T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

FİBROMİYALJİDE İĞNE AKUPUNKTUR UYGULAMASININ OKSİDATİF STRES MEKANİZMALARI, AĞRI VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezgi AYDIN ÖZASLAN

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

ANKARA, 2020

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

FİBROMİYALJİDE İĞNE AKUPUNKTUR UYGULAMASININ OKSİDATİF STRES MEKANİZMALARI, AĞRI VE YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ezgi AYDIN ÖZASLAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fatma Gülçin URAL NAZLIKUL

ANKARA, 2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

30/09/2020

Ezgi AYDIN ÖZASLAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm ve bu tez çalışmasının oluşturulmasında büyük katkıları bulunan değerli hocam Doç. Dr. Fatma Gülçin URAL NAZLIKUL'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde eğitimci ve yöneticilik kişiliği ile örnek alacağım değerli başhekimimiz Sayın Prof. Dr. Evren YAŞAR'a, eğitimci kişiliği ve güler yüzü ile her zaman desteğini hissettiren Sayın Prof. Dr. Selami AKKUŞ'a, klinik bilgi ve tecrübelerini paylaşarak yetişmemde büyük emeği olan, iyi bir hekim yetiştirirken, iyi bir insan olmamız için de çaba sarf eden ve bu yolda kendisinden çok şey öğrendiğim, mesleki ve insani değerlerini her zaman örnek alacağım değerli hocam anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Nebahat SEZER'e, eğitim dönemimde bilgi ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Müyesser ARAS ve Doç. Dr. Berat Meryem ALKAN'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Değerli akademik katkıları ve destekleri için kliniğimiz idari ve eğitim sorumlusu Sayın Prof. Dr. Neşe ÖZGİRGİN'e ve kliniğimizde görev alan diğer klinik hocalarıma ve uzmanlarıma en içten şekilde teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım ve aynı çalışma ortamında olmaktan mutluluk duyduğum, tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen Dr. İbrahim TAKA, Dr. Mert KARAÇAY ve Dr. Erdem TÜRK başta olmak üzere tüm değerli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, her ne olursa olsun yanımda olan, ilgi ve sevgilerini her daim hissettiğim ve hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan, sevgili anneme, babama, ablalarım Ceyda ve Eda'ya minnetle teşekkür ederim.

Hayatıma girdiği günden beri her anımı güzelleştiren, ilgisini ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Ahmet ÖZASLAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ezgi AYDIN ÖZASLAN

İÇİNDEKİLER

BEYAN ..... İ
TEŞEKKÜR ..... İİ
İÇİNDEKİLER ..... İİİ
ÖZET V
ABSTRACT ..... Vİİ
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... İX
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Epidemiyoloji 4
2.2. Etiyopatogenez 4
2.2.1. Genetik Faktörler 5
2.2.2. Santral ve Periferik Teoriler 5
2.2.3. Psikolojik Faktörler 8
2.2.4. İmmünolojik Mekanizmalar 9
2.2.5. Oksidatif Stres 9
2.3. Klinik Belirtiler 12
2.4. Fizik Muayene Bulguları 12
2.5. Laboratuvar Bulguları ve Radyolojik Görüntüleme 13
2.6. Tanı 14
2.6.1. Fibromiyalji Sendromunda Sınıflama Kriterleri 14
2.7. Ayırıcı Tanı 17
2.8. Prognoz 17
2.9. Tedavi 17
2.9.1. Hasta Eğitimi 18
2.9.2. İlaç Tedavileri 18
2.9.3. İlaç Dışı Tedaviler 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 26
3.1. Klinik Özellikler 27
3.2. Oksidatif Stres Belirteçleri 28
3.3. Tedavi 29
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi 35

4. BULGULAR 37
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 60
7. KAYNAKÇA 61
8. EKLER 71
EK 1. VİZÜEL ANALOG SKALA (VAS) 71
EK 2. YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ (YŞÖ) 72
EK 3. FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ (FIQ) 73
EK 4. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ) 75
EK 5. KISA FORM-36 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (SF-36) 79
EK 6. ÖZGEÇMİŞ 84
EK 7. ETİK KURUL ONAY BELGESİ 85

ÖZET

Giriş ve Amaç: Fibromiyalji sendromu (FMS) etiyolojisinde oksidatif stres ve oksidan/antioksidan dengenin hastalık sürecinde rol aldığı varsayılmaktadır. Akupunktur tedavisinin antioksidan etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada FMS'li hastalarda iğne akupunktur uygulamasının; serum tiyol/disülfid dengesi, iskemi modifiye albümin, hücre içi okside, redükte, toplam glutatyon düzeyleri ve ağrı, depresyon, yaşam kalitesi gibi klinik parametrelerle ilişkilerini belirlemek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya 06/2019-01/2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve 2016 ACR FMS kriterlerine göre FMS tanısı almış, ilaç tedavisini kabul etmeyen 18-55 yaş aralığında toplam 52 kadın hasta ve 26 sağlıklı kadın (44.2 ± 6.8 yaş) gönüllü dahil edilmiştir. Hastalar iğne (45.2 ± 8.0 yaş) ve sham (45.8 ± 7.1 yaş) akupunktur grupları olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Hastaların klinik parametreleri Vizüel Analog Skala (VAS), Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ), Beck Depresyon Ölçeği, Kısa Form-Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği (SF-36) ve Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ile tedavi öncesi, tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 1.ayda değerlendirilmiştir. Serum tiyol/disülfid dengesi, iskemi modifiye albümin, hücre içi okside, redükte, toplam glutatyon düzeyleri ise hasta ve kontrol gruplarında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ayda değerlendirilmiştir.

Bulgular: İğne grubundaki hastaların VAS, FIQ, YŞÖ, BDÖ, SF-36 skorlarında sham grubuna göre tedavi bitimi ve tedavi sonrası 1. ayda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır ($p<0.05$). Hücre içi okside, redükte, toplam glutatyon düzeylerinin ve serum tiyol/disülfid dengesinin tedavi öncesinde FMS hastalarında kontrol grubuna göre oksidan yönde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). İğne grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.ayda hücre içi okside, redükte, toplam glutatyon düzeylerinde antioksidan yönde anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.05$). İğne ve sham gruplarının klinik parametrelerinin ve oksidatif stres belirteçlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay arasındaki değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında iğne grubunda değişim anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla FMS'li hastalarda kontrol grubuna göre oksidatif stres düzeylerini hücre içi okside, redükte ve toplam glutatyon düzeyleriyle değerlendiren ve FMS'de oksidatif stres ile akupunktur uygulamaları arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Bu sonuçlar FMS'li hastalarda hücre içi okside, redükte ve toplam glutatyon düzeylerinin oksidatif stresi değerlendirmek için kullanılabilecek biyobelirteçler arasında olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca iğne akupunktur uygulamalarının, FMS'li hastalardaki oksidatif dengede farklılık oluşturabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: fibromiyajli sendromu, akupunktur, oksidatif stres, hücre içi okside-redükte glutatyon, tiyol/disülfid dengesi

ABSTRACT

Introduction and Aim: It is assumed that oxidative stress and oxidant/antioxidant balance play a role in the etiology of fibromyalgia syndrome (FMS). Acupuncture therapy has been shown to have antioxidant effects. In this study, it was aimed to determine the relationship between needle acupuncture application with serum thiol/disulfide balance, ischemia modified albumin, intracellular oxidized, reduced, total glutathione levels and clinical parameters such as pain, depression and quality of life in patients with FMS.

Materials and Method: In this study, 52 female patients between the ages of 18-55 who applied to the Ankara City Hospital Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic between 06/2019-01/2020 and were diagnosed with FMS according to the 2016 ACR FMS criteria and did not accept drug treatment and 26 healthy female volunteers (44.2 ± 6.8 years) were included. The patients were divided into two groups as needle (45.2 ± 8.0 years) and sham (45.8 ± 7.1 years) acupuncture groups. Clinical parameters of the patients were evaluated with Visual Analogue Scale (VAS), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Beck Depression Inventory (BDI), Short Form-Quality of Life Assessment Scale (SF-36), and Fatigue Severity Scale (FSS) before treatment, at the end of treatment, and at 1 month after treatment. Serum thiol/disulfide balance, ischemia modified albumin, intracellular oxidized, reduced and total glutathione levels were evaluated in the patient and control groups before treatment and 1 month after treatment.

Results: Statistically significant improvements were found in the VAS, FIQ, FSS, BDI, SF-36 scores of the patients in the needle group compared to the sham group at the end of treatment and at the first month after treatment ($p<0.05$). Before treatment intracellular oxidized, reduced, total glutathione levels and serum thiol/disulfide balance were found to be higher in the oxidant direction in FMS patients compared to the control group ($p<0.05$). In the needle group, there was a significant increase in antioxidant direction in intracellular oxidized, reduced and total glutathione levels in the first month after treatment compared to before treatment ($p<0.05$). When the percentage changes of the clinical parameters and oxidative stress markers of the needle and sham groups before and after the treatment

was compared, the changes in the needle group was found to be significantly higher ($p<0.05$).

Conclusions: To our knowledge, this study is the first study evaluating oxidative stress levels with intracellular oxidized, reduced and total glutathione levels in patients with FMS compared to the control group examine the relationship between oxidative stress and acupuncture applications in FMS. These results suggest that intracellular oxidized, reduced and total glutathione levels may be among the biomarkers that can be used to evaluate oxidative stress in patients with FMS. In addition, it is thought that needle acupuncture applications may create a difference in the oxidative balance in patients with FMS.

Keywords: fibromyalgia syndrome, acupuncture, oxidative stress, oxidized-reduced glutathione, thiol/disulfide balance

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-HT	: Serotonin
ABSU	: Absorbans ünite
ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
ANA	: Anti nükleer antikor
AOK 20	: Arka orta kanal 20
ATP	: Adenozin trifosfat
BDÖ	: Beck Depresyon Ölçeği
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CB1	: Kanabinoid reseptör tip 1
CRP	: C-reaktif protein
DP 6	: Dalak-Pankreas 6
ESR	: Eritrosit sedimantasyon hızı
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği
FIQ	: Fibromiyalji Etki Anketi
FMS	: Fibromiyalji sendromu
FŞS	: Fibromiyalji şiddet skalası
GPx	: Glutatyon peroksidaz
GSH	: Redükte glutatyon
HPA eksen	: Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen
İB 3	: İnce bağırsak 3
İMA	: İskemi modifiye albümin
Ka 7	: Kalp 7
MDA	: Malondialdehit
Mİ 36	: Mide 36
NE	: Norepinefrin
NMDA	: N-metil d-aspartat
ÖOK 17	: Ön orta kanal 17
ÖOK 6	: Ön orta kanal 6
Pe 6	: Perikard 6
ROS	: Reaktif oksijen türleri

SF-36 : Kısa Form-Yaşam Kalitesi Değerlendirme

SH : Nativ tiyol

SK 34 : Safra kesesi 34

SNRI : Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri

SOD : Süperoksit dismutaz

SS : Disülfid

SSRI : Seçici serotonin geri alım inhibitörleri

SŞS : Semptom şiddet skalası

VAS : Vizüel Analog Skala

YAİ : Yaygın ağrı indeksi

YŞÖ : Yorgunluk Şiddet Ölçeği

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Fibromiyalji sendromunda tanımlanan hassas noktalar 13
Şekil 2.2. Akupunkturda "1 Cun" ölçümü 23
Şekil 3.1. Pe 6 akupunktur noktası 30
Şekil 3.2. Ka 7 akupunktur noktası 30
Şekil 3.3. KB 4 akupunktur noktası 30
Şekil 3.4. ÖOK 6 akupunktur noktası 31
Şekil 3.5. ÖOK 17 akupunktur noktası 31
Şekil 3.6. KC 3 akupunktur noktası 32
Şekil 3.7. Mİ 36 akupunktur noktası 32
Şekil 3.8. DP 6 akupunktur noktası 32
Şekil 3.9. İB 3 akupunktur noktası 33
Şekil 3.10. SK 34 akupunktur noktası 33
Şekil 3.11. AOK 20 akupunktur noktası 34
Şekil 3.12. Yintang akupunktur noktası 34
Şekil 3.13. Akupunktur iğnesi 34
Şekil 3.14. Park sham iğne cihazı 35
Şekil 4.1. GSH'ın Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması 47
Şekil 4.2. GSH+GSSG'nin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması 47
Şekil 4.3. GSSG'nin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması 47
Şekil 4.4. GSH/Hb Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması 48
Şekil 4.5. GSH+GSSG/Hb'nin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması 48
Şekil 4.6. GSSG/Hb'nin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması 48

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. 1990 ACR Fibromiyalji Sendromu Sınıflama Kriterleri 14
Tablo 2.2. 2016 ACR Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri..... 16
Tablo 4.1. Demografik Özelliklerin Gruplar Arası Karşılaştırılması 37
Tablo 4.2. Klinik Parametrelerin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması..... 38
Tablo 4.3. Klinik Parametrelerin Gruplar Arası Değişim Yüzdelerinin Karşılaştırılması 42
Tablo 4.4. Oksidatif Stres Belirteçlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması 44
Tablo 4.5. Oksidatif Stres Belirteçlerinin Gruplar Arası Değişim Yüzdelerinin Karşılaştırılması 49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji Sendromu (FMS), yaygın ağrı, yorgunluk, baş ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, kabızlık, hafıza problemleri, duygudurum bozuklukları gibi semptomların eşlik ettiği kronik bir hastalıktır ve etiyolojisi net olarak belirlenememiştir (1). Bu semptomlar, hastaların yaşam kaliteleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve bu nedenle kompleks bir sendrom olarak ele alınarak tedavi edilmesi gerekmektedir (2).

Dünya genelinde FMS prevalansının %2-4 arasında olduğu tespit edilmiştir. Kadınlarda, obezitesi olanlarda, düşük eğitim ve sosyoekonomik düzeye sahip olanlarda prevalans artmaktadır (3). Türkiye'deki FMS prevalansı ise %3.6 olarak tespit edilmiştir (4).

Fibromiyalji sendromunun etiyopatogenezi net olarak belirlenememekle birlikte birçok faktörün birbiri ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmiştir (5). Temel olarak FMS etiyopatogenezinde; genetik faktörler, santral ve periferik teoriler, psikolojik faktörler, immünolojik mekanizmalar ve oksidatif stres yer almaktadır (6). Son yıllarda oksidatif stres ve oksidan/antioksidan dengenin hastalık sürecinde rol oynayabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (7).

Fibromiyalji sendromunda antioksidan seviyelerinde azalma ve oksidan belirteç seviyelerinde artma gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, oksidatif stresin FMS'de görülen ağrı, kas yorgunluğu semptomlarında ve eşlik eden depresyonda rol oynadığı gösterilmiştir (8, 9). Oksidan/antioksidan denge; tiyol/disülfid dengesi, İMA, hücre içi okside redükte glutatyon gibi birçok biyobelirteç ile değerlendirilebilmektedir. Tiyoller, sülfhidril gruplarını içeren bileşiklerdir. Serbest radikallerle reaksiyona girerek doku ve hücre hasarına karşı koruma sağlarlar (10). Tiyol ve tiyol/disülfid dengesi bozulduğunda hücre ve doku hasarı meydana gelir. Artan oksidatif stres, FMS hastalarında tiyol dengesinin bozulmasında rol oynayabilmektedir (11). Miyokardiyal iskeminin yeni bir serum biyobelirteci olarak ortaya çıkan iskemi modifiye albüminin (İMA), son zamanlarda reaktif oksijen türleri (ROS) ile ilişkili olduğu ve hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı sonucu membran yıkımında rol oynayabileceği varsayılmaktadır (12). Glutatyon, antioksidan savunma sisteminde ve

hücre içi sinyal iletiminde önemli role sahiptir. Düşük glutatyon seviyelerinin FMS gibi kronik yorgunluk sendromlarında ve depresyonda artan oksidatif stres varlığı ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (13). Glutatyon düzeyinin düşük olması hücre içi sinyal iletiminde bozulmaya yol açar. Bu durum, hücre içi ROS'ta önemli bir artışa neden olarak mitokondriyal DNA'da oksidatif stres aracılı hasar oluşturabilir ve hücrenin mitokondriyal işlevlerin bozulmasına yol açabilir. İskelet kası ve beyin hücreleri yüksek metabolik hızlara sahip olup adenozin trifosfat (ATP) yoksunluğuna çok duyarlıdır. Mitokondriyal işlevlerde görülen bozulma sonucu egzersiz kapasitesi düşebilir ve yorgunluk artabilir. Bu nedenle glutatyon düzeyi, FMS'de araştırılması gereken bir durumdur (14).

Fibromiyalji sendromunda tedavinin amacı ağrıyı azaltmak, uykuyu iyileştirmek, fiziksel, duygusal ve zihinsel işlevi eski haline getirerek genel yaşam kalitesini artırmaktır. FMS'de ilaç ve ilaç dışı tedavilerin kombine kullanımı önerilmektedir (15). Trisiklik antidepresanlar, gabapentinoidler ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri ilk basamak ilaç tedavisi olarak önerilmektedir. İlaç dışı tedavilerde ise egzersiz, bilişsel davranışçı terapi ve akupunktur ilk basamakta yer almaktadır (2).

Akupunktur, 2000 yılı aşkın bir süredir bir tedavi seçeneği olarak kullanılmakta olup son yıllarda batı ülkelerinde ağrıya neden olan patolojiler için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Akupunktur ile endojen ağrı inhibisyon sistemlerinin işlevi artırılır (16). FMS'de belirli akupunktur noktalarının uyarılması ile ağrı semptomlarının azaldığı, serotonin ve norepinefrin dahil olmak üzere santral ve periferik olarak analjezik maddelerin salınımının etkilendiği gösterilmiştir. Akupunktur FMS semptomlarının ve ağrı duyarlılığının azaltılmasıyla, yaşam kalitesinin iyileştirilmesine ve genel iyilik halinin artırılmasına katkı sağlamaktadır (17). Bu nedenlerle FMS tedavisinde akupunkturun etkili bir tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir (18).

Akupunkturun aynı zamanda birçok hastalıkta antioksidan etkileri olduğu da gösterilmiştir (19). Ancak patogenezinde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı FMS'de, akupunktur tedavisinin oksidatif stres üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya tarafımızca ulaşılamamıştır. Bu çalışmada oksidatif stresin belirlenmesinde kullanılan parametreler olan tiyol/disülfid dengesi, İMA ve hücre içi

okside, redükte, toplam glutatyon düzeylerinin ve klinik parametrelerin iğne akupunktur tedavisi ile nasıl etkilendiğinin araştırılması planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Fibromiyalji Sendromu (FMS), tipik olarak yaygın ağrı, yorgunluk, baş ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, kabızlık, hafıza problemleri, duygudurum bozuklukları gibi diğer fonksiyonel semptomlarla karakterize, etiyolojisi net olarak bilinmeyen kronik bir hastalıktır (1). Hastalığın seyri boyunca ağrıların yeri ve yoğunluğu değişebilmektedir (20). Baskın semptom olan ağrıya eşlik eden diğer semptomlar, yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve bu durum nedeniyle FMS'nin heterojen ve kompleks bir sendrom olarak ele alınması gerekmektedir (2).

2.1. Epidemiyoloji

Dünya genelinde yapılan çalışmalara göre FMS'nin prevalansının %2-4 arasında olduğu saptanmıştır. Kadınlarda, obezitesi olanlarda, düşük eğitim ve sosyoekonomik düzeye sahip olanlarda prevalans artmaktadır. Birçok çalışmada FMS prevalansının 30-50 yaş arasında en yüksek seviyeye ulaştığı gösterilmiştir (3).

Türkiye'de 20-64 yaş arası kadınlarda FMS prevalansı %3.6 olarak tespit edilmiştir (4). Dünya geneline bakıldığında bu oran Amerika'da % 3.1, Avrupa'da % 2.5 ve Asya'da % 1.7 olarak gösterilmiştir. Kadınlarda ortalama prevalans % 4.2 iken erkeklerde % 1.4 olarak tespit edilmiştir ve kadın/erkek oranı 3:1 olarak belirlenmiştir (3). Romatoloji kliniklerinde yapılan araştırmalara bakıldığında prevalansın arttığı görülmektedir. Romatolojik hastalık tanısı olan hastaların %10-20'sine FMS'nin eşlik ettiği gösterilmiştir (4).

2.2. Etiyopatogenez

Fibromiyalji sendromunun etiyopatogenezine yönelik son yıllarda önemli çalışmalar yapılmakla birlikte netlik kazanmayan alanlar mevcuttur. FMS etiyopatogenezinde birçok faktörün birbiri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler ve nöromodülasyonun hastalığın başlangıcında ve seyrinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığında FMS'nin multifaktöriyel bir hastalık olduğu görüşü kabul edilmektedir (5). FMS etiyopatogenezinde temel

olarak genetik faktörler, santral ve periferik teoriler, psikolojik faktörler, immünolojik mekanizmalar ve oksidatif stres rol oynamaktadır (6, 20).

2.2.1. Genetik Faktörler

Fibromiyalji sendromu gelişiminde genetik faktörlerin etkisi gösterilmektedir. Yapılan çalışmalarda FMS'li bireylerin birinci derece akrabalarının genel popülasyona kıyasla sekiz kat fazla FMS gelişme riski taşıdığı gösterilmiştir (20). Genel olarak bakıldığında tüm aile üyelerinde diğer santral sensitizasyon sendromlarının gelişme riskinin de arttığı görülmektedir (21).

Fibromiyalji sendromu riskini artıran spesifik genlerle ilgili çalışmalar her geçen gün artmaktadır (20, 22). Katekolamin metiltransferaz (COMT) geninin polimorfizmleri, hem depresyon hem de FMS'de görülen ağrı eşiğinde azalma ile bağlantılı bulunmuştur. FMS'de dopamin-D-3 reseptörü ve adrenerjik reseptör gen polimorfizmleri olduğuna dair kanıtlar da vardır (23). Bu durum hastalığın gelişiminde sempatik sinir sisteminin rolünü ve hastalarda görülen sempatik hiperaktivitenin nedenini açıklayabilmektedir (24).

2.2.2. Santral ve Periferik Teoriler

Fibromiyalji sendromu semptomlarının sürdürülmesinde santral ve periferik ağrı mekanizmalarının rol oynadığı düşünülmektedir (25).

2.2.2.1. Santral Teoriler

Fibromiyalji sendromu, mekanizmaların tam olarak belirlenemediği artırılmış duyu ve ağrı süreçlerinden kaynaklanmaktadır. Ağrı eşiğinin yanı sıra ısı, soğuk, elektriksel ve işitsel uyaranların eşiğinde de azalma görülmektedir (20). Patogenez; periferik, merkezi ve otonom sinir sistemlerinin bazı bileşenlerini içermektedir ve bu mekanizmalar fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ve biyokimyasal çalışmalar ile aydınlatılmaktadır (26).

Santral sensitizasyon

Sağlıklı kişilerde, çıkan ikincil nöronlarla sinaps yapmak için yüksek beyin merkezlerinden dorsal boynuza uyarı taşıyan inen inhibitör ağrı yolları bulunmaktadır. Bu sayede ikincil nöronlar boyunca ağrı iletiminin ilerlemesi

engellenir. Bu sürecin etkisi yoğun, ağrılı bir uyaranın tüm vücutta kısmi bir analjezik etki üretmesi şeklinde olmaktadır. Bununla birlikte, bu inen inhibitör yollar FMS'li hastalarda zayıflamıştır veya yoktur (27).

Santral sensitizasyon, birbiriyle ilişkili fonksiyonel bozuklukları karakterize ettiği düşünülen yeni bir biyopsikososyal kavramdır. Santral sensitizasyon, merkezi sinir sisteminin geniş bir uyarı spektrumuna karşı geliştirdiği genel ve aşırı bir tepkidir (28). Bu durum, hasarlı dokuyu daha fazla yaralanmadan korumak, iyileşmeyi en üst düzeye çıkarmak için koruyucu bir davranış olarak ortaya çıkmaktadır ve bir dereceye kadar normal kabul edilmektedir. Santral sensitizasyonda görülen ağrı-basınç eşiğindeki azalmanın yanı sıra FMS kliniğinde bu durum, normalde ağrısız bir uyaranın ağrılı olarak algılandığı allodini ve normalde ağrılı bir uyaranın beklenenden daha ağrılı olarak algılandığı hiperaljezi olarak da karşımıza çıkmaktadır. Ek olarak santral sensitizasyon nedeniyle gürültü, koku ve kimyasal maruziyet gibi çeşitli uyarı formlarına da abartılı tepki verilmektedir (29).

Santral sensitizasyon ile ilgili yapılan görüntüleme çalışmaları nesnel sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme gibi yöntemlerle, FMS'li bireylere, normal kişilerde dokunma olarak hissedilen hafif bir basınç veya ısı uyarısı verildiğinde, ağrı işlemede yer alan beyin bölgelerinde ağrı ve benzer beyin aktivasyon kalıpları yaşandığı açıkça gösterilmektedir (30). Yapılan çalışmalarda, FMS'li bireylerde ağrı iletimini artıran beyin bölgeleri arasındaki bağlantıların arttığı ve önemli antinosiseptif bölgeler arasındaki bağlantıların ise azaldığı gösterilmiştir (31).

Biyolojik aminler/Nörotransmitterler

Fibromiyalji sendromu olan hastaların merkezi sinir sisteminde serotonin ve diğer nörotransmitter düzeylerini analiz eden öncü araştırmalar etiyopatogenezde önemli rol oynamaktadır (29). Serotonin (5-HT) ve norepinefrin (NE), periferik ve merkezi ağrı işleme üzerinde önemli bir modülatör etkiye sahiptir (32). FMS'li hastalarda 5-HT ve NE'nin birincil metabolitlerinin seviyeleri azalır. Bu hastalarda serum ve BOS'ta 5-HT konsantrasyonları da anormal derecede düşüktür (33). 5-HT ayrıca ruh halinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve bu sistemin düzensizliği hem depresyon hem de anksiyete ile ilişkilendirilmiştir (34). FMS'li hastaların BOS

incelemelerinde substans P seviyesi ise yüksek bulunmuştur. Bu bireylerde ağrı şiddeti ile uyarıcı amino asit nörotransmitterler olan glutamat ve aspartatın metabolit seviyeleri arasında pozitif korelasyon görülmektedir (35). Hem uyarıcı amino asitler hem de substans P, 5-HT seviyesinde ve afferent nöronların presinaptik inhibisyonunda azalmaya neden olarak ağrı sinyallerinin iletilmesine katkıda bulunmaktadır (36).

Hormonal imbalans

Fibromiyalji sendromu patogenezi ile ilgili yapılan çalışmalar sonucu sempatik sinir sistemi ve hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseni arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (37). Bu hastalarda, adrenokortikotropik hormon ve folikül uyarıcı hormonun bazal değerleri yükselirken insülin benzeri büyüme faktörü 1, serbest triiyodotironin, büyüme hormonu, östrojen ve idrar kortizol düzeyleri ise düşer (38). Kortizolün normal sirkadiyen ritmi de FMS'li hastalarda bozulur. 5-HT sistemi HPA eksenini önemli ölçüde etkilediğinden, FMS'de gözlenen endokrin anormalliklerin bazılarının, bu hastalarda gözlenen düşük 5-HT seviyeleri ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (39).

2.2.2.2. Periferik Teoriler

Patofizyolojiye yönelik yapılan çalışmalar, hastalığın sadece santral mekanizmalarla değil, aynı zamanda kas iskelet sistemi ve periferik sinir sistemi gibi yapılarla da ilişkili olabileceğini göstermektedir (40).

Fibromiyalji sendromu ve diğer kronik ağrı sendromlarında periferik sinir sisteminde değişiklikler olduğu gösterilmiştir. Vasküler geçirgenlik artar, mast hücreleri, dendritik hücreler ve T-lenfositler aktive edilir. Glutamat, substans P, kalsitonin geni ile ilişkili peptit, nörokinin A, sinir büyüme faktörü ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör gibi nöropeptitler salınır. Mast hücreleri ve T-lenfositler bir dizi sitokin ve interlökin salgılar. Tüm bu süreçler, klasik veya nörojenik olarak tanımlanabilen nöroinflamasyon sürecini kapsar (20). Sonuç olarak, FMS'li hastalarda görülen periferik şişlik, retiküler cilt renk değişikliği, dermografizm, kutanöz dizestezi ve hatta Raynaud fenomeni gibi bazı semptomların ve fizik muayene bulgularının varlığı periferik mekanizmaların rolünü desteklemektedir (41).

Küçük lif nöropatisi de FMS patogenezinde tanımlanabilen bir hastalıktır. Miyelinsiz C lifleri ve ağrı, ısı, soğuk duyularını taşıyan ince miyelinli AP liflerinde seçici bozulma ile sonuçlanır. Semptomlar genellikle ayak veya bacak ağrısı, parestezi, allodini, hiperestezi ve uyuşma olarak sayılabilir (42). Küçük lif nöropatisinin FMS semptom kompleksine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (43).

Fibromiyalji sendromu olan hastaların kas dokusunda ilgili Z bantlarının düzensizliği, mitokondri sayısı ve şeklindeki anormallikler de elektron mikroskobu ile gösterilmiştir. Kapiller dolaşımda azalma ve kapiller endotelinde kalınlaşma, oksijenlenmenin azalmasının yanı sıra mitokondriyal anormallikler nedeniyle ATP sentezinde azalma da görülebilmektedir (40).

2.2.3. Psikolojik Faktörler

Psikolojik, davranışsal ve sosyal faktörler FMS'nin patogenezine katkıda bulunabilmekle birlikte tedavisini de zorlaştırabilir. FMS'li bireylerin depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu dahil olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluğa sahip olma olasılığı yüksektir. Ağrı iletimini etkileyen nörotransmitterlerin çoğu ruh halini, hafızayı, yorgunluğu ve uykuyu da etkiler, bunun sonucu olarak patofizyolojide ortak tetikleyiciler olduğu düşünülebilir (6).

Kronik ağrı ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki vardır ve bu bağlantı birçok epidemiyolojik çalışmada doğrulanmıştır. Depresyon tanısı konan kişilerde kronik ağrı prevalansı daha yüksektir ve tersine kronik ağrısı olan bireyler arasında depresyon prevalansı da artmaktadır. Aslında, depresyon kronik ağrı ile ilişkili en sık bildirilen psikiyatrik durumdur ve popülasyon temelli çalışmalarda prevalans % 5 ila % 22 arasında değişmektedir (44). Depresyon ağrı deneyimini şiddetlendiriyor gibi görünmekle birlikte ağrıya bağlı kısıtlılığın önemli bir belirleyicisidir (45).

Fibromiyalji sendromunun seyrine sıklıkla uyku bozuklukları da eşlik etmektedir. FMS'de kontrollere göre toplam uyku sürelerinin, yavaş dalga uyku süresinin daha kısa olduğu, uyku gecikmesinin daha uzun olduğu ve uyanma krizlerinin daha sık olduğu gösterilmiştir (46).

2.2.4. İmmünolojik Mekanizmalar

Sitokin ağındaki değişiklikler birçok ağrı durumu ile ilişkilidir ve FMS hastalarında da sitokin anormallikleri gözlenmiştir (36). Bu hastaların serumlarında interlökin 1 reseptör antikoru ve interlökin-8 seviyelerinin daha yüksek olduğu ve periferik kan mononükleer hücrelerinde interlökin-6'nın önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir (47).

Kortikotropin salıcı hormon ve substans P, mast hücrelerinden interlökin-1 ve tümör nekroz faktörü alfa'nın salınmasını artırarak ağrı hassasiyetine katkıda bulunabilir (5).

Hepatit C, HIV ve hepatit B gibi viral enfeksiyöz ajanlar da FMS'nin patogenezinde suçlanmıştır (29). Lyme hastalığında görülen uzamış yorgunluk, artralji, hafıza ve konsantrasyon güçlüğü gibi çeşitli belirtiler FMS belirtileri ile örtüşmektedir. Bu durum kronik lyme hastalığında FMS'nin eşlik etme olasılığına dikkat çekmektedir (48). Parvovirüs B19 da FMS patogeneziyle ilişkili düşünülmüş ancak son çalışmalarda ilişki olmadığı gösterilmiştir (49). FMS ve enfeksiyöz ajanlar arasındaki ilişkiyi netleştirmek için ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir (29).

2.2.5. Oksidatif Stres

Serbest radikal üretimi ve antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak ortaya çıkan oksidatif stres lipitler, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere çok çeşitli moleküler türlere zarar verir (50). Bu durum hücresel işlev bozukluğuna yol açabilir ve FMS de dahil olmak üzere çok çeşitli hastalıkların patofizyolojisine katkıda bulunabilir. FMS etiyolojisinde yer alan kronik proinflamatuvar duruma, artmış bir oksidatif ve nitrozatif stres seviyesinin de eşlik ettiği düşünülmektedir. Bu, nitrojen monoksit ve peroksinitrit gibi nitratların, nötrofillerde ve makrofajlarda hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi ROS'ların artan üretiminin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Bu artan nitrat ve ROS varlığı, DNA fragmantasyonuna ve membran lipid oksidasyonuna neden olabilir (51). Memeli hücrelerindeki en önemli ROS kaynağı mitokondridir. İnsan vücudunun enerji kaynağı olan ATP'nin temel üretimi, bir dizi indirgeyici ve oksidatif reaksiyonun yer aldığı solunum zinciri adı verilen bir sistem aracılığıyla mitokondride

gerçekleşmektedir. Normal koşullar altında, mitokondride ROS, indirgeyici ve oksidatif reaksiyonların ilerlemesi yoluyla üretilir, ancak antioksidanların temizleyici aktivitesi ile nötralize edilir (52). Bununla birlikte, antioksidanlar ve oksidatif durum arasındaki denge bozulursa ROS birikimi mitokondrinin yapısına zarar vererek oksijen ve ATP üretiminde işlev bozukluğuna yol açarak hücre ölümüne (apoptoz) yol açabilir. Kas ve sinir hücreleri özellikle mitokondriyal hasarlara duyarlıdır çünkü normal işlev görmeleri için çok fazla ATP ve oksijene ihtiyaç duyarlar (53). Yoğun halsizlik, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, kramplar, ağrı, migren, hafıza bozukluğu, depresyon ve egzersiz intoleransı gibi mitokondriyal bozukluklarda görülen geniş bir semptom yelpazesi FMS hastalarında da izlenebilir (54).

Literatürde FMS patofizolojisinde oksidatif stresin rolünün araştırıldığı birçok çalışma yer almaktadır. FMS'nin patofizyolojisine yönelik yapılan çalışmalar oksidan/antioksidan dengedeki bozulmanın ve serbest radikal seviyelerindeki artışın hastalık sürecinde rol oynayabileceğini göstermektedir (7). Oksidatif stresin bir sonucu olarak FMS hastalarında ROS üretimi, kontrollere göre oldukça yüksektir (55). Elisinger ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada oksidatif bir belirteç olan kan plazma malondialdehit (MDA) düzeyinin değişmediği tespit edilmekle birlikte Bagis ve ark. yaptıkları çalışmada FMS'li hastalarda MDA düzeyinin daha yüksek ve antioksidan savunma mekanizmalarından olan süperoksit dismutaz (SOD) düzeyinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (56, 57). Diğer bir çalışmada da FMS'li hastalarda artmış MDA seviyeleri ve daha düşük nitrit seviyeleri bulunmuştur (58). Şendur ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise önemli antioksidanlardan olan katalaz ve glutatyon peroksidazın (GPx) FMS'li hastalarda önemli ölçüde düşük olduğu gösterilerek bu antioksidanların FMS ve diğer nörolojik bozuklukların patofizyolojisinde önemli olduğu vurgulanmıştır (59). FMS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre azalmış toplam antioksidan kapasite, artmış oksidan düzeyleri tespit edilmiş ve bu durumun yorgunlukla korelasyonunu gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (60, 61). Ayrıca egzersiz veya çeşitli patolojik bozukluklar nedeniyle ROS'un sarkolemmaya zarar vererek kaslarda sertlik ve ağrıya neden olduğu bildirilmiştir (62).

Oksidan/antioksidan denge; tiyol/disülfid dengesi, İMA, hücre içi okside-redükte glutatyon gibi birçok biyobelirteç ile değerlendirilebilmektedir. Tiyoller, sülfhidril gruplarını içeren bileşiklerdir. Plazmada bulunan tiyoller temel olarak

albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı tiyollerden (sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein, gama glutamil sistein) oluşmaktadır. Kan plazmasındaki en yüksek tiyol miktarı albümin ve diğer proteinlerde bulunur. Tiyoller, redüktan özelliklere sahiptirler ve organizmayı ROS nedeniyle oluşabilecek doku ve hücre hasarına karşı korumak için serbest radikallerle reaksiyona girebilir. ROS'lar fazla elektronlarını tiyollere transfer eder ve onları okside ederek disülfid bağları oluştururlar. Tersinir olan disülfid bağlar antioksidan/oksidan dengesine göre tiyollere geri dönebilir. Dolayısıyla tiyol-disülfid homeostazisi dinamiktir (10). Tiyol ve tiyol/disülfid dengesi bozulduğunda, ROS protein yapılarını bozar, hücre ve doku hasarına neden olur. Artan oksidatif stres, FMS hastalarında tiyol seviyesinde azalma ve disülfid seviyesinde artmaya neden olarak tiyol dengesinin bozulmasında rol oynayabilir (11).

Miyokardiyal iskeminin yeni bir serum biyobelirteci olarak ortaya çıkan iskemi modifiye albüminin (İMA), son zamanlarda ROS ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Özellikle, hidroksil radikali insan serum albüminini kimyasal olarak modifiye edebilir ve bu da İMA oluşumuna neden olur (12). İMA, hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı sonucu membran yıkımında rol oynayabilir. FMS'li hastalarda da oksidatif stres belirteci olarak kullanılabileceği düşünülerek çalışmalar yapılmış, ancak kullanımı konusunda netlik kazanılmamıştır (63).

Glutatyon (GSH ve GSSG), hücre içinde en fazla bulunan ve antioksidan role sahip, tiyol grubu içeren, protein olmayan bir antioksidandır. Tiyol grubu içermesi nedeniyle enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla ve serbest radikalleri yakalayarak hücresel antioksidan görevi olan glutatyon; transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Glutatyonun okside ve redükte formları hücrenin oksidan/antioksidan durumunu göstermektedir. Lipid hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu okside glutatyon (GSSG) oluşur ve GSSG konsantrasyonundaki artış oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilir (64). GSSG, glutatyon redüktaz enzimi ile redükte glutatyona (GSH) dönüştürülmektedir. GSH, eritrosit içinde en çok bulunan ve en önemli antioksidandır (65). Düşük glutatyon seviyelerinin FMS gibi kronik yorgunluk sendromlarında ve depresyonda artan oksidatif stres varlığı ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (13). Glutatyon düzeyinin düşük olması hücre içi sinyal iletiminde bozulmaya yol açar. Bu durum hücre içi ROS'da önemli bir artışa ve mitokondriyal DNA'da oksidatif stres aracılı

hasara neden olabilir. Bunun sonucunda mitokondriyal fonksiyon bozulabilir. İskelet kası ve beyin hücreleri yüksek metabolik hızlara sahip olup ATP yoksunluğuna çok duyarlı olduğu için egzersiz kapasitesi düşebilir ve yorgunluk artabilir (14). Bu nedenle FMS patogenezinde araştırılması gereken bir durumdur.

2.3. Klinik Belirtiler

Fibromiyalji sendromu kliniğinde, kas-iskelet ağrısı ve hassasiyet en belirgin özelliktir (6). Ağrıya allodini ve hiperaljezi de eşlik edebilmektedir (20). FMS semptomlarına uyku bozuklukları da oldukça sık eşlik etmektedir. Hastalar geceleri sık uyanma, dinlendirmeyen uyku, sabah yorgunluğu, gündüzleri uyuklama ve uykudan sonra kötüleşen ağrı tanımlayabilirler (66). Bir diğer sık görülen semptom ise yorgunluktur; % 70'e varan sıklıkta görülebilmektedir (20). Hemen hemen her FMS hastasında ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğu olmak üzere üç temel semptom bulunmaktadır (67).

Fibromiyalji sendromu olan hastalarda aralıklı ishal / kabızlık, karın şişkinliği ve karın ağrısı gibi irritabl bağırsak sendromu semptomlarına sıklıkla rastlanır (29). Bunlara ek olarak sıklıkla vücutta katılık hissi, ciltte hassasiyet, egzersiz sonrası ağrı, kognitif bozukluklar, irritabl mesane sendromu, interstisyel sistit, gerilim tipi baş ağrısı, migren, baş dönmesi, paresteziler, huzursuz bacak sendromu, Raynaud fenomeni, depresyon ve duygudurum bozuklukları da görülebilmektedir (26).

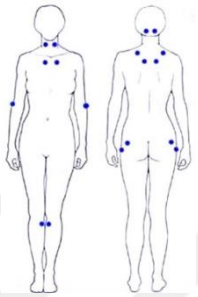
Fibromiyalji sendromu olan birçok hastada yaşam kalitesinde ciddi derecede bozulma ve kısıtlılık dikkati çekmektedir. Yapılan çalışmalarda FMS'li kadınlar; sağlıklı kadınlar, romatoid artrit, osteoartrit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya tip 1 diyabetli hastalarla karşılaştırılmış ve FMS'li hastaların diğer gruplara göre yaşam kalitelerinin daha kötü ve kısıtlılıklarının yüksek olduğu bulunmuştur (68).

2.4. Fizik Muayene Bulguları

Fibromiyalji sendromunda spesifik bir muayene bulgusu yoktur. Bununla birlikte, çoğu hastada yaygın hassasiyet görülmektedir (6). Fizik muayenede hassas noktaların tespit edilmesi önemlidir. FMS'de 18 hassas nokta saptanmıştır, bu noktalar oksiput, alt servikal, m. trapezius, m. supraspinatus, ikinci kosta, lateral epikondil, m. gluteus, trokanter major ve dizde medial yağ yastıkçığı üzerinde

bilateral olarak yer almaktadır (Şekil 1) (69). Her bir nokta, muayene eden kişi tarafından başparmakla hasta ağrılı olduğunu bildirene kadar kademeli olarak artırılarak 4 kg/cm^2'lik basınç ile veya muayene eden kişinin tırnak yatağı beyazlaşana kadar birkaç saniye palpe edilir.

Ayrıca cilt kıvrımlarında hassasiyet, kutanöz hiperemi ve deride retiküler pigmentasyon saptanabilir (70). Hastalarda eşlik eden bir patoloji yoksa kas güçsüzlüğü, eklem hareket açıklığında kısıtlılık ve sinovit bulgusu beklenmez (29).



Şekil 2.1. Fibromiyalji sendromunda tanımlanan hassas noktalar

2.5. Laboratuvar Bulguları ve Radyolojik Görüntüleme

Laboratuvar çalışmaları, FMS için bir spesifik test olmadığı için tanıdan çok esas olarak ayırıcı tanıların dışlanması için gereklidir. Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçlerin normal olması beklenir. Romatoid faktör ve anti nükleer antikorlar (ANA) tipik olarak negatiftir ve tarama testleri olarak önerilmez. Ancak bu testlerde rastlantısal bir pozitif sonuç görülmesi nadir değildir, yaşla birlikte artabilir ve bu nedenle FMS kesin olarak dışlanmamalıdır (29).

Uzun süredir devam eden semptomları olan, bölgesel ağrı ve diğer somatik semptomları olan hastaların daha az tetkik edilmesi gerekirken, akut veya subakut başlangıçlı semptomları olanlar daha ayrıntılı tetkik edilmelidir. Temel olarak istenmesi gereken testler, tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler, tiroid stimüle edici hormon, D vitamini ve ESR ve/veya CRP ile sınırlandırılmalıdır (6).

Tanıda görüntüleme yöntemleri rutinde önerilmemektedir. Ancak ayırıcı tanı için direkt radyografiler, elektromiyografi ve kemik sintigrafisi yapılabilir. Nörogörüntüleme teknikleri (tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, fonksiyonel

manyetik görüntüleme gibi) ise FMS'de ağrı işleme mekanizmaları hakkındaki hipotezler için yapılan çalışmalarda kullanılmaktadır (15).

2.6. Tanı

Fibromiyalji sendromunda tanı için altın standart bir test bulunmamaktadır. Tanı klinik olarak konulmaktadır. Hasta öyküsü, fizik muayene, laboratuvar değerlendirmeleri ve semptomlara neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanması gereklidir (33).

2.6.1. Fibromiyalji Sendromunda Sınıflama Kriterleri

Fibromiyalji sendromunda tanı kriterlerini standardize etmek amacıyla, 1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından sınıflandırma kriterlerini belirlemek için çalışmalar başlatılmıştır. Tanı koymak için yaygın ağrı ile birlikte vücutta önceden tanımlanmış 18 hassas noktadan en az 11'inde ağrı saptanması gerekmektedir (Tablo 2.1) (69).

Tablo 2.1. 1990 ACR Fibromiyalji Sendromu Sınıflama Kriterleri

I. En az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı
Ağrının yaygın olarak kabul edilmesi için; vücudun sağ ve sol tarafında, belin üst ve altında, ek olarak aksiyel iskelette (boyun, sırt, bel) ağrı olması gereklidir. Bu tanımda omuz ve kalça ağrısı, etkilenen her taraf için ağrı olarak kabul edilir. "Bel ağrısı" alt segment ağrısı olarak kabul edilir.
II. Belirtilen 18 hassas noktanın en az 11'inde palpasyon ile ağrı
1. Oksiput: Suboksipital kas yapışma yerinde, bilateral **2.** Alt servikal: C5-C7'de intertransvers aralığın ön yüzleri, bilateral **3.** M. trapezius: Üst kenarının orta noktası, bilateral **4.** M. supraspinatus: Spina skapula üstünde medial kenara yakın, bilateral **5.** İkinci kosta: 2. kostakondral bileşkede, bilateral **6.** Lateral epikondil: Epikondillerin 2 cm distalinde, bilateral **7.** M. gluteus: Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranında, bilateral **8.** Büyük torokanter: Trokanterik çıkıntı arkası, bilateral **9.** Diz: Medial yağ yastığında, bilateral
Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg kuvvetle yapılmalıdır. Bir hassas noktanın "pozitif" olarak değerlendirilebilmesi için kişinin palpasyonun ağrılı olduğunu belirtmesi gerekir. "Hassasiyet" in "ağrılı" olduğu düşünülmez.

Sınıflandırma amacıyla, her iki kriter de karşılanırsa hastaların fibromiyaljisi olduğu söylenecektir. En az 3 aydır yaygın ağrı mevcut olmalıdır. İkinci bir klinik bozukluğun varlığı, fibromiyalji tanısını dışlamaz.

1990 ACR kriterleri geniş çapta kabul görmüştür, ancak hassas nokta muayenesini gerçekleştirmedeki zorlukları içeren nedenlerden dolayı çoğu doktor tarafından genellikle göz ardı edilmiştir (71). Ayrıca, FMS'li bireylerde ağrı ve hassasiyet belirtileri yaygındır ve birbirinden ayırt etmek zor olabilmektedir (6). Bunun yanı sıra 1990 ACR sınıflandırma kriterlerinin sadece ağrıya odaklandığı ve yorgunluk, bilişsel bozukluk, uyku bozukluğu ve psikolojik sorunlar gibi FMS'nin diğer önemli semptomlarını göz ardı ettiği düşünülmüştür (33). 2010 yılında ACR tarafından bu semptomların da değerlendirildiği yeni tanı kriterleri tanımlanmıştır (71).

2011 yılında, 2010 ACR kriterlerinin yazarları, tanının tamamen özbildirim ölçekleri ile gerçekleştirilmesine izin veren bir değişiklik yayınlamıştır. 2011 kriterleri ile FMS semptomlarının şiddetinin kantitatif ölçümüne izin veren bir fibromiyalji şiddet skalası (FŞS) skoru getirilmiş ve somatik belirtilerin yerine 3 spesifik semptom (baş ağrısı, alt batında ağrı veya kramp ve depresyon) belirlenmiştir (72).

Wolf ve arkadaşları 2016 yılında 2010 ACR kriter setini ve 2011 modifiye edilmiş ACR kriterlerini tek bir kriter kümesinde birleştirmiştir. Bu kriterlerin tanısal kriterler ve sınıflandırma kriterleri olarak da kullanılması önerilmiştir (Tablo 2.2) (73).

Tablo 2.2. 2016 ACR Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri

Bir hasta, aşağıdaki 3 koşulu karşılarsa 2016 ACR FMS kriterlerini karşılar:
1) Yaygın ağrı indeksi (YAİ) ≥ 7 ve semptom şiddet skalası (SŞS) ≥5 veya YAİ 4-6 ve SŞS ≥9.
2) 5 bölgenin en az 4'ünde ağrı olarak tanımlanan yaygın ağrı mevcut olmalıdır. Çene, göğüs ve karın ağrısı genel ağrı tanımına dahil değildir.
3) Semptomlar genellikle en az 3 aydır vardır.
4) Fibromiyalji tanısı, diğer tanılara bakılmaksızın geçerlidir. Fibromiyalji tanısı, diğer klinik olarak önemli hastalıkların varlığını dışlamaz.

1. Yaygın Ağrı İndeksi (YAİ): Hastanın son 1 hafta boyunca ağrısının olduğu alanlara dikkat edin. Hastanın kaç bölgesinde ağrı vardı? Puan 0 ile 19 arasında olacaktır.

Sol üst bölge (Bölge-1)	*Sağ üst bölge (Bölge-2)*	*Sol alt bölge (Bölge-3)*
Sol çene*	Sağ çene*	Sol kalça (gluteal, trokanter)
Sol omuz kuşağı	Sağ omuz kuşağı	Sol uyluk
Sol kol	Sağ kol	Sol bacak
Sol ön kol	Sağ ön kol	

Sağ alt bölge (Bölge-4)	*Aksiyel bölge (Bölge-5)*
Sağ kalça (gluteal, trokanter)	Boyun
Sağ uyluk	Sırt
Sağ bacak	Bel
	Göğüs*
	Karın*

2. Semptom Şiddet Skalası (SŞS):

Yorgunluk
Dinlenmeden uyanma
Bilişsel semptomlar

Yukarıdaki 3 semptomun her biri için, aşağıdaki ölçeği kullanarak geçen haftadaki şiddet seviyesini belirtin.

0= sorun yok
1= hafif problemler, genellikle hafif veya aralıklı
2= orta, dikkate değer sorunlar, genellikle mevcut ve / veya orta düzeyde
3= şiddetli: yaygın, sürekli, rahatsız edici sorunlar

Semptom Şiddet Skalası (SŞS) skoru: 3 semptomun (yorgunluk, dinlemeden uyanma, bilişsel semptomlar) şiddet skorlarının toplamı (0-9) ile hastanın son 6 ay içinde meydana gelen rahatsızlık veren aşağıdaki semptomların (0-3) toplamıdır:

(1) Baş ağrısı (0-1)
(2) Karın ağrısı veya kramp (0-1)
(3) Depresyon (0-1)

Nihai semptom şiddet skoru 0 ile 12 arasındadır.
Fibromiyalji Şiddet Skalası (FŞS), YAİ ve SŞS'nin toplamıdır.

FŞS skalası aynı zamanda polisemptomatik distres skalası olarak da bilinir.
*Yaygın ağrı tanımına dahil değildir.

2.7. Ayırıcı Tanı

Fibromiyalji sendromunun ayırıcı tanısı çok geniştir. FMS'nin ayırıcı tanısı ilk bakışta zor görünmekle birlikte, detaylı hasta öyküsü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri ile kolaylıkla yapılabilmektedir (20).

Fibromiyalji sendromu ile sıklıkla karışan miyofasiyal ağrı sendromunda ağrının bölgesel olması, hassas nokta yerine gergin bantlar ve tetik noktaların bulunması ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır (74). Osteoartrit veya dejeneratif disk hastalığı gibi periferik ağrı durumlarında da FMS'yi taklit eden semptomlar görülebilmektedir. (75).

Polimiyalji romatika, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve inflamatuar spondilartropatiler dahil olmak üzere romatizmal hastalıklar başlangıçta yaygın ağrı, yorgunluk ile ortaya çıkabilir, ancak FMS'den ayırt edilmelerine yardımcı olan karakteristik klinik özelliklere ve laboratuvar bulgularına sahiptir (75).

Açıklanamayan yorgunluk ve kas ağrılarına, hipotiroidizm gibi endokrin bozukluklar neden olabilmektedir. FMS'de tanısı koymadan önce rutin olarak tiroid fonksiyon testleri istemek mantıklıdır.

Bunlara ek olarak D vitamini düzeylerinin tespiti de önemlidir. Düşük D vitamini seviyelerinin artmış santral sensitizasyondaki rolü gösterilmektedir. Bu nedenle FMS semptomlarını taklit edebilmektedir (76).

2.8. Prognoz

Eşlik eden depresyon, klinik ve subjektif ağrı yoğunluğu, aile yaşam döngüsü, psikolojik yönler, yaşam kalitesi, kısıtlılık süresi, antidepresan kullanımı, analjezik ve antiinflamatuar ilaçların ve göz önünde bulundurulan faktörlerin potansiyel etkileri kötü prognozun yordayıcıları olabilmektedir (77).

2.9. Tedavi

Tedavinin amacı ağrıyı azaltmak, uykuyu düzenlemek, fiziksel, duygusal ve zihinsel işlevi eski haline getirerek genel yaşam kalitesini iyileştirmektir (15).

FMS'de tedavi ilaç ve ilaç dışı yaklaşımları içermektedir (6). Ağrıda % 30-50 oranında bir azalma olması kronik ağrı yönetiminde başarı olarak kabul edilir ve bu durumun hastaya anlatılması çok önemlidir (33). Bu nedenle tedavinin ilk adımı hasta eğitimi olmalıdır. FMS için Amerikan Ağrı Birliği, Avrupa Romatizma Birliği (EULAR), Kanada, İspanya ve Almanya tarafından oluşturulmuş kanıta dayalı birçok tedavi kılavuzu mevcuttur (20).

2.9.1. Hasta Eğitimi

Hastalar, FMS ve tedavisi hakkında doğru ve güncel bilgilere ihtiyaç duymaktadır. Hastanın başrolü üstlenmesini sağlamak, yönetim başarısında oldukça önemlidir (15).

2.9.2. İlaç Tedavileri

Uluslararası tedavi kılavuzları dört geniş ilaç sınıfını içeren ilaç tedavilerini önermektedir: anti-epileptik ilaçlar (gabapentinoidler; pregabalin ve gabapentin), trisiklik anti-depresanlar (örn. amitriptilin), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar; örn. fluoksetin, paroksetin ve sertralin) ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI; örn. duloksetin ve milnasipran). Diğer ilaçlar arasında opioidler, tramadol, sedatifler, serotonin (5-HT3) reseptör inhibitörleri, dopaminerjik agonistler, kannabinoidler ve araştırma aşamasındaki ilaçlar bulunur (15).

İlaç tedavileri genellikle ilaç dışı tedaviler ile birlikte kullanılır. FMS'li hastaların en az % 50'sinde ilaçlara karşı hassasiyet görülmektedir. Bu nedenle, düşük doz ile başlanmalı ve tolere edilebildiği ölçüde yavaş ilerlenmelidir. Hastanın komorbiditeleri ilaç seçimini etkileyebilmektedir (78).

2.9.2.1. Anti-Epileptik İlaçlar (Gabapentinoidler)

Gabapentin ve pregabalin; GABA mimetikler veya GABA-erjik olarak adlandırılmaktadır. Santral sinir sisteminde voltaj kapılı kalsiyum kanallarının α2-δ alt birimlerine bağlanırlar. Buna bağlı olarak çeşitli uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını modüle ederler. Substans P ve glutamatta azalmaya neden olarak analjezik etki sağlarlar. Gabapentin ve pregabalin ayrıca anksiyolitik ve antikonvülsan özellikler gösterir (79).

Pregabalin, gabapentin ile aynı etki mekanizmasına sahiptir (80). Pregabalin ile tedavi edilen FMS'li hastalarda ağrıda % 30-50 oranında azalma görüldüğü bildirilmiştir. Yorgunluk ve uyku üzerinde de etkinliği gösterilmiştir (81). FMS'de gabapentin etkinliği değerlendirildiğinde ağrıda %30'un üzerinde azalma sağladığı gösterilmiştir. Görülen yaygın yan etkiler arasında baş ağrısı, baş dönmesi, sedasyon, ödem ve kilo alımı yer almaktadır (82).

2.9.2.2. Trisiklik Anti-Depresanlar

Amitriptilin başta olmak üzere trisiklik antidepresanlar, FMS tedavisinde ilk sırada kullanılan antidepresanlardandır. Norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe ederek santral sinir sistemindeki konsantrasyonlarını arttırır ve böylece ağrıyı azaltır (83). Bunun yanı sıra dopamin geri alımının inhibe eder, iyon kanalı bloke eder ve n-metil d-aspartatı (NMDA) antagonize eder (84).

Aritmi, ağız kuruluğu, konstipasyon ve konsantrasyon güçlüğü gibi antikolinerjik, α-adrenerjik reseptör blokajı ve antihistaminerjik özelliklerine bağlı yan etki profili görülmektedir (84). FMS'de ağrı, tutukluk, hassasiyet, yorgunluk ve uyku kalitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (85).

2.9.2.3. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI)

Fibromiyalji sendromu tedavisinde SSRI kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar sonucu trisiklik anti depresanlar gibi etkili olabileceği sonucuna varılmıştır (20). Fluoksetin kullanımı ile ağrı, yorgunluk, depresyon ve genel semptomlarda iyileşme gösterilmiştir (86).

2.9.2.4. Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)

Duloksetin ve milnasipran, FMS tedavisinde önerilen ilaçlardır. Duloksetin dengeli bir serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür. Ağrıdaki iyileşme, artan norepinefrinin antinosiseptif aktivitesinin bir sonucudur (15). Yapılan çalışmalarda ağrı, yorgunluk ve depresyonda etkili olduğu gösterilmiştir (87, 88). En sık görülen yan etkiler mide bulantısı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, kabızlık, uykusuzluk, yorgunluk, ishal ve baş dönmesi olarak sayılmaktadır (89).

Milnasipran, NMDA inhibisyonuna neden olan bir SNRI'dır. Ağrı, yaşam kalitesi, fiziksel işlev ve yorgunluk üzerinde etkili bulunmuştur. En sık görülen yan etkiler bulantı, baş ağrısı ve kabızlık olarak gösterilmiştir (90).

2.9.2.5. Opioidler

Opioidler, merkezi sinir sistemi boyunca bulunan μ, δ ve ƙ reseptörlerine bağlanarak analjezik aktivite sağlar. Bağımlılık potansiyeli ve diğer olumsuz etkilerle ilgili endişeler nedeniyle FMS'de kullanımları sınırlıdır (84).

2.9.2.6. Tramadol

Tramadol, zayıf μ-opioid agonistidir. Serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörlerinin özelliklerine sahiptir ve bu şekilde santral etkili analjezi sağlar (91). FMS'de ağrı, yaşam kalitesi ve fiziksel işlevlerde etkili olabileceği gösterilmiştir (92).

2.9.2.7. Sedatifler

Sedatif etkili ilaçlar; dinlendirmeyen uyku, ağrı, bilişsel sorunlar ve gündüz yorgunluğu üzerine etkilidir. Uyku mimarisini geliştirmek için yardımcı ilaçlar tedavide önemli bir rol oynar. FMS'de benzodiazepin kullanımı ile yapılan çalışmalarda uykuda kalitesinde düzelme elde edilmiş ancak ağrıda iyileşme görülmemiştir (93).

2.9.2.8. Serotonin (5-HT3) Reseptör İnhibitörleri

Serotonin, ağrı modülasyonunda inhibitör role sahip olmakla birlikte spesifik serotonin reseptör (5-HT3) inhibitörleri, santral sinir sisteminde ağrı fasilitasyonuna neden olur (20). 5-HT3 reseptör inhibitörü olan tropisetron düşük dozlarda antinosiseptif aktivite sağlarken yüksek dozlarda nosiseptif aktiviteye sahiptir (84). FMS tedavisinde etkinliğini gösterilmiş olsa da yeni çalışmalar yapılmamıştır (94).

2.9.2.9. Dopaminerjik Agonistler

Dopamin düzeylerinde görülen azalmanın FMS'de ağrı üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (95). Dopamin reseptör agonistleri olan pramipeksol ve ropinirol, FMS'de semptomları azaltmada ve FMS'ye eşlik eden huzursuz bacak sendromunda etkili bulunmuştur (15).

2.9.2.10. Kannabinoidler

Nabilon, FMS'de umut vaat eden sentetik bir kannabinoiddir. Kanabinoid reseptör tip 1 (CB1) aktivasyonu, nöronal uyarılabilirliği ve transmitter salınımını baskılar. CB1 reseptörleri, beynin ağrı işlemede yer alan bölgelerinde bulunur (96). Nabilon ağrı, anksiyete ve yaşam kalitesi skorlarında plaseboya kıyasla etkili bulunmuştur. Ancak kanabinoidlerin FMS tedavisinde yerini tam olarak değerlendirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (97).

2.9.3. İlaç Dışı Tedaviler

2.9.3.1. Egzersiz

Egzersizin FMS'li hastalarda hem fiziksel işlev hem de ruhsal durum üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (33). Egzersizin endojen analjezik sistemleri aktive ederek semptomlar üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (98).

Egzersiz ile ilgili yapılan çalışmalarda aerobik egzersizlerin ve direnç egzersizlerinin ağrı ve fiziksel işlevlerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (99-101). EULAR kılavuzu tarafından da egzersiz ilaç dışı tedavi yöntemi olarak güçlü bir şekilde önerilmektedir (2). FMS'li hastaların fonksiyon seviyeleri ve semptom şiddetlerinin değişken olması nedeniyle egzersiz programları kişiye özel planlanmalıdır (102).

2.9.3.2. Bilişsel Davranışcı Terapi (BDT)

Fibromiyalji sendromu tedavisinde psikolojik ve davranışsal terapilerin kullanımı artmaktadır. Psikolojik tedavileri dahil etmenin sebebi, bu hastalarda kronik ağrının algılanmasını ve sürdürülmesini etkileyebilecek psikolojik ve sosyal faktörlerin yönetimini sağlamaktır. FMS'li hastalarda tedavi rejiminin bir parçası olarak bilişsel davranışçı tedavinin dahil edilmesinin fiziksel işlevselliği artırabileceği gösterilmiştir (103). BDT ile hastalara semptomları hakkında farklı düşünmeleri öğretilir. BDT'nin FMS'li hastalarda ağrıyı, yorgunluğu, uykusuzluğu azalttığı; ruh halini, stres yönetimini ve fiziksel işlevleri geliştirdiği gösterilmiştir (104).

2.9.3.3. Akupunktur

Akupunktur, Çin'de 2000 yılı aşkın süredir bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda batı ülkelerinde özellikle ağrıya neden olan patolojiler için kullanımı daha yaygın hale gelerek kabul görmeye başlamıştır (16). Akupunktur, terapötik amaçlar için iğnelerin vücut üzerinde belirtilen noktalara batırılması olarak tanımlanabilir. Akupunktur noktaları elektrik, lazer, ısı, ultrason veya basınç ile de uyarılabilir (105).

Vücudumuzda 12 tane çift taraflı ana akupunktur meridyeni, 2 tane de ön ve arka orta hatta yer alan kollateral meridyen olmak üzere toplam 26 meridyen bulunduğu düşünülmektedir (106).

Ana meridyenler;

1. Akciğer-Taiyin (Lung=Lu)
2. Kalın Bağırsak-Yangming (Large Intestine=LI)
3. Kalp-Shaoyin (Heart=H)
4. Perikard-Jueyin (Pericardium=Pc)
5. Üçlü Isıtıcı-Sanjiao-Shaoyang (Triple Warmer=TW)
6. İnce Bağırsak- Taiyang (Small Intestine=SI)
7. Mide-Yangming (Stomach=St)
8. Safra kesesi-Shaoyang (Gall Bladder=GB)
9. Mesane-Taiyang (Uriner Bladder=UB)
10. Dalak-Taiyin(Spleen=Sp)
11. Karaciğer-Jueyin(Liver=Liv)
12. Böbrek- Shaoyin (Kidney=Kid)

Orta hat meridyenleri;

1. ÖOK (Ön orta kanal; Conception Vessel=CV)
2. AOK (Arka orta kanal; Governing Vessel=GV)

Her meridyen üzerinde akupunktur noktaları bulunmaktadır. Akupunktur noktaları izole değildir; iç organların enerjisinin (Qi ve kan) dolaştığı vücut yüzeyindeki özel noktalardır. Bu noktalar ilgili iç organlara ve fasyaya kadar uzanan damar ve sinirden zengin yapılardır (107). Akupunktur, meridyenlerdeki enerji akışını düzenler, vücudu yeniden dengeler, ağrıyı azaltır ve yaralanmaların daha hızlı ve etkili bir şekilde iyileşmesini sağlayarak hastalıkların tedavisini amaçlamaktadır (17).

Akupunktur noktalarını bulmada kullanılan birime "cun" denir. Çin'in anatomik santimetresi olarak da adlandırılabilir. Erişkin bir kişinin başparmak interfalangeal eklem genişliği "1 cun"a karşılık gelmektedir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Akupunkturda "1 Cun" ölçümü

Akupunktur ile sağlanan analjezinin mekanizması, merkezi sinir sistemi üzerindeki etkisi ve bunun sonucunda nörotransmitterlerin ve hormonların düzenlenmesi ile açıklanmaktadır. Akupunktur, omuriliğin dorsal laminasındaki transmisyon nöronlarını, omurilik, orta beyin, talamus ve hipotalamustaki endojen ağrı modülasyon sistemini aktive eden sinir liflerini (A delta afferent) uyarır. Bu aktivasyon, analjeziye katkıda bulunan ağrı modüle edici endojen opioidler, serotonin ve noradrenalin kaskadını başlatır. Akupunktur etkisi ile endojen ağrı inhibisyon sistemlerinin işlevi artırılır (16). Akupunktur BOS'ta serotonin ve endorfin düzeylerinde artışa neden olabilmektedir. Akupunktur sırasında opioid peptitlerin salınımı da artmaktadır (108).

Fibromiyalji sendromu patofizyolojisine dair elde edilen veriler merkezi sinir sisteminin ağrı inhibisyonundaki yetersizliğinin, duyusal girdilerin (mekanoreseptör girdileri gibi) anormal modülasyonuna neden olabileceğini ve bunun da ağrıya neden olabileceğini düşündürmektedir (109). Bazı çalışmalar, belirli akupunktur

noktalarının uyarılmasının, ağrı semptomlarını azaltarak serotonin ve norepinefrin dahil olmak üzere beyin ve lokal ortamda analjezik maddelerin salınmasını etkileyebileceğini göstermiştir. Bu etkiler FMS tedavisi için büyük önem taşımaktadır; ağrıda azalma ile FMS'li bireyler günlük yaşam aktivitelerine devam edebilir, yaşam kalitelerini iyileştirebilir ve tedaviye devam etmek için motive hissedebilirler (18).

Ayrıca, akupunkturun ilaç tedavilerine kıyasla güvenli bir yöntem olması ve yan etki profilinin (iğneleme bölgelerinde uyuşukluk ve ağrı gibi) düşük olması da kullanımının yaygınlaşmasını sağlamaktadır (110).

Fibromiyalji sendromunda akupunktur etkinliğini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. FMS'de geniş ölçüde kabul görmesine rağmen, bugüne kadar yapılan çalışmaların kanıt düzeyinin düşük olması nedeniyle FMS tedavisinde etkinliğine dair yeterli kanıt üretilememiştir (111). Ancak son yıllarda iyi tasarlanmış çalışmalar ile etkinliği gösterilmiştir. Berman ve ark. FMS hastalarını içeren yedi çalışmayı değerlendirmiş ve akupunkturun semptomlar üzerinde sham akupunkturdan daha olumlu bir etkiye sahip olduğu sonucuna varmışlardır (112). Başka bir çalışmada akupunktur grubunda FMS semptomları kontrol grubuna göre istatistiksel ve klinik olarak daha fazla iyileşmiştir ve en önemli iyileşmeleri gösteren spesifik semptomlar arasında yorgunluk ve kaygı bulunmaktadır (113). Sham akupunkturun da gerçek akupunktur ile benzer etkilere sahip olduğunun gösterildiği çalışmalar mevcuttur (110).

Akupunkturun, doğrudan veya dolaylı olarak, serbest radikallerin reaksiyonunu önleyerek, SOD aktivitesini artırarak ve lipid peroksit düzeyini azaltarak oksidatif stresi antagonize edebilme etkilerine sahip olduğunu gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur. Bu etkinin, merkezi-periferal nörohumoral yollar, protein sinyal iletim yolları ve kendi kendine iyileşme mekanizmalarından kaynaklandığı düşünülmektedir (19). Yapılan başka bir hayvan çalışmasında ise beyin ödemi olan sıçanlarda akupunktur ile azalmış SOD aktivitesinin artırıldığı, artmış MDA düzeylerinin ise azaldığı gözlenmiştir (114). Akupunkturun demans, Parkinson ve Alzheimer gibi birçok hastalıkta oksidatif stres üzerine etkisi hayvan çalışmalarında araştırılmış ve antioksidan etkileri gösterilmiştir (19).

Sonuç olarak akupunkturun, FMS semptomlarını tedavi ederek, ağrı duyarlılığını azaltarak ve yaşam kalitesini iyileştirerek tedavide etkili bir araç olabileceği gösterilmektedir (17). Akupunktur uygulamalarının demans, Parkinson gibi etiyolojisinde oksidatif mekanizmaların etkisi olduğu düşünülen hastalıklarda oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir. Akupunkturun FMS'de oksidatif stres üzerine nasıl bir etkisi olduğu bilinmemektedir (19). Bu nedenle bu çalışmanın ilk basamağında FMS'li hastalar ile sağlıklı kontrollerin oksidatif stres durumunu gösteren hücre içi okside, redükte, toplam glutatyon düzeyleri, tiyol/disülfid homeostaz parametreleri ve İMA düzeyleri arasında fark olup olmadığının değerlendirmesi planlandı. Çalışmanın ikinci basamağında ise FMS'de ilaç dışı tedavi yöntemleri arasında yaygın olarak kullanılan akupunkturun bu parametrelere ve ağrı, depresyon, yaşam kalitesi gibi klinik durumlara etkisini incelemeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlanmadan önce Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı tarafından çalışmanın etik onayı (06/02/2019 Tarih, 46 Sayılı Kurul Kararı) alınmıştır (EK 7).

Etik onayı alındıktan sonra 06/2019-01/2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve 2016 ACR FMS kriterlerine göre FMS tanısı almış, ilaç tedavisini kabul etmeyen toplam 52 kadın hasta (18 ve 55 yaş arası) dahil edilmiştir. Çalışmaya dışlama kriterleri bulunmayan, benzer sosyodemografik özelliklere sahip 26 kadın gönüllü ile kontrol grubu oluşturulmuştur.

Hasta seçimi

Dahil etme kriterleri;

- 2016 ACR FMS tanı kriterlerini karşılayanlar
- 18-55 yaş arası, kadın gönüllüler

Dışlama kriterleri;

- Daha önce herhangi bir nedenle akupunktur tedavisi almış olanlar
- Hipoalbuminemiye neden olarak tiyol havuzunu değiştirebilecek sistemik hastalığı olanlar (kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, malnutrisyon ve kronik karaciğer hastalığı)
- Bilinen nörolojik, ortopedik, romatolojik ve psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar
- Malignite öyküsü olanlar
- Sigara ve alkol kullananlar
- D vitamini düzeyi düşük olanlar
- Gebelik öyküsü veya şüphesi olanlar

Çalışmaya katılan tedavi ve kontrol grubundaki tüm hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilen 52 hasta randomize edilerek iğne akupunktur ve sham akupunktur grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastalar hangi grupta oldukları konusunda

bilgilendirilmeyip çalışmanın tek kör bir çalışma olması sağlandı. Sham akupunktur grubundan 1 kişi ise tedaviye devam etmek istemediği için çalışmadan ayrıldı.

3.1. Klinik Özellikler

Hastaların demografik özellikleri olarak adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, mesleği, hastalık süresi, şu anki şikayeti ve süresi, klinik bulguları kaydedildi.

Vizüel Analog Skala (VAS) hareket, istirahat ve gece skorları, Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Kısa Form-Yaşam Kalitesi Değerlendirme Ölçeği (SF-36) ve Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ile tedavi öncesi (T0), tedavi bitiminde (T1) ve tedavi sonrası 1.ayda (T2) değerlendirme yapıldı.

Ağrı şiddetinin değerlendirilmesi;

Hastaların hareket, istirahat ve gece olan ağrı şiddetini değerlendirmek için Vizüel Analog Skala (Visual Analog Scale-VAS) kullanılmıştır (EK 1). Ağrı yok ise "0" puan, en şiddetli ağrı da "10" puan olacak şekilde hastadan 10 cm'lik çizgi üzerinde ağrı şiddetlerini belirtmeleri istendi. Sonrasında cetvelle ölçülerek değerler kaydedildi.

Yorgunluk şiddetinin değerlendirilmesi;

Hastaların yorgunluk şiddeti, Yorgunluk Şiddet Ölçeği (YŞÖ) ile değerlendirilmiştir (EK 2). YŞÖ, çeşitli hastalıkları olan bireylerde yorgunluğun şiddetini, kişinin aktiviteleri ve yaşam tarzı üzerindeki etkisini ölçen 9 maddelik bir ölçektir. Her bir soruya 0 ila 7 arasında puan verilmesi istenir. Yorgunluğu klinik depresyondan ayırmak için kullanılmaktadır. Armutlu ve arkadaşları tarafından 2007 yılında Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (115).

Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ);

Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ), FMS hastalarının fonksiyonel durumunu, hastalığın ilerleyişini ve sonuçlarını değerlendirmek için geliştirilmiş bir ölçektir (EK 3). Bu ölçek, geçen hafta boyunca fiziksel işlevsellik, iş durumu (kaçırılan iş günleri ve iş zorluğu), depresyon, anksiyete, sabah yorgunluğu, ağrı, sertlik, yorgunluk ve iyilik halini ölçer. Toplam skor 100'dür. Yüksek puanlar, fonksiyonellikteki düşüşü

gösterir. Sarmer ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (116).

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ);

Beck ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş, çoktan seçmeli 21 sorudan oluşan, depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan bir özbildirim ölçeğidir (EK 4). Maksimum puan 63'tür. 17 puan üzeri depresyon olarak değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenirlilik çalışması Hisli ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (117).

Kısa Form-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-36);

Kısa Form-36 (SF-36) kendini değerlendirme ölçeğidir ve 36 maddeden oluşmaktadır (EK5). Bu ölçeğin 8 alt parametresi vardır. Bunlar; fiziksel ve sosyal fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü, duygusal rol güçlüğü, ruhsal sağlık, enerji (vitalite), ağrı ve genel sağlık algısıdır. Her bir ölçekten 0-100 arası puan alınabilir, yüksek puanlar yaşam kalitesinin arttığını gösterir. Koçyiğit ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (118).

3.2. Oksidatif Stres Belirteçleri

Çalışmada, kontrol grubundan bir kez, hastalardan ise tedavi öncesi ve tedavi tamamlandıktan 1 ay sonra olmak üzere iki kez tiyol-disülfid homeostaz parametreleri ve İMA ölçümü için bir adet biyokimya tüpüne ve hücre içi okside, redükte ve toplam glutatyon düzeylerinin ölçümü için 1 adet EDTA'lı tam kan tüpüne 3-5 cc kan alındı. Tüplere alınan kanlar Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 30 dakikalık inkübasyon periyodundan sonra 1500 g'de 10 dk santrifüj edilerek serumları ependorf tüplerine ayrıldı ve örnekler -80°C'de saklandı.

Tiyol- disülfid homeostaz parametrelerinin ölçümü:

Tiyol / Disülfid homeostaz testleri, Erel ve Neselioğlu tarafından geliştirilen otomatik spektrofotometrik yöntemle ölçüldü (10). Disülfür (S-S) bağları ilk serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak üzere indirgendi. Sonrasında indirgenmiş ve nativ tiyol (SH) grupları dahil olmak üzere tüm tiyol grupları ölçüldü. Toplam tiyol ve nativ tiyol arasındaki farkın yarısı, dinamik disülfid miktarını (SS) sağlamaktadır. Nativ ve toplam tiyollerin belirlenmesinden sonra, disülfid miktarları,

disülfid/toplam tiyol yüzde oranları (SS/SH+SS), disülfid/nativ tiyol yüzde oranları (SS/SH) ve nativ tiyol/toplam tiyol yüzde oranları (SH/SH+SS) hesaplandı.

İMA (iskemi modifiye albumin) ölçümü:

İMA seviyelerinin ölçümü için Albumin Kobalt Bağlanma Testi kullanıldı. Numunelerin absorbansı, bir spektrofotometre kullanılarak 470 nm'de ölçüldü. Sonuçlar absorbans birimleri olarak ifade edildi (ABSU) (119).

Hücre içi okside (GSSG), redükte (GSH) ve toplam glutatyon (GSH+GSSG) düzeylerinin ölçümü:

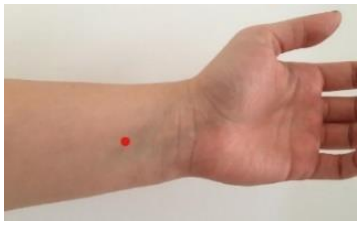
Hücre içi okside, redükte ve toplam glutatyon düzeyleri Alışık ve ark. tarafından geliştirilen spektrofotometrik yöntem ile ölçülmüştür (120). EDTA içeren kan toplama tüplerine alınan kanlar 900 *g*'de +4 °C'de soğutmalı santrifüj ile 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant 3 defa izotonik NaCl solüsyonu ile yıkandı ve proteinler presipite edildi. Bu işlem sonrası tekrar 1500 g'de santrifüj edildi ve süpernatant alınarak ölçümlerde kullanıldı. Süpernatant ikiye bölünür; birinci kısımda GSH, ikinci kısımda GSH+GSSG ölçülür. GSH+GSSG ve GSH arasındaki farkın yarısı GSSG'yi sağlamaktadır (120). Bu değerleri standardize etmek için hemoglobin başına düşen değerler GSH/Hb oranları, GSH+GSSG/Hb oranları ve GSSG/Hb oranları olarak hesaplandı.

3.3. Tedavi

İğne akupunktur ve sham akupunktur grubundaki hastalara akupunktur uygulamaları T.C. Sağlık Bakanlığı onayı ile akupunktur uygulama yetkisi kazanmış hekim tarafından tarafından haftada 3 gün 20'şer dakika olmak üzere toplamda 10'ar seans olarak uygulandı. Akupunktur noktaları olarak Pe 6, Ka 7, KB 4, ÖOK 6, ÖOK 17, KC 3, Mİ 36, DP 6, İB 3, SK 34, AOK 20, Yintang noktaları belirlendi.

Pe 6 (Perikard 6, Pc 6; Pericardium 6, Neiguan):

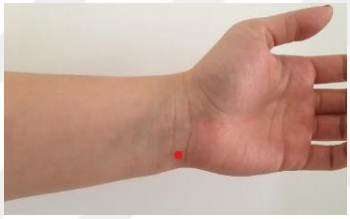
Perikard meridyeninde yer alır. El bilek kıvrımının 2 cun proksimalinde m.palmaris longus ile m.fleksör carpi radialis tendonları arasında yer alır. Mide rahatsızlıkları, uyku bozuklukları, depresyon, baş dönmesi, el bilek-ön kol ağrısının tedavisinde ve bağışıklık sistemini güçlendirmede kullanılmaktadır (121).



Şekil 3.1. Pe 6 akupunktur noktası

Ka 7 (Kalp 7, H 7; Heart 7, Shenmen):

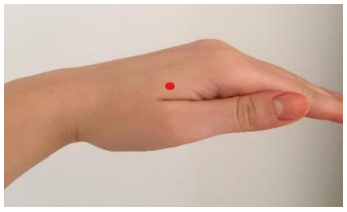
Kalp meridyeninde yer alır. M. fleksör carpi ulnaris'in radial kısmında yer alır, Os pisiforme'nin proksimalindeki derinlikte yer almaktadır. Unutkanlık, uyku bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi, lokalize el bileği ve parmak ağrıları, ufak reaksiyonlara verilen tahammülsüzlük cevaplarında tercih edilir (121).



Şekil 3.2. Ka 7 akupunktur noktası

KB 4 (Kalın bağırsak 4, LI 4; Large intestine 4, Hegu):

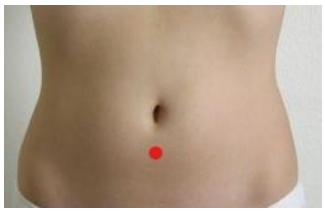
Kalın bağırsak meridyeninde yer alır. Akupunktur uygulamalarında çok sık kullanılır. 1. ve 2.metakarpal kemiklerin arasında, 2.metakarpal kemiğin ortasında radial taraftadır. Önemli bir ağrı kesici noktadır. Sindirim sistemi rahatsızlıklarında, baş ağrısında, bağışıklık sistemi üzerinde etkileri vardır (121).



Şekil 3.3. KB 4 akupunktur noktası

ÖOK 6 (Ön orta kanal 6, CV 6; Conception vessel 6, Chi hai):

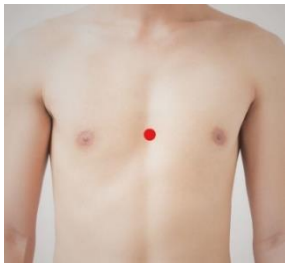
Ön orta kanal meridyeninde yer alır. Umblikusun 1,5 cun aşağısında yer alır. Özellikle alt kadranda ortaya çıkan şikayetlerde, kronik kabızlık, idrar yapmada zorluk, genel yorgunluk ve kuvvetsizlikte destekleyici etkisi vardır (121).



Şekil 3.4. ÖOK 6 akupunktur noktası

ÖOK 17 (Ön orta kanal 17, CV 6; Conception vessel 17, Shan zong):

Ön orta kanal meridyeninde yer alır. Her iki göğüs ucunun hizasında 4.kostaların sternum üzerinde birleştiği yerin ortasındadır. Solunum enerjisinin birleşme noktasıdır. Ayrıca panik atak ve anksiyetede de kullanılmaktadır (121).



Şekil 3.5. ÖOK 17 akupunktur noktası

KC 3 (Karaciğer 3, LIV 3; Liver 3, Taichong):

Karaciğer meridyeninde yer alır. Ayağın dorsal yüzünde 1. ve 2.metatarsal kemiklerinin distale doğru oluşturdukları çukurda 1.metatarsal kemiğe doğru olan yerdedir. Uyku bozukluğu, kronik kabızlık, gastrointestinal sorunlarda kullanılmaktadır (121).



Şekil 3.6. KC 3 akupunktur noktası

Mİ 36 (Mide 36, ST 36; Stomach 36, Zusanli):

Mide meridyeninde yer alır. Patellanın 4 cun altında tibianın anteriorunda yer alır. Gastrointestinal sorunlar, uyku bozukluğu, diz-ayak ağrılarında ve bağışıklık sistemi üzerinde etkilidir (121).



Şekil 3.7. Mİ 36 akupunktur noktası

DP 6 (Dalak pankreas 6, SP 6; Spleen pancreas 6, Sanyinjiao):

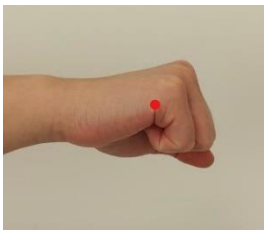
Dalak meridyeninde bulunur. Ayak iç malleol'un 3 cun üzerinde yer alır. Hormon sistemi, bağışıklık sistemi, uyku bozukluğu, sindirim güçlüğü, dolaşım kaynaklı disfonksiyonlarda, alt ekstremitelerdeki ağrı ve uyuşmada etkilidir (121).



Şekil 3.8. DP 6 akupunktur noktası

İB 3 (İnce bağırsak 3, SI 3; Small intestine 3, Houxi):

İnce bağırsak meridyeninde bulunur. El yumruk yapıldığında ulnar taraftaki metakarpofalangeal eklem hizasındaki kıvrımın ucunda yer alır. Servikal sendrom, bel ağrısı, el bilek ağrıları ve kulak çınlamasında etkilidir (121).



Şekil 3.9. İB 3 akupunktur noktası

SK 34 (Safra kesesi 34, GB 34; Gall bladder 34, Yanglingquan):

Safra kesesi meridyeninde yer alır. Fibula başının anterior ve inferior tarafında yer alır. Diz, boyun, omuz ağrıları, siyataljide, baş ağrısı ve kronik kabızlıkta kullanılmaktadır (121).



Şekil 3.10. SK 34 akupunktur noktası

AOK 20 (Arka orta kanal 20, GV 20; Governor vessel 20):

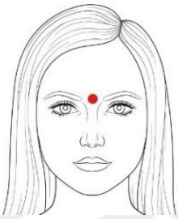
Arka orta kanal meridyeninde bulunur. İki kulağın apekslerinin birleştiği noktada yer alır. Uyku bozukluğu, baş ağrısı ve hafıza bozukluğu üzerine etkilidir (121).



Şekil 3.11. AOK 20 akupunktur noktası

Yintang (Üçüncü göz, EX-HN 3):

Üçüncü göz olarak da adlandırılır. Baş ağrısı, uyku bozukluğu ve psikolojik sorunlarda kullanılmaktadır. Ruhsal dengeyi sağladığı düşünülmektedir (121).



Şekil 3.12. Yintang akupunktur noktası

İğne akupunktur grubu

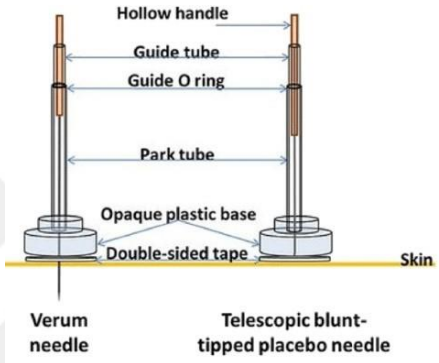
İğne akupunktur grubunda tek kullanımlık 0,25x25 mm akupunktur iğneleri kullanıldı. İğne yerleştirildikten sonra ekstra rotasyonel veya manuel uyarı olmadan ilerletildi ve iğne penetrasyon derinliği "chi" hissi elde edilene kadar hastanın duyarlılığı ile belirlendi. Hastalar sırtüstü pozisyondayken akupunktur noktalarına iğneler yerleştirildi. İğnenin eğimi tüm noktalarda 90 ° idi.



Şekil 3.13. Akupunktur iğnesi

Sham akupunktur grubu

Sham akupunktur grubunda Park sham iğne cihazı kullanıldı (Şekil 3.14). Bu cihaz künt ve geri çekilebilir iğneli ve kılavuz tüpü bulunan, delici olmayan bir iğne cihazıdır. Kendinden yapışkanlı bir ped ile cilde sabitlenir, kılavuz tüp seçilen noktaya hafifçe bastırılır. Sonra, künt uçlu sham iğnesi dikkatlice kılavuz tüpe yerleştirilir. İğnenin tepesine hafifçe vurulur ve iğne tüp içine kaydırılıp ilerletilir bu şekilde iğnenin cilde penetre olmadan batma hissi uyandırması sağlanır. Bu işlem sırasında, rotasyonel ya da manuel uyarı yapılmaz.



Şekil 3.14. Park sham iğne cihazı

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2) testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Araştırmada, normal dağılım gösteren niceliksel verilerin değerlendirilmesinde; Independent Samples t testi (bağımsız gruplarda t testi) veya One Way Anova (Tek Yönlü Varyans Analizi), tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında Paired t testi (tekrarlı ölçümlü t testi) veya Repeated Measures Anova (tekrarlı ölçümlü varyans analizi) kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda fark bulunan durumlarda farklılığın kaynağını bulmak için post-hoc Tukey HSD ve Bonferroni testleri kullanılmıştır.

Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson Correlation Test ile değerlendirildi. P değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan FMS'li hastaların ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik Özelliklerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

		İğne Grubu (n=26)	Sham Grubu (n=25)	Kontrol Grubu (n=26)	p
Yaş (Yıl)		45.2 ± 8.0	45.8 ± 7.1	44.2 ± 6.8	0.254 [a]
Hastalık Süresi (Yıl)		4.2 ± 2.0	3.9 ± 1.1	--	0.601 [b]
VKİ (kg/m2)		27.3 ± 2.0	26.8 ± 2.5	27.0 ± 0.9	0.624 [a]
Meslek	Ev Hanımı	18 (%69.2)	16 (%64.0)	16 (%61.5)	0.839 [c]
	Çalışan	8 (%30.8)	9 (%36.0)	10 (%38.5)	

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.
[a]: One-Way Anova, [b]: Independent Samples t Test, [c]: Pearson Chi-Square Test SS: standart sapma

İğne akupunktur, sham akupunktur ve sağlıklı kontrol grupları arasında yaş, hastalık süresi, VKİ ve meslek yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Klinik Parametrelerin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

			İğne Grubu (n=26)	**Sham Grubu (n=25)**	**p**
VAS	Gece	T0	3.8 ± 1.0	3.3 ± 0.7	0.075 [a]
		T1	1.4 ± 0.7	2.2 ± 0.6	
		T2	1.6 ± 0.5	3.1 ± 0.6	
		p	**<0.001** [b]*	**<0.001** [b]**	
	İstirahat	T0	4.9 ± 1.1	4.3 ± 0.8	0.071 [a]
		T1	2.3 ± 0.7	2.5 ± 0.6	
		T2	2.2 ± 0.6	3.7 ± 0.7	
		p	**<0.001** [b]*	**<0.001** [b]**	
	Hareket	T0	7.8 ± 0.6	7.8 ± 0.7	0.794 [a]
		T1	3.9 ± 0.8	4.8 ± 0.6	
		T2	3.8 ± 0.6	6.6 ± 0.6	
		p	**<0.001** [b]*	**<0.001** [b]***	
FIQ		T0	67.3 ± 5.2	67.1 ± 3.5	0.890 [a]
		T1	39.5 ± 4.1	50.7 ± 3.5	
		T2	40.2 ± 4.4	56.6 ± 3.0	
		p	**<0.001** [b]*	**<0.001** [b]***	
YŞÖ		T0	5.5 ± 0.3	5.4 ± 0.3	0.796 [a]
		T1	3.8 ± 0.4	4.3 ± 0.2	
		T2	3.8 ± 0.3	4.5 ± 0.3	
		p	**<0.001** [b]*	**<0.001** [b]*	
BDÖ		T0	16.9 ± 2.0	16.7 ± 2.4	0.494 [a]
		T1	10.3 ± 2.4	12.8 ± 2.3	
		T2	10.2 ± 2.4	13.9 ± 1.9	
		p	**<0.001** [b]*	**<0.001** [b]***	

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

[a]: Independent Samples t Test, [b]: Repeated Measures Anova Test

VAS: Vizüel Analog Skala FIQ: Fibromiyalji Etki Anketi YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği T0: tedavi öncesi T1: tedavi bitimi T2: tedavi sonrası 1.ay

*Fark T0 ile T1-T2 zamanları arasındadır

**Fark T1 ile T0-T2 zamanları arasındadır

***Fark tüm zamanlar arasındadır

Tablo 4.2 devamı. Klinik Parametrelerin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

			İğne Grubu (n=26)	Sham Grubu (n=25)	p
SF-36	Fiziksel Fonksiyon	T0	46.5 ± 15.1	49.0 ± 12.2	0.273 [a]
		T1	64.6 ± 10.3	64.8 ± 6.7	
		T2	60.6 ± 8.4	57.4 ± 6.0	
		p	**<0.001** [b*]	**<0.001** [b**]	
	Fiziksel Rol Güçlüğü	T0	35.6 ± 20.2	37.0 ± 14.6	0.158 [a]
		T1	68.3 ± 15.1	68.0 ± 18.4	
		T2	56.7 ± 18.1	48.0 ± 14.3	
		p	**<0.001** [b*]	**<0.001** [b**]	
	Emosyonel Rol Güçlüğü	T0	48.7 ± 21.6	49.3 ± 17.0	0.132 [a]
		T1	75.7 ± 20.1	66.7 ± 16.7	
		T2	69.2 ± 20.9	53.3 ± 19.3	
		p	**<0.001** [b*]	**<0.001** [b***]	
	Enerji	T0	33.3 ± 6.9	35.8 ± 5.3	0.064 [a]
		T1	60.8 ± 5.4	56.2 ± 8.7	
		T2	54.2 ± 5.8	47.0 ± 5.4	
		p	**<0.001** [b****]	**<0.001** [b****]	
	Ruhsal Sağlık	T0	49.5 ± 9.1	51.4 ± 6.2	0.055 [a]
		T1	64.0 ± 6.1	64.5 ± 6.8	
		T2	61.2 ± 7.6	59.0 ± 4.8	
		p	**<0.001** [b*]	**<0.001** [b****]	
	Sosyal Fonksiyon	T0	46.2 ± 12.6	44.5 ± 9.6	0.144 [a]
		T1	64.4 ± 11.0	52.5 ± 6.3	
		T2	64.9 ± 10.0	50.0 ± 0.0	
		p	**<0.001** [b*]	**<0.001** [b***]	
	Ağrı	T0	23.2 ± 8.1	22.7 ± 9.7	0.944 [a]
		T1	49.4 ± 7.7	44.9 ± 4.9	
		T2	47.6 ± 5.8	30.3 ± 7.9	
		p	**<0.001** [b*]	**<0.001** [b**]	
	Genel Sağlık Algısı	T0	50.0 ± 7.7	49.4 ± 8.3	0.292 [a]
		T1	55.2 ± 5.9	54.2 ± 6.2	
		T2	52.9 ± 6.5	49.0 ± 6.0	
		p	**0.005** [b***]	**<0.001** [b**]	

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

[a]: Independent Samples t Test, [b]: Repeated Measures Anova Test

SF-36: Kısa Form-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği T0: tedavi öncesi T1: tedavi bitimi T2: tedavi sonrası 1.ay

* Fark T0 ile T1-T2 zamanları arasındadır

**Fark T1 ile T0-T2 zamanları arasındadır

***Fark T0 ile T1 arasındadır

****Fark tüm zamanlar arasındadır

Klinik parametrelerden VAS skorları incelendiğinde iğne ve sham gruplarının grup içi karşılaştırılmaları sonucu; VAS gece, istirahat ve hareket skorlarında zamanlar (T0-T1-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$) bulunmuştur. İğne grubunda fark bulunan tüm VAS skorlarında T0 zamanı değerlerinin diğer zamanlardaki değerlerden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Sham grubunda ise VAS gece ve istirahat değerlerinde T1 zamanı değerleri ile T0 ve T2 zamanı değerleri arasında fark olduğu, her iki parametrenin de T1 zamanı değerlerinin daha küçük olduğu bulunurken, VAS hareket değerinde üç zamandaki VAS değerinin birbirinden farklı olduğu, T0 zamanı değerlerinin en yüksek, T1 zamanı değerlerinin en düşük olduğu bulunmuştur.

İğne ve sham gruplarının grup içi karşılaştırılmaları sonucu; FIQ skorlarında hem iğne grubu hem de sham grubunda; zamanlar (T0-T1-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$) bulunmuştur. İğne grubunda T0 zamanı değerlerinin diğer zamanlardaki değerlerden daha yüksek olduğu; sham grubunda üç zamandaki değerlerin birbirinden farklı olduğu, T0 zamanı değerlerinin en yüksek, T1 zamanı değerlerinin en düşük olduğu bulunmuştur.

İğne ve sham gruplarının grup içi karşılaştırılmaları sonucu; YŞÖ skorlarında hem iğne grubunda hem de sham grubunda; tüm zamanlar (T0-T1-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$) bulunmuştur. Her iki grupta da T0 zamanı değerlerinin diğer zamanlardaki değerlerden daha yüksek olduğu bulunmuştur.

İğne ve sham gruplarının grup içi karşılaştırılmaları sonucu; BDÖ skorlarında hem iğne grubunda hem de sham grubunda; tüm zamanlar (T0-T1-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$) bulunmuştur. İğne grubunda T0 zamanı değerlerinin diğer zamanlardaki değerlerden daha yüksek olduğu, sham grubunda tüm zamanlardaki değerlerin birbirinden farklı olduğu, T0 zamanı değerlerin en yüksek, T1 zamanı değerlerin en düşük olduğu bulunmuştur.

İğne ve sham gruplarının grup içi karşılaştırılmaları sonucu; hem iğne grubunda hem de sham grubunda; SF-36'nın tüm alt parametrelerinde zamanlar (T0-T1-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$) bulunmuştur.

İğne grubunda;

- Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Rol Güçlüğü, Emosyonel Rol Güçlüğü, Ruhsal Sağlık, Sosyal Fonksiyon, Ağrı alt parametrelerinde T0 zamanı değerlerinin diğer zamanlardaki değerlerden daha düşük olduğu ($p<0.05$),
- Enerji alt parametresinde, tüm zamanların birbirinden farklı olduğu ($p<0.05$), T0 zamanı değerlerinin en düşük, T1 zamanı değerlerinin en yüksek olduğu,
- Genel Sağlık Algısı alt parametresinde, T0 zamanı değerleri ile T1 zamanı değerleri arasında fark olduğu ($p<0.05$), T0 zamanı değerlerinin T1 zamanı değerlerinden daha düşük olduğu,

Sham grubunda;

- Fiziksel Fonksiyon, Fiziksel Rol Güçlüğü, Ağrı, Genel Sağlık Algısı alt parametrelerinin, T1 zamanı değerlerinin diğer zamanlardaki değerlerden daha yüksek olduğu ($p<0.05$),
- Emosyonel Rol Güçlüğü, Sosyal Fonksiyon alt parametrelerinde, T0 zamanı ile T1 zamanı değerleri arasında fark olduğu ($p<0.05$), T1 zamanı değerlerinin daha yüksek olduğu,
- Enerji ve Ruhsal Sağlık alt parametrelerinde, tüm zamanların birbirinden farklı olduğu ($p<0.05$), T0 zamanı değerlerinin en düşük, T1 zamanı değerlerinin en yüksek olduğu bulunmuştur.

Tedavi öncesinde (T0) VAS gece, istirahat, hareket, FIQ, YŞÖ, BDÖ, SF-36 alt parametre skorlarında iğne ve sham grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Klinik Parametrelerin Gruplar Arası Değişim Yüzdelerinin Karşılaştırılması

			İğne Grubu (n=26)	Sham Grubu (n=25)	p
VAS	Gece	T0-T1	63.1 ± 17.6	32.3 ± 13.5	**<0.001**
		T0-T2	54.0 ± 20.0	4.7 ± 20.8	**<0.001**
	İstirahat	T0-T1	52.5 ± 11.2	40.6 ± 11.3	0.073
		T0-T2	54.4 ± 12.2	12.9 ± 14.4	**<0.001**
	Hareket	T0-T1	49.6 ± 10.0	37.6 ± 5.4	**0.006**
		T0-T2	51.7 ± 7.3	14.4 ± 5.3	**0.030**
FIQ		T0-T1	41.0 ± 7.3	24.3 ± 5.3	**<0.001**
		T0-T2	40.0 ± 7.8	15.5 ± 4.9	**<0.001**
YŞÖ		T0-T1	30.7 ± 5.1	20.1 ± 5.4	**<0.001**
		T0-T2	29.9 ± 4.8	17.4 ± 6.1	**<0.001**
BDÖ		T0-T1	39.1 ± 10.6	23.4 ± 7.7	**<0.001**
		T0-T2	39.9 ± 9.7	16.6 ± 6.9	**<0.001**
SF-36	Fiziksel Fonksiyon	T0-T1	50.6 ± 43.7	42.7 ± 48.7	0.546
		T0-T2	45.1 ± 58.4	27.5 ± 48.9	0.321
	Fiziksel Rol Güçlüğü	T0-T1	103.5 ± 71.2	98.0 ± 73.9	0.791
		T0-T2	62.5 ± 52.5	37.5 ± 55.6	0.619
	Emosyonel Rol Güçlüğü	T0-T1	56.3 ± 40.0	50.1 ± 59.7	0.672
		T0-T2	43.8 ± 47.5	14.0 ± 42.2	**0.025**
	Enerji	T0-T1	88.9 ± 36.1	60.2 ± 33.1	**0.005**
		T0-T2	67.9 ± 30.1	34.2 ± 26.4	**0.001**
	Ruhsal Sağlık	T0-T1	32.7 ± 22.2	27.1 ± 20.0	0.355
		T0-T2	26.9 ± 23.0	16.1 ± 13.9	0.070
	Sosyal Fonksiyon	T0-T1	46.4 ± 31.0	24.3 ± 34.4	**0.020**
		T0-T2	48.1 ± 31.3	19.2 ± 34.1	**0.003**
	Ağrı	T0-T1	113.4 ± 78.8	112.9 ± 95.2	0.821
		T0-T2	112.8 ± 81.5	53.6 ± 76.8	**0.001**
	Genel Sağlık Algısı	T0-T1	12.3 ± 16.7	11.0 ± 10.9	0.763
		T0-T2	6.9 ± 11.9	1.2 ± 16.7	**0.035**

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.
Independent Samples t Test kullanılmıştır.
VAS: Vizüel Analog Skala FIQ: Fibromiyalji Etki Anketi YŞÖ: Yorgunluk Şiddet Ölçeği BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği SF-36: Kısa Form-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği T0: tedavi öncesi T1: tedavi bitimi T2: tedavi sonrası 1.ay

İğne ve sham akupunktur gruplarının VAS değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında VAS gece ve hareket skorlarının T0-T1 ve T0-T2 zaman aralıklarındaki, VAS hareket skorunun ise T0-T2 zaman aralığındaki değişim yüzdelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), tüm parametrelerde iğne grubundaki hastaların değişim yüzdelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. VAS istirahat skorunda T0-T1 zaman aralığındaki değişim yüzdelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur.

İğne ve sham akupunktur gruplarının FIQ değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında FIQ skorlarının T0-T1 ve T0-T2 zaman aralıklarındaki değişim yüzdelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), her iki zamanda iğne grubundaki hastaların değişim yüzdelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

İğne ve sham akupunktur gruplarının YŞÖ değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında YŞÖ skorlarının T0-T1 ve T0-T2 zaman aralıklarındaki değişim yüzdelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), her iki zamanda iğne grubundaki hastaların değişim yüzdelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

İğne ve sham akupunktur gruplarının BDÖ değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında BDÖ skorlarının T0-T1 ve T0-T2 zaman aralıklarındaki değişim yüzdelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), her iki zamanda iğne grubundaki hastaların değişim yüzdelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

İğne ve sham akupunktur gruplarının SF-36 alt parametrelerinin değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında; SF-36 ölçeği alt parametrelerinden Emosyonel Rol Güçlüğü, Ağrı, Genel Sağlık Algısı alt parametrelerinin T0-T2 zaman aralıklarındaki; Enerji, Sosyal Fonksiyon alt parametrelerinin T0-T1 ve T0-T2 zaman aralıklarındaki değişim yüzdelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), fark bulunan alt parametrelerde iğne grubu hastaların değişim yüzdelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer zaman aralıklarında ölçülen

değişim yüzdelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı (p>0.05) bulunmuştur.

Tablo 4.4. Oksidatif Stres Belirteçlerinin Grup İçi ve Gruplar Arası Karşılaştırılması

		İğne Grubu (n=26)	Sham Grubu (n=25)	Kontrol Grubu (n=26)	p
GSH µmol/L	T0	645.1 ± 49.0	637.8 ± 46.5	825.1 ± 92.6	**<0.001** [a*]
	T2	765.3 ± 47.1	631.2 ± 20.7	--	
	p	**<0.001** [b]	0.472 [b]		
GSH+GSSG µmol/L	T0	869.4 ± 49.5	866.0 ± 47.1	990.5 ± 101.5	**<0.001** [a*]
	T2	928.8 ± 44.1	867.8 ± 23.4	--	
	p	**<0.001** [b]	0.831 [b]		
GSSG µmol/L	T0	112.2 ± 7.1	114.1 ± 4.7	82.7 ± 14.2	**<0.001** [a*]
	T2	81.8 ± 9.4	118.3 ± 5.3	--	
	p	**<0.001** [b]	**0.001** [b]		
GSH/Hb; µmol/g Hb	T0	4.9 ± 0.5	4.8 ± 0.5	6.5 ± 0.9	**<0.001** [a*]
	T2	5.9 ± 0.4	4.8 ± 0.4	--	
	p	**<0.001** [b]	0.481 [b]		
GSH+GSSG/Hb; µmol/g Hb	T0	6.7 ± 0.6	6.6 ± 0.6	7.8 ± 1.0	**<0.001** [a*]
	T2	7.1 ± 0.5	6.6 ± 0.5	--	
	p	**<0.001** [b]	0.564 [b]		
GSSG/Hb; µmol/g Hb	T0	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.6 ± 0.1	**<0.001** [a*]
	T2	0.6 ±0.1	0.9 ± 0.01	--	
	p	**<0.001** [b]	**0.001** [b]		
İMA (ABSU)	T0	0.81 ± 0.10	0.80 ± 0.09	0.75 ± 0.08	0.064 [a]
	T2	0.78 ± 0.10	0.78 ± 0.09	--	
	p	0.232 [b]	0.424 [b]		
Native Tiyol (µmol/L)	T0	398.9 ± 81.2	380.4 ± 18.9	424.2 ± 54.3	**0.013** [a*]
	T2	366.1 ± 29.5	364.6 ± 12.0	--	
	p	**0.020** [b]	**0.005** [b]		
Total Tiyol (µmol/L)	T0	421.3 ± 12.6	417.8 ± 19.1	452.6 ± 31.7	**<0.001** [a*]
	T2	405.4 ± 22.5	410.1 ± 28.4	--	
	p	**0.002** [b]	0.306 [b]		
Disülfid (µmol/L)	T0	18.9 ± 1.3	18.8 ± 1.1	14.2 ± 0.8	**<0.001** [a*]
	T2	18.4 ± 1.7	19.0 ± 1.6	--	
	p	0.185 [b]	0.568 [b]		
İndeks 1 (Disülfid/Nativ tiyol)x100	T0	4.9 ± 0.4	4.9 ± 0.4	3.4 ± 0.3	**<0.001** [a*]
	T2	5.1 ± 0.6	5.2 ± 0.4	--	
	p	0.394 [b]	**0.029** [b]		
İndeks 2 (Disülfid/Total tiyol)x100	T0	4.5 ± 0.3	4.5 ± 0.3	3.2 ± 0.3	**<0.001** [a*]
	T2	4.5 ± 0.4	4.6 ± 0.4	--	
	p	0.615 [b]	0.186 [b]		
İndeks 3 (Nativ tiyol/Total tiyol)x100	T0	91.0 ± 0.6	91.0 ± 0.6	93.7 ± 0.6	**<0.001** [a*]
	T2	90.2 ± 3.9	89.0 ± 5.3	--	
	p	0.316 [b]	0.074 [b]		

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.

[a]: One-Way Anova Test, [b]: Paired Samples t Test

İMA: iskemi modifiye albumin ABSU: absorbans ünite T0: tedavi öncesi T2: tedavi sonrası 1.ay

*Fark kontrol grubu ile iğne-sham grupları arasındadır

Tedavi öncesinde GSH, GSH+GSSG değerlerinde, GSH/Hb, GSH+GSSG/Hb oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), kontrol grubundakilerin değerlerinin diğerlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. GSSG değerlerinde ve GSSG/Hb oranlarında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), kontrol grubundakilerin değerlerinin diğerlerinden daha düşük olduğu bulunmuştur. Nativ tiyol, total tiyol değerlerinde ve nativ tiyol/total tiyol oranlarında (indeks 3) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), kontrol grubundakilerin değerlerinin diğerlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Disülfid değerlerinde, disülfid/nativ tiyol (indeks 1), disülfid/total tiyol oranlarında (indeks 2) ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), kontrol grubundakilerin değerlerinin diğerlerinden daha düşük olduğu bulunmuştur. İMA değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur. Tedavi öncesinde (T0) İMA düzeyleri ve tiyol/disülfid homeostaz parametrelerinde iğne ve sham grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

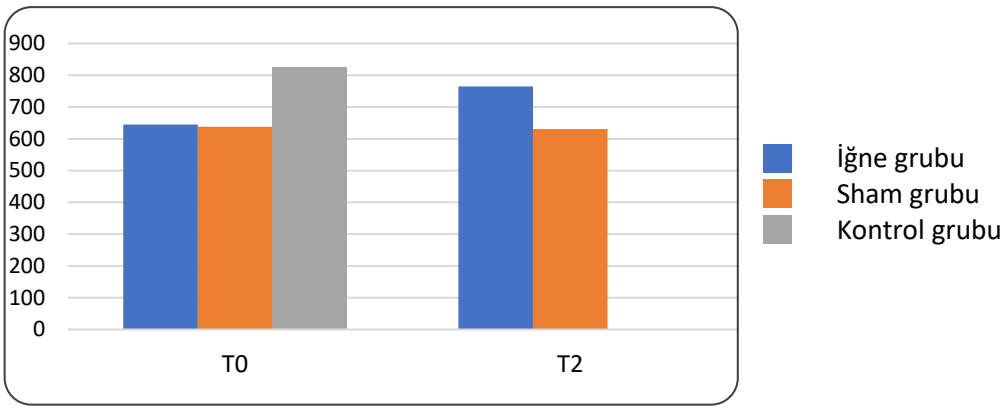
Glutatyon değerleri incelendiğinde iğne ve sham gruplarının grup içi karşılaştırılmaları sonucu; GSH, GSH+GSSG değerlerinde iğne grubunda zamanlar (T0-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), T2 zamanı değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. GSSG değerlerinde ise hem iğne grubu hem de sham grubunda zamanlar (T0-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), iğne grubunda T0 zamanı değerlerinin T2 zamanı değerlerinden, sham grubunda T2 zamanı değerlerinin T0 zamanı değerlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. GSH/Hb, GSH+GSSG/Hb oranları karşılaştırıldığında iğne grubunda zamanlar (T0-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), T2 zamanı değerlerinin T0 zamanı değerlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. GSSG/Hb oranlarında ise hem iğne grubu hem de sham grubunda zamanlar (T0-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), iğne grubunda T0 zamanı değerlerinin T2 zamanı değerlerinden, sham grubunda T2 zamanı değerlerinin T0 zamanı değerlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. GSH, GSH+GSSG değerlerinde ve GSH/Hb, GSH+GSSG/Hb oranlarında sham grubunda zamanlar (T0-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur.

Tiyol/disülfid homeostaz parametreleri incelendiğinde iğne ve sham gruplarının grup içi karşılaştırılmaları sonucu;

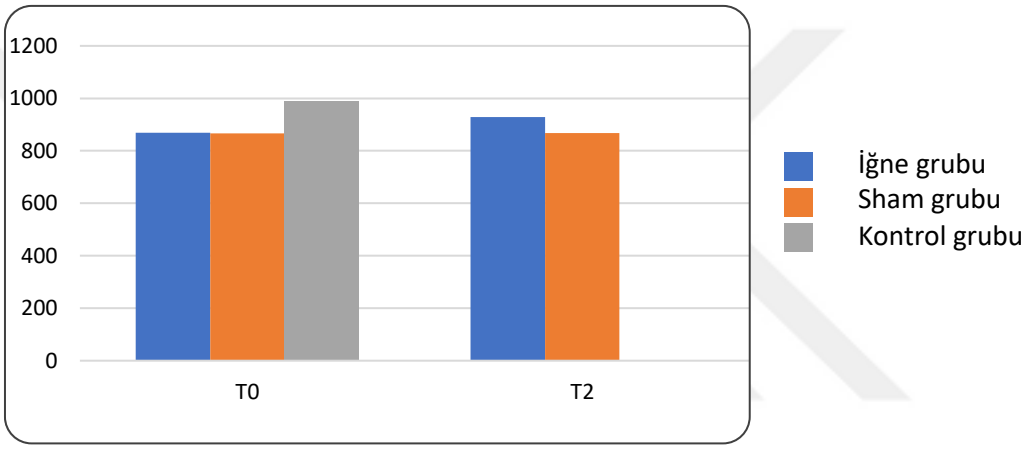
-İğne grubunda; nativ tiyol ve total tiyol değerlerinde zamanlar (T0-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), T0 zamanı değerlerin T2 zamanı değerlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Disülfid değerlerinde, disülfid/nativ tiyol (indeks 1), disülfid/total tiyol (indeks 2), nativ tiyol/total tiyol (indeks 3) oranlarında zamanlar (T0-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur.

-Sham grubunda; nativ tiyol değerlerinde zamanlar (T0-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), T0 zamanı değerlerin T2 zamanı değerlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Disülfid/nativ tiyol (indeks 1) oranlarında zamanlar (T0-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), T2 zamanı değerlerinin T0 zamanı değerlerinden daha yüksek olduğu; total tiyol, disülfid değerlerinde, disülfid/total tiyol (indeks 2), nativ tiyol/total tiyol (indeks 3) oranlarında ise zamanlar (T0-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur.

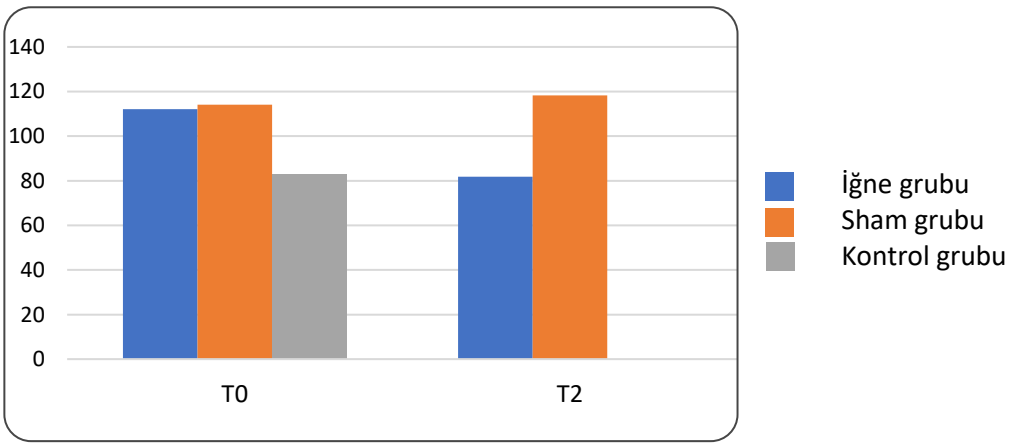
İskemi modifiye albumin değerleri incelendiğinde iğne ve sham gruplarının grup içi karşılaştırılmaları sonucu; hem iğne grubunda hem de sham grubunda zamanlar (T0-T2) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur.



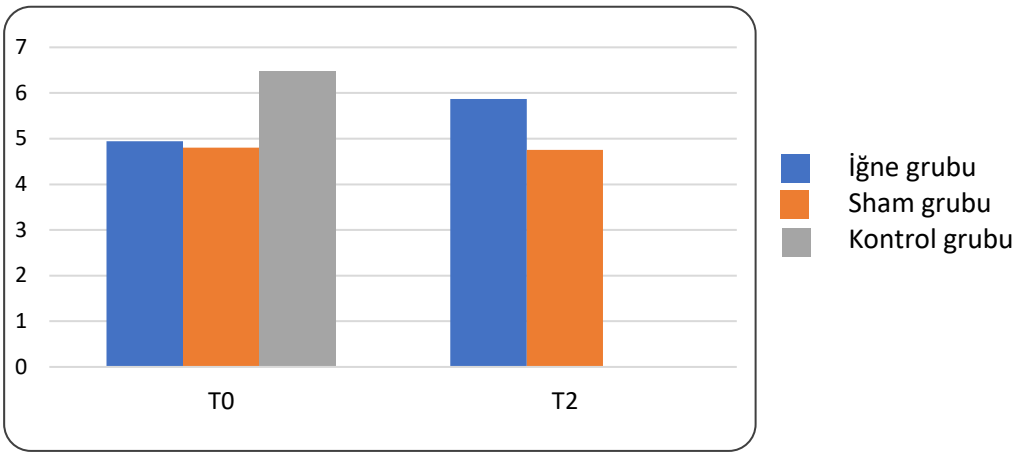
Şekil 4.1. GSH'ın Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması



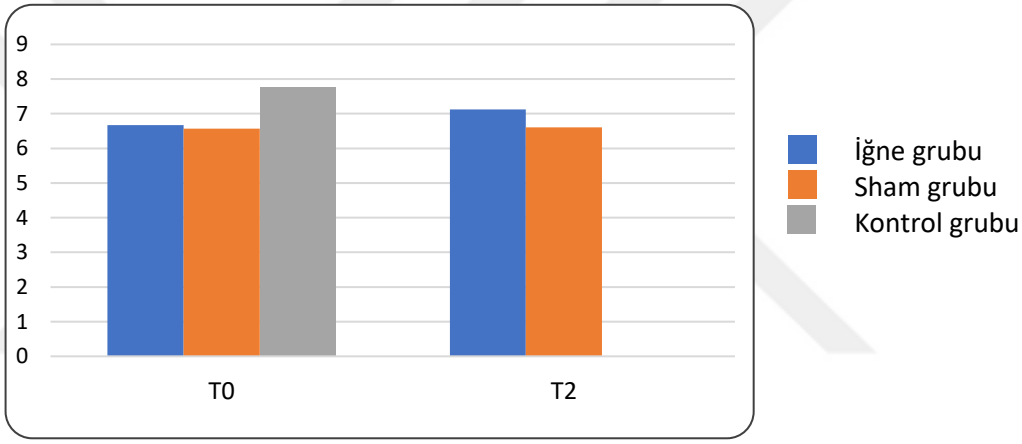
Şekil 4.2. GSH+GSSG'nin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması



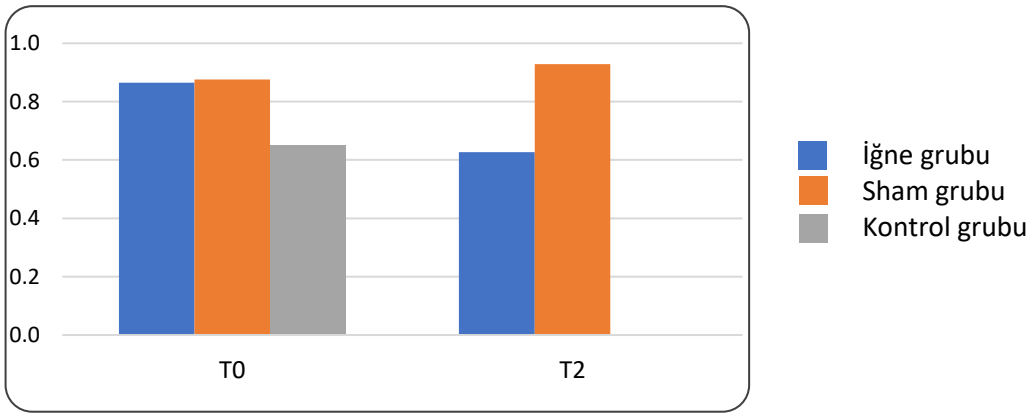
Şekil 4.3. GSSG'nin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması



Şekil 4.4. GSH/Hb Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması



Şekil 4.5. GSH+GSSG/Hb'nin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması



Şekil 4.6. GSSG/Hb'nin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması

Tablo 4.5. Oksidatif Stres Belirteçlerinin Gruplar Arası Değişim Yüzdelerinin Karşılaştırılması

		İğne Grubu (n=26)	Sham Grubu (n=25)	p
GSH µmol/L	T0-T2	19.1 ± 10.1	1.0 ± 7.6	**<0.001**
GSH+GSSG µmol/L	T0-T2	7.2 ± 7.6	0.4 ± 5.1	**0.001**
GSSG µmol/L	T0-T2	26.7 ± 10.3	3.8 ± 5.3	**<0.001**
GSH/Hb; µmol/g Hb	T0-T2	19.3 ± 10.2	0.6 ± 7.5	**<0.001**
GSH+GSSG/Hb; µmol/g Hb	T0-T2	7.1 ± 7.6	0.9 ± 5.6	**0.002**
GSSG/Hb; µmol/g Hb	T0-T2	27.2 ± 9.7	6.1 ± 8.5	**<0.001**
İMA (ABSU)	T0-T2	2.5 ± 16.4	1.1 ± 19.8	0.788
Native Tiyol (µmol/L)	T0-T2	6.4 ± 12.0	3.9 ± 6.4	0.353
Total Tiyol (µmol/L)	T0-T2	3.7 ± 5.6	1.5 ± 7.8	0.242
Disülfid (µmol/L)	T0-T2	2.4 ± 10.1	1.5 ± 9.9	0.173
İndeks 1 (Disülfid/Nativ tiyol)x100	T0-T2	2.9 ± 14.5	5.8 ± 11.9	0.438
İndeks 2 (Disülfid/Total tiyol)x100	T0-T2	1.4 ± 10.3	3.3 ± 10.8	0.514
İndeks 3 (Nativ tiyol/Total tiyol)x100	T0-T2	0.8 ± 4.4	2.2 ± 5.9	0.371

Veriler ortalama±standart sapma olarak verilmiştir.
Independent Samples t Test kullanılmıştır.
İMA: iskemi modifiye albumin T0: tedavi öncesi T1: tedavi bitimi T2: tedavi sonrası 1.ay
ABSU: absorbans ünite

İğne ve sham akupunktur gruplarının glutatyon düzeylerinin değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında; GSH, GSH+GSSG, GSSG değerlerinin ve GSH/Hb, GSH+GSSG/Hb oranlarının T0-T2 zaman aralıklarındaki değişim yüzdelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0.05$), her iki zamanda iğne grubundaki hastaların değişim yüzdelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

İğne ve sham akupunktur gruplarının değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında nativ tiyol, total tiyol, disülfid değerlerinin, indeks 1, indeks 2 ve indeks 3 oranlarının T0-T2 zaman aralıklarındaki değişim yüzdelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur.

İğne ve sham akupunktur gruplarının İMA düzeyleri değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında İMA değerlerinin T0-T2 zaman aralıklarındaki değişim yüzdelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur.

Klinik parametreler ile oksidatif stres belirteçlerinin düzeyleri arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ayda korelasyon saptanmamıştır (tüm değerler için $p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada FMS etiyopatogenezinde oksidatif stres belirteçleri olan tiyol/disülfid dengesinin, İMA ve hücre içi okside, redükte, toplam glutatyon düzeylerinin rolünü ve akupunktur tedavisi ile bu belirteçlerin düzeylerinde ve klinik parametrelerde değişiklik olup olmadığı incelenmiştir.

İğne ve sham grubundaki FMS'li hastaların tedavi öncesi, tedavi bitimi ve tedavi sonrası 1.ayda ağrı şiddetindeki değişim VAS gece-istirahat ve hareket skorları ile değerlendirilmiştir. Literatüre bakıldığında akupunktur tedavisi uygulanan FMS'li hastalarda iğne akupunktur sham akupunktura göre ağrı şiddetini azaltmada daha etkili bulunmuştur (112, 113, 122). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak tedavi bitiminde tüm VAS skorlarında hem iğne grubunda hem de sham grubunda anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır. Ancak tedavi bitimindeki VAS gece ve hareket skorlarında iğne grubundaki düzelmenin sham grubundaki düzelmeye göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu bulunmuştur. Tedavi bitimindeki VAS gece skorlarındaki düzelme, tedavi sonrası birinci ayda sadece iğne grubunda korunmuştur. Tedavi bitimine göre tedavi sonrası 1.ayda iğne grubundaki VAS hareket skorlarındaki düzelme korunurken sham grubunda VAS hareket skorlarında anlamlı düzeyde artış olduğu saptanmıştır. Ancak sham grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay VAS hareket skorları karşılaştırıldığında tedavi sonrasındaki değerlerin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur. Bunun yanı sıra VAS istirahat skorları arasında iki grup arasında tedavi bitiminde fark olmadığı ancak tedavi sonrası 1.ayda VAS istirahat skorlarındaki düzelmenin sadece iğne grubunda korunduğu belirlenmiştir.

Vas ve ark. tarafından FMS'li hastalar ile yapılan ve akupunkturun uzun dönem etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada iğne grubunda sham grubuna göre ağrı skorlarında anlamlı bir düzelme görülmüş olup 12 aylık uzun dönem takiplerde de bu anlamlı farkın devam ettiği saptanmıştır (111). FMS'de akupunkturun etkisinin araştırıldığı bir derlemede de benzer şekilde iğne akupunkturun ağrı semptomları üzerinde sham akupunkturdan daha olumlu bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılmıştır (112). Martin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise ağrı skorlarında tedavi bitiminde iğne ve sham grupları arasında fark saptanmamış ancak tedavi

sonrası 1.ayda iğne grubunda anlamlı düzeyde iyileşme görülmüştür. Ancak tedavi sonrası 7.ayda bu anlamlılık kaybolmuştur (113).

Akupunkturun analjezik ve ağrı modülasyonu üzerindeki etkileri nedeniyle FMS belirtilerini kontrol altına almaya yardımcı olduğu düşünülmektedir. Bu etkinin kısa dönemde devam ettiğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte uzun dönem etkileri ile ilgili çelişkili veriler mevcuttur. FMS'de akupunktur tedavisinin uzun dönem etkilerini inceleyen randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda FMS'li hastaların fonksiyonel durumu, hastalığın şiddeti ve sonuçları tedavi öncesi, tedavi bitimi ve tedavi sonrası 1.ayda FIQ ile değerlendirilmiştir. İğne ve sham grubundaki hastaların tedavi öncesi ölçülen FIQ skorları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. İğne ve sham gruplarında tedavi bitiminde FIQ skorlarında düzelme görülürken iğne grubundaki düzelmenin sham grubundaki düzelmeye göre anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası 1.ayda yapılan değerlendirmede FIQ skorlarındaki düzelme iğne grubunda korunurken sham grubundakilerinde bu düzelmenin devam etmediği saptanmıştır. Bizim sonuçlarımız, FMS'de akupunktur tedavisinin FIQ skorlarıyla değerlendirilen fonksiyonel durum ve hastalık şiddeti üzerine etkili olduğunu ileri süren önceki çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir (111, 113, 123). Martin ve ark. tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 6 seans akupunktur tedavisi sonucu tedavi bitiminde iğne ve sham gruplarında FIQ skorlarında iyileşme saptanmış ancak gruplar arası anlamlı fark elde edilememiştir. Tedavi bitiminden sonra 1.ayda iğne grubunun FIQ skorları sham grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (113). İğne ve sham akupunktur gruplarının 9 seans tedavi sonrası FIQ skorlarının karşılaştırıldığı güncel bir çalışmada; tedavi bitiminde bizim sonuçlarımıza benzer olarak iğne akupunktur grubunda sham grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla düzelme olduğu gösterilmiştir (111). Bizim çalışmamızın sonuçları akupunktur tedavi süresinin FIQ skorlarıyla değerlendirilen fonksiyonel durum ve hastalık şiddetinde erken dönemdeki düzelmeyle ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar gelecekte FMS tedavisinde akupunktur uygulama süresinin hastalık şiddetiyle ilişkisini araştıracak çalışmalar ile desteklenmelidir.

Yorgunluk FMS'de ağrıdan en sık karşımıza çıkan semptomlar biridir ve hastaların yaşam kalitesini, fonksiyonelliğini ve tedavi başarısını etkilemektedir ve hastalarda görülme sıklığının %70'lere kadar ulaştığı gösterilmiştir (20). FMS'de

akupunktur tedavisinin etkinliğinin incelendiği çalışmalarda akupunkturun yorgunluk üzerine kısa süreli etkinliği bulunduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada tedavi bitiminde yorgunluğu değerlendiren skorlarda 1.ayda iğne grubunda sham grubuna göre anlamlı bir iyileşme görülmüş ancak uzun dönem takiplerde bu anlamlılık kaybolmuştur (113). Yapılan başka bir çalışmada ise tedavi bitiminde iğne grubundaki düzelme sham grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ancak 2.ayda her iki grup arasında fark saptanmamıştır (123). FMS hastalarının uzun dönem takip edildiği başka bir çalışmada ise iğne grubundaki hastaların yorgunluk şiddetinin bir yıllık takip süresi boyunca sham grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (111). Bizim çalışmamızın sonuçları da bu çalışmaların sonuçlarını destekler nitelikte olup tedavi bitiminde ve tedavi sonrası 1.ayda her iki grupta da yorgunluk şiddetinin azaldığı ve akupunkturun yorgunluk üzerindeki olumlu etkisinin iğne grubunda sham grubuna göre anlamlı düzeyde fazla olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar FMS'de tedavi uyumunu etkileyen yorgunluk belirtilerine müdahalede akupunkturun kısa dönemde olumlu etkili olduğunu düşündürmektedir ancak uzun dönem etkilerin de incelendiği randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Depresyon, FMS'ye eşlik eden ve hastaların fonksiyonelliğini olumsuz etkileyip hastalık şiddetini artırabilen bir komorbiditedir. Bu durum hastanın ağrı deneyimini şiddetlendiriyor gibi görünmekle birlikte ağrıya bağlı kısıtlılığın önemli bir belirleyicisidir (45). Akupunkturun FMS'deki depresif semptomlar üzerindeki etkisi belirsiz olmakla birlikte literatürde çelişkili veriler mevcuttur ve fikir birliğine varılamamıştır (111, 113, 123). Çalışmamıza katılan hastalar tedavi öncesi BDÖ ile değerlendirildiğinde her iki gruptaki hastaların hafif düzeyde depresif belirtilere sahip oldukları tespit edilmiştir. Her iki gruptaki hastaların tedavi bitimindeki BDÖ ile değerlendirilen depresif belirtilerinde tedavi öncesine göre anlamlı düzelme olduğu ve iğne grubundakilerde sham grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu düzelmenin tedavi sonrası 1.ayda sadece iğne grubunda devam ettiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar akupunkturun FMS'deki depresif semptomlar üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Ancak BDÖ'nün özbildirim ölçeği olduğu göz önüne alındığında, akupunkturun FMS'de görülen depresif semptomlara olası etkisinin daha objektif değerlendirilebilmesi için gelecekte multidisipliner olarak yürütülecek çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Fibromiyalji sendromunda görülen semptomlar, yaşam kalitesinde belirgin bozulma ve buna bağlı kısıtlılık ile sonuçlanmaktadır (68). Bu nedenle tedavideki amaçlardan biri de fiziksel, duygusal ve zihinsel işlevi eski haline getirerek genel yaşam kalitesini iyileştirmektir (15). FMS'li hastalarda akupunktur tedavisinin uygulandığı çalışmalarda yaşam kalitesi üzerine etkinliği üzerinde çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Assefi ve ark. (2005) tarafından iğne ve sham akupunktur gruplarının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise tedavi sonrası 3.aya kadar her iki grupta da yaşam kalitesinde iyileşme tespit edilirken gruplar arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir. Uzun dönem takiplerde de her iki grupta yaşam kalitesi üzerine etkinliğinin izlenmediği belirtilmiştir (124). Targino ve ark. (2008) tarafından yapılan yaşam kalitesinin SF-36 ile değerlendirildiği bir çalışmada FMS'li hastalarda standart tedaviye ek olarak iğne akupunktur tedavisi uygulanan grupta SF-36'nın fiziksel fonksiyon, ağrı, enerji, emosyonel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık alt parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme gösterilmiştir. Uzun dönem takiplerde ise bu anlamlılık kaybolmuş ve 6.ayda genel sağlık algısında anlamlı farklılık izlenirken 12.ayda ise sadece fiziksel rol güçlüğünde iğne grubunda fark izlenmiştir (125). Yaşam kalitesinin fiziksel ve zihinsel bileşenler olarak iki grupta incelendiği başka bir çalışmada ise iğne akupunktur tedavisi uygulanan grupta sham grubuna kıyasla her iki bileşende de anlamlı düzeyde düzelme görüldüğü ve bu düzelmenin 12 aylık takiplerde devam ettiği belirtilmiştir. Ancak bu düzelme fiziksel bileşende daha belirgin olarak tespit edilmiştir (111). FMS'li hastalarda iğne ve sham akupunkturun karşılaştırıldığı ve yaşam kalitesinin SF-36 ile değerlendirildiği başka bir çalışmada ise 2.ayda iğne grubunda sham grubuna göre anlamlı düzeyde iyileşme görülmüştür (123). Bizim çalışmamızda SF-36'nın emosyonel rol güçlüğü, enerji, sosyal fonksiyon, ağrı ve genel sağlık algısı alt parametrelerinde akupunktur tedavisi sonrası iğne grubunda sham grubuna göre anlamlı düzeyde düzelme görülmüştür. Ancak fiziksel fonksiyon, fiziksel rol güçlüğü ve ruhsal sağlık alt parametrelerinde her iki grupta da düzelme izlenirken gruplar arası fark saptanmamıştır. Bizim sonuçlarımız akupunkturun yaşam kalitesi üzerine olumlu etkisi olduğunu ileri süren çalışmaları destekler niteliktedir. Bizim sonuçlarımız, akupunkturun endojen ağrı yolakları üzerinden ağrı modülasyonuna katkı sağlamasıyla yaşam kalitesi üzerine kısa dönemde olumlu etkileri olduğunu ileri süren varsayımlar ile açıklanabilir. Bizim sonuçlarımızın akupunkturun yaşam kalitesi üzerine olumlu etkisinin

saptanmadığı çalışmaların sonuçlarıyla arasındaki farklılık örneklem seçimi, seçilen akupunktur noktaları gibi yöntemsel nedenlerden kaynaklanabilir.

Bu çalışmada iğne akupunktur, sham akupunktur ve kontrol grupları arasında hücre içi GSH, GSH+GSSG ve GSSG düzeylerinde farklılıklar saptanmıştır. Tedavi öncesinde hem iğne hem de sham gruplarına göre kontrol grubunun; GSH, GSH+GSSG düzeyleriyle GSH/Hb ve GSH+GSSG/Hb oranlarının daha yüksek olduğu ancak hücre içi GSSG düzeyleri ve GSSG/Hb oranlarının ise daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar FMS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre hücre içi GSH/GSSG ile değerlendirilen antioksidan/oksidan dengenin oksidan lehine bozulduğunu düşündürebilir. Antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kaldığı birçok hastalıkta glutatyon sistemindeki disfonksiyonun sorumlu olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (126, 127). FMS gibi kronik yorgunluk sendromlarında ve depresyonda, düşük glutatyon seviyelerinin artan oksidatif stres varlığı ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (13). Hücre içi okside, redükte ve toplam glutatyon düzeyleri FMS'de oksidatif stresi değerlendirmek için ilk defa tarafımızca kullanılmıştır. Çalışmamızdan elde edilen veriler FMS'de oksidatif stresin arttığını ve glutatyon sistemindeki disfonksiyon olduğunu öne süren çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir (13, 14, 126, 127).

Tedavi sonrası 1.ayda iğne ve sham akupunktur tedavisi alan hastaların glutatyon değerleri karşılaştırıldığında iğne grubundaki hastaların sham grubundakilere göre antioksidan belirteçler olan GSH, GSH+GSSG düzeylerinin anlamlı düzeyde arttığı, oksidan belirteç olan GSSG düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra iğne grubundakilerde sham grubundakilere göre GSH/Hb, GSH+GSSG/Hb oranlarının arttığı, GSSG/Hb oranlarının ise düştüğü gösterilmiştir. Sham grubunda ise GSSG düzeylerinin ve GSSG/Hb oranının arttığı gösterilmiştir. Bizim sonuçlarımıza göre akupunktur tedavisi alan FMS'li hastalarda, hücre içi glutatyon düzeyleri ile değerlendirilen antioksidan/oksidan dengenin tedavi öncesine göre tedavi sonrası birinci ayda sadece iğne akupunktur grubunda anlamlı düzeyde antioksidan yöne doğru yer değiştirdiği düşünülebilir. Bu çalışma bizim bildiğimiz kadarıyla akupunkturun FMS'li hastalardaki hücre içi tiyol/disülfid homeostaz parametreleri ile değerlendirilen oksidatif denge üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Bu sonuçlar, etiyolojisinde oksidatif mekanizmaların yer aldığı düşünülen hastalıklarda, akupunkturun oksidatif denge üzerinde etkisi

olduğunu öne süren çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir. İğne akupunkturun sham akupunktura göre hücre içi okside, redükte ve toplam glutatyon düzeyleri ile değerlendirilen oksidatif denge üzerine etkisinin daha farklı olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda FMS'de oksidatif stresi değerlendirmede kullandığımız Erel ve ark. tarafından geliştirilen (10) tiyol-disülfid homeostaz parametrelerinden nativ tiyol, total tiyol ve disülfid değerlerinde iğne akupunktur, sham akupunktur ve kontrol grupları arasında farklılıklar saptanmıştır. Tedavi öncesinde hem iğne hem de sham gruplarına göre kontrol grubunun nativ tiyol, total tiyol düzeyleri daha yüksek, disülfid düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur. Bunun yanı sıra kontrol grubunda disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranlarının daha düşük, nativ tiyol/total tiyol oranlarının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır. Elde edilen bu sonuçlar FMS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre tiyol/disülfid homeostaz parametreleri ile değerlendirilen antioksidan/oksidan dengenin oksidan lehine bozulduğunu düşündürebilmektedir. FMS hastalarında oksidatif stresin tiyol/disülfid homeostaz parametreleri ile incelendiği bir çalışmada tiyol seviyelerinde azalma ve disülfid seviyelerinde artma tespit edilerek dengenin oksidan yöne kaydığı gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızdan elde edilen sonuçlar da bu verileri destekler niteliktedir. Elde edilen veriler tiyol/disülfid homeostazının FMS patofizyolojisinde rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Tedavi sonrası 1.ayda iğne ve sham akupunktur tedavisi alan hastaların tiyol-disülfid homeostaz parametreleri incelendiğinde; nativ tiyol, total tiyol, disülfid seviyeleri ve indeks 1 (disülfid/nativ tiyol), indeks 2 (disülfid/total tiyol) indeks 3 (nativ tiyol/total tiyol) oranlarındaki değişimler arasında iğne ve sham grupları arasında farklılık saptanmamıştır.

Akupunkturun oksidatif stres üzerine etkinliğinin incelendiği kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Demans, Parkinson, Alzheimer gibi hastalıklarda akupunkturun, doğrudan veya dolaylı olarak, merkezi-periferal nöro-humoral yollar, protein sinyal iletim yolları ve kendi kendine iyileşme mekanizmaları ile serbest radikallerin reaksiyonunu önleyerek, SOD aktivitesini artırarak ve lipid peroksit düzeyini azaltarak oksidatif stresi antagonize edebilme etkilerine sahip olduğunu gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur (19). Beyin ödemi olan sıçanlarla yapılan bir

çalışmada da akupunktur ile azalmış SOD aktivitesinin artırıldığı, artmış MDA düzeylerinin ise azaldığı gözlenmiştir (114). Ancak literatürde akupunkturun tiyol/disülfid dengesi ve glutatyon düzeyleri üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Daha önce bahsedildiği üzere glutatyon (GSH ve GSSG), hücre içinde en fazla bulunan ve antioksidan role sahip, tiyol grubu içeren bir bileşiktir. Aynı zamanda eritrosit içindeki miktarı en çok olan ve en önemli antioksidan GSH'tır (64). Tiyoller ise sülfhidril gruplarını içeren ve albümin tiyoller, protein tiyoller ve az miktarda da düşük molekül ağırlıklı tiyollerden (sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein, gama glutamil sistein) oluşan bileşiklerdir (10). Akupunktur ağrı modüle edici yolakları aktive ederek endojen opioid düzeyini artırmaktadır. Endojen opioidlerden olan enkefalinin glutatyon mekanizması üzerinden antioksidan kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir (128). Biz de glutatyon düzeylerindeki antioksidan yöndeki artışın akupunkturun endojen opioid düzeylerini artırmasına bağlı olabileceğini düşündük. Ulaşabildiğimiz literatüre göre akupunkturun glutatyon düzeyleri üzerine etkisinin gösterildiği ilk çalışma bizim çalışmamızdır.

Tiyol/disülfid homeostazında glutatyon dışındaki tiyol bileşikleri de yer almaktadır ve akupunkturun glutatyon dışındaki diğer tiyol bileşikleri üzerine etkisi bilinmemektedir (10). Bizim çalışmamızda akupunkturun tiyol/disülfid homeostazı üzerine etkisi sham gruba göre daha iyi olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Buna göre tiyol/disülfid homeostazında istatistiksel olarak gruplar arasında fark olmaması çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir. Çalışmamızın akupunkturun FMS'de oksidatif stres üzerine etkisini inceleyen ilk çalışma olmasından dolayı elde edilen verilerdeki belirsizlikler gelecek çalışmalara ışık tutmaktadır. Akupunkturun FMS'de oksidatif stres mekanizmaları üzerine etkisinin değerlendirileceği gelecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda tedavi öncesi iğne akupunktur, sham akupunktur ve kontrol grupları arasında İMA düzeyleri arasında anlamlı farklılık elde edilememiştir. Tedavi sonrası 1.ayda yapılan değerlendirmede de iğne ve sham akupunktur gruplarında İMA düzeyleri arasında farklılık izlenmemiştir. Miyokardiyal iskeminin yeni bir serum biyobelirteci olarak ortaya çıkan İMA'nın, son zamanlarda ROS ile ilişkili

olduğu düşünülmüştür (12). FMS'li hastalarda oksidatif stres belirteci olarak İMA'nın değerlendirildiği bir çalışmada farklılık saptanmamıştır ve İMA'nın akut iskemide önemli bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (63). Bizim çalışmamız da bu çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Elde edilen bu veriler ışığında İMA'nın FMS'de oksidatif stresi değerlendirmede uygun bir belirteç olmadığı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda iğne ve sham grubundaki hastaların tedavi öncesi demografik özellikleri, klinik parametreleri ve oksidatif stres düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. İki grubun başlangıç değerlerinin benzer olması çalışmamızın sonuçlarının güvenilirliğini artırdığı düşünülmektedir. Patofizyolojisinde oksidatif stres mekanizmalarının rol aldığı düşünüldüğü için nörolojik, ortopedik, romatolojik ve psikiyatrik hastalık öyküsü olan FMS'li hastalar çalışmamıza dahil edilmemiştir. Bu sayede FMS patofizyolojisinde oksidatif stres mekanizmalarının rolünün daha net bir şekilde incelendiği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra çalışmamızdaki hastaların tedavi öncesinde FMS için herhangi bir tedavi almamış olmaları akupunkturun oksidatif stres üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde güvenilirliği artırmaktadır. Yazında belirtildiği üzere akupunktur tedavisi sırasında sham gruplarında gözlenen plasebo tepki nedeniyle yapılan çalışmaların kaliteli olması için randomizasyon ve körleme önemlidir (113, 125). Bizim çalışmamızın randomize, tek kör bir çalışma olması ve hastaların daha önce akupunktur tedavisi almamış olmaları güvenilirliğini artırmaktadır. Çalışmamızın bir diğer güçlü yönü de sham akupunktur grubunda uygulanan teknik olmaktadır. Sham akupunkturda kullanılan sham iğneleme tekniği ile duyusal sinir sistemine nöromodülatör girdiler sağlandığı düşünülmektedir. Bunun sonucu olarak sham iğneleme, gerçek akupunktur noktalarından ayırt edilemeyen fizyolojik değişiklikler üretebilmektedir (113, 125, 129). Bu durumu engellemek için iğne ve sham grubundaki hastalara aynı noktalarda tedavi uygulanmış ancak sham grubundakilerde iğneleme yapılmamış ve künt uçlu sham iğnesi kullanılmıştır. Bu sayede iğne ve sham grubu arasındaki farklılıkların daha güvenilir değerlendirilmesi sağlanmıştır.

Bizim çalışmamızın kısıtlılıkları değerlendirildiğinde, örneklem sayımızın düşük olması ilk göze çarpan kısıtlılıktır. Bu duruma çalışmaya dahil edilme kriterlerinin sıkı tutulmasının neden olduğu söylenebilir. Diğer bir kısıtlılık ise

örneklemin sadece kadın FMS hastalarıyla oluşturulmuş olması olarak gösterilebilir. Bu sonuçların her iki cinsiyetten FMS'li hastalarla yürütülecek çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada FMS'li hastalar ile sağlıklı kontrollerin oksidatif stres durumunu gösteren hücre içi okside, redükte ve toplam glutatyon düzeyleri, tiyol/disülfid homeostaz parametreleri ve İMA düzeyleri arasında fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmanın ikinci basamağında ise toplam 10 seans sham ve iğne akupunktur uygulamalarının FMS'de bu parametrelere ve ağrı, depresyon, yaşam kalitesi gibi klinik durumlara etkisi incelenmiştir.

Çalışmamızda sonuç olarak FMS'li hastalarda hücre içi okside, redükte, toplam glutatyon, serum tiyol disülfit dengesi sağlıklı kontrollere göre farklı olduğu ve oksidan/antioksidan dengenin oksidatif yönde yer değiştirdiği bulunmuştur. İğne akupunktur tedavisi sonrası ise hücre içi okside, redükte ve toplam glutatyon düzeylerinin antioksidan yönde yer değiştirdiği saptanmıştır. Bunun yanı sıra VAS, FIQ, YŞÖ, BDÖ ve SF-36 ile değerlendirilen ağrı, depresyon ve yaşam kalitesi parametrelerinde tedavi öncesine göre tedavi bitimi ve tedavi sonrası 1.ayda iğne grubunda sham grubuna göre anlamlı düzeyde iyileşme saptanmıştır.

Bu çalışma bizim bildiğimiz kadarıyla FMS'li hastalarda kontrol grubuna göre oksidatif stres düzeylerini hücre içi okside, redükte ve toplam glutatyon düzeyleriyle değerlendiren ve FMS'de oksidatif stres ile akupunktur uygulamaları arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları FMS'li hastalarda hücre içi okside, redükte ve toplam glutatyon düzeylerinin oksidatif stresi değerlendirmek için kullanılabilecek biyobelirteçler arasında olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu sonuçlarla birlikte iğne akupunktur uygulamalarının, FMS'li hastalardaki oksidatif dengede farklılık oluşturabileceği ileri sürülebilir. Buna ek olarak akupunktur tedavisi FMS'li hastalarda ağrı başta olmak üzere semptomların ve hastalık şiddetinin azalmasında, yaşam kalitesinin artmasında ilaç dışı tedavi seçenekleri arasında etkili bir yöntem olabileceği düşünülmektedir. Gelecekte daha geniş örneklemle yürütülecek çalışmalarla bu sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Atzeni F, Batticciotto A, Franco MD., One year in review?: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 2016. 34(Suppl 96): p. 145-9.

2. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, et al., EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017. 76(2): p. 318-328.

3. Queiroz, L.P., Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Current pain and headache reports*, 2013. 17(8): p. 356.

4. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G., The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol*, 2005. 34(2): p. 140-144.

5. Talotta R, Bazzichi L, Di Franco M, Casale R, Batticciotto A, Gerardi MC, et al., One year in review 2017: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*, 2017. 35(Suppl 105): p. 6-12.

6. Clauw, D.J. Fibromyalgia and related conditions. *in Mayo Clinic Proceedings*. 2015. Elsevier. P.680-692.

7. Fatima G, Das S, Mahdi A, Oxidative stress and antioxidative parameters and metal ion content in patients with fibromyalgia syndrome: implications in the pathogenesis of the disease. *Clin Exp Rheumatol*, 2013. 31(6 Suppl 79): p. S128-S133.

8. Fatima G, Das SK, Mahdi AA, Some oxidative and antioxidative parameters and their relationship with clinical symptoms in women with fibromyalgia syndrome. *International journal of rheumatic diseases*, 2017. 20(1): p. 39-45.

9. Singh L, Kaur A, Bhatti MS, Bhatti R, Possible molecular mediators involved and mechanistic insight into fibromyalgia and associated co-morbidities. *Neurochemical research*, 2019: p. 1-16.

10. Erel O, Neselioglu S, A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clinical biochemistry*, 2014. 47(18): p. 326-332.

11. Tuzcu A, Baykara RA, Alışık M, Omma A, Acet GK, Dogan E, et al., Alteration of Thiol-Disulfide Homeostasis in Fibromyalgia Syndrome. *Acta Medica*, 2019. 62(1): p. 12-18.

12. Roy D, Quiles J, Gaze D, Collinson P, Kaski J, Baxter G, Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart*, 2006. 92(1): p. 113-114.

13. Morris G, Anderson G, Dean O, Berk M, Galecki P, Martin-Subero M, et al., The glutathione system: a new drug target in neuroimmune disorders. *Molecular neurobiology*, 2014. 50(3): p. 1059-1084.

14. Morris G, Maes M, Increased nuclear factor-κB and loss of p53 are key mechanisms in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Medical hypotheses*, 2012. 79(5): p. 607-613.

15. Sumpton JE, Moulin DE, Fibromyalgia. *Handbook of clinical neurology*. 2014, Elsevier. p. 513-527.

16. Cao, X., Scientific bases of acupuncture analgesia. *Acupuncture & electro-therapeutics research*, 2002. 27(1): p. 1-14.

17. Bastos JLN, Pires ED, Silva ML, de Araújo FLB, Silva JRT, Effect of acupuncture at tender points for the management of fibromyalgia syndrome: A case series. *Journal of acupuncture and meridian studies*, 2013. 6(3): p. 163-168.

18. Lin J-G, Chen W-L. Chen, Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. *The American journal of Chinese medicine*, 2008. 36(04): p. 635-645.

19. Zhong-ren L, Mei-hong S, Yong-jun P, Progress in researches on the effect of acupuncture in antagonizing oxygen stress. *Chinese journal of integrative medicine*, 2005. 11(2): p. 156-160.

20. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K, Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Current pain and headache reports*, 2016. 20(4): p. 25.

21. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al., Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 2004. 50(3): p. 944-952.

22. Arnold LM, Fan J, Russell IJ, Yunus MB, Khan MA, Kushner I, et al., The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis & Rheumatism*, 2013. 65(4): p. 1122-1128.

23. Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Martinez A, Lao-Villadóniga JI, et al., Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2009. 60(7): p. 2169-2173.

24. Martinez-Lavin, M., Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis research & therapy*, 2007. 9(4): p. 216.

25. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Fibromyalgia: A Never-Ending Story of Central and Peripheral Pain Mechanisms. *Arthritis & Rheumatology*, 2014. 66(7): p. 1687-1688.

26. Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, Panagiotidou S, Stewart JM, Gleason RM, et al., Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2015. 355(2): p. 255-263.

27. Nijs J, Malfliet A, Ickmans K, Baert I, Meeus M, Treatment of central sensitization in patients with 'unexplained'chronic pain: an update. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2014. 15(12): p. 1671-1683.

28. Yunus, M.B. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2007. Elsevier.36(6): p. 339-356.

29. Ablin J, Neumann L, Buskila D, Pathogenesis of fibromyalgia–a review. *Joint Bone Spine*, 2008. 75(3): p. 273-279.

30. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu W-C, