

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

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA GÖZETİMLİ DİNAMİK
EGZERSİZ PROGRAMININ SOMATOSENSORİYEL ZAMANSAL
DİSKRİMİNASYON YETENEĞİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ZÜBEYDE TUĞÇE KORUCU

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. ZAFER GÜNENDİ

ANKARA
MAYIS/2019

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

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA GÖZETİMLİ DİNAMİK
EGZERSİZ PROGRAMININ SOMATOSENSORİYEL ZAMANSAL
DİSKRİMİNASYON YETENEĞİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ZÜBEYDE TUĞÇE KORUCU

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. ZAFER GÜNENDİ

ANKARA
MAYIS/2019



**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı**

Adı ve Soyadı	Zübeyde Tuğçe KORUCU
Baba Adı	İnan
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara/ 23.10.1990
Diploma Tarihi / Diploma No	21.07.2014 / 173929
Mezun Olduğu Fakülte	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4 Ay: 0
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: "Fibromiyalji Sendromlu Hastalarda Gözetimli Dinamik Egzersiz Programının Somatosensoriyel Zamansal Diskriminasyon Yeteneğine Etkisi"

JÜRI KARARI: Dr. Zübeyde Tuğçe KORUCU tarihinde tezini başarı ile sunmuştur. Dr. Zübeyde Tuğçe KORUCU 'nun ihtisas sınavına girmesi uygun görülmüştür.

JÜRI ÜYELERİ:

22/05/2019

BAŞKAN

Prof. Dr. Belgin KARAOĞLAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE

Prof.Dr. Zafer GÜNENDİ
(Tez Danışmanı)
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

ÜYE

Prof.Dr. Murat ERSÖZ
Ankara Fizik Tedavi Rehabilitasyon
Eğitim Araştırma Hastanesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübesinden faydalandığım ve bana her zaman destek olan tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Zafer Günendi'ye,

Uzmanlık eğitimimde büyük emeği geçen, gerek bilgi ve tecrübeleriyle, gerekse iyi hekim, iyi insan özellikleriyle dönüm noktası oluşturan, her durumda yanımızda olan, kliniğimizi bir aile ortamı haline getirerek bizleri de ailenin fertleri olarak gören Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Belgin Karaoğlu'na; Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Sn. Prof. Dr. Nesrin Demirsoy'a, Sn. Prof. Dr. Jale MERAY'a, Sn. Prof. Dr. Gülçin KAYMAK KARATAŞ'a, Sn. Prof. Dr. Feride GÖĞÜŞ'e, Sn. Prof. Dr. Murat ZİNNUROĞLU'na,

Tezimin egzersiz aşamalarında bana destek olan, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Sn. Fizyoterapist İlknur Onurlu'ya ve bilişsel fonksiyon değerlendirmeleri için yapılan profesyonel testlerle bana değerli vaktini ayıran Sn. Yasemin Bozdağ Türker'e,

Uzun uzmanlık eğitimim süresince yardım ve dostluklarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı çalışanlarına,

Bugünlere gelmemdeki en büyük paya sahip, hayattaki en büyük şansım, değerlilerim, canım aileme ve bu zorlu süreçte her türlü derdime, sevincime ortak olan, desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Alperen Korucu'ya,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zübeyde Tuğçe KORUCU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar	iv
GRAFİKLER	v
ŞEKİLLER.....	v
RESİMLER.....	vi
KISALTMALAR	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Fibromiyalji Sendromu.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Fizyopatoloji	3
2.1.5. Klinik Özellikler	9
2.1.6. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları.....	11
2.1.7. Tanı	11
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	16
2.1.9. Tedavi	16
2.2.Somatosensoriyel Zamansal Diskriminasyon	24
3.GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1.Olgular.....	26
3.2.Değerlendirme	28
3.2.1. Demografik Verilerin Alınması.....	28

3.2.3. Somatosensoriyel Zamansal Diskriminasyon Eşik Değeri Ölçümü.....	31
3.3. Tedavi	32
3.3.1. Gözetimli egzersiz	32
3.3.2. Ev egzersizi.....	33
3.4. İstatistiksel Analiz	40
4.BULGULAR.....	41
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇ	58
7. ÖZET.....	60
8. SUMMARY	62
9. KAYNAKLAR	64
10.ÖZGEÇMİŞ	74
11. EK	75

TABLolar

Tablo 1.Santral Sensitizasyon Sendromları	6
Tablo 2. ACR-1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri	13
Tablo 3.ACR-2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri	13
Tablo 4. ACR-2016'ya göre tanımlanan FMS'de ağırlı bölgeler.....	15
Tablo 5. ACR-2016 Fibromiyalji Tanı Kriterleri	15
Tablo 6. EULAR 2016 FMS İlaç Önerileri	19
Tablo 7. EULAR 2016 FMS İlaç Dışı Tedavi Önerileri	23
Tablo 8. Araştırmaya dahil edilme kriterleri	26
Tablo 9. Araştırmadan dışlanma kriterleri.....	27
Tablo 10. Katılımcıların demografik özellikleri.....	41
Tablo 11. Gruplar arası bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik karşılaştırmalar	42
Tablo 12. Bazal ve 4. hafta ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmelerin grup içi zamansal değişimleri	43
Tablo 13. Tüm hastaların demografik özellikleri, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmeleri arasındaki korelasyon.....	48
Tablo 14. MoCA skoru ile demografik özellikler, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmeler arasındaki korelasyon	49
Tablo 15. Bilişsel testlerin alt skorları ile tanı süresi, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmelerin karşılaştırmaları.....	50

GRAFİKLER

Grafik 1: Her iki grup için bazal ve 4. hafta arası VAS değişimleri	44
Grafik 2: Her iki grup için bazal ve 4. hafta arası HADA skoru değişimleri	44
Grafik 3: Her iki grup için bazal ve 4. hafta arası HADD skoru değişimleri	45
Grafik 4: Her iki grup için bazal ve 4. hafta arası FEA skoru değişimleri	45
Grafik 5: Her iki grup için bazal ve 4. hafta arası SSS skoru değişimleri	46
Grafik 6: Her iki grup için bazal ve 4. hafta arası STDT değişimleri	46

ŞEKİLLER

Şekil 1. Fibromiyalji sendromunda tanımlanan hassas noktalar	12
Şekil 2. Hasta akış şeması.....	28

RESİMLER

Resim 1. Sabit akım uyarıcısı (Keypoint)	32
Resim 2. Treadmill ile yapılan aerobik egzersiz	33
Resim 3. Aktif eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri (servikal fleksiyon).....	34
Resim 4. Aktif EHA egzersizleri (servikal ekstansiyon).....	34
Resim 5. Aktif EHA egzersizleri (sol servikal rotasyon)	34
Resim 6. Aktif EHA egzersizleri (sağ servikal rotasyon).....	35
Resim 7. Aktif EHA egzersizleri (sol servikal lateral fleksiyon)	35
Resim 8. Aktif EHA egzersizleri (sağ servikal lateral fleksiyon)	35
Resim 9. Postür egzersizleri (chin tuck egzersizi).....	36
Resim 10. Postür egzersizleri (omuz elevasyonu).....	36
Resim 11. Postür egzersizleri (omuz rotasyonu)	36
Resim 12. Postür egzersizleri (skapular adduksiyon).....	37
Resim 13. Postür egzersizleri (pektoral germe).....	37
Resim 14. Aktif EHA egzersizleri (omuz fleksiyonu).....	38
Resim 15. Aktif EHA egzersizleri (omuz abduksiyonu)	38
Resim 16. Skapular düzlemde fleksiyon-elevasyon (scaption)	39
Resim 17. Postür egzersizleri (omuz ekstansiyonu)	39
Resim 18. Postür egzersizleri (skapular adduksiyon).....	40

KISALTMALAR

FMS	Fibromiyalji sendromu
BDT	Bilişsel davranışsal tedavi
STD	Somatosensoriyel zamansal diskriminasyon
STDT	Somatosensoriyel zamansal diskriminasyon eşik değeri
NT	Nörotransmitter
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
fMRG	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
BOS	Beyin omurilik sıvısı
SPECT	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi
PET	Pozitron emisyon tomografi
EMG	Elektromiyografi
ACR	Amerikan Romatoloji Derneği
EULAR	Avrupa Romatizma Derneği
YAS	Yaygın ağrı skalası
SŞS	Semptom şiddet skalası
TSA	Trisiklik antidepresanlar
SNRI	Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri
NNT	Number needed to treat
GEG	Gözetimli egzersiz grubu
EEG	Ev egzersiz grubu
VKİ	Vücut kütle indeksi
VAS	Görsel ağrı skalası
HAD	Hastane anksiyete ve depresyon skalası
HADD	Hastane anksiyete ve depresyon skalası- depresyon için
HADA	Hastane anksiyete ve depresyon skalası- anksiyete için
FEA	Fibromiyalji etki anketi
MoCA	Montreal bilişsel değerlendirme
ReySBT	Rey sözel bellek testi
İT	İşaretleme testi
ÇYBT	Çizgi yönü belirleme testi

SS	Standart sapma
GA	Güven aralığı
ÇEA	Çeyrekler arası aralık
p	İstatistiksel bir hipotez testinin olasılık değeri
r	Korelasyon katsayısı
msn	milisaniye
EHA	Eklem hareket açıklığı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS); kronik ağrı, uyku bozukluğu ve bilişsel bozukluk gibi spesifik klinik bulgular ile karakterize nedeni tam olarak belirlenemeyen ve kadınlarda daha yaygın gözlenen bir hastalıktır. Etyopatogenezi ve semptomları dikkate alındığında santral sensitizasyon sendromları arasında görülmektedir [1].

Fibromiyalji sendromunda tedavide temel yaklaşım multidisiplinerdir. Pratikte, ilaç tedavileri ile fizik tedavi, egzersiz ve bilişsel-davranışsal tedavi (BDT) gibi ilaç dışı tedavi yaklaşımları birlikte uygulanmaktadır. FMS’de aerobik, kuvvetlendirme, germe, gevşeme egzersizleri ile su içi egzersizlerin yararlı olduğu görülmüştür [2, 3]. Geçmişten günümüze en kabul edilebilir tedavi seçeneklerinden biri olarak egzersiz önerilmektedir.

Somatosensoriyel zamansal diskriminasyon (Somatosensoriyel temporal discrimination, STD) vücuda kısa zaman aralığıyla uygulanan iki ayrı uyarının algılanabilmesidir. Dış kaynaklardan gelen bilgiyi işlemeye yarayan saf duyuşsal bir işlemdir. STD görevi yüksek bilişsel işlem gerektirir. Somatosensoriyel zamansal diskriminasyon eşik değeri (Somatosensory temporal discrimination threshold, STDT) ölçümü kişilerin STD yeteneğini ölçmek için kullanılmaktadır. Fibromiyalji hastalarında STDT değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [4].

Bu çalışmada; FMS’de klinik etkinliği gösterilmiş olan dinamik egzersiz programının STD yeteneği üzerine etkisini tanımlamak amaçlandı.

Fibromiyalji sendromunda bilişsel işlevlerde bozukluk sık görülür. Konsantrasyon, hafıza ve çoklu görev yeteneğinde bozulma ile giden triada FMS’de “fibrofog” denir [5]. Kronik ağrı ve yorgunluk ile dikkatin dağılması sonucu oluştuğu düşünülür. Bu çalışmanın bir diğer amacı ise; FMS’de bilişsel fonksiyonları değerlendirmek, klinik ve nörofizyolojik sonuçlarla ilişkisini incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1. Tanım

Fibromiyalji sendromu; yaygın vücut ağrısı, uyku bozukluğu, yorgunluk, bilişsel fonksiyonlarda bozukluk, yaşam kalitesinde bozulma ve anksiyete ile seyreden nedeni tam olarak belirlenemeyen kronik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır [6]. Olası nedenler arasında genetik, psikolojik, nörolojik ve immünolojik faktörler sıralanmaktadır [7].

FMS semptomları ve fizyopatogenezi dikkate alındığında santral sensitizasyon sendromları arasında kabul edilmektedir. Santral sensitizasyon terimi genel bir ağrı reaktivasyonunu belirtmektedir.

2.1.2. Tarihçe

Fibromiyalji benzeri semptomlar, ilk defa 1800’lü yıllarda “nevrasteni” olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1904 yılında Sir William Gowers tarafından bu hastalığa ait şikayetlerin fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklı olduğu düşünülmüş olup “fibrozit” terimi ile kullanılmaya başlanmıştır [8].

FMS’nin günümüzdeki anlamda tanımlanması 1970’li yıllarda olmuştur. Smythe ve Moldofksy’nin yaptığı çalışmalarda hastalığın periferik inflamasyondan kaynaklanmadığı, noninflamatuvar bir süreç olduğu ve hassas noktalarındaki ağrı ve hassasiyetin neden olduğu vurgulanmış ve FMS tanımlanması yapılmıştır. Fibromiyalji kelimesi, fibro (fibröz doku), myo (kas) ve algia (ağrı) kelimelerinden oluşmaktadır [9].

Tüm bu sürece rağmen kontrollü çalışmaların bulunmaması, ağrı, yorgunluk ve uykusuzluk gibi spesifik olmayan semptomların ve basınçla hassasiyetin sağlıklı insanlarda da olabileceği düşüncesi FMS’nin varlığını kesinleştirememiştir. Yunus ve ark’ları, 50 hasta ve yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş 50 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı ilk kontrollü çalışmasıyla fibromiyaljili hastalarında ağrı, yorgunluk ve

uyku bozukluğu gibi karakteristik özelliklerin ve hassas nokta sayısının kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada elde edilen çok sayıda belirtinin kaydedilmesi sonucu hastalığın “Fibromiyalji Sendromu” olarak kullanılması yaygınlaşmış, çeşitli karşılaştırmalı çalışmalarla da bu sendromun benimsenmesini ve kitaplara girmesini sağlamıştır [10].

2.1.3. Epidemiyoloji

Fibromiyalji sendromu her yaş ve cinsiyette görülmesine rağmen en sık 40-60 yaş aralığında görülmekte ve kadınlarda erkeklere oranla 6-9 kat daha sık rastlanmaktadır [11, 12].

Amerikan verilere göre; FMS toplumda osteoartritten sonra en sık görülen romatizmal hastalıktır [13]. Fibromiyalji prevalansı genel popülasyonda %2 (%0,2- %6,6) iken kadınlarda %2,4 ile %6,8, şehirlerde %0,7 ile %11,4, kırsalda %0,1 ile %5,2 arasında değişmektedir [14]. ABD’de prevalansı %2, Kanada’da %3,3 saptanmıştır [15]. Türkiye’de bu oran Trabzon’da 1930 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada %3,6 olarak bulunmuştur [16].

Prevalansı yaş arttıkça ve sosyoekonomik ve eğitim düzeyi düştükçe artmaktadır. En fazla artış 5. ve 6. dekatta olup bu yaş gruplarında görülme sıklığı %7,5 ile %10 arasında değişmektedir. Yapılan bir çalışmada, gelir düzeyi, vücut kütle indeksi, eğitim seviyesi, sigara ve alkol tüketiminin fibromiyalji ile ilişkisi araştırılmıştır. Düşük gelir düzeyi olan kadın ve erkeklerde ve vücut kütle indeksi 30’dan yüksek olan kadınlarda FMS daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Ayrıca hiç sigara içmemiş ve alkol kullanmamış kadınlarda prevalansı düşük bulunmuştur [17].

2.1.4. Fizyopatoloji

Hastaların bildirdikleri yaygın ve kronik ağrının gelişiminde, anormal santral ve/veya periferik ağrı mekanizmalarının ve genetik faktörlerin rol oynadığı, genetik yatkınlığı bulunan kişilerin ortamla ilişkili, psikolojik ve fizyolojik streslere maruz kalmaları sonucunda FMS geliştiği düşünülmektedir [18].

Genetik faktörler; FMS’de genetik bir zemin olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada fibromiyalji hastalarının 1. derece akrabalarında, romatoid artrit (RA) hastalarının 1. derece akrabalarına göre FMS gelişme riskinin 8 kat daha fazla olduğu saptanmıştır [19]. FMS hastaları ile aile üyeleri arasında İrritabl barsak sendromu (İBS), baş ağrısı, temporomandibular disfonksiyon, bölgesel ağrı sendromları ve ağrıya karşı aşırı duyarlılık benzer saptanmıştır [20].

Gen poliformizmi duyuşal süreç ve stres yanıtı ile korelasyon gösterir. Katekolamin metabolizması ile ilgili olan katekol-O-metil-transferaz (COMT) geninde tek nükleotit poliformizmi ile Val-158-Met genotipi görölmüştür [21]. FMS’de bu genotipe sık rastlandığı ve bu nedenle katekolamin metabolizmasının bozulduğu belirtilmiştir. Metabolize olamayan katekolaminler ağrı yollarını bozmakta, ağrıya duyarlılığı artırmaktadır. Bu ve benzeri çalışmalar serotonerjik, dopaminerjik ve katekolamin yollarında meydana gelen gen poliformizminin FMS patogeneğinde rol oynadığını düşündürmekte ve kalıtımın önemini vurgulamaktadır.

Çevresel faktörler; Birçok genetik hastalıkta olduğu gibi FMS’de de çevresel faktörler tetikleyicidir. Ancak bu durum genelde multifaktöriyeldir. Bu tetikleyicilere enfeksiyonlar (parvovirüs, EBV, lyme, Q ateşi..), fiziksel travma, duyuşal travma, hormonal bozukluklar ve ilaçları örnek verebiliriz.

Fibromiyalji sendromunda inhibitör nörotransmitter (NT) yetersizliği ve eksitator nörotransmitter dengesizliği nedeniyle sağlıklı kişilerde ağrıya yol açmayan yoğunluktaki uyarılar ağrıya neden olurken (allodini), düşük düzeylerde verilen ağrılı uyarılar da yüksek düzeyde ağrı(hiperaljezi) olarak algılanmaktadır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) kullanılarak yapılan bir çalışmada, FMS hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre, daha düşük basınçlı uyarılarda yüksek ağrı dereceleri elde edilmiştir. Ayrıca kontrol grubuna verilen yüksek basınçlı (4.16 kg/cm²) uyarılarda, FMS hastalarına verilen düşük basınçlı (2.33 kg/cm²) uyarılar ile benzer ağrı düzeyleri görölmüştür [22].

Bu nedenle FMS’de ana bulgu; mekanik, termal ve elektriksel uyarılarla tetiklenen hiperaljezi ve allodinidir. Bu durum hem periferel hem de santral nosiseptif bozukluklarla ortaya çıkar. Derideki ve kaslardaki nosiseptif uyarılar, vanilloid reseptörlerin, aside duyarlı iyon kanalı reseptörlerin ve purino reseptörlerin

duyarlılaşması ile önemli ölçüde değişir. İnflamasyon ve sinir büyüme faktörlerinin doku modölatörleri bu reseptörleri harekete geçirerek hiperaljeziye neden olurlar [23]. Ancak yumuşak doku anormalliklerinin tutarlı bir kanıtı olmadığı için patofizyoloji bizi daha çok santral bozukluk teorilerine yönlendirir.

Santral sensitizasyon; A delta ve C lifleri uyarılması ile P maddesi ve nörokinin A ile glutamat salınır ve yavaş sinaptik potansiyeller oluşur. Normalde primer duysal liflerin taşıdığı uyarıların çok az bir kısmı nöronlarda aksiyon potansiyeli oluşturabilir. Ancak düşük frekansta ve tekrarlan türde noisepatif uyarılar mevcutsa, bu oluşan yavaş potansiyellerin sumasyonu olur. Bu durum dorsal boynuz nöronlarında, bu liflerin uyarısı kesilse bile devam eden uzun süreli, progresif olarak artan depolarizasyona neden olur. Buna “wind up” fenomeni denir [24]. Wind up fenomeni, glutamat ve aspartatın N metil D aspartik asit (NMDA) reseptörlerini, P maddesi ve nörokinin A gibi taşıkinlerin ise taşıkinin reseptörlerini uyarması ile olur. Bu reseptörlerin aktivasyonu hücreye kalsiyum girişi ve GTP proteinlerin aktivasyonuna neden olur ve spinal korddaki ikincil haberci düzeylerini değiştirir. Bu ikincil haberciler de protein kinaz aktivasyonunu değiştirir böylece NMDA reseptörlerinin uyarılmasını kolaylaştırır ve bu da hiperaljeziye neden olur [25].

Yapılan bir çalışmada FMS hastalarının beyin omurilik sıvılarında (BOS) P maddesi seviyesi yüksek çıkmıştır [26]. Başka bir çalışmada eksitatör bir nörotransmitter olan glutamat seviyesi FMS hastalarında artmıştır [27]. Bu çalışmalar ve daha birçok çalışma ile FMS hastalarında eksitatör nörotransmitterlerin ve bunların reseptörlerinin arttığı görülmektedir.

Santral sensitizasyon birçok hastalığın patofizyolojisinde yer alır. **Tablo 1**'de santral sensitizasyon sendromlarına örnekler verilmiştir. Bu hastalıklarla FMS'nin birlikte görülme sıklığı oldukça fazladır [28].

Tablo 1.Santral Sensitizasyon Sendromları

Fibromiyalji sendromu
Kronik yorgunluk sendromu
Miyofasiyal ağrı sendromu
Premenstrüel sendrom
Kadın üretral sendrom
Primer dismenore
Huzursuz bacak sendromu
Post-travmatik stres bozukluğu
Multipl kimyasal sensitivite sendromu
Gerilim tipi baş ağrısı
Migren
Periyodik bacak hareketi sendromu
Temporamandibular eklem bozukluğu

Diffüz ağrı inhibitör kontrol; Uyarının ağrı olarak algılanması 4 aşamalı yoldan geçer. Transdüksiyon (aksiyon potansiyeli oluşumu), transmisyon (A delta ve C lifleri ile iletim), modülasyon (medulla spinalis düzeyinde nöral etkenlerle değişim) ve persepsiyon (Çevresel uyarıların üst merkezlere iletilip öznel deneyimlerle ağrının algılanması). Sağlıklı bir insan beyne gelen sürekli ağrı sinyallerini inhibe edebilir.

Yapılan bir çalışmada, FMS’de ağrı semptomlarının inen inhibitör ağrı yollarındaki bozulmayı da içerdiğini göstermektedir [29, 30]. Normalde spinal kord arka boynuza gelen duysal inputun beyine iletilmesi, beyin kökünden inen liflerin salgıladığı enkefalinler, seratonin ve noradrenalin gibi ağrı ve duygudurum üzerinde etkili nörotransmitterlerle inhibe edilir. FMS’de bu nörotransmitterlerin santral sinir sisteminde eksikliği nedeniyle endojen ağrı inhibisyon sistemi bozulmuştur. FMS’de insuladaki düşük gama aminobütirik asit (GABA) seviyesine bağlı inhibitör fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir [31].

