROBİK EGZERSİZ TEDAVİSİNE HİPOTALAMİK-HİPOFİZER-ADRENAL HORMONAL YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ**" başlıklı, Dr.Aysun GENÇ' e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 06.12.2010

Prof.Dr.Birkan SONEL TUR
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanı
Tez Danışmanı

Prof.Dr.Mesut ATAY
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
Dalı
Üye

Prof.Dr.Yeşim KURTAİŞ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim
Dalı
Üye

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği'nde eğitimim süresince bana her konuda yol gösteren ve benimle bilgi ve tecrübelerini paylaşan Sayın Hocam, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mesut Birol Atay'a, Sayın Hocalarım; Prof. Dr. Süreyya Ergin, Prof. Dr. Bülent Seçkin, Prof. Dr. Gülay Dinçer, Prof. Dr. Peyman Yalçın, Prof. Dr. Safiye Tuncer, Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci, Prof. Dr. Şehim Kutlay, Prof. Dr. Şebnem Ataman, Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür, Prof Dr. Haydar Gök ve Prof. Dr. Birkan Sonel Tur, Doç. Dr. Nurben Süldür ve Doç. Dr. Ayşe Bölükbaşı'na teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın her aşamasında büyük yardımı ve desteğini gördüğüm, eğitimimde büyük katkıları olan, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Birkan Sonel Tur'a ayrıca teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Tez çalışmamın planlanmasından sonlanmasına kadar yakın desteğini ve emeğini esirgemeyen Sayın Hocam Prof. Dr. Yeşim Kuratiş Aytür'e de ayrıca teşekkürlerimi sunmak isterim.

Rotasyonlarda değerli bilgilerinden yararlandığım Sayın Hocalarıma, Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Murat Erdoğan'a, tezimin oluşturulmasında çok büyük yardımlarını gördüğüm Fizyoterapist Serpil Okyar'a, Endokrinoloji Laboratuvarı başkanı Sema Büyükfırat'a, tezimin istatistiksel danışmanlığını yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı uzmanı sevgili arkadaşım Derya Öztuna'ya, birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum asistan arkadaşlarıma, fizyoterapistlere, servis hemşirelerine ve kliniğin tüm personeline teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca beni büyük bir emekle yetiştirip, büyüten ve bu günlere gelmemi sağlayan anne ve babama, bana her konuda destek olan sevgili eşim ve canım kızıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aysun Genç

Ankara 2010

İÇİNDEKİLER

Önsöz		**ii**
İçindekiler		**iii**
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini		**vi**
Şekiller Dizini		**viii**
Tablolar Dizini		**ix**
1.	**GİRİŞ**	**1**
2.	**GENEL BİLGİLER**	**5**
2.1.	**Fibromiyalji Sendromunun Tarihçesi**	**5**
2.2.	**Epidemiyoloji**	**6**
2.3.	**Etiyoloji ve Patogenez**	**6**
2.3.1.	**Genetik faktörler**	**7**
2.3.2.	**Çevresel faktörler**	**7**
2.3.3.	**Nöroendokrin anormallikler**	**8**
2.4.	**Patofizyoloji**	**11**
2.4.1.	**Kas İşlevlerinde Bozukluk**	**11**
2.4.2.	**Fibromiyaljide Sempatik Sinir Sistemi**	**11**
2.4.3.	**Fibromiyaljide ağrı mekanizması**	**12**
2.4.4.	**Fonksiyonel nöro-görüntülemedeki anormallikler**	**13**
2.4.5.	**Fibromiyalji ve psikolojik faktörler**	**13**
2.4.6.	**Fibromiyalji ve uyku bozukluğu**	**14**
2.4.7.	**Diğer olası patojenik faktörler**	**15**
2.5.	**Fibromiyaljide Klinik Belirtiler**	**15**
2.5.1.	**Kronik yaygın ağrının değerlendirilmesi**	**15**
2.5.2.	**Fibromiyaljide ağrı dışı klinik bulgular**	**16**
2.6.	**Tanı**	**17**
2.7.	**Ayırıcı Tanı**	**18**
2.8.	**Tedavi**	**18**
2.8.1.	**Farmakolojik Tedavi**	**20**

2.8.1.1.Trisiklik antidepresanlar 20

2.8.1.2.Selektif serotonin geri alım inhibitörleri 20

2.8.1.3.Serotonin ve norepinefrin dual geri emilim inhibitörleri 20

2.8.1.4.Santral sinir sistemini etkileyen diğer ilaçlar 21

2.8.1.5.Analjezikler 21

2.8.2. Farmakolojik olmayan tedaviler 21

2.8.2.1.Bilişsel davranış tedavisi 22

2.8.2.2.Eğitim 22

2.8.2.3.Fizik tedavi ajanları 23

2.8.2.3.Egzersiz 24

2.8.2.3.1. Esneklik ve Germe egzersizleri 25

2.8.2.3.2. Aerobik egzersiz 25

2.8.2.3.3. Aerobik egzersiz değerlendirme parametreleri 27

2.9. Egzersize endokrin yanıt 30

3. GEREÇ VE YÖNTEM 33

3.1. Hasta seçimi 33

3.2. Tedavi grupları 33

3.3. Klinik Değerlendirme Parametreleri 35

3.4. Solunum fonksiyon testi 36

3.5. Ergospirometrik Egzersiz tolerans testi 36

3.6. Hormon analizleri 37

3.7. İstatistiksel Yöntemler 38

4. BULGULAR 39

4.1. Klinik değerlendirme parametrelerine ilişkin analizler 39

4.2. Ergospirometrik egzersiz testine ilişkin analiz sonuçları 44

4.3. Hormon analizlerine ilişkin sonuçlar 44

5. TARTIŞMA 55

6. SONUÇLAR 66

ÖZET 67

SUMMARY 69

KAYNAKLAR **71**

EKLER

EK 1. **91**

EK 2. **93**

EK 3. **96**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR : Amerikan Romatizma Topluluğu (American College of Rheumatology)

ACTH : Adrenokortikotropik hormon

ADH : Antidiüretik hormon

AE : Aerobik egzersiz

AT : Anaerobik eşik değeri

BDT : Bilişsel davranış tedavisi

BT : Bilgisayarlı tomografi

CRH : Kortikotropin salgılatıcı hormon

DHEA : Dehidroepiandrosteron

EEG : Elektroensefalografi

EMG : Elektromyografi

EULAR : Avrupa Romatizma Birliği

FDA : Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Yönetimi

FİQ : Fibromyalgia Impact Questionnaire (Fibromiyalji Etki Sorgulaması)

FM : Fibromyalji Sendromu

fMRG : Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

FSH : Folikül stimülan hormon

GH : Büyüme hormonu

GHRH : Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

HHA : Hipotalamik-hipofizer-adrenal

İBS : İrritabl barsak sendromu

İGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

LH : Luteinizan hormon

MET : Metabolik eşdeğer

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

PNF : Propriyoseptif nöromüsküler fasilitasyon

SF-36 : Short Form-36 (Kısa Form-36)

SLE : Sistemik lupus eritematosus

SPECT : Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

SSRI : Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

TENS : Transkutan Elektriksel Sinir Stimülasyonu

TMD **:** Temporomandibular bozukluk

VAS **:** Görsel analog skala

VE **:** Dakika ventilasyonu

VO_{2maks} **:** Maksimum oksijen tüketimi

ZEH1 **:** 1. sn.'de ki zorlu ekspiratuvar hacim

ZVK **:** Zorlu vital kapasite

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Hastaların tedavi gruplarına dağılımı, çalışmadan çıkarılma nedenleri 34

Grafik 4.1. GH'nun her iki grupta, tedavi öncesi ve sonrası değişimi 49

Grafik 4.2. Grup 1'de kortizolün tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerdeki değişimi 49

Grafik 4.3. Grup 2' de kortizolün tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerdeki değişimi 51

Grafik 4.4. Grup 1' de ACTH'nın tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerdeki değişimi 51

Grafik 4.5. Grup 2'de ACTH'nın tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerdeki değişimi 54

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Fibromiyaljiyi taklit eden hastalıklar ve ayırt edici özellikleri	19
Tablo 2.2.	Fibromiyalji tedavisinde farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri	22
Tablo 3.1.	Araştırmaya dahil etme ve etmeme kriterleri	33
Tablo 4.1.	Hastalara ait demografik veriler ile FM ve ek hastalıklar ile ilgili parametreler	40
Tablo 4.2.	Fibromiyalji sendromunda sabah tutukluluğu ile ilgili veriler	41
Tablo 4.3.	Her iki grupta klinik parametrelerin değerlendirmesi	42
Tablo 4.4.	SF-36 değerlendirme anketi verilerine ait sonuçlar	43
Tablo 4.5.	Gruplara ait solunum fonksiyon testi sonuçları	45
Tablo 4.6.	Her iki gruba ait egzersiz testi parametrelerine ait sonuçlar	46
Tablo 4.7.	GH'nun her iki grupta egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası; bazal, test sonrası (1.ölçüm) ve testten 1 saat sonraki (2.ölçüm) sonuçları	48
Tablo 4.8.	Kortizolün her iki grupta egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası; bazal, test sonrası (1.ölçüm) ve testten 1 saat sonraki (2.ölçüm) sonuçları	50
Tablo 4.9.	ACTH'nın her iki grupta egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası; bazal, test sonrası (1.ölçüm) ve testten 1 saat sonraki (2.ölçüm) sonuçları	52
Tablo 4.10.	İGF-1'in her iki grupta egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası; bazal, test sonrası (1.ölçüm) sonuçları	53
Tablo 5.1.	Fibromiyaljili hastalarda hipotalamus-ACTH-kortizol aksının değerlendirildiği çalışmalar	62
Tablo 5.2.	Fibromiyaljili hastalarda Hipotalamus-GH-İGF-1 aksının değerlendirildiği çalışmalar	63

1. GİRİŞ

Fibromiyalji (FM), kronik yaygın ağrı ve yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresif ataklar gibi birçok semptomun yer aldığı bir klinik tablodur (1). Amerikan Romatizma Topluluğu (ACR) 1990 FM kriterlerine göre hastalığın tanısının konulabilmesi için en az 3 ay devam eden yaygın ağrının ve 18 hassas noktanın en az 11'inde hassasiyet olması gerekir (2). FM'ye eşlik edebilen diğer durumlar, kronik yorgunluk sendromu, irritabl barsak sendromu (İBS), irritabl mesane sendromu veya interstisyel sistit ve temporomandibular bozukluktur (TMD). Her ne kadar genellikle hastalar hayatları boyunca bu ağrılı sendromlardan birinden şikâyetçi olsalar da, kendileri veya aile üyeleri tarafından bu tabloların birkaçından birden etkilendiklerini de ifade ederler (3).

Kronik ağrılı sendromlara genel olarak kadınlar erkeklere göre daha yatkındırlar. FM sıklıkla 30-50 yaş arası kadınları etkiler ve yapılan çalışmalarda prevalans tüm populasyonun %1-4'ü arasında saptanmış olup, erkeklerde %0-4, kadınlarda ise %2.5-10.5 arasında değişmektedir (4-6). Yaygın vücut ağrıları (hiperaljezi ve/veya allodini), belirli anatomik bölgelerde hassasiyet (hassas noktalar), kronik yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk, subjektif şişlik gibi semptomların eşlik ettiği hastalık hem fiziksel hem psikolojik bozukluğa yol açması nedeni ile de kişinin yaşam kalitesini bozar (7,8).

Hastalığın etyolojisini aydınlatmak amacı ile birkaç farklı mekanizma öne sürülmesine rağmen hala netlik kazanamamıştır. Bununla birlikte son yıllarda yapılmış çalışmalar patogenezde özellikle nöroendokrin fonksiyon bozukluğunun rol aldığını göstermektedir ve bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalarda hipotalamik-hipofizer-adrenal (HHA) aksdaki değişiklikler vurgulanmakta olup üzerinde önemle durulmaktadır.

Hipotalamik-hipofizer-adrenal aks ve sinir sistemi birlikte primer strese cevap sistemleridir. Bu iki sistem oldukça sıkı bir ilişki içerisindedir ve nöroendokrin sistem adı altında değerlendirilir. Nöral ve endokrin sistemin en üst düzeyde ilişkide bulunduğu bölge hipotalamik bölgedir. Bu bölgede bulunan nörosekretuvar hücreler nöroendokrin sistemin temel hücreleridir. Nöroendokrin sistemin önemli bir özelliği çevresel etmenler karşısında vücut dengesini (homeostasiz) korumaktır. Bu işlev

hipofiz ve hedef dokular arasında koordinasyonu sağlayan geri bildirim mekanizmaları ile olmaktadır. Bu son derece karmaşık sistem hipotalamusun da regulasyon işlevlerinde doğrudan rol almasıyla daha da karmaşık bir hal almıştır. Hipotalamus tiroid, adrenal, gonad akslarının düzenlenmesi ve somatik büyümenin sağlanması gibi endokrin fonksiyonların düzenlenmesinde en önemli beyin bölgesidir (9).

Hipotalomo-hipofizer aksın önemli bir hormonu olan büyüme hormonu (GH) hipofizden pulsatil şekilde salınmakta olup, insanda her 3 saatte bir pik yapmaktadır ancak en fazla salınımı uykuda olmaktadır. GH karaciğerden insülin benzeri büyüme faktörü-1 (İGF-1)'in salınımını stimüle ederek etkilerini gösterir. İGF-1'in plazmadaki konsantrasyonu GH salgılanma hızını yakından takip eder. GH salınımında hipotalamik büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) stimüle edici etki gösterirken, somatostatin inhibe edici etki göstermektedir. HHA aksında ön hipofizden salınan önemli bir hormon olan adrenokortikotropik hormon (ACTH)'un terapotik etkinliği adrenal korteksten salgılanan kortizole bağlıdır. Kortizol salınımı gündüz daha fazla olmaktadır dolayısıyla diurnal bir ritmi bulunmaktadır. ACTH'nın salınımı diğer hipofiz hormonlarında olduğu gibi serbestletici bir faktör tarafından düzenlenmekte olup, bu faktör hipotalamustan salınan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH)'dur. CRH ve ACTH salgılanması sirkadiyen (24 saatlik) bir siklusta olur. Adrenal bezden salınan kortizolde hem hipotalamik CRH hem de hipofizer ACTH üzerinde negatif geri bildirim etkisine sahiptir (10,11)

Nöroendokrin sistem metabolik, enfeksiyöz, fizyolojik, enflamatuvar ve emosyonel faktörler gibi çeşitli ekzojen ve endojen stresler ile aktive olmaktadır (12). Bu sistem stres anında stresin ortadan kaldırılmasına yardımcı olmak yani homeostazisi sağlamak amacıyla devreye girmektedir ve bu esnada bazı hormonların kan değerlerinde azalma ya da artma şeklinde birtakım değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Hipotalamo-hipofizer sistem hormonlarının sekresyonundaki ritim farklılıkları ve geri bildirim mekanizmalarının varlığı nedeni ile bu hormonların tek başına ölçümü çok fazla klinik anlam taşımamaktadır ve mutlaka uç organ hormonları ile birlikte değerlendirilmelidir. Hormonların sekresyon özellikleri yanında pek çok faktörden etkilenebilmeleri nedeni ile de hastalık durumlarında bazal hormon ölçümleri yeterli kalmamakta ve çeşitli dinamik testler (deksametazon

supresyon testi, insülin tolerans testi, klonidin veya L-DOPA ile stimulasyon, sosyal stres veya egzersiz tolerans testi) ile HHA aksının değerlendirilmesi gerekmektedir (9).

Literatürde, FM'li hastalarda strese karşı oluşan HHA aksındaki yanıtların değerlendirildiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Son çalışmalarda bu hastalarda kortizol hormonunun diurnal paterninde düzleşme ile birlikte düşük hormon düzeyleri bulunmuş ve bu düzeylerin deksametazon uygulaması ile baskılanmadığı bildirilmiştir (13). GH ve İGF-1'de kan serum düzeylerinde düşük saptanmıştır (14).

Fibromiyalji hastalığının tedavisi zordur ve çoğunlukla çok yönlü yaklaşımı ve farklı tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılmasını gerektirir. FM'li bireylerin günlük aktivitelerinde kısıtlanmaları olduğu ve buna bağlı olarak azalmış fiziksel ve aerobik performans kapasitesine sahip oldukları bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda aerobik egzersizin FM'nin semptomları üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Egzersizin ağrı modüle edici etkisi bulunmaktadır. Egzersizi takiben serum beta endorfin düzeylerinde artış, immünoreaktivite, öfori, bireylerin ruhsal ve mental durumu üzerine olumlu etkiler, uyku kalitesinde artış ve ağrı algılamasında azalma görülmektedir. FM'li hastalarda egzersiz tedavisi ile ortaya çıkan tüm bu iyileşmelerin asıl nedeninin özellikle HHA aksındaki bozukluğun düzelmesi sonucu olduğu düşünülmekle birlikte egzersiz tedavisinin hangi yolla bu hastalara fayda sağladığı sorusunun cevabı kesin olarak bilinmemektedir (15,16).

Şu ana kadar yapılmış az sayıda çalışmada hastaların egzersiz tedavi programları sonrasında HHA aksındaki yanıtları araştırılmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda daha önce Gürsel ve ark. tarafından FM'li hastaların egzersiz stres testi sonrasındaki hormonal yanıtları araştırılmıştır (17). Bu çalışmada HHA hormonlarından GH, ACTH ve İGF-1 hormon değerlerinde değişiklik bulunmamış, ancak kortizol düzeylerinde değişiklik saptanmıştır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar bu tez için bir temel oluşturmuş ve yine egzersiz stres testinin stimulan olarak kullanıldığı, ancak beraberinde 6 haftalık egzersiz tedavisinin eklendiği bir çalışmanın yapılması planlanmıştır.

Bu çalışmada, birincil olarak uzun süreli egzersizin HHA aksındaki önemli hormonlar olan; İGF-1, GH, ACTH ve kortizol hormonu düzeylerinde ne tür bir

değişikliğe yol açtığını, ikincil olarak ise 6 haftalık egzersiz tedavisinin hastalık semptomları, dizabilite, yaşam kalitesi, solunum fonksiyonları ve endurans üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Fibromiyalji Sendromunun Tarihçesi

18. yüzyılda Avrupalı hekimler, yumuşak doku ağrısını eklem romatizmalarından ayırarak, kas romatizması kategorisine almışlardır. İlk olarak bu hastalığın romatizmal bir durum ve kasta ağrılı noktalarla beraber olduğu Froriep tarafından 1843 yılında tarif edilmiştir (18). Sir William Gowers 1904 yılında "fibrozitis" terimini kullanmıştır. Takip eden yarım yüzyıl içinde, fibrozitis bazılarınca kas ağrısının en yaygın nedeni olarak bazılarınca da "gerilim" ya da "psikojenik romatizma"nın bir belirteci olarak değerlendirilmiş ve genel olarak Romatoloji toplulukları tarafınca önemsiz kabul edilmiştir.

1970'lerin ortalarında Smythe ve Moldofsky tarafından yeni bir terim olan FM bağ dokusu inflamasyonundan ziyade bir ağrı bozukluğu olarak kullanılmaya başlanmıştır (19). Fibromiyalji sözcük olarak, Latince kaynaklıdır; fibre: lif, myos: kas, algos: ağrı, ia: durum anlamındadır. Bu otörler aşırı hassas bölgeleri (hassas nokta) karakteristik bir semptom olarak belirtmişler ve hastaların sıklıkla uyku bozukluğu çektiğini gözlemlemişlerdir. Daha sonra Yunus ve ark. FM'nin diğer majör klinik bulgularını bildirmişlerdir (20). FM alanındaki bir sonraki ilerleme 1990 yılında yayınlanmış ACR FM kriterleridir (2). Bu sınıflandırma kriterlerine göre kişinin en az 3 aydır süren hem kronik yaygın ağrı öyküsü, hem de muayenesinde 18 hassas noktadan en az 11'i veya daha fazlasında 4 kg'lık basınca hassasiyet olması gerekmektedir. ACR 1990 kriterleri FM tanımında standardizasyonu sağlamış ve geniş kullanım imkânları bulmuştur. Bu kriterler hastalara ön tanının konulmasında, klinik tanıda uyumun sağlanmasında ve epidemiyolojik araştırmalarda uygun ve yeterlidir. Buna karşın bu hastalarda yaygın ağrı dışında irritabl kolon bulguları, atipik göğüs ağrısı ve temporomandibuler eklem disfonksiyonu ilk ve ana şikayet olabilir. Yorgunluk, uyku bozukluğu, nöroendokrin ve bilişsel fonksiyon bozukluğu gibi, ağrı dışı şikayetler hastalarda baskın olabileceği gibi birlikte görülmeleri ile ağrı şikayetleri ikinci planda kalabilir (21). Bunun dışında FM'li hastalarda farklı ağrı toleransı ve ağrıyla baş edebilme yetenekleri nedeniyle mevcut klinik tablolarda farklılıklar görülebilir. ACR 1990 kriterlerinin FM alt gruplarının ayrılmasında, ağrı dışı yakınma ve semptomların ön planda olduğu durumlarda ve tedavinin

kişiselleştirilmesinde yeterli olmadığı gösterilmiş (22) ve bu nedenle ACR tarafından 2010 yılında yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddeti skorlarını içeren yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (23).

Fibromiyalji ve ilişkili sendromların anlaşılmasındaki asıl gelişme araştırıcıların bu durumun nedeninin periferik hasar ya da inflamasyondan kaynaklanmadığını bunun yerine santral nöral mekanizmaların rol oynadığının farkına varmasından sonra olmuştur (24). Son araştırmalar FM, İBS ve TMD'nin santral ağrı işlenişindeki disfonksiyonla karakterize bir multisemptomatik bozukluk olduğunu belirtmektedir ve güncel olarak "santral sensitivite" ya da "santral ağrı sendromu", "nonnosiseptif ağrı" ve "kronik multisemptom hastalıklar" terimleri de kullanılmaya başlanmıştır (25,26).

2.2 Epidemiyoloji

Fibromiyalji erişkinlerin yaklaşık %2'sinde görülür, kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır ve beyaz ırkta görülme oranı daha sıktır. Yapılan geniş bir saha araştırmasında FM, kadınlarda %3,5 erkeklerde ise %0,5 oranında saptanmıştır. Bununla birlikte FM görülme sıklığı yaşla birlikte artmakta ve 60 yaş üzerindeki kadınlarda %7'lere ulaşmaktadır. Hastalık Meksika, İspanya ve Avustralya'da genel populasyonda %10.2-14.9 gibi yüksek oran aralıklarında görülmektedir ve kadın ile erkek hastalardaki ağrının şiddeti benzer bulunurken, aşırı yorgunluk, İBS ve uyku bozuklukları şikayetlerine kadın hastalarda daha sık rastlanmaktadır. FM en çok doğurganlık çağındaki veya çalışma hayatındaki kadınlarda görülmesine rağmen çok geniş bir yaş dağılımı da vardır (27). Türkiye'de her yıl yaklaşık olarak 100.000 kişiye tanı konulmakta ve bu sayı her geçen gün hastalığın doktorlar tarafından tanınmasının artmasıyla giderek artmaktadır (28).

2.3 Etiyoloji ve Patogenez

Fibromiyaljide etiyoloji tam olarak belirlenememiştir. FM'nin oluşmasına katkıda bulunan birçok mekanizma olduğu düşünülmektedir. Hastalıkta rol oynayabileceği düşünülen bazı biyokimyasal, nörohormonal, santral sinir sistemi, immünolojik, psikolojik ve çevresel faktörlere ait kanıtlar bulunmuştur. Periferik ve

santral ağrı mekanizmalarına etki eden genetik faktörlerin FM hastaları tarafından hissedilen yaygın kronik ağrıyı ortaya çıkardığı ileri sürülmektedir.

2.3.1 Genetik faktörler

Araştırmacılar FM'de güçlü ailesel yatkınlığı FM'li hastaların birinci derece yakınlarında, genel populasyona göre 8 kat daha fazla FM geliştirme riski olduğunu göstererek bulmuşlardır. Hatta beraber yaşamanın getirdiği bir hastalık olarak eşlerde bile FM zaman zaman birlikte görülebilmektedir. FM'li hastaların aile bireylerinin kontrollere göre ağrıya daha duyarlı ve İBS, TMD, baş ağrısı ve diğer bölgesel ağrı sendromları gibi durumları geliştirme yatkınlıkları daha fazladır (29,30). Pellegrino ve ark. FM'li hastaların ailelerini incelemiş, 17 aileden 50 kişinin araştırıldığı çalışmada FM sıklığı % 52 olarak saptanmış ve otozomal dominant bir geçiş olduğu öne sürülmüştür. Yapılan ikiz çalışmalarında kronik yaygın ağrı geliştirme riskinin yarısının genetik, diğer yarısının ise çevresel kökenli olduğunu saptanmıştır (31). FM'deki spesifik genetik polimorfizmi göstermeye yönelik pek çok çalışma yapılmaktadır. Günümüze kadar serotonin reseptörü, serotonin taşıyıcı, dopamin D4 reseptör ve katekol-O-metiltransferaz genlerindeki polimorfizmler yüksek oranlarda bulunmuştur (32). Saptanan tüm bu polimorfizmler monoaminlerin metabolizma ve transportunda görevlidirler ki; bu da insan stres cevabında kritik rol oynayan bileşiklerdir. Benzer olarak bazı monoaminlerde ve diğer nöromodulatörlerdeki bazı genetik polimorfizmler bireylerin ağrı ve duyusal oluşumdaki eşik değerlerini belirlemede rol oynarlar.

2.3.2 Çevresel faktörler

Birçok hastalıkta olduğu gibi, genetik bir yatkınlık temelinde çevresel faktörler FM ve benzeri durumların başlamasında tetik rol oynamaktadır. FM gelişiminden çoğunlukla sorumlu olan çevresel faktörler, fiziksel travma (özellikle gövdeye olan), bazı enfeksiyonlar (örneğin; Hepatit C virüsü, Ebstein Barr virüs, Parvovirüs ve Lyme hastalığı) ve duygusal strestir. Bu stresörler etkilenen bireylerin yaklaşık %5-10'un da kronik yaygın ağrı veya FM gelişimine neden olmaktadır (2).

Fibromiyaljinin gizli ve fark edilmeyen santral sinir sistemi bozuklukları ile ilişkili olduğu görüşü nevrasteni tanımı ile başlamış, somatik ve yapısal yakınmaların

çok ama fizik bulguların az olduğu bir sendrom olarak tanımlanmıştır. FM gelişimini farklı stresörlerin tetiklediği düşünülmektedir. Stres yanıtlarında birincil olarak, hipotalamusdan salınan ve beyin sisteminde locus ceruleus/noradrenalin sistemini aktive eden CRH rol oynamaktadır. Stresin tipi ve göründüğü ortam stres yanıtının nasıl ifade edileceği üzerinde etkilidir. Yapılan hayvan çalışmalarında en güçlü tetikleyici fizyolojik yanıtların kontrol veya destek eksikliğinde ve kaçınılmaz olan durumlarda olduğu görülmüştür (33). Kadın cinsiyet, kronik sıkıntı ve işsizlik, ağrı ve diğer somatik semptomların gelişiminde tetikleyicidir. Eş zamanlı veya art arda çok sayıda stresöre maruz kalmak daha sonraki somatik semptomlar ve/veya fizyolojik sonuç açısından anlamlı risk oluşturmaktadır (34).

Çocukluk çağındaki fiziksel veya seksüel istismar, posttravmatik stres bozukluğu ve diğer travmalar önemli stresörler olarak vurgulanmaktadır (35). Ancak kronik ağrıya yol açan sadece major travmatik olaylar değildir, aynı zamanda sağlıklı genç erişkinlerle yapılan toplum çalışmaları ve deneylerinde uyku bozukluğu ve egzersiz yapmamanın da ağrılı semptomlara yol açtığı gösterilmiştir (36).

Fibromiyaljide saptanan, HHA ve/veya otonomik fonksiyondaki nörobiyolojik değişiklikler, depresyon veya posttravmatik stres bozukluğu gibi hastalıklarda da görülmektedir. Bu hastalıklara yatkınlığın değerlendirilmesinde bireyin genetiği ve kişiliği de potansiyel risk faktörlerine ek olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Stresörlerin stres yanıt sistemi üzerindeki kritik önemini anlamada hastaların bazı stresörlere kişisel adaptasyonlarının (örneğin rutin egzersiz programında kesilme) ve kişinin içinde bulunduğu çevrenin etkilerinin göz önünde bulundurulması önemlidir.

2.3.3 Nöroendokrin anormallikler

Stres ve FM arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların çoğu HHA aksı ve sempatik sinir sistemindeki değişikliklerden özellikle de bu çalışmalardaki farklı sonuçlardan bahsetmektedir.

Nöroendokrin disfonksiyonlar ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, triptofandan sentezlenen serotonin (5hidroksitriptamin); non-REM uykusu, ağrı ve ruh halinin düzenlenmesinde rol alan ve substans P işlevlerini değiştiren bir nörotransmitterdir. Posterior Rafe nükleusundan spinal korda, anterior Rafe

nükleusundan korteks, limbik sistem ve talamusa uzanan nöronlar tarafından salgılanmaktadır. Substans P ağrı algılamasında rolü olan 11 aminoasitli bir nöropeptiddir. Serotonin, santral sinir sisteminde substans P'nin salınımını azaltarak ağrı üzerine inhibitör etki göstermektedir. Serotonin düzeyinin düşük olması özellikle derin dokularda ağrı ve hassasiyetle sonuçlanabilmektedir. Ayrıca non REM uykusunda azalma, somatik yakınmalar ve depresyon da görülebilmektedir. Çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiş olsa da yaygın görüş FM hastalarında serotonin düzeylerinin düşük olduğu ve depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu ve bozulmuş kas fonksiyonuyla ilgili olabileceği yönündedir. Ayrıca serotonin prekürsörleri olan 5 hidroksitriptofan ve 5 hidroksi indolasetik asit düzeyleri FM'li hastaların serebrospinal sıvılarında düşük olarak bulunmuştur (37). Son yıllarda üzerinde durulan bir başka görüş FM'de serotonin taşıyıcı gen polimorfizmidir. Serotonin düzeyleri ve reseptör polimorfizmi FM'ye eşlik eden psikiyatrik bulgularla ilişkili olarak değerlendirilmektedir (38). Gen polimorfizminin tespit edilmiş olması bu sendromda ailesel ve genetik faktörlerin varlığını veya en azından risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalarda, psikolojik strese karşı substans P salınımında artış olduğu, serotonin düzeyi yeterli değilse Substans P'nin yeterince baskılanamayacağı ve ağrının daha fazla algılanacağı bildirilmiştir.

Non-REM uykunun 4. fazında salgılanan GH ve İGF-1'in FM patogenezinde özellikle kas disfonksiyonu ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. GH ön hipofizden salınarak, karaciğerden, özellikle kaslar üzerinde onarım ve güçlenmeyi sağlayan İGF-1 salgılanmasına neden olur. Çalışmalarda strese GH yanıtı çelişkilidir ve FM'de GH ve İGF-1 düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir. FM'de görülen yorgunluk, egzersiz kapasitesinde düşüklük ve soğuk intoleransı gibi birçok klinik bulgu; GH'nin eksikliği ile açıklanabilmektedir. FM'de hastalığın ilerlemesiyle GH'nin daha fazla düştüğü de düşünülmektedir. Tiroid hormonu ve kortizolün de GH üretimini düzenlediği bilinmektedir; zira hipotiroidide ve kronik yüksek doz kortikosteroid tedavisi alanlarda FM benzeri semptomlar görülebilir. Ayrıca İGF-1 ve GH düzeyinin düşük olması iskelet kası homeostazını da olumsuz yönde etkilemektedir (39).

Fibromiyaljinin menopoz öncesi daha fazla görülmesi patogenezde seks hormonlarının rolü olabileceğini gündeme getirmiş, substans P ve serotoninin

beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir (40). Dehidroepiandrosteron (DHEA), adrenal bezlerden salınan major androjendir ve salınımında diurnal ritm yoktur. DHEA düzeyi depresyon ve anoreksiya nervozaya ek olarak FM'li hastalarda da düşük bulunmuştur. FM'de görülen kas ağrısı ve kas yorgunluğunun düşük androjen düzeyi ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür. Östrojen kadında hipofizden salınan luteinizan hormon (LH) ve folikül stimülan hormon (FSH) etkisiyle overlerden salınmaktadır. Strese karşı östrojen düzeylerinde değişiklikler hatta hipotalamik amenore olarak adlandırılan strese bağlı amenore görülebilmeketdir. FM hastalarında foliküler fazda yüksek LH düzeyine rağmen östrojen düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir (41,42). Östrojen düzeyinin hastalığın patogenezinde rolü olabileceği bilinmektedir ancak klinik bulgularla östrojen düzeyi arasında ilişki olduğunu gösteren araştırma mevcut değildir.

Akut strese cevap olarak hipotalamustan salınan CRH, ön hipofizden ACTH ve adrenal bezlerden kortizol salınmasına neden olur. Stres ortadan kalktıktan sonra da kortizol ve ACTH seviyeleri yüksek kalmaya devam eder. Örneğin erken yaşlarda ebeveynlerini kaybeden çocukların serum kortizol düzeyinin normalden yüksek olduğu ve bu çocuklarda daha ileri yaşlarda psikiyatrik hastalık ortaya çıkabildiği bildirilmiştir (43). HHA aks işlevi statik ve dinamik olarak değerlendirilebilir. Statik testler, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi, sabah ve akşam saatlerinde serum kortizol düzeyi ölçülerek yapılır. En yaygın kullanılan dinamik test ise deksametazon supresyon testidir, dışarıdan verilen kortizol ile HHA aksın ne kadar baskılanabileceğini gösterir (44). Çalışmalar FM'de HHA aks işlevinde düzensizlik olduğunu, serumda azalmış kortizol düzeyi ve 24 saatlik idrarda azalmış kortizol atılımı ve diurnal ritmin bozulduğunu göstermiştir (13).

Patogenezinde benzer mekanizmalar ileri sürülmesine karşın FM hastalarının hepsinde depresyon ya da depresyon hastalarının hepsinde FM bulguları görülmemektedir. Ayrıca depresyonda FM'de beklenenin aksine serum serbest kortizol düzeyi daha yüksek olarak bulunmuştur (45).

2.4 Patofizyoloji

2.4.1 Kas İşlevlerinde Bozukluk

Fibromiyaljideki ağrının nedenini açıklamak için bu hastaların kas dokularındaki olası anormallikler araştırılmıştır. Bengtsson ve ark. FM hastalarının trapezius kasındaki hassas bölgede, adenozin trifosfat ve fosfokreatin düzeyinde azalma ile birlikte, kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğunu bildirmişlerdir (46). Bu durum, devamlı mikro travmaya bağlı olarak oluşabilmekte ve bu hastalarda görülen egzersiz sonrası ağrı ve ağrılı durumlara katkıda bulunabilmektedir. Uzun süreli kas gerginliği ve iskeminin FM'deki ağrılı semptomları izah edebileceğini ileri süren yayınlar da mevcuttur (47). Bunlar, FM hastalarının trapezius ve brakioradialis kaslarında düşük oksijenizasyon varlığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, Bennet ve ark. egzersiz esnasında kontrol grubuna oranla FM hastalarında kas kan akımlarında düşüklük tespit etmiştir. FM'li ve sağlıklı kontroller üzerinde yapılan kas biyopsilerinin elektron mikroskobik değerlendirmelerinde belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (48).

2.4.2 Fibromiyaljide Sempatik Sinir Sistemi

Fibromiyaljli hastalarda sempatik sinir sistemi işlevlerine yönelik ilk çalışmalarda, plazma ya da idrar katekolamin düzeylerinde farklılık görülmemiştir. FM'de yakın zamanlarda yapılan sempatik sinir sistemi fonksiyonu çalışmalarında deri mikrosirkülasyonunda saptanan değişiklikler, periferik sempatik aktivitenin adrenerjik komponentinin hipofonksiyonunu düşündürmekte fakat kas sempatik aktivitesi çalışmalarında FM'li hastalarda, istirahatteki kontrollerle karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır (49). Nöropeptid Y, sempatik sinir sisteminden norepinefrin ile beraber salınmaktadır. Nöropeptid Y, santral sinir sisteminde nöroendokrin fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Nöropeptid Y'nin hipotalamusta CRH konsantrasyonunu arttırdığı, adrenal korteks düzeyinde ACTH benzeri aktiviteleri oluşturduğu bildirilmiştir (49,50). FM'li hastalarda nöropeptid Y düzeyleri ile ağrı ve semptomların korele olduğu bildirilmiş ve hastalarda genellikle düzeyleri yüksek bulunmuştur (51). FM'li hastalarda egzersiz sonrası norepinefrin düzeylerinin kontrollerden düşük olması ve kas

hipoksisinin bulunması ise sempatik aktivite bozukluğunu düşündürmektedir. Bu kas hipoksisi, artmış kas duyarlılığı ve yorgunlukla ilişkili olabilir. FM'li hastalarda tekrarlayan egzersizleri izleyen 24-48 saatte ağrıda artma olduğu da bildirilmiştir (52).

2.4.3 Fibromiyaljide ağrı mekanizması

Fibromiyaljide erken dolorimetri çalışmaları ağrı eşiğinin stres ile bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (53). Sürekli tetikte durma ve katastrofi gibi diğer psikolojik faktörler FM semptomlarının ifade edilmesinde önemli rol oynar. Petzke ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada rastgele oluşturdukları baskı şeklini kullanmışlardır ve rastgele ölçülmüş ağrı eşiklerinin stres düzeyinden etkilenmediğini, FM'li hastaların baskıya daha duyarlı olduklarını ve vücuttaki herhangi 4 noktadaki basınç ağrı eşiğinin 18 hassas ve 4 kontrol noktasındaki ortalama hassasiyet düzeyi ile korele olduğunu göstermiştir (54).

Fibromiyalji hastaları sıcak, soğuk ve elektriksel uyarı gibi uyaranlar açısından kontrol gruplarıyla benzerdirler. İlk olarak Gerster ve Hand-Djilani FM hastalarında zararlı işitsel seslere karşı azalmış eşik olduğunu göstermişlerdir (55).

Sağlıklı kişilerde ve laboratuvar hayvanlarında, yoğun ağrılı bir uyaranın 2-5 dakika süre ile uygulanması tüm vücutta bir analjezi sağlamaktadır. Birçok çalışma bu analjezik etkinin (yaygın zararlı inhibitör kontrolü) FM hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında daha azalmış veya hiç olmadığını göstermiştir (56). İnsanlardaki bu inhibitör kontrol bölgesinin inen opioiderjik ve seretonerjik-noradrenerjik ara yolların bir parçası olduğu varsayılmaktadır. Son zamanlardaki biyokimyasal ve nöro-görüntüleme verilerine göre FM hastalarında opioderjik aktivite normal veya artmıştır. Bu veri FM ve ilgili tablolarda opioidlerin etkisiz bir analjezik olduğu klinik deneyimi ile de örtüşmektedir (57). Bazı çalışmalarda da serotonerjik ve noradrenerjik aktivitenin FM hastalarında daha zayıf olduğu hastaların serumlarında serotonin ve onun metaboliti L-triptofan düzeylerinin ve serobrospinal sıvılarında da serotoninin ana metaboliti 5-hidroksiindolasetik asit düzeylerinin azalması ile gösterilmiştir. Bu veri ile uyumlu olarak FM tedavisi sonrası hastaların serumlarında serotonin ve norepinefrin düzeyleri artmaktadır (58).

Fibromiyalji hastalarında ağrılı bir uyaran sonrası aynı şiddette ardışık ağrılı uyaranlar bu hastalar tarafından çok daha şiddetli hissedilmektedir. Ağrılı uyaran çalışmaları FM'de yanıtın abartılı olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni çalışmalarda FM hastalarının serobrospinal sıvılarında substans P'nin kontrol deneklere göre 3 kat fazla olması ile ilişkilendirilmiştir (59).

2.4.4 Fonksiyonel nöro-görüntülemedeki anormallikler

Fibromiyalji patogenezinde nörobiyolojik kanıtlar ile ilgili yapılmış çalışmalarda ortak nokta fonksiyonel görüntüleme metodları olmuştur. Hastalara uygulanan birincil görüntüleme yöntemi "Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT)" ve "Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG)" dir.

Fibromiyaljili hastalarda SPECT'in ilk kullanıldığı çalışmayı Mountz ve ark. yapmışlardır ve bu hastalarda sağlıklı kontroller ile yaptıkları karşılaştırmada talamus ve kaudatte serobrospinal sıvıda azalma tespit etmişlerdir (60). Guedj ve ark. FM hastalarında somatosensoriyal kortekste hiperperfüzyon, ön ve arka korteks, amigdala, medial frontal, parahipokampal yarık ve serebellumda hipoperfüzyon görüntülediklerini rapor etmişlerdir (61). Bir çalışmada amitriptilin ile tedavi edilen 14 hastada tedavi sonrası SPECT görüntülerde talamus ve bazal ganglialarda serobrospinal sıvıda artış gösterilmiştir (62).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ilk çalışmayı Gracely ve ark. yapmışlardır (63). Ağrılı uyaranlara karşı kan oksijen düzeylerinde FM hastalarında kontrol gruplarına göre daha fazla artış olduğunu, ayrıca primer ve sekonder somatosensorial kortekste, insulada ve ön singulada da fMRG'de daha fazla aktivite artışı olduğunu bildirmişlerdir. Benzer olarak Cook ve ark. ağrılı ısı uyaranı uyguladıkları FM hastalarında ağrının fazla hissedilmesinin nedeninin karşı taraf insulada artan ağrı algılama düzeylerinin olduğunu belirtmişlerdir (64). Diğer fMRG çalışmaları da FM'de komorbid psikolojik faktörlerin varlığının ağrının aşırı hissedilmesi üzerinde önemli rolü olduğunu göstermiştir (65,66).

2.4.5 Fibromiyalji ve psikolojik faktörler

Birçok FM'li hastanın semptomlarında davranışsal ve psikolojik faktörler önemli bir rol oynar. FM hastalarında psikiyatrik komorbidite görülme oranı %30-60

arasındadır ve en fazla depresyon ile anksiyete bozuklukları görülür (67). Wolfe ve ark. psikojenik kaynaklı ağrıya FM'de %28, Romatoid artritte ise %60 oranında rastladıklarını bildirmişlerdir (68). FM hastalarında major affektif bozukluk hastalıklarının ailesel prevalansı yüksek bulunmuştur. FM'nin major affektif hastalığın bir formu olabileceği veya bazı hastalarda psikiyatrik hastalığın FM gelişmesine predispozan faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bu hastalarda migren, gerilim tipi baş ağrıları, irritabl kolon ve kronik yorgunluk sendromu yüksek oranda görülmektedir. Bazı araştırmacılara göre ise FM, irritabl kolon, panik bozukluk ve major afektif bozukluk aynı patofizyolojiyi paylaşan farklı klinik tablolardır (69).

Fibromiyaljinin biyopsikososyal özelliğinden dolayı, birçok araştırmacı tedaviye farklı yanıt veren FM alt gruplarından bahsetmiştir. Bir çalışmada 3 alt grup belirtilmiştir. Birinci grup; depresyon ve anksiyete düşük düzeyde, normal ağrı algılayışı ve hafif hassasiyet, 2. grup; hassasiyette biraz daha artış, yüksek düzeyde depresyon, ağrının dışa vurumu ve katastrofi, 3. grup ise; yüksek düzeyde hassasiyet ve bu nedenle negatif psikolojik ve davranışsal faktörlerin sergilenememesi (70). Bu tür bulgular bazı dirençli bireylerde pozitif psikolojik ve davranışsal faktörlerin ağrıya ve semptomlara yol açan nörobiyolojik faktörleri tamponlayabileceğini öne sürmektedir.

2.4.6 Fibromiyalji ve uyku bozukluğu

Fibromiyalji hastalarında uyku bozukluğu sık bir semptom olmasına rağmen diğer FM semptomlarıyla nadiren ilişkilidir. Birçok klinisyen bu hastalarda gördükleri spesifik uyku bozukluklarının (obstrüktif uyku apnesi, üst hava yolu direnci ya da periyodik bacak hareket bozuklukları) rastlantısal olduğunu FM'nin bir ana semptomu olmadığını bildirmiştir (7).

Fibromiyalji hastalarının elektroensefalografilerinde (EEG) uyku esnasında anormal paternlerin olduğu ilk olarak Moldofsky ve ark. tarafından gösterilmiştir (71). Bu hastalarda uykuya geçiş esnasında biyoelektrik aktivitenin amplitüdünün arttığı ve o zamana kadar görülmeyen alfa dalgalarının oluştuğu bildirilmiştir. Bu anormal patern, alfa EEG non-REM anomalisi olarak isimlendirilir. Normal bir kişide, EEG'de uykuya geçişte, trasede genel bir yavaşlama ve amplitüdde azalma gözlenir. Eğer gerginlik ve anksiyete varsa, EEG'de düşük amplütüdlü hızlı aktivite

ortaya çıkar. FM'li hastalarda, 10-12 siklus/sn'lik alfa dalgaları ile bozulan, non-REM uyku EEG paterni mevcuttur. Normal kişilerde, kronik insomnili ve distimli hastalarda alfa uyku EEG anomalisi, non-REM uykusunun sadece %25 kadarını kapsarken FM'li hastalarda ise bu oran %60'tan fazladır (72).

2.4.7 Diğer olası patojenik faktörler

Patogenezde tanımlanan hastalıkla otonomik ve HHA arasındaki ilişkiye ek olarak FM hastalarında proinflamatuvar sitokinlerdeki hafif artış da araştırma konusu olmuştur. Fakat bu ilişki açık bir şekilde ortaya konamamıştır (73,74). Çünkü artan birçok sitokin nöral fonksiyonlar ile yakından ilişkilidir ve hiçbir çalışmada klasik antiinflamatuvar ilaçların etkili olduğu bildirilmemiştir (75).

2.5 Fibromiyaljide Klinik Belirtiler

Fibromiyaljide kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, yorgun uyanma, sabah tutukluğu, yumuşak dokularda şişlik hissi, karıncalanma, titreme, aşırı terleme, ekstremitelerde soğukluk hissi, kronik baş ağrısı (migren), temporamandibüler eklem ağrısı, dismenore, premenstrüel sendrom, irritabl barsak sendromu, dizüri (kadın üretral sendromu), kardiyak ve solunum sistemi semptomları, anksiyete, Raynaud fenomeni, sikka semptomları şeklinde çok farklı semptomlar görülebilmektedir (76).

2.5.1 Kronik yaygın ağrının değerlendirilmesi

Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrı, vücudun hem solunda hem sağında (bir tarafta daha fazla olabilir), hem alt hem üst vücut yarısında ve aksiyal iskelettedir. Kronik olması ise 3 aydan daha uzun süredir devam etmesini ifade etmektedir. Ağrının hissedildiği bölgeler; boyun, bel, alt ekstremite, sırt, dirsek, göğsün ön tarafı, çenedir. Ağrı geniş bir alandadır ve hasta sınırlarını net olarak çizemez (76).

Kronik ağrıda tanı, değerlendirme ve tedavi zordur, çünkü ağrıya neden olan faktörler, hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Özellikle kronik ağrılı bireyler, ağrıya neden olan değişen derecelerde periferik nosiseptif (doku hasarı, inflamasyon) ve santral non-nosiseptif (ağrının arttırılması, psikolojik bozukluklar)

faktörlere sahiptir. Kronik ağrının ayırıcı tanısında hangi faktörlerin ne derecede etkili olduğu anlaşılmalı ve buna göre uygun farmakolojik, davranışsal ve psikolojik tedavi verilmesi önemlidir.

Kas iskelet sistemi ağrılarının tanısında dikkatli hikaye alımı çok önemlidir. Kas iskelet sistemi bozukluklarına uygulanan tanısal testler karışıktır. Ayrıca bu testler ağrı şiddetini doğru olarak yansıtamaz çünkü ağrı bireyin kendi deneyimidir. Bu yüzden doğru tanı için kas iskelet sistemine ait hikaye ve dikkatli muayene mutlak yapılmalıdır ve eğer gerekirse tanının doğrulanması için tanısal testlere başvurulmalıdır (77).

2.5.2 Fibromiyaljide ağrı dışı klinik bulgular

Fibromiyalji hastalarında tutukluk yaygındır ve sabahları daha belirgin olup tüm gün sürebilmektedir. Tutukluk tüm vücutta hissedilir ve fonksiyonel kayıp oluşturmaz. Görülme sıklığı %75-85 arasında değişmektedir (78,79). Yumuşak dokularda şişlik hissi FM'li hastaların %50'sinde görülmektedir ve bu his genellikle ekstremitelerde eklem ya da eklem dışı yerleşimli olabilir fakat objektif bir şişliğe rastlanılmaz (78,79). Yorgunluk ve halsizlik FM'li hastaların yaklaşık olarak %75-90'ında orta ve ciddi düzeyde görülebilir ve sabah yataktan kalkarken ve günün ileri saatlerinde en fazla olup genellikle gün boyu sürer (2,78). Hastalar tipik olarak daima yorgun olduklarını ifade ederler. Hastaların fiziksel aktivitesini etkiler, günlük işlerini yaparken de güçsüzlük ve halsizliğin belirginleştiğini belirtirler. Psikolojik bulgular FM'li hastalarının yaklaşık olarak %30- 40'ında vardır. Bunlar anksiyete, stres ve depresyonu içerir (80). Migren ve migren dışı baş ağrıları FM'li hastalarda %28-58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (69). Dismenore hastaların %50'sinde, gastrointestinal problemler %60'ında ve Raynaud fenomeni de % 30'unda bildirilmiştir (81). Ağız ve göz kuruluğu sikka semptomlarına benzer kuruluk bulguları görülebilir. Ağız kurumasının nedeni bilinmemektedir ve herhangi bir ilaç kullanımına bağlı olmaksızın gelişen bir durumdur. Bu semptomların anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (82). Huzursuz bacak sendromu FM'lilerin %30'unda görülür. Semptomlar daha çok uyku öncesinde ortaya çıkar. Baldırda bazen kalça, uyluk ve ayakları da içerecek şekilde tüm alt ekstremitede ağrı ve halsizlik ile seyreden bir tablodur (81).

2.6 Tanı

Klinik pratikte FM'de ACR kriterlerinin harfi harfine kullanılması önerilmemektedir ve zaten birçok bireyde 11 hassas noktada ağrı tanımlayamamaktadır (83). Bu nedenle ağrının görüldüğü vücut bölgelerinde inflamasyon ya da hasarın olmadığı multifokal ağrı ifade eden bireylerde FM'den şüphelenilmelidir. Birçok hastada kas iskelet ağrısı en belirgin özelliktir. Kronik baş ağrısı, boğaz, göğüs, karın ve pelvik ağrı FM'li hastalarda yaygındır ve bu bölgelerin herhangi birinde ağrısı olanlar FM'ye daha yatkındır.

Fibromiyalji hastalarının yaklaşık %25'inin ACR 1990 kriterlerini karşılamaması, bu kriterlerin tanı konulan hastalarda hastalık şiddetini gösteren bir belirtecinin olmaması ve hastalığın takibinde de kullanılamaması üzerine 2010 yılında ACR yeni tanı kriterlerini açıklamıştır. ACR 2010 kriterlerinde yaygın vücut ağrı indeksi ve semptom şiddeti skalasına göre hastalar değerlendirilmektedir. Buna göre yaygın vücut ağrı indeksi 7 veya üzerinde ve semptom şiddeti skalası 5 veya üzerinde olan hastalar ya da yaygın vücut ağrı indeksi 3-6 arasında ve semptom şiddeti skalası 9 veya üzerinde olan hastalar FM olarak kabul edilmektedir (23).

Ağrı FM'nin tanımlanmış bir özelliği olup, ağrının özelliklerinin bilinmesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. FM ağrısı tipik olarak yaygın veya multifokaldir, sıklıkla artan azalan türde ve gezicidir. Bu özellikler, periferik ağrı karakteristiklerinden sabit bölge ve ağrı şiddetinden oldukça farklıdır. FM'de ağrı dışında yorgunluk, uyuma güçlükleri, dikkat ve hafıza bozuklukları, açıklanamayan vücut ağırlığı dalgalanmaları, sıcak ve soğuk intoleransı, sabah tutukluğu ve ekstremitelerde subjektif şişlikler görülebilir (7).

Fizik muayenede hassas noktalar dışında anlamlı bir özellik yoktur. Akut ve subakut başlangıçlı semptomlarda tanıya yönelik daha agresif stratejiler uygulanmasına karşın eğer hasta semptom sürelerini birkaç yıl olarak ifade ediyorsa ek testler nadiren gerekmektedir. En basit testler tam kan sayımı, rutin biyokimyasal analizler, tiroid fonksiyonları, eritrosit sedimantasyon hızı ve/veya C-reaktif proteindir. FM'de rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi, MRG, sintigrafik yöntemler ve elektromiyografi (EMG) incelemeleri normaldir (81).

Fibromiyalji ile ilişkili fonksiyonel bozukluklar; kardiyak olmayan göğüs ağrısı, göğüste yanma hissi, çarpıntı ve İBS'dur. Pelvik şikayetler oldukça yaygındır. Kadınlarda, dismenore, interstisyel sistit, endometriozis, vulvar vestibulit ve vulvodini ile birlikte görülebilirken, erkeklerde kronik ya da bakteriyel olmayan prostatitler ile birlikteliği olabilir. Ayrıca malar flushing, livedo retikularis ve ellerde Raynoud benzeri kızarıklıklar gibi otoimmün hastalıkları taklit eden cilt bulguları görülebilir. Bu tür ortak belirtiler FM'nin yanlışlıkla sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi bir otoimmün hastalık tanısı almasına neden olur (7,52).

2.7 Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda, miyofasiyal ağrı sendromu, kronik yorgunluk sendromu, psikojenik ağrı, depresyon, romatoid artrit, sjögren sendromu, SLE, polimiyaljiya romatika, miyozit gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir. Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça faydalıdır (84). FM'yi taklit eden hastalıklar ve ayırt edici özellikler Tablo 2.1'de verilmiştir (85).

Fibromiyaljinin diğer kronik ve otoimmün bozukluklar ile olan ilişkisi klinik pratikte çok önemlidir. SLE, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi inflamatuvar bozukluğu olan hastaların %25 kadarı FM ACR kriterlerinin tamamını karşılamaktadır. Fakat bu verinin FM'nin otoimmün hastalıklar veya bölgesel ağrı sendromları olan hastalarda geliştiği vakalarda klinik anlamlılığı azdır. Eğer bu hastalarda FM tanımlanamaz ise, primer hastalığın şiddetlendiği sanılarak gereksiz toksik düzeyde immunsupresif ilaçların kullanımına neden olunur (86).

2.8 Tedavi

Fibromiyaljideki tedavi girişimlerinin gelişmesine en büyük engel, hastalığın etyopatogenezi hakkındaki bilgilerin yeterli ve güvenilir olmamasıdır. FM'nin son çalışmalar ile daha anlaşılır hale gelmesi ile tedavi seçenekleri de artmıştır. Araştırmacılar farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler üzerinde yoğunlaşmışlardır. Klinik kanıtlar eğitim, belli ilaçlar, egzersiz, fizik tedavi ajanları ve bilişsel davranış tedavilerini içeren çok yönlü tedavi programlarını savunmaktadır (87).

Tablo 2.1. Fibromiyaljiyi taklit eden hastalıklar ve ayırt edici özellikleri (85)

Hastalık	Ayırt edici özelliği
Diyabetes Mellitus	Artmış serum glukozu ve glukozüri
Erken evrede kollagen vasküler hastalık	Artmış Eritrosit sedimentasyon hızı; artmış CRP
Elektrolit dengesizliği	Artmış veya azalmış serum elektrolitleri
Hipotiroidi	Ses boğukluğu, bradikardi, anormal derin tendon refleksleri
İnflamatuvar /metabolik miyopatiler	Artmış kreatin fosfokinaz
Miyofasiyal ağrı sendromu	Eşit cinsiyet dağılımı, katılık veya yorgunluğun eşlik etmediği çoğunlukla lokal enjeksiyona yanıt veren tek taraflı kas ağrısı
Multiple Skleroz	Anormal beyin görüntülemesi, anormal beyin omurilik sıvısı
Nöropati	Anormal elektromiyografi
Polimiyaljiya Romatika	Hastalar çoğunlukla daha yaşlı, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, omuz ve kalça ağrısı
Psikojenik Romatizma	Kontrol noktalarını içeren yaygın vücut ağrısı, tetkikler normal
Seronegatif spondiloartropati	Esas olarak genç erkeklerde, aksiyal ağrı ve tutukluk, sakroiliak hassasiyet
Somatoform ağrı bozukluğu	Ağrı, FM hassas noktalarında lokalize değil. Sırt hareketi, defekasyon, cinsel ilişki, idrar yapma sırasında açıklanamayan sırt ağrısı

2.8.1 Farmakolojik Tedavi

2.8.1.1 Trisiklik antidepresanlar

Bu ilaçlar genellikle serotonin ve/veya norepinefrinin emilimini direkt olarak bloke ederek konsantrasyonlarını arttırır. FM'li hastalardaki ağrı, uykusuzluk ve yorgunluk üzerine ilaçların olumlu etkileri, çeşitli küçük, kısa dönemli, tek-merkezli randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Bu tedavide tolerabilite bir sorundur fakat tedaviye düşük dozla başlama bu sorunu önleyebilir (88).

2.8.1.2 Selektif serotonin geri alım inhibitörleri

Trisikliklerin yan etkileri nedeniyle randomize plasebo kontrollü çalışmalarda Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)'lar değerlendirilmeye başlanmıştır. Genel olarak FM'de SSRI'ların tedavi sonuçları diğer ağrılı durumlar ile benzerdir ve mevcut kanıtlar da yetersizdir (89). Yüksek selektif SSRI'ların (sitalopram) daha da az etkili olduğu ve yüksek dozlarda bazı noradrenerjik aktivitelerin gözlendiği bildirilmiştir (90).

2.8.1.3 Serotonin ve norepinefrin dual geri emilim inhibitörleri

Serotonin ve norepinefrin dual geri emilim inhibitörleri farmakolojik etki açısından trisiklik antidepresanlara benzerdir fakat diğer reseptörler üzerine etkisi bulunmamaktadır. Bu nedenle yan etki daha azdır ve tolerabilitede artmıştır. İlk bulunan ajan olan venlafaksin nöropatik ağrı tedavisinde, migren proflaksisinde ve gerilim tipi baş ağrısında kullanılmaktadır (91). Venlafaksinin 75 mg/gün dozunda FM tedavisinde etkili olmadığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir ancak 2 olgu sunumunda yüksek dozda etkili olduğu bildirilmiştir (87).

Fibromiyalji tedavisinde bu grup ilaçlardan duloksetin ve milnasipram Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Son çalışmalar FM'de ağrı ve diğer semptomların tedavisinde duloksetinin etkili olduğu gösterilmiştir (58,92). Duloksetinin milnasipramdan farkı serotonin geri emilimini daha fazla inhibe etmesidir, milnasipramda ise norepinefrin geri emilim inhibisyonu etkisi serotonine göre 3 kat fazladır. Multisentrik çalışmalarda milnasipramında

FM'de ağrı, yorgunluk ve fiziksel fonksiyonlar üzerinde tedavi edici etkisi olduğunu göstermiştir (93,94).

2.8.1.4 Santral sinir sistemini etkileyen diğer ilaçlar

Pregabalin bir α_2-δ kalsiyum kanal ligandıdır ve nöropatik ağrı tedavisinde ilk seçenek olarak FDA tarafından onaylanmıştır. Randomize, çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalarda pregabalinin FM'li hastalarda ağrıyı, uyku bozukluklarını ve yorgunluğu düzelttiği rapor edilmiştir. Gabapentin pregabaline benzer farmakolojik özelliktedir ve postherpetik nevralji, FM'de ağrı ve baş ağrısı proflaksisinde kullanılmaktadır (95-97).

Sedatif-hipnotiklerde FM tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. Zopiklon ve Zolpidem gibi bazı non-benzodiazepin türü hipnotikler FM'de uyku bozuklukları ve yorgunluk üzerine düzeltici etkileri bulunmasına rağmen ağrı üzerine etkisizdir. Diğer yandan γ-hidroksibutirat (sodyum oksibat olarakda bilinmekte) güçlü sedatizandır ve uyku, ağrı ve yorgunluk üzerine olumlu etkileri bildirilmiştir. Fakat bu ilaçlarda kötüye kullanım olabileceği için mutlaka planlı kullanılmalıdır (98).

Araştırılan diğer bir ilaçta pramipeksoldur. Bu ilaç Parkinson hastalarında hareket bozukluklarında kullanılan bir dopamin agonistidir (99).Yine multipl skleroz ve inme tedavisinde kullanılan ve FDA tarafından onaylanan bir α_2 adrenerjik agonist olan tizanidinin de FM'li hastalarda ağrı, uyku bozukluklarını düzelttiği ve yaşam kalitesini düzelttiği gösterilmiştir (100).

2.8.1.5 Analjezikler

Opiodlerin FM tedavisinde analjezik olarak kullanımını destekleyen yeterli randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Tramadol biraz opioid aktiviteye biraz da serotonin-norepinefrin geri emilim inhibisyonu etkisine sahiptir. FM tedavisinde monoterapi ya da asetaminofenle kombine kullanılabilir (101).

2.8.2 Farmakolojik olmayan tedaviler

Günümüzde FM tedavisi multidisipliner yaklaşımlar ile yapılmaktadır. Farmakolojik tedavilere ek olarak bilişsel davranış tedavisi, hasta eğitimi, fizik

tedavi ajanları ve egzersizlerin FM tedavisinde sürekli yeni gelişmeler sayesinde etkinlikleri gösterilmiş ve kullanıma girmiştir.

Tablo 2.2 Fibromiyalji tedavisinde farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri (87)

Etkinlikte güçlü kanıt	- Aerobik egzersiz
	- Bilişsel davranış tedavisi
	- Hasta eğitimi
	- Multidisipliner yaklaşım
Orta düzeyde kanıt	- Germe egzersizi
	- Hipnoterapi
	- Biofeedback
	- Kaplıca tedavisi
Zayıf kanıt	- Akupunktur
	- Masaj tedavisi
	- Elektroterapi
	- Ultrason
Etkinliği gösterilememiş	- Hassas nokta enjeksiyonları
	- Fleksibilite egzersizleri

2.8.2.1 Bilişsel davranış tedavisi

Bilişsel davranış tedavisi (BDT) hastaların sorunların üstesinden gelmesine yardımcı olabilir. Fakat klinik çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Bu tedavi yönteminin eğitime üstünlüğü bulunamamış, ağrı şiddeti açısından diğer tedavilere üstün olmadığı, ağrıda azalmaya neden olmadığı bildirilmiştir (102,103) BDT'nin FM'de özellikle fiziksel fonksiyonlar üzerine düzeltici etkileri bulunmaktadır (104). BDT ve etkili davranış tedavi kombinasyonunun ağrı şiddetinde azalma ve fiziksel fonksiyonlarda düzelmede anlamlı olarak daha iyi olduğu da bildirilmiştir (105).

2.8.2.2 Eğitim

Fibromiyaljili hastalarda eğitim tedavide diğer metodlar ile kombine edilerek uygulanabilen önemli bir tedavi yaklaşımıdır. 600 hastalık bir seride sosyal destek ve eğitim uygulanan hastalarda çaresizlik hissinin yalnızca sosyal destek uygulanan ya da tedavisiz izlenen gruptan anlamlı düzeyde daha az olduğu görülmüştür (106).

On iki haftalık aerobik egzersiz programı, eğitim programı ve bunların kombine edildiği hastalardan oluşan 3 ayrı grup karşılaştırılmış ve kombine grubun

bazı semptomların üstesinden gelme yeteneklerini anlamlı düzeyde düzelttikleri görülmüştür (107).

Başka bir çalışmada ise germe egzersizleri olsun ya da olmasın haftada 1 saatlik egzersiz programının yürüme ve esneklik hareketlerinde anlamlı düzelmeye neden olduğu ve ilaçlarla kombine edildiğinde fiziksel fonksiyonları düzelttiği görülmüştür. Egzersizin yararlı etkilerine kendi kendine eğitim modelinin de eklenmesiyle tedavide başarı daha da artmıştır (108). Bu sonuçlar uygun egzersiz ve eğitim modelinin FM tedavisinde önemli bir yeri olduğunu göstermiştir.

2.8.2.3 Fizik tedavi ajanları

FM tedavisinde kullanılan fizik tedavi ajanları arasında sıcak paket ve pedler, whirlpool, parafin, sıcak hava, çamur paketleri, infraruj gibi yüzeyel ısıtıcılar, ultrason ve kısa dalga gibi derin dokuları ve kasları ısıtan, esneklik ve dolaşımı artıran derin ısıtıcılar, Transkutan Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS), enterferans ve diyadinamik akımlar gibi ağrı kesici ajanlar, masaj, traksiyon yer almaktadır. Tüm bu modalitelerin amacı ağrı, müsküler semptomlar ve eklem sertliğini azaltarak semptomatik iyileşme sağlamaktır.

Yüzeyel ısıtıcılar

Fizyolojik etkileri, vazodilatasyon, kan dolaşımında hızlanma, kas iğciği uyarılmasında azalma, ağrı eşiğinde artma, bağ dokusu elastikiyetinde artış olarak bilinmektedir. Ancak akut dönemde ve travmaya sekonder durumlarda, dolaşım bozukluklarında ve duyu bozukluğunda kullanılmamalıdır.

Derin Isıtıcılar

Kısa dalga diatermi, 10^7-10^8 Hertz arası yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalardır. Ağrı ve kas spazmını azaltır, vazodilatasyon sağlar, metabolizmayı hızlandırır. Diğer bir derin ısıtıcı ajan ultrasondur. Tedavi amacıyla kullanılan ultrason dalgaları 0,5-3,5 MHz arasındadır. Dokular üzerine termal etkileri ile metabolizmayı hızlandırır, ayrıca vazodilatasyon, membranlarda geçirgenlik artışı ve kollajen elastikiyetinde artış sağlanır. Nontermal etkileri ise kavitasyon ve mikromasaj etkisidir (109).

Analjezik Akımlar

Diadinamik akım, sinüs dalgalı monofazik bir akımdır. Esas olarak analjezik etki oluşturmak için kullanılır. Yön değiştirdikleri için dokuda iyon hareketine neden olmazlar ve yanık oluşturmazlar.

İnterferansiyel akım, orta frekanslı iki akımın doku içinde girişimi sonucu ortaya çıkan alçak frekanslı bir akım türüdür. Analjezik ve kas kontraksiyonu yapıcı etkisi vardır. Kas iskelet sistemi, damar ve ürogenital hastalıklarda tedavi amacı ile kullanılır.

Transkutan Elektriksel Sinir Stimülasyonu, etki mekanizmasını nosiseptörlerin inhibisyonu, afferent sinirlerde ağrı transmüsyonunun bloke edilmesi, sempatik blok, kapı kontrol teorisi ve endojen opiatların salınımını artması ile gösterir. Bu tedavinin en yaygın endikasyonu akut ve kronik ağrılardır. Ağrı dışında spatisite, tinnitus, kronik deri ülseri, postoperatif ağrı, postherpetik nevralji, refleks sempatik distrofi, postfilebitik sendrom, fantom ağrısı gibi birçok durumun tedavisinde kullanılmaktadır (110).

2.8.2.3 Egzersiz

Egzersiz, iskelet kaslarının kasılması sonucunda üretilen, bazal düzeyin üzerinde enerji harcamayı gerektiren, planlı yapılandırılmış, istemli, fiziksel uygunluğun bir ya da bir kaç unsurunu geliştirmeyi amaçlayan sürekli bedensel hareketlerdir. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon alanında tedavi etmek amacı ile (terapötik) kullanılan egzersizler, fiziksel sakatlık oluşturan sorunların önlenmesi veya tedavi edilmesi amacıyla, kendine ait protokolleri ile kişinin hareketliliğini sağlamaya yönelik ve kişinin esnekliğini, kas kuvvetini, dayanıklılığını, koordinasyon ve becerilerini geliştirmeyi hedefleyen egzersizlerdir (111). Bu amaçla kuvvet ve dayanıklılığı arttırıcı, eklem mekaniğini koruyucu ve düzeltici, kontrol ve koordinasyonu geliştirici egzersiz protokolleri kullanılmaktadır.

Fibromiyaljili hastalar sıklıkla sedanter bir yaşama ve onun getirdiği ağrı ve yorgunluk gibi semptomlara sahiptir. FM hastalarının tedavisinde özellikle non-farmakolojik tedavi seçenekleri arasında egzersiz çok önemli yer tutar. Altta yatan ağrıya sedanter yaşam tarzı ve kötü fiziksel kondüsyon katkıda bulunsa da, FM'li

hastalar aerobik, esneklik, germe ve kas güçlendirici egzersizler yapabilmektedir. Fiziksel aktivite eksikliğinin FM semptomlarını kötüleştirdiği bilinmektedir (112). Egzersiz, dekondüsyona bağlı istenmeyen etkileri önlediği gibi; kişinin formda kalmasını da sağlar. FM tedavisinde Avrupa Romatizma Birliği (EULAR), özellikle aerobik ve güçlendirme egzersizlerinin bazı hastalarda yararlı etkileri olacağını bildirmiştir (113).

2.8.2.3.1 Esneklik ve Germe egzersizleri

Esneklik değişik şekillerde tanımlanabilir. Esnekliğin başlıca tarifi bağ ve kas dokusunun mümkün kıldığı optimal hareketlilik olarak tanımlanır. Çünkü sadece esnekliğin niceliğini değil, optimal hareket genişliğinin mesafesi ve açısal derecesini de içerir. Esnekliği geliştirmek için masaj, ısı, germe egzersizleri kullanılabilir. Bunlardan en etkili yöntemin egzersiz olduğu gösterilmiştir. Esneklik egzersizleri, yumuşak doku ve eklemlerin mobilitesini koruyan egzersizlerdir. Bir eklemde mümkün olan maksimum normal eklem hareket genişliğini sağlayan egzersizler olarak tanımlanabilirler. Bu egzersizler balistik, statik ve propriyoseptif nöromüsküler fasilitasyon (PNF kontrakt-relaks, kas gevşet) isimleri ile bilinirler. Balistik teknikte vücudun kendi ağırlığı kullanılarak aktif hareketlerle eklem son noktaya kadar gerdirilir, statik yöntemde eklem aktif olarak gerilebildiği son noktaya kadar açılır ve o noktada bir süre bekletilir. Kas gevşet tekniğinde ise eklemin bir miktar açılması o noktada aktif izometrik kontraksiyon yapıldıktan sonra hareket sınırına kadar gerdirilerek statik germe söz konusudur (114).

2.8.2.3.2 Aerobik egzersiz

Aerobik egzersiz (AE), geniş kas gruplarını kullanıldığı, düşük şiddetli, uzun süreli, ritmik ve dinamik bir aktivite olarak tanımlanabilir. Örneğin; yürüyüş, bisiklet, joging, aerobik dans, yüzme gibi aktiviteleri içerir. Bu aktiviteler dirençsiz veya düşük dirence karşı yapılan izotonik egzersizlerdir. Yani kas lifi kısalır, kas içi gerilimindeki artış düşük seviyededir (111).

Aerobik egzersizler ile kardiyak sistemde, kalp dakika atım hacminde, kalp hızında, kan basıncında, tidal volumde, O_2 tutulumu ile tüketiminde ve solunum hızında artış görülür. Bunun dışında hormonlar üzerindeki değişikliklere bakıldığında

glukagon, GH, kortizol, androjenler, epinefrin ve norepinefrin düzeylerinde artış görülür. AE vücut yağında azalmaya neden olurken, total kan hacmini arttırır. HDL düzeyleri artarken trigliseridlerde de önemli azalmalara neden olur (111).

Fibromiyaljili bireyler için AE oldukça yararlıdır ve egzersiz tedavi yöntemi olarak yaygın şekilde tavsiye edilir. Buradaki amaç, mobiliteyi, kuvveti, dayanıklılığı arttırmaktır. FM tedavisinde aerobik egzersiz mikro travmalara karşı direnç sağlar. Kuvvet, dayanıklılık ve esneklik artar, genel aktivite düzeyi yükselir, otokontrol duyusu artar, egzersizle antidepresan etki sağlanarak kas gevşemesi sağlanır (115).

Periferik dokular, özellikle de kas dokusu, santral sensitizasyon ve santral ağrı oluşumunun artmasında, nosiseptif girdi oluşumu ve/veya başlamasında ve kronik ağrı oluşumunda önem arz etmektedir. Staud ve ark.'nın çalışması, egzersizin normal kişilerde ağrı duyarlılığını azalttığı, FM'li hastalarda ise arttırdığı; bunun sebebinin de kas nosisepsiyonunda güçlü tonik inhibisyonun normal kişilerde etkin iken, FM'li kişilerde etkin olmaması olduğunu belirtmişlerdir (116). Kas dokusunda saptanan bazı metabolik bulgular dekondüsyon ile ilgilidir. Valkeinen ve ark.'ları fiziksel kondüsyon ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini FM'li postmenopozal kadınlarda ve uygun yaşlardaki sağlıklı kadınlarda karşılaştırmışlardır (117). FM'li kadınların bilateral bacak ekstansörleri, tek taraflı diz ekstansör ve fleksörlerinde izometrik güçlerin sağlıklı kadınlara göre daha düşük olduğunu saptamışlardır. İkinci bir analizde ise FM'li kadınların %60'dan fazlasında birkaç basamaklı merdiveni inip çıkma, yarım mil yürüme ve 10 lbs'lik objeleri kaldırma ve taşımada zorluk tespit edilmiştir (118). AE bazı anormalliklerin normalize olmasına katkıda bulunmakta ve ağrı ilerlemesini durdurmaktadır. FM'li hastalarda AE aynı zamanda diğer sık birliktelik gösteren semptomlarda da (depresyon, uyku ve yorgunluk) düzelme sağlamaktadır. Etnier ve ark.'ları 18 haftalık fiziksel aktivite programına katılan FM'li kadınlarda kontrollere göre daha az yorgunluk, depresyon ve diğer FM semptomları tespit etmişlerdir (119). Ayrıca FM hastalarının aerobik kapasitelerini geliştirmeye yönelik egzersiz yapmalarının, yaşam kalitelerinin arttırılmasında önemli rol oynayacağı belirtilmektedir (120).

2.8.2.3.3 Aerobik egzersiz değerlendirme parametreleri

Kişinin kardiyovasküler dayanıklılığı, oksijenin taşınması ve kullanılmasında rolü olan tüm sistemlerle ilişkilidir. Kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve kasın oksidatif potansiyeli kondüsyon düzeyinin temel belirleyicileridir. Ayrıca yaş, cinsiyet, heredite, inaktivite ve immobilizasyona yol açan çeşitli hastalıklar da dayanıklılığı etkilemektedir (111). Dayanıklılık düzeyi kişiden kişiye değişmekle birlikte aynı yaş ve cinsiyetteki iki farklı kişide önemli olan dayanıklılıkların yaşamlarının gerektirdiği fiziksel aktivite için yeterli olup olmadığıdır (121).

Aerobik kapasite, oksidatif sistemin, kalp ve solunum sisteminin fonksiyonel kapasitesinin bir ölçümü olup kısaca bireylerin O_2 kullanım kapasitelerinin düzeyi olarak tanımlanır ve maksimum oksijen tüketimi (VO_{2maks}) ölçülmesi ile değerlendirilir. VO_{2maks} kişinin gerçekleştirebildiği maksimal dinamik egzersiz sırasında kullandığı maksimum O_2 miktarıdır. O_2 kullanımının artması, fiziksel çalışma kapasitesinin de artmasına katkıda bulunur. Bu da daha çok iş yapabilme veya yorgunluk olmadan uzun süre egzersize devam edebilme anlamına gelir. VO_{2maks} düzeyi yaşa, cinse, boya ve aktivite düzeyine göre değişiklik gösterir. Bisiklet, yürüme bandı, kol ergometrisi gibi yöntemlerle yapılan submaksimal veya maksimal egzersiz testi sırasında spirometri ile solunum gazları ölçülür, egzersizin sonlandırıldığı sıradaki O_2 tüketimi VO_{2maks} olarak kabul edilir. Egzersiz, yorgunluk, motivasyon eksikliği, kalp ve solunum ile ilgili sorunlar, vasküler ve kas iskelet sistemindeki sorunlar nedeniyle VO_{2maks} değerine ulaşılamadan sonlandırılabilir. VO_{2maks} ergospirometri ile belirlenir. Ergospirometrinin olmadığı durumlarda egzersiz tolerans testi sonunda ulaşılan maksimal kalp hızına ve uygulanan teste göre önceden belirlenmiş normogramlardan hesaplanabilir (111).

Fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi kavramının en önemli komponentlerinden biridir ve günlük yaşam aktiviteleri, sosyal fonksiyon, entellektüel fonksiyon, emosyonel fonksiyon ve ekonomik durumu içeren alt başlıklara sahiptir. Hastanın kardiyovasküler fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan başlıca yöntemler;

1. Egzersiz tolerans testi (Yürüme bandı, bisiklet ergometrisi, kol ergometrisi)
2. Ekokardiyografik stres testi
3. Nükleer stres testi

4. Farmakolojik stres testi
5. İzometrik yumruk sıkma testidir.

Egzersiz programına başlamadan önce hastanın değerlendirilmesi amacı ile yapılan egzersiz tolerans işlevsel, tanısal veya terapötik amaçlarla uygulanabilir. İşlevsel egzersiz tolerans testi, fiziksel iş kapasitesinin ve kardiyovasküler fonksiyonun değerlendirilmesinde yardımcı olur. Elde edilen veriler egzersiz reçetesinin oluşturulması, farmakolojik tedavi ve kardiyak girişimlerin etkinliğinin değerlendirilmesi aşamalarında yardımcı olur. Hem işlevsel hem de tanısal amaçla yapılan egzersiz tolerans testinde hasta dayanabildiği ölçüde en fazla eforu sarfetmesi yönünde bilgilendirilir.

Egzersiz tolerans testi çeşitli yöntemlerle yapılabilir. Bisiklet ergometrisi özellikle yürüme ve denge sorunu olan hastalarda, klaudikasyo ve obezite varlığında, yürüme bandında yürümekten korkan veya bisiklet eğitimi verilmesi planlanan hastalarda tercih edilebilir. Bisiklet ergometrisini en çok kısıtlayan faktör kuadriseps kasının yorgunluğudur. Üst ekstremite ergometrisi alt ekstremitede egzersize engel olabilecek eklem sorunları, bazı vasküler ve nörolojik hastalıkların varlığında kullanılır. Özellikle üst ekstremitenin kullanıldığı egzersizlerin yaptırılmasının planlandığı kişilerde de yararlı olabilir. Yürüme bandı ile egzersiz tolerans testi yapmanın önemli bir avantajı, standardize edilmiş ve hazır pekçok test protokolünün olmasıdır. Bruce protokolü en sık kullanılan yürüme bandı protokolüdür. Her üç dakikada bir eğim ve hız artar. Kısa süreli olması avantajıdır. Modifiye Bruce, Naughton, Cornell Weber ve Balke kullanılan diğer protokollerdir. Yürüme bandının olumsuz yönü, vücut ağırlığının testi kısıtlayan bir faktör olması ve bazı hastalarda uyum zorluğu yaşanmasıdır. Altı dakika yürüme testi egzersiz kapasitesini ölçmek için kullanılabilecek işlevsel bir testtir. Hastaların koridorda altı dakika içinde kendi yürüme hızlarında yürümeleri istenir. Borg ölçeği hastanın algıladığı yorgunluğu derecelendirmek için iyi bir araçtır. Test bitiminde hastaya testin kendisini ne derecede zorladığı sorulur ve yorgunluk derecesi Borg ölçeği yardımıyla belirlenmeye çalışılır (122-124).

Egzersiz reçetesi egzersizin yoğunluğunu, sıklığını, süresini, tipini ve egzersiz yoğunluğunun artırılma hızını içermelidir. Egzersizin yoğunluğunu belirlemek için çeşitli yöntemler kullanılabilir:

1. Kalp hızı yöntemi: Kalp hızı egzersizle artan O_2 tüketiminin indirekt ölçümünü sağlar. O_2 tüketimi ve kalp hızı artışı doğusal ilişkilidir. Maksimum kalp hızının %70'i maksimum aerobik kapasitenin %60'ını, %85'i ise %80'ini temsil eder (122). Kalp hızının belirlenmesinde; Karvonen yönteminden veya egzersiz tolerans testi ile saptanan maksimum kalp hızının belli yüzdelerinin hesaplanmasından yararlanılır
2. MET yöntemi: Maksimum efor kapasitesi olarak tanımlanan MET, gücün metabolik eşdeğeridir. Fiziksel aktivite yoğunluğu egzersiz esnasındaki enerji sarfetme oranını yansıtır ve MET olarak ifade edilir. 1 MET, istirahat halinde bir kişinin tükettiği 3,5cc O_2/kg/dk eşdeğeri olarak tanımlanır. Egzersiz yoğunluğu, bireyin ölçülen VO_{2maks} değerinin metabolik eşdeğeri olan MET miktarının %60-80'i olarak belirlenir.
3. Algılanan yorgunluğun derecelendirilmesi-RPE (rated perceived exertion) yöntemi: Bu yöntem egzersiz sırasında kalp hızının ölçülemediği veya kullanılan ilaçlar nedeniyle kalp hızı yanıtının değiştiği hastalarda kullanılabilir. Yorgunluğun derecelendirilmesinde sıklıkla Borg Ölçeği kullanılmaktadır.
4. İş yöntemi: Egzersiz yoğunluğu egzersiz tolerans testinde ulaşılan maksimum MET değerinin 2/3'ü oranında veya koşu bandında %10 eğimde ulaşılan maksimum hızda olabilir.
5. Anaerobik eşik yöntemi: Egzersiz sırasında anaerobik metabolizmanın aerobik metabolizmayı desteklemeye başladığı ve laktik asit üretilmeye başlandığı VO_2 değerine anaerobik eşik değeri (AT) adı verilir. Sedanter kişilerde VO_{2maks}'ın %50-60'ında, formda kişiler ve sporcularda ise daha yüksek değerlerde olabilir. AT'yi belirleyen asıl faktör O_2 kullanımı olmakla beraber kasların O_2 ekstraksiyonu ve kullanımında bir problem olması da AT'yi etkiler. AT, hipoksemi, anemi, histotoksik durumlarda azalır, hiperoksi ve polisitemide ise hafif artar. Oldukça yaygın kullanılmasına karşın, fizyolojik anlamı, non-invaziv olarak belirlenmesi ve kalp ile akciğerlere bağlı patolojileri ayırıp ayıramaması ile ilgili birçok çelişkili görüş vardır. Anaerobik metabolizmanın başladığının değerlendirilmesinde doğrudan kan laktat düzeyi ve standart bikarbonat ölçümleri önemlidir. AT'nin non-invaziv

olarak değerlendirilmesi ile ilgili çok sayıda yöntem olmakla beraber en çok kullanılanı V-slope yöntemidir. Bunun için girişimsel yöntemler altın standarttır. İdeal olarak laktat ve bikarbonata santral kataterden alınan mikst venöz kanda bakılmalıdır. Ancak bunu uygulamak zor olduğu için arteriyel kataterden alınan kanda veya üst ekstremite venöz veya kapiller kanında da bakılabilir. Laktat ölçülemiyor ise standart HCO_3 da bu amaçla kullanılabilir (111, 125-127)

Non-invaziv değerlendirme yöntemlerinin hepsi anaerobik metabolizmanın başlaması ile laktatta ani artış bunun HCO_3 ile tamponadı ve sonuçta aerobik metabolizma ile ilgisi olmayan ve metabolik asidozun tamponlanması sırasında oluşan CO_2 üretimi artışı temeline dayanır. Bütün noninvaziv metodlar bu orantısız CO_2 artışının dakika ventilasyonu (VE) ve diğer solunum parametreleri üzerine yaptığı etkiyi saptamak esasına dayanır. AT, VCO_2'de aşırı artmanın VE'yi stimule ettiği, VE/VO_2'nin artmaya başladığı fakat VCO_2'nin değişmediği noktadır. Çünkü bu noktaya kadar henüz metabolik asidoz gelişmemiştir ve VCO_2, VE ile orantılı olarak artmıştır (125-127).

2.9 Egzersize endokrin yanıt

Endokrin sistem bir kontrol ve düzenleme sistemidir. Görevlerinden bir tanesi de sinir sistemi ile birlikte vücudun streslere karşı koymasına yardım etmektir. Egzersiz sırasında endokrin sistem egzersizin oluşturduğu stresin ortadan kaldırılmasına yardımcı olmak yani homeostazisi sağlamak amacıyla devreye girmektedir. Dinlenim değerleri ile karşılaştırıldığında egzersiz bazı hormonların kan değerlerinde azalma ya da artma şeklinde birtakım değişikliklere yol açar. Bu azalma ya da artma sıklıkla hormonu salgılayan endokrin bezin salgısındaki değişmeleri yansıtır. Bununla birlikte metabolik ömür ya da kandan uzaklaştırılma hızındaki değişmeler ve hemokonsantrasyonun etkileri de egzersizin neden olduğu değişikliklerden sorumludur (128).

Egzersizde plazma volümünün düşmesi, ozmolaritenin artması ve sempatik sistem aktivitesinin artması hipofiz bezinden Antidiüretik hormon (ADH) salgısını ve adrenal korteksten Aldosteron salgısını arttırır. Özellikle egzersiz şiddeti % 60 $VO2_{maks}$ üzerine çıktığında ADH salgısı daha fazla artmaktadır. ADH'deki artış,

hemokonsantrasyon ya da egzersiz esnasında oluşan ozmolarite değişikliklerinden ve yüksek şiddetli egzersiz ile oluşan artmış katekolamin cevabı nedeniyle olmaktadır. Egzersiz esnasında aldosteron salınımı kısmen egzersiz şiddetine bağlı görülmektedir. Yapılan bir çalışmada 20 dakikalık düşük şiddetli egzersizin aldosteron salınımını %12 artırdığını, aynı süredeki orta şiddetli bir egzersizin %50, yüksek şiddetli egzersizin %70-80 artışa neden olduğun açıklamıştır. Mekanizmanın sempatik sistem ve katekolaminler ile ilgili olduğu tahmin edilmektedir (129).

Ön hipofizden salgılanan GH dokuların protein sentezlemesinde rol alan ana faktördür. GH direkt olarak ya da indirekt olarak karaciğerden İGF-1 salgısını arttırmak suretiyle etkisini gösterir. Ayrıca GH yağ ve karbonhidrat metabolizmasında da etkilidir ve kortizolün etkilerini destekler. Dokular tarafından glikoz alımını azaltır, yağ asidi mobilizasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoneogenezisi yani glikojen yapımını hızlandırır. Net etkisi plazma glikoz konsantrasyonlarını sabit tutmaktır. Egzersiz ile GH'nin kandaki düzeyleri artar ve egzersiz şiddeti arttıkça artış da daha belirgin olur. Maksimal bir egzersiz sırasında dinlenim değerinin 25 katı kadar artabilir ve bu artış bireyin zindelik düzeyiyle de yakından ilişkilidir. GH artışı egzersiz şiddetinden, süresinden, sporcunun yaş ve cinsiyetinden etkilenir. Van Helder ve arkadaşları GH cevabının O_2 talebi ya da egzersiz şiddeti, egzersizin türü ile doğrusal ilişkili olduğunu belirtmiştir. Anaerobik egzersizin 4-8 kat, 20-30 dakika süren orta şiddetli aerobik egzersizin 1-3 kat GH artışına neden olduğunu göstermiştir. Hafif şiddetli egzersizin GH artışına etkisi yoktur. Kısa süreli şiddetli egzersiz esnasında GH artışı norepinefrin artışına bağlanmaktadır (130). Karagiorgos ve ark.'ları da maksimal kapasitenin %50'sindeki 30 dakika süren egzersizde GH artışının 2 kat, aynı şiddetteki egzersizde 60 dakika sonraki artışın 10 kat olduğunu rapor etmişlerdir (131). Belli bir submaksimal egzersize GH cevabı antrenmansızlarda daha fazla iken, aksine maksimal şiddetli egzersizde GH cevabı antrenmanlı bireylerde daha fazla saptanmıştır ve büyüme hormonunun egzersizden bir saat sonra normal düzeyine döndüğü gösterilmiştir (132).

ACTH böbrek üstü bezinden glukokortikoidler olarak adlandırılan steroid yapılı hormonların üretimini ve salgısını artırır. Hipotalamustan salgılanan CRH

tarafından salınımı düzenlenir. Stres, insülin ve ADH, CRH salgısını geri bildirim mekanizmalar ile etkileyerek ACTH salgısını artırırlar. ACTH, yağ dokudan yağ asidi mobilizasyonunu, glikoneogenezi artırır ve protein katabolizmasını uyarır. Hem ACTH hem de kortizol düzeyleri, sirkadyen ritimlidir ve yemek ile egzersizden etkilenir. ACTH ve kortizol düzeyleri sabah erken saatlerde yüksektir, fakat kahvaltıdan sonra azalır. Günün ilerleyen saatlerinde, her iki hormonun düzeyleri öğlen ve akşam yemeklerinden sonra yeniden artar. Yüksek dozları immün sistemi baskılar, inflamatuvar cevabı azaltır. Hem fizyolojik hem de psikolojik stres glikokortikoid salınımına neden olur (133). ACTH artışı egzersizin şiddeti ile ilişkilidir. Egzersizin gücü $V0_{2maks}$'ın %60'ını geçtiği zaman kan kortizol düzeyi egzersiz gücü ile artış gösterir. Barwich ve ark. $V0_{2maks}$'ın %70'inde 20 dakikalık bisiklet egzersizinin ACTH düzeyinde anlamlı bir artışa neden olduğunu rapor etmişlerdir (134). Farrel ve arkadaşları ise, ACTH düzeyinin ılımlı şiddet egzersizde %10-15, yüksek şiddetli egzersizde %100, maksimal tüketici egzersizde %400-500 arttığını belirttiler (133).

Tiroid hormonları genel metabolik hızın ayarlanmasında merkez görev yaparlar ve metabolik hızı artırıcı etki gösterirler. Egzersizin süresi ve şiddeti tiroid hormon düzeylerini etkilemektedir. Örneğin hafif ağırlıklı yüzme veya orta şiddette 90 dakika bisiklet ergometresinde pedal çevirme tiroid hormon konsantrasyonlarında değişiklik yapmaz. Oysa uzamış ağır egzersizlerde artar. Böyle bir egzersizden hemen sonra T3 ve T4 konsantrasyonları artmakla birlikte egzersizden sonraki birkaç gün içinde egzersizden önceki değerlerinde altına düşmektedir. Fakat bu dönemlerde TSH yükselmektedir. Uzun süreli submaksimal egzersizler sonrasında TSH yükselebilir fakat egzersiz anında düşer. TSH'daki bu uzamış ve belirgin yükselme muhtemelen egzersiz nedeniyle tiroid hormonlarındaki periferal eksilmedir. T3 ve T4'ün eksilmesi hipofizden TSH salgısını uyarır (135).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta seçimi

A.Ü.T.F Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği ve Fibromiyalji izlem polikliniğine başvuran ACR 1990 kriterlerine göre primer FM tanısı almış toplam 56 normal kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil etme ve etmeme kriterleri Tablo 3.1'de verilmiştir.

Tablo 3.1. Araştırmaya dahil etme ve etmeme kriterleri

Araştırmaya dahil etme kriterleri

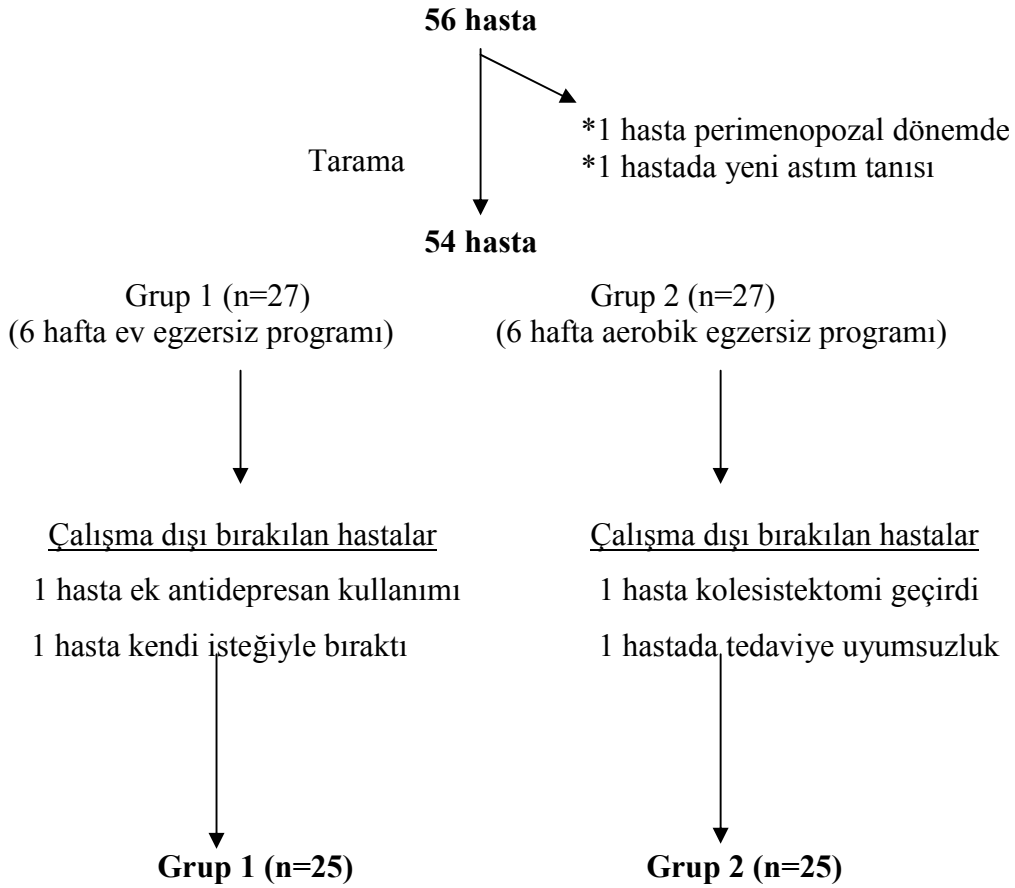
- Primer fibromiyalji tanısı almış olmak
- Kadın cinsiyet
- Hormonal açıdan normal olmak
- Menapoza girmemiş olmak (20- 49 yaş)

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- Aerobik egzersiz programına katılmasına engel olabilecek kardiyak, pulmoner, ortopedik ve nörolojik hastalığı olanlar
- Düzenli bir egzersiz programına katılmış olanlar
- Primer FM açısından en az 3 ay öncesine kadar başka bir tedavi uygulanmış olanlar
- Hormonal bozukluğu olanlar
- Menopozda olanlar
- Bilişsel fonksiyonları yetersiz olanlar

3.2 Tedavi grupları

Çalışmada toplam 56 hasta taranmış ve bu hastalardan 2'si araştırmada henüz randomize edilmeden çalışma kriterlerine uymadıkları için çıkarılmışlardır. 54 hasta randomizasyon tekniğine uygun bir şekilde 27'er kişilik iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta da ikişer hasta çalışmadan çeşitli nedenlerle çıkarılmışlardır. Çalışma her iki grupta da 25 kişi ile tamamlanmıştır. Hastaların çalışma gruplarına ayrımı ve çalışmaya dahil edilmeme nedenleri Şekil 1' de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Hastaların tedavi gruplarına dağılımı ve çalışmadan çıkarılma nedenleri

Grup 1 (ev egzersiz grubu): Bu gruptaki hastalar 6 hafta süreyle, günde iki kez, her bir hareketin on kez tekrarlandığı esneklik ve germe egzersizleri yapmışlardır.

Grup 2 (aerobik egzersiz grubu): 6 hafta süreyle, haftada 3 gün her egzersiz seansında 5'er dakikalık ısınma ve soğuma dönemleri arasında 40-50 dakika süreyle maksimum kalp hızının % 70-75'i şiddetinde olmak üzere yürüme bandında aerobik egzersiz yaptırılmıştır. Hastaların çalışma gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hastaların çalışma süresi boyunca, gerektiği takdirde sadece basit analjezik ilaç (Parasetamol) kullanmalarına izin verilmiştir.

3.3 Klinik Değerlendirme Parametreleri

Hastaların yaş, yakınmalarının süreleri, medeni durumları ve daha önce almış oldukları tedaviler kaydedilmiştir.

Hassas nokta sayıları ACR 1990 tanı kriterlerine uygun olarak değerlendirilip, kaydedilmiştir. Sabah tutukluğunun süresi dakika olarak sorgulanmış ve kaydedilmiştir.

Ağrı şiddeti, görsel analog skala (VAS) ile ölçülmüştür. 0-100 mm'lik çizelgede hastaya, hiç ağrı olmaması 0, hayatta hissedilen en şiddetli ağrı 100 olarak açıklanmış ve ağrı şiddetini işaretlemesi istenmiştir. Daha sonra milimetrik cetvelle işaretlenen nokta ölçülüp kaydedilmiştir (136).

Uyku bozukluğu uyku skoru ile değerlendirilmiştir. Bu değerlendirimde;

1: Uykuya dalma güçlüğü (1 hafta içinde uykuya dalma güçlüğü çektiği gece sayısı)

2: Sık sık uyanma (0= hiç uyanmıyorum, 1= bazı geceler uyanıyorum, 2= her gece uyanıyorum)

3: Dinlendirici olmayan uyku (0= sabah dinlenmiş kalkıyorum, 1= sabahları biraz dinlenmiş olarak kalkıyorum, 2= sabahları hiç dinlenmemiş olarak kalkıyorum) olarak derecelendirilmiştir. Tüm skorların toplamı (0-11) ile uyku skoru elde edilmiştir (137).

Fonksiyonel durum, FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire- fibromiyalji etki sorgulaması) ile değerlendirilmiştir. Bu ölçek Burchardt ve ark. tarafından FM hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş (138) ve ülkemize özgü geçerlik ve güvenirlik uyarlaması Sarmer ve ark. tarafından yapılmıştır (139). Bu ölçek; fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçmektedir. Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. FIQ hasta tarafından doldurulur ve yaklaşık 5 dk tamamlanabilir. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10'dur. Böylece toplam maksimum skor 100'dür.

Hastaların yaşam kalitesi ise Kısa Form 36 (SF-36) ile değerlendirilmiştir (140). Türkçeye Koçyiğit ve ark. tarafından uyarlanıp, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (141). SF-36 formu hasta tarafından da doldurulabilen toplam 36 maddeden oluşan kas iskelet sistemi rahatsızlığı olan hastalarda geçerliliği ve güvenirliliği çalışmalarla gösterilmiş bir ölçüttür. Bu madde sağlıkla ilgi 8 ayrı boyutu kapsamaktadır; fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3madde) , mental sağlık (5 madde), zindelik (4 madde), ağrı (2 madde), genel sağlık [(genel bakış açısı (5 madde) + sağlıkta değişiklik (1 madde)]. SF-36'da maddeler sağlık durumu ile ilgili pozitifin yanı sıra negatif durumları da sorgular. Her boyut için maddelerin skorları kodlanmakta ve 0'dan (en kötü sağlık durumu) 100'e (en iyi sağlık durumu) kadar puanlı bir skala haline dönüştürülmektedir.

3.4 Solunum fonksiyon testi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda mevcut olan Vmax 29 Ergospirometri cihazı ile yapılmıştır. Bu araştırmada solunum fonksiyon testlerinden aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir.

a. Zorlu vital kapasite (ZVK)

b. 1. sn.'de ki zorlu ekspiratuvar hacim (ZEH1)

c. ZVK/ZEH1 oranı

d. Vital kapasite (litre)

3.5 Ergospirometrik Egzersiz tolerans testi

A.Ü.T.F Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda mevcut olan Max1 Marquette ve Vmax 29 cihazları ile yürüme bandında ergospirometrik egzersiz testi yapılmıştır. Ergospirometrik egzersiz tolerans testi ile aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir:

a. İstirahat ve ulaşılan maksimal kalp hızı (atım/dakika)

b. Egzersiz süresi (dakika)

c. Sistolik ve diastolik kan basıncı

d. Egzersizde ulaşılan maksimal oksijen tüketimi (VO_{2maks}, ml/kg/dk)

e. Anaerobik eşikteki oksijen tüketimi (L/dk)

f. Metabolik eşdeğer (MET) değeri

Ergospirometrik egzersiz tolerans testi tüm hastalara iki kez uygulanmıştır, birinci testin amacı; her iki gruptaki maksimal O_2 tüketimini (ml/kg/dk) belirlemek ve karşılaştırmak ve böylece yapılacak olan ikinci testte bir hormonal yanıtı provake edebilmek için uygulanacak anaerobik eşiğin üzerindeki şiddette bir egzersiz testini belirlemektir. Bunun için her bir hastaya sabah saat 8.30'da solunum fonksiyon testleri Vmax 29 ergospirometri cihazı ile yapılarak ardından kardiopulmoner kondisyon düzeyi için modifiye Bruce protokolü uygulanarak Max1 cihazı ile yürüme bandında maksimal egzersiz testi uygulanmıştır. Test sırasında ve sonrasında sürekli 12 derivasyonlu EKG izlemi yapılmıştır. Hastalara aynı hafta içerisinde farklı bir gün aynı saat de, kalp hızı ve oksijen tüketimi ile belirlenmiş olan anaerobik eşiğin üzerindeki yoğunlukta olan ikinci egzersiz testi uygulanmıştır.

6 hafta sonunda her iki grup hastada da başlangıçta uygulanan iki egzersiz testi tekrar edilmiştir.

3.6 Hormon analizleri

Çalışmamızda GH, kortizol, ACTH ve İGF-1 düzeyleri test edilmiştir. Test öncesi GH, İGF-1, ACTH ve kortizolün bazal seviyelerini belirlemek için kan örnekleri alınmış (bazal ölçüm) ve ardından her hastaya 15 dakikalık sürede aerobik eşik değeri üzerinde egzersiz yaptırılmıştır. Egzersiz sonrası GH, ACTH ve kortizol kan düzeylerine bakabilmek için egzersizin hemen bitiminde (15. dakikada) (1. ölçüm) ve egzersiz bitiminden sonraki 60. dakikada tekrar kan örnekleri (2.ölçüm) alınmıştır. İGF-1'in akut salınımının olmaması nedeniyle kan düzeyine sadece egzersiz sonrası 60. dakikada bakılmıştır. Altı haftalık egzersiz tedavisi sonunda her iki grup hastada da kan örnekleri aynı yöntemlerle tekrar edilmiştir.

Hormon testleri Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından karşılanan kitlerle çalışılmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR kliniğinden

laboratuvara gönderilmiş 50 hastaya ait kan örneklerinden GH, Kortizol, İGF-1 ve ACTH hormonları çalışılmak üzere gelen kan örnekleri santrifüj edilerek Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları laboratuvarında buzdolabında -85 derecede saklanmıştır. 50 hastaya ait serum örneklerinin toplanması tamamlandıktan sonra serumlar çözdürülüp ilgili hormonlara ait KİT prospektüs bilgilerine (Immunotech, IRMA) uygun olarak çalışılmıştır.

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunda onaylanmıştır. Tüm hastalar çalışma öncesinde aydınlanmış onam formunu imzalamışlardır.

3.7 İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler için SPSS 11.5 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak nitel değişkenlerde oran (yüzde), nicel değişkenlerde ise ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) verilmiştir. Ölçümle elde edilen değişkenler bakımından bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımlarının sağlanıp sağlanmama durumuna bağlı olarak sırasıyla Student's t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler bakımından ilişki ya da gruplar arası farklılık incelemesinde ise ki-kare testi uygulanmıştır. Bağımsız iki grubun kendi içinde bağımlı ölçümlerinin analizinde, parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumda tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizinden yararlanılmıştır. Varsayımların sağlanmaması durumunda Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi ile her bir grup için tekrarlı ölçümler arası farklılık incelemesi yapılmıştır (grup-içi karşılaştırma). Fark ya da yüzde değişim değerleri hesaplanarak, Mann-Whitney U testi kullanılarak gruplar arası farklılık incelenmiştir (gruplar-arası karşılaştırma). $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplarda yüzde değişim [(Egzersiz sonrası-Egzersiz öncesi)/Egzersiz öncesi]X100 formülü ile hesaplanmıştır ve (+) değerler egzersiz sonrası değerlerin yüksek olduğunu (-) değerler ise egzersiz öncesi değerlerin yüksek olduğunu göstermektedir.

4. BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması ev egzersiz grubunda (Grup 1) 36,9±7,8, AE grubunda (Grup 2) 35,1±8,1 yıl olarak saptandı. Grup 1'deki hastalarda semptomların süresi ortalama 62,2 ay iken Grup 2'de ise 67,4 ay idi. Hastaların yaşları, hastalık süresi, medeni durumları, egzersiz alışkanlıkları, daha önce almış oldukları tedaviler açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık yoktu. Hastalara ait demografik veriler ile klinik özellikler Tablo 4.1'de verilmiştir.

4.1 Klinik değerlendirme parametrelerine ilişkin analizler

Aerobik egzersiz grubunda (Grup 2) 6 haftalık egzersiz programı sonrasında sabah tutukluğu süresi azalmıştır (p=0.001). Grup 1'de de 6 haftalık egzersiz programı sonrasında sabah tutukluğu süresi azalmış olmakla birlikte istatistiki anlamlı olarak bulunmamıştır (p=0.057) (Tablo 4.2).

Hassas nokta sayısı ve FIQ skorları her iki grupta da altı haftalık egzersiz tedavisi sonrası anlamlı olarak azalmıştır (p<0.001), bu değerlerde gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Ağrı şiddeti her iki grupta da anlamlı olarak azalmıştır (p<0.001) ve grup bazında bakıldığında Grup 1 için, p=0.008, Grup 2 için p<0.001,'dir. Ağrı şiddetindeki azalma Grup 2'de grup 1'e göre daha fazla olmuştur (p=0.011) (Tablo 4.3).

Uyku skorunda, tedavi öncesi ve sonrasında fark bulunmuştur (p=0.037), gruplar arasında fark tespit edilmemiştir (p=0.732), tedavi öncesi ve sonrası değişim her iki grupta da benzerdir (p=0.081) (Tablo 4.3).

SF-36'nın fiziksel fonksiyon alt grubunda tedavi öncesi ve sonrasında fark bulunmamıştır (p=0.528), gruplar arasında fark tespit edilmemiştir (p=0.58), tedavi öncesi ve sonrası değişim her iki grupta da benzerdir. SF 36'nın alt grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde her iki grupta da vücut ağrısı alt parametresinde egzersiz sonrası anlamlı düzelme (p<0.001), benzer şekilde sosyal fonksiyon alt parametresinde egzersiz sonrası anlamlı artma (p<0.039) ve yalnızca Grup 2'de fiziksel bileşenler toplamı açısından anlamlı artma (p=0.004) tespit edilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.1: Hastalara ait demografik veriler ile FM ve ek hastalıklar ile ilgili parametreler

	Grup 1 (n=25)	**Grup 2 (n=25)**	***p* değeri**
Yaş, yıl (ortalama±SS)	36,9 ±7,8	35,1 ± 8,1	0,427
Hastalık süresi, ay (ortalama±SS)	62,2±55,2	67,4± 54,8	0,617
Önceden FM tedavisi, n(%)	0 (0)	2 (%8)	0,490
Ek hastalık varlığı, n(%)	3 (%12)	6 (%24)	0,463

FM; Fibromiyalji sendromu, SS: standart sapma.

Tablo 4.2 Fibromiyalji sendromunda sabah tutukluluğu ile ilgili veriler

	Grup 1 (n=25)			**Grup 2 (n=25)**			
	EÖ	ES	p^a	EÖ	ES	p^a	p^b
Sabah tutukluğu, dk median (min-maks)	30 (0-180)	30 (0-120)	0.057(>0.025)	60 (0-240)	30 (0-150)	**0,001**(<0,025)	
Sabah tutukluluğu, (değişim %), ortalama ±SS	-26,13±47,72			-48,55±24,05			0,057

EÖ; egzersiz öncesi, ES; egzersiz sonrası, SS: standart sapma

p^a; Egzersiz öncesi ve sonrası değerlerin grup içi karşılaştırılması

p^b: Egzersiz öncesi ve sonrası değerlerdeki yüzde değişim oranlarının gruplar arası kıyaslaması

Tablo 4.3 Her iki grupta klinik parametrelerin değerlendirmesi

	Grup 1 (n=25)			**Grup 2 (n=25)**			
	EÖ	ES		EÖ	ES		p
Hassas nokta sayısı (0-18)	15,36± 2,56	13,48± 2,98		15,68± 2,74	12,36± 2,21		**<0,001**[a], 0,506[b], 0,066[c]
FIQ skoru (0-100)	63,20±25,21	57,26±18,03		66,36±22,37	52,94±16,05		**<0,001**[a], 0,916[b], 0,077[c]
Uyku skoru (0-21)	13,16±7,03	12,92±6,15		13,76±6,16	11,16±6,18		**0,037**[a], 0,732[b], 0,081[c]
			p[d]			p[d]	
VAS, (0-100mm)	73,96±23,47	63,96±19,01	**0,008**	76,04±20,06	52,55±20,08	**<0,001**	**<0,001**[a], 0,382[b], **0,011**[c]

EÖ; egzersiz öncesi, ES; egzersiz sonrası, VAS; görsel analog skala, FIQ; Fibromiyalji Etki Sorgulaması

p[a]; Skorlardaki zaman içindeki (EÖ→ES)değişimin istatistiği

p[b]; iki grup arasındaki istatistik

p[c]; Skorlardaki zaman içindeki değişimin (EÖ→ES), gruplara göre farklılığı

p[d]; VAS değerlerinde p[c] anlamlı olduğu için, zaman içindeki (EÖ→ES) farklılık grup bazında incelenmiştir

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Tablo 4.4 SF-36 sağlık değerlendirme anketi verilerine ait sonuçlar

	Grup 1 (n=25)			Grup 2 (n=25)			*p*
	EÖ	**ES**	**p[a]**	**EÖ**	**ES**	**p[a]**	
Fiziksel fonksiyon	69,83±24,83	71,15±31,45		73,29±23,82	75,67±28,62		0,528[b], 0,580[c], 0,856[d]
Fiziksel rol	0 (0-100)	0 (0-100)	0,680	0 (0-100)	25 (0-100)	0,099	
Değişim %	0 (-50 – 33,3)			0 (-100 – 100)			0,971[e]
Vücut ağrısı	31.74±21.09	38.52±21.16		32.52±17.48	44.48±20.96		**<0,001[b]**, 0,517[c] 0,300[d]
Genel sağlık	25 (0-55)	25 (5-70)	0,143	42 (0-92)	40 (5-92)	0,102	
Değişim %	10,10 (-75 – 366,67)			0 (-57,14 – 100)			0,639[e]
Fiziksel bileşenler toplamı,	38,7 (24,7-100)	38,8 (24,4-55,1)	0,484	40 (19,5-51,6)	44,1(19,9-57,5)	**0,004**	
Değişim %	6,41 (-53,30 – 53,48)			7,51 (-35,03 – 53,28)			0,151[e]
Vitalite	20 (0-70)	25 (10-70)	0,446	25 (15-65)	40 (0-65)	0,116	
Değişim %	0 (-50 - 200)			16.6 (-100 – 225)			0,512[e]
Sosyal fonksiyon	45,50±26,24	49,00±23,28		47,00±24,01	57,00±23,95		**0,039[b]**, 0,441[c], 0,311[d]
Emosyonel rol	0 (0-100)	0 (0-100)	0,916	0 (0-100)	33.30 (0-100)	0,105	
Değişim %	0 (-66,70 - 0)			-33,30 (-100 – 200,30)			0,968[e]
Akıl sağlığı,	40 (8-90)	40 (12-84)	0,460	44 (16-92)	48 (24-88)	0,300	
Değişim %	5 (-42 – 200)			0 (-36 – 150)			0.645[e]
Mental bileşenler toplamı	30,98±13,25	30,80±9,34		31,17±8,74	34,35±8,47		0,202[b], 0,479[c], 0,154[d]

EÖ; egzersiz öncesi, ES; egzersiz sonrası. Değerler parametrik olmayan verilerde ortanca (minumum-maksimum), parametrik verilerde ise ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

p[a]; Parametrik olmayan verilerde, zaman içindeki (EÖ→ES) farklılık grup bazında incelenmiştir

p[b]; Parametrelerdeki değişimin zaman içinde (EÖ→ES) farklılığı

p[c]; Paremetrelerin gruplara göre farklılığı

p[d]; Parametrelerin zaman içindeki değişiminin (EÖ→ES), gruplara göre farklılığı

p[e]; Parametrik olmayan verilerde, egzersiz öncesi ve sonrası değerlerdeki yüzde değişim oranları gruplar arası kıyaslanmıştır

4.2 Ergospirometrik egzersiz testine ilişkin analiz sonuçları

Solunum fonksiyon testlerinden zorlu vital kapasite (ZVK), 1. saniye zorlu ekspiratuar hacim (ZEH1), ZVK/ZEH1 oranı ve vital kapasite (VK) değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrasında gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. Sonuçlar Tablo 4.5' de gösterilmiştir.

Aerobik egzersiz grubunda (Grup 2) egzersiz süresi açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında fark tespit edilmiştir (Tablo 4.6). Egzersiz süreleri tedavi sonrası genel olarak artmıştır ($p=0.002$) ve egzersiz süreleri Grup 2'de genel olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0.001$).

Egzersizde ulaşılan maksimal oksijen tüketimi (VO_{2maks}) değerlerindeki değişim genel anlamda gruplara göre farklılık göstermiştir ($p<0.001$). Çalışma grubunda VO_{2maks} ortalaması (zaman ayrımı olmaksızın) 29,26 iken, kontrol grubunda bu değer 24,19 olarak elde edilmiştir. VO_{2maks} değerlerinin zaman içindeki değişimi, gruplara göre farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

İstirahat kalp hızı tedavi öncesi ve sonrasında farklı bulunmuş fakat iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Hastalarda istirahat kalp hızı düşmüştür. Ulaşılan maksimal kalp hızı açısından tedavi öncesi ile sonrası ve iki grup arasında fark bulunmamıştır. Aerobik eşikteki oksijen tüketimi açısından tedavi öncesi ve sonrası ve her iki grupta fark saptanmamıştır. MET değerlerindeki değişim genel anlamda egzersiz öncesi ve egzersiz sonrasında farklılık göstermemiştir ($p>0.05$). MET değerlerindeki değişim genel anlamda gruplara göre farklılık göstermemiştir ($p=0.027$). Çalışma grubunda MET ortalaması (zaman ayrımı olmaksızın) 10,3 iken, kontrol grubunda bu değer 9,1 olarak elde edilmiştir. MET değerlerinin zaman içindeki değişimi, gruplara göre farklılık göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

4.3 Hormon analizlerine ilişkin sonuçlar

Hormon analizlerinde anlaşılabilmesi açısından; test öncesi ilk serum örneği **"bazal ölçüm"**, 15 dakikalık egzersiz testinden sonra alınan ikinci serum örneği **"1. ölçüm"** ve testin bitiminden 60 dakika sonra alınan üçüncü serum örneği **"2. ölçüm"** olarak ifade edilmiştir.

Tablo 4.5 Gruplara ait solunum fonksiyon testi sonuçları

	Grup 1 (n=25)			**Grup 2 (n=25)**			***p***
	EÖ	**ES**	**p[a]**	**EÖ**	**ES**	**p[a]**	
FVC (litre)	3,07 (1,91-4,15)	2,97 (2,3-4,4)	0,376	3,15 (2-3,99)	3,4 (2,1-3,97)	0,294	
Değişim %	-0,66 (-14,48 – 20,42)			2,29 (-46,97 – 66,5)			0,238[b]
FEV1 (litre)	2,75±0,5	2,63±0,49		2,83±0,46	2,83±0,45		0,357[c], 0,290[d], 0,351[e]
FEV1/FVC (%)	89,04±8,23	86,42±8,3		87±9,46	86,28±7,68		0,177[c], 0,619[d], 0,440[e]
VC (litre)	3,22 (2,04-4,49)	3,1 (2,71-4,46)	0,079	3,4 (2,8-4,01)	3,47 (2,78-4,05)		0,590
Değişim %	-3,79 (-17,09 – 41,18)			-0,31 (-27,02 – 22,22)			0,083[b]

EÖ; egzersiz öncesi, ES; egzersiz sonrası, FVC; zorlu vital kapasite, FEV1; 1. saniye zorlu ekspirasyon hacmi, VC; vital kapasite

Değerler parametrik olmayan verilerde ortanca (minumum-maksimum), parametrik verilerde ise ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

p[a]; Parametrik olmayan verilerde, zamanlar arası (EÖ→ES) farklılık grup bazında incelenmiştir

p[b]; Parametrik olmayan verilerde, egzersiz öncesi ve sonrası değerlerdeki yüzde değişim oranları gruplar arası kıyaslanmıştır

p[c]; Parametrelerdeki değişimin genel olarak zaman içinde (EÖ→ES) farklılığı

p[d]; Paremetrelerin genel anlamda gruplara göre farklılığı

p[e]; Parametrelerin zaman içindeki değişiminin (EÖ→ES), gruplara göre farklılığı

Tablo 4.6 Her iki gruba ait egzersiz testi parametrelerine ait sonuçlar

	Grup 1 (n=25)			Grup 2 (n=25)			*p*
	EÖ	**ES**	**p[a]**	**EÖ**	**ES**	**p[a]**	
Egzersiz süresi (dakika)	13,39±1,64	14,10±1,23		14,75±1,62	15,92±1,64		**0,002[b], <0,001[c],** 0,421[d]
VO_2maksimum (ml/kg/dk)	24,10±4,12	24,28±4,83		29,73±4,27	28,79±8,14		0,704[b], **<0,001[c]**, 0,583[d]
AE (L/dk)	1,04 (0,31-1,62)	0,99 (0,67-1,53)	0,911	1,09 (0,55-1,45)	1,02 (0,52-1,45)	0,158	
Değişim %	3,33 (-42,91 – 136,31)			-3,55 (-34,46 – 35,80)			0,147[e]
İstirahat kalp hızı (atım/dakika)	94,76±18,84	90,86±20,33		95,28±16,06	88,48±12,75		**0,006[b]**, 0,843[c], 0,841[d]
Kalp hızı (atım /dakika)	164 (121-189)	155 (123-196)	0,664	164 (134-188)	162 (109-192)	0,052	
Değişim %	1,38(-25,9 – 25)			-5,22 (-33,13 – 18,37)			0,112[e]
Sistolik kan basıncı (mmHg)	114,76±12,49	115,24±9,28		108,54±11.18	109,58±11,60		0,692[b], **0,037[c]**, 0,883[d]
Diastolik kan basıncı (mmHg)	80 (60-90)	80 (70-90)	0.694	70 (60-90)	70 (60-90)	0.474	
Değişim %	0 (-12,5 – 28,57)			0 (-25 – 28,57)			0,445[e]
MET	8,89±2,13	9,35±2,05		10,18±1,53	10,38±2,69		0,390[b], **0,027[c]**, 0,739[d]

VO_2maksimum; Egzersizde ulaşılan maksimal oksijen tüketimi, AE; Anaerobik eşikteki oksijen tüketimi, MET; metabolik eşdeğer. Değerler parametrik olmayan verilerde ortanca (minumum-maksimum), parametrik verilerde ise ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

p[a]; Parametrik olmayan verilerde, zamanlar arası (EÖ→ES) farklılık grup bazında incelenmiştir

p[b]; Parametrelerdeki değişimin genel olarak zaman içinde (EÖ→ES) farklılığı

p[c]; Paremetrelerin genel anlamda gruplara göre farklılığı

p[d]; Parametrelerin zaman içindeki değişiminin (EÖ→ES), gruplara göre farklılığı

p[e]; Parametrik olmayan verilerde, egzersiz öncesi ve sonrası değerlerdeki yüzde değişim oranları gruplar arası kıyaslanmıştır

Aerobik egzersiz grubunda; GH değerlerinde, 6 haftalık tedaviye başlamadan önce yapılan analizlerinde; bazal ile 1. ölçüm arasında anlamlı artış saptanmıştır. Benzer şekilde Grup 1'de de bazal ölçüm ile 1. ölçüm ve bazal ölçüm ile 2. ölçüm arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir. Tedavi öncesi GH değerleri açısından gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir.

Altı haftalık tedavi sonrasındaki ölçümlerde, GH değerlerinde, Grup 1'de bazal -1. ve 1. - 2. ölçümlerde fark tespit edilmiştir. Grup 2'de de GH değerlerinde bazal - 1. ölçüm arasında fark bulunmuştur. Gruplar arasında fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.7, Grafik 4.1).

Her iki grupta da kortizolde tedavi öncesi üç ölçüm arasında ve iki grup arasında fark saptanmamıştır. Altı haftalık tedavi sonrasında ise ölçümlerin zaman içindeki değişimi açısından fark tespit edilmiştir. Grup 2'de bazal ve 1., 1.-2. ve bazal ve 2. ölçümler arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır. Bazal değere göre 1. ve 2. ölçümdeki değerler daha düşük bulunmuştur. Grup 1'de ise bu düşüklük tespit edilmemiştir (Tablo 4.8, Grafik 4.2, 4.3).

ACTH'nın egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası; üç ölçüm değerinde ve gruplar arasında fark tespit edilmemiştir (Tablo 4.9, Grafik 4.4, 4.5).

İGF-1'in akut salınımı olmaması nedeniyle kan düzeyine sadece egzersiz sonrası 60. dakikada bakılmıştır. İstatistiksel açıdan tedavi öncesi ve sonrası ve gruplar arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.7 GH'nun her iki grupta egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası; bazal, test sonrası (1.ölçüm) ve testten 1 saat sonraki (2.ölçüm) sonuçları

	Grup 1			**Grup 2**			**p**
	EÖ-bazal	ES-bazal	p[a]	EÖ-bazal	ES-bazal	p[a]	
	0,58 (0-58,20)	1,28 (0-21,60)	0,278	0,7 (0.01-11.1)	0,7 (0.07-31.4)	0,056	
Değişim %	55.,5 (-97,46 – 59900)			287,09 (-94,86 – 3977,92)			0,522[b]
	EÖ-1. ölçüm	ES-1. ölçüm		EÖ-1. ölçüm	ES-1. ölçüm		
	6,78±8,32	9,61±12,40		6,48±8,21	8,64±10,26		0,149[c], 0,779[d], 0,844[e]
	EÖ-2. ölçüm	ES-2. ölçüm	p[a]	EÖ-2.ölçüm	ES-2.ölçüm	p[a]	
	0.,5 (0,01-65,8)	2 (0-56,7)	0,696	0,7 (0,01-22,2)	1,5 (1-30,8)	0,074	
Yüzde değişim	12 (-99,94 – 18900)			87,5 (-95,96 – 13275)			0,240[b]

GH; büyüme hormonu. GH değerleri mIU/L olarak verilmiştir. EÖ; egzersiz öncesi, ES; egzersiz sonrası, Değerler parametrik olmayan verilerde ortanca (minumum-maksimum), parametrik verilerde ise ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

p[a]; Parametrik olmayan verilerde, zamanlar arası (EÖ→ES) farklılık grup bazında incelenmiştir

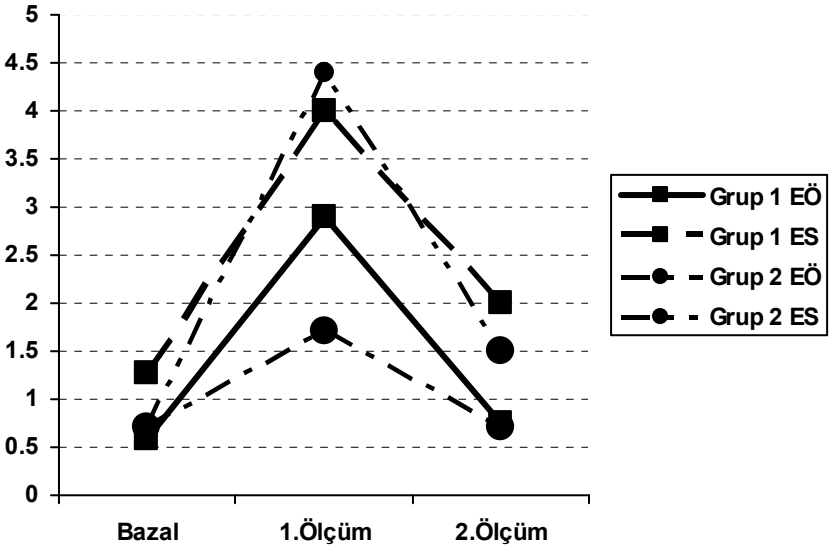
p[b]; Parametrik olmayan verilerde, egzersiz öncesi ve sonrası değerlerdeki yüzde değişim oranları gruplar arası kıyaslanmıştır

p[c]; Parametrelerdeki değişimin genel olarak zaman içinde (EÖ→ES) farklılığı

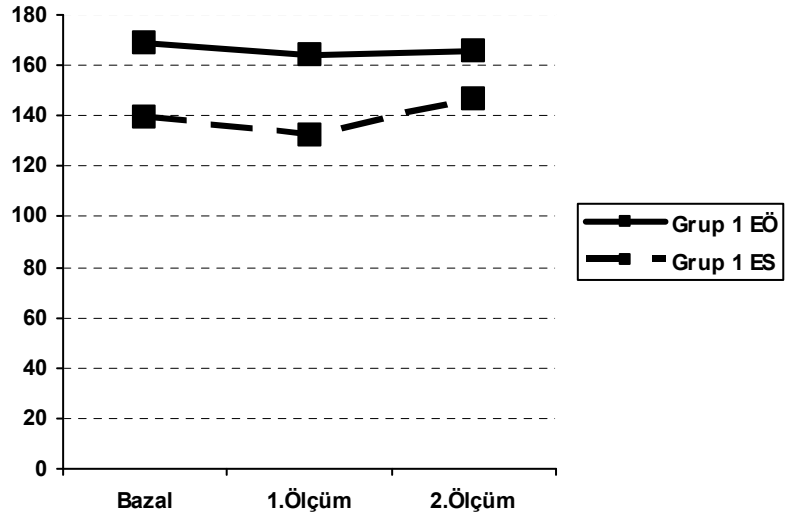
p[d]; Paremetrelerin genel anlamda gruplara göre farklılığı

p[e]; Parametrelerin zaman içindeki değişiminin (EÖ→ES), gruplara göre farklılığı

Grafik 4.1 GH'nun her iki grupta, tedavi öncesi ve sonrası değişimi



Grafik 4.2 Grup 1'de kortizolün tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerdeki değişimi



Tablo 4.8 Kortizolün her iki grupta egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası; bazal, test sonrası (1.ölçüm) ve testten 1 saat sonraki (2.ölçüm) sonuçları

Grup 1		**Grup 2**		**p**
EÖ-bazal	ES-bazal	EÖ-bazal	ES-bazal	$0,240^{a}$, $0,564^{b}$, $0,160^{c}$
169±67,20	139,12±58,10	161,01±65,98	163,72±67,14	
EÖ-1.ölçüm	ES-1. ölçüm	EÖ-1. ölçüm	ES-1. ölçüm	
164,09±60,14	132,45±51,52	138,74±53,36	129,38±55,77	$0,052^{a}$, $0,234^{b}$, $0,284^{c}$
EÖ-2. ölçüm	ES-2. ölçüm	EÖ-2. ölçüm	ES-2. ölçüm	
165,9±62,91	146,44±61,27	151,04±78,36	135,72±48,55	$0,107^{a}$, $0,370^{b}$, $0,869^{c}$

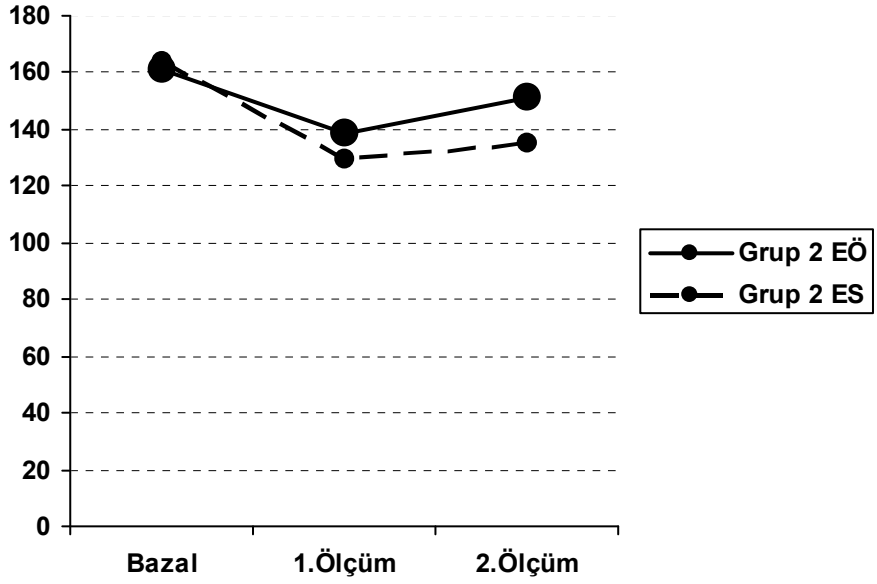
EÖ; egzersiz öncesi, ES; egzersiz sonrası. Kortizol değerleri mmol/L cinsinden ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

P^{a}; Parametrelerdeki değişimim genel olarak zaman içinde (EÖ→ES) farklılığı

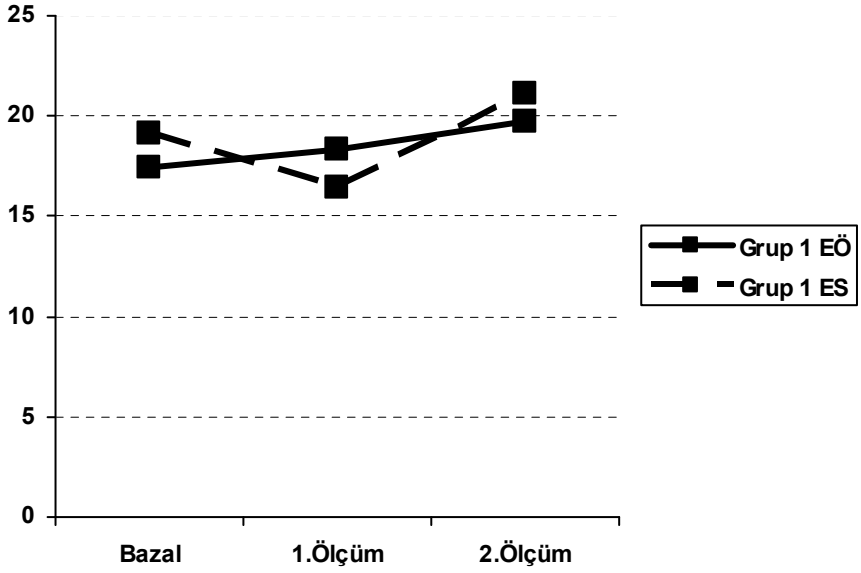
P^{b}; Paremetrelerin genel anlamda gruplara göre farklılığı

p^{c}; Parametrelerin zaman içindeki değişiminin (EÖ→ES), gruplara göre farklılığı

Grafik 4.3 Grup 2'de kortizolün tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerdeki değişimi



Grafik 4.4 Grup 1' de ACTH'nın tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerdeki değişimi



Tablo 4.9 ACTH'nın her iki grupta egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası; bazal, test sonrası (1.ölçüm) ve testten 1 saat sonraki (2.ölçüm) sonuçları

	Grup 1			**Grup 2**			**p**
	EÖ-bazal	ES-bazal	p[a]	EÖ-bazal	ES-bazal	p[a]	
	17,4 (2,3-34,5)	19,1(2,3-135)	0,353	15,2 (4,3-190,6)	13,9 (4,6-390)	0,819	
Değişim %	23,31 (-91,46 – 606,81)			-0,18 (-86,57 – 8969,77)			0,764[b]
	EÖ-1.ölçüm	ES-1. ölçüm	p[a]	EÖ-1.ölçüm	ES-1. ölçüm	p[a]	
	18,3 (4,6-75)	16,4 (4,4-95,5)	0,677	14,9 (2,2-95,5)	16,4 (3,5- 79,5)	0,628	
Değişim %	9,03 (-85,58-1415,87)			-3,07 (-85,48 – 3513,64)			0,946[b]
	EÖ-2. ölçüm	ES-2. ölçüm	p[a]	EÖ-2. ölçüm	ES-2. ölçüm	p[a]	
	19,7 (4–50,6)	21,1 (4-269)	0,427	14,6 (3-46,75)	14,8 (4,8 - 37)	0,840	
Değişim %	-5,06 (-98,6 – 2537,25)			-10,12 (-44,14 – 566,67)			0,399[b]

ACTH; adrenokortikotropik hormon. ACTH değerleri pg/mL cinsinden ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

EÖ; egzersiz öncesi, ES; egzersiz sonrası,

p[a]; Zamanlar arası (EÖ→ES) farklılık grup bazında incelenmiştir.

p[b]; Egzersiz öncesi ve sonrası değerlerdeki yüzde değişim oranları gruplar arası kıyaslanmıştır.

Tablo 4.10 İGF-1'in her iki grupta egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası; bazal, test sonrası (1.ölçüm) sonuçları

	Grup 1			**Grup 2**			**p**
	EÖ-bazal	ES-bazal	p[a]	EÖ-bazal	ES-bazal	p[a]	
	328,9 (137,9-763,1)	311,9 (137-553,8)	0,045	303,7 (188-829,4)	289,1 (170,6-851,7)	0,696	
Değişim %	-5,87 (-43,67 – 32,29)			3,41 (-42,89 – 251,1)			0,165[b]
	EÖ-1. ölçüm (60.dk)	ES-1. ölçüm (60.dk)	p[a]	EÖ-1. ölçüm (60.dk)	ES-1. ölçüm (60.dk)	p[a]	
	323,7 (149,6 – 726,8)	316,6 (130-524,9)	0,121	295,8 (141,4-654,3)	292,8 (177,9 – 966,8)	0,397	
Değişim %	-0,74 (42,87 – 30,41)			-13,44 (-40,04 – 290,94)			0,432[b]

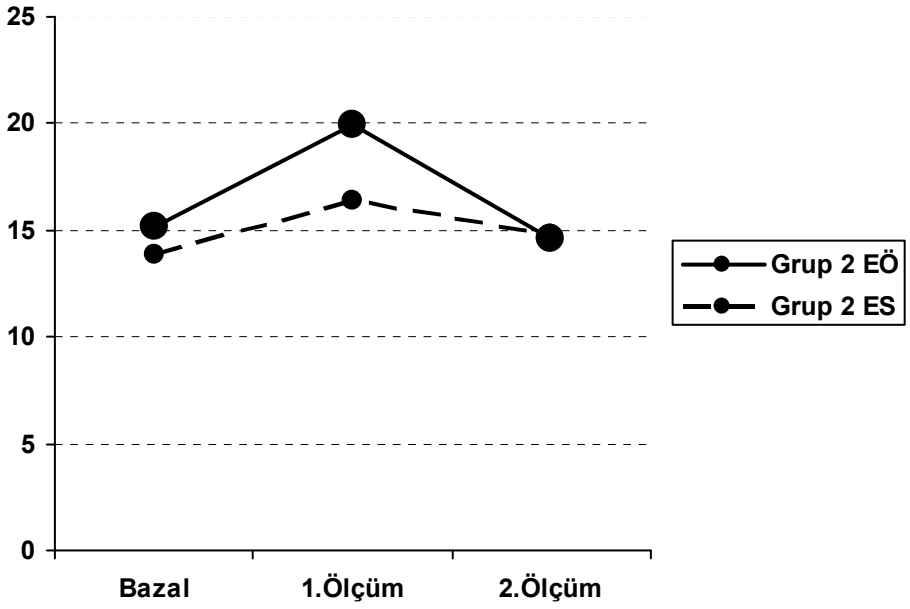
İGF-1; insülin benzeri büyüme faktörü-1. İGF-1 değerleri ng/mL cinsinden ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. İGF-1'in akut salınımı olmaması nedeniyle kan düzeyine test öncesi ve test sonrası 60. dakikada bakılmıştır.

EÖ; egzersiz öncesi, ES; egzersiz sonrası,

p[a]; Zamanlar arası (EÖ→ES) farklılık grup bazında incelenmiştir.

p[b]; Egzersiz öncesi ve sonrası değerlerdeki yüzde değişim oranları gruplar arası kıyaslanmıştır.

Grafik 4.5. Grup 2'de ACTH'nın tedavi öncesi ve sonrası ölçümlerdeki değişimi



5. TARTIŞMA

Fibromiyalji etyolojisi bilinmeyen, farklı patogenetik faktörlerin neden olduğu ancak iyi tanımlanmış belirti (ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu) ve bulgularla karakterize romatolojik bir hastalıktır. Son 10 yılda hastalığın etyopatogenezini aydınlatmak ve bu gelişmeler ışığında tedavide de yenilikler sağlayabilmek amacıyla yapılan çalışmalarda, özellikle santral mekanizmalar ve nöroendokrin sistemdeki olası bozukluklar başta olmak üzere bazı biyokimyasal, immünolojik, psikolojik, genetik ve çevresel faktörlere ait kanıtlar bulunmuştur. Bu çalışmaların büyük kısmında özellikle HHA aksında görülen değişiklikler üzerinde önemle durulmasına rağmen literatürde halen çelişkili sonuçlar bildirilmektedir.

Fibromiyaljili hastalarda uygulanan egzersiz tedavisi ile semptomlarda meydana gelen düzelmenin asıl nedeninin egzersizin oluşturduğu potansiyel etkilerin yanı sıra özellikle HHA aksındaki bozukluğun düzelmesi sonucu olduğu düşünülmektedir (15,16). Çalışmalarda FM'li hastalarda terapötik amaçla aerobik, progresif dirençli, germe ve esneklik egzersizlerinin etkinliği araştırılmış, yapılan analizlerin çoğunda bu egzersiz modalitelerinden aerobik egzersizin FM semptomları veya yaşam kalitesi üzerine düzeltici etkilerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (119,142-149).

Bilindiği üzere akut egzersiz HHA hormonların salınımı için güçlü bir stimülatördür. Sağlıklı bireylerde egzersizin süresi ve şiddeti ile ilişkili olarak hipofizer hormonların plazma düzeyleri artmaktadır (150). %30-40 VO_{2maks} egzersiz şiddetinin ya da anaerobik eşik üstü egzersizin ACTH ve GH düzeylerini arttırdığı (151) ve 10 dakikalık bir gecikme ardından kortizol salınımının da arttığı açıkca gösterilmiştir (150). Kortizol salınımını tetikleyen kritik egzersiz düzeyi %60 VO_{2maks}'dır (151). Düşük şiddette egzersizler muhtemelen kortizolün klirensini arttırarak kan düzeylerinin azalmasına neden olur.

Literatürde birçok çalışmada FM'li hastalardaki hormonal değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla egzersiz bir stimülan olarak kullanılmıştır (17, 152-159). Ancak günümüze kadar yapılmış az sayıda çalışmada uzun dönemli aerobik egzersiz tedavi programlarının HHA aksı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada, FM'li hastalarda aerobik egzersizin bir tedavi modalitesi olarak uzun süreli uygulamasının semptomlar, dizabilite, yaşam kalitesi ve endurans üzerine etkileri ve

egzersiz tedavisi sonrasında görülen semptomatik düzelmenin HHA aksındaki hormonal değişiklikler ile olan ilişkisi araştırılmıştır. HHA'ı uyarmak için egzersiz stimülan olarak kullanılmıştır.

Çalışmamızda HHA aksındaki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla, egzersiz tedavisinin öncesi ve sonrasında yapılan anerobik eşik değeri üzerindeki egzersizin öncesinde GH, kortizol, ACTH ve İGF-1 bazal düzeyleri, egzersizin hemen bitimindeki (15. dakikada, 1. ölçüm) ve egzersiz bitiminden sonraki 60. dakikadaki (2.ölçüm) düzeyleri değerlendirilmiştir. İGF-1'in akut salınımının olmaması nedeniyle kan düzeyine sadece egzersiz sonrası 60. dakikada bakılmıştır.

Hipotalomo-hipofizer aksın değerlendirildiği çalışmalarda, hormonal yanıtların değerlendirilebilmesi için GHRH, klonidin, levodopa, deksametazon supresyon testi, insülin tolerans testi ya da anaerobik eşik üstü akut egzersiz gibi çeşitli uyaranlardan yararlanılmıştır. Literatürde hipotalamus-ACTH-kortizol aksının değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde (17,160-167) (Tablo 5.1) Adler ve ark., FM'li kadınlarda hipoglisemiye karşın ACTH ve epinefrin yanıtlarında anlamlı (%30) düşüş tespit etmişlerdir (168). IL-6 verilmesi sonucu gecikmiş ACTH yanıtının olduğunu da bir diğer çalışmalarında raporlamışlardır (169). Tanrıverdi ve ark. ise uyaran olarak insülin tolerans testi (İTT), standart doz (250 mikrogram) ACTH test ve düşük doz (1 mikrogram) ACTH testlerini kullanmışlar ve bazı FM hastalarında tepe kortizol yanıtlarının düşük olduğunu ve HHA aksının normalin altında çalıştığını raporlamışlardır (170). Ayrıca çalışmalarında FM'li hastalarda gizli adrenokortikal yetmezliği tespit etmede, düşük doz ACTH testinin, standart doz test ve İTT'den daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Egzersizin uyaran olarak kullanıldığı çalışmalarda da diğer çalışma sonuçlarına benzer olarak kortizol düzeylerinde azalma görülmüştür (17,152).

Çalışmalarda saptanan hipokortizoleminin değişik nedenleri olabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle Calis ve ark. FM'li hastalarda adrenal büyüklüğü bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirmişler ve FM'li hastaların adrenal bez büyüklüklerini sağlıklı kontrollerle aynı bulmuşlardır (161). Adrenal BT görüntüleme ile normal olarak bulunan adrenal bez büyüklüğü, adrenal küçülmeye neden olacak CRH ve ACTH yetmezliği olmadığını göstermektedir.

Fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu ve posttravmatik stres bozukluğu gibi artmış stres duyarlılığı, ağrı ve yorgunluk semptom üçlemesi ile karakterize olan bu hastalıklarda görülen düşük kortizol düzeylerinin organizma için bu semptomlara yanıt olarak organizmada koruyucu bir etki olarak kronik stresin neden olduğu uzamış HHA aksı hiperaktivitesi sonrası ortaya çıktığı bildirilmiştir (171).

Bu çalışmada ACTH'nın tedavi öncesi ve sonrası; üç ölçüm değerinde ve gruplar arasında anlamlı farklılık tespit etmedik. Kortizol düzeylerini incelediğimizde ise her iki grupta da değerlerin çok düşük olduğunu ve tedavi öncesi üç ölçüm arasında ve iki grup arasında fark saptanmazken, altı haftalık tedavi sonrasında yalnızca aerobik egzersiz grubunda test sonrası 1. ve 2. ölçümlerin bazal düzeye göre daha da düşük olduğunu tespit ettik. Dolayısıyla egzersiz stresi uyaranını kullandığımız çalışmamızda FM'li hastalarda hipotalamus-ACTH-kortizol aksı aktivitesinin azaldığını literatürle uyumlu olarak tespit ettik.

Çalışmalarda kortizol ve ACTH'ya ek olarak GH ve İGF-1 hormon düzeyleri de yoğun olarak irdelenmiştir. GH ön hipofizden salgılanmaktadır, anabolizandır ve protein sentezini artırmaktadır. Sağlıklı bireyler günde ortalama 350µg GH salgılamaktadır ve bu miktar yaş, obezite, seks hormonları, zindelik düzeyi ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişmektedir. Yaklaşık %70'i gece uykunun non-REM döneminde 3. ve 4. fazlarda salgılanmaktadır (172). Egzersizin kolinerjik aktivasyon yolu ile GH salınımını arttırdığı düşünülmektedir. Akut stres durumlarında da öncelikle GHRH'nın arttığı ve bunun GH artışına yol açtığı düşünülmektedir. Bununla birlikte GH ve İGF-1 salınımı arasında her zaman korelasyon gözlenmemektedir, örneğin abdominal obezitesi olanlarda normal İGF-1 düzeylerine karşın azalmış GH düzeyleri gözlenmektedir. GH pulsatil salındığı için randomize serum örneklerinde düzey tayini anlamlı değildir, dolayısıyla uyaranlara verdiği cevabın değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Literatürde FM'li hastalarda GH ve İGF-1 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğunu saptayan çalışmalarla birlikte (173,174), aksine sağlıklı kontrollere göre fark olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (175,176). Çalışmalardaki bu farklı sonuçların nedeni olarak; GH'nin pulsatil salınımı, hastalık sürelerinin farklılığı ve kronik stres seviyesinin farklılığı etkenler olarak sıralanmıştır (152). Literatürde FM'li hastalarda yapılmış hipotalamus-GH-İGF-1 aksı çalışmaları

Tablo 5-2'de (17,153-155,173,177-188) özetlenmiştir. Bu çalışmalar çelişkili sonuçlar içermekle birlikte, birçoğunda GH replasman tedavisinin başarılı olduğu yönünde bilgiler verilmiştir. Biz çalışmamızda FM'li hastalarda GH ve İGF-1 düzeylerinin normal sınırlar içinde olduğunu, her iki grupta da tedavi sonrası GH düzeylerinde artma ve İGF-1 düzeylerinde azalma olduğunu ve her ne kadar bu değişimler istatistiksel anlamlı düzeyde olmasa da, GH ile İGF-1 arasında korelasyon olmadığını da saptadık. Dolayısıyla FM'li hastalarda hipotalamus-ACTH-kortizol aksı aktivitesindeki bozukluğa ek olarak hipotalamus-GH-İGF-1 aksında da bozukluk olabileceği ancak daha fazla sayıda hasta içeren çalışmaların tekrarlanmasının uygun olacağı yorumuna vardık.

Fibromiyaljili hastalarda AE oldukça yararlıdır ve egzersiz tedavi yöntemi olarak yaygın şekilde tavsiye edilir (113). Buradaki amaç, mobiliteyi, kuvveti, dayanıklılığı arttırmakla birlikte mikrotravmalara karşı direnci de sağlamaktır. Kuvvet, dayanıklılık ve esneklik artarken, genel aktivite düzeyleri yükselir ve otokontrol duyusu da artar (115). Literatürde FM'li hastalarda aerobik egzersiz programlarının diğer egzersiz programları ile karşılaştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. MC Cain ve ark.'ları 20 haftalık AE programını basit esneklik egzersizleri ile karşılaştırmışlar ve AE grubundaki hastalarda germe egzersizleri alan gruba göre zindelik düzeylerinde anlamlı iyileşme bildirmişlerdir (142). Fakat aerobik grupta ağrı skorlarında ve uykuda anlamlı düzelme yokken, hassas noktalar aracılığı ile ölçülen ağrı eşiği skorlarında ise anlamlı düzelme saptamışlardır. Bu çalışma esneklik egzersizleri ile karşılaştırıldığında, AE'lerin formda olma düzeyini anlamlı olarak iyileştirirken, ağrı ve uykuda düzelmeye yol açmadığını göstermiştir.

Richards ve Scott ise AE programlarının (yürüme ve bisiklet), germe ve esneklik egzersizlerine göre genel sağlıkta, hassas nokta sayılarında ve FM etki sorgulamasında (FIQ) anlamlı düzelmeye yol açtığını bildirmiştir (143). Valim ve ark'ları da aerobik ve germe egzersizlerini karşılaştırmışlar ve AE grubunda VO_{2maks}, ventilatuar anaerobik eşik, fonksiyon, depresyon, ağrı ve SF-36'nın emosyonel durum ve akıl sağlığı alt başlıkları germe egzersizlerine göre daha üstün bulunmuştur. Aerobik zindelikte düzelme ile ağrı, fonksiyon, FIQ ve SF-36 skorlarındaki düzelme arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada sonuç olarak; germe egzersizlerine kıyasla, AE'in fiziksel zindelik, ağrı ve FM'e eşlik eden

psikolojik durumlar açısından daha fazla iyileşme sağladığı gösterilmiş ancak fiziksel zindelik ve FM semptomlarında iyileşme arasında bir ilişki kurulamamıştır (144).

Kas güçlendirme programının AE ile karşılaştırıldığı, Bircan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada tedavi sonrası her iki grupta da ağrı, uyku, yorgunluk, hassas nokta sayısı ve tedavi sonrası zindelik açısından önemli düzelmeler görülmüştür ve gruplar arasında fark saptanmamıştır (192). Hastane anksiyete ve depresyon skalası skorlarında sadece depresyon açısından düzelme gözlenmiştir. Sonuç olarak AE'in güçlendirme egzersizlerine göre FM semptomlarında düzelme açısından bir üstünlüğü bulunamamıştır.

Mengshoel ve ark.'ları aerobik egzersiz tedavisi ile egzersiz uygulanmayan FM'li hastaları karşılaştırmışlar ve ağrı, ağrı ile başa çıkma veya yorgunlukta 20 hafta sonunda herhangi bir fark veya istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlememişlerdir (193). Fakat üst ekstremite dinamik iş dayanıklılık performansının arttığını ve FM'li hastaların düşük yoğunluktaki egzersizi ağrı veya yorgunlukta artış olmadan yapabildikleri sonucunu bildirmişlerdir.

Wigers ve ark.'ları AE'in kısa ve uzun dönem etkilerini, stres yönetme tedavisini ve alışılmış tedavileri karşılaştırmışlardır ve aerobik egzersizin stres yönetimi tedavisine göre aerobik kapasite, ağrı dağılımı ve hassas nokta sayılarında düzelmeye yol açtığını belirtmişlerdir (145). Verstappen ve ark.'ları ise AE tedavisinin fiziksel fonksiyonlar üzerine kontrol gruplarına kıyasla düzeltici bir etkisinin olmadığını raporlamışlardır (194). Bu çalışmanın aksine Gowans ve ark. ise AE'nin kontrol grubuna kıyasla fiziksel fonksiyon ve mood açısından anlamlı düzelmeye yol açtığını göstermiştir (146).

Biofeedback ve AE'in karşılaştırıldığı van Santen ve ark.'nın çalışmasında AE'in fiziksel zindelik ve FM semptomlarını düzeltmediği ve bunun hasta uyumu ile ilişkili olmadığı söylenmiştir (195). King ve ark. ise bu çalışmanın aksine AE programlarının zindeliği arttırdığını ve eğitiminde bu tedaviye eklenmesi ile tedavi başarısının arttığını bildirmişlerdir (147).

Schahter ve ark. AE'nin öz yeterlilik ve iyilik halini düzelttiğini (148), Da Costa ve ark.'da özellikle fonksiyonel sakatlığı olan hastalarda AE programının fonksiyonlarda önemli düzelmelere yol açtığını bildirmişlerdir (149). Yine Etnier ve

ark. da AE'in FM'li hastaların psikolojisinde ve bilişsel performansında düzelmeye yol açtığını raporlamışlardır (119).

Sonuç olarak egzersizin birçok çalışmada FM'li hastalar üzerinde önemli etkisi olduğu bildirilmiştir. Tüm bu çalışmalar ışığında AE fiziksel fonksiyon, hassas nokta sayısı ve FIQ skorları üzerinde düzeltici etkisi bulunmakta iken ağrı üzerine olan etkisi çok açık değildir. Yalnızca iki çalışmada (194,195) AE'in FM semptomları üzerine etkisinin olmadığı bildirilmiştir. FM hastalarında AE programlarına alınan yanıtın arttırılması için eğitim, biofeedback ve gevşeme tekniklerin tedaviye eklenmesi yardımcı olmaktadır.

Biz de çalışmamızda uygulamış olduğumuz AE ile esneklik ve germe egzersizlerinden oluşan ev programının her ikisinde de tedavi sonrası özellikle klinik parametrelerde iyileşme tespit ettik. Çalışmamızda hassas nokta sayısı, FIQ skoru ve ağrı düzeylerinde her iki grupta tedavi sonrası anlamlı düzelme saptanırken ve hassas nokta sayıları ve FIQ skorlarındaki tedaviye verilen cevap açısından grupların birbirlerine üstünlükleri saptanamamıştır. Ağrı seviyesindeki azalma ise AE tedavisi uygulanan grupta anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Sabah tutukluğu süresi ise yalnızca AE grubunda anlamlı olarak azalmıştır. Yine yalnızca AE grubunda SF-36'nın alt bileşenlerinden vücut ağrısı, sosyal fonksiyon ve fiziksel bileşenler toplamında anlamlı düzelme gözlenmiştir. Buna karşın germe ve esneklik egzersizi uygulanan grubumuzda SF-36'nın alt bileşenlerinden hiçbirinde düzelme görülmemiştir. Ayrıca hastaların egzersiz testine ilişkin parametrelerden egzersiz süresi, VO_{2maks} ve tedavi sonrası istirahat kalp hızındaki azalma AE grubunda anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiş ve fiziksel zindelik düzeylerinin daha iyi olduğu görülmüştür.

Fibromiyalji hastalarında yorgunluk, halsizlik, enerjisizlik çok sık karşılaşılan problemlerdir. FM hastaları bu nedenle egzersiz yapmada sıkıntı çekebilirler. Bu tür çalışmalarda Fibromiyaljili hastaların çoğunun çalışma nedeni ile ilk kez egzersiz yaptığı, dolayısıyla 10 dakikalık egzersiz programlarını dahi tolere etmekte zorlandıkları bildirilmiştir (17,193). Bizimde çalışmamızda ev egzersiz grubundan 2, AE grubundan 1 hasta bu nedenle çalışmayı bırakmışlardır. Hastalardaki egzersiz intoleransı ile başa çıkabilmek için tedavi öncesinde veya tedavi ile eş zamanlı olarak öncelikle farmokolojik ajanlar olmak üzere, fizik tedavi, biofeedback ve BDT gibi

tedaviler uygulanarak, hastaların mevcut ağrı ve yorgunluk gibi semptomları azaltıldıkdan sonra egzersiz tedavisine başlamanın daha doğru olacağı düşüncesindeyiz. Bizimde ev egzersiz grubundan bir hastamız egzersiz tedavisi sırasında ağrılarının artması nedeniyle kendi isteği ile çalışmadan çıkarılmış ve antidepresan tedavi başlanmıştır.

Araştırmamızın sonuçları HHA'da değişiklik olduğu hipotezimizi kısmen desteklemekle birlikte tedavinin aks üzerinde etkili olduğu hipotezini desteklememiştir. Diğer yandan elde edilen sonuçlar, sekonder amacımız olan egzersizin FM semptomları üzerinde etkili olduğu hipotezimizi doğrulamış ve aerobik egzersiz programlarının belli bazı başlıklarda germe ve esneklik egzersizlerinden daha üstün olduğunu ortaya koymuştur. Ancak çalışmamızda hasta sayısı, uygulanan aerobik egzersiz tedavi süresi, hormon düzeylerinin tayininde son zamanlarda kullanılan daha sensitif tekniklerin (ör. tükrük kortizol düzeyi) kullanılmaması çalışmamızdaki bazı kısıtlamalardır. Daha fazla hasta sayısı ile, daha uzun süreli aerobik egzersiz programı uygulanarak ve daha hassas ölçüm yöntemlerinden yararlanarak yapılacak randomize kontrollü yeni çalışmalar ile daha kesin sonuçlar ortaya çıkabilir kanaatindeyiz.

Tablo 5.1. Fibromiyaljili hastalarda hipotalamus-ACTH-kortizol aksının değerlendirildiği çalışmalar

Çalışma	Denekler	Test	Metod	Bulgular
Gursel ve ark. (17)	20 FM, 20 kontrol	Egzersiz stres test		Kontrol grupta hafif ACTH artışı, FM grubunda değişiklik yok, her iki gruptada kortizolde azalma
Kirnap ve ark. (160)	16 FM, 16 kontrol	ACTH	1µg	FM'de tüm testlerde azalmış pik kortizol
		ACTH	250µg	İTT'ye ve 250µg ACTH'a benzer pik kortizol yanıtı
		İTT		
Calis ve ark. (161)	22 FM, 15 kontrol	ACTH	1µg	ACTH'a azalmış pik kortizol yanıtı
		Metirapon	30µg/kg	Metirapona azalmış 11-deoksikortikosteron yanıtı
Griep ve ark. (162)	10 FM, 10 kontrol	CRH	Gecelik deksametazon sonrası	Artmış ACTH
		İTT		CRH ve İTT'ne normal kortizol yanıtı
Riedel ve ark. (163)	16 FM, 17 kontrol	CRH		Artmış bazal ACTH ve kortizol
				CRH'a artmış ACTH yanıtı
Griep ve ark. (164)	40 FM, 16 kontrol	CRH	100µg	Artmış ACTH, CRH'a benzer kortizol yanıtı
Riedel ve ark. (165)	13 FM, 13 kontrol	CRH	100µg	CRH'a normal ACTH ve kortizol yanıtı
Wingenfeld ve ark. (166)	17 FM, 18 KPA	Sosyal stres testi		FM'de her ikisinede azalmış kortizol yanıtı
		ACTH		
Wingenfeld ve ark. (167)	21 FM, 26 kontrol	Deksametazon	0.5mg	FM'de kortizol düzeylerinde hafif artma va azalmış feed-back sensitivite, gruplar arası anlamlılık yok

İTT: insülin tolerans testi, KPA: kronik pelvik ağrı

Tablo 5.2. Fibromiyaljili hastalarda Hipotalamus-GH-İGF-1 aksının değerlendirildiği çalışmalar

Çalışma	Denekler	Metod	Bulgular
McCain ve ark. (177)	20 FM, 20 RA	Kortizol, GH, ACTH, prolaktin, TSH, deksametazon sup.testi	FM'li hastalarda RA'lı hastalardan farklı olarak kortizol diurnal ritminde kayıp, diğer hormonlarda (GH dahil) diurnal varyasyon açısından fark yok
Bennett ve ark. (173)	70 FM, 55 kontrol	İGF-1	FM'li hastalarda düşük İGF-1 düzeyinin rapor edildiği ilk çalışma, bu sonuç uyku bozukluğuna sekonder GH eksikliğine bağlanmış
Ferraccioli ve ark. (178)	10 FM, 20 RA, 100A, 2 kontrol	Klonidin veya insülin ile stimulus İGF-1, GH, NE, kortizol	FM'li hastalarda düşük bazal İGF-1 düzeyi ve hipoglisemiye artmış GH, kortizol, NE yanıtı ve azalmış İGF-1 yanıtı. Bu sonuç akut artan kortizol ve NE düzeylerinin İGF-1'i azaltması olarak yorumlanmış
Eisinger ve ark. (179)	25 FM, 10 hipotiroidi 36 kontrol, 4 OA	Ön kol iskemik egzersiz testi, GH laktat, LDH	FM'de kontrol gruba göre azalmış bazal GH düzeyi, OA'dan fark yok, egzersiz sonrası FM ve hipotiroidi grubunda piruvat artışı, laktat azalışı
Griep ve ark. (180)	10 FM, 10 kontrol	GH, prolaktin, İTT	FM'de düşük bazal GH ve yüksek prolaktin düzeyi ve hipoglisemiye artmış GH yanıtı
Meiworm ve ark. (153)	8 FM, 7 kontrol (düşük İGF-1), 2 kontrol (normal İGF-1)	Treadmill egzersiz (pridostigminli veya pridostigminsiz, egzersizden önceki 0. ve 60. dk ile egzersizden	FM'li 8 hastanın 6'sında egzersiz sonrası GH artışı yok, 2 normal İGF-1'li hastada egzersiz sonrası normal GH artışı, FM'li 4 hastada pridostigminden 1 saat sonra normal GH, FM'li deneklerde düşük İGF-1düzeyleri, aerobik egzersiz testine GH stimulasyonu yok. Bu sonuçlar GH hipofiz rezervinin FM'li hastalarda normal olduğunu ancak hipotalamik defekt olabileceğini ön görmüştür
Bennett ve ark. (181)	500 FM, 152 kontrol	İGF-1, Klonidin ya da L-DOPA ile GH stimulasyonu	FM'de anlamlı düzeyde düşük İGF-1, 1 yıl takiplerinde dahada düşük tespit edilmiş, FM'de klonidin ya da L-DOPA ile stimulasyona GH yanıtı yok, düşük İGF-1; depresyon, ilaç, kötü aerobik kondisyon, obezite ya da ağrı düzeyi ile ilişiklendirilememiş. Uyarana yanıt olmamasının anormal HHA aksını gösterdiği bildirilmiştir
Bennett ve ark.(182)	50 FM (İGF-1 düşük)	GH replasman tedavisi	GH replasmanı ile İGF-1 düzeylerinde artış, semptomlarda düzelme, hassas nokta sayılarında azalma, tedavinin kesilmesi ile semptomlarda artma. Bazı FM semptomlarının GH yetmezliğine sekonder olduğu belirtilmiştir.

Tablo 5.2. (devamı) Fibromiyaljili hastalarda Hipotalamus-GH-İGF-1 aksının değerlendirildiği çalışmalar

Bagge ve ark. (183)	10 FM, 10 kontrol	24 saat boyunca her 30dk.da	FM'li hastalarda GH sekresyonu, piklerin düzeyi ve süresi azalmış
Riedel ve ark. (184)	16 FM, 17 kontrol	CRH, TRH, GHRH, LHRH stimulusu ile ACTH,TSH, GH İGF-1, FSH, LH, T3	FM'de düşük İGF-1, östrojen, T3 düzeyleri, artmış ACTH ve kortizol düzeyi, CRH stimulasyonuna ısrarlı ACTH artışı, GHRH stimulasyonuna azalmış GH yanıtı
Dessein ve ark. (185)	57 FM, 114 kontrol	İGF-1, kortizol, DHEAS, GH	FM'de DHEAS, testesteron düşük iken, İGF-1 düzeyi hastaların yalnızca % 7'sinde düşük ve bu obez hastalarda daha belirgin. Düşük testesteron düzeyleri yaşam kalitesinin düşüklüğü ile ilişkili bulunmuş
Leal-Cerro ve ark.(186)	43 FM, 34 kontrol	GH spontan sekresyon ve GHRH stimulusuna yanıt, İGF-1 tayini	FM'de 24 saat GH pulsatil sekresyonunda azalma, geceleri GH sekresyonunda daha da fazla azalma, GHRH'a gruplar arasında benzer yanıt ve benzer İGF-1 düzeyleri. FM'de GHRH sonrası İGF-1'de artış olması hipofiz aktivitesinin normal olduğunu düşündürmüş
Dinser ve ark. (187)	60 FM	Hipoglisemiye GH yanıtı	Hastaların %67'sinde hipoglisemiye normal GH yanıtı, bazal İGF-1 düzeyinde düşüklük. Birçok FM'li hastada ciddi GH eksikliğinin anlamlı bir patojenik faktör olmadığı belirtilmiş ayrıca hipogliseminin hipofizer hormonların salınımı için iyi bir uyaran olmadığı belirtilmiş
Gürsel ve ark. (17)	20 FM, 20 kontrol	Anaerobik eşik üstü treadmill egzersizi, GH, ACTH, Kortizol İGF-1, prolaktin tayini	FM'de bazal GH daha düşük, İGF-1, ACTH, kortizol düzeyleri açısından fark yok, bazal prolaktin seviyesi FM'de daha fazla, FM'de egzersiz sonrası GH'de 30.dk'da anlamlı azalma fakat 90 dk. yanıtları benzer, kortizol egzersiz sonrası her iki gruptada anlamlı azalmış
Landis ve ark. (188)	25 FM, 21 kontrol	Gece boyunca her 60dk'da bir GH, prolaktin ve İGF-1 tayini	FM'de erken uyku periodunda GH ve prolaktin anlamlı daha düşük, kontrol grupta uyku başlangıcında GH ve prolaktin artıyor, bazal GH ve İGF-1 düzeyleri arası fark yok
Paiva ve ark. (154)	20FM, 10 kontrol	Treadmill egzersizi uygulaması GH, kortizon, İGF-1 yanıtı	FM'de egzersize azalmış GH ve kortizol yanıtı, egzersiz sonrası pridostigmin tedavisi verilince GH yanıtlarında düzelme FM'de var fakat kontrolde yok, anormal GH yanıtı olan FM'li hastalarda normal İGF-1 düzeyleri, pridostigmin FM'de tek başına GH düzeylerini artırmıyor. Bu çalışmada hipofiz GH rezervinin normal olduğu ve sorunun hipotalamik düzeyde olduğu belirtilmiş
Hakkinen ve ark. (155)	21 FM, 12 kontrol	11 FM ve 12 kontrol 21 hafta boyunca dayanıklılık egzersizi, 10 FM'li hasta normal aktivite GH, İGF-1, DHEAS, testesteron	Dayanıklılık egzersizleri yapan FM hastalarında semptomlarda kötüleşme olmamış, 21 hafta sonra gruplarda hormonal düzeyler arası anlamlı fark yok. egzersiz uygulanan FM'li grupta ağır iş yükü akut GH artışına neden oluyor, fakat bu bulgu 21 hafta sonra görülmemiş

Tablo 5.2. (devamı) Fibromiyaljili hastalarda Hipotalamus-GH-İGF-1 aksının değerlendirildiği çalışmalar

Jones ve ark. (156)	165 FM	6 aylık çalışma, egzersiz ve pridostigmin uygulaması, GH İGF-1 tayini	FM'li hastaların % 92'inde egzersize GH yanıtı yetersiz, pridostigmin bunu akut egzersiz uygulanan hastalarda normalize ediyor, egzersiz ve/veya pridostigmin İGF-1 düzeylerini düzeltmiyor. Egzersiz grubunda uyku bozuklukları ve anksiyete düzeliyor. Bu çalışmada FM'de egzersize anormal HHA yanıtı pridostigmin ile düzelmekte olduğu fakat İGF-1 yanıtının düzelmediği ortaya konulmuş
Walkeinen ve ark. (157)	26 FM	21 hafta boyunca haftada 2 kez Dayanıklılık egzersizi (13 hasta) 13 hastada egzersiz kontrol	Egzersiz uygulanan grupta semptomlarda ne kötüleşme nede iyileşme var, GH ve İGF-1 düzeyleri normal ve bazal düzeyler egzersizle değişmiyor,
Denko ve ark. (189)	37 FM, 39 kontrol	GH, İGF-1, insülin	FM'de GH anlamlı fazla, insülin düzeyleri yüksek fakat İGF-1 düzeyleri benzer, GH ve İGF-1 düzeyleri arası ilişki yok
Cuatrecasas ve ark. (190)	493 FM	İTT, GH ve İGF-1 tayini	Hastaların %34'ünde ciddi GH düşüklüğü ve İTT'ye yetersiz GH yanıtı
Ross ve ark. (158)	165 FM	Treadmill egzersizi, İGF-1, GH sitokin tayinleri	Egzersize GH yanıtlarına göre gruplandırılmış ve GH artışı olmayan hastalar daha az fit bulunmuş, İGF-1 yanıtları açısından GH artışı olan grup ile olmayan grup arasında fark yok. Egzersize GH yanıtı yetersizliği artan ağrı, ve hassas nokta sayıları ile ilişkili bulunmuş bunun da nedeni bu gruptaki sitokinlerin artışına bağlanmış
Cuatracesas ve ark. (191)	24 FM	GH tedavisi bir yıl boyunca (12 hastaya)	GH tedavisi alan grupta hassas nokta sayılarında %60 azalma, FIQ ve VAS skorlarında anlamlı düzelme görülmüş. Şiddetli FM'si olan hastalarda İGF-1 düzeyleride düşük bulunmuş
Jones ve ark. (159)	154 FM	6 ay boyunca pridostigmin ve/ veya aerobik egzersiz, GH ve İGF-1	Egzersiz öncesi pridostigmin verilmesi egzersize GH yanıtını 6 ay sonraki ölçümlerde düzeltmesine rağmen egzersize İGF-1 yanıtı GH ile korele değil ve artmamış

İTT: insülin tolerans testi, OA: osteoartrit, kronik pelvik ağrı, RA: romatoid artri

6. SONUÇLAR

1. Tedavi sonrası her iki grupta da klinik değerlendirme parametrelerinde (hassas nokta sayısı, FIQ skoru ve ağrı skorları) anlamlı düzelmeler saptanmıştır.
2. Aerobik egzersiz grubunda sabah tutukluğu, SF-36'nın alt bileşenlerinden vücut ağrısı, sosyal fonksiyon ve fiziksel bileşenler alt ünitelerinde iyileşme gözlenmiştir.
3. Hastaların egzersiz testine ilişkin parametrelerden egzersiz süresi, aerobik egzersiz grubunda daha uzun olarak tespit edilmiştir.
4. GH'nin bazal değerine göre diğer iki ölçümde artış saptanmıştır. Altı haftalık egzersiz tedavisi sonrasında GH değerlerindeki bu artış daha belirgin hale gelmiştir. Ancak artış istatistiki seviyeye ulaşmamış ve her iki grup arasında fark tespit edilmemiştir.
5. Aerobik egzersiz grubunda 6 haftalık tedavi sonrasında yapılan test sonrası ölçümde kortizol düzeylerinde düşme tespit edilmiş olup bu sonuç dikkat çekicidir.
6. ACTH ve İGF-1 hormonlarında üç ölçüm arasında, tedavi öncesi – sonrasında ve gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir.
7. Araştırmanın sonuçları FM'de HHA aksda değişiklik olduğu ve uygulanan egzersiz tedavisinin aks üzerinde etkili olduğu hipotezini kısmen desteklemiştir.
8. Elde edilen sonuçlar, sekonder amacımız olan egzersizin FM semptomları üzerinde etkili olduğu hipotezimizi doğrulamıştır.
9. Daha geniş hasta grubu ile ve daha sensitif ve hassas değerlendirme parametrelerinin de eklenerek bu çalışmaya devam edilmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

ÖZET

Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda, Aerobik Egzersiz Tedavisine Hipotalamik-Hipofizer-Adrenal Hormonal Yanıtın Değerlendirilmesi

Fibromiyalji sendromu (FM) yaygın ve kompleks bir kronik ağrı sendromudur. FM kronik yaygın ağrı ve basınca ağrılı yanıt olan allodini ile karakterizedir. Yapılan bazı çalışmalarda FM klinik semptomları ile hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aks arasında ilişki olduğu ileri sürülse de, HHA aks değişikliklerinin FM'de ki rolü net değildir. FM tedavisinde egzersiz önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmanın öncelikli amacı FM'li hastalarda aerobik egzersiz tedavisine HHA aks hormonal yanıtlarının değerlendirilmesidir. Bu çalışmadaki ikincil amacımız ise FM'de egzersiz tedavilerinin etkilerini incelemektir.

1990 Amerikan Romatizma Koleji kriterlerine göre FM tanısı almış 50 kadın (20-49 yaş) hasta randomizasyon tekniğine uygun olarak ev egzersiz programı grubu (Grup 1) veya yürüme bandı aerobik egzersiz grubu (Grup 2) olarak ayrılmışlardır. Grup 1'deki hastalar (n=25) FM tedavisi açısından esneklik ve gerginlik egzersizlerini içeren 6 haftalık ev egzersiz programı uygulamışlardır. Grup 2'deki hastalar (n=25) ise 6 hafta süreyle, haftada 3 kez yürüme bandı üzerinde aerobik egzersiz tedavisi almışlardır. Her egzersiz seansı, 5'er dakikalık ısınma ve soğuma dönemleri arasında 40-50 dakika süre olarak planlanmıştır. Değerlendirme parametreleri olarak, sabah tutukluğu süresi (dk), ağrı şiddeti (VAS), uyku kalitesi, hassas noktalar, yetersizlik (fibromiyalji etki sorgulaması), yaşam kalitesi (Kısa form-36) ele alınmıştır. Tüm hastalar yürüme bandı üzerinde anaerobik eşiklerini (AT) belirlemek üzere ergospirometik egzersiz testine tabi tutulmuşlardır. Sonrasında aynı hafta içinde, bir başka gün bazal plazma büyüme hormonu (GH), adrenokortikotropik hormon (ACTH), insülin benzeri büyüme faktörü-1(İGF-1) ve kortizol değerlerini saptamak için kan örnekleri alınmış ve hastalara kendi AT yoğunluk değerleri üzerinde egzersiz uygulanmıştır. Her hasta için egzersiz süresi 15 dakika olarak belirlenmiştir. Hormon seviyelerinin belirlenmesi için tekrar kan örnekleri hemen egzersiz bitiminde ve bundan 60 dakika sonra tekrarlanmıştır. Tüm bu değerlendirmeler 6 haftalık tedavi bitiminde bir kez daha tekrarlanmıştır.

Ortalama yaş Grup 1'de 36.9 ±7.8, Grup 2'de ise 35.1± 8.1 olarak saptanmıştır ve gruplar arasında yaş, hastalık süresi, almış olduğu önceki tedaviler ve ek hastalık varlığı açısından farklılık saptanmamıştır. Tedavi sonrası her iki grupta da klinik değerlendirme parametrelerinde anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Bazı parametreler açısından aerobik egzersiz grubunda daha anlamlı ilerlemeler saptanmıştır. Hassas nokta sayısı, FIQ skoru ve ağrı açısından her iki grupta da düzelme saptanmıştır. Bunlara ek olarak aerobik egzersiz grubunda (Grup 2) sabah tutukluğu, Kısa form-36'nın alt bileşenlerinden vücut ağrısı, sosyal fonksiyon ve fiziksel bileşenler alt ünitelerinde iyileşme gözlenmiştir. Hastaların egzersiz testine ilişkin parametrelerden egzersiz süresi, aerobik egzersiz grubunda daha uzun olarak tespit edilmiştir.

GH'nun bazal değerine göre diğer iki ölçümde artış saptanmıştır. Altı haftalık egzersiz tedavisi sonrasında GH değerlerindeki bu artış daha belirgin hale gelmiştir. Ancak artış istatistiki seviyeye ulaşmamış ve her iki grup arasında fark tespit edilmemiştir. Aerobik egzersiz grubunda 6 haftalık tedavi sonrasında yapılan test

sonrası ölçümde kortizol düzeylerinde düşme tespit edilmiş olup bu sonuç dikkat çekicidir. Diğer hormonlarda üç ölçüm arasında, tedavi öncesi – sonrasında ve gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir.

Araştırmanın sonuçları FM'de HHA aksda değişiklik olduğu ve uygulanan egzersiz tedavisinin aks üzerinde etkili olduğu hipotezini kısmen desteklemiştir. Diğer yandan elde edilen sonuçlar, sekonder amacımız olan egzersizin FM semptomları üzerinde etkili olduğu hipotezimizi doğrulamıştır. Daha geniş hasta grubu ile ve daha sensitif ve hassas değerlendirme parametrelerinin de eklenerek bu çalışmaya devam edilmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Aerobik egzersiz, Egzersiz tolerans testi, Fibromiyalji, Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks, Kısa form-36

SUMMARY

Investigation of hypothalamic-pituitary-adrenal hormonal response to aerobic exercise in patients with Fibromyalgia syndrome

Fibromyalgia Syndrome (FM) is a common and complex chronic pain disorder. FM is characterized by chronic widespread pain and allodynia, a painful response to pressure. Although, some studies suggest that there may be relationship between the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and clinical manifestations of FM, the role of the HPA axis alterations in FM is not clear. Exercise is an important component of the management of FM. The first aim of this study was to evaluate the HPA hormonal responses to aerobic exercise treatment in patient with FM. The second aim of this study was to investigate the effects of exercise treatments in FM.

Fifty women (20-49 year) with FM according to the American College of Rheumatism criteria were randomized to either home exercise (group 1) or treadmill aerobic exercise treatment group (group 2) using a sequence of random numbers. Group 1 (n=25) performed home exercises consisting of stretching and flexibility for the treatment of fibromyalgia for 6 weeks. Group 2 (n=25) performed to aerobic exercise on the treadmill, three times a week for 6 weeks. Each exercise session was planned to last 40–50 min including 5 min of warm-up and cool-down periods. Assessment parameters included morning stiffness duration (min), pain severity (VAS), sleep quality, tender points, disability (Fibromyalgia Impact Questionnaire), quality of life (Short Form 36). All patients were subjected to an ergospirometric exercise test on the treadmill to determine anaerobic threshold (AT). On another day during the same week, blood sample was collected for basal plasma levels of growth hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (İGF-1), cortisol, and adrenocorticotrophic hormone (ACTH); and subjects exercised on treadmill at an intensity above their AT. The duration of the exercise was 15 minutes for all patients. Blood samples were collected again to measure hormone levels just after the exercise stopped and 60 minutes later. All assessments were repeated at the end of 6 weeks of treatment.

The mean age was 36.9 ±7.8 yr in group 1 and 35.1± 8.1 yr in group 2. The ages of the patients in two groups showed no difference. There were significant improvements in both groups in clinical assessment parameters at the end of treatment. Aerobic exercise group had a higher improvement in some parameters. There were significant improvements in both groups regarding tender point count, FIQ score and pain after treatment. The bodily pain and social functioning among SF-36 subscales, physical component summary measure and morning stiffness duration also improved in group 2. The exercise duration in Group 2 was significantly higher than Group 1.

The levels of GH increased after the exercise test and decreased at 60 min compared to the basal level. This increase after exercise test was more characteristic after the exercise treatment for 6 weeks. But the change was not different between groups. The cortisol levels decreased significantly at after test and 60 min after the treatment for 6 weeks in group 2. ACTH and IGF-1 levels did not change in time, and there was no difference between groups.

The results of the present study partially support the our hypothesis that alterations HPA axis in FM and the effectiveness of exercise treatment on HPA axis. On the other hand, these results confirm that the exercise treatment effective at improving FM symptoms. This study should be continued in case of the addition of more sensitive assessment parameters within large number of patients.

Key words: Aerobic exercise, Exercise tolerance test, Fibromyalgia, Hypothalamo-pituitary-adrenal axis, Short form-36

KAYNAKLAR

1. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. BMC Musculoskeletal Disorders 2007;8:27.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. Arthritis & Rheumatism 1990; 33:160–72.
3. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, Starck LO, Keck PE Jr. Family study of fibromyalgia. Arthritis & Rheumatism. 2004;50:944-52.
4. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis & Rheumatism. 1995;38:19-28.
5. Forseth KO, Gran JT, Husby G. A population study of the incidence of fibromyalgia among women aged 26-55 years. British Journal of Rheumatology 1997;36:1318-23.
6. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: comparing the demographic and clinical characteristics in 100 random community cases of fibromyalgia versus controls. Journal of Rheumatology 1999;26:1577-85.
7. Clauw DJ. Fibromyalgia: An overview. American Journal of Medicine 2009; 122(12 Suppl):S3-S13
8. Cantürk F (2000). Fibromiyalji ve diğer eklem dışı romatizmal hastalıklar. In *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* (eds. Beyazova M, Kutsal YG). pp 1654-82. Güneş Kitabevi, Ankara.
9. Unluhizarcı K, Tanrıverdi F. Physiology of hypothalamus-pituitary axis. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2:1-3.
10. Guyton AC, Hall JE (1996). *Textbook of Medical Phsiology.* 9th ed. W.B. pp 957-70. Saunders Company, Pennsylvania.
11. Dessein PH, Shipton EA, Joffe BI, Hadebe DP, Stanwix AE, Van der Merwe BA. Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal

steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. Pain 1999; 83: 313-9.

12. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatique syndrome. Rheumatic Disease Clinics of North America 1996;22:267-284.
13. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Ro M, Lundberg U. Fibromyalgia syndrome is associated with hypocortisolism. International Journal of Behavioral Medicine 2010;17:223-33.
14. Cuatrecasas G, Gonzalez MJ, Alegre C, Sesmilo G, Fernandez-Solà J, Casanueva FF, Garcia-Fructuoso F, Poca-Dias V, Izquierdo JP, Puig-Domingo M. High prevalence of growth hormone deficiency in severe fibromyalgia syndromes. Journal of Clinical Endocrinolology & Metabolism 2010; 95:4331-7.
15. Thomas EN, Blotman F. Aerobic exercise in fibromyalgia: a practical review. Rheumatol International 2010; 30:1143-50.
16. Ortega E, García JJ, Bote ME, Martín-Cordero L, Escalante Y, Saavedra JM, Northoff H, Giraldo E. Exercise in fibromyalgia and related inflammatory disorders: known effects and unknown chances. Exercise Immunology Review 2009;15:42-65.
17. Gursel Y, Ergin S, Ulus Y, Erdogan MF, Yalcin P, Evcik D. Hormonal responses to exercise stress test in patients with fibromyalgia syndrome. Clinical Rheumatology 2001;20:401-5.
18. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. In Arthritis and allied condition,12th.ed.,Lea &Febiger edited by DJ.Mc Carty and WJ Kopman, 1992:1383.
19. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the“fibrositis” syndrome. Bulletin on the Rheumatic Disaeses 1977;28:928-31.

20. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. Seminars in Arthritis & Rheumatism 1981;11:151-71.
21. Jain AK, Carruthers BM, van de Sande M, Barron SR, Donaldson S, Dunne JV. Fibromyalgia syndrome: Canadian clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols-a consesus document. Journal of Musculoskelatal Pain 2003;11:3-76.
22. Richards S. The pathophysiology of fibromyalgia. CPD Rheumatology 2001;2:31-5.
23. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. Arthritis Care Research (Hoboken). 2010;62:600-10.
24. Clauw DJ, Chrousos GP. Chronic pain and fatigue syndromes: overlapping clinical and neuroendocrine features and potential pathogenic mechanisms. Neuroimmunomodulation 1997;4:134-53.
25. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. Seminars in Arthritis & Rheumatism 2008;37:339-52.
26. Clauw DJ. Fibromyalgia: update on mechanisms and management. Journal of Clinical Rheumatology 2007;13:102-9.
27. Marcus DA (2005). A Primary Care Guide to Practical Management. In *Chronic Pain.* pp 15-30. PA Human Pres. Pain Institute, University of Pittsburgh, Pittsburgh.
28. Gür A, Çevik R, Nas K, Saraç AJ, Özen Ş. Quality of life in young fibromyalgia patients and effect of deppression. Aplar J Rheumatol.. 2006;9:70-8.
29. Buskila D, Neumann L, Hazanov I, Carmi R. Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. Seminars in Arthritis & Rheumatism 1996;26:605-11.

30. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. Arthritis Rheumatism 2006;54:1682-86.
31. Pellegrino MJ, Waylonis GW Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 1989;70;61-3.
32. Buskila D. Genetics of chronic pain states. Best Practice & Research Clinical Rheumatolology 2007;21:535-47.
33. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA. 1992;267:1244-52.
34. McLean SA, Clauw DJ. Predicting chronic symptoms after an acute "stressor"—lessons learned from 3 medical conditions. Med Hypotheses.2004;63:653-58.
35. Boisset-Pioro MH, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheumatism 1995;38:235-41.
36. Glass JM, Lyden A, Petzke F, Clauw D. The effect of brief exercise cessation on pain, fatigue, and mood symptom development in healthy, fit individuals. Journal of Psychosomatic Research 2004;57:391-98.
37. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. Journal of Rheumatology 1997; 24: 555-9.
38. Gursoy S, Erdal E, Sezgin M, Barlas IO, Aydeniz A, Alaşehirli B, Sahin G. Which genotype of MAO gene that the patients have are likely to be most susceptible to the symptoms of fibromyalgia? Rheumatology International 2008; 28: 307-11.
39. Yuen KC, Bennett RM, Hryciw CA, Cook MB, Rhoads SA, Cook DM. Is further evaluation for growth hormone (GH) deficiency necessary in fibromyalgia patients with low serum insulin-like growth factor (IGF)-I levels? Growth Hormone & IGF Research 2007; 17: 82-8.
40. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K, McClure LA. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis

function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Journal of Rheumatology. 2000;27:1526-30.

41. Okifuji A, Turk DC. Sex hormones and pain in regularly menstruating women with fibromyalgia syndrome. Journal of Pain 2006; 7: 851-9.
42. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypotalamic-pituiter-gondal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potencial roles of depression, Fatigue and sleep disaturbance in the occurrence of hypocortisolism. Annals of Rheumatic Disease 2004;63:1504-6.
43. Kaufman J, Birmaher B, Perel J, Dahl RE, Moreci P, Nelson B, Wells W, Ryan ND. The corticotropin releasing hormone challenge in depressed abused, depressed nonabused, and normal control children. Biological Psychiatry 1997; 42: 669-79.
44. Neeck G, Riedel W. Neuromediator and hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome: results of chronic stress? Baillieres Clinical Rheumatology 1994; 8: 763-75.
45. Gur A, Cevik R, Nas K, Colpan L, Sarac S. Cortisol and hypotalamic-pituiter-gonadal axis hormones in follicular phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depression on these hormones. Arthritis Research & Therapy 2004;6:232-8.
46. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia: light microscopical and histochemical findings. Scandinavian Journal of Rheumatology1986;15:1-6.
47. Kozanoğlu E, Şahin M. Fibromiyalji Sendromunun etiyopatogenezi. Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergileri 2002;17:23-29.
48. Bennet RM, Clark SR, Goldenberg L. Aerobics fitness in patients with fibromyalgia – a controlled study of respiratory gas Exchange and 133 xenon clearance from exercising muscle. Arthritis Rheumatism 1989; 32:454-60.
49. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. Rheumatic Disease Clinics of North America 1996; 22: 267-84.

50. Van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): is PFS a disorder of neuroendocrine reactivity? Scandinavian Journal of Rheumatology 1992; 21: 35-7.
51. Anderberg UM, Liu Z, Berglund L, Nyberg F. Elevated plasma levels of neuropeptide Y in female fibromyalgia patients. European Journal of Pain 1999;3:19-30.
52. Krsnich-Shriwise S. Fibromyalgia syndrome: an overview. Physical Therapy 1997;77:68-75.
53. Gracely RH, Grant MA, Giesecke T. Evoked pain measures in fibromyalgia. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2003;17:593-609.
54. Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effects of stimulus type and mode of presentation. Pain 2003;105:403-13.
55. Gerster JC, Hadj-Djilani A. Hearing and vestibular abnormalities in primary fibrositis syndrome. Journal of Rheumatology 1984;11:678-80.
56. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. Pain 2005;114:295-302.
57. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central -opioid receptor availability in fibromyalgia. The Journal of Neuroscience 2007;27:10000-6.
58. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, Walker DJ, Chappell AS, Arnold LM. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. Pain 2008; 136: 432-44.
59. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. Arthritis & Rheumatism 1994;37:1593-1601.

60. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, Stewart KE, Alarcón GS, Mountz JD. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. Arthritis & Rheumatism 1995;38:926-38.
61. Guedj E, Cammilleri S, Niboyet J, Dupont P, Vidal E, Dropinski JP, Mundler O. Clinical correlate of brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia. The Journal of Nuclear Medicine 2008;49:1798-1803.
62. Adiguzel O, Kaptanoglu E, Turgut B, Nacitarhan V. The possible effect of clinical recovery on regional cerebral blood flow deficits in fibromyalgia: a prospective study with semiquantitative SPECT. Southern Medical Journal 2004;97:651-5.
63. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis & Rheumatism 2002;46:1333-43.
64. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. Journal of Rheumatology 2004;31:364-78.
65. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. Arthritis & Rheumatism 2005;52:1577-84.
66. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. Brain 2004;127:835-43.
67. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, Gracely RH, Clauw DJ. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. Arthritis & Rheumatism 2003;48:2916-22.
68. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM. Psychological Status in primary fibrositis and fibrositis associated with rheumatoid arthrits. Journal of Rheumatology 1984;11:500-6.

69. Clark S, Campbell SM, Forehand ME, Tindall EA, Bennet RM. Clinical characteristics of fibrositis. A “blinded” controlled study using standard psychological tests. Arthritis & Rheumatism 1985;28:132-7.
70. Evcik D, Aytaç F. The effects of thearapy in the treatment of primary fibromyalgia patients. Romatizma 2001; 16: 27-31.
71. Moldofsky H. Sleep and pain. Sleep Medicine 2001;5:387-98.
72. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. In: Koopman WJ ed. Arthritis and allied Conditions. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.2001:1811-44.
73. Togo F, Natelson BH, Adler GK, et al. Plasma cytokine fluctuations over time in healthy controls and patients with fibromyalgia. Experimental Biology and Medicine (Maywood) 2009;234:232-240.
74. Wang H, Moser M, Schiltenwolf M, Buchner M. Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia—a prospective longitudinal study over 6 months. Journal of Rheumatology 2008;35:1366-1370.
75. Rao SG, Bennett RM. Pharmacological therapies in fibromyalgia. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17:611-627. Abeles M, Solitar BM, Pillinger MH, Abeles AM. Update on fibromyalgia therapy. American Journal of Medicine 2008;121:555-561.
76. Helmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. Current Consult. 2006;1:2110-19.
77. Clauw DJ. The taxonomy of chronic pain: moving toward more mechanistic classifications. In: Wallace DJ, Clauw DJ, eds. Fibromyalgia & Other Central Pain Syndromes. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:9-16.
78. Yunus MB, Masi AT, Aldağ JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. Journal of Rheumatology 1989;19:62-71.
79. Yunus MB, Masi AT Calabro JJ. Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1981; 11:151-71.
80. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC. Fibromyalgia in men:Comparison of clinical features primary fibromyalgia syndrome: A controlled and blinded study. Journal of Rheumatology 1989;16:97-101.

81. Inanıcı F, Yunus MB, Edward S, Rachlin MD (2002). Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnosis, and biopathophysiologic mechanisms. In: *Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management* (Eds. Rachlin ES, Rachlin IS). pp3-32. 2nd.ed. Mosby Co, New York.
82. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and "connective tissue disease features" in fibromyalgia syndrome: A controlled study. Journal of Rheumatology 1993; 20: 1557-60.
83. Richards S. The pathophysiology of fibromyalgia. CPD Rheumatology 2001;2:31-5.
84. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes: Rheumatology Ed by Klippel JH, Dieppe PA.2 nd edition. Vol1, Mosby, Philadelphia, 1998,15.1-12.
85. Kaplan R. Physical Medicine & Rehabilitation Review 2 nd edition. Pearls of Wisdom: Mc Graw Hill 2005:199-206.
86. Clauw DJ, Katz P. The overlap between fibromyalgia and inflammatory rheumatic disease: when and why does it occur? Journal of Clinical Rheumatolology 1995;1:335-342.
87. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. JAMA 2004;292:2388-95.
88. Arnold LM, Keck PEJ, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. Psychosomatics 2000;41:104-13.
89. Norregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsoe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. Pain1995;61:445-9.
90. Fishbain D. Evidence-based data on pain relief with antidepressants. Annals of Medicine 2000;32:305-16.
91. Adelman LC, Adelman JU, Von Seggern R, Mannix LK. Venlafaxine extended release (XR) for the prophylaxis of migraine and tensiontype headache: a retrospective study in a clinical setting. Headache 2000;40:572-80.
92. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of

duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. Pain 2005;119:5-15.

93. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. Clinical Therapeutics 2008;30:1988-2004.
94. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, Chen W, Palmer RH. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. Journal of Rheumatology 2009;36:389-409.
95. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U; Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. Arthritis & Rheumatism 2005;52:1264-73.
96. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP Jr, Sharma U, Martin SA, Barrett JA, Haig G. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. Journal of Pain 2008;9:792-805.
97. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP Jr, Martin SA, Sharma U. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. Journal of Rheumatology 2008;35:502-14.
98. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. Arthritis & Rheumatism 2009;60:299-309.
99. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. Arthritis & Rheumatism 2005;52:2495-2505.
100. Russell J, Michalek JE, Xiao Y, Hynes W, Vertiz R, Lawrence R. Therapy with a central alpha 2-adrenergic agonist (tizanidine) decreases

cerebrospinal fluid substance P, and may reduce serum hyaluronic acid as it improves the clinical symptoms of the fibromyalgia syndrome [abstract]. Arthritis & Rheumatism 2002;46:S614.

101. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. American Journal of Medicine 2003;114:537-45.
102. Vlaeyen JW, Teeken-Gruben NJ, Goossens ME, Rutten-van Mölken MP, Pelt RA, van Eek H, Heuts PH. Cognitive educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. I. Clinical effects. Journal of Rheumatology 1996;23:1237-45.
103. Nicassio PM, Radojevic V, Weisman MH, Schuman C, Kim J, Schoenfeld-Smith K, Krall T. A comparison of behavioral and educational interventions for fibromyalgia. Journal of Rheumatology 1997;24:2000-7.
104. Arnold LM. Strategies for managing fibromyalgia. American Journal of Medicine 2009; 122 (12 Suppl):S31-43.
105. Thieme K, Turk DC, Flor H. Responder criteria for operant and cognitive-behavioral treatment of fibromyalgia syndrome. Arthritis & Rheumatism 2007;57:830-6.
106. Oliver K, Cronan TA, Walen HR, Tomita M. Effects of social support and education on health care costs for patients with fibromyalgia. Journal of Rheumatology 2001;28:2711-9.
107. King SJ, Wessel J, Bhambhani Y, Sholter D, Maksymowych W. The effects of exercise and education, individually or combined, in women with fibromyalgia. Journal of Rheumatology 2002;29:2620-7.
108. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, Cross ML, Stratigakis D, Evans B, Goldenberg DL, Iversen MD, Katz JN. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. Archives of Internal Medicine 2007;167:2192-2200.
109. Basford JR (2005). Therapeutic physical agents. In *Physical Medicine&Rehabilitation (*ed. Delisa JA*)* pp.251-70. Lippincott William&Wilkins: Philadelphia.

110. Belanger AY (2008). Kanıta dayalı elektroterapi. Feryal Matbaacılık Sanayi:Ankara.pp 43-96.
111. Gursel Y (2000). Terapötik egzersizler. In *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* (ed. Beyazova M, Gokce Kutsal Y) pp.909-29. Güneş Kitabevi: Ankara.
112. Okifuji A, Bradshaw DH, Olson C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. Clinical Rheumatology 2009;28:475-8.
113. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H Blotman F, Branco JC, Buskila D, Da Silva JA, Danneskiold-Samsøe B, Dincer F, Henriksson C, Henriksson KG, Kosek E, Longley K, McCarthy GM, Perrot S, Puszczewicz M, Sarzi-Puttini P, Silman A, Späth M, Choy EH; EULAR. Eular evidence-based recommendations for the management of Fibromyalgia syndrome. Annals of Rheumatic Disaeses 67:536–41.
114. Klinge K, Magnusson SP, Simonsen EB, Aagaard P, Klausen K, Kjaer M. The effect of strength and flexibility training on skeletal muscle electromyographic activity, stiffness, and viscoelastic stress relaxation response. American Journal of Sports Medicine 1997;25:710-6.
115. Thomas EN, Blotman F. Aerobic exercise in fibromyalgia: a practical review. Rheumatology International 2010;30:1143-50.
116. Staud R, Robinson ME, Price DD. Isometric exercise has opposite effects on central pain mechanisms in Fibromyalgia patients compared to normal controls. Pain 2005;118:176–84.
117. Valkeinen H, Häkkinen A, Alen M, Hannonen P, Kukkonen-Harjula K, Häkkinen K. Physical fitness in postmenopausal women with Fibromyalgia. International Journal of Sports Medicine 2008;29:408–13.
118. Jones J, Rutledge DN, Jones KD, Matallana L, Rooks DS. Self-assessed physical function levels of women with Fibromyalgia: a national survey. Women's Health Issues 2008; 18:406–12.
119. Etnier JL, Karper WB, Gapin JI, Barella LA, Chang YK, Murphy KJ. Exercise, Fibromyalgia and fibrofog: a pilot study. Journal of Physical Activity and Health 2009; 6:239–46.

120. Inanıcı F, Yunus MB, Edward S Rachlin MD (2002). Management of Fibromyalgia Syndrome. In: Rachlin ES, Rachlin IS. Eds. Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management. 2nd.Ed., NewYork:Mosby Co; pp: 33-58.
121. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley H, Haskel WL ,Polock ML. Execise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation 1995;91:580-615.
122. Braun LT. Exercise physiology and cardiovascular fitness. Nursing Clinics of North America 1991; 26:135-47.
123. Fletcher GF. Exercise standards. AHA Medical/Scientific statement 1990;82:2286-2322.
124. Bölükbaşı N (2000). Kardiyovasküler fonksiyon testleri. . In *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon* (ed. Beyazova M, Gokce Kutsal Y) pp.627-41. Güneş Kitabevi: Ankara.
125. Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in Fibromyalgia (1988–2005). Health Qual Life Outcomes 2006;4:67.
126. Weber KT. Principles and application of cardiopulmonary exercise testing. In: Fishman AP. Pulmonary Diseases and disorders, 3rd ed. Mc Graw-Hill 1998: 575-88.
127. Weisman IM, Zeballos RJ. Clinical exercise testing. Clinics in Chest Medicine 2001; 22: 679-701.
128. Wilmore JH, Costill DL. Physiology of Sport and Exercise: 3rd Edition. 2005. Champaign, IL: Human Kinetics.
129. Mountain SJ, Laird JE, Latzka WA, Savvaka MN. Aldosterone and vasopressin responses in the heart: hydration level and exercise intensity effects. Medicine & Science in Sports & Exercise 1997;29:661-8.
130. VanHelder WP, Goode RC, Radomski MW. Effect of anaerobic and aerobic exercise of equal duration and work expenditure on plasma grovvth hormone levels. European Journal of Applied Physiology 1984;52:255-7.

131. Karagiorgos A, Garcia JF, Brooks GA. Growth hormone response to continuous and intermittent execise. Medicine & Science in Sports & Exercise 1979;19:302-7.
132. Kraemer RR, Kilgore JL, Kraemer GR, Castracane VD. Growth hormone, IGF-I and testosterone responses to resistive exercise. Medicine & Science in Sports & Exercise 1992;24:1346-52.
133. Farrell PA, Gardhvvaite TL, Gustavson AB. Plasma adrenocorticotropin and cortisol responses to submaximal and exhaustive exercise. Journal of Applied Physiology 1983;55:1441-4.
134. Barwich D. Exercise-induced lypolysis in patients with central Cushing diseases. International Journal of Sports Medicine 1980;1:120-126.
135. Mastorakos G, Pavlatou M. Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axes. Hormone & Metabolic Research 2005;37:577-84.
136. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. Pain 1983 ;17:45-56.
137. Gürsel Y, Ataman Ş, Gök H, Gündüz N. Fibromiyalji sendromu tedavisinde iki farklı aerobik egzersiz tipinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Romatizma 1998;13;23-9.
138. Burckhardt CS, Clark Sr, Bennet RM. The fibromiyalgia impact questionnaire: development and validation. Journal of Rheumatology 1991;18:728-33.
139. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and realibility of the Turkish version of the Fibromyalgia impact questionnaire. Rheumatology International 2000; 20:9-12.
140. Ware JE. SF-36 health survey update. Spine 2000;15;25:3130-9.
141. Koçyiğit H. Aydemir Ö, Fişek G. Kısa form-36(KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenirliliği ve geçerliliği. İlaç ve Tedavi Dergisi 1999;12:102-6.
142. McCain GA, Bell DA, Mai FM, Halliday PD. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the

manifestations of primary Fibromyalgia. Arthritis & Rheumatism 1988; 31:1135–41.

143. Richards SC, Scott DL. Prescribed exercise in people with Fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. British Medical Journal 2002;325:185.
144. Valim V, Oliveira L, Suda A Silva L, de Assis M, Barros Neto T, Feldman D, Natour J. Aerobic fitness effects in Fibromyalgia. Journal of Rheumatology 2003;30:1060–9.
145. Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA. Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in Fibromyalgia. A 4.5 year prospective study. Scand Journal of Rheumatology 1996; 25:77–86.
146. Gowans SE, deHueck A, Voss S, Silaj A, Abbey SE, Reynolds WJ. Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with Wbromyalgia. Arthritis & Rheumatism 2001;45:519–29.
147. King SJ, Wessel J, Bhambhani Y, Sholter D, Maksymowych W. The effects of exercise and education, individually or combined, in women with Fibromyalgia. Journal of Rheumatology 2002;29:2620–7.
148. Schachter CL, Busch AJ, Peloso PM, Sheppard MS. Effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with Fibromyalgia: a randomized controlled trial. Physical Therapy 2003;83:340–58.
149. Da Costa D, Abrahamowicz M, Lowensteyn I, Bernatsky S, Dritsa M, Fitzcharles MA, Dobkin PL. A randomized clinical trial of an individualized home-based exercise programme for women with Fibromyalgia. Rheumatology 2005;44:1422–7.
150. Kjaer M, Dela FM (1996). Endocrine responses to exercise. In:Guetz-Hoffman L, ed. Exercise and immune function. Florida: CRC Press, pp: 1-19.
151. Howlett TA. Hormonal responces to exercise and training: A short review. Clinical Endocrinology 1987;26:723-742.
152. Van Denderen JC, Boersma JW, Zeinstra P, Hollander AP, van Neerbos BR. Physiological effects of exhaustive physical exercise in primary fibromyalgia syndrome (PFS): Is PFS a disorder of neuroendocrine activity? Scandinavian Journal of Rheumatology 1992; 21:35-7.

153. Meiworm L, Deodar A, Bennett R. Prydostigmine induced enhancement of growth hormone release in fibromyalgia patients. Arthritis & Rheumatism 1996;39:S276.
154. Paiva ES, Deodhar A, Jones KD, Bennett R.Impaired growth hormone secretion in fibromyalgia patients: evidence for augmented hypothalamic somatostatin tone. Arthritis & Rheumatism 2002;46:1344-50.
155. Häkkinen K, Pakarinen A, Hannonen P, Häkkinen A, Airaksinen O, Valkeinen H, Alen M. Effects of strength training on muscle strength, cross-sectional area, maximal electromyographic activity, and serum hormones in premenopausal women with fibromyalgia. Journal of Rheumatology 2002;29:1287-95.
156. Jones KD, Burckhardt CS, Deodhar AA, Perrin NA, Hanson G, Bennett RM. Pyridostigmine normalizes growth hormone response to acute exercise in fibromyalgia patients, but it is not superior to exercise for symptom control. Arthritis & Rheumatism 2005;52:S267.
157. Valkeinen H, Häkkinen K, Pakarinen A, Hannonen P, Häkkinen A, Airaksinen O, Niemitukia L, Kraemer WJ, Alén M. Muscle hypertrophy, strength development, and serum hormones during strength training in elderly women with fibromyalgia. Scand Journal of Rheumatology 2005;34:309-14.
158. Ross RL, Jones KD, Bennett RM, Ward RL, Druker BJ, Wood LJ. Preliminary Evidence of Increased Pain and Elevated Cytokines in Fibromyalgia Patients with Defective Growth Hormone Response to Exercise. The Open Immunology Journal 2010;3:9-18.
159. Jones KD, Deodhar AA, Burckhardt CS, Perrin NA, Hanson GC, Bennett RM. A combination of 6 months of treatment with pyridostigmine and triweekly exercise fails to improve insulin-like growth factor-I levels in fibromyalgia, despite improvement in the acute growth hormone response to exercise. Journal of Rheumatology 2007;34:1103-11.
160. Kirnap M, Colak R, Eser C, Ozsoy O, Tutus A, Kelestimur F. A comparison between low-dose (1 microg), standard-dose (250 microg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-

adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. Clinical Endocrinology 2001;55:455-59.

161. Calis M, Gokce C, Ates F, Ulker S, Izgi HB, Demir H, Kirnap M, Sofuoglu S, Durak AC, Tutus A, Kelestimur F. Investigation of the hypothalamo-pituiatary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. Journal of Endocrinological Investigation 2004;27:42-6.
162. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. Journal of Rheumatology 1993;20:469-74.
163. Riedel W, Layka H, Neeck G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. Z Rheumatol. 1998;57 Suppl 2:81-7.
164. Griep EN, Boersma JW, Lentjes EG, Prins AP, van der Korst JK, de Kloet ER. Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. Journal of Rheumatology. 1998;25:1374-81.
165. Riedel W, Schlapp U, Leck S, Netter P, Neeck G. Blunted ACTH and cortisol responses to systemic injection of corticotropin-releasing hormone (CRH) in fibromyalgia: role of somatostatin and CRH-binding protein. Annals of The New York Academy of Sciences 2002;966:483-90.
166. Wingenfeld K, Heim C, Schmidt I, Wagner D, Meinlschmidt G, Hellhammer DH. HPA axis reactivity and lymphocyte glucocorticoid sensitivity in fibromyalgia syndrome and chronic pelvic pain. Psychosomatic Medicine 2008;70:65-72.
167. Wingenfeld K, Nutzinger D, Kauth J, Hellhammer DH, Lautenbacher S. Salivary cortisol release and hypothalamic pituitary adrenal axis feedback sensitivity in fibromyalgia is associated with depression but not with pain. Journal of Pain 2010; doi:10.1016/j.pain.2010.02.011…….
168. Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglicemia in

women with fibromyalgia syndrome. American Journal Medicine 1999;106:534-43.

169. Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Responses of the sympathetic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. Arthritis & Rheumatism 2000;43:872-80.
170. Tanrıverdi F, Karaca Z, Unluhizarcı K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitery- adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. Stress 2007;10:13-25.
171. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. Psychoneuroendocrinology 2005;30:1010-1016.
172. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. Seminars in Arthritis and Rheumatism 1997;36:357-79.
173. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. Arthritis & Rheumatism 1992;35:1113-6.
174. Samborski W, Stratz T, Schoctat T, Mennet P, Muller W. Biochemische veranderungen bei der fibromyalgie. Z Rheumatol 1996;55:168-173.
175. Jacobsen S, Main K, Danneskiold-Samsoe B, Skakkeback NE. A controlled study on serum insulin-like growth factor-1 and urinary excretion of growth hormone in fibromyalgia. Journal of Rheumatology 1995;22:1138-1140.
176. Buchwald D, Umali J, Stene M. Insulin like growth factor-1 (somatomedin C) levels in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. Journal of Rheumatology 1996;23:739-742.
177. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. Journal of Rheumatology Suppl 1989;19:154-7.
178. Ferraccioli G, Guerra P, Rizzi V, Baraldo M, Salaffi F, Furlanut M, Bartoli E. Somatomedin C (insulin-like growth factor 1) levels decrease during acute changes of stress related hormones. Relevance for fibromyalgia. Journal of Rheumatology 1994;21:1332-4.

179. Eisinger J, Plantamura A, Ayavou T. Glycolysis abnormalities in fibromyalgia. Journal of American College of Nutrition 1994;13:144-8.
180. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. Journal of Rheumatology 1994;21:2125-30
181. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin like growth factor-1 axis dysfunction in patients with fibromyalgia. Journal of Rheumatology 1997;24:1384-9.
182. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. American Journal of Medicine 1998;104:227-31.
183. Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J.Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia--a preliminary report on 10 patients and 10 controls.Journal of Rheumatology 1998;25:145-8.
184. Riedel W, Layka H, Neeck G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. Z Rheumatol. 1998;57S2:81-7.
185. Dessein PH, Shipton EA, Joffe BI, Hadebe DP, Stanwix AE, Van der Merwe BA.Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. Pain 1999;83:313-9.
186. Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R, Gonzalez M, Silva H, Garcia-Pesquera F, Casanueva FF, Dieguez C. The growth hormone (GH)-releasing hormone-GH-insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1999;84:3378-81.
187. Dinser R, Halama T, Hoffmann A. Stringent endocrinological testing reveals subnormal growth hormone secretion in some patients with fibromyalgia syndrome but rarely severe growth hormone deficiency. Journal of Rheumatology 2000;27:2482-8.
188. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D, Shaver JL. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in

women with fibromyalgia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001;86:1672-8.

189. Denko CW, Malemud CJ. Serum growth hormone and insulin but not insulin-like growth factor-1 levels are elevated in patients with fibromyalgia syndrome. Rheumatology International 2005;25:146-51.
190. Cuatrecasas G, Gonzalez MJ, Alegre C, Sesmilo G, Fernandez-Solà J, Casanueva FF, Garcia-Fructuoso F, Poca-Dias V, Izquierdo JP, Puig-Domingo M. High prevalence of growth hormone deficiency in severe fibromyalgia syndromes. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2010;95:4331-7.
191. Cuatrecasas G, Riudavets C, Güell MA, Nadal A. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. BMC Musculoskeletal Disorders 2007;30;8:119.
192. Bircan C, Karasel SA, Akgün B, El O, Alper S. Effects of muscle strengthening versus aerobic exercise program in Fibromyalgia. Rheumatology International 2008; 28:527–32.
193. Mengshoel AM, Komnaes HB, Forre O. The effects of 20 weeks of physical fitness training in female patients with Fibromyalgia. Clinical Experimental Rheumatology 1992;10:345–9.
194. Verstappen FTJ, van Santen-Hoeuftt HMS, Bolwijn PH, van der Linden S, Kuipers H. Effects of a group activity program for Fibromyalgia patients on physical fitness and well being. Journal of Musculoskeletal Pain 1997; 5:17–28.
195. van Santen M, Bolwijn P, Verstappen F Bakker C, Hidding A, Houben H, van der Heijde D, Landewé R, van der Linden S. A randomized clinical trial comparing fitness and biofeedback training versus basic treatment in patients with Fibromyalgia. Journal of Rheumatology 2002;29:575–81.

EKLER

Ek-1. Hasta Takip Formu

Tarih:

Protokol No:

Adı-Soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:	K	E
Medeni Hali:	Evli	Bekar

Sosyal Güvencesi:

Tel,Adres:

Son Adet Tarihi:

Sistemik Hastalıkları:

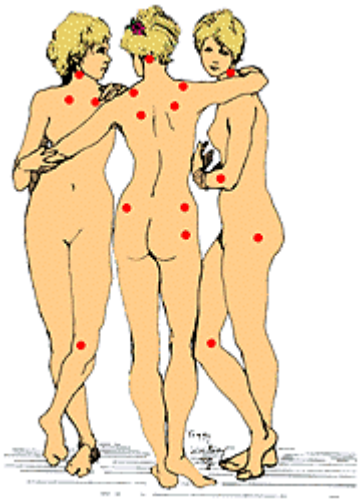
Fibromiyalji açısından alınmış önceki tedaviler:

Düzenli Egzersiz alışkanlığı:	Var	Yok
Hastanın Kategorisi:	Çalışma	Kontrol

Hastalık süresi:

Sabah tutukluğu süresi (dk):

Hassas nokta sayısı:



VAS:

_____

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

(ağrı yok) (dayanılmaz ağrı)

FIQ Skoru (fibromiyaliji etki sorgulaması):

Uyku skoru:

SF 36:

Hormonal değerler:

	Egzersiz Öncesi	Egzersiz sonrası	Egzersizden 1 saat sonra
GH			
Kortisol			
ACTH			
İGF-1			

Solunum testi parametreleri:

- Zorlu vital kapasite (ZVK)
- 1. sn.'de ki zorlu ekspiratuvar hacim (ZEH1)
- ZVK/ZEH1 oranı
- Vital kapasite (litre)

Ergospirometrik egzersiz testi parametreleri:

- İstirahat ve ulaşılan maksimal kalp hızı:
- Egzersiz süresi:
- Dakika solunum hacmi (VE):
- Egzersizde ulaşılan maksimal oksijen tüketimi($VO2_{maks}$ L/dk ve ml/kg/dk) :

Ek-2. Kısa form 36 (SF-36) değerlendirme anketi

Bu ankette sağlığınızla ilgili sizin görüşleriniz sorgulanmaktadır. Vereceğiniz yanıtlar kendinizi nasıl hissettiğiniz ve günlük işlerinizi yaparken bir sıkıntı yaşayıp yaşamadığınız konusunda bize bilgi verecektir.

Her soruya sağ tarafta yer alan seçeneklerden size en uygun gelen birisini işaretleyerek yanıt veriniz.

	Mükemmel	Çok iyi	İyi	Fena değil	Kötü
1. Genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?	a-5	b-4,4	c-3,4	d-2	e-1

	1 yıl öncesine göre çok daha iyi	1 yıl öncesine göre biraz daha iyi	1 yıl öncesi ile aynı	1 yıl öncesine göre biraz daha kötü	1 yıl öncesine göre çok kötü
2. Geçen seneyle karşılaştırıldığında şimdi sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?	a-5	b-4	c-3	d-2	e-1

3.	Aşağıdakiler normal gün içirisinde yapıyor olabileceğiniz bazı faaliyetlerdir. Şu sıralar sağlığınız sizi bu faaliyetler bakımından kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?	Evet, çok kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, kısıtlamıyor
A	Kuvvet gerektiren faaliyetler, örneğin ağır eşyalar kaldırmak, futbol gibi sporlarla uğraşmak	1	2	3
B	Orta zorlukta faaliyetler, örneğin masa kaldırmak, süpürmek, yürüyüş gibi hafif spor yapmak	1	2	3
C	Çarşı-Pazar torbalarını taşımak	1	2	3
D	Birkaç kat merdiven çıkmak	1	2	3
E	Bir kat merdiven çıkmak	1	2	3
F	Eğilmek, diz çökmek, yerden birşey almak	1	2	3
G	Bir kilometreden fazla yürümek	1	2	3
H	Birkaç yüz metre yürümek	1	2	3
I	Yüz metre yürümek	1	2	3
J	Yıkanmak ya da giyinmek	1	2	3

4.	Geçtiğimiz 1 ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde bedensel sağlığınız nedeniyle aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?	Evet	Hayır
A	İş ya da iş dışı uğraşlarınıza verdiğiniz zamanı kısmak zorunda kalmak	1	2
B	Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi)	1	2
C	Yapabildiğiniz iş türünde ya da diğer faaliyetlerde kısıtlanmak	1	2
D	İş ya da diğer uğraşları yapmakta zorlanmak	1	2

5.	Geçtiğimiz 1 ay (4 hafta) içerisinde işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde duygusal problemleriniz nedeniyle (üzüntülü ya da kaygılı olmak gibi) aşağıdaki sorunların herhangi biriyle karşılaştınız mı?	Evet	Hayır
A	İş ya da iş dışı uğraşlarınıza verdiğiniz zamanı kısmak zorunda kalmak	1	2
B	Yapmak istediğinizden daha azını yapabilmek (bitmeyen projeler, temizlenmeyen ev gibi)	1	2
C	İş ya da diğer uğraşları her zamanki gibi dikkatlice yapmamak	1	2

		Hiç	Biraz	Orta derecede	Epeyce	Çok fazla
6.	Son 1 ay (4 hafta) içerisinde bedensel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz, aileniz, arkadaşlarınız, komşularınızla ya da diğer grupla normal olarak yaptığınız sosyal faaliyetlere ne ölçüde engel oldu?	a-5	b-4	c-3	d-2	e-1

		Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta hafiflikte	Aşırı derecede	Çok aşırı derecede
7.	Geçtiğimiz 1 ay (4 hafta) içinde ne kadar bedensel ağrılarınız oldu?	1 (6)	2 (5,4)	3 (4,2)	4 (3,1)	5 (2,2)	6 (1)

		Hiç olmadı	Biraz	Orta derecede	Epey	Çok fazla
8.	Son 1 ay (4 hafta) içerisinde, ağrı normal işinize (ev dışında ve eviçi) ne kadar engel oldu?	1 (5) 7: 1ise (6)	2 (4)	3 (3)	4 (2)	5 (1)

9.	Aşağıdaki sorular geçtiğimiz 1 ay (4 hafta) içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizle ve işlerin sizin için nasıl gittiğiyle ilgilidir. Lütfen her soru için nasıl hissettiğinize en yakın olan cevabı verin. Geçtiğimiz 4 hafta içindeki sürenin ne kadarı?	Her zaman	Çoğu zaman	Epeyce	Arada sırada	Çok ender	Hiçbir zaman
A	Kendinizi hayat dolu hissettiniz	6	5	4	3	2	1
B	Çok sinirli bir kişi oldunuz	1	2	3	4	5	6
C	Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu	1	2	3	4	5	6
D	Sakin ve huzurlu hissettiniz	6	5	4	3	2	1
E	Çok enerjiniz oldu	6	5	4	3	2	1
F	Mutsuz ve kederli oldunuz	1	2	3	4	5	6
G	Kendinizi bitkin hissettiniz	1	2	3	4	5	6
H	Mutlu ve sevinçli oldunuz	6	5	4	3	2	1
I	Yorgun hissettiniz	1	2	3	4	5	6

		Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Çok ender	Hiçbir zaman
10.	Geçtiğimiz 1 ay (4 hafta) içisinde, bu sürenin ne kadarından bedensel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz, sosyal faaliyetlerinize engel oldu?	1	2	3	4	5

		Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çok kere yanlış	Kesinlikle yanlış
11.	Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar DOĞRU ya da YANLIŞ?					
A	Başkalarından biraz daha kolay hastalandığımı düşünüyorum	1	2	3	4	5
B	Ben de tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	5	4	3	2	1
C	Sağlığımın kötü gideceğini sanıyorum iyileşeceğimi düşünmüyorum.	1	2	3	4	5
D	Sağlığım mükemmeldir	5	4	3	2	1

Ek-3. Fibromiyalji Etki Sorgulaması (FIQ)

Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)

Soru 1. Geçtiğimiz hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri ne sıklıkta gerçekleştirebildiğinizi belirtin.

Bu aktivitelerden normal zamanlarda da yapmadıklarınız için yapmam şıkkını işaretleyin.

Her zaman	Sık sık	Nadiren	Hiç yapmam
0	1	2	3
Alışveriş yapmak			
Yemek yapmak			
Elde bulaşık yıkamak			
Makineyle halı süprmek			
Yatak toplamak			
Orta mesafe yürümek			
Misafirliğe gitmek			
Bahçe işi yapmak			
Araba sürmek			
Merdiven çıkmak			
Çamaşır makinesinde çamaşır yıkamak			

Soru 2. Geçtiğimiz haftanın kaç günü kendinizi iyi hissettiniz?

(0-7 gün arası işaretleyin)

0	1	2	3	4	5	6	7

Soru 3. Fibromiyalji rahatsızlığı yüzünden geçtiğimiz hafta kaç gün işlerinizden uzak kaldınız

(ev işleri dahil) ?

0	1	2	3	4	5	6	7

Soru 4. Aşağıdaki her soruyu geçtiğimiz hafta yaşadıklarınıza ve hissettiklerinize göre cevaplayın.

A. Çalışmalarınızı (ağır işler dahil) ağır ve diğer fibromiyalji şikayetleriniz ne ölçüde etkiledi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç etkilemedi Çok etkiledi

B. Ağrınız ne derecede şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ağrım olmadı Çok şiddetliydi

C. Ne kadar yorgundunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Yorgun değildim Çok yorgunum

D. Sabah kalktığınızda kendinizi nasıl hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

İyi dinlenmiş uyandım Çok yorgun uyandım

E. Sabah sertliğiniz ne kadar şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmadı Çok şiddetliydi

F. Sinirliliğiniz ya da anksiyeteniz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmadı Çok gergindim

G. Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Hiç olmadı Çok fazlaydı