

T. C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM
STİMULASYON TEDAVİSİ**

Dr. Ayça GÜN

UZMANLIK TEZİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

2014

T. C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA TRANSKRANİYAL DOĞRU AKIM
STİMULASYON TEDAVİSİ**

Dr. Ayça GÜN

UZMANLIK TEZİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Erbil DURSUN

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nigar DURSUN

2014

Etik Kurul No: KAEK 2014/149

07.05.2014

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	I
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Fibromiyalji Sendromu	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Tarihçe	4
2.1.3 Epidemiyoloji	5
2.1.4 Etiyopatogenez	6
2.1.5 Fibromiyalji Belirtileri	12
2.1.6 Fibromiyaljide Tanı ve Ayırıcı Tanı	14
2.1.7 Fibromiyalji Tedavisi	19
2.2 Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyon Tedavisi	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1 Hasta Seçimi	27
3.2 Değerlendirme ve Yöntem	27
3.3 Tedavi	29
3.4 İstatistik	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. ÖZET	50
8. ABSTRACT	51
9. KAYNAKLAR	52
10. EKLER	66

SİMGELER KISALTMALAR VE DİZİNİ

1. 5-HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit
2. ABD: Amerika Birleşik Devletleri
3. ACR: Amerikan Romatoloji Koleji
4. ADP: Adenozin difosfat
5. AMP: Adenozin monofosfat
6. ATP: Adenozintrifosfat
7. AYS: Ağrı yerleşim skoru
8. BAS: Beck Anksiyete Ölçeği (Beck Anxiety Scale)
9. BDS: Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Scale)
10. BDT: Bilişsel-davranışsal tedavi
11. BH: Büyüme hormonu
12. COMT: Katekol-O-Metil Tranferaz
13. CRH: Kortikotrop salgılayıcı hormon
14. DLPFK: Dorsolateralprefrontal korteks
15. FDA: Amerikan Food and Drug Administration
16. FIQ: Fibromiyalji Etki Sorgulaması (Fibromyalgia Impact Questionnaire)
17. fMRG: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
18. FMS: Fibromiyalji sendromu
19. HHA: Hipotalamo-hipofizer-adrenal
20. HLA: İnsan Doku Uygunluk Antijeni
21. IGF-1: İnsüline benzer büyüme faktörü 1
22. NMDA: N-metil D-aspartik asit
23. M1: Primer motor korteks
24. MAS: Miyofasiyal ağrı sendromu
25. MHC: Majör Histokompatibilite
26. MSS: Merkezi sinir sistemi
27. SES: Semptom etkilenme sorgulaması
28. SD: Standart deviasyon
29. SF-36: Kısa Form-36 (Short Form-36)

30. SNRI: Serotonin-norepinefrin gerialım inhibitörleri
31. SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
32. SS: Semptom şiddeti skalası
33. SSRI: Selektif serotonin gerialım inhibitörleri
34. SSS: Sempatetik Sinir Sistemi
35. tDAS: Transkraniyal doğru akım stimülasyon
36. TENS: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
37. TMS: Transkraniyal manyetik stimülasyon
38. TRH: Tirotropin salgılayıcı hormon
39. TSA: Trisiklik antidepresanlar
40. TSH: Tiroid stimüle edici hormon
41. TÖ: Tedavi öncesi
42. VAS-A: Ağrı için vizüel analog skala
43. VAS-Y: Yorgunluk için vizüel analog skala
44. VKİ: Vücut kitle indeksi
45. YAI: Yaygın ağrı indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1: Fibromiyalji Sendromunda 18 hassas noktanın lokalizasyonu	15
Şekil 2: EEG 10/20 sistemine göre elektrot yerleşimi	30
Şekil 3 : tDAS uygulaması	30
Şekil 4: Sabit akım stimülatörü	31
Şekil 5: Çalışmaya alınan hastaların dağılımı	32
Şekil 6: Grupların VAS ağrı değerlerinde gözlenen grup içi değişimler	35
Şekil 7: Grupların VAS yorgunluk değerlerinde gözlenen grup içi değişimler	36
Şekil 8: Grupların FIQ değerlerinde gözlenen grup içi değişimler	39

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1: ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri	14
Tablo 2: Fibromiyalji 2010 ACR Ön Tanı Kriterleri	16
Tablo 3: 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri	17
Tablo 4: Demografik özelliklerin karşılaştırılması	33
Tablo 5: Grupların tedavi öncesi elde edilen verilerinin değerlendirilmesi	34
Tablo 6: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası VAS ağrı değerlendirmeleri	36
Tablo 7: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası VAS yorgunluk değerlendirmeleri	37
Tablo 8: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası BAS değerlendirmeleri	38
Tablo 9: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası BDS Değerlendirmeleri	38
Tablo 10: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası FIQ değerlendirmeleri	40
Tablo 11: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası SF-36 değerlendirmeleri	41

1. AMAÇ VE KAPSAM

Fibromiyalji sendromu (FMS), nedeni bilinmeyen yaygın ağrı ve spesifik anatomik noktalarda hassasiyet ile karakterize kronik bir hastalıktır (1). FMS'li hastalarda yaygın ağrının yanı sıra görülen yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk, depresyon, anksiyete ve bilişsel disfonksiyon gibi komorbiditeler yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte, kişinin yaşamla başa çıkma yeteneğini azaltmakta ve çevresi ile olan iletişimini bozmaktadır (2). FMS prevalansı % 2-4 arasında bildirilmekle birlikte, eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzey düştükçe prevalans artmaktadır (3). Çoğunlukla orta yaşlarda görülmekle birlikte çocukluk döneminden itibaren her yaş grubunu etkileyebilmektedir.

Halen FMS'li hastalarda gelişen yaygın ağrının ve ağrı hassasiyetinin nedeni aydınlatılmamış olmakla birlikte literatürde etiyopatogenezi genetik ve çevresel faktörler ile periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığı bildirilmektedir (2, 4). FMS patogenezi açıklayabilmek amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda, araştırmacılar santral ve periferik teoriler oluşturmuştur. Santral teoriler kapsamında nöropeptid düzeyindeki değişiklikler, nöroendokrin disfonksiyon, uyku bozuklukları, santral sensitizasyon ve santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesindeki bozukluklardan şüphe edilirken; periferik teoriler kapsamında ise otonomik disfonksiyon, immunolojik fonksiyon bozukluğu, kas dokusu ve kas fonksiyon bozuklukları ile FMS patogenezi aydınlatılmaya çalışılmaktadır (5).

Çeşitli çalışmaların sonuçları, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksın fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozuklukların FMS patogeneziinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. FMS'li hastalarında ağrı algılaması ile ilişkili olarak nöropeptid düzeylerindeki değişikliklerin yanı sıra beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği bildirilmiştir (6). Bu yüzden son yıllarda santral sinir sistemi yapılarının araştırmalarına ilgi her geçen gün artmaktadır. Bu yapılardan en çok talamus ve kaudat nukleus ilgi çekmiştir. Talamus, ağrı algılamasında ve integrasyonunda önemli bir role sahip olduğu gibi HHA aksını regüle eden uyarılar da talamustan orijin almaktadır. Yapılan çalışmaların bir

kısımında FMS ve diğer kronik ağrı sendromlarında talamusda azalmış kan akımı tespit edilirken akut ağrıda talamusta kan akımının arttığı bildirilmiştir (7).

Tüm kronik ağrı sendromlarında olduğu gibi FMS tedavisi de iş gücü kaybına, psikolojik bozukluklara, yüksek tanı/tedavi maliyetlerine yol açmaktadır. Kronik bir ağrı bozukluğu olan FMS'nin tedavisi oldukça zordur ve günümüzde az sayıda etkili tedavi yöntemi bulunmaktadır. FMS'de tedavinin ana basamakları hasta eğitimi, farmakolojik tedavi, aerobik egzersiz ve fizik tedavidir. Tedavi yaklaşımları ile periferik ve santral analjezi sağlanmalı, uyku bozuklukları ve psikolojik bozukluklar düzeltilmeli, kas ve yüzeysel dokulardaki kan akımı artırılmalıdır (8). FMS'de etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanlar trisiklik antidepresanlar (TSA), tramadol, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin)'dir (9, 10). Bununla birlikte tedavide kullanılan ilaçların çoğunda yan etki ve tedaviyi bırakma oranları yüksektir (11).

Yakın geçmişte yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında talamus ve kaudat nükleusta bölgesel serebral kan akımının azalması ve nöroendokrin disfonksiyon nedeniyle santral sinir sistemini hedef alan tedavilerin etkin olabileceği öne sürülmüştür.

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ve transkraniyal doğru akım stimülasyon (tDAS) tedavileri son yıllarda sık kullanılan noninvaziv transkraniyal stimülasyon teknikleridir. tDAS yöntemi ile kafa yüzeyinden düşük düzeyde elektrik akımı vererek beyinde etki edilmek istenen kortikal bölgede akımın polaritesine bağlı olarak inhibisyon veya eksitasyon hedeflenmektedir. Transkraniyal elektriksel uyarım nöronların uyarılabilirliğini değiştirmekte, bu da her bir nöronun ateşleme sıklığına etki etmektedir (12). Bu etki uyarımın polaritesine ve akım şiddetine bağlıdır (13). Anodal uyarım nöronların uyarılabilirliğini artırırken, katodal uyarım uyarılabilirliği azaltmaktadır (14). tDAS'ın korteks üzerindeki etkisine dayanarak hem sağlıklılarda hem de çeşitli hasta gruplarında birçok araştırma yapılmaktadır. Travmatik spinal kord hasarı, fibromiyalji, santral ağrı, migren gibi ağrı hastalarında ağrıyı azaltmak için kullanıldığı gibi tinnitus, psikiyatrik hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve inme rehabilitasyonu araştırmalarında; sağlıklılarda öğrenme, bellek,

karar verme gibi kognitif fonksiyonların etkisinin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmaktadır.

Noninvaziv beyin stimülasyon tekniklerinin uygulaması sonrası kortikal uyarım sonucu ortaya çıkan değişikliklerin uygulama sonrası da devam etmesi uzun dönem sinaptik değişimler olmasına bağlıdır (13). Olası mekanizma talamus ve subtalamik nukleus gibi ağrı modüle eden bölgelerin uyarımıdır (15). Etkinin uzun süreli devamı için tekrarlayan uygulamalar gerekir (16). Yapılan çalışmalarda noninvaziv transkraniyal stimülasyonun farklı tekniklerinin uygulanmasıyla FMS’de ağrıda belirgin azalma gözlenmiştir (17).

Fibromiyaljinin etiyoloji ve patogeneğinde halen aydınlatılmamış noktaların bulunması ve sorunların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeniyle tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde zorluklar yaşanmakta olup, tek ve etkili bir tedavi yöntemi yoktur.

Literatürde FMS’li hastalarda tDAS tedavi etkinliğine dair az sayıda kontrollü çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde ise bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Randomize kontrollü çalışmamızda birincil amacımız, FMS tanısı ile takip edilmekte olan kadın hastalarda ağrı şiddeti, yorgunluk, depresyon düzeyinin azaltılması, fiziksel aktivite ve fonksiyonların iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasında tDAS’ın etkinliğinin plasebo tDAS ile karşılaştırmalı olarak araştırılmasıdır. İkincil amaç ise tDAS uygulamasıyla FMS tedavisinde noninvaziv, etkin ve güvenilir alternatif tedaviler ortaya koymaktır.

2. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1. Tanım

FMS; etiyojisi bilinmeyen, 3 aydan uzun süren yaygın vücut ağrısı ve duyarlı noktalarla karakterize kronik bir yumuşak doku romatizmasıdır. Fibromiyaljili hastaların çoğunda sabahları yorgun kalkma, tutukluk hissi, dinlendirmeyen uyku, subjektif yumuşak doku şişliği, ellerde ve ayaklarda uyuşma, baş ağrısı, dismenore, irritabl barsak sendromu, huzursuz bacak sendromu, sicca semptomları, raynaud fenomeni ve kadın üretral sendromu da tabloya eşlik etmektedir (18).

FMS'ye önceki yıllarda fibrozit sendromu denilmiş olmakla beraber yapılan çalışmalar bu hastalıkta enflamasyonun görülmediğini ortaya koymuş, Yunus ve arkadaşları sendromun adını fibrozit değil fibromiyalji olarak tercih etmişlerdir (19,20). Fibromiyalji sözcük olarak, Latince kaynaklıdır; fibre: lif, myos: kas, algos: ağrı, ia: durum anlamına gelmektedir.

FMS, primer ve sekonder olarak iki grupta incelenmiştir. Primer FMS'de hastalığa neden olan veya eşlik eden bir durum yoktur. Sekonder FMS'de ise bu durumu açıklayacak başka bir neden mevcuttur. Ancak Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), bu ayrımın tanı amacı ile kullanılmasını önermemektedir.

2.1.2. Tarihçe

Hipokrat zamanından beri, belirli bir organik nedene dayandırılmayan kronik ağrı ve somatik şikâyetlerle giden bir hastalığın varlığı bilinmektedir. 18. yüzyılda Avrupalı doktorlar, yumuşak doku ağrısını eklem romatizmalarından ayırt etmişler ve daha sonra bunu kas romatizması kategorisine sokmuşlardır. Hastalığın ilk tanımı Froriep tarafından 1843 yılında yapılmıştır (21). 1850'li yıllarda Froriep, bu hastaların kaslarında basınca duyarlılığın fazla olduğunu ve enflamasyonun eşlik etmediğini, bununla birlikte uykusuzluğun ve yorgunluğun sık olarak gözlemlendiğini bildirmiştir (22). 1904 yılında Sir William Gowers, kas ağrıları ve kas-iskelet

hassasiyetinin fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüş, bu düşünce patolojik olan Stockman'ın fibröz dokuda ödematöz değişiklikler gördüğünü ileri sürmesiyle kabul görmüş ve fibrositis terimi kullanılmaya başlanmıştır (21,23). Bunun dışında psikojenik romatizma non-artikuler romatizma, muskuler romatizma, yumuşak doku romatizması, miyofibroze terimleri de bu sendromun tanımlanmasında sıklıkla kullanılmıştır (24). 1968 yılında Trout fibromiyaljiyi yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kaslarda tendonların yapışma yerlerindeki hassasiyet ile birlikte sendrom olarak tanımlamıştır (21).

Günümüzdeki anlamda FMS'nin tanımlanması 1970'li yıllarda, Smythe ve Moldofsky'nin çalışmalarının sonuçları ile yapılmıştır. Böylelikle hastalıkta periferik enflamasyon olmadığı vurgulanıp, yaygın ağrı ve hassas nokta tanımlaması yapılarak modern FMS'nin temeli atılmıştır. 1976 yılında Hench fibrozit terimi yerine fibromiyaljinin kullanılmasının daha uygun olacağını belirtmiş ve ilk defa fibromiyalji terimini kullanmıştır (25).

FMS'nin benimsenmesi ve klasik kitaplara girmesi, 1980'li yıllarda kontrol grupları ile yapılan çalışmalarla olmuştur (19). 1990 yılında ACR çok merkezli kriter komitesi tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı tanımlandığı FMS sınıflama kriterleri yayınlanmıştır (1). Bu kriterler genel kabul görmüş ve kısa süre sonra da Dünya Sağlık Örgütü FMS'yi tanımlamıştır (25).

Klinik pratikte tanı koyma zorluğu nedeniyle, 2010 yılında ACR tarafından 1990 tanı kriterlerinin yerini almayan, hassas noktaların olmadığı ve semptom şiddet skorlarını içeren yeni tanı kriterleri belirlenmiştir (26). 2013 yılında ise Bennett ve arkadaşları tarafından ağrı lokalizasyon skoru ve semptom etki sorgulamasını içeren alternatif tanı kriterleri geliştirilmiştir (27).

2.1. 3. Epidemiyoloji

FMS tüm etnik gruplarda, her yaş ve cinsiyette görülebilmekle birlikte en sık 35–50 yaş aralığında görülmektedir, kadınlarda erkeklerden 9–10 kat daha sık olduğu saptanmıştır (28). Beyaz ırkta daha sık gözlenmekle birlikte, coğrafi dağılımla hastalık arasında bir bağlantı görülmemiştir (21). ACR'nin 1990 çalışmasında ortalama yaş 49 olarak saptanmış ve hastaların % 89'unun kadın olduğu

bildirilmiştir. Toplumda yaygın romatolojik bir hastalık olan osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatolojik bozukluk olarak bildirilmiştir (29). Hastalığın dahiliye kliniklerinde prevalansı %5–7, aile hekimliği kliniklerinde %2 iken, romatoloji kliniklerinde bu rakam %10-20'ye çıkmaktadır (21).

FMS prevelansı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %2 (kadınlarda %3.4, erkeklerde %0.5), Kanada'da %3.3 (kadınlarda %4.9, erkeklerde%1.6) oranında saptanmıştır (30). Prevalans yaşla artmaktadır. En dramatik artış 5-6. dekat arasındadır (26). 20-64 yaş grubunda 1930 kadın üzerinde yapılan bir tarama çalışması sonucunda Türkiye'de (Trabzon) kadınlarda FMS prevalansı %3,6 bulunmuştur (31). FMS' nin çocuklarda da yaygın olduğu kabul edilmektedir; ancak çocuklardaki semptomları belirlemek zor olduğu için prevalansı tam olarak bilinmemektedir. (32).

Gelir düzeyi, eğitim seviyesi, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol tüketiminin sorgulandığı ve fibromiyalji ile ilişkisinin araştırıldığı McNally ve ark.'nın çalışmasında düşük gelir düzeyi olan kadın ve erkeklerde ve vücut kitle indeksi yüksek olan (VKİ > 30) kadınlarda daha yüksek oranlarda fibromiyalji bildirilmiştir. Hiç sigara içmemiş ve alkol almayan kadınlarda ise prevalans düşük bulunmuştur (33).

2.1.4. Etiyopatogenez

FMS'nin etiyoloji ve patofizyolojik mekanizmaları tam olarak bilinmemekle birlikte, bu konuda son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Çalışmalar sonucunda elde edilen kanıtlar FMS etiyopatogenezinde çevresel ve genetik faktörlerin rol oynayabileceğini, genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel ve immünolojik faktörlerin FMS oluşumunu tetikleyebileceğini düşündürmektedir (4,34,35). FMS'de ailevi yatkınlık saptanmasına rağmen hastalık ile herhangi bir histokompatibilite (MHC) antijeni arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Buskila ve ark. (36) yaptıkları çalışmada, 30 FMS'li hastanın birinci derece akrabalarını (ebeveynler, kardeşler ve çocuklar) incelemiş ve %26'sında FMS tespit etmişlerdir. Yunus ve arkadaşları ise 40 aile ile yaptıkları bir araştırmada FMS ile İnsan Lökosit Antijeni (HLA) doku grupları arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (37,38).

FMS'de otonom disfonksiyon varlığı ve serotonin metabolizmasının etkisi gibi veriler katekolaminerjik ve serotonerjik sistemlerde gen polimorfizmi araştırmalarına yol açmıştır. Katekolamin metabolizmasında Katekol-O-Metil Tranferaz (COMT) enzimi geninde tek nükleotid polimorfizmi ile Val-158-Met genotipi görülmüştür (39). Bu genotipin FMS'de sık olduğu ve katekolamin metabolizmasının bozulduğu bildirilmiştir. Bu durumda katekolaminler yeteri kadar katalize edilememekte, bunlar endorfinlerin 'm' reseptörleri ile ilişkisini bozmaktadır ve Val-158-Met genotipi taşıyanlarda ağrı duyarlılığı artmaktadır (40). Araştırmalar serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki gen polimorfizminin FMS patogenezinde rolü olduğunu göstermekte ve kalıtım türü bilinmemekle birlikte yüksek olasılıkla poligenik olduğu düşünülmektedir (36,41).

FMS'deki kas ağrılarının nedenini açıklamak için, hastaların kas dokularındaki olası anormallikler araştırılmış, yapılan birçok çalışma sonucunda kasların yapısı ve fonksiyonlarında bozulma olduğu ileri sürülmüştür (34). Bengtsson ve ark.ı (42) FMS hastalarının trapezius kasındaki hassas bölgede, adenozin trifosfat (ATP), adenozin difosfat (ADP) ve fosfokreatin düzeylerinde azalma, adenozin monofosfat (AMP) ve kreatinde artma ile beraber kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum, devamlı mikro travmaya bağlı olarak oluşabilmekte ve bu hastalarda görülen egzersiz sonrası ağrı ve ağrılı durumlara katkıda bulunabilmektedir. Uzun süreli kas gerginliği ve iskeminin FMS'deki ağrılı semptomları izah edebileceğini ileri süren yayınlar da mevcuttur (5).

Son yıllarda FMS ile ilgili yayınlarda etiopatogenez ve tedaviye yönelik değişik görüşler ileri sürülmektedir. Bunların en ilginç olanı Yunus'un da desteklediği FMS'nin nöroendokrin disregülasyon sendromunun bir yesi olduğu ve biyolojik olarak FMS'nin depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklardan farklı olduğu görüşüdür (43). Çeşitli çalışmaların sonuçları, HHA aksın fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozuklukların FMS patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (44). Sempatetik Sinir Sistemi (SSS) ve HHA, primer stres yanıt sistemleridir. Bu sistemler metabolik, fizyolojik, enfeksiyöz, enflamatuvar ve emosyonel faktörler gibi çeşitli ekzojen ve endojen stres faktörleriyle aktive olur. Crafford ve ark. FMS'li hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerini sağlıklı kontrollerden daha düşük bulmuşlar, kortikotrop salgılayıcı hormon (CRH)

stimulasyonuna kortizol cevabının, FMS'li hastalarda sağlıklı gruba oranla azaldığını gösterilmişlerdir. Aynı çalışmada FMS'li hastalarda CRH stimülasyonuna kortizol cevabının kontrol grubuna oranla azaldığı gösterilmiş, bazal üriner ve akşam plazma serbest kortizol düzeylerindeki farklılığın bozulmuş HHA aks fonksiyonunu, CRH'ya düşük kortizol yanıtının ise adrenal cevap azlığını gösterdiği belirtilmiştir (45).

Serotonin ve Supstans P maddesi çalışmaları, FMS'li hastalarda klinik semptomların anlaşılmasına ve bu hastalardaki düşük ağrı eşiğinin açıklanmasına yardımcı olabilir. Serotonin, merkezi sinir sisteminde (MSS) non-REM uykusunun düzenleyicisi, ağrı ve ruh hali düzenlenmesinde görev yapan bir nörotransmitterdir. Hem talamusta hem de periferik sinir sisteminde ağrı algılamasını etkiler, Substans P'nin fonksiyonlarını düzenler. Çeşitli çalışmalar serotonin ve serotonin agonistlerinin hipofizer-adrenal sistemi ve olasılıkla hipotalamustan CRH salınımını stimüle ettiğini, HHA aktivitesinin serotonin düzeyleri ve serotonin reseptörleri yoğunluğuyla paralel olduğunu göstermiştir (44). Serotonin miktarının azlığında somatik yakınmalar, depresyon, non-REM uykusunda azalma ve ağrı hissinde artma olur (25). Serotonin triptofandan yapılır ve beyin sapındaki rafe nukleus' unda bulunur. Yapılan bir çalışmada triptofan düzeylerinin FMS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre azaldığı gösterilmiştir (46,47).

FMS'li hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS) serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi major metabolit düzeylerinin azaldığı buna karşılık glutamat ve substans P düzeylerinin ise arttığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. İlk olarak Vaeroy ve ark. (48) yaptıkları çalışmalarında, FMS'li hastaların BOS'unda immünolojik fonksiyonları düzenleyen ve nöromodülatuar olarak görev yapan substans P düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Russell ve ark. (49) FMS'li hastalarda düşük serum serotonin düzeyleri ile birlikte serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) beyin omurilik sıvısında sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğunu göstermişlerdir. Kronik yorgunluk sendromlu hastalarda da BOS'daki P maddesi düzeyi normal iken, FMS'li hastalarda yüksek bulunmuştur (50). Serotonin, derin uyku ve ağrı algılanmasından sorumlu bir kimyasal mediatördür ve sensoriyal uyarılar P maddesi düzeyindeki değişimleri düzenler. Substans P ağrı yanı sıra davranışsal aktivasyonla ilgilidir ve

immünolojik fonksiyonları düzenler. Bu nedenle plazma serotonin ve BOS'da 5-HIAA düzeylerinin düşük olması bu hastalarda görülen uyku bozukluğuna katkıda bulunabilir (51). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise substans P düzeyi ile ağrı şiddetinin korele olduğu saptanırken, ağrının algılanması veya ağrı eşiği ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (52). Bu nedenle nöroendokrin anomalilerin bu hastalardaki anormal ağrı algılanmasından tek başına sorumlu olmadığı düşünülmektedir (5).

Yine çalışmalar eksitator nörotransmitter olan glutamatın artmış düzeylerinin hem kendi reseptörü, hem de substans P gibi nöropeptidler üzerinden santral sensitizasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir (53). Yunus ve ark. (43) santral sensitivite sendromları adı altında, etiolojide santral sensitizasyonun rol aldığı ve ortak klinik bulguların gözlemlendiği bir grup hastalık bildirmiştir. Fibromiyalji sendromu, kronik yorgunluk sendromu, migren, huzursuz bacak sendromu, irritabl barsak sendromu, gerilim tipi baş ağrısı, temporomandibuler bozukluklar, miyofasial ağrı sendromu gibi birçok hastalık bu grup içinde yer almaktadır.

Fibromiyaljinin kadınlarda daha fazla görülmesi patogeneizde seks hormonlarının rolü olabileceğini gündeme getirmiş, yapılan çalışmalarda östrojen ile P maddesi ve serotonin arasında bir ilişkinin var olduğu ve bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir (54,55). Buna ek olarak yapılan deneysel çalışmalarda iskelet kası miyoblastlarında östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (56). Buradan hareketle FMS'li hastalarla sağlıklı kontroller arasında gonadal hormonların serum düzeyleri kıyaslanmış ancak anlamlı farklılık bulunamamıştır (54,57).

Kadın fibromiyalji hastalarında serum prolaktin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda prolaktin düzeyleri bazı çalışmalarda düşük, bazı çalışmalarda yüksek bulunmuştur. Prolaktinin gece sekresyonu, büyüme hormonu (BH) gibi kısmen uykuya bağımlı olduğu için FMS'de potansiyel olarak önemli olabileceği düşünülmüştür. Günlük 24 saatlik siklusda (REM uykusu sırasında) BH sekresyonunda en büyük artış uykunun başlaması ile birlikte ya da hemen önce olmaktadır. En fazla miktarda prolaktin de uyku sırasında salgılanmaktadır. Uykusuz kalan kişilerde serum BH yanı sıra prolaktin konsantrasyonlarında da azalma görülür (58). Yapılan araştırmalarda FMS' de kan prolaktin düzeylerinde de artma saptanmış

ve hiperprolaktinematik kadınlarda kontrol noktalarındaki hassasiyet eşiği de anlamlı derecede düşük bulunmuştur (59). Landis ve ark. (58) ise FMS'li hastalarda gece BH ve prolaktin düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlar ve FMS'li hastalarda uyku sırasında her iki hormon seviyelerinde düşüş olduğunu saptamışlardır.

Yapılan bir çalışmada FMS'li hastalarda insüline benzer büyüme faktörü 1 (IGF-1) ve BH düşük bulunmuştur. Büyüme hormonunun Non-REM uykunun 4. fazında salgılandığı, bu nedenle büyüme hormonu ve IGF-1 eksikliğinin FMS etiolojisinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (60). Bennett ve ark. (61) FMS'li hastalarda kontrol grubuna kıyasla dolaşımdaki somatomedin C seviyelerini daha düşük bulmuşlardır. Düşük somatomedin C düzeylerine bağlı olarak BH salınımı persistan olarak azalmakta, düşük BH konsantrasyonları FMS' de kötü uyku kalitesiyle ilişkili görünmektedir.

FMS'li hastalarda tanımlanan bu bozukluklara ek olarak hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının da bozulduğu bildirilmiştir (62). Bu hastalarda tirotropin salgılayıcı hormona (TRH) yanıt olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının sekresyonunun beklenenden az artması, TRH'ya hipofizer yanıtın küntleştiğini göstermektedir.

FMS'li hastalarda çeşitli otonomik fonksiyon testlerinin normal kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmalarda belirgin olarak bozulduğu saptanmıştır (63). Sempatik aktivite artışı ağrı, yorgunluk, sabah sertliği, uyku bozuklukları, anksiyete, Raynaud benzeri fenomen, sikka semptomları ve barsak irritabilitesi ile ilişkili bulunmuştur (63).

FMS hastalarının %14-23'ünde fiziksel yaralanma ve cerrahi sonrası hastalığın başlama öyküsü vardır (64). Burada hem santral hem de periferik mekanizmaların rol oynadığı, fiziksel yaralanmayı takiben, periferden ağrı iletiminin başladığı, P maddesinin artışı ve afferent C sinir liflerinin uyarılması ile santral ağrı mekanizmalarının harekete geçtiği öne sürülmüştür (65).

Etiyolojide suçlanan diğer bir neden de enfeksiyon hastalıklarıdır (66,67). Çeşitli viral enfeksiyonların FMS ile ve kronik yorgunluk sendromu ile ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar vardır ancak daha çok kronik yorgunluk sendromu ile ilişkisi üzerinde durulmaktadır. Ayrıca Epstein Barr virus, Coxackie virus, Parvo

virus, HIV, Hepatit-C sonrası FMS vakaları görülmüştür (66). Parvovirus B19'un FMS patogenezindeki rolü araştırılmış, ancak bunu destekleyen kanıt bulunamamıştır (68).

Son yıllarda FMS'nin immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceği yönünde fikirler ileri sürülmektedir. Araştırmacılar, FMS ile ilgili olabilecek immünolojik bozuklukları belirlemek için çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Yunus ve ark.'nın (69) çalışmalarında ANA pozitifliği, FMS'li hastalarda sağlıklı kontrol grubundan farklılık göstermemiş ancak subjektif ağız kuruluğu FMS'li hastalarda daha yaygın olarak saptanmıştır.

FMS etiopatogenezinde önde gelen teorilerden biri sitokinlerin hem etioloji de hem de semptomların şiddetinde rolü olduğudur. IL-1 beta, IL-6, IL8 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin direk olarak santral ve periferel nöropatik ağrının oluşumuna katkıda buldukları gösterilmiştir (70, 71). Bu proinflamatuvar sitokinler MSS'de ağrıyı oluşturan ve arttıran sinyali oluştururlar. Bu değişimler sıklıkla hastalık cevabı olarak adlandırılır ve FMS'li hastaların semptomlarına benzer bulgulardır (72). Proinflamatuvar sitokinler beyin ve spinal korda glialar tarafından salınırlar ve güçlü bir ağrı oluşturuucu etkileri vardır (73).

Gür ve ark. larının (71) FMS'li 81 hasta ile yaptığı kontrollü çalışmada serum IL-2r ve IL-8 düzeyleri hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulunmuş ve IL-8 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmistir. Yine başka bir çalışmada 19 FMS'li hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubunda bölgesel beyin kan akımı ve sitokin düzeyleri araştırılmış ve serum IL -2r ile IL-8 düzeylerini FMS'li hasta grubunda belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır (74). Wallace ve ark. ları da (75) yaptıkları çalışmada IL-8 düzeylerini FMS'li hastalarda yüksek tespit etmişlerdir.

FMS'li hastaların elektroensefalografilerinde (EEG), uyku sırasında anormal paternlerin olduğu ilk kez Moldofsky ve ark. (76) tarafından gösterilmiştir. Normal bir kişi, uykuya dalınca, 60-90 dakika süreli non-REM uyku dönemine girer. Sonra REM ve non-REM uyku dönemleri birbirini izler (77). Normalde uykunun non-REM denilen 4. periyodunda, saniyede 1-2 dalganın görülmesi gerekmektedir. FMS'li hastalarda ise bu dönemin, saniyede 10-12 dalgalık bir alfa dalga akımıyla bölündüğü saptanmıştır. Bu anormal patern alfa EEG non-REM anomalisi olarak

isimlendirilir ve göreceli olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olması ile karakterizedir. FMS' ye eşlik eden uyku bozukluğuna alfa-delta uykusu denir (76). Alfa-delta uykusu; bazı psikiyatrik sendromlar, emosyonel stresler, fiziksel travma sonrası, romatoid artrit, kronik yorgunluk sendromu ve uyku apnelerinde de görülebilmektedir (78).

FMS'li hastaların beyin yapılarındaki fonksiyonel bozukluklarla ilgili çalışmalar, talamus ve kaudat nükleusta yoğunlaşmıştır. Mountz ve ark. (7) tarafından yapılan çalışmada istirahat durumundaki bölgesel serebral kan akımını ölçmek için SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) kullanılmış ve hastalarda kontrollere göre talamus ve kaudat nükleusta bölgesel serebral kan akım miktarının belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiş ve bu bulgunun FMS'li hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür.

Birçok FMS'li hastanın semptomlarında davranışsal ve psikolojik faktörler önemli bir rol oynar. Yunus ve arkadaşlarına göre ise FMS psikolojik faktörlerden bağımsızdır, fakat psikolojik faktörler ağrı şiddetini arttırabilir (79). Çok karşılaşılan bozukluklar anksiyete, somatizasyon, panik bozukluklar, travma sonrası stres ve tüm depresyon tipleri olarak sıralanabilir (80). FMS'li hastalarda görülen psikolojik bulguların ağrının bir sebebi mi, yoksa sonucu mu olduğu açık değildir (81). Yapılan kesitsel çalışmalarda çocukluk döneminde seksüel şiddete maruz kalan bireylerin kalmayanlara göre daha fazla oranda kronik ağrı semptomları gösterdiği tespit edilmiştir (82).

2.1.5. FMS Belirtileri

Fibromiyaljide kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, yorgun uyanma, sabah tutukluğu, yumuşak dokularda şişlik hissi, karıncalanma, titreme, aşırı terleme, ekstremitelerde soğukluk hissi, kronik baş ağrısı (migren), temporamandibuler eklem ağrısı, dismenore, premenstruel sendrom, irritabl barsak sendromu, dizüri (kadın üretral sendromu), kardiyak ve solunum sistemi semptomları, anksiyete, Raynoud fenomeni, sıkka semptomları şeklinde çok farklı semptomlar görülebilmektedir (83).

Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas- iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının yoğunluğu orta şiddette veya şiddetli olarak tanımlanır (84). Hissedilen ağrı yanıcı, yakıcı, keskin, zonklayıcı, derinden gelen, karıncalanma tarzında veya bunların kombinasyonu şeklinde tarif edilebilir (85). FMS'li hastaların ağrı eşiği düşük, ağrı toleransı da azalmıştır (86). Hastalar sıklıkla boyun, sırt, bel gibi aksiyel iskelet ağrısından yakınır. Ağrı geniş bir alandadır ve hasta sınırlarını net olarak çizemez (87, 88). Ağrı sabahları artış gösterebilir ve şiddetli sabah tutukluğu ile beraber olabilir. Tutukluk hissi gün boyunca devam edebilse de fonksiyonel yetersizliğe yol açmaz. Bazı hastalarda eklem ağrısı görülebilir, özellikle el eklemlerinde ağrı ve şişlikten yakınır. Ancak hastada genellikle gerçek bir eklem tutulumu yoktur. Ağrı soğuk, nem, stres, fiziksel çevre, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artar (21).

Yorgunluk; FMS'li hastalarda ağrıdan sonra en sık rastlanan semptomdur ve bazen ağrının da önüne geçecek kadar önemli olabilir. Genellikle gün boyu vardır ve ciddi boyutlardadır. Ayrıca yorgunluk, hastanın günlük yaşam aktivitelerini zamanla etkileyerek fiziksel yetersizliğe neden olabilir. Bu nedenle FMS'li hastalarda yorgunluk düzeyinin ve etkilerinin değerlendirilmesi çok önemlidir. FMS hastalarında uyku bozukluğu da oldukça yaygındır. Sabah yorgunluğu uyku bozukluğu açısından duyarlı bir göstergedir ve hastaların %75-90'ında görülür (89). Hastalar yataktan kalkamadıklarını veya dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler (19, 90). Dinlendirmeyen kalitesiz uyku ağrının şiddetini arttırabilmekte ve artan ağrı da uykusuzluğu tetikleyebilmektedir (91).

FMS'li hastaların yaklaşık yarısında ellerde ve ayaklarda şişme, yumruk yapamama gibi semptomlar bulunur. Artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir, objektif şişlik bulunmaz (19). Parestezik semptomlar da bu hastalarda sıkça saptanır. Huzursuz bacak sendromu FMS'lilerin %30'unda görülür. Semptomlar daha çok uyku öncesinde ortaya çıkar, Baldırda ağrı ve halsizlik ile seyreden; bazen kalça, uyluk ve ayakları da içerecek şekilde tüm alt ekstremitede olan bir tablodur (18,87).

Psikolojik bulgular FMS'li hastaların yaklaşık olarak %30-40'ında vardır. Bunlar anksiyete, stres ve depresyonu içerir. Çalışmalarda FMS'li hastalardaki psikolojik problemler diğer romatolojik hastalıklardaki psikolojik problemlerden benzerlik ve insidans açısından farklılık göstermemektedir (87,92).

FMS çeşitli konnektif doku hastalıkları (Raynoud, Sjögren, Ankilozan Spondilit, Romatoid Artrit, Sistemik Lupus Eritematosus gibi) ile birlikte görülebilir (88,93). FMS'lilerde mitral valv prolapsusu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit ve bursit görülebilir (94).

2.1.6. FMS'de Tanı ve Ayırıcı Tanı

FMS klinik bir sendromdur ve kendi tanı kriterlerine göre hastalığın tanısı konulur. Hastanın şikayetleri dikkatli bir şekilde dinlenmeli, fizik muayene ile hassas noktalar değerlendirilmelidir. Ağrı, yorgunluk, uyku düzeni ve diğer semptomlar iyice sorgulanmalıdır. Bu şekilde doğru tanıya, pahalı ve yorucu tetkiklere gerek kalmadan kısa sürede varılacaktır.

Hastaların fizik incelemesinde, eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareketlerde kısıtlanma yoktur, nörolojik muayene normaldir (87, 95). FMS'nin en özgün bulgusu palpasyonla saptanan hassas nokta varlığıdır (87). FMS'de rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, röntgen, elektromiyografi incelemeleri normaldir (87,88).

FMS tanısında altın standart bulunmaması tanıda güçlükler yol açmaktadır. Bu nedenle ideal tanı kriterlerini geliştirme çabaları devam etmektedir. Bu kriterlerden en çok kabul göreni ve en yaygın kullanılanı, 1990 yılında ACR tarafından geliştirilen sınıflandırma kriterleridir (22).

Tablo 1: ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri:

1. Yaygın ağrı öyküsü olması: Ağrı en az 3 ay süre ile devam ediyor olmalıdır.

Ağrının yaygın olarak kabul edilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin üzerinde ve altında olması gerekir. Buna 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 yapmak için hasta muayene masasına yatırılmalı her bir anatomik bölge parmakla palpe edilerek ağrı olup olmadığı sorulmalıdır. Baş ya da işaret parmağı ile yaklaşık 4 kg. lık bir kuvvet uygulanarak yapılmalıdır (85). Bir noktanın ağrılı kabul edilmesi için hasta palpasyonunun ağrılı olduğunu söylemelidir. Dijital palpasyon 4

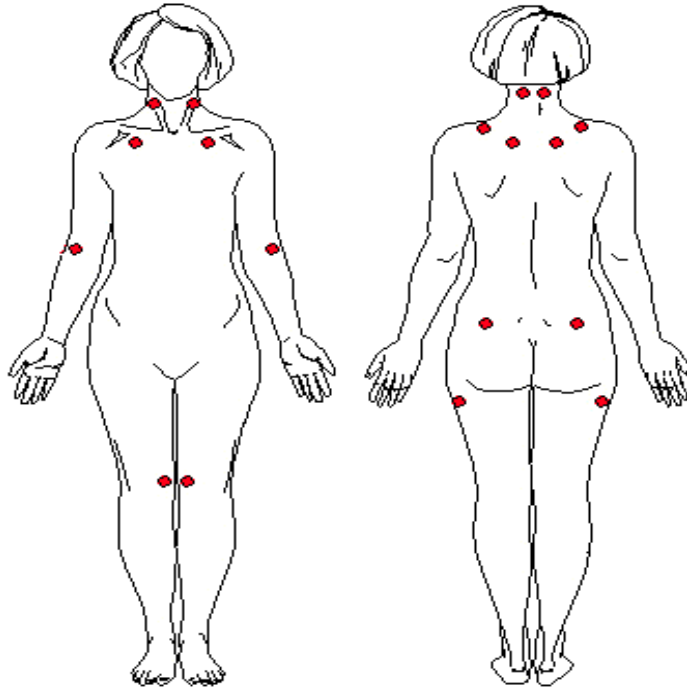
Tablo 1'in devamı

kg ile yapılmalıdır. Alın ortasına parmakla bastırılınca tırnak altında beyazlık oluşturan kuvvet yaklaşık olarak 4 kg dır (64).

Bu kriterlere göre FMS tanısı, 3 aydır devam eden yaygın ağrı hikayesi ve spesifik 18 noktanın en az 11'inde hassasiyet ve ağrı saptanması ile konmaktadır.

Hassas 18 noktanın yerleşimi şöyledir (Şekil 1) (22);

- 1.Oksiput: Bilateral suboksipital kas insersiyolarında
- 2.Alt servikal: Bilateral, C5–7 intertransvers bölgelerin önünde
- 3.Trapez: Bilateral, üst sınırın orta noktasında
- 4.Supraspinatus: Bilateral, origolarda, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın
- 5.İkinci kosta: Bilateral, ikinci kostokondral bileşkede, üst yüzeylerin lateralinde
- 6.Lateral epikondil: Bilateral, epikondillerin 2 cm distalinde
- 7.Gluteal: Bilateral, kalça üst kadranında kasın ön kıvrımında
- 8.Büyük tokanter: Bilateral trokanterik çıkıntının posteriorunda
- 9.Diz: Bilateral, eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında



Şekil 1: Fibromiyalji Sendromunda 18 hassas noktanın lokalizasyonu. Çift taraflı oksiput, alt servikal, trapez, supraspinatus, ikinci kosta, lateral epikondil, gluteal, büyük trokanter ve diz (22).

FMS sadece ağrı ile ilişkilendirilebilecek tek boyutlu bir fonksiyonel bozukluk değildir; yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete, kognitif bozukluklar, sabah yorgunluğu ve fiziksel fonksiyon bozuklukları bu rahatsızlığın diğer boyutları olarak sıralanabilir (96). Bu nedenlerle 2010 yılında ACR tarafından klinik pratikte alternatif metot olabilecek, hassas noktaların olmadığı, yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddet skalasını içeren yeni kriterler yayınlamıştır (97) (Tablo 2).

Tablo 2: Fibromiyalji 2010 ACR Ön Tanı Kriterleri

Aşağıdaki 3 kriter karşılanıyorsa fibromiyalji tanısı konur (97);

1. Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom şiddeti skalası (SS) ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi (YAI): 3-6 ve semptom şiddeti skalası (SS) ≥ 9
 2. Semptomların en az 3 aydır devam ediyor olması
 3. Ağrıyı açıklayacak başka bir hastalık olmaması
-

YAI; 0-19 arası puan alınabilen ve hastanın son 1 hafta süresince ağrıyan bölgelerini belirtmesiyle elde edilen bir skaladır. Sağ omuz, sol omuz, sağ kalça (gluteal bölge), sol kalça (gluteal bölge), sol çene, sağ çene, sol üst kol, sol alt kol, sağ üst kol, sağ alt kol, sol üst bacak, sol alt bacak, sağ üst bacak, sağ alt bacak, göğüs, boyun, karın, üst sırt, alt sırt bölgelerini içerir.

SS; halsizlik, yorgun uyanma ve kognitif fonksiyonları değerlendirir. Bunun yanında kas ağrısı, halsizlik, irritabl barsak sendromu, hafıza sorunları, baş ağrısı, karın ağrısı, hissizlik, sersemlik, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, sinirlilik, ağız kuruluğu vs. gibi somatik semptomları da değerlendirir. Her sorudan 0-3 arası puanlar (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=ağır) alınabilmekte ve toplam puan 0-12 arası olmaktadır.

2011 yılında ACR 2010 ölçütleri de gözden geçirilerek düzenlenmiş; SS ölçeği değiştirilmiş, ilk ölçütlerin belirlenmesinde kullanılan YAI verilerinin değiştirilen SS ölçeğine eklenmesiyle 0-31 arasında değişen FMS semptom ölçeği oluşturulmuştur. Skorun 13'den büyük değerlerinin FMS tanısı için yeterli olduğu belirtilmektedir (98). Son olarak Bennett ve ark. (27) tarafından 2013 yılında ağrı lokalizasyon skoru ve semptom etki sorgulamasını içeren alternatif tanı kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3: 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri

Ağrı yerleşim skoru (AYS):

Aşağıda belirtilen 28 alanın her biri için geçtiğimiz 7 gün içinde devamlı ağrı hissettiklerinizi işaretleyiniz. Toplam skor 0 ile 28 arasında olacaktır.

- | | | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| <input type="checkbox"/> Boyun | <input type="checkbox"/> Sol sırt | <input type="checkbox"/> Sağ el bileği | <input type="checkbox"/> Sol uyluk |
| <input type="checkbox"/> Sağ çene | <input type="checkbox"/> Sağ bel | <input type="checkbox"/> Sol el bileği | <input type="checkbox"/> Sağ diz |
| <input type="checkbox"/> Sol çene | <input type="checkbox"/> Sol bel | <input type="checkbox"/> Sağ el | <input type="checkbox"/> Sol diz |
| <input type="checkbox"/> Orta-sırt | <input type="checkbox"/> Sağ omuz | <input type="checkbox"/> Sol el | <input type="checkbox"/> Sağ ayak bileği |
| <input type="checkbox"/> Göğüs-ön | <input type="checkbox"/> Sol omuz | <input type="checkbox"/> Sağ kalça | <input type="checkbox"/> Sol ayak bileği |
| <input type="checkbox"/> Orta- bel | <input type="checkbox"/> Sağ kol | <input type="checkbox"/> Sol kalça | <input type="checkbox"/> Sağ ayak |
| <input type="checkbox"/> Sağ sırt | <input type="checkbox"/> Sol kol | <input type="checkbox"/> Sağ uyluk | <input type="checkbox"/> Sol ayak |

10 maddeli semptom etkilenme sorgulaması (SES):

Aşağıdaki 10 sorunun her biri için son 7 günde sıkça hissettiğiniz belirtilerin yoğunluğunu en iyi ifade eden tek kutucuğu işaretleyiniz

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
1. Ağrı	Ağrı yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Dayanılmaz ağrı
2. Enerji	Çok fazla enerji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Enerji yok
3. Tutukluk	Tutukluk yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Şiddetli tutukluk
4. Uyku	Dinlenmiş uyanma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çok yorgun uyanma
5. Depresyon	Depresyon yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Şiddetli depresyon
6. Hafıza problemleri	İyi hafıza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çok kötü hafıza
7. Anksiyete (Endişe)	Anksiyete yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çok anksiyete
8. Dokunmaya duyarlılık	Duyarlılık yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Çok duyarlı
9. Denge problemleri	Denge bozukluğu yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Ciddi denge bozukluğu
10. Yüksek ses, parlak ışık, koku ve soğuğa duyarlılık	Duyarlılık yok	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Aşırı duyarlılık

Not: 10 ayrı skor toplanır. Toplam skor 0 ile 100 arasında olacaktır. SES skorunu elde etmek için bu toplam skor 2'ye bölünür.

Tablo 3'ün devamı

Aşağıdaki durumları karşılayan bir hasta büyük ihtimalle FM'dir: *

1. Semptomlar ve ağrı yerleşimi en az son 3 aydır devam ediyorsa
2. Ağrı yerleşim skoru ≥ 17 ise
3. SES skoru ≥ 21 ise

*1. Fibromiyalji hastalarında semptomlar süreklilik gösterir. Sadece sayısal değerlere dayanan bir tanı hatalı olabilir.

*2. Diğer ağrılı hastalıklar ya da bununla ilişkili semptomlar fibromiyalji tanısını dışlamaz.

*3. Hastanın bütün semptomlarına açıklık getirebilen ve/veya semptomların ciddiyetine katkıda bulunan her bir durumun ortaya konulması için dikkatli bir klinik değerlendirme daima gereklidir.

Ayırıcı tanıda, miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), kronik yorgunluk sendromu, polimiyaljiya romatika, psikojenik ağrı, depresyon, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, miyozitis gibi romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatiler düşünülmelidir. Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri oldukça faydalıdır (25,85).

MAS, kas ve/veya fasiyalarda tetik nokta ve gergin bantların varlığı, bu noktaların uyarılmasıyla oluşan yansıyan ağrı, duyuşsal değişiklikler ve lokal seğirme cevabının gelişmesi ile karakterize bir bölgesel ağrı sendromudur. MAS tanısı hastanın öyküsü ve fizik muayenesi ile konur. Tetik nokta ve gergin bantlar tanıda önemlidir. Tetik nokta palpasyonu ile sıçrama belirtisi ve lokal seğirme cevabı alınırken, MAS kesin tanısı için tek başına yeterli bir belirti, bulgu veya laboratuvar bulgusu yoktur ancak çeşitli belirti ve bulgulardan oluşan tanı kriterleri bize yardımcı olmaktadır. Benzer kas ağrılarının olması ve ikisinin de sık görülmesi dolayısıyla fibromiyalji ile sık karışmaktadır. Ancak, patogenezi, bazı belirtiler ve fizik muayene bulguları ile birbirlerinden ayırt edilebilir. FMS'de hassas noktaya karşılık, MAS'da tetik nokta ve gergin bant vardır. FMS'de yaygın olan ağrı, MAS'da daha lokaldir. Ayrıca uykusuzluk, yorgunluk ve baş ağrısı gibi semptomlar daha çok fibromiyaljide görülür.

2.1.7. FMS Tedavisi

Fibromiyalji hastalığının tedavisi zordur ve çoğunlukla çok yönlü yaklaşımı ve farklı tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılmasını gerektirir. Hastalıkta patofizyolojik temeller anlaşılmadığı için tedavi hastalıktan çok, hastaya yöneliktir. Yapılan çalışmalar sonucunda, en fazla desteklenen tedavi protokolleri FMS'yi bölgesel ya da multifokal bir kas bozukluğundan ziyade sistemik bir hastalık olarak ele alan yöntemlerdir. Günümüzde FMS tedavisi multidisiplinerdir ve tedavideki en önemli faktör hasta eğitimidir. FMS tanısı konulduktan sonra tedavide ilk basamak, hastalıkla ilgili yanlış beklenti ve bilgiyi düzeltmek amacıyla hastaya bilgi vermek ve FMS'nin yaşamı tehdit eden bir hastalık olmadığını anlatmaktır. Hastanın hastalığını bilmesi ve kooperasyonu tedaviye cevapta çok önemlidir (99). Hastaların çoğu anlamadıkları korkusu ile tedavi programlarında olumsuz tutum sergileyebilirler. Hastalığın psikolojik kökenli bir rahatsızlık olmadığı, ancak stres, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu ve aşırı çalışmanın şikayetleri arttırabileceği belirtilmelidir (25,85). Bununla birlikte hayatı tehdit etmeyen ve kozmetik bir problem yapmayan bir hastalık olduğunu bilen hastalar tedavi yaklaşımlarına yardımcı olmakta ve iş birliği yapmaktadırlar (84).

Hasta eğitimi, psikoterapi, kognitif davranış tedavileri, fiziksel tıp uygulamaları, egzersiz, hidroterapi ve medikal tedavi başlıca tedavi yöntemleridir (21,25). Tedavinin amacı; ağrı kontrolü, uykunun düzenlenmesi, yorgunluk ve depresyon gibi duygu-durum bozukluklarının düzeltilmesidir (100). Hastalara düzenli bir yaşam tarzı önerilmeli, aşırı alkol ve kafein almamaları, sigara içmemeleri, rahat yatakta uyumaları ve düzenli egzersiz yapmaları önerilmelidir (25,85). Ayrıca FMS'de oluşan kronik ağrı psikososyal faktörleri de içerdiğinden bilişsel süreci değiştirmeyi ve çevresel riskleri azaltmayı hedef alan bilişsel-davranışsal tedavi (BDT) yöntemi kullanıldığında multidisipliner tedavi yaklaşımlarının etkinliği artmaktadır (101). FMS'li hastalarda yapılan çalışmalarda, EMG-Biyofeedback ile özyeterliliğin arttığı ve hassas nokta sayısında azalma olduğu saptanmıştır (102). Kayıran ve ark. (103) yaptıkları EEG-BF çalışması sonucunda ağrı, yorgunluk, depresyon, anksiyete ve yaşam kalitesi parametrelerinde belirgin düzelme olduğunu bildirmişlerdir.

Farmakolojik tedavide birinci basamak, tanıyı doğrulayıp depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu gibi komorbiditeleri tespit edebilmektir (100). FMS tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar santral sinir sistemi üzerine etkili ilaçlardır (104). En uygun ve faydalı olan ise farmakolojik tedaviyi hastanın semptom ve bulgularına göre düzenlemektir (105).

FMS' de temeldeki etiyopatogenez tek başına inflamasyon olmadığı için basit analjeziklerin, antienflamatuvarların ve de kortikosteroidlerin kullanımları sınırlıdır. FMS'li hastaların tedavisinde ağrı yakınmaları için steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlar başlanmasına rağmen, uzun dönem tedavide FMS ile ilişkili ağrıda çok ümit vermez. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda bu ilaçların tek başına etkinliğini gösteren veri bulunamamıştır. Yapılan bir çalışmada, tramadolun 400 mg/gün'e çıkarılmasıyla ağrı kontrolünde yeterli etki sağlanamazken, 650 mg asetaminofen ve 75 mg tramadol kombinasyonu kullanılarak yapılan 12 haftalık çift kör randomize kontrollü çalışmanın sonucunda FMS'li hastaların %35'inde ağrıda azalma saptanmıştır (106). FMS'de parasetamol ve tramadol gibi basit analjezik ve zayıf opioidlerin tedavide kullanımı önerilirken, güçlü opioidlerin kullanımı önerilmemektedir (107).

FMS'de kullanılması önerilen ve etkinliği kanıtlanmış ilaçlar TSA, siklobenzaprin, tramadol, SNRI, SSRI ve antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin)'dir (9,10). Bu ilaçların FMS'nin tüm semptomları ve/veya tüm FMS'li hastalar üzerinde etkili olduğu söylenemez. Örneğin, bir trisiklik antidepresan olan amitriptilin ile pregabalinin FMS'de görülen depressif duygu durumu, duloksetinin yorgunluk, milnasipranın ise uyku üzerinde etkili olmadığı belirtilmektedir (108).

FMS hastalarında TSA'ların ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluklarının düzeltilmesindeki etkinlikleri gösterilmiştir (109). TSA'lar analjezik etkilerini nörohormonal mekanizmalar, nörotransmitterler ve endojen opioid sistem üzerinden gerçekleştirmektedirler. Bu ilaçlar, serotonin ve norepinefrin geri alımını inhibe ederek ağrının azalmasına katkıda bulunurlar (106). Bununla birlikte TSA'ların yan etkileri (ağız kuruluğu, uyku hali, kilo alımı vs.) hastaların ilacı kullanımında güçlüğüne neden olmaktadır (110).

TSA'ların, özellikle de amitriptilin ve siklobenzaprinin fibromiyalji ile ilgili ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk tedavisindeki etkinliği randomize kontrollü

çalışmalarla desteklenmiştir (111). Siklobenzaprin ile yapılan çalışmalarda 10 mg'lık gece dozuyla başlanıp doz artırılarak 30 mg'a çıkarılmış ve FMS'de ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve sabah tutukluğunun azaltılmasında güçlü kanıt düzeyinde etkili bulunmuştur (9).

Günümüzde, FMS tedavisinde kullanımına Amerikan Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay verilmiş olan başlıca ilaçlar duloksetin, milnasipran ve pregabalin'dir. SNRI'lar uyku, dikkat, bilişsel fonksiyon, anksiyete ve inen ağrı inhibisyonu üzerinde etkili olan serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe etmektedirler. Duloksetin 2008'de, milnasipran ise 2009 yılında FMS'de kullanım için FDA onayı almışlardır ve tedavide birinci seçenek ilaç olarak önerilmektedirler (112). Duloksetinin ağrı üzerindeki etkinliği duygu durum üzerindeki etkinliğinden bağımsızdır, bölünmüş dozlarda uygulama ile tek doz uygulama arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark yoktur ve tolerans için 30 mg'lık dozla başlanması ve 60 mg/gün veya 120 mg/gün'lük dozlarda kullanımı önerilmektedir (101,106). Bir SNRI olan duloksetinin kullanıldığı iki çalışmanın her ikisinde de fonksiyonel iyilik halinin kazanılmasında ilacın etkin olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların birinde ağrı tedavisinde de anlamlı etkinlik gözlenmiştir (113,114). Milnasipran ile yapılan çok merkezli bir çalışmada 125 FMS'li hastaya 100 mg/gün tek veya iki bölünmüş doz halinde uygulama sonrasında hastaların %75'inde ağrının azaltılması ve fiziksel fonksiyonların artırılmasında etkili bulunurken, bir başka çalışmada ise 20 hastaya 12 hafta boyunca 30-100 mg/gün dozlarda (ortalama 57,7 mg/gün) uygulanmış ve çalışma sonunda depresyonu olmayan hastalarda da ağrı şiddetinde belirgin azalma saptanmıştır (115). Tedavide önerilen doz aralığı 100-200 mg/gün'dür ve uygulamaya 12,5 mg/gün ile başlanıp bir hafta sonunda 100 mg/gün'e çıkarılması önerilmektedir (106,115). SSRI'lar arasından ise fluoksetin ile yapılan çalışmalarda ağrı ve fonksiyonel iyilik halinin kazanılmasında anlamlı düzelmeler saptanmıştır (116). Yapılan çalışmalar sonucunda FMS'de ağrılı semptomların azaltılmasında SNRI tedavisi SSRI'lara göre daha etkili bulunmasına karşın, yan etki insidansları daha fazladır. Bulantı, ağız kuruluğu, terleme, baş dönmesi, baş ağrısı, uyuyamama, konstipasyon ve yorgunluk yan etkilerinden dolayı ilacı bırakma oranı %21 olarak bildirilmektedir (117). SSRI

ve SNRI'ların depresyondaki düzelmeden bağımsız olarak FMS semptomlarının giderilmesinde etkin oldukları da belirtilmiştir (118).

FMS'de kullanım için 2007 yılında FDA onayı alan pregabalin ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ağrı, yorgunluk ile uyku bozukluğunu düzelttiği ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (106). Pregabalin voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının $\alpha 2-\delta$ alt ünitesine bağlanır, depolarizasyon esnasında kalsiyum akımını, glutamat, noradrenalin ve P maddesi salınımını azaltır. Yapılan bir çalışmada, 450 mg/gün'lük dozun ağrı şiddetini azaltmada 150 mg/gün ve 300 mg/gün uygulamaya göre daha etkili olduğu, ayrıca 300 mg/gün ve 450 mg/gün dozların ise uyku kalitesi, yorgunluk ve genel değerlendirme parametreleri üzerinde etkinliği gösterilmiştir (119). Pregabalin tedavisinde analjezik etki 300-600 mg/gün doz aralığında elde edilmekte olup etki bir hafta içerisinde başlamaktadır. En sık bildirilen yan etkiler sersemlik ve uyku hali olup, altı aylık takip süresiyle yapılan çalışmalarda bu yan etkilerin giderek azaldığı bildirilmiştir (117,120). Gabapentin de fibromiyalji sendromu tedavisinde kullanılmak üzere çalışmalar yapılmış diğer bir antikonvülzan ilaçtır. Fibromiyalji sendromu tanısı almış 75 hastada 12 hafta süre ile gabapentin 1200- 2400 mg/gün verilmiştir ve ağrı şiddeti skorunda anlamlı iyileşme bulunmuştur (121).

FMS hastalarında fizik tedavi uygulamaları genellikle ağrının giderilmesine yönelik olmaktadır. FMS tedavisinde kullanılan fizik tedavi modaliteleri yüzeysel sıcak, elektroterapi, ultrason ve hidroterapidir. FMS tedavisinde transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) ile yapılan çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir (122). Yapılan çalışmalarda, TENS'in ağrı kontrolünde %25-95 arasında etkili olduğuna dair farklı sonuçlar mevcut olup, FMS'de sadece lokalize ağrı tedavisinde önerilmektedir (123). Hidroterapi (124) ve balneoterapi (125) FMS semptomları üzerine etkili tedavi seçeneklerindedir.

FMS'de oluşabilen aktif tetik noktalar, periferik ağrıyı ortaya çıkartıp santral sensitizasyonu tetikleyerek FMS'de ağrı şiddetini arttırabilmektedir (126). Lokal ağrılı alanlar (tetik noktalar) için kuru iğneleme, lidokain, steroid veya botoks enjeksiyonu yapılabilir (127).

FMS hastalarının tedavisinde özellikle nonfarmakolojik tedavi seçenekleri arasında egzersiz çok önemli yer tutar. FMS'de bisiklete binme ve dans gibi aerobik

egzersiz programlarının ağrı ve aerobik kapasitenin arttırılması, genel iyilik halinin düzeltilmesinde etkili olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (128). FMS'li hastaların iş yapabilme kapasitelerinin sağlıklı kontrollere göre azaldığı, aerobik ve gevşeme egzersizlerinin hastalığın tedavisinde başarılı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (129). Germe egzersizlerinin FMS'de etkinliğiyle ilgili yeterli kanıt olmamakla birlikte Valim ve ark. (130) germe ve aerobik egzersizlerin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, her iki egzersiz grubunda da aerobik kapasite, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda iyileşme saptarken, aerobik egzersizler etkinlik açısından daha üstün bulunmuştur. Aynı çalışmada, depresyonun azaltılmasında germe egzersizlerinin etkisiz olduğu saptanmıştır. Günümüzde FMS tedavisinde düşük yoğunluklu aerobik egzersizler ve diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilebilen egzersiz programları önerilmektedir (128). FMS'de egzersiz programları bireysel olarak düzenlenmeli, hastanın egzersiz kapasitesinin altında başlanmalı ve kademeli arttırılarak hastanın tolerans durumuna göre düzenlemeler yapılmalıdır (123). Bennett ve ark. (131) takip ettikleri 104 FMS'li hastada egzersiz sınıfını da içeren bir program hazırlamışlar ve 6 ay sonunda olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda uygulanan aerobik egzersiz programının ağrı ve hassas nokta üzerine olumlu etkileri olduğu, tutukluluk, yorgunluk ve uyku üzerine aynı etkiyi göstermediği saptanmıştır. Ayrıca oluşan iyilik halinin uzun süreli devam etmediği belirtilmiştir (132,133).

Kognitif davranış tedavisi, relaksasyon girişimleri, sağlıklı davranış paternlerinin güçlendirilmesi, kişilerin ağrı semptomlarını kontrol etme konusundaki uygun olmayan inançlarının düzeltilmesi gibi çeşitli tedavi yaklaşımlarını kapsamaktadır. BDT prensibine göre negatif duygular, hastanın inanç sistemi tarafından şekillenen düşüncenin fonksiyon bozukluğundan kaynaklanmaktadır (102). Davranışsal tedavide bireylerin düşünce, duygu, davranış ve fizyolojik yanıtlarını değiştirebileceği ve kontrol edebileceği farz edilir (99). Hastanın aktivite düzeyini arttırarak egzersize teşvik etmek gibi davranış aktivasyon teknikleri, aktivite hızını düzenleme, ağrıyla baş edebilme yeteneğini geliştirme, uyku hijyeni sağlama ve progresif kas relaksasyonu gibi gevşeme tekniklerini öğreterek davranışsal teknikler uygulanmaya çalışılmaktadır (102). FMS'de BDT'nin

etkinliğini destekleyen çalışmalarda, en çok etkinlik fonksiyonel durum üzerinde saptanmıştır (134).

2.2.Transkraniyal Doğru Akım Stimulasyon Tedavisi

tDAS serebral kortekse düşük ve sürekli akım vererek kortikal eksitabiliteyi düzenleyen noninvaziv bir beyin uyarım yöntemidir. Stimülatör, pozitif elektrot olan anottan negatif elektrot olan katoda düşük amplitüdü akım gönderir. (135). Güncel tDAS protokolü çoğunlukla bu 2 elektrodun arasından 1 veya 2 mA direkt akım vererek uygulama şeklindedir. Anodal uyarım hücre membranını depolarize ederek nöronal eksitabiliteyi arttırırken, katodal uyarım hücre membranını hiperpolarize ederek nöronal eksitabiliteyi azaltır (12,136).

Beyin stimülasyonu ile ağrının tedavi edilebileceği fikri yeni olmayıp, literatürdeki çalışmalar 1950’li yıllara dayanmaktadır. 1960’lı yıllarda zayıf doğru akım ile beyin stimülasyonun etkileri üzerine sistematik incelemeler yapılmaya başlanmış ve zayıf doğru akım ile nöroplastisitenin indüklenebildiği ratlarda gösterilmiştir (137). Bu etkinin de protein sentezi, hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve kalsiyum düzeylerindeki değişmeye bağlı olduğu gösterilmiştir (138,139). TMS ile beyin stimülasyonu tekniği ilk defa 1985 yılında geliştirilmiş olup, TMS ile kronik ağrı üzerine ilk çalışma 2001 yılında yayınlanmıştır (140). tDAS etki mekanizması farklı olsa da TMS ile benzer etkilere sahiptir (140). tDAS’ın nöronlarda aksiyon potansiyeli oluşturmadan, transmembran potansiyelini etkileyerek hücre uyarılabilirliğine etki edebileceği gösterilmiştir (141,142).

Anodal tDAS uygulamasıyla nöronlarda sodyum-kalsiyum bağımlı kanalların aktivasyonu ile nöron membranlarında depolarizasyon meydana gelmekte ve kortikal nöronların uyarılabilirliği artmaktadır (13). Uygulanan doğrusal akımın süresi, polaritesi, akımın yönü beyindeki değişikliğin derecesini belirleyen faktörler olarak bulunmuştur (143). Anodal tDAS uygulaması uzun süreli potansiyalizasyon ve uzun süreli depresyon yoluyla sinaptik iletişime etki ederek (13,144), NMDA, katekolaminerjik, GABAerjik ve dopaminerjik yollar gibi nörotransmitter yollarını düzenleyerek nöral plastisiteyi etkiler (144). tDAS uygulanan hastalarda

bu değişimlerin uygulama sonrası kısa dönemde değil uzun dönemde de gözlemlenebileceğine yönelik yayımlar bulunmaktadır (16,135). Stagg ve ark. (145) yaptıkları araştırmada anodal tDAS'ın GABA konsantrasyonunu azalttığı, katodal tDAS'ın ise arttırdığı MR spektroskopisi yöntemi ile ortaya konulmuştur. Anodal tDAS uygulaması sonrasında GABAerjik inhibisyonun azalması ve sonuçta NMDA (N-metil D-aspartik asit) reseptör bağımlılığı, katodal tDAS uygulaması ile ise inhibe edici etkilerin glutaminerjik nörotransmisyon ile gerçekleştiği çeşitli fonksiyonel MR (fMRG) alışmaları ile ortaya konulmuştur (146,147). Anodal tDAS uygulaması intrakortikal fasiliteasyonun arttırılabileceği, inhibisyonun ise azaltılabileceği; katodal tDAS uygulaması ile ise anodal tDAS'nin tam tersi etkiler meydana getirilebileceği ortaya konulmuştur (148).

Anodal tDAS'ın uygulama esnasında ve uygulama sonrasında kortikal eksitabilitiyi arttıran nörofizyolojik etkileri benzer olsa da etki mekanizmaları farklıdır. Stimölasyon esnasında anodal ve katodal tDAS ön planda istirahat membran potansiyelini etkiler ve sinaptik plastisitede önemli bir değişiklik yapmaz (13). Motor eşik değeri anodal stimölasyon ve katodal stimölasyon ile değiştirilemez ki bu da tDAS'ın ön planda internöronları etkilediğini gösterir (13).

Stimölasyon sonrası etkilerin tetiklenmesi ise membran depolarizasyonuna bağlıdır (13). Anodal tDAS uygulama sonrası etkileri hem GABAerjik (kısa intervalli intrakortikal inhibisyon), hem de glutaminerjik (intrakortikal fasiliteasyon) sinapslardaki modölasyona bağlı iken, katodal stimölasyon sonrası etkileri glutaminerjik sinaps modölasyonuna bağlıdır (13,143). Anodal stümölasyonda intrakortikal fasiliteasyon artarken, kısa intervalli intrakortikal inhibisyon azalır; bu değişimler sinaptik modölasyonun korteksteki internöronlarda olduğunu gösterir (13,143). Uygulama sonrası uzun süreli etkilerden NMDA reseptör aktivitesi düzenlenmesi sorumlu tutulmuştur (12,13,17). Etkinin uzun süreli devamı için tekrarlayan uygulamalar gerekir (16).

Yakın zamanda yapılan nörogörüntüleme çalışmaları tDAS mekanizmalarının anlaşılmasına yardımcı olmuştur. PET, fMRG gibi görüntüleme yöntemleri bölgesel kan akımlarında meydana gelen değişiklikler, glutaminerjik nörotransmisyon ve membran foksionlarındaki değişikliklerin stimölasyon alanından uzak bölgelerde de gösterilmesine imkan tanımıştır (12,15).

Kronik ağrıda santral seviyede nöral ağlarda yaygın plastik değişiklikler meydana gelir (140). Farmakolojik tedavinin getireceği yan etkiler düşünüldüğünde spesifik nöral ağları etkileyerek beyin aktivitesini değiştiren tekniklerin kronik ağrı tedavisinde kullanılması uygun görülmektedir (140, 141). Noninvaziv beyin stimülasyon tekniklerinden olan tDAS'ın kronik ağrılı hastalara (fibromiyalji, kronik migren, spinal kord yaralanması) uygulandığı çalışmalarda uzun süren tedavi edici etkileri olduğu gösterilmiştir (15). Ağrı üzerine olan çalışmalarda tDAS iki farklı alana uygulanmıştır. Sıklıkla anot M1 (primer motor korteks) ve DLPFK (dorsolateralprefrontal korteks), katot ise supraorbital alana yerleştirilmiştir. Etki mekanizması halen çalışılsa da tDAS'ın kronik ağrıda kullanımına dair mevcut literatür ümit vericidir. Olası mekanizma talamus ve subtalamik nükleus gibi ağrı modüle eden bölgelerin uyarımıdır (15).

tDAS noninvaziv, yan etkisi yok denecek kadar az, ucuz ve kullanımı kolay, beyin uyarım tekniklerinden biridir (135). tDAS ile günümüze kadar yapılan çalışmalarda; uygulama bölgesinde hafif kaşıntı, geçici baş ağrısı, halsizlik ve bulantı dışında önemli bir yan etki gözlenmemiş; güvenilirlik çalışmalarında nöronal hasar bildirilmemiştir (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 07.05.2014 tarih, İAEK 2014/149 sayılı onayı ile gerçekleştirildi. Tedavi programı başlamadan önce tüm hastalara araştırma ile ilgili bilgi verildi ve tüm hastalar tarafından bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalandı.

3.1. Hasta Seçimi

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne 15.04.2013 – 15.04.2014 tarihleri arasında başvuran; 1990 ACR tanı kriterlerine göre FMS tanısı alan, 18-65 yaş arası kadın hastalar çalışmaya dahil edildi. Ciddi sistemik hastalığı olan (kontROLSÜZ diyabet, kontROLSÜZ hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, ciddi kardiovasküler hastalık v.b majör sağlık problemleri), rutin laboratuvar tetkiklerinde patoloji bulunan, koopere olmayan, kognitif fonksiyon bozukluğu ve psikotik bozukluğu olan, son 1 ay içinde santral sinir sistemi etkili ilaç kullanan, geçirilmiş kraniyal cerrahi öyküsü, beyin tümörü ve intrakraniyal metalik implant olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.2. Değerlendirme ve Yöntem

Araştırmaya dahil edilen 40 hasta randomize olarak, anodal tDAS (tDAS Grubu), plasebo tDAS (Kontrol Grubu) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastaların ilk vizitte anamnezleri alınarak, hastaların demografik ve klinik özellikleri (yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi, meslek) kayıt edildi ve hassas nokta muayenesini içeren fizik muayeneleri yapıldı. Araştırmaya alınan hastalarda yapılan uygulama ve tedavilerin değerlendirilmesi amacıyla; ağrı (Vizüel Analog Skala-VAS), yorgunluk (VAS), Beck Anksiyete Ölçeği (Beck Anxiety Scale-BAS), Beck Depresyon Ölçeği (Beck Depression Scale-BDS), Fibromiyalji Etki Sorgulaması (Fibromyalgia Impact Questionnaire- FIQ), Kısa Form-36 (Short Form 36 - SF-36) Sağlık Taraması kullanıldı.

Hastalara çalışma öncesinde yapılan VAS-ağrı, VAS-yorgunluk, BAS, BDS, FIQ uygulamanın 10. gününde, tedavi sonrası 30 ve 60. gün kontrollerinde; SF-36 ise tedavi sonrası 30 ve 60. gün kontrollerinde kör bir araştırmacı tarafından uygulandı.

Hastaların ağrı ve yorgunluk şiddetini belirlemek amacıyla Vizüel Görsel Analog Skala (VAS) kullanıldı. VAS'da 10 cm.lik bir hat üzerinde 0'dan 10'a kadar yerleştirilen sayıların anlamları hastalara anlatıldı. Buna göre; hiç şikâyet olmaması 0, orta derecede 5 ve hissedilen en şiddetli ağrı ve yorgunluğun 10 puan olduğu açıklandı. İşaretlenen noktadaki sayısal değer, olguların genel olarak hissettikleri ağrı ve yorgunluk şiddeti olarak kaydedildi.

Beck Anksiyete Ölçeği (BAS) bireylerin yaşadığı anksiyete belirtilerinin şiddetini ölçen ve hasta tarafından doldurulan kendini değerlendirme ölçeğidir. Hastanın kolaylıkla cevaplandırabileceği, 21 sorudan oluşan ve toplam puanı 0 ile 63 arasında değişen, uygulanışı kolay bir ölçektir. Verilen cevaplara 0 ile 3 arasında değişen puanlar verilir. Toplam skor üzerinden 0-7 puan minimal, 8- 15 puan hafif, 16-25 puan orta ve 26-63 puan şiddetli düzeyde anksiyete belirtileri olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Türkçe formu geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Ulusoy ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (149).

Beck Depresyon Ölçeği (BDS) hastada depresyon yönünden riski belirlemek, depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel belirtileri ölçmek amacıyla kullanılan ve hasta tarafından doldurulan kendini değerlendirme ölçeğidir. Toplam 21 sorudan oluşmakta ve depresyon puanı 0 ile 63 arasında değişmektedir. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan almakta ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilmektedir. Hastadan her bir kategorideki dört seçenektен kendisine en uygun olanı işaretlemesi istenir. En yüksek puan 63'tür. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresyon, 25 puanın üzeri ciddi depresyon olarak değerlendirilir. BDS'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Hisli ve arkadaşları tarafından 1988 yılında yapılmıştır (150).

Fibromiyalji Etki Sorgulaması (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ): Bu form Burchardt ve ark.(151) tarafından FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve ülkemize özgü geçerlik güvenilirlik uyarlaması Sarmer ve ark.(152) tarafından yapılmıştır. Fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk,

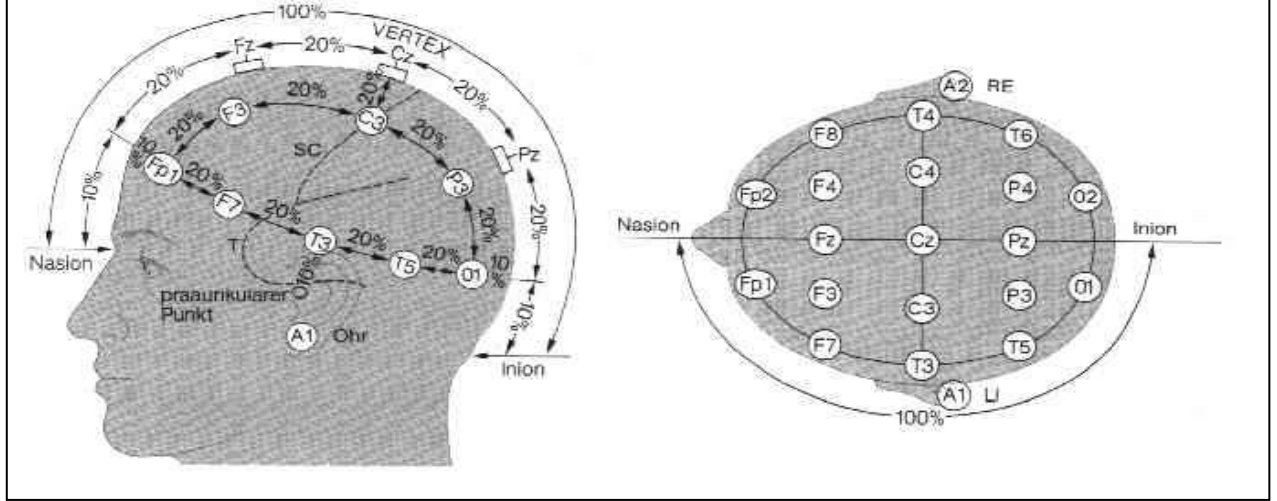
anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer. Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenmeyi gösterir. FIQ hasta tarafından doldurulur, soruların cevaplanması basittir. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10 olup, elde edilebilecek toplam skor en fazla 100'dür. Ortalama bir FMS hastası 50 puan alırken, ağır etkilenmiş bir hasta genellikle 100'ün üzerinden puan alır.

Kısa Form-36 (Short Form 36 - SF-36) Sağlık Taraması fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılığı, ağrı, genel sağlık, canlılık, sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlılığı ile mental sağlık olmak üzere sekiz alt skala ve toplam 36 sorudan oluşmaktadır. SF-36'da maddeler sağlık durumu ile ilgili pozitifin yanı sıra negatif durumları da sorgulamaktadır. Her alt başlık için maddelerin skorları kodlanır ve 0 en kötü sağlık durumunu, 100 ise en iyi sağlık durumunu gösterir. 0-100 puan skalasında hastalar değerlendirilir. SF-36'nın Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, 1999 yılında Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (153).

3.3. Tedavi

Araştırmamızda tDAS için sabit akım stimulatörü olarak Chatanooga Ionto Iontophoresis Dual Channel System kullanıldı. Sabit akım stimulatörü, sürekli sistemdeki rezistansı monitörize ederek doğru akımın sabit şekilde verilmesini sağladı. Uygulama için dikdörtgen şeklinde elektrotlar (5cm × 7cm; 35 cm²) kullanıldı. Elektrot yerleşimini belirlemek için Uluslararası EEG 10/20 Sistemi kullanıldı. Bu sisteme göre elektrot yerleşimleri Şekil 2'de gösterilmiştir. Elektrot yerleşimi için öncelikle burun kökü (nasion) ile protuberensiya oksipitalis (inion) arasındaki uzaklık ölçüldü. Bu uzaklığın orta noktası Cz (verteks) olarak belirlendi. EEG 10/20 sistemine göre sol M1 bölgesi C3 olarak belirtilmiştir (154). Araştırmamızda C3 alanının belirlenmesi için traguslar arası mesafe ölçüldü ve verteksten bu mesafenin %20'si kadar sola gidilerek C3 alanı belirlendi. Skalpta C3 lokalizasyonuna uygulanan elektrot izotonik solusyon ile ıslatıldı. Saçlı deri alkollü pamuk ile temizlendi. Anodal tDAS uygulaması C3 alanına aktif elektrot ve karşı supraorbital bölgeye referans elektrot yerleştirilerek yapıldı. Plasebo tDAS grubunda ise elektrotlar anodal uygulama benzeri yerleştirildi, cihaz açılarak hastanın ilk

karıncalanma hissini hissetmesi sağlandı (30 sn), sonrasında hastaya fark ettirmemeye özen gösterilerek akım kesildi. Uygulama anodal stimülasyon yapılan hastalarda 20 dk, 2 mA, plasebo tDAS grubuna 20 dk olmak üzere toplam 10 seans tedavi yapıldı.



Şekil 2: EEG 10/20 sistemine göre elektrot yerleşimi



Şekil 3: tDAS uygulaması



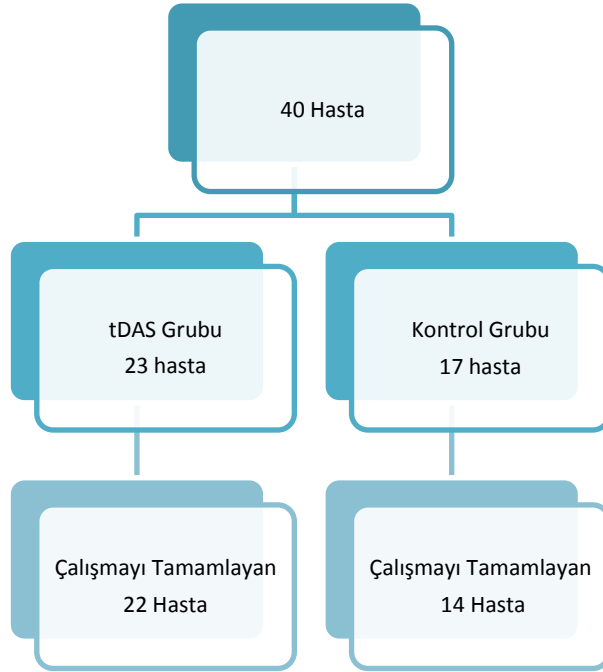
Şekil 4: Sabit akım stimülatörü

3.4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tamamlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma) ve verilerin karşılaştırılmasında nonparametrik testler kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarda ise Friedman iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Gruplar arasındaki niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise bağımsız örneklem t test ve Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 kadın hastanın 23'ü anodal tDAS (tDAS grubu), 17'si ise plasebo tDAS (Kontrol grubu) gruplarına randomize edildi. Kontrol grubundan 2 hasta kendi istemleriyle çalışmayı bıraktı, 1 hasta tedaviyi tamamlamadığı için çalışma dışı bırakıldı. tDAS grubundan ise 1 hasta takiplere gelmediği için çalışma dışı bırakıldı. tDAS grubundan 22 hasta, kontrol grubundan ise 14 hasta çalışmayı tamamladı (Şekil 5). Bu hastaların hiç birinde tedavi ile ilgili ciddi bir yan etki görülmedi.



Şekil 5: Çalışmaya alınan hastaların dağılımı

tDAS grubundaki hastaların yaş ortalaması $45,5 \pm 11,4$ ve kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması $46,3 \pm 10,7$ olarak belirlendi. Hastaların demografik özelliklerini içeren bilgiler tablo 4' de gösterilmiştir. Demografik özellikler incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Eğitim düzeyi değerlendirmelerinde sayı azlığı nedeniyle okula gitmeyenlerle ilkökul, lise ile yüksekokul değerleri birleştirilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Demografik özelliklerin karşılaştırılması

Hastaların Özellikleri		tDAS (n=22)	Kontrol (n= 14)	p
Yaş Ortalaması (yıl) (ortalama±SD)		45,5±11,4	46,3±10,7	⁺ p=0.124
Medeni Hal	Bekar	5 (23 %)	0 (0,0 %)	p=0.095
	Dul	3 (14 %)	1 (7,1 %)	
	Evli	14 (64 %)	13 (92,9 %)	
Meslek	Çalışan	4 (18 %)	1 (7,1 %)	p=0.564
	Ev Hammi	14 (64 %)	12 (85,7 %)	
	Emekli	3 (14 %)	1 (7,1 %)	
	Öğrenci	1 (5 %)	0 (0,0 %)	
Eğitim Düzeyi	Okula gitmemiş	1 (5 %)	1 (7,1%)	p=0.147
	İlkokul	0 (0 %)	3 (21,4%)	
	Ortaokul	5 (23 %)	3 (21,4%)	
	Lise	7 (32 %)	6 (42,9%)	
	Yüksekoul	9 (41%)	1 (7,1%)	

⁺p =Bağımsız örneklem t test

p=Ki-kare testi

Çalışma öncesi her iki gruba da uygulanan ağrı ve yorgunluk için VAS, FIQ, BAS, BDS ve SF-36 testlerinde tedavi öncesinde elde edilen veriler ve istatistiksel analiz sonuçları Tablo 5’de verilmiştir.

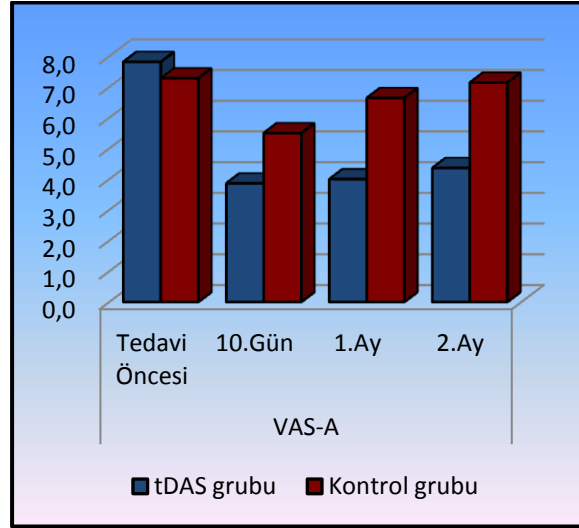
Tablo 5: Grupların tedavi öncesi elde edilen verilerinin değerlendirilmesi

	tDAS (Ortalama \pm S. S.)	Kontrol (Ortalama \pm S. S.)	p*
VAS-A	7,8 \pm 1,2	7,3 \pm 1,1	0,113
VAS-Y	8,3 \pm 1,4	7,5 \pm 1,2	0,091
BAS	20,5 \pm 9,7	19,2 \pm 10,5	0,592
BDS	15,7 \pm 7,6	16,9 \pm 9,5	0,661
FIQ	65,6 \pm 14,7	57,7 \pm 10,2	0,074
SF1	52,7 \pm 20,3	63,2 \pm 16,4	0,157
SF2	18,3 \pm 29,2	26,8 \pm 41,0	0,748
SF3	30,2 \pm 18,9	40,1 \pm 13,3	0,126
SF4	36,6 \pm 18,2	41,7 \pm 20,9	0,547
SF5	30,7 \pm 12,8	30,7 \pm 18,5	0,756
SF6	57,4 \pm 30,8	64,3 \pm 21,9	0,490
SF7	34,6 \pm 39,0	61,9 \pm 45,0	0,079
SF8	49,3 \pm 15,7	56,6 \pm 20,3	0,370

*Mann Whitney U Testi (S.S.: Standart Sapma, VAS-A: Ağrı için Visual Analog Skala, VAS-Y: Yorgunluk için Visual Analog Skala, BAS: Beck Anksiyete Ölçeği, BDS: Beck Depresyon Ölçeği, FIQ: Fibromyalgia Etki Sorgulaması, SF: Short Form, SF1: Fiziksel Fonksiyon, SF2: Fiziksel Rol Kısıtlılığı, SF3: Ağrı, SF4: Genel Sağlık Algılaması, SF5: Vitalite (Enerji), SF6: Sosyal Fonksiyon, SF7: Emosyonel Rol Kısıtlılığı SF8: Mental Sağlık)

Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ağrı ve yorgunluk VAS, BDS, BAS ve FIQ değerleri değerlendirildiğinde tDAS grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 5). tDAS grubu ve kontrol grubu tedavi öncesi SF-36 alt grupları açısından değerlendirildiğinde tüm alt gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 5).

Grup içi VAS ağrı değerlendirmelerinde, tDAS grubunda ve kontrol grubunda tedavi öncesi-60. günler arasında gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0,002$) (Şekil 6).



Şekil 6: Grupların VAS ağrı değerlerinde gözlenen grup içi değişimler

tDAS grubuna alınan hastaların VAS ağrı verileri değerlendirildiğinde tedavi öncesi ile 10.gün ($p<0.001$), tedavi öncesi ile 30. gün ($p<0.001$), tedavi öncesi ile 60. gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.001$), 10 ile 30. gün, 30 ile 60. gün ve 10 ile 60. gün arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Kontrol grubunda ise ağrı değerlendirmelerinde tedavi öncesi ile 10. gün arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0,02$), tedavi öncesi ile 30 ve 60. günler arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

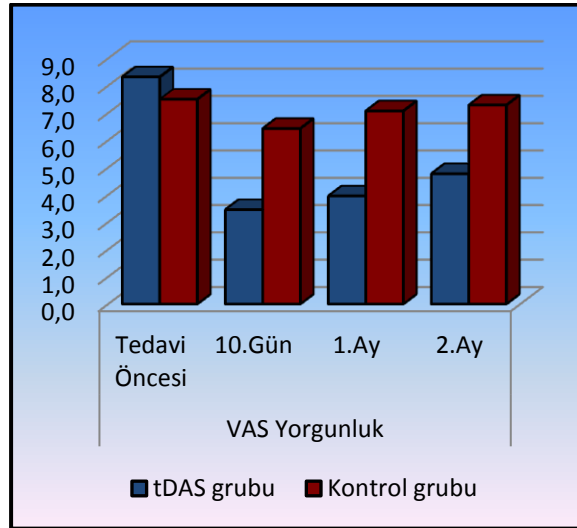
Tablo 6: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası VAS ağrı değerlendirmeleri

VAS-A	tDAS (Ortalama ±s.s.)	Kontrol (Ortalama.±s.s.)	⁺ p
TÖ	7,8± 1,2	7,3± 1,1	0,113
10. gün	3,9± 1,7	5,5± 1,3	0,007
30. gün	4,0± 1,5	6,6± 1,3	p<0,001
60. gün	4,4± 1,7	7,1± 0,9	p<0,001

⁺Mann Whitney U testi

Gruplar arası karşılaştırmalarda VAS ağrı skorunda 10, 30 ve 60. günlerde tDAS grubu lehine anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi (sırasıyla; p=0,007, p<0,001, p<0,001) (Tablo 6).

Grup içi VAS yorgunluk değerlendirmelerinde, tDAS grubunda ve kontrol grubunda tedavi öncesi-60. günler arasında gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (sırasıyla; p<0,001 ve p=0,039) (Şekil 7).



Şekil 7: Grupların VAS yorgunluk değerlerinde gözlenen grup içi değişimler

tDAS grubuna alınan hastaların uygulama öncesi ve sonrası VAS yorgunluk verileri değerlendirildiğinde tedavi öncesi ile 10, 30 ve 60. günler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$), 10 ile 30. gün, 30 ile 60. gün, 10 ile 60. gün arasındaki fark istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$). Kontrol grubunda ise tedavi öncesi ile tedavi sonrası tüm günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 7:Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası VAS yorgunluk değerlendirmeleri

VAS-Y	tDAS (Ortalama \pm s.s.)	Kontrol (Ortalama. \pm s.s.)	⁺ p
TÖ	8,3 \pm 1,4	7,5 \pm 1,2	0,091
10. gün	3,5 \pm 1,7	6,4 \pm 1,2	<i>p<0,001</i>
30. gün	4,0 \pm 1,7	7,1 \pm 1,1	<i>p<0,001</i>
60. gün	4,8 \pm 1,7	7,3 \pm 1,3	<i>p<0,001</i>

⁺Mann Whitney U testi

Gruplar arası karşılaştırmalarda VAS yorgunluk skorunda 10, 30 ve 60. günlerde tDAS grubu lehine anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi (sırasıyla; $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 7).

Grup içi BAS değerlendirmelerinde, tDAS grubunda tedavi öncesi-60. günler arasında gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.001$). Kontrol grubunda ise tedavi öncesi- 60. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. tDAS grubunda tedavi öncesi ile 10. gün, tedavi öncesi ile 60. günler arasındaki BAS değerlendirmeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken (sırasıyla; $p < 0,001$, $p=0,006$), tedavi öncesi ile 30. günler arasındaki BAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 8: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası BAS değerlendirmeleri

BAS	tDAS (Ortalama \pm s.s.)	Kontrol (Ortalama. \pm s.s.)	⁺p
TÖ	20,5 \pm 9,7	19,2 \pm 10,5	0,592
10. gün	11,5 \pm 6,0	15,2 \pm 7,2	0,135
30. gün	12,3 \pm 7,4	17,4 \pm 11,4	0,283
60. gün	12,3 \pm 7,1	16,9 \pm 9,3	0,087

⁺Mann Whitney U testi

Gruplar arası BAS değerlendirmelerinde 10, 30 ve 60. günlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 8).

Grup içi BDS değerlendirmelerinde, tDAS grubunda tedavi öncesi-60. günler arasında gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi ($p<0,001$); kontrol grubunda ise BDS değerleri ile 4 farklı zamanda yapılan ölçümler arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

BDS değerlendirmelerinde tDAS grubunda tedavi öncesine göre 10 ve 30. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,005$). Tedavi öncesi ile 60. gün, 10. gün ile 30. gün, 10.gün ile 60. gün, 30. gün ile 60. günler arasındaki BDS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

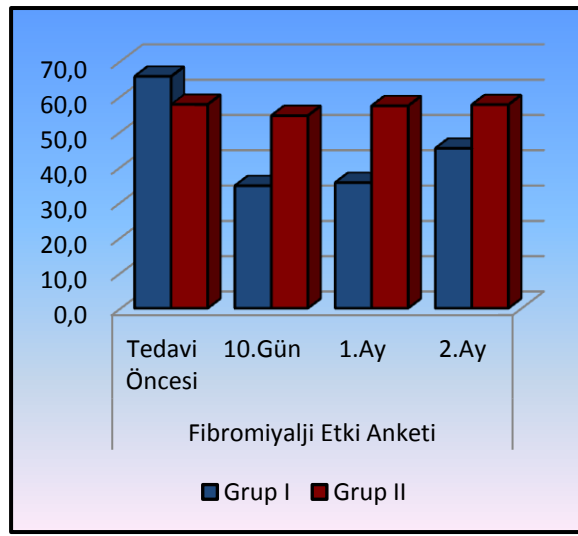
Tablo 9: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası BDS değerlendirmeleri

BDS	tDAS (Ortalama \pm s.s.)	Kontrol (Ortalama. \pm s.s.)	⁺p
TÖ	15,7 \pm 7,6	16,9 \pm 9,5	0,661
10. gün	8,5 \pm 7,9	14,9 \pm 9,2	0,028
30. gün	9,9 \pm 8,5	15,2 \pm 10 ,2	0,100
60. gün	11,1 \pm 8,8	15,6 \pm 9,0	0,104

⁺Mann Whitney U testi

Gruplar arası karşılaştırmalarda BDS değerlerinde 10. günde tDAS grubu lehine anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Çalışmamızda gruplar arası BDS değerlendirmelerinde 30 ve 60. günlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 9).

Grup içi FIQ değerlendirmelerinde, tDAS grubunda ve kontrol grubunda tedavi öncesi ile 60. gün arasında gözlenen değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlendi (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,006$) (Şekil 8).



Şekil 8: Grupların FIQ değerlerinde gözlenen grup içi değişimler

Grup içi değerlendirmede tDAS grubuna alınan hastaların uygulama öncesi ve sonrası FIQ skorları değerlendirildiğinde tedavi öncesi ile 10, 30 ve 60. günler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,003$), 10 ile 30. gün, 30 ile 60. gün, 10 ile 60. gün arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise FIQ değerlendirmelerinde tedavi öncesi ile 10. gün arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunurken ($p=0,005$), tedavi öncesi ile 30 ve 60. günler arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 10: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası FIQ değerlendirmeleri

FIQ	tDAS (Ortalama \pm s.s.)	Kontrol (Ortalama. \pm s.s.)	⁺p
TÖ	65,6 \pm 14,7	57,7 \pm 10,2	0,074
10. gün	34,6 \pm 17,3	54,5 \pm 10,2	<i>p<0,001</i>
30. gün	35,5 \pm 16,3	57,3 \pm 9,4	<i>p<0,001</i>
60. gün	45,2 \pm 18,2	57,6 \pm 10,0	<i>0,014</i>

⁺Mann Whitney U testi

Gruplar arası karşılaştırmalarda FIQ skorunda 10, 30 ve 60. günlerde tDAS grubu lehine anlamlı farklılıklar olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,014$). (Tablo10).

Grup içi SF-36 değerlendirmelerinde tDAS grubuna alınan hastaların tedavi öncesi, 30 ve 60. günlerdeki fiziksel fonksiyon ($p = 0,001$), fiziksel rol kısıtlılığı ($p = 0,047$), ağrı ($p < 0,001$), genel sağlık ($p < 0,001$), vitalite/enerji ($p < 0,001$), emosyonel rol kısıtlılığı ($p = 0,002$) ve mental sağlık ($p < 0,001$) skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken, sosyal fonksiyon skorlarında tedavi öncesi ile 30 ve 60. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunda SF-36 alt gruplarının skorları değerlendirildiğinde, fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlılığı, ağrı, genel sağlık, vitalite/enerji, sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlılığı ve mental sağlık skorlarında tedavi öncesi ile tedavi sonrası günler arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Hastaların gruplar arası SF-36 alt başlık değerlendirmelerinde ağrı ve vitalite/enerji skorlarında 30 ve 60. günlerde tDAS grubu lehine anlamlı farklılık vardı ($p < 0,05$).

Tablo 11: Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası SF-36 değerlendirmeleri

		tDAS (ortalama ±SD)	Kontrol (ortalama±SD)	+p
Fiziksel Fonksiyon	TÖ	52,7±20,3	63,2±16,4	0,157
	30. gün	67,7±17,6	63,9±18,4	0,434
	60. gün	72,5±18,8	62,1±19,0	0,100
Fiziksel Rol Kısıtlılığı	TÖ	18,3±29,2	26,8±41,0	0,748
	30. gün	40,9±40,5	23,2±37,3	0,147
	60. gün	43,3±43,8	28,6±36,5	0,322
Ağrı	TÖ	30,2±18,9	40,1±13,3	0,126
	30. gün	57,5±14,8	41,3±7,6	0,001
	60. gün	56,0±22,4	40,5±9,9	0,038
Genel Sağlık	TÖ	36,6±18,2	41,7±20,9	0,547
	30. gün	54,6±18,3	44,4±15,3	0,134
	60. gün	54,7±22,9	43,4±14,6	0,210
Vitalite/ Enerji	TÖ	30,7±12,8	30,7±18,5	0,756
	30. gün	53,9±13,6	33,6±10,6	p<0,001
	60. gün	53,3±18,8	37,±9,9	0,006
Sosyal Fonksiyon	TÖ	57,4± 30,8	64,3± 21,9	0,490
	30. gün	76,8±19,3	70,5± 25,8	0,520
	60. gün	75,0±23,1	75,0±22,5	0,974
Emosyonel Rol Kısıtlılığı	TÖ	34,6 ±39,0	61,9± 45,0	0,079
	30. gün	65,5 ±39,3	54,8 ±50,0	0,639
	60. gün	72,2± 39,9	69,0 ±44,3	0,956
Mental Sağlık	TÖ	49,3 15,7	56,6 ±20,3	0,370
	30. gün	65,1±11,0	59,7 ±13,7	0,240
	60. gün	64,5± 15,5	58,9± 12,1	0,129

⁺ Mann Whitney U testi

Çalışmamızda tDAS uygulaması sonrasında uygulama bölgesinde ciltte hiperemi, karıncalanma hissi ve kaşıntı dışında önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Bu yan etkiler tDAS grubunda %63,6, plasebo tDAS grubunda ise %57,1 oranında görülmüş ve iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).

5. TARTIŞMA

FMS, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, yaygın vücut ağrıları, belli anatomik bölgelerde hassas noktalar ve kronik yorgunluk ile kendini gösteren bir kronik ağrı sendromudur. FMS'nin etiopatogenezi tam anlaşılamamış olsa da yapılan çalışmalarda FMS ve diğer kronik ağrılı sendromlarda talamusda azalmış kan akımı tespit edilmiş (6, 155) ve FMS'deki anormal ağrı algılanmasının etiopatogenezinde talamus ve kaudat nükleus gibi beyin yapılarının disfonksiyonunu içeren santral faktörlerin önemli rolü olduğu gösterilmiştir. (7).

FMS hastalığının en önemli bulgusu olan yaygın kas iskelet sistemi ağrısı; yanıcı, yakıcı, keskin, zonklayıcı, derinden gelen, karıncalanma tarzında veya bunların kombinasyonu şeklinde tarif edilebilir (85). Yorgunluk ve halsizlik FMS'de ağrıdan sonra en önemli semptomlardır. Yorgunluk hastaların fiziksel aktivitesini etkiler. FMS hastalarında sık bulunan dinlendirmeyen kalitesiz uyku da ağrının şiddetini arttırabilmekte ve artan ağrı da uykusuzluğu tetikleyebilmektedir (91).

Kronik bir ağrı bozukluğu olan FMS'nin tedavisi oldukça zordur ve tüm kronik ağrı sendromlarında olduğu gibi FMS tedavisi de iş gücü kaybına, psikolojik bozukluklara, yüksek tanı/tedavi maliyetlerine yol açmaktadır. FMS'de tedavinin ana basamakları hasta eğitimi, farmakolojik tedaviler, özellikle egzersizi içeren fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamalarıdır. FMS'de hastaların semptomlarının yeterli derecede azaltılması güçlük arz etmektedir. Ayrıca FDA onaylı ilaçların çoğunda yan etki ve tedaviyi terk etme oranları oldukça yüksektir (11). Bu yüzden FMS hastalarında yeni ve etkin tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

FMS nöroanatomik ve nörofizyolojik değişimlerin olduğu bir santral ağrı sendromu olarak kabul edildiği için tedavilerde de santral sinir sisteminin hedeflenmesi uygun olabilir. Noninvaziv beyin stimülasyon tekniklerinden olan tDAS ve TMS uygulamaları güvenilir ve ağrısız olduğu için tedavide öncelikle tercih edilebilir. TMS ile kıyaslandığında tDAS daha ucuz, taşınabilir ve günlük pratikte uygulaması daha kolay bir yöntemdir, ayrıca TMS ile epileptik nöbetler

tetiklenebilir. Bugüne kadar yapılmış çok sayıda çalışmada tDAS uygulama sonrasında epileptik nöbet kaydedilmemiştir (11).

Anodal tDAS uygulamasıyla nöronlarda sodyum-kalsiyum bağımlı kanalların aktivasyonu ile nöron membranlarında depolarizasyon meydana gelmekte ve kortikal nöronların uyarılabilirliği artmaktadır (144). Bu etki uyarımın polaritesine ve akım şiddetine bağlıdır (13). Çalışmalar ile tDAS sonrası meydana gelen kortikal uyarılmanın NMDA reseptör aktivitesine bağlı olduğu gösterilmiştir ve asetilkolinin de bu nöroplastisitenin konsolidasyonunda önemli olduğu vurgulanmıştır (13,16). Noninvaziv beyin stimülasyon tekniklerinin uygulanmasıyla ortaya çıkan değişikliklerin uygulama sonrası da devam etmesi uzun dönem sinaptik değişimler olmasına bağlıdır (140, 144). Ayrıca tDAS ile oluşan yeni sinaptik bağlantılarda uzun dönem potansiyalizasyon olması ağrı modülasyonunun altında yatan mekanizma olabilir (16). Etkinin uzun süreli devamı için tekrarlayan uygulamalar gerekir (16). FMS hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmaları bölgesel kan akımlarında meydana gelen değişikliklerin stimülasyon alanından uzak bölgelerde de gösterilmesine imkân tanımıştır (12,15).

Literatürde FMS'li hastalarda tDAS etkinliğine dair az sayıda kontrollü çalışma bulunmakta olup, ülkemizde de yapılmış bir çalışma yoktur. Prospektif, çift kör, randomize olarak yaptığımız bu çalışmada FMS tanısı ile takip edilmekte olan kadın hastalarda ağrı, yorgunluk, depresyon düzeyinin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılmasında anodal tDAS etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Literatürde M1 bölgesinin stimülasyonu ile belirgin analjezik etkiler sağlanırken, DLPFK uyarımı antidepresan etkilerle ilişkili bulunmuştur (11,17). Bizim çalışmamızda da uyarı bölgesi primer motor korteks olarak seçilmiştir.

Çalışmamızda, ağrı ve yorgunluk seviyeleri (VAS), psikolojik testler (BDS, BAS) ve yaşam kalitesi ölçekleri (SF-36 ve FIQ) klinik parametreler olarak kullanılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ağrı ve yorgunluk VAS, BDS, BAS ve FIQ değerleri değerlendirildiğinde tDAS grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda FMS'de noninvaziv transkranial stimülasyonun farklı tekniklerinin uygulanmasıyla, ağrıda belirgin azalmalar gözlenmiştir. Muhtemel mekanizma talamus ve subtalamik nükleus gibi ağrı modüle eden bölgelerin

uyarımıdır (15). FMS'de tDAS uygulamasının ağrı yanı sıra uykunun bazı komponentlerini de etkileyebileceği gösterilmiştir (17). FMS hastalarında ağrı ile sıklıkla uyku bozuklukları da birlikte bulunur. Bu hastalarda dinlendirmeyen uyku muskuloskeletal ağrı ile ilişkili bulunmuştur (17).

Passard ve ark. (156) yaptıkları çalışmada FMS hastalarına sol M1 bölgesine ardışık 10 gün süreyle rTMS uygulamışlar ve ağrıda 30 güne kadar süren azalma saptamışlardır. Bir başka çalışmada Mhalla ve ark. (157) fibromiyalji hastalarında sol M1 bölgesine 14 seans rTMS uygulaması ile 25 haftalık takiplerin sonunda hastaların ortalama ağrı düzeyinde anlamlı bir azalma ve yaşam kalitesinde anlamlı bir artış saptamışlardır.

Antal ve ark. (15) tarafından yapılan çift-kör, randomize, plasebo kontrollü çalışmada tedaviye dirençli 21 kronik ağrılı hastada (trigeminal nevralji, inme sonrası ağrılı durumlar, sırt ağrısı, FMS) sol M1 bölgesine 5 gün süreyle 2 mA/20 dakika anodal tDAS uygulamasının tedavideki etkileri değerlendirilmiş ve anodal tDAS uygulaması ile ağrı düzeyinde tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma saptamışlardır. Fregni ve ark. (158) 32 FMS'li hastada M1 ve DLFPK bölgesine 5 gün süreyle 2 mA/20 dakika anodal tDAS ile plasebo tDAS uygulamasının tedavideki etkilerini karşılaştırdıkları çalışma sonucunda M1 bölgesine uygulanan anodal tDAS ile ağrı skorlarında düzelme gözlemişlerdir.

Valle ve ark. (16) 41 FMS tanılı hastada M1 bölgesine ve DLFPK bölgesine 10 seans 2 mA/20 dakika anodal tDAS uygulamasının etkinliğini karşılaştırmışlar, tedavi sonunda her iki uygulamada da ağrı ve yaşam kalitesi skorlarında düzelme gözlemişlerdir. Bu çalışmada M1 ve DLFPK stimülasyonu ile tedavi sonunda ağrı ve yaşam kalitesinde iyileşme olduğu görülmekle birlikte; uzun süreli etkinlik devamının sadece M1 stimülasyonu ile olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmayla tedavi süresinin etkinlikteki önemi ortaya konmuştur. DLFPK da FMS tedavisinde etkin olmakla birlikte ağrıyı azaltıcı etki M1 stimülasyondan azdır.

Rozienblatt ve ark. (17) yaptıkları bir çalışmada 32 fibromiyalji tanılı hastada 5 gün boyunca 2mA/20 dakika süreyle yapılan tDAS uygulamasının polisomonografi ile uyku üzerine etkilerini incelenmişler, uygulama sonunda ağrı skorlarında anlamlı düzelme ve uyku kalitesinde artış saptamışlardır.

Çalışmamızda grup içi değerlendirmelerde tDAS grubunda ağrı ve yorgunluk için bakılan VAS skorlarında anlamlı düzelmeler saptanmış ve bu düzelmelerin uzun dönemde de devam ettiği gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise ağrı değerlendirmelerinde sadece erken dönemde anlamlı fark bulunurken yorgunluk üzerinde hiçbir ölçümde olumlu bir gelişme saptanmamıştır. Gruplar arası değerlendirmelerde de ağrı ve yorgunluk parametrelerinin tDAS grubu lehine anlamlı olduğu gözlenmiştir. Böylelikle, yaptığımız çalışmada tDAS'ın ağrı ve yorgunluk üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Geçmişte yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında, epidural elektrotlar ile yapılan motor korteks stimülasyonu ile talamus ve subtalamik nükleusların aktivitesinin değiştirildiği gösterilmiştir (158). Bizim çalışmamızda saptanan VAS ağrı ve yorgunluk skorlarındaki etkin azalma santral ağrı sistemlerinin aktivitesinin değişmesi ile açıklanabilir. tDAS tedavisiyle elde edilen olumlu sonuçların tedavi sonrası uzun dönem değişmeden devam etmesi oluşan yeni sinaptik bağlantılarda uzun dönem potansiyalizasyon olması ve beyinde gerçekleşen plastik değişikliklerle ilişkili olabilir.

FMS hastalarında psikiyatrik hastalık görülme oranı %30-40 arasındadır ve en fazla depresyon ile anksiyete bozuklukları görülür. FMS'li hastalara eşlik eden bu psikolojik bozuklukların ağrının bir sonucu mu, yoksa nedeni mi olduğu net değildir (81). Çalışmamızda gruplar arası karşılaştırmalarda BAS değerlendirmelerinde anlamlı fark bulunmamıştır. BDS değerlendirmelerinde ise gruplar arası karşılaştırmalarda sadece erken dönemde tDAS'ın plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir. Böylelikle çalışmamızda anodal tDAS uygulamasının anksiyete ve uzun dönem depresyon düzeyi üzerinde etkili olmadığı sonucu ortaya çıkmaktadır. tDAS uygulamasının depresyon üzerinde uzun dönemde etkili olmaması, uyguladığımız bölgenin M1 bölgesi olmasına ve uygulama seanslarının kısa olmasına bağlanabilir. Literatüre baktığımız zaman yapılan çalışmalarda M1 bölgesine yapılan noninvaziv beyin stimülasyon tekniklerinin ağrı üzerine etkili olduğu bildirilmekle birlikte; duygu durum üzerinde olumlu etkileri gözlenmemiştir. Fregni ve ark. (158) randomize, plasebo kontrollü yaptıkları çalışmada FMS hastalarına M1 ve DLFPK bölgelerine 5 seans anodal tDAS uygulamışlar ve çalışma sonunda DLFPK grubunda depresyon skorlarında daha belirgin bir düzelmeye saptamışlardır. Valle ve ark. (16) ise yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada FMS

hastalarına 10 seans 2 mA/ 20 dakika olmak üzere M1 ve DLFPK bölgelerine tDAS uygulamışlar ve grupların depresyon düzeylerinde hafif bir azalma saptamışlar; ancak gruplar arasında anlamlı fark bulmamışlardır. Boggio ve ark. (159) tarafından depresyon hastaları üzerinde yapılan plasebo kontrollü çalışmada tDAS'ın 10 seans 2 mA/20 dakika uygulanmasıyla DLFPK grubu üzerinde yararlı etkileri gösterilmiş ve bu olumlu etkilerin tedavi sona erdikten sonra bir ay süreyle devam ettiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda depresyon üzerinde erken dönemde olumlu etkiler gözlenmekle birlikte, uzun dönemde böyle bir olumlu etki saptanmamıştır. Tedavi süresinin artırılması ve/veya tedavi seans sayılarının çoğaltılması ile tDAS'ın uzun dönemde de olumlu etkileri ortaya çıkabilir. tDAS'ın bu parametrelerle ilgili olan etkinliğini ortaya koyabilmek için daha fazla çalışmalara gereksinim vardır.

FMS, hastaların yaşam kalitesini belirgin düzeyde etkileyen kronik ağrılı bir hastalıktır. Valle ve ark. (16) tarafından yapılan bir araştırmada FMS'li hastalar üzerinde M1 bölgesine yapılan anodal tDAS uygulamasının etkilerini değerlendirmişler ve uygulama sonunda hastaların FIQ skorlarında belirgin düzelme gözlemişlerdir. Fregni ve ark. (158) tarafından yapılan randomize, plasebo kontrollü çalışma sonunda M1 bölgesine uygulanan anodal tDAS ile FIQ skorlarında düzelme saptamışlardır. Bizim çalışmamızda tDAS grubunda FIQ skorlarında anlamlı düzelmeler olduğu ve bu düzelmelerin uzun dönemde de devam ettiği gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise FIQ değerlendirmelerinde erken dönemde anlamlı fark bulunurken, uzun dönemde anlamlı fark bulunmamıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda da FIQ skorlarındaki olumlu gelişmelerin tüm ölçümlerde tDAS grubu lehine olduğu görülmüştür.

Kronik ağrı ve yorgunluk, FMS'li hastaların günlük yaşam aktivitelerini sürdürmede önemli zorluklara yol açarak, aile ilişkilerini, çalışma hayatını ve sosyal performanslarını olumsuz etkileyebilir. Riberto ve ark. (160) 23 FMS hastası ile yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmada M1 bölgesine uygulanan tDAS ile multidisipliner bir rehabilitasyon programını kombine etmişler ve çalışma sonunda tDAS uygulanan hastalarda SF-36 alt başlık değerlendirmelerinde ağrı skorunda düzelme saptamışlardır. Fregni ve ark. (158) FMS hastalarıyla yaptıkları çalışmada M1 bölgesine anodal tDAS uygulamışlar ve SF-36 alt başlık değerlendirmelerinde fiziksel fonksiyon skorunda düzelme saptamışlardır. Bizim çalışmamızda grup içi

değerlendirmelerde SF-36 değerlendirmelerinde sosyal fonksiyon alt başlığı dışındaki tüm alt başlık skorlarında anlamlı düzelmeler saptanmış, kontrol grubunda ise SF-36 alt başlık değerlendirmelerinde olumlu etki gözlenmemiştir. Gruplar arası değerlendirmelerde de vitalite/enerji ile ağrı alt başlık skorlarındaki olumlu gelişmenin tDAS grubu lehine anlamlı olduğu saptanmıştır. Böylelikle, yaptığımız çalışmada tDAS'ın yaşam kalitesi üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir.

Araştırmamızda FMS hastalarına yapılan tDAS uygulaması sonrasında uygulama bölgesinde ciltte hiperemi, karıncalanma hissi ve kaşıntı dışında önemli bir yan etki gözlenmemiş olup, iki grup arasında yan etki açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Buradan yola çıkarak ve zaten meydana gelen yan etkilerin tıbben önemsiz olduklarını düşündüğümüzde tDAS uygulamasının emniyetli bir uygulama olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak, çalışmamızda noninvaziv bir teknik olan tDAS uygulamasının FMS'de ağrı, yorgunluk, yaşam kalitesi ve erken dönem depresyon üzerinde olumlu bir şekilde etki ettiği ve yan etkileri açısından güvenli bir yöntem olduğu saptanmıştır. FMS tedavisinde; uygulaması kolay, ucuz ve emniyetli olan bu tDAS'ın ek bir tedavi olarak kullanılabilmesi belirlenmiştir. Ancak literatürdeki çalışmaların çok yeterli olmamasından dolayı tDAS uygulamasının etkilerinin daha geniş hasta katılımlı çalışmalarla tekrar edilmesi gereklidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

FMS tanısı ile takip edilmekte olan kadın hastalarda tDAS'ın etkinliğinin plasebo tDAS ile karşılaştırıldığı randomize, plasebo kontrollü bu çalışma sonucunda;

1) Yapılan grup içi değerlendirmelerde, ağrı ve yorgunluk için bakılan VAS skorları açısından tDAS grubunda anlamlı düzelme saptanmış ve bu olumlu etkinin uzun dönemde de devam ettiği gözlenmiştir. Ağrı ve yorgunluk için gruplar arası değerlendirmelerde yine tDAS lehine anlamlı sonuçlar saptanmıştır. Bu sonuçlarla tDAS uygulamasının ağrı ve yorgunluk üzerinde etkili olabileceği belirlenmiştir.

2) Bizim çalışmamızda FMS hastalarında M1 bölgesine 10 seans uygulanan anodal tDAS uygulaması ile depresyon üzerinde erken dönemde olumlu etkiler gözlenmekle birlikte; anksiyete ve uzun dönem depresyon düzeyleri üzerinde bir etki gösterilememiştir.

3) FIQ skorları incelendiğinde tDAS grubunda anlamlı düzelmenin olduğu ve uzun dönem takiplerinde de bu düzelmenin devam ettiği gözlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise düzelmenin tDAS grubu lehine olduğu saptanmıştır. Grup içi değerlendirmelerde SF-36 alt başlık değerlendirmelerinde sosyal fonksiyon dışındaki tüm skorlarda anlamlı düzelme saptanmış ve bu düzelmelerin uzun dönemde de devam ettiği gözlenmiştir. Gruplar arası değerlendirmelerde de vitalite/enerji ile ağrı skorlarındaki olumlu etkinin tDAS grubu lehine anlamlı olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda tDAS uygulamasından sonra hastaların yaşam kalitelerinde uzun dönem devam eden belirgin düzelme olduğu gözlenmiştir.

4) FMS hastalarına yapılan tDAS uygulaması sonrasında uygulama bölgesinde ciltte hiperemi, karıncalanma hissi ve kaşıntı dışında önemli bir yan etki gözlenmemiştir ve ortaya çıkan yan etkiler kontrol grubunda meydana gelen yan etkilerden farklı

değildir. Böylelikle, tDAS uygulamasının güvenilir bir uygulama olduğunu sonucuna varılabilir.

5) FMS tedavisinde kullanılan ilaçların maliyetleri ve yan etkileri göz önüne alındığında, yararlılığı yanında önemli bir yan etkisi olmaması nedeni ile tDAS uygulamasının FMS tedavisinde kullanılabileceği düşüncesindeyiz.

6) tDAS uygulamasının FMS tedavisindeki etkinliğinin tam olarak ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda hasta içeren, takip süresinin daha uzun tutulduğu, tDAS'ın farklı süre ve/veya seanslarda uygulandığı kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

FMS, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, yaygın vücut ağrıları, belli anatomik bölgelerde hassas noktalar ve yorgunluk ile kendini gösteren bir kronik ağrı sendromudur. FMS’de tedavinin ana unsurları hasta eğitimi, farmakolojik tedaviler, özellikle aerobik egzersizi içeren fizik tedavi ve rehabilitasyon uygulamaları olup hastaların semptomlarının yeterli derecede azaltılması güçlük arz etmektedir. Randomize, prospektif, çift kör olarak yaptığımız bu çalışmada FMS tanısı ile takip edilmekte olan kadın hastalarda anodal tDAS etkinliğinin plasebo tDAS ile karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır. Hastalar randomize olarak anodal tDAS ve plasebo tDAS olmak üzere 2 gruba ayrıldı. tDAS grubundaki hastalara M1 bölgesine 10 gün süreyle 2 mA/20 dakika anodal tDAS uygulandı. tDAS grubunda 22 hasta, kontrol grubunda 14 hasta çalışmayı tamamladı. Tüm hastalara uygulama öncesi, 10, 30 ve 60. günlerde VAS-A, VAS-Y, BAS ve BDS, FIQ ölçekleri ve 30 ve 60. günlerde SF-36 ölçeği kör bir araştırmacı tarafından uygulandı. Tedavi öncesinde tüm demografik ve klinik parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Grup içi değerlendirmelerde; tDAS grubunda başlangıca göre VAS-A, VAS-Y ve FIQ skorlarında 10, 30 ve 60. gün değerlendirmelerinde belirgin iyileşme sağlandı (tüm parametreler için $p<0.05$). Tedavi sonrası gruplar arası karşılaştırmalarda VAS-A, VAS-Y, FIQ ve SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin ağrı ile canlılık/enerji skorlarında tDAS grubu lehine belirgin farklılıklar gözlemlendi ve bu farklılıkların 60. güne kadar devam ettiği saptandı (tüm parametreler için $p<0.05$). BDS değerlendirmelerinde ise gruplar arası karşılaştırmalarda 10. günde tDAS grubu lehine anlamlı farklılıklar gözlemlendi. Bu çalışmadan elde edilen veriler, tDAS uygulamasının FMS tedavisinde ağrı ve yorgunluğun azaltılması, yaşam kalitesinin artırılması ve erken dönemde depresyon tedavisinde etkin bir tedavi metodu olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji Sendromu, tDAS, Ağrı

8. ABSTRACT

FMS is a chronic pain syndrome characterized by diffuse musculoskeletal pain, tender points in specific anatomic regions and fatigue and its etiology is currently unknown. The main elements in the treatment of FMS are patient education, pharmacological treatment, physical therapy and rehabilitation applications particularly including aerobic exercise and sufficient degree of reduction in the symptoms of patients poses difficulties. In this randomized, prospective, double-blind study, it was aimed to investigate the efficacy of anodal tDCS over placebo tDCS in female patients with a diagnosis of FMS. Patients were randomly divided into 2 groups; anodal tDCS and placebo tDCS. 2 mA/20-minute anodal tDCS was applied to M1 region for 10 days in tDCS group. 22 patients in tDCS group and 14 patients in the control group completed the study. VAS-A, VAS-Y, BAS and BDS, FIQ scales at 0, 10, 30 and 60 days and SF-36 scale at 30 and 60 days were performed by a blinded investigator to all of the patients. No statistically significant differences between groups were detected regarding all demographic and clinical parameters prior to treatment ($p > 0.05$). Considering intra-group assessments; significant improvements from baseline was achieved at 10, 30 and 60-day evaluations of VAS-A, VAS-Y and FIQ scores in tDCS group ($p < 0.05$ for all parameters). In post-treatment comparisons between groups, significant differences were observed in favor of tDCS group in pain and vitality / energy scores of VAS-A, VAS-Y, FIQ and SF-36 quality of life scale and these differences were determined to continue until 60 days ($p < 0.05$ for all parameters). In inter-group assessment of BDS, significant differences were observed in favor of tDCS group on day 10. The data obtained from this study indicate that tDCS application may be an effective method of treatment in FMS in reduction of pain and fatigue, improving the quality of life and treatment of depression in the early stages.

Keywords: Fibromyalgia Syndrome, tDCS, Pain

9. KAYNAKLAR

1. Wolfe F, Hugh A. Smythe, Mumammad B. Yunus, Robert M. Bennett, Claire Bombardier et al. The American Collage of Rheumatology 1990 Criteria for The Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990; **33**:24-32.
2. Cetin N. Factors affecting the quality of life in patients with fibromyalgia. *Turk J Rheumatol* 2009; **24**:77-81.
3. Lera S, Gelman SM, Lopez MJ, Abenoza M, Zorrilla JG, Castro-Fornieles J, et al. Multidisciplinary treatment of fibromyalgia: does cognitive behavior therapy increase the response to treatment? *J Psychosom Res* 2009; **67**:433-41.
4. Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy insight: fibromyalgia-a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; **2**:364-72.
5. Gür A. Fibromiyaljide etiyopatogenezi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008; **54**:4-11.
6. Mountz JM, Bradley LA, Alarcon GS. Abnormal functional activity of the central nervous system in fibromyalgia syndrome. *Am J Med Sci* 1998; **315**(6):385-96.
7. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995; **38**:926-38.
8. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; **28**(2):353-65.
9. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; **292**:2388-95.
10. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; **31**:206-19.
11. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treating Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review. *Pain Practice* 2013; **13**:131-145
12. Anandam A, Loo C, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation - what is the evidence for its efficacy and safety? *Med Rep* 2009; **1**:58

13. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011; **17**:37-53.
14. Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation: technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol* 2003; **56**:255-76.
15. Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 2010; **39**:890-903.
16. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag* 2009; **2**:353-361
17. Roizenblatt S, Fregni F, Gimenez R, et al. Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham controlled study. *Pain Pract* 2007; **7**(4):297-306.
18. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol* 1989; **19**:62-71
19. Yunus MB, Masi AT, Calebro JJ: Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched clinical controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981; **24**:151-71.
20. Yunus MB, Masi AT; Kalyan Raman MK: Pathologic changes in muscle in primary fibromyalgia syndrome. *Am J med* 1986; **81**:38-42.
21. Yunus MB, Masi AT: Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb Movement Disorder and Psychogenic Pain. Mc Carty DJ, Koopman WJ, (Ed.) *Arthritis and Allied Conditions* 12th ed. Lea&Febiger, Philadelphia, USA 1993, 1383-401
22. Wolfe F, Smythe HA, YunusMB, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; **33**:160-172.
23. Henriksson KG, Bengtsson A. Fibromyalgia, a clinical entity, *Can J Physiol Pharmacol* 1991; **69**:672-77.

24. McCain G, Scudds RA. The concept of primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical value, relation and significance to other chronic musculoskeletal pain syndromes. *Pain* 1988; **33**:273-287.
25. Kayhan Ö. Ağrı serisi, Fibromiyalji. *Ankara, Hekimler Yayın Birliği*. 1995.
26. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research* 2010; **62**(5):600-610.
27. Bennett R, Friend R, Marcus D, et al. Criteria for the Diagnosis of Fibromyalgia: Validation of the Modified 2010 Preliminary ACR Criteria and the Development of Alternative Criteria. *Arthritis Care & Research* 2014 Feb; 10:1002
28. 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**:151-6.
29. Ünlü E. Fibromiyalji: Bir Kronik Ağrı Sendromu. In. Harris DE, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge Clement. B (Eds). Çeviri Ed: Arasıl T. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2006. Cilt 1, **36**: 522-536.
30. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995; **38**(1):19-28
31. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; **34**(2):140-4.
32. Buskila D, Neumann L, Hersman E, Ggedalia A, Pres J, Sukenik S. Fibromyalgia syndrome in children- outcome study. *J Rheumatol* 1995; **22**:525-28.
33. McNally JD, Matheson DA, Bakowsky VS. The epidemiology of self-reported fibromyalgia in Canada. *Chronic Dis Can* 2006; **27**(1):9-16.
34. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med* 2009; **122**:22-30.
35. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. *Autoimmun Rev* 2008; **8**:41-43.
36. Buskila D. Genetics of chronic pain states. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; **21**:535-547.

37. Yunus MB, Khan MA, Rawlings KK. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1999; **26**(2):408-41
38. Yunus MB. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. *Z. Rheumatol* 1998; **57**:61-62
39. 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**:104-7.
40. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2000; **29**:197-9.
41. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther* 2006; **8**:218.
42. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Reduced high –energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1986; **29**:817-21.
43. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders. The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 2007; **36**:339-56.
44. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; **22**(2):267-284.
45. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, et al. Hypothalamic–pituitary adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994; **37**(11):1583-92.
46. Yunus MB, Dailey JW: Plasma tryptophan and Other amino acids in primary fibromiyalgia: A Controlet study. *J Rheumatol* 1992; **19**:90-94.
47. Russell IJ, Michalec JE, Vipraio GA. Platelet 3H- imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1992; **19**(1):104-109.
48. Vaeroy H, Helle R, Forre Q, Kass E, Terenius L. Elevated CFS levels of substance P and high incidence of reynoud fenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 1988; **32**:21-6.

49. Russel IJ, Orr MD, Littman B, et al; Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; **37**(11):1593-1601
50. Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated P levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. *Pain* 1998; **78**(2):153-5.
51. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997; **24**:555-9.
52. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr* 2008; **13**:12-17.
53. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, Clauw DJ. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum* 2009; **60**:3146-52.
54. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, Dawson EC, Spindler K, McClure LA. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Journal of Rheum* 2000; **27**:1526-30.
55. Dufourny L, Warembourg M. Estrogen modulation of neuropeptides: somatostatin, neurotensin and substance P in the ventrolateral and arcuate nuclei of the female guinea pig. *Neurosci Res* 1999; **33**:223-8.
56. Kahlert S, Grohé C, Karas RH, Löbbert K, Neyses L, Vetter H. Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; **232**(2):373-8.
57. Akkus S, Delibas N, Tamer N. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology* 2000; **39**(10):1161-3.
58. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D, Shaver JL. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**:1672-78.

59. Buskila D, Fefer P, Harman –Boehm I. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol* 1993; **20**: 2112-15.
60. Atlı AD, Öztekin F, Erdoğan S: Primer Fibromiyalji sendromunda nokturnal growth hormon sekresyonu. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 1997; **22**(3):106-10.
61. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burchardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992; **35**:1113-6.
62. 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**:145-8.
63. Akkoç Y. Fibromiyalji Sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. 4. RASD Geleneksel sempozyumu özet kitabı, Elazığ, 2001.
64. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum* 1993; **36**:1489-92.
65. Yunus MB. Towards a model of pathology of fibromyalgia, aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. *J Rheumatism* 1992; **19**(6):846-50.
66. Leventhal LJ, Naides SJ, Freundlich B. Fibromyalgia and parvovirus infection. *Arthritis and rheumatism* 1991; **34**(10):1319-1324.
67. Caro XJ. Is there an immunologic component to the fibrositis syndrome? *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1989; **15**(1):169-186.
68. Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D. Fibromyalgia, infection and vaccination: two more parts in the etiological puzzle. *J Autoimmun* 2006; **27**:145-52.
69. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 1993; **20**(9):1557-60.
70. Salemi S, Rethage J, Wollina U et al. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; **30**:146-50
71. Gur A, Karakoc M, Nas K, et al Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2002; **29**(2):358-61.

72. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003; **17**:112-18.
73. Hayley S, Merali Z, Anisman H, Stres and cytokine-elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. *Stres* 2003; **6**:19-32
74. Gur A, Karakoc M, Nas K, et al. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2002; **20**(6):753-60.
75. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, et al. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology* 2001; **40**:743-9.
76. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975; **37**(4):341-51.
77. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Medicine* 2001; **5**:387-398.
78. Bradley LA, Alarcon GS, Aaron LA, Martin MY, Alberts KR, Sotolongo A. Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtson et al (letter). *Arthritis Rheum* 1997; **40** (12):2275-77.
79. Yunus MB, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991; **34** (1):15-21.
80. Clauw DJ, Crofford LJ. Chronic widespread pain and fibromyalgia: What we know and what we need to know. *Best Pract Res* 2003; **17**(4):685-701.
81. Uveges JM, Parker JC, Smarr KL. Psychological symptoms in primary fibromyalgia syndrome relationship to pain, life stress and sleep disturbance. *Arthritis and Rheumatism* 1990; **33**(8):1278-1283.
82. Finestone HM, Stenn P, Davies F, et al. Chronic pain and health care utilization in women with a history of childhood sexual abuse. *Child Abuse Negl* 2000; **24**:547-56.
83. Helmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. *Current Consult* 2006; **1**:2110-19.
84. Akkus S. Fibromyalji. In: Göksoy T, editör. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. İstanbul: YÜCE reklam/yayım/dağıtım a.ş. 2002; 777-89.
85. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology. London Mosby* 1994; **5**(16):1-12.

86. Endresen GK. Fibromyalgia: a rheumatologic diagnosis? *Rheumatol Int* 2007; **27**:999-1004.
87. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia, In *Arthritis and Allied Conditions* 1996; **84**:1619-99.
88. Brückle W, Lautenschlager J, Müller W. The course and topography of pain in fibromyalgia. *EULAR Bulletin* 1992; **1**:12-18.
89. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol* 1989; **19**:62-71.
90. Bengtsson A, Jorfeldt L. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol* 1986; **15**:340-47.
91. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J Neurosci Res* 2011; **89**:29-34.
92. Hawley DJ, Wolfe F. Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders. *Pain* 1994; **59**:227-34.
93. Bonafade RP, Downey DC, Bennet RM, An association of fibromyalgia with primary Sjögren syndrome: a prospective study of 72 patients. *J Rheumatology* 1995; **22**:133-6.
94. Waylonis GW, Ronan PG, Gordon C. A profile of fibromyalgia in occupational environments. *Am J Phys Med Rehabil* 1994; **73**:112-15.
95. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1988; **15**(8):1271-73.
96. Williams DA, Arnold LM. Measures of fibromyalgia. *Arthritis Care and Res* 2011; **63**(11):86-97.
97. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research* 2010; **62**:600-10.
98. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, Mease P, Russel AS, Russel IJ. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical epidemiological studies: a modification of ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011; **38**(6):1113-22.

99. Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Hum Psychopharmacol* 2009; **24**:25-30.
100. Uğurlu H, Arasıl T. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar, Fibromyalji. Güneş Kitabevi, 2012.
101. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain* 2010; **14**:5-10.
102. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; **35**:393-407
103. Kayiran S, Dursun E, Dursun N, Ermutlu N, Karamursel S. Neurofeedback intervention in fibromyalgia syndrome; a randomized, controlled, rater blind clinical trial. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 2010; **35**:293-302.
104. İnancı F. Fibromiyalji Sendromu. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (Editör). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Ankara Güneş Kitabevi Ltd. Şti.: 2011:2365-77.
105. Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, Cazzola M, Salaffi F, Valesini G, Sarzi-Puttini P. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2010; **28**: 110-16.
106. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; **21**(3):499-511
107. Schneider M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther* 2009; **32**:25-40.
108. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Lorenzo M, Bonasia DE, Blonna D. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pain Res Treatment* 2012; **10**:1155
109. Calandre EP, Villademoros FR, Rodrigues-Lopez CM. 2012. Monotherapy or combination therapy for fibromyalgia treatment? *Curr Rheumatol Rep* 2012; **14**:568-75
110. Crette S, Bell MJ, Reynolds WJ. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis and Rheum* 1994; **37**(1):32-40.

111. Howard S Smith, MDI Richard Harris, et al. Fibromyalgia: An Afferent Processing Disorder Leading to a Complex Pain Generalized Syndrome. *Pain Physician* 2011; **14**:217-45.
112. Fitzcharles MA, Yunus MB. The clinical concept of fibromyalgia as a changing paradigm in the past 20 years. *Pain Res Treat* 2012;**10**:1155
113. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; **50**:2974-84.
114. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005; **119**:5-15
115. Ormseth MJ, Eyler AE, Hammonds CL, Boomershine CS. Milnacipran for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res* 2010; **3**:15-24.
116. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002; **112**:191-7
117. Malemud CJ. Focus on pain mechanisms and pharmacotherapy in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2009; **27**(56):86-91.
118. Thomas E, Blotman F. Are antidepressants effective in fibromyalgia? *Joint Bone Spine* 2002; **69**(6): 531-3.
119. Straube S, Derry S, Moore RA, Paine J, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia-responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskeletal Disord* 2010; **11**:150.
120. Stacey BR, Emir B, Petersel D, Murphy K. Pregabalin in treatment refractory fibromyalgia. *Open Rheumatol J* 2010; **4**:35-8.
121. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials (review). *Clin Ther* 2003; **25**:81-104
122. Akyüz G. Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu. In: Tuna N, eds. Elektroterapi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2. baskı, 2001:163-176.

123. Lu M. Nonpharmacological and multidisciplinary treatment of fibromyalgia syndrome. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2009; **2**:59-66.
124. Kocabaş H, Yılmaz G, Uğurlu H. Comparison of Effectiveness of Hydrotherapy and Amitriptyline in Fibromyalgia Treatment. *Rheumatism* 2007; **22**:91-6.
125. Evcik D, Kizilay B, Gökçen E. The effects of balneo therapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2002; **22**(2):56-9.
126. Ge HY, Wang Y, Danneskiold-Samsøe B, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. The predetermined sites of examination for tender points in fibromyalgia syndrome are frequently associated with myofascial trigger points. *J Pain* 2010; **11**:644-51.
127. Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain, and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006; **17**(2):491-510.
128. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007; **21**:513-34.
129. Martin L, Nutting A, MacIntosh BR, et al. An exercise program in the treatment of Fibromyalgia. *J Rheumatol* 1996; **23**(6):1050-53
130. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; **30**:1060-9.
131. Bennet RM, Burckhardt S, Clark SR. Group treatment of fibromyalgia: a 6 month outpatient program. *J Rheumatol* 1996; **23**:521-8.
132. Schachter CL, Busch AJ, Peloso P, Sheppard MS. The effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2003; **83**:340-58.
133. Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alen M. Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia: comparison with healthy women. *Ann Rheum Dis* 2001; **60**:21-6
134. Williams DA, Clauw DJ. Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *J Pain* 2009; **10**:777-91.
135. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 2008; **1**:206-23.
136. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol* 1965; **28**:166-85.

137. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat during current flow and in the production of long-lasting after effects. *J Physiol* 1964; **172**:369-382.
138. Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y. Biphasic effects of polarizing current on adenosinesensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett* 1990; **116**:320-324.
139. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res* 1995; **684**:206-208.
140. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol.* 2007; **6**:188–191.
141. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; **117**(7):1623-9.
142. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, et al. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study. *Neuroimage* 2007; **35**(3):1113-24.
143. Medeiros LF, Souza IC, Vidor LP, Souza A et al. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry* 2012; **3**:1-11
144. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, Paulus W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 2002; **125**:2238-47.
145. Stagg CJ, O'Shea J, Kincses ZT, Woolrich M, Matthews PM, Johansen-Berg H. The effects of direct current stimulation on cortical activation by motor task in human brain fMRI study. *Neuroscience Letters* 2009; **460**:117-120
146. Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J. Regional modulation of BOLD MRI responses to human sensorimotor activation by transcranial direct current stimulation. *Magn Reson Med* 2001; **45**:196-201
147. Antal A, Polania R, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Paulus W. Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI. *Neuroimage* 2011; **55**:590-596
148. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000; **527**:633-9.

149. Ulusoy M, Sahin NH, Erkmen H. Turkish Version of The Beck Anxiety Inventory Psychometric Properties. *J Cogn Psychother* 1998; **12**:163-172.
150. Hisli N. Beck Depresyon Envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; **7**:3-13
151. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991; **18**(5):728-33
152. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int* 2000; **20**(1):9-12
153. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 1999; **12**: 102-106.
154. Fisch J B, Spehlmann R. Recording electrodes In Fisch and Spehlmann's EEG primer: basic principles of digital and analog EEG; [3rd ed]. Elsevier USA: 1999 p.27-30
155. Bradley LA, Sotolongo A, Alberts KR, Alarcon GS, Mountz JM, et al. Abnormal cerebral blood flow in the caudate nucleus among fibromyalgia patients and non-patients is associated with insidious symptom onset. *J Musculoskel Pain* 1999; **7**:285-92.
156. Passard A, Attal N, Benadhira R, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007; **130**:2661-70.
157. Mhalla A, Baudic S, de Andrade DC, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 2011; **152**:1478-1485.
158. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006; **54**:3988-98.
159. Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, Myczkowski ML, Nitsche MA, Pascual-Leone A, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2008; **11**:249-54.

160. Riberto M, Alfieri FM, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *The Open Rheum J* 2011; 5:45-50

10.EKLER

FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ (FIQ)

Hastanın Soyadı, Adı:

Tarih:

Soru 1. Geçtiğimiz hafta içinde aşağıdaki aktiviteleri ne sıklıkta gerçekleştirebildiğinizi belirtin. Bu aktivitelerden normal zamanlarda da yapmadıklarınız için yapmam şikkını işaretleyin.

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

Soru 2. Geçtiğimiz haftanın kaç günü kendiniz iyi hissettiniz? (0-7 gün arası işaretleyin)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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

kaldınız (ev işleri dahil) ?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

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

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç etkilemedi Çok etkiledi

B. Ağrınız ne derecede şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ağrı olmadı Çok şiddetliydi

C. Ne kadar yorgundunuz?

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

D. Sabah katlığınızda kendinizi nasıl hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
İyi dinlenmiş uyandım Çok yorgun uyandım

E. Sabah sertliğiniz ne kadar şiddetliydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç olmadı Çok şiddetliydi

F. Sinirliliğiniz ya da anksiyeteniz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç olmadı Çok gergindim

G. Depresyonunuz veya moral bozukluğunuz ne düzeydeydi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Hiç olmadı Çok fazlaydı

BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Hastanın Soyadı, Adı:

Tarih:

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

1. (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.

(1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.

(2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.

(3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.

2. (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.

(1) Gelecek için karamsarım.

(2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.

(3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3. (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.

(1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.

(2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.

(3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.

4. (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

(1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.

(2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.

(3) Herşeyden sıkılıyorum.

5. (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.

(1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.

(2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.

(3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

6. (0) Kendimden memnunum.

(1) Kendimden pek memnun değilim.

(2) Kendime kızgınım.

(3) Kendimden nefrete ediyorum.

7. (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

(1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğunu düşünmüyorum.

(2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.

(3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahatli buluyorum.

8. (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

(1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.

(2) Kendimi öldürmek isterdim.

(3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.

9. (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.

(1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.

(2) Çoğu zaman ağlıyorum.

(3) Eskiden ağlayabilirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.

10. (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkkın ve sinirli değilim.

(1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.

(2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.

(3) Canımı sıkkan şeylere bile artık kızamıyorum.

11. (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.

(1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.

(2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.

(3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.

12. (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.

(1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.

(2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.

(3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.

13. (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.

(1) Aynada kendime her zamanklinden kötü görünüyorum.

(2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.

(3) Kendimi çok çirkin buluyorum.

14. (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.

(1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.

(2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.

(3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.

15. (0) Uykum her zamanki gibi.

(1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.

(2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.

(3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.

16. (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.

(1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.

(2) Her şey beni yoruyor.

(3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.

17. (0) İştahım her zamanki gibi.

(1) Eskisinden daha iştahsızım.

(2) İştahım çok azaldı.

(3) Hiçbir şey yiyemiyorum.

18. (0) Son zamanlarda zayıflamadım.

(1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.

(2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.

(3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.

19. (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.

(1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.

(2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.

(3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünmüyorum.

20. (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok.

(1) Eskisine oranla sekse ilgim az.

(2) Cinsel isteğim çok azaldı.

(3) Hiç cinsel istek duymuyorum.

21. (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum.

(1) Yaptıklarımın dolayısıyla cezalandırılabilirim diye düşünüyorum.

(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.

(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

BECK ANKSİYETE ÖLÇEĞİ

Hastanın Soyadı, Adı:

Tarih:

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek etkilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama katlanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

SF-36

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz ?

- a) Mükemmel
- b) Çok iyi
- c) İyi
- d) Orta
- e) Kötü

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştığımızda, şimdi sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

- a) Bir yıl öncesine göre çok daha iyi.
- b) Bir yıl öncesine göre biraz daha iyi.
- c) Bir yıl öncesine göre hemen hemen aynı.
- d) Bir yıl öncesine göre biraz daha kötü.
- e) Bir yıl öncesine göre çok daha kötü.

Aşağıdaki maddeler gün boyunca yaptığımız aktivitelerle ilgilidir. Sağlık durumunuz bu aktiviteleri kısıtlıyor mu ? Kısıtlıyorsa ne kadar ?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
3. Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler			
4. Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler			
5. Günlük alışverişte almanları kaldırmak ve taşımak			
6. Merdivenle çok sayıda kat çıkmak			
7. Merdivenle bir kat çıkmak			
8. Eğilmek ve diz çökmek			
9. Bir-iki kilometre yürümek			
10. Birkaç sokak öteye yürümek			
11. Bir sokak öteye yürümek			
12. Kendi kendine banyo yapmak ve giyinmek			

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı ?

	Evet	Hayır
17. İş veya diğer aktiviteler için harcadığımız zamanı azalttınız mı ?		
18. Hedeflediğinizden daha azını mı başardınız ?		
19. İşinizi veya diğer aktivitelerinizi her zamanki kadar dikkatli yapamıyor muydunuz ?		

20. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız; aileniz, arkadaşlarınız veya komşularınızla olan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Ařırđ etkiledi

21. Son 4 hafta boyunca ne kadar ağrınız oldu?

- a) Hiç
- b) ok hafif
- c) Hafif
- d) Orta
- e) Şiddetli
- f) ok Şiddetli

22. Son 4 hafta boyunca ağrınız normal işinizi (hem ev hem de ev dışı işlerinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

- a) Hiç etkilemedi
- b) Biraz etkiledi
- c) Orta derecede etkiledi
- d) Oldukça etkiledi
- e) Ařırđ etkiledi

Aşağıdaki sorunlar sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için sizin duygularınızı en iyi tarifleyen yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önünde bulundurarak seçiniz.

	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Bazen	Nadiren	Hiçbir zaman
23. Kendinizi yaşam dolu hissettiniz mi ?						
24. Çok sinirli bir insan olduğunuz mu ?						
25. Sizi hiçbir şeyin neşelendiremeyeceği kadar kendinizi üzgün hissettiniz mi ?						
26. Kendiniz sakin ve uyumlu hissettiniz mi ?						
27. Kendinizi enerjik hissettiniz mi ?						
28. Kendinizi kederli ve hüzünlü hissettiniz mi ?						
29. Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi ?						
30. Kendinizi mutlu hissettiniz mi ?						
31. Kendinizi yorgun hissettiniz mi ?						

32. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal aktivitelerinizi ne sıklıkta etkiledi ?

- a) Her zaman
- b) Çoğu zaman
- c) Bazen
- d) Nadiren
- e) Hiçbir zaman

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33. Diğer insanlardan biraz daha kolay hastalanıyor gibiyim.					
34. Tanıdığım diğer insanlar kadar sağlıklıyım.					
35. Sağlığımın kötüye gideceğini düşünüyorum.					
36. Sağlığım mükemmel.					