Mü-opioid reseptörlerin araştırıldığı bir çalışmada, FMS’de işlevlerinin bozulduğundan ve ağrıya inhibitör kontrol yeteneğinin azaldığından bahsedilmektedir. Bu durum opioidlerin FMS hastalarında ağrıyı azaltmada yetersiz kalmasının nedeni olabilir [32]. Yapılan başka bir çalışmada ise, FMS’de beyindeki bazı bölgelerde (sağ posterior insula, sol medial insula, sol orbital frontal korteks ve sağ amigdala) opioid reseptör bağlayıcılarının azaldığı bulunmuştur. Opioid reseptör bağlanmasının azalması ile de anahtar kilit ilişkisi bozulur, ağrının inhibisyonu yetersiz kalır [33].

Beyin anatomisindeki değişiklikler; Morfometrik bir çalışmada, FMS’de kontrol grubuna göre beyin singulat korteks, insular korteks, medial frontal korteks ve parahipokampal gyrus gibi bölgelerinde yaşa bağlı 3,3 kat daha fazla gri cevher azalması olduğu görülmüştür [34].

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile yapılan başka bir çalışmada, FMS’de somatosensoriyel kortekste kan akımının arttığı, singulat, amigdala, medial frontal, parahipokampal gyrus ve serebellumda ise azaldığı bulunmuştur [35]. Başka SPECT çalışmalarında ise talamus ve kaudat nükleusda da kan akımının azaldığı gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak FMS hastalarında duyuusal süreçlerin arttığı, dikkat ve bellek gibi bilişsel işlevlerin ise azaldığı düşünülmektedir [36].

Nörokimyasal ve nöroendokrin değişiklikler; Dopamin, FMS patofizyolojisinde çok önemli bir rol oynar. FMS kısmen stresle ilişkili bir bozukluktur, kronik stres dopaminerjik aktiviteyi bozar. Dopamin beyin birçok bölgesinde doğal analjezide rol oynar [37].

Pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan bir çalışmada, fibromiyaljili kadın hastalarda ağrılı uyarana dopamin cevabı ölçülmüş, kontrol grubunda ağrılı uyarana korele bazal ganglionlardan dopamin salınırken, FMS hastalarında bazal ganglionlardan dopamin salınımı olmamış ve hiperaljezi gözlenmiştir [38].

Serotonin, triptofandan yapılır ve beyin sapındaki rafe nükleusda bulunur. Yapılan bir çalışmada triptofan düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre FMS hastalarında azaldığı gösterilmiştir [11]. Serotonin ağrı ve ruh halinin düzenlenmesinde ayrıca non-Rem uykusunda görev yapan önemli bir

nörotransmitterdir. Hem santral hem de periferik sinir sisteminde ağrı algılanmasını etkiler, P maddesi'nin fonksiyonlarını düzenler. Serotonin düzeyinde azalma sonucunda somatik yakınmalar, depresyon, non-Rem uykusunda azalma ve ağrı eşiğinde azalma meydana gelir.

Fibromiyalji hastalarında uyku paterninde bozulma da sık görülür. Bozulmuş uyku paterninin kas iskelet sisteminde ağrı, tutukluluk ve depresyona yol açtığı ileri sürülmektedir [39]. Vucutta serotonin, büyüme hormonu (GH) ve insüline benzer büyüme faktörü 1 (IGF-1) düzeyinin azalması ile uykunun non-Rem evresi bozulur. GH ve IGF-1 kas mikrotravmalarının onarılması, ağrı inhibisyonu ve non-Rem evresindeki delta dalga uykusundan sorumludur. Uykunun non-REM denilen 4. periyodunda saniyede 1-2 delta dalgası görülürken, GH VE IGF-1'in azalması ile FMS hastalarında bu evre 10-12 dalgalık bir alfa dalga akımıyla bölünür. Bu anormal patern alfa-EEG non- REM anomalisi olarak isimlendirilir. Hızlı alfa dalgaları daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olur. Hastalığa eşlik eden uyku bozukluğuna “alfa-delta uykusu” denir [39]. Bu tür uyku bozukluğu, bazı psikiyatrik hastalıklar, romatoid artrit, kronik yorgunluk sendromu, posttravmatik stres bozukluğu ve uyku apnesinde de görülür.

Fibromiyalji sendrom'unda tanımlanan bu bozukluklara ek olarak hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının da bozulduğu görülmüştür. Bu hastalarda tirotropin salgılayıcı hormona (TRH) yanıt olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormon salınımının daha az olduğu gösterilmiştir [40].

Yapılan bir çalışma, ağrı algısında cinsiyet farklılıklarını etkileyecek hormonal değişiklikleri tanımlar. Serotonin sentezinin erkeklerde %52 oranında daha fazla olduğunu ve androjenin de erkeklerde FMS'den koruyucu olduğunu belirtir [41].

Otonom sinir sistemi değişiklikleri; FMS hastalarında sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi anksiyete, uyku bozukluğu ve yorgunluk olarak gözlemlenirken parasempatik sinir sistemi hipoaktivitesi kas hipoksisi, mikrosirkülasyonda bozulma ve artmış kas duyarlılığı ile kendini gösterir. Sinüs nodunda aşırı sempatik aktivite sonucu kalp hızı değişkenliğinde ve istirahat kalp hızında artma görülür. Ancak sempatik sinir sisteminde hiperaktivite olmasına

rağmen strese azalmış sempatik cevap vardır. Yapılan sistematik bir derlemede, FMS hastalarında kalp hızı değişkenliğinin ve sempatik sinir aktivitesinin yüksek olduğu ancak strese karşı otonomik yanıtın kontrol grubuna göre az olduğu bildirilmiştir [42]. Ayrıca egzersiz, hipoglisemi, tilt table ve soğuk basınç testleri ile oluşturulan stres sonrasında vazokonstriksiyon ve ortostatik hipotansiyon gibi otonomik disfonksiyon bulguları gözlenmiştir. Yapılan bir başka çalışmada ise fibromiyalji hastalarında eğilebilir masanın (tilt table) değişik derecelerinde kalp hızları ölçülmüş, kontrol gruba göre eğimle birlikte kalp hızında daha fazla değişim olduğu gözlenmiştir [43].

Prenatal stres etkisi; kortizol eksikliği FMS patogenezinde önemli rol oynar. 93 kadın FMS hastası ve 100 sağlıklı kadın kontrolü içeren bir çalışmada kortizol seviyeleri ölçülmüş, FMS grubunda belirgin düşük bulunmuş. Daha sonra doğum değişkenleri sorulan bir anket yapılmış. Anket sonucunda ise; FMS grubunda (<38 hafta) prematüre doğum oranı %62 iken, kontrol grubunda %27 oranında görülmüştür. Ayrıca gelişim sürecinde kronik stres altında kalan kişilerde kronik ağrı sendromlarının görülme riskinin arttığı saptanmıştır [44].

Psikiyatrik faktörler, FMS sıklıkla psikojenik sorunlarla bir arada bulunur. Bazı yazarlar psikofizyolojik bir anormallik olarak değerlendirmekte ve FMS'den "Psikojenik romatizma" olarak bahsetmektedir [45]. Hastaların %35-40'ında depresyon, mental stres ve anksiyete gibi psikolojik bozukluklar saptanmıştır [46].

2.1.5. Klinik Özellikler

Fibromiyaljide ağrı en önemli semptom olup aksiyel iskelette ve dört ekstremitede olmak üzere tüm vücutta hissedilir. Ağrı; genellikle yanıcı, keskin, zonklayıcı, derinden gelen, karıncalanma tarzındadır ve sınırları net çizilemez. En sık yakınılan bölgeler boyun, sırt, bel, kollar, omuz bölgesi, eller, dizler, kalça çevresi ve bacaklardır [47, 48].

Ağrı genellikle fiziksel veya emosyonel bir travmadan sonra ya da sinsi bir şekilde yıllar içinde başlar [49, 50]. Ağrı sabahları daha çoktur ve soğuk, nem, stres, travma, fiziksel aktivite, fiziksel çevre, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artış gösterir.

Hastalarda allodini ve hiperaljezi görülür. Bazı hastalarda nöropatik ağrı benzeri pareteziler de görülebilir [51].

Yorgunluk ve halsizlik ağrıdan sonra en sık görülen semptom olmakla birlikte bazen ağrının da önüne geçebilir. Yorgunluk özellikle sabah kalkınca ve öğleye doğru belirgindir. Uzun süreli inaktivite veya fiziksel aktivite ile artabilir. Yorgunluk ve halsizlik günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde etkiler. FMS hastalarında uyku problemleri de sıktır. Hastalar dinlendirici olmayan uyku düzenlerinden yakınır. Yorgunluktan dolayı gün içinde uyuyabilirler ve uykuları yüzeyseldir [52].

Fibromiyalji sendromunda bilişsel işlevlerde bozukluk sık gözükür. Konsantrasyon, hafıza ve çoklu görev yeteneğinde bozulma ile giden triada FMS’de “fibrofog” denir [5]. Kronik ağrı ve yorgunluk ile dikkatin dağılması sonucu bilişsel işlevlerde bozukluk meydana gelir. Hastaların %76.4-82.5’i bilişsel zorluklardan yakınır ve %50’den fazlası “zihinsel karışıklık” raporuna sahiptir. İnternet üzerinden yapılan 2596 FMS hastasının katıldığı bir çalışmada unutkanlık ve konsantrasyon güçlüğü oldukça yaygın olarak değerlendirilmiş ve beşinci en şiddetli semptom olarak sıralanmıştır. Diğer romatolojik hastalıklarla karşılaştırıldığında, bilişsel işlevlerde bozukluk FMS hastalarında 2,5 kat daha fazladır [53].

Fibromiyalji sendromunda 5 bilişsel alanda bozukluk tanımlanmıştır [54]. Bunlar yönetici (yürütme) fonksiyonu, çalışma belleği, semantik bellek, epizodik bellek ve dikkattir. Yürütme fonksiyonu, kompleks bilişsel işlevleri içerir. Dikkat odaklama, planlama, programlama ve düzenleme gibi karmaşık beceriler dizisini kapsar. Çalışma belleği, dikkat ile birlikte bilgi saklamak ve işlemek gibi çoklu görev yeteneği ile ilgilidir. “Yürütme fonksiyonu” ve “çalışma belleği” genellikle eşanlamlı olarak kullanılır, her ikisi de prefrontal korteks ile ilişkilidir. Frontal lob hasarı ile bozulur ve katekolaminlerle modüle edilir. Semantik bellek, kelimelerin anlamı ve gerçeklik, epizodik bellek ise spesifik olayların hatırlanması ile ilgilidir. FMS hastalarında en çok yürütme fonksiyonu, çalışma belleği ve hafıza bozulur [55]. Yapılan bir çalışmada fibromiyalji hastalarında 20 yaş büyük sağlıklı kontrollerle bilişsel fonksiyonlarının benzer olduğu saptanmıştır [56].

Duygu durum değişiklikleri, huzursuz bacak sendromu, kronik karın ağrısı, sabah katılığı, bacak krampları, ağız kuruluğu, libido kaybı, irritabl barsak sendromu,

premenstrüel sendrom, dismenore, kadın üretral sendromu, temporamandibular eklem disfonksiyonu, Raynaud sendromu, migren, gerilim tipi baş ağrısı fibromiyalji hastalarında sık gözlemlenir.

Fibromiyaljisi olan hastalarda depresyon skorları ve stres düzeyleri kronik otoimmün hastalığı bulunanlardan yüksek bulunmuştur [5]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada fibromiyalji hastalarında ağrı ve anksiyete şiddeti romatoid artrit hastalarından yüksek bulunmuştur [57, 58]. Bir çalışmada ağrı şiddetinin depresyondan çok anksiyete şiddeti ile ilgili olduğu belirtilirken [59], başka bir çalışmada depresyon düzeyinin ağrı şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür [60].

Fibromiyalji sendromlu 166 hasta ve 66 kontrol grubu ile yapılan çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada; fibromiyalji grubunda anlamlı düzeyde yüksek anormal nörolojik bulgular saptanmıştır. Bunlar, 10. Kranial sinirlerde disfonksiyon, fotofobi, denge, motor ve duyuusal bozukluklardır [50].

2.1.6. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Fizik muayenede en tipik bulgu hassas noktaların varlığıdır. FMS hastalarında hassas nokta birçok bölgede olmasına rağmen, 1990 Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology- ACR) sınıflama kriterlerinde belirtilen 18 hassas noktanın muayene edilmesi gereklidir. Hassas noktalar, başparmak ile 4 kg'lık basınç uygulanması ile ortaya çıkar.

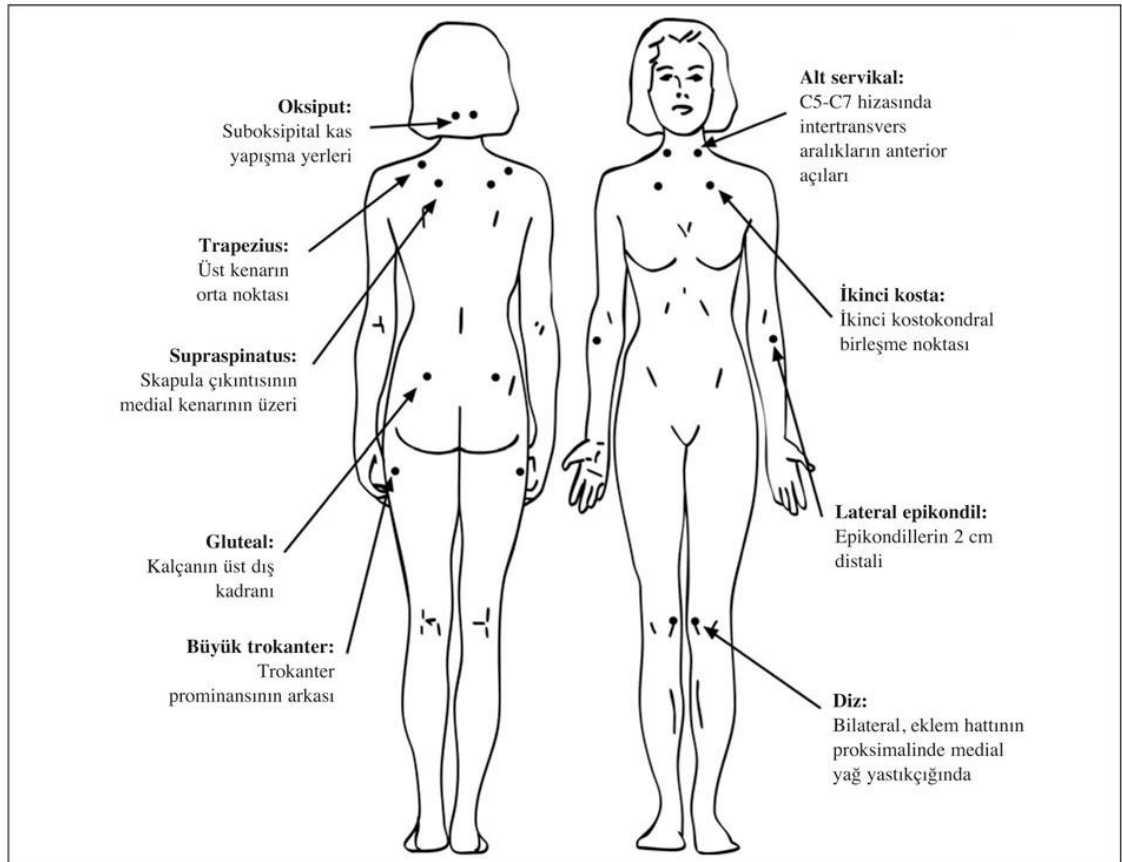
Fizik muayenede objektif eklem şişliği, kas güçsüzlüğü veya anormal nörolojik bulgular saptanmaz. Rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, görüntüleme tetkikleri ve elektromiyografi (EMG) incelemeleri normaldir.

2.1.7. Tanı

FMS tanısı esas olarak klinik değerlendirme ve benzer semptomlara yol açacak diğer hastalıkların dışlanması ile konulur. Tanı genellikle 2 yıldan uzun süre

içinde konulmakta, bu süre 10 yıla kadar uzayabilmektedir. Hastanın sıklıkla tanı konulana kadar 3-4 farklı hekime başvurma hikayesi mevcuttur.

Fibromiyalji sendromuna yönelik ilk tanı kriterleri ACR'nin 1990 yılında belirlediği FMS kriterleridir (**Tablo 2 ve şekil 1**) [61]. Bu kriterler, en az 3 aydır süregelen yaygın vücut ağrısı (bel üst ve alt kısmında vücudun her iki yanında) ve 18 hassas noktanın en az 11'inde hassasiyet olmasıdır. Bu kriterlerin duyarlılığının %88, özgüllüğünün %81 düzeyinde kalması ve hassas noktalara uygulanacak basıncın şiddetinin ve süresinin yeterince standardize edilmemiş olması, hassasiyet teriminin iyi tanımlanmaması nedeniyle eleştirilere yol açmıştır. Bu nedenle 2010 yılında ACR tarafından hassas noktaların olmadığı, Yaygın Ağrı Skalası (YAS) ve bilişsel semptomlar, uyku, yorgunluk ve ek somatik semptomları içeren Semptom Şiddet Skalası (SSS) içerecek şekilde güncellenmiştir (**Tablo 3**) [62]. On dokuz ağrılı nokta ve 41 somatik semptomu içermektedir. Tanı sonrası takipte de kullanılabileceği belirtilmiştir. Bu kriterlerin duyarlılığı %83, özgüllüğü %67 olarak belirtilmiştir [62].



Şekil 1. Fibromiyalji sendromunda tanımlanan hassas noktalar

Tablo 2. ACR-1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

1. Yaygın ağrı öyküsü: Ağrı en az 3 aydan fazla sürüyor olmalıdır. Ağrının yaygın olarak kabul edilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin üzerinde ve altında olması ve ek olarak aksiyel iskelet ağrısının da (boyun, göğüs ön duvarı, torakal veya lomber omurga ağrısı şeklinde) olması gerekir.
2. Palpasyonla 18 hassas noktadan en az 11'inde ağrı olması: Hassas nokta muayenesi için her bir anatomik bölge parmakla palpe edilerek ağrılı olup olmadığı sorulur. (Baş ya da işaret parmağı ile yaklaşık 4 kg.lık bir kuvvet uygulanır. Pratik olarak alın ortasına parmakla bastırılınca tırnak altında beyazlık oluşturan kuvvet yaklaşık olarak 4 kg olarak kabul edilir.)
FMS tanısı: En az 3 aydır devam eden yaygın ağrı hikayesi ve spesifik 18 noktanın en az 11'inde hassasiyet saptanması ile tanı konulur.

Tablo 3.ACR-2010 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Aşağıdaki 3 kriter sağlanıyorsa FMS tanısı konulur:
1. Yaygın ağrı skalası ≥ 7 ve semptom şiddet skalası ≥ 5 veya yaygın ağrı skalası 3-6 arası ve semptom şiddet skalası ≥ 9
2. Semptomların 3 aydan fazla süredir devam ediyor olması
3. Ağrıyı açıklayacak başka bir hastalık olmaması
Yaygın Ağrı Skalası Sol-sağ üst bölge (çene, omuz, üst kol, alt kol), sol-sağ alt bölge (kalça (trokanter, gluteal bölge), üst bacak, alt bacak) ve aksiyel bölge (boyun, sırt, bel, göğüs, karın) olmak üzere 19 bölgeyi içerir. Toplam 0-19 puan alınır.
Semptom Şiddeti Skalası: Son bir haftaki halsizlik, yorgun uyanma ve bilişsel fonksiyonları içeren 3 semptomun (0: problem yok, 1:hafif semptomlar 2:orta düzeyde 3:ciddi-yaygın semptomlar) ciddiyetinin toplamı ve genel olarak somatik semptomların (0:semptom yok 1: az sayıda semptom 2: orta düzeyde semptom 3:çok sayıda semptom. Somatik semptomlar: kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, hatırlama ve düşünme problemi, baş ağrısı, baş dönmesi, insomnia, depresyon, sinirlilik, İBS, karın ağrısı, kabızlık, ishal, bulantı, kusma, mide yanması, oral ülserler, tat duyusunda azalma, göğüs ağrısı, bulanık görme, hırıltı, raynaud sendromu, kulak çınlaması, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, döküntü, nefes darlığı, iştah kaybı, uyuşma, karıncalanma, kaşıntı, güneşe duyarlılık, işitme güçlükleri, kolay morarma, saç kaybı, sık işeme, ağrılı işeme, mesane spazmları) kapsamının eklenmesi ile oluşur. Toplam 0-12 puan alınır.

2011 yılında, aynı araştırmacılar 2010 ACR kriterlerini modifiye etmişlerdir. Amaç, epidemiyolojik araştırmalarda kullanmak üzere, hekim verisine ihtiyaç duymadan, tamamen hasta ifadesine dayalı kriterleri oluşturmaktır. 2010 yılı FMS tanı kriterlerinde yer alan ve hekim tarafından değerlendirilen somatik semptomların yerine, hastanın kendisinin değerlendirdiği üç spesifik semptom eklenmiştir. Bu

semptomlar, son altı ay içinde hissedilen başağrısı, karın alt bölgesinde ağrı ya da kramp ve depresyondur. Böylece yaygın ağrı skalası (0-19 puan) ve değiştirilmiş semptom şiddet skalası (0-12 puan)'nı içeren ve toplamda 0-31 puan arasında değişen FMS semptom ölçeği oluşturulmuştur. Ölçek puanı 13 ve daha büyük olduğunda FMS tanısı konulur [63]. 2011 tanı kriterlerinin duyarlılığı %96,6 ve özgüllüğü %91,8 olarak bulunmuştur.

2013 yılında bu kriterlere alternatif kriterler eklenerek, hastanın son 7 gününün esas alındığı 28 ağrılı bölgeyi ve 10 maddeli semptom etkilenme değerlendirmesini içeren yeni kriterler grubu tanımlanmıştır. Bu kriterlerin geliştirilme amacı, diğer kronik ağrı bozukluklarından fibromiyalji hastalıklarını daha iyi ayırmayı sağlamaktır. (Daha özgül alternatif kriterler tanımlamak olarak verilmiştir.) Yirmi sekiz ağrılı bölgede, 19 bölgeden farklı olarak karın çıkarılmış, el ve el bilekleri, dizler, ayak ve ayak bilekleri eklenmiş, sırt ve bel bölgeleri sağ, sol ve orta olmak üzere 3'e ayrılmıştır. Ağrı yerleşim skorunda (AYS) toplam 0-28 puan alınır. 10 maddeli semptom etkilenme sorgulanmasında (SES) ise; ağrı, enerji, tutukluluk, uyku, depresyon, hafıza problemleri, anksiyete, dokunmaya duyarlılık, denge problemleri ve yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık değerlendirilir. Toplam 0-100 puan alınır ve puan 2'ye bölünür. Tanı koymak için semptomların 3 aydır devam ediyor olması ve AYS'den 17 ve üzeri, SES skorundan 21 ve üzeri puan alınması gereklidir. 2013 kriterlerinin duyarlılığı %81 ve özgüllüğü %80 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca 2011 tanı kriterlerinde yalancı pozitiflik oranı %35 iken, 2013 tanı kriterlerinde %25'e düşmüştür. 1990 ACR kriterleri ile kıyaslandığında erkek prevalansının arttığı görülür. 2011 tanı kriterlerine göre duyarlılığı benzer, ancak özgüllüğü daha iyidir. 2011 tanı kriterlerine kıyasla bir başka avantajı, soruların son 7 günlük tek zaman dilimini sorgulamasıdır [64].

Amerikan Romatoloji Derneği son olarak 2016 yılında, fibromiyalji hastalarını belirlemek için altın standart bulunmaması, jeneralize ağrısı olmayan hastaların yanlış sınıflandırılması nedeniyle, tanı kriterlerini güncellemiştir (**Tablo 5**). Yaygın ağrı skalasında en az 7 puan ve SSS'de en az 5 puan veya YAS'da 4-6 puan ve SSS'de en az 9 puan alınması, jeneralize ağrı: 5 bölgeden en az 4'ünde ağrı olması, (Bölgeler ve yaygın ağrı skalasında esas alınan noktalar **tablo 4**'te verilmiştir.) semptomların en az 3 aydır olması gerekli görülmüştür. Ayrıca diğer bir

klirik tanının varlığının FMS tanısını dışlamayacağı belirtilmiştir. Bu kriterlerin duyarlılığı %86 ve özgüllüğü %90 olarak verilmiştir [65].

Tablo 4. ACR-2016’ya göre tanımlanan FMS’de ağırlı bölgeler

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

*Jeneralize ağrı tanımına dahil değildir.

Tablo 5. ACR-2016 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Yaygın Ağrı skalası: Son bir hafta boyunca hissedilen ağırlı olan bölgeler kaydedilir. 19 bölgeyi içerir. Toplam 0-19 puan alınır.** (yukarıdaki tablo)
Semptom Şiddeti Skalası: A ve B olmak üzere iki grupta değerlendirilerek bu maddelerden alınan toplam skor hesaplanır. Son bir haftada hissedilen halsizlik, yorgun uyanma ve bilişselfonksiyonları içeren 3 semptomun (0: problem yok, 1: hafif semptomlar 2: orta düzeyde 3: ciddi-yaygın semptomlar- maksimum skor:9) ciddiyetinin toplamı (A grubu) ile son 6 ay içerisindeki baş ağrısı, alt kadranda ağrı- kramplar ve depresyonun varlığı (maksimum skor:3) (B grubu) değerlendirilir. Toplam 0-12 puan alınır.
Fibromiyalji Semptom Skalası: YAS ve ŞŞS toplanması ile elde edilir. Maksimum skor 19+12=31’dir. Buna göre toplam 12’nin altındaki skorlar FMS düşündürmez. Puan artışı ile hastalık şiddeti artar. Ayrıca eşlik eden başka ağırlı rahatsızlıkların varlığı FMS’yi dışlamaz. Fibromiyalji semptom şiddetini ölçme ve hasta takibi için iyi bir araçtır.

Fibromiyalji sendromunun hasta üzerindeki etkilerini değerlendirmek için Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Kısa Ağrı Envanteri (BPI), 36 Maddeli Kısa Sağlık Formu Anketi (SF-36), Yorgunluk Şiddeti Ölçeği ve Beck Depresyon İndeksi gibi birçok test kullanılabilmektedir.

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Fibromiyalji sendromunda görülen yaygın ağrı ve yorgunluk birçok inflamatuvar ve noninflamatuvar hastalıklarda görülebilir. Ankilozan spondilit (AS), RA, sistemik lupus eritematozus (SLE), polimiyalji romatika (PMR), nörolojik hastalıklar, disk hernisi, D vitamini eksikliği, hipotiroidizm gibi birçok hastalık ile karışabilir. Ancak diğer hastalıklarla birlikteliği de unutulmamalıdır. Yapılan çalışmalarda RA hastalarının %12'sinde, osteoartrit hastalarının %7'sinde ve SLE hastalarının %22'sinde FMS saptanmıştır [66, 67, 68].

2.1.9. Tedavi

Fibromiyalji sendromunun patofizyolojisi tam olarak bilinmediğinden genellikle tedavisi zordur. Tedavide temel yaklaşım multidisiplinerdir. Pratikte, ilaç tedavileri ile fizik tedavi, egzersiz ve bilişsel-davranışsal tedavi (BDT) gibi ilaç dışı tedavi yaklaşımları birlikte uygulanmaktadır. Bölgesel kas bozukluğundan ziyade sistemik bir hastalık olarak ele alınıp tedavi tercihleri yapılmaktadır [69].

Fibromiyalji sendromunda ilaç ve ilaç dışı tedavilerin etkinliğini karşılaştırmak için 2013 yılında 14982 hastayı kapsayan 102 çalışmayı içeren bir metanaliz yapılmıştır. İlaç tedavilerinin klinik etkinliğinin sorgulanabilir olduğu, ilaç dışı tedavilerin yararlarına ilişkin kanıtların ise sınırlı olduğu belirtilerek ilaç (pregabalın veya serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)) ile ilaç dışı tedavilerin birlikte uygulanmasının en fazla yarar sağlayacağı ileri sürülmüştür [70].

Uygulanan tedavilerin bireyselleştirilmiş olmasının yanı sıra çoklu tedavi programların süresi de 6 haftadan 6 aya kadar değişebilmektedir. Ülkemizde yapılan, 66 hastanın alındığı, prospektif ve randomize kontrollü bir çalışmada multidisipliner tedavi süreleri değerlendirilmiştir. Hastalar, biri kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Uzun süreli tedavi grubuna 10 hafta süre ile bilişsel davranışsal tedavi ile egzersiz ve 2 gün süreyle FMS ile ilgili eğitim programı, kısa süreli tedavi grubuna 2 gün süre ile eğitim, egzersiz ve bilişsel davranışsal tedavi verilmiştir. Uzun süreli tedavi grubunda ağrı kısa süreli tedavi grubuna göre daha fazla azalmış ve yorgunluğun azaltılması, fiziksel işlevlerin daha fazla iyileştirilmesi açısından daha fazla yarar sağlayabildiği sonucuna varılmıştır [71].

Tedavide asıl amaç ağrının kontrolü ve hasta eğitimidir. Hastalığı artırabilecek aşırı kafein, sigara ve alkolden uzak durmaları, uyku ve düzenli egzersiz açısından uygun bir hayat tarzı çok önemlidir. Ayrıca BDT ile de bilişsel süreci değiştirmek ve çevresel risk faktörleri azaltmak amaçlanır [72]. Fibromiyaljili hastaların ağrı, fonksiyon ve psikososyal durumu kapsamlı şekilde değerlendirilmeli ve yaşam kalitesini iyileştirmeye yönelik basamak tedavisi uygulanmalıdır. Önce non-farmakolojik tedavilere (erişim, maliyet, güvenlik ve hastanın seçimine dayanarak) odaklanılmalıdır. Hastaya uygun bireyselleştirilmiş tedavi uygulanmalıdır [73].

2.1.9.1. İlaç Tedavileri

Farmakolojik tedavi uyku bozukluğu, depresyon ve anksiyete gibi komorbid durumların önceliğine göre belirlenir. FMS’de inflamasyon olmadığı için basit analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ve steroid benzeri ilaçların etkinliği sınırlıdır ve ağrı tedavisinde uzun dönemde başarılı değildir [130].

Tedaviye düşük dozlarda başlayıp yavaşça artırılması önerilmektedir. İlaç kombinasyonları ile yapılan çalışmalar sınırlı olduğu için genellikle monoterapi ile tedaviye başlanması önerilir. FMS’de etkinliği gösterilmiş ilaçlar trisiklik antidepresanlar (TSA), serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri(SNRI), tramadol ve bazı antiepileptiklerdir [73].

TSA; serotonin ve norepinefrin geri alım inhibisyonunun yanı sıra kolinerjik-muskarinik reseptör blokajı, alfa-1 adrenerjik reseptör blokajı, histamin-1 reseptör blokajı ile uyku, dikkat, bilişsel fonksiyon, anksiyete ve inen ağrı inhibisyonu üzerindeki etkilerini gösterirler. Toplam 919 hastanın katıldığı 13 çalışma ile yapılan 5 derlemenin toplu değerlendirmesine göre 25-50 mg/gün dozda uygulanan amitriptilinin ağrı ve uyku bozukluğu üzerinde orta derecede etkili olduğu, yorgunlukta azalma sağlayabileceği görülmüştür. Tedavi etkinliğini gösteren bir değer olan NNT (Number needed to treat) değerinin 3,5 olduğu tespit edilmiştir [74].

SNRI; Fibromiyalji sendromunda, SNRI’lar serotonin ve noradrenalinin geri alımını inhibe ederek etki eder [6]. Duloksetin ve milnasipran ile yapılan 5’er çalışmada, 6038 hastada her 2 ilaçla da ağrının plasebodan biraz fazla iyileştiği saptanmış, diğer belirtilerde plaseboya kıyasla veya iki ilaç arasında anlamlı bir fark

saptanmamıştır [75]. Üç derlemede duloksetin çoğu semptomda milnasiprandan daha etkili olarak değerlendirilirken, bir derlemede duloksetinin ağrı ve uyku bozukluğunda, milnasipranın ise yorgunluğu azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir [74, 76, 77]. Duloksetin için NNT değeri 6 olduğu gösterilmiştir [78].

Antiepileptikler; Voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının alt ünitesine bağlanır, depolarizasyon esnasında kalsiyum akımını, glutamat, noradrenalin ve P maddesi salınımını azaltır. Pregabalin ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğunu düzelttiği ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir [79]. Cochrane derlemesine göre pregabalin FMS’de ağrıda %30 oranında azalmaya neden olmakta ve NNT değerinin 9 olduğu gösterilmiştir [80].

Pregabalin, duloksetin ve milnasipranın karşılaştırılması amacıyla yapılan bir derlemeye 17 çalışma ve 7739 hasta alınmıştır. Bu 3 ilacın %30 ağrı azalması sağladığı ve yan etkiler nedeniyle ilacı bırakma oranın benzer olduğu görülmüştür. Duloksetin ve pregabalin ağrı ve uyku bozukluğu üzerinde milnasiprandan yüksek etki sağlamış. Duloksetinin depresif duygu durum üzerindeki etkisi milnasipran ve pregabalinden yüksek, yorgunluk üzerindeki etkisi daha az saptanmış. Bu nedenle ilaç seçimi kişinin semptomlarına göre seçilmesi önerilmiştir [76]. Gabapentin etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada ağrıyı %30 oranında azalttığı, uyku üzerinde etkisinin ise düşük düzeyde olduğu bulunmuştur. Veri yetersiz olduğu için önerilerde yer almamaktadır [81].

Tramadol; Hafif düzeyde serotonin ve noradrenalin geri alım inhibisyon etkisi olan zayıf bir opioiddir. Tramadolün FMS üzerinde etkisini inceleyen 2 çalışmanın birinde monoterapi diğerinde parasetamol ile kombinasyonu değerlendirilmiştir. İki çalışmada da tramadolün fibromiyalji hastalarının ağrısında azalma sağladığı sonucuna varılmıştır [78, 82]. Tramadolün FMS’de 150 mg/gün dozda uygulanabileceği belirtilmektedir [83].

Fibromiyalji sendromunda Avrupa Romatizma Derneği (European League Against Rheumatism-EULAR) 2016 ilaç önerileri ve kanıt düzeyleri **tablo 6** ‘da verilmiştir [73].

Tablo 6. EULAR 2016 FMS İlaç Önerileri

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

2.1.9.2. İlaç Dışı Tedaviler

Fibromiyalji sendromunda ilaç tedavilerinin etkinliği sınırlı olduğu için büyük çoğunluğunun ilaç dışı tedavileri kullandığı bilinmektedir. İlaç dışı tedaviler eğitim, egzersiz, fizik tedavi modaliteleri ve bilişsel davranışsal tedaviyi içermektedir [2].

Eğitim

Fibromiyalji tedavisindeki en önemli faktör hasta eğitimidir. Hastalara rahatsızlığının ne olduğunun anlatılması ve güveninin kazanılması birinci koşuldur. Hastalıkla başa çıkabilmelerini sağlayacak becerileri kazanmalarına yönelik eğitim programları tedaviye uyumu da artıracaktır.

Egzersiz

Temel amacı stresin azaltılması, kas gücü ve dayanıklılığın korunması, artırılması ve uygun postürün sağlanmasıdır [2]. Egzersiz, serum beta endorfin düzeylerini artırarak analjezik etki yapar. FMS hastalarında kas kan akımında azalma, kas kontraksiyonları ve egzersiz sonrası ağrı modülasyonunda değişiklik olması nedeniyle kişiye özgü uygun planlanan egzersizin kan akımını, serum ACTH ve kortizol düzeylerini artırarak hastaya faydalı olabileceği bildirilmiştir [111].

FMS’de aerobik, kuvvetlendirme, germe, gevşeme egzersizleri ile su içi egzersizlerin yararlı olduğu görülmüştür [2, 3]. Yapılan araştırmalarda aerobik ve kuvvetlendirme egzersizleri etkili bulunmuş, su içi ve yer egzersizlerin de benzer etkinliğe sahip olduğu görülmüştür [5, 73].

2017’de Plus, PEDro ve Pubmed veritabanlarından alınan çalışmalar ile yapılan bir meta-analizde, aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerinin, ağrının azaltılmasında ve FMS’de genel duygu durum iyileştirilmesinde en etkili yol olduğu, germe ve aerobik egzersizlerin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırdığı sonucuna varılmıştır. Buna ek olarak, depresyon belirtileri üzerinde en fazla yararı kombine egzersizin sağladığı belirtilmiştir [84].

Fibromiyalji sendromunda psikolojik değişkenler, bilişsel fonksiyon ve diğer semptomları iyileştirmede fiziksel aktivitenin araştırıldığı bir çalışmada, 7 tane objektif bilişsel ölçüm parametrelerin 6’sında egzersizin faydalı olduğu gözlemlenmiştir [85].

Egzersiz önerileri, düşük yoğunluklu aerobik egzersizleri diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilebilen egzersiz programları şeklinde olmalıdır [2]. Genel bir egzersiz programı yapılacağı zaman öncelikle temel boyun eklem hareket açıklıkları ve postur egzersizleri ile başlanmalı, ardından tüm vücut kuvvetlendirme ve aerobik egzersizler eklenerek yavaşça artırılmalıdır. Ağrı ve semptomlarda artış olursa egzersiz yoğunluğu azaltılmalıdır. Yapılabilir hale geldikten sonra 2 hafta süre aralıklarla %10 artışlar yapılmalıdır [86].

Aerobik egzersizler; Aerobik egzersiz (AE), geniş kas gruplarını kullanıldığı, düşük şiddetli, uzun süreli, ritmik ve dinamik bir aktivite olarak tanımlanabilir. Örneğin; yürüyüş, bisiklet, aerobik dans ve yüzme gibi aktiviteleri içerir. Bu aktiviteler dirençsiz veya düşük dirence karşı yapılan izotonik egzersizlerdir. Yani kas lifi kısalır, kas içi gerilimindeki artış düşük seviyededir [87].

Aerobik egzersizler ile kardiyak sistemde, kalp dakika atım hacminde, kalp hızında, kan basıncında, tidal volümde, O₂ tutulumu ile tüketiminde ve solunum hızında artış görülür. Bunun dışında hormonlar üzerindeki değişikliklere bakıldığında glukagon, büyüme hormonu, kortizol, androjenler, epinefrin ve norepinefrin düzeylerinde artış görülür. Vücut yağında azalmaya neden olurken, total kan hacmini artırır. HDL düzeyleri artarken trigliseridlerde de önemli azalmalara neden olur.

Fibromiyaljili bireyler için aerobik egzersiz oldukça yararlıdır ve egzersiz tedavi yöntemi olarak yaygın şekilde tavsiye edilir. Buradaki amaç, mobilitayı,

kuvveti, dayanıklılığı arttırmaktır. FMS tedavisinde aerobik egzersiz mikro travmalara karşı direnç sağlar.

Kuvvet, dayanıklılık ve esneklik artar, genel aktivite düzeyi yükselir ve egzersizle antidepresan etki sağlanır.

FMS’de aerobik egzersizleri değerlendiren bir Cochrane derlemesine 839 kişinin alındığı 13 çalışma dahil edilmiştir. 456 kişilik 8 çalışma yorgunluk, ağrı şiddeti, tutukluk ve fiziksel işlevler için düşük, yaşam kalitesi için orta kanıt sağlamıştır. Aerobik egzersizin yaşam kalitesinde %8 mutlak; %15 göreceli, ağrı şiddetinde %11 mutlak; %18 göreceli, tutukluluk için %8 mutlak; %11.4 göreceli, fiziksel işlevlerde %10 mutlak; %21.9 göreceli ve yorgunluk için %6 mutlak; %8 göreceli iyileşme sağladığı belirtilmiştir. Uzun süre izlemde ağrı ve işlevsellikte düşük nitelikte kanıt elde edilmiştir. Aerobik egzersizin eğitim, ilaç tedavileri ve bilişsel davranışsal terapiye üstünlüğü konusunda bir sonuca varılamamıştır. Sonuç olarak aerobik egzersiz ağrı, yaşam kalitesi ve fiziksel işlevler üzerinde iyileşme sağlamaktadır [87]. Bir başka Cochrane derlemesinde ise 47 farklı egzersiz türü incelenmiş ve aerobik egzersizin ağrıda %35 ve fiziksel işlevlerde %34 oranında iyileşme sağladığı gösterilmiştir [88].

Fibromiyalji hastalarında birçok egzersiz yönteminin araştırıldığı başka bir derlemede aerobik egzersizin maksimum oksijen tüketimini arttırdığı, ağrı şiddeti ve yorgunluğu azalttığı bulunmuştur [89].

Kuvvetlendirme egzersizleri; FMS’de kuvvetlendirme egzersizlerini değerlendiren bir derlemede, genel iyilik hali ve fiziksel işlevlerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ancak kombine egzersiz programının (aerobik ve/veya kuvvetlendirme ve/veya germe egzersizleri) ağrı ve fiziksel işlevleri daha fazla iyileştirdiği belirtilmektedir [89].

Beş çalışmanın incelendiği bir Cochrane derlemesinde orta ve orta-şiddetli düzeyde yapılan kuvvetlendirme egzersizlerinin ağrı, fonksiyon, hassasiyet ve kas gücünde anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ancak FMS hastalarının orta-şiddetli düzeydeki egzersizi güvenli şekilde yapabilmesine ait kanıtlar düşük düzeydedir [90].

Germe egzersizleri; FMS’de germe egzersizlerinin tek başına incelendiği çalışmalar yetersizdir. Yapılan bir çalışmada aerobik egzersizlerle karşılaştırılmış, her iki egzersiz grubunda da aerobik kapasite, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda iyileşme saptanırken aerobik egzersizler daha etkili bulunmuştur [91].

Su içi egzersizler; birçok romatolojik hastada yarar sağlayan su içi egzersizler, FMS’de iyi tolere edildiği ve ağrının yanı sıra duygu durum ve uyku düzenlenmesinde de işe yaradığı gösterilmiştir [92].

Ülkemizde yapılan bir çalışmada su içi egzersizlerle ev egzersizleri karşılaştırılmış, her iki grupta da benzer etki gösterilmesine karşın, su içi egzersiz alan grupta etkinliğin daha uzun süreli olduğu saptanmıştır [93].

Fizik Tedavi Modaliteleri

Bu yöntemler egzersizle kombine edildiğinde germeyi kolaylaştırmak ve kas tonusunu azaltmak için kullanılır. Sıcak, soğuk ve elektroterapi ile ağrı düzenlenerek, hastanın egzersize uyumu artırılmaktadır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, 15 seans hotpack, ultrason, TENS ve düşük güçlü lazer uygulaması alan grupla tedavi almayan grup karşılaştırılmış, fizik tedavi uygulamasının FMS’de uyku bozukluğunda azalma sağladığı gösterilmiştir [94].

EULAR 2016 FM tedavi klavuzuna göre elektroterapötik uygulamaların tek başına yapılması ile ilgili yeterli bilimsel kanıt yoktur [73]. Fibromiyalji sendromu hastalarında tedavi programının bir parçası olarak, hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde uygulamalar önerilir.

Bilişsel-Davranışsal Tedavi (BDT)

Bilişsel-davranışsal tedavi ile hastaların ağrı sırasında koruyucu olarak ortaya çıkan bazı negatif reaksiyonlardan kurtulması hedeflenmektedir. Bu tedavi, davranışsal (kaçınma davranışı), bilişsel (bedensel duyumlara karşı dikkat artışı, katastrofizim) ve fizyolojik (otonom cevabın ve kas gerginliğinin artması) reaksiyonlar kronik ağrıda zararlı hale geldiği zaman diğer tedavilerle birlikte önerilmektedir [73]. Çeşitli derlemelerde, çalışma kaliteleri düşük olmakla birlikte BDT’nin ağrıyı azaltmada ve fonksiyonelliği arttırmada etkili bulunmuştur [95].

Akupunktur

Akupunktur tedavisi iğne, elektrostimulatör veya bir ısıtma aracı ile akupunktur noktalarının stimule edilmesi ile olur. Akupunktur iğnesinin uygulanması ile hastada tetik noktalara yapılan enjeksiyona benzer künt ağrıya neden olmaktadır. İğne sokulması ile enjekte edilen maddeye bakılmaksızın ağrının giderilmesine “iğne etkisi” denmektedir. Standart tedavi ile birlikte uygulanan akupunkturun ağrı ve yorgunluğu azaltmada etkinliği gösterilmiştir. Fakat bu etkilerin, gerçek akupunkturun sham akupunktur ile karşılaştırıldığı çalışmalarda tutarsız olduğu gözlenmiştir [96].

Hidroterapi

Her bir birey için özel olarak düzenlenen, amaca uygun inşa edilmiş ve ısıtılmış su ya da termal su doldurulmuş havuzlarda gerçekleştirilen ve daha çok nöromuskuloskeletal fonksiyonları geliştirme, iyileştirme ve ağrıyı giderme amaçla kullanılan tedavi programıdır. Düşük kalite çalışmaları içeren çeşitli derlemelerde hidroterapinin FMS’l u hastalarda ağrıyı azalttığı saptanmıştır. Bu etkinin 14 haftaya kadar korunduğu bildirilmiştir [97].

Fibromiyalji sendromunda EULAR 2016 ilaç dışı tedavi önerileri ve kanıt düzeyleri **tablo 7**’de verilmiştir [73].

Tablo 7. EULAR 2016 FMS İlaç Dışı Tedavi Önerileri

İlaç Dışı Tedavi	Kanıt düzeyi	Öneri
Aerobik ve güçlendirme egzersizleri	1a	Güçlü öneri
Bilişsel davranışsal tedavi	1a	Zayıf öneri
Multikomponent tedavi	1a	Zayıf öneri
Tanımlanmış fiziksel tedaviler: akupunktur ve hidroterapi	1a	Zayıf öneri
Meditasyon tedavileri (qigong, yoga, tai chi) ve dikkatlilik temelli stres azaltma	1a	Zayıf öneri

2.2.Somatosensoriyel Zamansal Diskriminasyon

Somatosensoriyel zamansal diskriminasyon, vücuda kısa zaman aralığıyla uygulanan iki ayrı uyarının algılanabilmesidir. Dış kaynaklardan gelen bilgiyi işlemeye yarayan saf duyuşal bir işlemdir. Afferent uyarıların zamansal işlenmesi kinestezi, stereognozi ve grafestezi gibi üst düzey somatosensoriyel modaliteler için gereklidir.

Uyarıları zamansal olarak ayırt edebilme yeteneği için hem periferik hem de santral sinir sistemi yapılarının fonksiyonel olması gerekmektedir. Ancak, periferik sinir sistemi lezyonlarında STD bozukluğu saptanmadığı için STD yeteneğinde santral sinir sistemi yapıları daha önemli gibi gözükmektedir. Somatosensoriyel zamansal diskriminasyon eşik değeri ölçümü kişilerin STD yeteneğini ölçmek için kullanılmaktadır. STDT, deri kalınlığı gibi çeşitli periferik olaylarından etkilense de, eşik değeri üzeri uyarı ile bu durum elimine edilebilir [98]. Bu nedenle STD değerlendirmesi ile duyuşal uyarının daha ziyade santral işlem süreci hakkında bilgi sağladığı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda STDT'nin farklı vücut noktalarında farklı değerler aldığı gösterilmiştir. Parmaklar ve yüzde kısa STDT, bacak ve gövdede ise uzun STDT saptanmıştır. Bu da homonkulus temsili ile benzer sonuçlar içerdiğini gösterir [98]. Sağlıklı kontrollerde elde STDT değerleri çoğu çalışmada yaklaşık 30 msn olarak bulunmuştur [98, 99, 100].

Somatosensoriyel zamansal diskriminasyon'un anatomik yollarını inceleyen bir çalışmada, STD'nin işleyişine primer somatosensoriyel korteks bütünlüğü dışında posterior parietal korteks, suplemler motor alan ve striatum gibi subkortikal yapıların da katıldığını göstermiştir [101]. STD'de primer somatosensoryel korteks somaestetik fonksiyonda, posterior parietal korteks ise zamansal algı ve ikili uyarının çözömlenmesinde rol oynamaktadır. Kaudat nukleus, putamen, lentiköler nukleus, medial talamus ve posterior parietal korteks lezyonları artmış STDT ile ilişkili bulunmuştur. Bazal gangliyonundaki kortikal output lateral talamus aracılığı ile suplemler motor alana projekte olmaktadır ve bazal gangliyonun STD'ye etkisinin bu yolak üzerinden olabileceği vurgulanmıştır [101]. Afferent girdi kapı mekanizması gelen iki uyarının uzamsal-zamansal ayrımında rol

oyunar ve bilginin iki uyarı olarak işlenmesini sağlar. Bu mekanizmadaki defisit, artmış STDT'ye yol açar [102].

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) kullanarak yapılan bir çalışmada, mekansal ve zamansal iki nokta ayırımına yanıt olan beyin aktivasyon paternleri araştırılmıştır. Bazal ganglion, serebellum, presuplementer motor alan, anterior singulat, insula ve parietal korteks gibi kortikal yapıların aktivasyonu, her iki duyuşsal modalitenin ayırt edilmesi ile ilişkili olarak saptanmıştır [103].

Buradan anlaşıldığı gibi STD'nin düzgün işleyebilmesi için, birçok anatomik bölgenin bir arada doğru bir şekilde çalışması gerekir. Fokal distoni, multisistem atrofi, serebellar atrofi ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda STDT artmıştır. Ayrıca etiopatogenezinde santral sensitizasyon olan migrende de STDT'nin bozukluğu saptanmıştır. [99, 104]. Genel popülasyondaki migren ve FMS prevalansı ve birlikte görülme sıklığı göz önüne alındığında, bu bozuklukların ortak patofizyolojik mekanizmaları paylaşabileceğini düşündürmektedir. Kanıtlar, fMRG çalışmalarında gösterildiği gibi santral sensitizasyon ve değiştirilmiş ağrı modülasyonunun her iki hastalıkta da görüldüğünü ortaya koymaktadır [105].

Yakın zamanda kliniğimizde yapılan bir çalışmada ise, FMS'de STDT'nin arttığı saptanmıştır. Bozulmuş STD kabiliyetinin ağrı, azalmış fonksiyonellik, uyku bozukluğu, bilişsel ve somatik semptomlarla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. STDT ile bilişsel fonksiyonlar dahil olmak üzere semptomların şiddeti arasında bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışma, fibromiyaljide STD yeteneğinin incelendiği ilk çalışmadır [4].

Sonuç olarak STD anormalliği, FMS'nin patofizyolojisine ışık tutabilir. Uzamış STD değerleri değişmiş intrakortikal inhibisyonun elektrofizyolojik bir göstergesi olabilirken, artmış ağrı ve fonksiyonel durumun azalması klinik bulguları olabilir. Ayrıca diğer kas iskelet sistemi ağrı sendromlarından ayırıcı tanısında ve tedaviye yanıt takibinde öngörü sağlayabilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Nisan 2018 ile Ekim 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniklerine ayaktan başvuran ACR 2010 Fibromiyalji tanı kriterlerine göre belirlenmiş 48 kadın FMS hastası dahil edildi. Çalışma öncesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Birimi'nden etik kurul onayı alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında ön bilgi verildikten sonra çalışmaya katılmayı kabul eden 48 hastaya, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu esas alınarak çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgiler verildi. Katılımcılara iki farklı tedavi etkisinin araştırıldığı belirtildi ve imzaları alındı. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu kurallarına uyuldu.

3.1.Olgular

Katılımcıların çalışmaya alınma kriterleri Tablo 8'de, çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Araştırmaya dahil edilme kriterleri

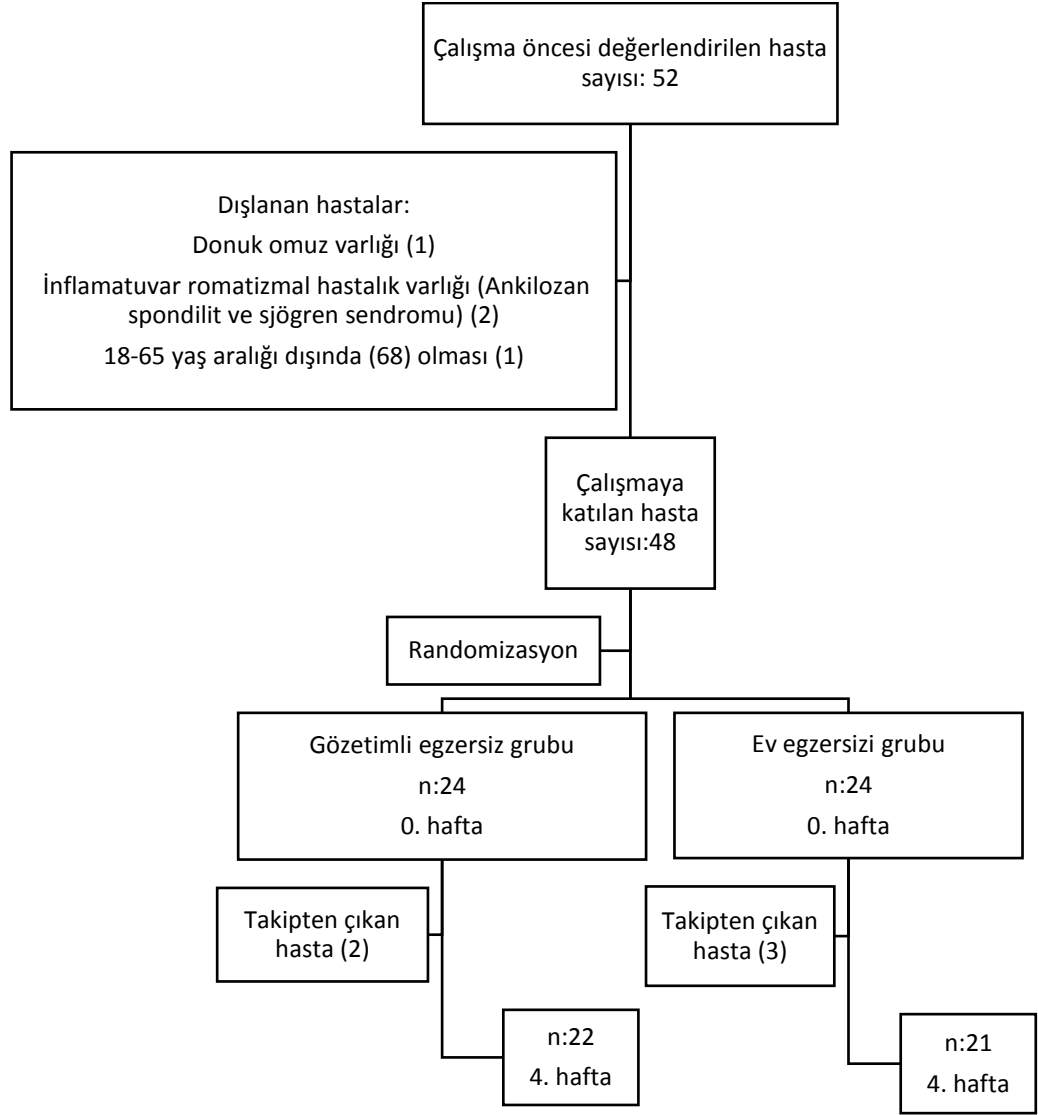
18-65 yaş aralığında olmak
Son 7 gün içinde vizüel ağrı skalasının 0-10 cm içinde ≥ 4 cm'den fazla olan kronik ağrı varlığı
En az 8 yıl zorunlu eğitimi tamamlamış olmak
ACR 2010 Fibromiyalji tanı kriterlerine uygun olmak
Çalışmaya katılmayı kabul etmek
Kadın olmak

Tablo 9. Araştırmadan dışlanma kriterleri

18-65 yaş aralığı dışında olmak
İnflamatuvar romatizmal hastalık öyküsü
Periferel ya da santral nörolojik herhangi bir hastalık öyküsü
Malignite öyküsü
Gebelik veya laktasyon
Egzersiz yapmasında kontrendike bir durum varlığı (kardiyak problem, ekstremitte yokluğu vs)
8 yıl zorunlu eğitimi tamamlamamış olmak
Psikiyatrik hastalık
Son 3 ay içerisinde FMS ile ilişkili yeni bir medikal tedaviye ve egzersiz programına başlamış olmak

İki grup arasında STDT değişimleri farkını 25 ± 27 msn olarak %80 güç %5 yanılma payı ile bulabilmek için her iki gruba 20 FMS'li hasta alınması planlandı [4]. Ancak %20 katılımcının tedaviyi bırakma olasılığı nedeniyle her iki gruba 24'er hasta alındı.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine Nisan 2018 ile Ekim 2018 tarihleri arasında bilinen ya da yeni tanı konulan 52 fibromiyalji sendromlu kadın hasta değerlendirildi. Katılımcıların 1'i donuk omuz, 2'si inflamatuvar romatizmal hastalık varlığı (Ankilozan spondilit ve sjögren sendromu) ve 1'i 18-65 yaş aralığı dışında (68) olduğu için dışlandı. Kalan 48 hasta basit randomizasyon yöntemiyle 24'er kişilik iki eşit gruba ayrıldı. Gözetimli egzersiz grubuna (GEG) dahil olanlara fizyoterapist gözetimi altında aerobik egzersiz (treadmill) ve düşük-orta dirençli izotonik egzersizleri kapsayan haftada 3 gün 1 saat 4 hafta sürecek olan egzersiz programı verildi. Ev egzersizi grubuna (EEG) dahil olanlara ise, haftada 3 gün 4 hafta sürecek aerobik egzersiz ve düşük-orta dirençli izotonik egzersizleri kapsayan ev egzersizi programı verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara santral sinir sistemini etkileyecek yeni bir ilaç başlanmaması gerektiği söylendi. Gözetimli egzersiz grubunda 2 kişi, ev egzersizi grubunda 3 kişi çalışmayı tamamlamadan kendi istekleri ile ayrıldı. Ancak kayıp veriler de istatistiksel analize eklendi. (Şekil 2)



Şekil 2. Hasta akış şeması

3.2. Değerlendirme

3.2.1. Demografik Verilerin Alınması

Katılımcıların detaylı anamnezi alındı, fizik muayeneleri yapıldı ve standart bir değerlendirme formu dolduruldu. Çalışmaya katılan 48 hastanın yaş, cinsiyet, boy uzunluğu, kilo, vücut – kütle indeksi (VKİ), hastalık tanısı süresi, medeni durum,

eğitim durumu, meslek özellikleri, kullanmakta olduğu ilaçlar ve komorbid hastalıkları tedavi gruplarına kör bir araştırmacı tarafından kaydedildi.

3.2.2. Klinik Değerlendirme

Çalışmada tüm hastalar, başlangıçta ve 4 haftalık tedavi süreci sonrası, hastaların ağrı düzeyini değerlendirmeye yönelik görsel ağrı skalası (VAS), anksiyete ve depresyon belirtilerinin tarandığı hastane anksiyete ve depresyon skalası (HAD), günlük aktivitelerini değerlendirmeye yönelik fibromiyalji etki anketi (FEA) ve son bir hafta semptomların düzeyinin ölçümü amacıyla semptom şiddeti skalası (SSS) ile değerlendirildi.

Görsel ağrı skalası, çalışmaya dahil edilen hastaların ağrı düzeyinin değerlendirilmesinde hastaların son bir haftalarını değerlendiren VAS kullanıldı. VAS, sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Değerlendirme sırasında bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir. Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajıdır [106].

Hastane anksiyete ve depresyon skalası, anksiyete ve depresyon belirtilerinin tarandığı, hastanın kendisi tarafından doldurulan ve hastane ortamında sıkça kullanılan bir ölçektir. Toplam 14 sorudan (7 tanesi anksiyete- 7 tanesi depresyona yönelik) oluşan bu skalanın her bir alt grup için puan aralıkları 0 ile 21 arasında değişmektedir. Depresyon ve anksiyete alt ölçeklerinin kesme puanı ise ≥ 8 'dir. HAD Türkçe çevirisinin geçerliliği yapılmıştır [107].

Fibromiyalji etki anketi, hastaların yaşam kalitesini ve işlevselliğini değerlendirmek için kullanılır. Bu kendi kendine uygulanan anket, fiziksel fonksiyon, iş durumu, depresyon, anksiyete, uyku, ağrı, tutukluk, yorgunluk ve iyilik durumunu sorgulayan 20 sorudan oluşmaktadır. Final skoru 0 ile 80 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar daha kötü yaşam kalitesi ve işlevselliği işaret

etmektedir. Başlangıç puanları saptandıktan sonra tedavi takibinde kullanılabilir. FEA'nın Türkçe versiyonunun geçerli ve güvenilir olduğu görülmüştür [108].

Semptom şiddet skalası, son bir haftaki halsizlik, yorgun uyanma ve bilişsel fonksiyonları içeren 3 semptomun ciddiyetinin toplamı ve genel olarak somatik yakınmaların eklenmesi ile oluşur. Toplam 0-12 puan alınır [62]. SŞS'nın Türkçe versiyonunun geçerli ve güvenilir olduğu görülmüştür [109].

Hastaların herbirine başlangıç değerlendirme sırasında uzman psikolog tarafından yaklaşık 30 dk ile 1 saat arası süren 4 farklı bilişsel fonksiyon testi yapıldı. Bunlar Montreal bilişsel değerlendirme, Rey sözel bellek testi, işaretleme testi ve çizgi yönü belirleme testidir. Her testin (Montreal bilişsel değerlendirme dışında) tüm alt skorlarının değerlendirilmesi ve normal aralıkları yaş, eğitim gibi değişkenlere göre farklılaşmaktadır.

Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA): Genel bilişsel tarama için kullanılır. Uygulama sırasında görsel mekânsal algılama, yönetici işlevler, adlandırma, bellek, dikkat, lisan, soyut düşünme, gecikmeli hatırlama ve yönelim fonksiyonları değerlendirilir. MoCA'nın uygulaması yaklaşık 10 dakika sürer. Toplam 0 ile 30 puan alınır. Buna göre ≥ 21 alınan puan normal olarak değerlendirilir.

Rey Sözel Bellek Testi (ReySBT): Bellek değerlendirilmesi için kullanılır. Bellek fonksiyonu için sol hemisfer, mezial temporal lob, hipokampus, wernice ve broca alan ve frontal lob bölgeleri uyum içinde çalışması gereklidir. Anlık hatırlama, tekrar öğrenme (5 tekrar), bozucu etki altında kısa süreli hatırlama, gecikmiş hatırlama ve tanıma olmak üzere 5 kategoriden oluşmaktadır. Farklı testler ile geçirilecek yarım saatlik bir süre sonunda 5-10 dakikalık uzun süreli bellekten hatırlama ve tanıma uygulaması yapılır.

İşaretleme Testi (İT): Görsel mekansal algılama ve taramayı, dikkat, tepki hızı ve ataklığı ölçmektedir. Sağ hemisfer ve parietal lob ile ilgilidir. Toplam 0 ile 60 puan alınır.

Çizgi Yönü Belirleme Testi (ÇYBT): Görsel mekansal algılama ve yönelim değerlendirilir. Nesneleri tanıma, isimlendirme, yön algısı, yönelim ve mekana

ilişkin üst düzey düşünme süreçlerini içerir. Bu fonksiyonlar sağ hemisfer ve parietal lob ile ilgilidir. Toplam 0 ile 30 puan alınır.

3.2.3. Somatosensoriyel Zamansal Diskriminasyon Eşik Değeri Ölçümü

STDT değerlerini ölçmek için önceki çalışmalarda belirlenen prosedür uygulandı [4, 110]. Fibromiyalji hastalarının dominant ellerinin dorsumundan ölçümler alındı. Ölçüm öncesi cildi temizlemek için alkol uygulandıktan sonra, anodal ve katodal Ag-AgCl cilt elektrotları (10 mm çaplı yüzey) yaklaşık 1 cm mesafe aralıklarla yerleştirildi. Sabit bir akım uyarıcısı (Medtronic, Keypoint) kullanıldı. Her bir elektriksel akım darbesi süresi 0.2 ms idi. Önceden ayarlanmış maksimum akım yoğunluğu 10 mA idi. Minimal uyaran yoğunluğunu belirlemek için, 1 mA'lık bir başlangıç uyaran yoğunluğu, tedricen 0.2 mA'lık adımlarla artırıldı. Minimal duyuşal eşik değeri ölçümü üç kez tekrarlandı ve sürekli olarak hissedilen minimum duyuşal eşik kaydedildi. Eşleştirilmiş uyarılar arasındaki ilk interstimulus aralığı (ISI) 5 ms idi ve 5 ms'lik adımlarla artırıldı. Hastaların iki ayrı uyarımı ayırt ettiği üç ardışık ISI'den ilki, yükselen (asendan) STDT (aSTDT) olarak kaydedildi. Testin devamında eşik interstimulus intervalinden daha uzun aralıklı 3 uyarı daha verildi ve ikili uyarının sebat ediyor olması ile STD değeri anlamlı olarak kabul edildi. Daha sonra bireylerin verilen uyarıyı tek uyarı olarak hissettikleri değere ulaşmaya kadar interstimulus intervalleri 5 ms'lik aralıklarla azaltıldı ve bu değeri azalan (desendan) STDT (dSTDT) olarak tanımlandı. Ölçümler, 1,5 kat minimal duyuşal eşik şiddeti ile tekrarlandı. İki aSTDT ve dSTDT değerlerinin aritmetik ortalaması hesaplandı ve baskın el için STDT değeri olarak kaydedildi. Alışkanlığı önlemek için uyarılar gelişigüzel aralıklarla verildi. 4 haftalık tedavi sonrası aynı ölçüm tekrarlandı.



Resim 1. Sabit akım uyarıcısı (Keypoint)

3.3. Tedavi

3.3.1. Gözetimli egzersiz

Gözetimli egzersiz, fizyoterapist gözetimi altında aerobik egzersiz (treadmill) ve düşük-orta dirençli izotonik egzersizleri kapsayan haftada 3 gün 1 saat 4 hafta sürecek olan egzersiz programından oluşmaktadır. Hastalar önce treadmill ile aerobik egzersize başlamaktadır (Resim 2). Her egzersiz seansı 5'er dakikalık ısınma ve soğuma dönemleri olmak üzere, 30 dakika, maksimum kalp hızının %70-75'i şiddeti hedeflenmiştir. Aerobik egzersiz sonrasında hastalara postür egzersizleri, boyun eklem hareket açıklığı ve yeşil renkli dirençli bant ile omuz güçlendirme egzersizleri verilmiştir.



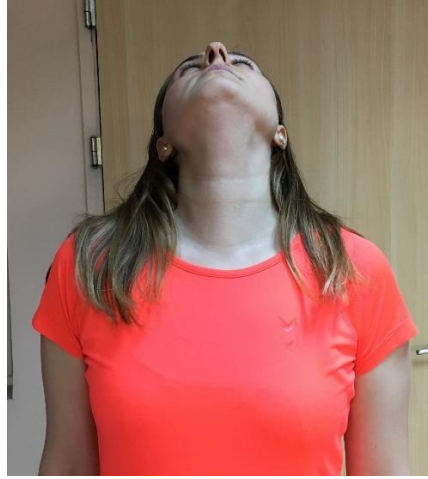
Resim 2. Treadmill ile yapılan aerobik egzersiz

3.3.2. Ev egzersizi

Ev egzersizi, düşük-orta dirençli izotonik egzersizleri kapsayan haftada 3 gün, günde 1 kere ve 10 tekrar olacak şekilde, 4 hafta sürecek olan ev egzersiz programından oluşmaktadır. Hastalara gözetimli egzersiz grubunun egzersizleri ile aynı olacak şekilde; postür egzersizleri, boyun eklem hareket açıklığı ve yeşil renkli dirençli bant ile omuz güçlendirme egzersizleri verilmiştir. Hastalara detaylı şekilde yazılmış ve resimlerle desteklenmiş egzersiz formu verilmiş olup, tedavi öncesi fizyoterapist tarafından egzersiz programı uygulamalı şekilde anlatılmıştır. Ayrıca hastalara aerobik egzersiz (haftada 3 gün) önerilmiştir. Gözetimli egzersiz grubu ve ev egzersiz grubuna verilen egzersizler Resim 3-18’de gösterilmektedir.



Resim 3. Aktif eklem hareket açıklığı (EHA) egzersizleri (servikal fleksiyon)



Resim 4. Aktif EHA egzersizleri (servikal ekstansiyon)



Resim 5. Aktif EHA egzersizleri (sol servikal rotasyon)



Resim 6. Aktif EHA egzersizleri (sağ servikal rotasyon)



Resim 7. Aktif EHA egzersizleri (sol servikal lateral fleksiyon)



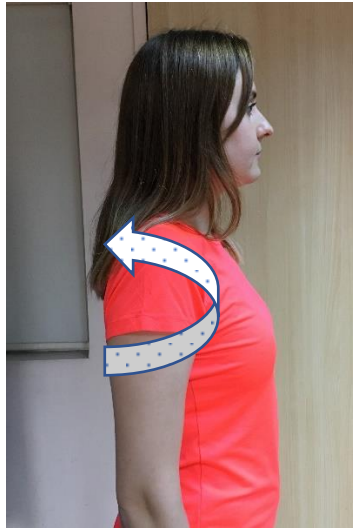
Resim 8. Aktif EHA egzersizleri (sağ servikal lateral fleksiyon)



Resim 9. Postür egzersizleri (chin tuck egzersizi)



Resim 10. Postür egzersizleri (omuz elevasyonu)



Resim 11. Postür egzersizleri (omuz rotasyonu)



Resim 12. Postür egzersizleri (skapular adduksiyon)



Resim 13. Postür egzersizleri (pektoral germe)



Resim 14. Aktif EHA egzersizleri (omuz fleksiyonu)



Resim 15. Aktif EHA egzersizleri (omuz abduksiyonu)



Resim 16. Skapular düzlemde fleksiyon-elevasyon (scaption)



Resim 17. Postür egzersizleri (omuz ekstansiyonu)



Resim 18. Postür egzersizleri (skapular adduksiyon)

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS for Windows sürüm 22.0 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Her iki grup arasındaki demografik, bazal klinik ve nörofizyolojik karşılaştırmalar için normal dağılan verilerde Student-T testi, normal dağılmayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm katılımcıların bazal demografik, klinik ve nörofizyolojik verileri arasında ilişkiyi değerlendirmede, verilerin normalitesine göre Pearson ya da Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı. Tedavinin sonuç ölçümleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (Tedavi grubu x zaman) kullanıldı. Tedavi sırasında takipten çıkan katılımcıların verileri LOCF (last observation carried forward- son gözlemin ileriye taşınması) yaklaşımı kullanılarak “intention to treat” analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar, ortalama $\pm$ SS (standart sapma), ortanca (çeyrekler arası aralık (ÇEA)) ve ortalama fark (%95 güven aralığı (GA)) olarak verildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ACR 2010 Fibromiyalji tanı kriterlerine göre belirlenmiş 48 kadın FMS hasta çalışmaya dahil edildi.

Katılımcıların demografik özellikleri **Tablo 10'** da verilmiştir. Gruplar arasında yaş, vücut kütle indeksi, eğitim durumu, tanı süresi açısından anlamlı farklılık izlenmedi (**Tablo 10**).

Tablo 10. Katılımcıların demografik özellikleri

	Gözetimli egzersiz grubu (24) ortalama±SS ortanca (ÇEA)	Ev egzersizi grubu (24) ortalama±SS ortanca (ÇEA)	Ortalama fark (95% GA)	P
Yaş (yıl)	42,2±11,3 43(37,5-51)	43,1±12,9 43 (31,5-54,7)	-0,8 (-7,9-6,2)	0,805
VKİ (kg/m2)	27,3±4,7 26,9(23-27)	25,4±4,2 24,7(22,7-28,3)	1,9 (-0,6-4,5)	0,146
Eğitim süresi (yıl)	11,8±3,7 12 (8-16)	11,9±3,6 12 (8-16)	-0,08 (-2,2-2)	0,914
Tanı süresi (ay)	21,2±37,9 9 (6-12)	24,5±32,5 7,5 (2-33)	-3,2 (-23-17)	0,475

Her 2 grubun bazal ağrı şiddeti, fibromiyalji hastalığına yönelik klinik ve nörofizyolojik değerlendirmeleri **Tablo 11** ' de sunulmuştur. Gruplar arası bazal ağrı şiddeti, hastane anksiyete ve depresyon skala skorları, (Anksiyete HADA, depresyon HADD olarak gösterilmiştir.) fibromiyalji etki anketi, sendrom şiddet skalası ve MoCA skorları ve STDT süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 11**).

Tablo 11. Gruplar arası bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik karşılaştırmalar

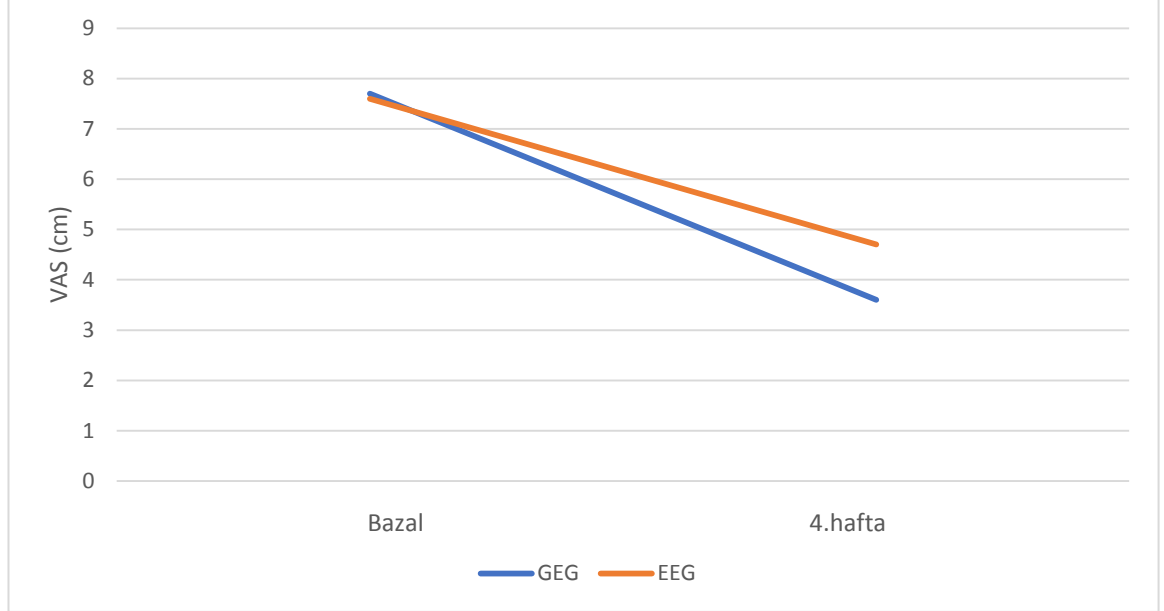
	Gözetimli egzersiz grubu (24) ortalama±SS ortanca(ÇEA)	Ev egzersizi grubu (24) ortalama±SS ortanca (ÇEA)	Ortalama fark (95% GA)	P
VAS (cm)	7,7±1,6 8 (7-9)	7,5±1,3 7,7 (7-8,8)	0,2 (-0,7-1,1)	0,658
HADA skor	11,8±4,6 13 (8-16)	11,3±4,9 12 (6,2-15,7)	0,5 (-2,2-3,3)	0,664
HADD skor	8,8±3,7 9 (5,2-11,7)	8,8±4,3 9,5 (6-12,7)	-0,04 (-2,3-3,3)	0,972
FEA skor	61,2±18 68 (45,1-76)	60±20,7 57,5 (44,7-78,4)	1,1 (-10-12)	0,967
SŞS skor	9±2,2 10 (7-10,7)	9,6±2,3 10 (8,2-12)	-0,5 (-1,8-0,8)	0,357
STDT (msn)	81,6±16,8 80,6 (74-88,6)	79,3±26,4 77,5 (58,7-93,1)	2,2 (-10-15)	0,727
MoCA skor	24,2±3,6 25 (23-27)	23,9±3,6 24,5 (21-27)	0,2 (-1,8-2,3)	0,709

Her 2 grubun ağrı şiddeti, HADA, HADD, FEA ve SŞS skorları ve STDT sürelerinin bazal ve 4. haftadaki zamansal değişimi **Tablo 12** 'de verilmiştir. Tüm değerlendirme parametrelerinde her 2 grupta da zamansal olarak istatistiksel anlamlı değişim izlendi (**Tablo 12**).

Tablo 12. Bazal ve 4. hafta ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmelerin grup içi zamansal değişimleri

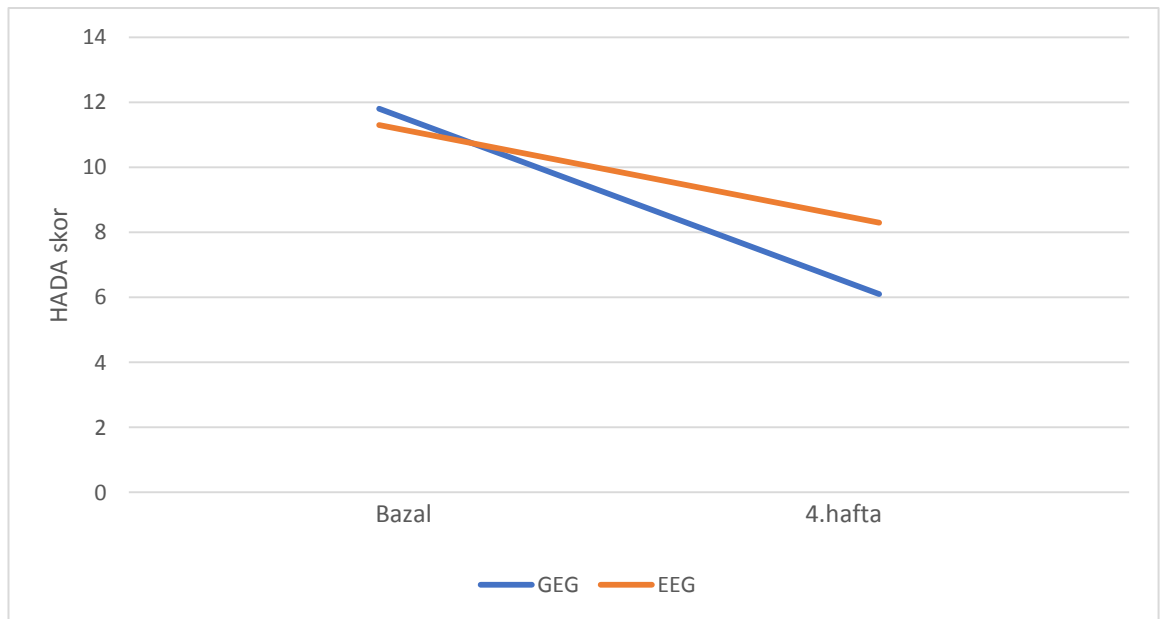
	Gözetimli egzersiz grubu (24)		Ev egzersizi grubu (24)	
	ortalama±SS ortanca (ÇEA)		ortalama±SS ortanca (ÇEA)	
VAS (cm)				
Bazal	7,7±1,6	8 (7-9)	7,5±1,3	7,7 (7-8,8)
4.hafta	3,6±1,9	3 (2-5)	4,7±2,1	4 (3-6,7)
	P<0,001		P<0,001	
HADA skor				
Bazal	11,8±4,6	13 (8-16)	11,3±4,9	12 (6,2-15,7)
4.hafta	6,08±3,5	5 (3-8)	8,2±4,8	6,5 (4,2-11,7)
	P<0,001		P<0,001	
HADD skor				
Bazal	8,8±3,7	9 (5,2-11,7)	8,8±4,3	9,5 (6-12,7)
4.hafta	4,5±1,9	4 (3,25-8)	6,6±4	6 (4-9,5)
	P<0,001		P<0,001	
FEA skor				
Bazal	61,2±18	68 (45,1-76)	60±20,7	57,5 (44,7-78,4)
4.hafta	30,5±16,7	29 (17,6-41,7)	43,2±18,5	40,4 (27,7-55,5)
	P<0,001		P<0,001	
SŞS skor				
Bazal	9±2,2	10 (7-10,7)	9,6±2,3	10 (8,2-12)
4.hafta	4,9±2,05	4 (4-6,7)	7 (4,2-8,7)	7 (4,2-8,7)
	P<0,001		P<0,001	
STDT (msn)				
Bazal	81,6±16,8	80,6 (74-88,6)	79,3±26,4	77,5 (58,7-93,1)
4.hafta	73,3±16	73,1 (66,8-80,9)	73,3±24,9	72,5 (53,7-89)
	P<0,001		P<0,001	

Tekrarlayan ölçümlerde 2 yönlü varyans analizinde görsel ağrı skalası için tedavi grubu x zaman etkileşimi gözetimli egzersiz grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi [$F(1,46):6,471$; $p:0,014$] (**Grafik 1**).



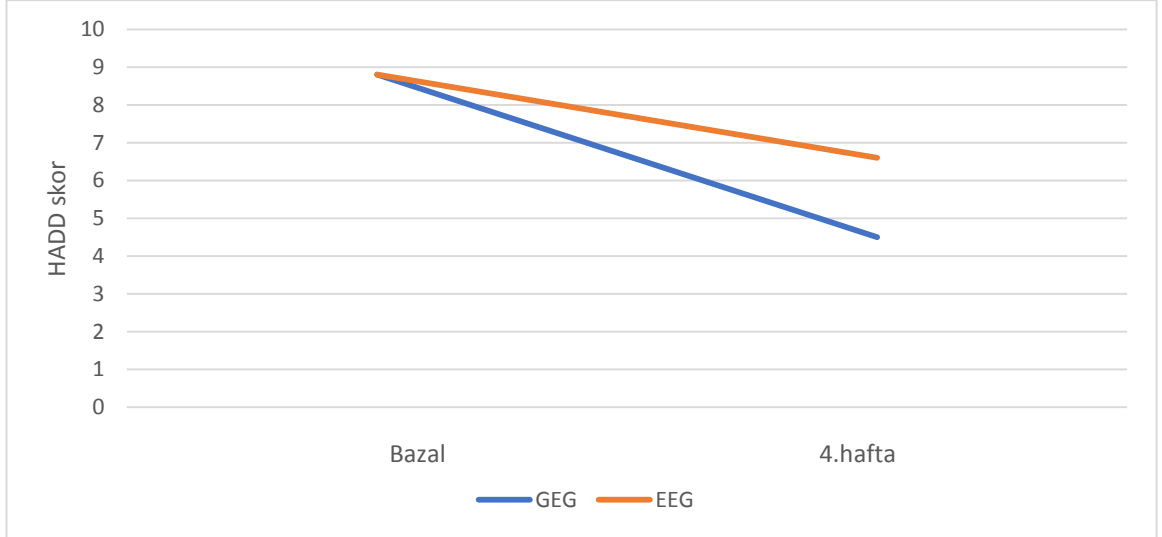
Grafik 1: Her iki grup için bazal ve 4. hafta arası VAS değişimleri

Tekrarlayan ölçümlerde 2 yönlü varyans analizinde hastane anksiyete ve depresyon skalası- anksiyete skoru için tedavi grubu x zaman etkileşimi gözetimli egzersiz grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi [$F(1,46):7,79$; $p:0,008$] (**Grafik 2**).



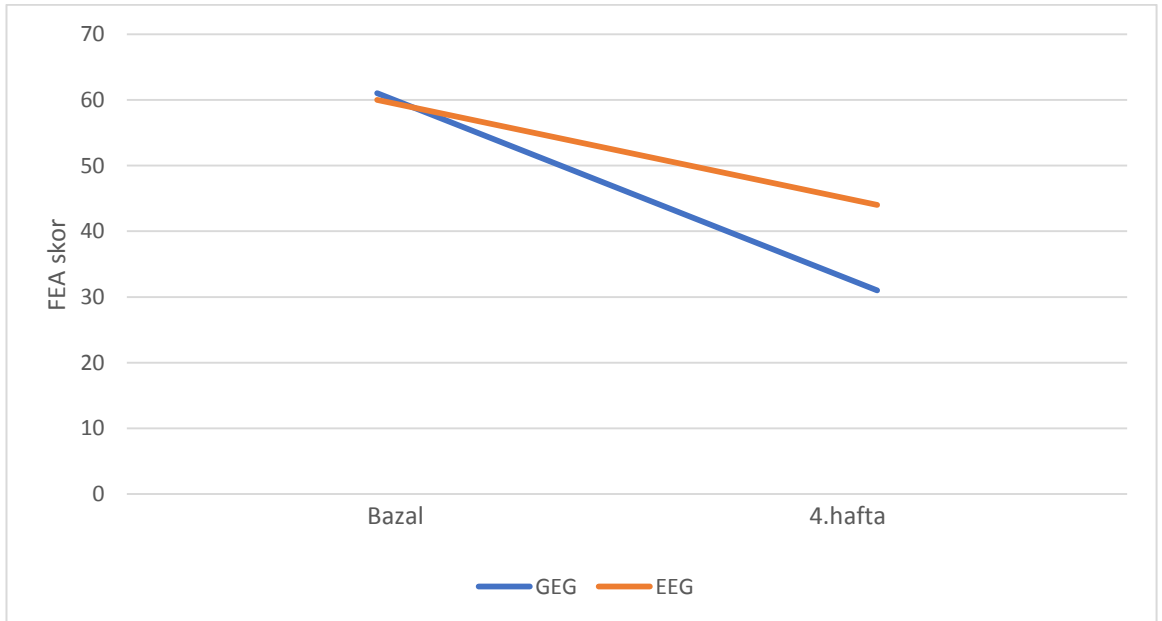
Grafik 2: Her iki grup için bazal ve 4. hafta arası HADA skoru değişimleri

Tekrarlayan ölçümlerde 2 yönlü varyans analizinde hastane anksiyete ve depresyon skalası- depresyon skoru için tedavi grubu x zaman etkileşimi gözetimli egzersiz grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi [$F(1,46):7,028$; $p:0,011$] (**Grafik 3**).



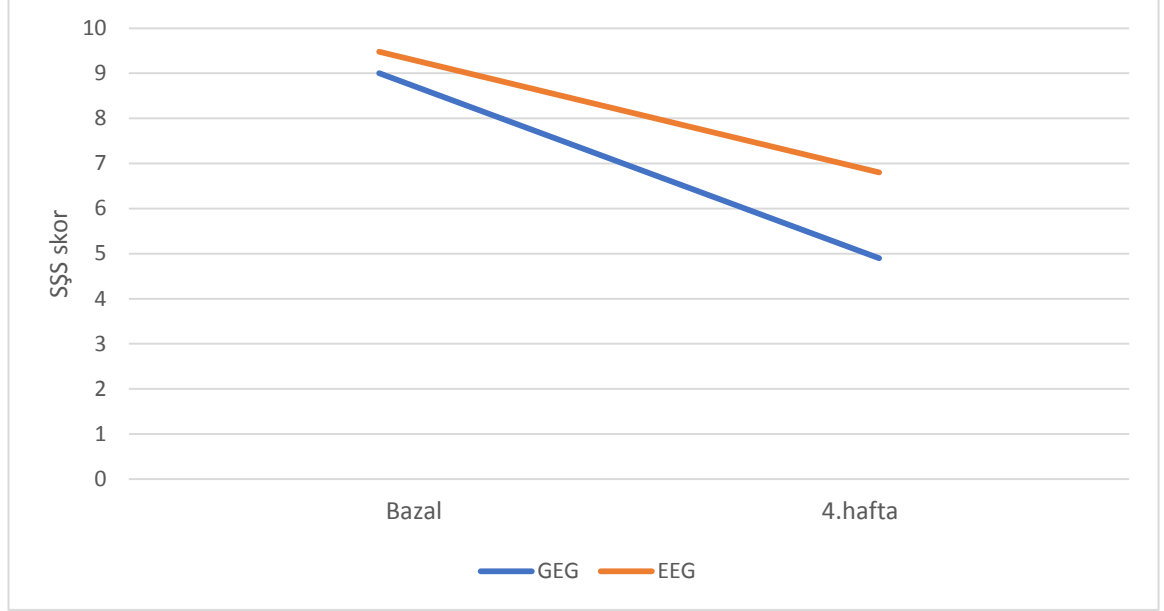
Grafik 3: Her iki grup için bazal ve 4. hafta arası HADD skoru değişimleri

Tekrarlayan ölçümlerde 2 yönlü varyans analizinde Fibromiyalji etki anketi skoru için tedavi grubu x zaman etkileşimi gözetimli egzersiz grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi [$F(1,46):10,509$; $p:0,002$] (**Grafik 4**).



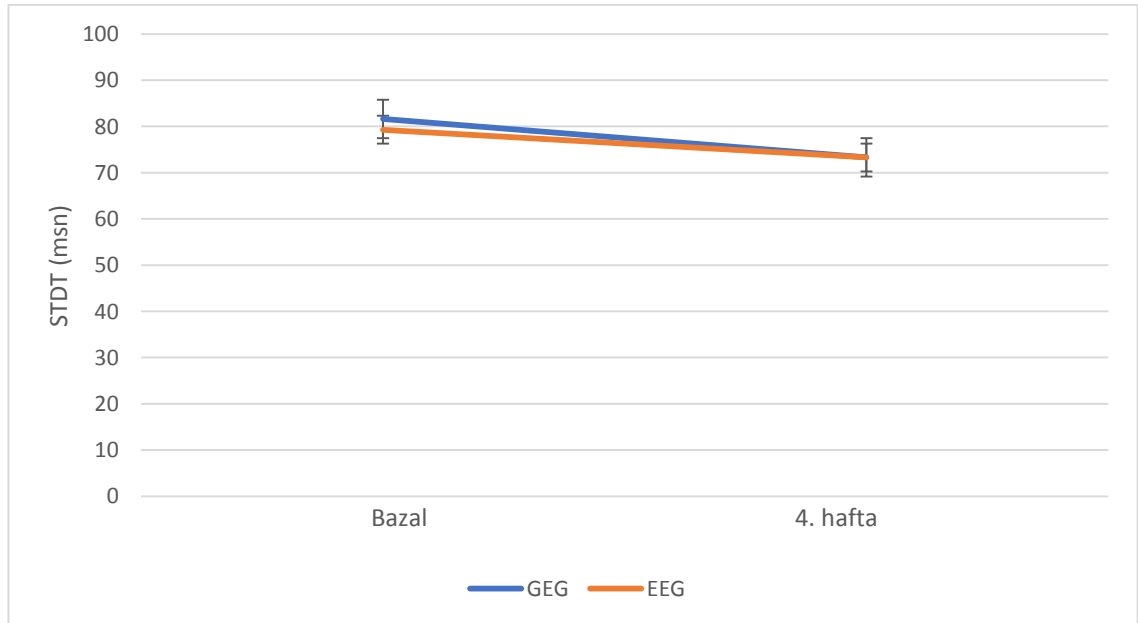
Grafik 4: Her iki grup için bazal ve 4. hafta arası FEA skoru değişimleri

Tekrarlayan ölçümlerde 2 yönlü varyans analizinde semptom şiddeti skalası skoru için tedavi grubu x zaman etkileşimi gözetimli egzersiz grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark gösterdi [$F(1,46):5,686$; $p:0,021$] (**Grafik 5**).



Grafik 5: Her iki grup için bazal ve 4. hafta arası SSS skoru değişimleri

Tekrarlayan ölçümlerde 2 yönlü varyans analizinde STDT için tedavi grubu x zaman etkileşimi gözetimli egzersiz grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı [$F(1,46):1,884$; $p:0,177$] (**Grafik 6**).



Grafik 6: Her iki grup için bazal ve 4. hafta arası STDT değişimleri

Tüm hastaların demografik özellikleri, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmeleri arasındaki korelasyonları **Tablo 13**'te verilmiştir. Yaş ile HADA skoru arasında anlamlı negatif korelasyon, ($p:0,011$) STDT arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p:0,045$). Eğitim süresi ile VAS, HADD ve FEA skoru arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (sırası ile $p:0,001$, $p<0,001$, $p:0,031$). Tanı süresi ile SŞS skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. ($p:0,032$). VAS ile eğitim süresi arasında anlamlı negatif korelasyon, ($p:0,001$) HADA, HADD, FEA ve SŞS skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (hepsinde $p<0,001$). HADA skoru ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon, ($p:0,011$) VAS, HADD, FEA ve SŞS skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (hepsinde $p<0,001$). HADD skoru ile eğitim süresi arasında anlamlı negatif korelasyon, ($p<0,001$) VAS, HADA, FEA ve SŞS skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (hepsinde $p<0,001$). FEA skoru ile eğitim süresi arasında anlamlı negatif korelasyon, ($p:0,031$) VAS, HADA, HADD ve SŞS skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (hepsinde $p<0,001$). SŞS skoru ile tanı süresi, VAS, HADA, HADD ve FEA skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırası ile $p:0,032$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). STDT ile sadece yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p:0,045$) **(Tablo 13)**

Tablo 13. Tüm hastaların demografik özellikleri, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmeleri arasındaki korelasyon

	Yaş	Eğitim süresi	Tanı süresi	VAS	HADA	HADD	FEA	SŞS	STDT
Yaş	r:1,00 p:0,333	r:-0,14 p:0,333	r:-0,17 p:0,242	r:-0,08 p:0,581	r:-0,36 p:0,011	r:-0,17 p:0,242	r:-0,22 p:0,128	r:-0,18 p:0,206	r:0,29 p:0,045
Eğitim süresi	r:-0,14 p:0,333	r:1,00	r:-0,23 p:0,108	r:-0,44 p:0,001	r:-0,26 p:0,071	r:-0,51 p<0,001	r:-0,31 p:0,031	r:-0,24 p:0,088	r:0,44 p:0,767
Tanı süresi	r:-0,02 p:0,847	r:-0,23 p:0,108	r:1,00	r:0,11 p:0,44	r:0,14 p:0,343	r:0,25 p:0,08	r:0,21 p:0,142	r:0,31 p:0,032	r:0,15 p:0,31
VAS	r:-0,82 p:0,581	r:-0,44 p:0,001	r:0,11 p:0,44	r:1,00	r:0,61 p<0,001	r:0,53 p<0,001	r:0,72 p<0,001	r:0,48 p<0,001	r:-0,38 p:0,799
HADA	r:-0,36 p:0,011	r:-0,26 p:0,071	r:0,14 p:0,343	r:0,61 p<0,001	r:1,00	r:0,78 p<0,001	r:0,72 p<0,001	r:0,77 p<0,001	r:0,16 p:0,258
HADD	r:-0,17 p:0,242	r:-0,51 p<0,001	r:0,25 p:0,08	r:0,53 p<0,001	r:0,78 p<0,001	r:1,00	r:0,65 p<0,001	r:0,64 p<0,001	r:0,08 p:0,568
FEA	r:-0,22 p:0,128	r:-0,31 p:0,031	r:0,21 p:0,142	r:0,72 p<0,001	r:0,72 p<0,001	r:0,65 p<0,001	r:1,00	r:0,82 p<0,001	r:0,16 p:0,253
SŞS	r:-0,18 p:0,206	r:-0,24 p:0,088	r:0,31 p:0,032	r:0,48 p<0,001	r:0,77 p<0,001	r:0,64 p<0,001	r:0,81 p<0,001	R:1,00	r:0,26 p:0,073
STDT	r:0,29 p:0,045	r:0,44 p:0,767	r:0,15 p:0,31	r:-0,03 p:0,799	r:-0,16 p:0,258	r:0,08 p:0,568	r:0,16 p:0,253	r:0,26 p:0,073	r:1,00

Başlangıçta değerlendirilen MoCA testi skoru ile tüm FMS’li hastaların yaş, eğitim süresi, tanı süresi, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmeleri aralarındaki korelasyon **Tablo 14**’de verilmiştir. MoCA skoru ile VAS ve HADD skoru arasında anlamlı negatif korelasyon, (sırası ile p:0,028, p:0,004) eğitim süresi arasında pozitif korelasyon saptandı (p<0,001). MoCA skoru ile yaş, tanı süresi, HADA, FEA, SSS ve STDT arasında korelasyon saptanmadı (**Tablo 14**).

Tablo 14. MoCA skoru ile demografik özellikler, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmeler arasındaki korelasyon

	Yaş	Eğitim süresi	Tanı süresi	VAS	HADA	HADD	FEA	SSS	STDT
MoCA skor	r:-0,28 p:0,052	r:0,55 p<0,001	r:0,1 p:0,47	r:-0,31 p:0,028	r:-0,14 p:0,315	r:-0,41 p:0,004	r:-0,17 p:0,241	r:-0,35 p:0,814	r:0,14 p:0,321

MoCA dışındaki diğer bilişsel testler, tüm alt skorlarının değerlendirilmesi ve normal aralıkları yaş, eğitim gibi değişkenlere göre farklılık gösterdiği için her hasta için normal ve normal altı olarak verildi. Normal ve normal altı değer alan her 2 grubun tanı süresi, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmelerin karşılaştırmaları **Tablo 15**’de verilmiştir. Çizgi yönü belirleme testinde 14 hasta teste kooperasi olamadığı için bu hastaların verileri analize alınmadı. Bu teste göre normal ve normal altı olarak ayrılan toplam 34 fibromiyalji hastasında bazal HADD, HADA ve SSS skorları istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (sırasıyla p:0,005, p:0,017 p:0,01). Diğer testlerde ve skorlarda anlamlı fark saptanmamıştır (**Tablo 15**).

Tablo 15. Bilişsel testlerin alt skorları ile tanı süresi, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmelerin karşılaştırmaları

	Tanı süresi ortalama±SS ortanca (ÇEA)	VAS ortalama±SS ortanca (ÇEA)	HADA ortalama±SS ortanca (ÇEA)	HADD ortalama±SS ortanca (ÇEA)	FEA ortalama±SS ortanca (ÇEA)	ŞŞS ortalama±SS ortanca (ÇEA)	STDT ortalama±SS ortanca (ÇEA)
ReySBTAH							
Normal (5)	20,8±21,9 12 (10-36)	8,8±1,3 9 (7,5-10)	12,4±4,6 15 (7,5-16)	11,2±3,8 13 (7,5-14)	75,4±18,6 82,9 (57,5-89,4)	10,4±2,6 12 (8-12)	73,7±9,4 75 (66,8-80)
Normal altı (43)	23±36,4 9 (3-24) p:0,235	7,5±1,5 8 (7-9) p:0,93	11,5±4,8 12 (7-16) p:0,648	8,5±3,9 9 (6-12) p:0,155	58,9±18,7 63,6 (43,9-75,5) p:0,52	9,2±2,2 10 (7-11) p:0,188	81,2±22,8 81,2 (68,7-92,5) p:0,265
ReySBTTÖ							
Normal (12)	16,7±17,2 11 (3,7-24)	7,4±1,7 7,5 (6,2-9)	11,5±4,5 11,5 (7-15,7)	8±4 6,5 (5-12,7)	56,4±21,4 53 (36,3-79)	9±2,7 10 (6-12)	72±16,2 73,1 (55-85,9)
Normal altı (36)	24,8±39,2 9 (3,7-24) p:0,765	7,7±1,4 8 (7-9) p:0,62	11,6±4,8 13 (7-16) p:0,943	9,1±3,9 9 (6-12) p:0,43	62±18,5 68 (47,8-76,6) p:0,52	9,4±2,1 10 (8-11) p:0,826	83,3±23 82,5 (74-92,1) p:0,093
ReySBTBEAKSH							
Normal (20)	20,2±27,4 11 (6-24)	7,6±1,5 7,2 (7-9)	11,9±4,9 12 (7-16,7)	8,6±4,7 8 (5-13)	60,7±19,3 61,3 (44,3-79,2)	9,4±2,3 10 (6,5-11,7)	82,2±20,1 85,6 (69,3-95,6)
Normal altı (28)	24,7±39,9 8,5 (3-24) p:0,535	7,7±1,5 8 (7-9) p:0,679	11,3±4,6 13 (7-15,7) p:0,6	9±3,4 9 (6-11,7) p:0,667	60,5±19,5 68 (45,6-75,1) p:0,818	9,3±2,2 10 (7,2-11,7) p:0,838	79,2±23,4 78,5 (62,8-88,6) p:0,451
ReySBTGH							
Normal (23)	26,9±42,6 11 (6-24)	7,4±1,4 7 (7-9)	11,4±4,5 12 (7-16)	8,2±3,7 8 (5-11)	59,7±19,8 67,6 (45-73,7)	9,3±2,4 10 (7-12)	81±22,8 78,7 (68,7-93,7)
Normal altı (25)	19,2±26,5 8 (3-24) p:0,425	7,9±1,5 8 (7-9) p:0,201	11,7±5 13 (6,6-16) p:0,909	9,4±4,1 10 (6-13) p:0,226	61,5±19 66,2 (45,7-78) p:0,765	9,3±2,2 10 (7,5-11) p:0,841	79,9±21,5 81,2 (65,6-90,6) p:0,828
ReySBTT							
Normal (21)	20,48±27,7 10 (4,5-24)	7,2±1,3 7 (6,5-8,2)	10,3±4,2 9 (7-15)	7,8±3,6 7 (5-9,5)	56,2±20,6 58,9 (39,3-71,3)	9±2,4 10 (6,5-10)	83,7±24,4 83,7 (63,7-97,5)
Normal altı (27)	24,7±40,2 9 (3-24) p:0,707	8±1,6 8 (7-9) p:0,055	12,5±4,9 14 (7-16) p:0,123	9,6±4,1 10 (6-13) p:0,059	64,1±17,7 69,9 (48,3-79,3) p:0,167	9,5±2,2 10 (8-12) p:0,406	77,9±19,8 78,7 (71,2-88,7) p:0,519
İT							
Normal (30)	20,3±36,5 9 (3-24)	7,6±1,6 8 (6,8-9)	11,2±4,7 12 (6-16)	8,6±3,9 9 (5,7-12)	60,5±19,5 68 (45-75,7)	9,3±2,2 10 (7,5-11)	77,7±20,1 77,8 (59,6-89)
Normal altı (18)	27±32,8 10,5 (6-48) p:0,227	7,8±1,4 8 (7-9) p:0,697	12,1±4,8 13,5(7,7-16,2) p:0,387	9,2±4,1 9,5 (5,7-13) p:0,653	60,9±19,3 61,2 (43,9-80) p:0,798	9,4±2,4 10 (7-12) p:0,76	85,1±24,5 86,2 (71,2-97,1) p:0,245
İTsüre							
Normal (23)	19,1±29,5 8 (3-24)	7,3±1,4 7,5 (7-8,5)	11±4,4 12 (7-14)	8,6±3,8 9 (6-11)	57,7±19,7 63,6 (47,6-72,9)	9±2,4 10 (7-11)	81,7±23,2 78,5 (68,7-90)
Normal altı (25)	26,2±39,7 10 (4,5-30) p:0,462	8±1,5 8 (7-9,5) p:0,236	12,1±4,9 15 (6,5-16) p:0,305	9±4,1 10 (5,5-13) p:0,548	63,3±18,7 69,4 (44,4-80,2) p:0,317	9,6±2,2 10 (7,5-12) p:0,391	79,3±21 83,7 (65-91,8) p:0,869
ÇYBT							
Normal (10)	24,5±31,9 11 (5,2-39)	7,2±1,6 7 (6-9)	7,8±4 6 (5-12,2)	6±3,7 5 (2,7-10,2)	50,5±14,3 47,9 (39,5-57,4)	7,7±1,7 7,5 (6-10)	73,6±13,9 76,2 (58,4-88,2)
Normal altı (24)	27,9±42,6 10 (6-24) p:0,939	7,7±1,3 8 (7-8,8) p:0,43	12,4±4,2 13 (8-16) p:0,005	9,4±3,5 9 (6-12,7) p:0,017	62,3±19,2 68 (45,5-75,1) p:0,96	9,8±2,2 10 (9,2-12) p:0,01	80,6±22,8 80,6 (61,2-95,6) p:0,354

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada fibromiyalji sendromlu kadınlarda aerobik ve düşük-orta dirençli kuvvetlendirme egzersizlerini içeren kısa süreli, gözetimli dinamik egzersiz programının ağrı, yorgunluk, duygu durum ve işlevsellik gibi klinik parametrelere olumlu etkisini saptadık. Ancak STDT açısından ev egzersiz programı ile karşılaştırıldığında anlamlı etkisini göremedik.

Fibromiyalji sendromu; kronik ağrı, uyku bozukluğu ve bilişsel bozukluk gibi spesifik klinik bulgular ile karakterize ve kadınlarda daha yaygın gözlenen bir hastalıktır. Etyopatogenezi ve semptomları dikkate alındığında santral sensitizasyon sendromları arasında görülmektedir [1]. Genellikle 40-60 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre daha fazla görülmektedir [11, 12]. Çalışmamızdaki hastaların yaşını literatür ile benzer şekilde bulduk (Ortalama 43).

Aerobik ve kuvvetlendirme çalışmalarından oluşan egzersiz programlarının fibromiyalji kliniği üzerinde etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir ve uluslararası FMS tedavi önerilerinde egzersiz ilk sıralarda yer almaktadır. Egzersiz ile kas gücü ve dayanıklılık artmakta, uygun postür sağlanmakta, ağrı ve duygu durum üzerinde olumlu etkiler olmakta ve fonksiyon ve yaşam kalitesi düzelmektedir. Bu etkiler periferik ve daha ziyade santral mekanizmalar yoluyla olmaktadır. Çalışmamızda hem ev programı şeklinde verilen hem de gözetim altında yapılan 4 haftalık dinamik egzersiz programı VAS, HADA, HADD, FEA ve SŞS skorları ile değerlendirilen klinik semptom ve bulgularda olumlu etkilere neden oldu. Ancak, tedavi grubu x zaman etkileşimi değerlendirildiğinde klinik parametreler üzerindeki iyileşme gözetimli egzersiz programında istatistiksel olarak daha fazla saptandı.

Evcik ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 63 FMS'li hasta, 1. gruptaki 21 hasta ev egzersizi, 2. gruptaki 21 hasta aerobik egzersiz, 3. gruptaki 21 hasta kontrol grubu olarak üç gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda ev egzersiz ve aerobik egzersiz grubunda VAS ve FEA skoru değerlerinde istatistiki açıdan anlamlı farklılık tespit etmişlerdir [112]. Da Costa ve ark.'nın yaptıkları başka bir çalışmada ise 12 haftalık orta şiddette ev egzersiz programı uygulanan 79 FMS'li hastada kontrol grubuna göre FEA değerinde anlamlı bir düzelme saptamışlardır [113]. Luedike ve ark.'larının FMS'li hastalarda ev egzersiz programı, hasta eğitimi, iş ve uğraşı

tedavisinden oluşan multidisipliner tedavi programı uyguladıkları çalışmasında, hastalarda FEA ile ölçülen sağlık düzeyi ve fiziksel fonksiyonellikte gelişme olduğu belirtilmiştir [114]. Fibromiyalji hastalarında yapılan bir pilot çalışmada, 26 hastaya 12 haftalık ev egzersizi programı verilmiştir. Hastaların hem VAS değerleri hem de tedaviye uyumu ölçülmüş. Tedaviyi tamamlayan 9 katılımcının tedaviyi tamamlayamayan hastalara göre VAS değerinde anlamlı bir azalma saptanmış. Yüksek oranda tedaviyi bırakanlar hastaların olması FMS’de egzersiz programını sürdürmedeki zorluklarının bir göstergesi olarak nitelendirilmiş, egzersize devam etmenin ağrı üzerindeki etkisi vurgulanmıştır [115]. Bizim çalışmamızda benzer şekilde ev egzersiz programıyla fibromiyalji hastalarının sık gözlenen semptomlarında anlamlı iyileşme bulduk. Ayrıca son çalışmadan farklı olarak ev egzersiz programına uyumu daha yüksek saptadık. Ev egzersizi grubunda takipten çıkan hasta sayısı (3 hasta), gözetimli egzersiz grubundakine (2 hasta) benzerdi. Bu yüksek uyum oranını tedavi süremizin kısa (4 hafta) olmasına bağlayabiliriz.

Valim ve ark.’ları, 60 FMS’li hastada aerobik ve germe egzersizlerinin kardiyorespiratuar uygunluk, ağrı, fiziksel fonksiyonellik, yaşam kalitesi, depresyon ve kaygı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar iki tedavi grubu oluşturmuştur. Birinci gruba 20 hafta, haftada 3 kez, 45 dakika kişinin kalp hızına göre belirlenen şiddette yürüme eğitimi; ikinci gruba ise yine 20 hafta, haftada 3 kez, 45 dakika farklı esneklik egzersizleri verilmiştir. Tedavi sonucunda ağrı şiddeti, hassas nokta sayısı, FEA ile ölçülen fiziksel fonksiyonellik, koşu bandı ile yapılan egzersiz testinde VO2max gibi parametrelerde birinci grupta ikinci gruba oranla daha fazla gelişme elde ettiklerini belirtmişlerdir. Ayrıca aerobik egzersiz grubunda daha fazla olmak üzere, yaşam kalitesinde gelişme; depresyon ve kaygıda azalma olduğunu göstermişlerdir [91]. Fizyoterapist eşliğinde yapılan egzersizler ile ev programının etkinliğinin araştırıldığı 74 fibromiyalji hastasının ele alındığı bir çalışmada, fizyoterapistlerle birlikte yapılan egzersiz programının daha etkin olduğu bildirilmiştir. [116]. Biz de çalışmamızda FMS’li hastalarda gözetimli egzersiz programının, ev egzersiz programına göre tüm klinik parametrelerde daha etkin olduğunu saptadık. Ev egzersiz grubundaki hastaların fibromiyalji sendromu konusunda bilgilendirilmesi ve tedavi olarak egzersizin öneminin anlatılması bu grubun ev egzersizlerine uyumunun artmasına ve böylelikle olumlu etkilerin ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir. Ancak yine de hastaların ev egzersiz programına

tamamen uyduğunu kanıtlayan bir sonuç ölçütü yoktur. Hastalar verilen egzersizleri daha az sayıda ya da daha kısa sürede yapmış olabilir. Bu durum, ev egzersiz grubunda elde edilen klinik olumlu etkilerin gözetimli egzersiz grubuna göre daha az çıkmasının nedeni olabilir. Ayrıca gözetimli egzersiz programında fizyoterapist tarafından verilen geri bildirimin, egzersize teşvik ve grup tedavisinin sonuçları olumlu etkilediğini düşünmekteyiz.

Fibromiyalji hastalarında görülen kronik ağrının, devam eden ağrılı uyaranların yol açtığı maladaptif bir nöroplastisitenin sonucu olduğu düşünülmektedir [117]. Santral inhibisyonadaki bozukluk nedeniyle hastalar ağrılı uyaranları abartılı bir şekilde algılamaktadır. FMS’de insuladaki düşük GABA seviyesine bağlı inhibitör fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir [31]. Fibromiyaljide santral reorganizasyona neden olan başka bir beyin bölgesi ise talamustur. Bu hastalarda talamik aktivitenin azalması ile uyaran filtrelenmesi de bozulmuştur [118]. Santral sensitizasyonda kortikal seviyenin önemi son zamanlarda sık gösterilmektedir. Nörolojik görüntülemelerde FMS’de hem ağrılı uyaranlarda hem de istirahat sırasında primer somatosensoriyel kortekste artmış aktivasyon gösterilmiştir [118, 119]. Azalmış GABA ile artmış glutamat seviyesi, korteks disinhibiyonuna yol açar ve bu da FMS’de görülen generalize ağrıdan sorumludur [120]. Bu hastalarda hiperaljezinin yanı sıra allodini de sık gözükür. Yani ağrısız duyuşal stimülasyonun santral işlem sürecinde de problem mevcuttur. Yapılan bir çalışmada fibromiyalji hastalarının ağrısız mekanik stimülasyona da duyarlı olduğu bulunmuştur. Ağrısız elektrik uyarım ile sağlıklı bireylere kıyasla FMS’li hastalarda kortikal yanıtların amplitüdünde artış görülmüştür. [121].

Somatosensoriyel zamansal diskriminasyon, farklı zaman aralığıyla uygulanan iki ayrı uyarının algılanabilmesidir. STD görevi yüksek bilişsel işlem gerektirir. Beyin STD yeteneğini geliştirmek için harici kaynaklardan gelen duyuşal girdiyi filtrelemelidir. STDT değerleri farklı vücut bölgelerinde farklı değerler alır. Sağlıklı popülasyon ile yapılan birçok çalışmada elde STDT değeri yaklaşık 30 msn olarak verilmiştir [98, 99, 100]. Kliniğimizde aynı nörofizyolojik prosedürle yapılan ve sağlıklı bireyler ile FMS hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı bireylerde STDT değeri ortalama 33 msn olarak bulunmuştur. Bu çalışma, FMS’de STDT’nin araştırıldığı ilk çalışmadır ve fibromiyalji hastalarında STDT değerleri

(Ortalama 69 msn) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur [4]. FMS hastalarında bulunan yüksek STDT değerlerinin nedeni büyük olasılıkla ağrı duyusunda olduğu gibi ağrısız taktıl stimülasyonun da santral işleme sürecindeki bozukluktur.

Somatosensoriyel zamansal diskriminasyon farklılığına neden olan merkezi sinir sistemi alanları net olarak gösterilememiştir. Birçok çalışma, hareket bozukluğu olan hastaların STD yeteneğinin bozulduğunu göstermiştir [110, 122, 123]. Bu çalışmalara göre bazal ganglion ve serebellum duyusal geçit ve zamansal ayırım görevlerinde rol oynayabilir. Bununla birlikte, kortikal bölgeler, özellikle primer somatosensoriyel korteksin sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda STD görevini kontrol etmede önemli olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, sürekli theta burst stimülasyonu (cTBS) sonucu primer somatosensoriyel kortekste inibisyonun bozulması ile oluşan zamansal belirsizliğin STD yeteneğini azalttığı gösterilmiştir [124]. STD yeteneğinden sorumlu olduğu düşünülen bu bölgeler, fibromiyaljili hastalarda yapılan görüntüleme çalışmalarındaki aktivasyon değişikliğinin olduğu bölgeler ile uyumludur.

Çalışmamızın birincil amacı FMS’de klinik etkinliği gösterilmiş olan dinamik egzersiz programının STD yeteneği üzerine etkisini tanımlamaktır. Fibromiyalji hastalarında önceki çalışmayla uyumlu şekilde STDT değerlerini yüksek bulduk (ortalama 80 ms). Her iki fibromiyalji grubunda da 4 haftalık program sonunda STDT’de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlendi (ortalama 7 ms). Ancak tedavi grubu x zaman etkileşimi incelendiğinde STDT değişimi için iki grup arasında fark saptanmadı. Hem ev programı hem de gözetimli egzersizin STDT üzerinde de etkili olması egzersizin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini doğrulamaktadır. Nörogenez, sinir sisteminin gelişmesi ve sinir doku oluşumu, egzersizle mümkündür. Bu bağlamda, egzersizin etki mekanizmalarının nörotrofik hipotezi; nörotrofin düzeyindeki artışın ve tetiklenen büyüme faktörlerinin, beyin ve bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerinden sorumlu olduğunu ve nöroprotektif bir strateji olarak hizmet edebileceğini öne sürmektedir [125]. Egzersiz ile STDT değerindeki azalma, egzersizin klinik etkinliğinin nörofizyolojik bir göstergesi olabilir ve klinik çalışmalarda kullanılabilir. Ancak çalışmamızda bulduğumuz klinik etkinliğin gözetimli egzersiz grubu lehine daha yüksek oluşunu, STDT üzerinde gösteremedik. Çalışmamızda ayrıca her iki fibromiyalji grubunda bazal klinik parametreler (Ağrı,

duygudurum, yaşam kalitesi, işlevsellik) ile bazal STDT değerleri arasında korelasyon bulamadık. Dolayısıyla STDT değerleri fibromiyalji semptomlarını ve egzersizin bu semptomlara olan etkisini göstermede çok duyarlı bir nörofizyolojik yöntem değildir. Belki de hasta sayısının azlığı ve egzersiz program süresinin kısalığı bu hassasiyetin ortaya çıkmamasında rol almış olabilir.

Tüm hastaların demografik özellikleri, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmeleri arasındaki korelasyonları yapıldığında STDT ile sadece yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Sağlıklı bireyler üzerinde STDT'nin araştırıldığı ilk çalışmada, çalışmamızla benzer olarak, yaşla birlikte STDT'nin arttığı bulunmuştur [101]. FMS'de benzer çalışma literatürde olmadığı için, bu çalışmayı ve çalışmamızı temel alarak yaş ile nörofizyolojik fonksiyonun bozulduğunu düşünebiliriz. Diğer verilere bakacak olursak, eğitim süresi ile VAS, HADD ve FEA skoru arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı. Ubago Linares ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, FEA skorları ile cinsiyet, yaşam alanı (kırsal/şehir), evlilik durumu, çalışma durumu, aylık gelir, eğitim seviyesi, yaş ve çocuk sayısı arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve fazla çocuk sayısı, yaş artışı ve düşük eğitim seviyesi daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili bulunmuştur [126]. Ülkemizde 20-64 yaş aralığında fibromiyaljili kadın hastalarda yapılan bir çalışmada, fibromiyalji sıklığı eğitimsiz ve eğitim süresi düşük olanlarda daha yüksek oranda görülmüştür [16]. Ayrıca çalışmamızda, VAS ile HADA, HADD, FEA ve SSS skoru arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Tüm klinik parametrelerin kendi içlerinde anlamlı pozitif korelasyon içinde olması, yapılan diğer çalışmalar ile uyumludur [4].

Çalışmamızın bir diğer amacı ise; FMS'de bilişsel fonksiyonları değerlendirmek, klinik ve nörofizyolojik sonuçlarla ilişkisini incelemektir. Hastalara başlangıç değerlendirme sırasında uzman psikolog tarafından yaklaşık 30 dk ile 1 saat arası süren 4 farklı bilişsel fonksiyon testi yapıldı (Montreal bilişsel değerlendirme, Rey sözel bellek testi, işaretleme testi ve çizgi yönü belirleme testi). Başlangıçta değerlendirilen MoCA testi skoru ile VAS ve HADD skoru arasında anlamlı negatif korelasyon, eğitim süresi arasında pozitif korelasyon saptandı. MoCA testi, genel bilişsel tarama için kullanılır. Uygulama sırasında görsel mekânsal algılama, yönetici işlevler, adlandırma, bellek, dikkat, lisan, soyut düşünme, gecikmeli hatırlama ve yönelim fonksiyonları değerlendirilir. Fibromiyalji

sendromunda bilişsel işlevlerde bozukluk sık görülür. Konsantrasyon, hafıza ve çoklu görev yeteneğinde bozulma ile giden triada FMS’de “fibrofog” denir [5]. Kronik ağrı ve yorgunluk ile dikkatin dağılması sonucu oluştuğu düşünülür. Çalışmamızda da ağrı ve depresyon düzeyinin artması ile MoCA ile ölçülen bilişsel fonksiyonun azaldığı görülmüştür. Ayrıca eğitim süresi gibi bilişsel fonksiyonları doğrudan etkileyen bir parametrenin artması ile MoCA skorunun artması genel bilişsel testler ile uyumludur.

MoCA dışındaki diğer bilişsel testlerin sonuçları, tüm alt skorlarının değerlendirilmesi ve normal aralıkları yaş, eğitim gibi değişkenlere göre farklılık gösterdiği için her hasta için normal ve normal altı olarak verildi. Normal ve normal altı değer alan her 2 grubun tanı süresi, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmelerin karşılaştırmalarında, Çizgi yönü belirleme testinde normal ve normal altı olarak ayrılan 2 grupta, bazal HADD, HADA ve SSS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Diğer testlerde ve skorlarda anlamlı fark saptanmadı. ÇYBT’de görsel mekansal algılama ve yönelim değerlendirilir. Bu fonksiyonlar sağ hemisfer ve parietal lob ile ilgilidir. Benzer beyin bölgelerini ilgilendiren işaretleme testinde anlamlı fark saptanmaması üzerine düşünüldüğü zaman, İT daha çok tepki hızı ve ataklık ölçerken, ÇYBT daha karmaşık bilişsel işlev gerektiren nesneleri tanıma, isimlendirme, yön algısı, yönelim ve mekana ilişkin üst düzey düşünme süreçlerini içerir. FMS’de karmaşık ve çoklu görev yapılması gereken işlerde bozukluk daha sıktır. Seksenaltı FMS hastasının hafıza bozukluğu ve mental konfüzyon için test edildiği bir çalışmada; FMS hastalarının %95’inde bilişsel bozukluk rapor edilmiştir. Bilişsel fonksiyon bozukluğunun FMS semptomlarının yoğunluğu, mental iyilik halinde azalma ve isteksizlik hali ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [127]. Tesio ve ark’larının 30 FMS hastası ve 30 sağlıklı kontrolü değerlendirdiği çalışmasında FMS’li hastalarda dikkat, uzun süreli hafıza, kısa süreli hafıza ve karar verme fonksiyonlarında sağlıklı kontrollere göre defisitler saptamıştır [128]. Son yıllarda bu hastalıkta hangi bilişsel fonksiyonun bozuk olduğu, ilgi çeken araştırma konularındandır. FMS hastalarındaki bilişsel fonksiyon bozukluğunun araştırıldığı çalışmalarda; temel hafıza, karmaşık yapıda ve dikkat gerektiren fonksiyonlarda yetersizlikler ve dikkat dağınıklığı saptanan en önemli bulgular arasındadır. Ağrı derecesinin bilişsel disfonksiyon düzeyi ile direk ilişkili olduğu konusunda ortak görüş olmasına rağmen; depresyon ve anksiyetenin nasıl etkilediği

açıklanamamaktadır [129]. Rocchi ve ark.ları sağlıklılarda STD yeteneğinde bozulma ile reaksiyon zamanı artışında ilişki saptamışlardır. Uzamış reaksiyon zamanı da karar verme sürecindeki gecikmeyi yansıtmaktadır [124]. Dolayısı ile fibromiyalji sendromlu hastalarda saptanmış olan bozulmuş STD yeteneği bu hastalarda sıklıkla saptanan karar verme yeteneğinde bozulma gibi bilişsel disfonksiyonlarla ilişkili olabilir. Fakat çalışmamızda hem genel, hem de ayrıntılı bilişsel fonksiyon değerlendirme ölçekleri ile STDT arasında ilişki bulamadık. Bu primer sonuç ölçütüne göre hesaplanacak örneklem büyüklüğü ile planlanan ileri çalışmalarda daha sağlıklı yorum yapılacaktır.

Bu çalışmada hem gözetimli hem de ev egzersiz programının FMS 'de gösterilmiş olan klinik etkinliğini, ilk kez elektrofizyolojik olarak bozulmuş STDT'de anlamlı düzelme şeklinde kanıtlamış olduk. Çalışmamızın üstün yönü; daha önce literatürde benzer çalışma olmaması ve randomize, kontrollü, prospektif ve tek kör olarak dizayn edilmesidir. Bir başka üstün yönü ise, Fibromiyalji hastalarının bilişsel fonksiyonları ile klinik ve nörofizyolojik olarak değerlendirmelerinin korelasyonunu araştıran bir çalışma olmasıdır. Ancak, bu çalışmada, 4 hafta boyunca haftada 3 kez uygulanan egzersiz programı, STDT üzerinde gözetimli egzersiz grubu ve ev egzersizi grubu arasında fark elde edebilmek için süre olarak yetersiz kalmış olabilir. Bu nedenle bu bulguları destekleyen daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışma ile fibromiyaljinin patofizyolojisi daha net anlaşılmış olup tedavi seçimi ve izlem açısından gelecek çalışmalara ışık tutabilir.

6.SONUÇ

FMS’de klinik etkinliği gösterilmiş olan dinamik egzersiz programının STD yeteneği üzerine etkisinin araştırıldığı bu çalışmada;

a) Hem ev programı şeklinde verilen hem de gözetim altında yapılan 4 haftalık dinamik egzersiz programı VAS, HADA, HADD, FEA ve SŞS skorları ile değerdendirilen klinik semptom ve bulgulara olumlu etkilere neden oldu.

b) Tedavi grubu x zaman etkileşimi değerdendirildiğinde klinik parametreler üzerindeki iyileşme gözetimli egzersiz programında istatistiksel olarak daha fazla saptandı.

c) Her iki fibromiyalji grubunda 4 haftalık program sonunda STDT’de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme izlendi.

d) Tedavi grubu x zaman etkileşimi incelendiğinde STDT değışimi için iki grup arasında fark saptanmadı.

e) Tüm hastaların demografik özellikleri, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerdendirmeleri arasındaki korelasyonları yapıldığında STDT ile sadece yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

f) Hastaların, tüm klinik parametrelerinde kendi içlerinde anlamlı pozitif korelasyon görüldü.

İkincil olarak FMS’de bilişsel fonksiyonları değerdendirmek, klinik ve nörofizyolojik sonuçlarla ilişkisinin incelendiği bu çalışmada;

a) Başlangıçta değerdendirilen MoCA testi skoru ile VAS ve HADD skoru arasında anlamlı negatif korelasyon, eğitim süresi arasında pozitif korelasyon saptandı.

b) Normal ve normal altı değerd alan her 2 grubun tanı süresi, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerdendirmelerin karşılaştırmalarında, Çizgi yönü belirleme testinde normal ve normal altı olarak ayrılan 2 grupta, bazal HADD, HADA ve SŞS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Diğer testlerde ve skorlarda anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak; fibromiyalji sendromlu kadınlarda aerobik ve düşük-orta dirençli kuvvetlendirme egzersizlerini içeren kısa süreli, gözetimli dinamik egzersiz programının ağrı, yorgunluk, duygu durum ve işlevsellik gibi klinik parametrelere olumlu etkisi saptandı. Ayrıca hem gözetimli hem de ev egzersiz programının

FMS‘de gösterilmiş olan klinik etkinliğini, ilk kez elektrofizyolojik olarak bozulmuş STDT’de anlamlı düzelme şeklinde kanıtlanmış oldu. Ancak gözetimli egzersiz programında STDT değişimini, ev egzersiz programı ile karşılaştırdığımızda anlamlı etkisi görülmedi.

7. ÖZET

Fibromiyalji sendromu (FMS); kronik ağrı, uyku bozukluğu ve bilişsel bozukluk gibi spesifik klinik bulgular ile karakterize nedeni tam olarak belirlenemeyen ve kadınlarda daha yaygın gözlenen bir hastalıktır.

Somatosensoriyel zamansal diskriminasyon; vücuda kısa zaman aralığıyla uygulanan iki ayrı uyarının algılanabilmesidir. STD yeteneği santral sinir sistemi yapılarının fonksiyonelliğini gerektirmektedir. Bu nedenle STD değerlendirmesi ile duyuusal uyarının santral işlem süreci hakkında bilgi sağladığı düşünülmektedir. Duyusal uyarıların santral inhibisyon yeteneğinde bozuklukla giden ve santral sensitizasyon sendromlarının prototipi olarak kabul edilen fibromiyalji sendromunda, yakın zamanda STD yeteneğinin bozulduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızın birincil amacı; FMS’de klinik etkinliği gösterilmiş olan dinamik egzersiz programının STD yeteneği üzerine etkisini tanımlamaktır. İkincil amacı ise; FMS’de bilişsel fonksiyonları değerlendirmek, klinik ve nörofizyolojik sonuçlarla ilişkisini incelemektir.

Çalışmamıza, hastanemiz Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniklerine ayaktan başvuran ACR 2010 sınıflandırma kriterlerine göre belirlenmiş 48 kadın FMS hastası dahil edildi. İnflamatuvar romatizmal, periferalsantral nörolojik hastalık, malignite öyküsü, kardiyak problem gibi egzersiz yapmasında kontrendike durum varlığı ve son 3 ay içerisinde FMS ile ilişkili yeni bir medikal tedavi veya egzersiz programına başlamış olanlar dışlandı. Çalışma prospektif, randomize kontrollü, tek kör olarak tasarlandı. Hastalar 24’er kişilik iki eşit gruba ayrıldı. Gözetimli egzersiz grubuna dahil olanlara fizyoterapist gözetimi altında submaksimal aerobik egzersiz (treadmill) ve düşük-orta dirençli izotonik egzersizleri kapsayan haftada 3 gün, 1 saat, 4 hafta sürecek egzersiz programı verildi. Ev egzersizi grubuna dahil olanlara ise, haftada 3 gün 4 hafta sürecek aerobik egzersiz ve düşük-orta dirençli izotonik egzersizleri kapsayan ev egzersizi programı verildi.

Çalışmada tüm hastalar, başlangıçta ve 4 haftalık tedavi süreci sonrası, görsel ağrı skalası, hastane anksiyete ve depresyon skalası, fibromiyalji etki anketi, semptom şiddeti skalası ve nörofizyolojik olarak STD eşik ölçümü ile kör bir araştırmacı tarafından değerlendirildi. Ayrıca hastaların herbirine başlangıç

değerlendirme sırasında uzman psikolog tarafından yaklaşık 30 dk ile 1 saat arası süren 4 farklı bilişsel fonksiyon testi yapıldı. Bunlar Montreal bilişsel değerlendirme, Rey sözel bellek testi, işaretleme testi ve çizgi yönü belirleme testidir. Her testin (Montreal bilişsel değerlendirme dışında) tüm alt skorlarının değerlendirilmesi ve normal aralıkları yaş, eğitim gibi değişkenlere göre farklılaşmaktadır.

Görsel ağrı skalası, HADA, HADD, FEA ve SSS skorları ve STDT sürelerinde bazale göre her 2 grupta da zamansal olarak istatistiksel anlamlı değişim izlendi ($p<0.001$). Tekrarlayan ölçümlerde 2 yönlü varyans analizinde VAS, HADA, HADD, FEA ve SSS skorları için tedavi grubu x zaman etkileşimi gözetimli egzersiz grubu lehine anlamlı bulundu ($p<0.05$). Ancak STDT için tedavi grubu x zaman etkileşimi gözetimli egzersiz grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p:0.18$).

Tüm hastaların demografik özellikleri, bazal ağrı, klinik ve nörofizyolojik değerlendirmeleri arasındaki korelasyonları yapıldığında STDT ile yaş arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p:0,045$).

MoCA skoru ile VAS ve HADD skoru arasında anlamlı negatif korelasyon, (sırası ile $p:0,028$, $p:0,004$) eğitim süresi arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$). Çizgi yönü belirleme testine göre normal ve normal altı olarak ayrılan toplam 34 fibromiyalji hastasında bazal HADD, HADA ve SSS skorları istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (sırasıyla $p:0,005$, $p:0,017$ $p:0,01$). Diğer testlerde ve skorlarda anlamlı fark saptanmadı.

Bu çalışmada, fibromiyalji hastalarında egzersizle birlikte STDT'nin düzelebileceğini gösterdik. Ancak her iki grupta bu değişim benzerdi. Sonuç olarak hem gözetimli hem de ev egzersiz programının FMS 'de gösterilmiş olan klinik etkinliğini, ilk kez elektrofizyolojik olarak bozulmuş STDT'de anlamlı düzelme şeklinde kanıtlamış olduk.

8. SUMMARY

Fibromyalgia syndrome (FMS); it is a disease characterized by specific clinical findings such as chronic pain, sleep disturbance and cognitive impairment, the cause of the disease can not be determined and is more common in women.

Somatosensory temporal discrimination (STD); is the detection of two separate stimuli applied to the body over a short period of time. It is thought that STD provides information about the central processing of sensory stimuli. It has recently been reported that STD is impaired in fibromyalgia syndrome which is considered to be the prototype of central sensitization syndromes.

The primary purpose of this study was to describe the effect of the dynamic exercise program on the ability of STD, efficacy of which were previously demonstrated in FMS. Secondary aim of this study was to evaluate cognitive functions in FMS and to investigate its relationship with clinical and neurophysiological results.

The study included 48 female FMS patients diagnosed according to the ACR 2010 classification criteria who applied to outpatient clinics of Physical Medicine and Rehabilitation Department. Patients with inflammatory rheumatic disease, peripheral and central neurological disease, history of malignancy and cardiac problems, and those who started a new medical therapy or exercise program related to FMS in the last 3 months were excluded. Before the study, local ethics committee approval was obtained. The study was designed as a prospective, randomized, single blind and controlled study. The patients were divided into two groups. Those included in the supervised exercise group (SEG) were given an exercise program that consisted of submaximal aerobic exercise (treadmill) and low-medium resistance isotonic exercises under the supervision of a physiotherapist, 1-hour per day, 3 days in a week for 4-weeks. Those included in the home exercise group (HEG) were given a home exercise program that consisted of low-to-medium resistance isotonic exercises and aerobic exercises 1-hour per day, 3 days in a week for 4-weeks.

All patients were evaluated at baseline and after 4 weeks of treatment. Visual analogue scale (VAS) for pain, hospital anxiety and depression scales (anxiety: HADA, depression: HADD), fibromyalgia impact questionnaire (FIQ), symptom severity scale (SSS) were used for clinical assessment. Additionally somatosensory

temporal discrimination threshold (STDT) was measured by a blinded investigator. In addition, 4 different cognitive function tests were conducted by the expert psychologist during the initial evaluation, which lasted from 30 minutes to 1 hour. These are Montreal cognitive assessment, Rey verbal learning test, cancellation test and judgment of line orientation test. Evaluation of all subtests of each test (other than Montreal cognitive assessment) and normal ranges differ according to variables such as age and education.

There were statistically significant changes in the VAS, HADA, HADD, FIQ and SSS scores and STDTs in both groups after treatment programs ($p < 0.001$). In the 2-way repeated measures of variance analysis, the treatment group $\times$ time interactions for VAS, HADA, HADD, FIQ and SSS scores were found to be significant in favor of the supervised exercise group ($p < 0.05$). However, no statistically significant interaction (treatment group $\times$ time) was found for STDT ($p: 0.18$).

Significant positive correlation was found between STDT and age when correlations were made between demographic characteristics, basal pain, clinical and neurophysiological evaluations of all patients ($p: 0.045$).

There was a significant negative correlation between MoCA score and VAS and HADD score (respectively $p: 0.028$, $p: 0.004$), positive correlation between MoCA score and education time ($p < 0.001$). Basal HADD, HADA and SSS scores were found to be significantly different in 34 patients with fibromyalgia who were divided into normal and subnormal groups according to judgment of line orientation (respectively $p: 0.005$, $p: 0.017$, $p: 0.01$). No significant difference was found in other tests and scores.

We demonstrated that STD improves with exercise in patients with fibromyalgia for the first time. However, this change was similar in both groups. Additionally, we showed that dynamic exercise program ameliorates pain, psychological status, function and other symptoms related to fibromyalgia syndrome.

9. KAYNAKLAR

1. Boomersshine CS. Fibromyalgia: the prototypical central sensitivity syndrome. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11(2):131-145.
2. Sindel D, Saral İ, Esmaeilzadeh S, Fibromiyalji sendromunda uygulanan tedavi yöntemleri. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2012;58:136-142
3. Gowans SE, Dehueck A, Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(2):138-142
4. Günendi Z, Polat M, Vurallı D, Cengiz B. Somatosensory temporal discrimination is impaired in fibromyalgia. *J.Clin Neurosci.* 2019 Feb;60:44-48.
5. Dymon TE, Fibromyalgia. *ACSAP Neurologic and Psychiatric Care* 2015(1):5-18.
6. Kia S, Choy E. Update of treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus of pharmacology. *The Biomedicines* 2017;5(20):doi:10.3390/biomedicines5020020.
7. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Atzeni F, Batticciotto A, Di Franco M, et al. One year in review: Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(2 Suppl 96):145-149.
8. Yunus MB, Masi AT. Fibromiyalgi, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder and psychogenic pain. *Arthritis and Allied Conditions* 12th ed. Lea & Febiger, Philadelphia. USA 1993. Pp1383-1401.
9. Jain AK, Carruthers BM, van de Sande MI et al. Fibromyalgia syndrome: Canadian clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols- a consensus document. *J Musculoskelet Pain.* 2003;11:3-107.
10. 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 and rheumatism.* 1981; 11(1): 151-171.
11. Gür A. Fibromiyalji etiopatogenezi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2008;54 (Özel sayı 1):4-11.
12. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choiniere M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the Diagnosis and Management of Fibromyalgia Syndrome. <http://fmguidelines.ca/> Erişim tarihi:12.8.2017.
13. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004;292:2388-2395.
14. Marques AP, Santo ASE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: Literature review update. *Rev Bras Reumatol.* 2017;57(4):356-363.

15. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38:19-28.
16. Topbaş M, Çakırbey H, Güleç H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J. Rheumatol.* 2005;34(2):140-144.
17. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ. Aspects of fibromyalgia in the general population: sex, pain threshold and fibromyalgia symptoms. *J Rheumatol.* 1995;22:151-156.
18. Berker E, Fibromiyalji sendromunda fizyopatolojik mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg.* 2007;53(Özel sayı 2):36-40 Ay S, Fibromiyalji sendromunun patogenezi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):5-9.
19. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50:944-952.
20. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope HG Jr. Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomogly and family history study. *Am J Psychiatry* 1985;142:441-446.
21. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catech-o-methyl transferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol* 2003;23:104-107.
22. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1333-1343.
23. Smitherman SR. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenic role. *Curr Pain Headache Rep.* 2002;6(4):259-266 Wigers SH. Fibromyalgia-an update. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2002;122:1300-1304.
24. Price DD, Staud R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 2005;32 (Suppl 75):22-28.
25. Abeles AM, Pillinger MH, Solitar BM et al. Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia. *Ann Intern Med.* 2007;146:726-734.
26. Bradley LE, Alberts KR, Alarcon GS et al. Abnormal brain regional cerebral blood flow (rCBF) and cerebrospinal fluid (CSF) levels of substance P (SP) in patients and non-patients with fibromyalgia (FM). *Arthritis Rheum.* 1996;39 (Suppl 9):212.
27. Sarchielli P,D Filippo M, Nardi K et al. Sensitization, glutamate and the link between migraine and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2007;11:343-351.
28. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(6):339-356.

29. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19(1):104-109.
30. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992;35(5):550-556.
31. Foerster BR, Petrou M, Edden RA, Sundgren PC, Schmidt-Wilcke T, Lowe SE, Harte SE, Clauw DJ, Harris RE. Reduced insular γ -aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2012 Feb;64(2):579-583.
32. Jaw GW. Fibromyalgia. In: Jay GW, ed. *Practical guide to chronic pain syndromes.* New York: Informa Healthcare, 2010:144-180.
33. Staud R, Vierck CJ, Cannon RL, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 2001;91(1-2):165-175
34. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA et al. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci.* 2007;27(15):4004-4007.
35. Guedj E et al. 99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesia fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007;34:130-134.
36. Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain.* 2009;10:777-791.
37. Wood PB, Holman AJ. An elephant among us: the role of dopamine in the pathophysiology of fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2009;36:221-224.
38. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E et al. Fibromyalgia patients Show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci.* 2007;25:3576-3582.
39. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Medicine* 2001;5:387-398.
40. Bagge E, Bengtsson B, Carlsson E, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia. A preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998; 25:145-148.
41. Yunus MB. Gender differences in fibromyalgia and other related syndromes. *J Gend Specif Med.* 2002;5(2):42-47.
42. Meeus M, Goubert D, De Backer F, Struyf F, Hermans L, Coppieters I, De Wandele I, Da Silva H, Calders P. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(2):279-328.

43. Glass JM, Lyden A, Petzke F, Clauw D. The effect of brief exercise healthy, fit individuals. *J Psychosom Res* 2004;57:391-398.
44. Klingmann PO, Kugler I, Steffke TS et al. Sex-specific prenatal programming, a risk for fibromyalgia? *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1148:446-455.
45. Hudson JI, Pope HG, The concept of affective spectrum disorder: relationship to fibromyalgia and other symptoms of chronic fatigue and chronic muscle pain. *Bailliers Clin Rheumatol* 1994;8:839-856.
46. Kirmayer LJ, Robbins JM, Kapusta MA. Somatization and depression in fibromyalgia syndrome. *Am J Psychiat* 1088;145:950-954.
47. Helmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. *Current Consult.* 2006;1:2110-2119.
48. Uğurlu H, Arasıl T. Fiziksel tıp ve rehabilitasyonda yeni ufuklar, Fibromiyalji. Güneş Kitapevi. 2012.
49. Starz TW, Vogt MT. Fibromyalgia- it's not all in my head. *Pain Pract.* 2008;18:62-70.
50. Watson NF, Buchwald D, Goldenberg J et al. Neurologic signs and symptoms in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2839-2844.
51. Offenbaecher M, Ackenheil M. Current trends in neuropathic pain treatments with special reference to fibromyalgia. *CNS Spectr.* 2005;10:285-297.
52. Jacobsen S. Chronic wide sprain musculoskeletal pain-the fibromyalgia syndrome. *Dan Med Bull.* 1994;41:541-564.
53. Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (Fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2004;10:53–58.
54. Mease PJ, Arnold LM, Choy EH, Clauw DJ, Crofford LJ, Glass JM, Martin SA, Morea J, Simon L, Strand CV OMERACT Fibromyalgia Working Group. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *J Rheumatol* 2009;36:2318–2329.
55. Glass JM. Review of cognitive dysfunction in fibromyalgia: a convergence on working memory and attentional control impairments. *Rheum Dis Clin N Am.* 2009;35:299–311.
56. Glass JM, Park DC. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rep.* 2001;3:123-127.
57. Ataoğlu S, Özçetin A, Ataoğlu A, İçmeli C, Makarç S, Yağlı M. Fibromiyaljili ve romatoid artritli hastalarda ağrı şiddeti ile anksiyete ve depresyon ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2002;3(4):223-226.

58. Güleç H, Sayar K, Topbaş M, Karkucak M, Ak İ. Fibromiyalji sendromu olan kadınlarda aleksitimi ve öfke. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004;15(3):191-198.
59. Evren B, Evren C, Yapıcı A, Güler MH. Fibromiyalji hastalarında ağrı şiddeti ile psikiyatrik belirtiler arasındaki ilişki. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2005;6(2):69-74.
60. Soran N, Altındağ Ö, Demirkol A. Fibromiyalji sendromunda depresyon düzeyi ve klinik parametrelerle ilişkisi. *Romatizma* 2008;23(1):1-4.
61. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Benett RM, Bombardier C, Goldenberg DL. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-172.
62. 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 Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):600-610.
63. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2011; 38(6): 1113-1122.
64. Bennett RM, Friend R, Marcus D, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(9):1364-1373.
65. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-329.
66. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In Klippel JH (Ed): *Rheumatology*. Mosby. London. 1997;p.4.15.1.1-12.
67. Wolfe F, Cathey MA. Prevalence of primary and secondary fibrositis. *J Rheumatol* 1983;10:965-968.
68. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994;37:1181-1188.
69. World Health Organization. General guidelines for methodologies on research and traditional medicine. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jwozip42e/13.1.html>. Erişim tarihi:20.11.2017

70. Nüesch E, hauser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*.2013;72:955-962.
71. Saral I, Sindel D, Esmaeilzadeh S, Sertel-Berk HO, Oral A. The effects of long-and short-term interdisciplinary treatment approaches in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int*. 2016;36(10):1379-1389.
72. Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome-a systematic review. *Eur J Pain* 2010;14:5-10.
73. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):318-328.
74. Hauser W, Petzke F, Üçeyker N, et al. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology* 2010;50:532-543.
75. Hauser W, Urrutia G, Tort S, Üçeyler N, Walitt B. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 1. Art. No:CD010292.
76. Hauser W, Petzke F, Sommer C. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2010;11:505-521.
77. Perrot S, Russell I. More ubiquitous effects from non-pharmacologic than from pharmacologic treatments for fibromyalgia syndrome: A meta-analysis examining six core symptoms. *Eur J Pain* 2014;18:1067-1080.
78. Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell, SA, Gylee E, Dakin HA. A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41:335-345.
79. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2007;21(3):499-511.
80. Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, et al. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD010782.
81. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD007938.
82. Roskell NS, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment fibromyalgia. *Pain Pract*. 2011;11:516-527.

83. Schmidt-Wilcke T, Diers M. New insihts into the pathophysiology and treatment of fibromyalgia. *Biomedicines* 2017;5(22):doi:10.3390/biomedicines5020024.
84. M.Dolores_Sosa-Reina, Susana_Nunez-Nagy, Tomás_Gallego-Izquierdo, Daniel_Pecos Martín, Jorge_Monserrat, and Melchor_Álvarez-Mon. Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Biomed Research International*. 2017; doi: 10.1155/2017/2356346.
85. Arnold LM. Strategies for managing fibromyalgia. *Am J Med*. 2009; 122:31-43.
86. Soner TB. Fibromiyalji sendromunda egzersiz tedavisi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* 2015;8(3):45-49.
87. Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overnd TJ, Kim SY, Goes SM, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database of Sysematic Reviews* 2017; Issue 6. Art. No.:CD012700.doi: 10. 1002/14651858.CD012700.
88. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database SYST. Rev*. 2008;(4):CD003786.
89. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Dal Bello-Haas V, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15:358-367.
90. Busch AJ, Webber SC, Richards RS. Resistance exercise training for fibromyaglia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(12):CD010884.
91. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva, L, Assis M, Neto TB, Feldman D, Natour J. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *The Journal of Rheumatology*. 2003;30(5):1060-1069.
92. Lima TB, Dias JM, Mazuquin BF, da Silva CT, Nogueira RM, Marques AP, Lavdo EL, Cardoso JR. The effectiveness of aquatic physical therapy in the treatment of fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2013;27:892-908.
93. Evcik D, Yigit İ, Pusak H, Kavuncu V. Effectiveness of aquatic therapy in the treatment of fibromyalgia syndrome: a randomized controlled open study. *Rheumatol Int*. 2008;28:885-890.
94. Geler Külcü D, Gülşen G. Fibromiyalji sendromlu bir grup hastada fizik tedavi programının uykusuzluk şiddeti üzerine etkisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2009;55:64-67.
95. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, et al. Cognitive behavioral therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(9):CD009796

96. Deare JC, Zheng Z, Xue CC. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(5):CD007070.
97. Langhorst J, Musial F, Klose P, et al. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome-a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1155-1159.
98. Hoshiyama M, Kakigi R, Tamura Y. Temporal discrimination threshold on various parts of the body. *Muscle Nerve*. 2004 Feb;29(2):243-247.
99. Boran HE, Cengiz B, Bolay H. Somatosensory temporal discrimination is prolonged during migraine attacks. *Headache*. 2016 Jan;56(1):104-112.
100. Vuralli D, Boran HE, Cengiz B, Coskun O, Bolay H. Somatosensory temporal discrimination remains intact in tension-type headache whereas it is disrupted in migraine attacks. *Cephalalgia*. 2017 Nov;37(13):1241-1247.
101. Lacruz F, Artieda J, Pastor M A, Obeso J A. The anatomical basis of somaesthetic temporal discrimination in humans. *Journal of Neurology, neurosurgery, and Psychiatry* 1991;54:1077-1081.
102. Scontrini A, Conte A, Defazio G et al. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:1315-1319.
103. Pastor MA, Day BL, Macluso E, Friston KJ, Frackowiak RS. The functional neuroanatomy of temporal discrimination. *J Neurosci*. 2004;24:2585-2591.
104. Vuralli D, Evren Boran H, Cengiz B, Coskun O, Bolay H. Chronic Migraine Is Associated With Sustained Elevation of Somatosensory Temporal Discrimination Thresholds. *Headache*. 2016 Oct;56(9):1439-1447.
105. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44:68-75.
106. Downie WW, Leatham PA, et al. Studies with pain rating scales. *Annals of Rheumatic Diseases*. 1978;37:378-381.
107. Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L. Validity and reliability of Turkish version of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Turkish Journal of Psychiatry* 1997;8:280-287.
108. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*. 2000 Dec;20(1):9-12.

109. Yanmaz MN, Atar S, Biçer M. The reliability and validity of the Turkish version of fibromyalgia survey diagnostic criteria and symptom severity scale. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2016 Apr 27;29(2):287-293.
110. Conte A, Modugno N, Lena F, Dispenza S, Gandolfi B, Iezzi E, Fabbri G, Berardelli A. Subthalamic nucleus stimulation and somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease. *Brain.* 2010 Sep;133(9):2656-2663.
111. Koldaş Doğan Ş, Ay s, Evcik D. Fibromyalji tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Yeni Tıp Dergisi* 2011;28(2):73-78.
112. Evcik D, Aytaç F. The effects of therapy in the treatment of primary fibromyalgia patients. *Romatizma.* 2001; 16(1): 27-31.
113. Da Costa D, Abrahamowicz M, Lowensteyn I, Bernatsky S, Dritsa M, Fitzcharles MA, Dobkin L. A Randomized Clinical Trial Of An Individualized Home-Based Exercise Programme For Women With Fibromyalgia. *Rheumatology.* 2005;19:1-6.
114. Luedike, CA, Thompson, JM, Postier, J.A., Neubauer, BL, Drach, S, Newell LA. Description of a brief multidisciplinary treatment program for fibromyalgia. *Pain Management Nursing.* 2005;6(2):76- 80.
115. Harden RN, Song S, Fasan J, Saltz SL, Nampiaparampil D, Vo A, Revivo G. Home-based aerobic conditioning for management of symptoms of fibromyalgia: a pilot study. *Pain Med.* 2012 Jun;13(6):835-842.
116. Ramsay C, Moreland J, Ho M. An observer-blinded comparison of supervised and unsupervised aerobic regimens in fibromyalgia. *Rheumatology.* 2000 39: 501-505.
117. Mhalla A, de Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain.* 2010 Jun;149(3):495-500.
118. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):364-378.
119. Kim JY, Kim SH, Seo J, Kim SH, Han SW, Nam EJ, Kim SK, Lee HJ, Lee SJ, Kim YT, Chang Y. Increased power spectral density in resting-state pain-related brain networks in fibromyalgia. *Pain.* 2013 Sep;154(9):1792-1797.
120. Lim M, Roosink M, Kim JS, Kim DJ, Kim HW, Lee EB, Kim HA, Chung CK. Disinhibition of the primary somatosensory cortex in patients with fibromyalgia. *Pain.* 2015 Apr;156(4):666-674.
121. Lim M, Roosink M, Kim JS, Kim HW, Lee EB, Son KM, Kim HA, Chung CK. Augmented Pain Processing in Primary and Secondary Somatosensory Cortex in

Fibromyalgia: A Magnetoencephalography Study Using Intra-Epidermal Electrical Stimulation. *PLoS One*. 2016 Mar 18;11(3):e0151776.

122. Morgante F, Tinazzi M, Squintani G, Martino D, Defazio G, Romito L, Albanese A, Di Matteo A, Quartarone A, Girlanda P, Fiorio M, Berardelli A. Abnormal tactile temporal discrimination in psychogenic dystonia. *Neurology*. 2011 Sep 20;77(12):1191-1197.
123. Tinazzi M, Fasano A, Peretti A, Bove F, Conte A, Dallochio C, Arbasino C, Defazio G, Fiorio M, Berardelli A. Tactile and proprioceptive temporal discrimination are impaired in functional tremor. *PLoS One*. 2014 Jul 22;9(7):e102328.
124. Rocchi L, Casula E, Tocco P, Berardelli A, Rothwell J. Somatosensory Temporal Discrimination Threshold Involves Inhibitory Mechanisms in the Primary Somatosensory Area. *J Neurosci*. 2016 Jan 13;36(2):325-335.
125. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: Key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*. 2007;30(9):464–472.
126. Ubago Linares Mdel C, Ruiz-Perez I, Bermejo Perez MJ, Olry de Labry-Lima A, Hernandez-Torres E, Plazaola-Castano J. Analysis of the impact of fibromyalgia on quality of life: associated factors. *Clinical Rheumatology* 2008; 27:613-619.
127. Leavitt F, Katz RS, Mills M, Heard AR. Cognitive and dissociative manifestations in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*. 2002; 8:77-84.
128. Tesio V, Torta DM, Colonna F, Leombruni P, Ghiggia A, Fusaro E et al. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015; Jan; 67 (1): 143-50. doi: 10.1002 / acr.22403
129. Gelonch O, Garolera M, Rossello L, Pifarre J. Cognitive dysfunction in fibromyalgia. *Rev Neurol*. 2013;56:573-588.
130. Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, Cazzola M, Salaffi F, Valesini G, Sarzi-Putini P. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:110-116.

10.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Zübeyde Tuğçe Korucu

Doğum Yeri: ANKARA

Doğum Tarihi: 23/10/1990

EĞİTİM

2015-2019: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi, Ankara

2015: Çorlu Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim, Tekirdağ

2008-2014: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

2004-2008: Mehmet Emin Resulzade Anadolu Lisesi, Ankara

2001-2004: Ahmet Barındırır İlköğretim Okulu, Ankara

1996-2001: Hürriyet İlköğretim Okulu, Ankara

YABANCI DİL: İngilizce

ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR:

1. Türkiye Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Derneği
2. Osteoporoz ile Yaşam Derneği
3. Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği

11. EK

FİBROMYALJİ SENDROMLU HASTALARDA SOMATOSENSÖRİYEL ZAMANSAL DİSKRİMİNASYON OLGU OLUR FORMU

Tarih:

Hasta Adı-Soyadı:

Dosya No:

Grubu:

Yaş:

Cinsiyet:

Boy-Ağırlık-Beden Kütle İndeksi:

Medeni durum:

1) bekar 2) evli

Eğitim durumu:

1) ilköğretim 2) lise 3) üniversite

Meslek:

Adres:

Telefon:

Fibromyalji Sendromu Tanı yılı:

Kullanmakta olduğu ilaçlar:

Komorbid Hastalıkları:

Vizüel Analog Skala:

Hastane Anksiyete ve Depresyon Skalası:

Anksiyete Skoru:

Depresyon Skoru:

Fibromyalji Etki Skalası Skoru:

Semptom Şiddeti Skalası Skoru:

Hassas Nokta Sayısı:

Hassas Nokta Skoru:

Minimal duyuşal eşik:

Yükselen Somatosensöriyel temporal diskriminasyon eşığı:

Minimal duyuşal eşik şiddetinde:

Minimal duyuşal eşik şiddetinin 1,5 katında:

Azalan Somatosensöriyel temporal diskriminasyon eşiği:

Minimal duyuusal eşik şiddetinde:

Minimal duyuusal eşik şiddetinin 1,5 katında:

Somatosensöriyel temporal diskriminasyon eşiği:

4 hafta sonra (Gözetimli egzersiz veya ev egzersizi) Vizüel Analog

Skala:

4 hafta sonra (Gözetimli egzersiz veya ev egzersizi) Hastane Anksiyete

ve Depresyon Skalası:

Anksiyete Skoru:

Depresyon Skoru:

4 hafta sonra (Gözetimli egzersiz veya ev egzersizi) Fibromyalji Etki

Anketi Skoru:

4 hafta sonra (Gözetimli egzersiz veya ev egzersizi) Semptom Şiddeti

Skalası Skoru:

4 hafta sonra (Gözetimli egzersiz veya ev egzersizi) Minimal duyuusal

eşik:

4 hafta sonra (Gözetimli egzersiz veya ev egzersizi) Yükselen

Somatosensöriyel temporal diskriminasyon eşiği:

Minimal duyuusal eşik şiddetinde:

Minimal duyuusal eşik şiddetinin 1,5 katında:

4 hafta sonra (Gözetimli egzersiz veya ev egzersizi) Azalan

Somatosensöriyel temporal diskriminasyon eşiği:

Minimal duyuusal eşik şiddetinde:

Minimal duyuusal eşik şiddetinin 1,5 katında:

4 hafta sonra (Gözetimli egzersiz veya ev egzersizi) Somatosensöriyel

temporal diskriminasyon eşiği: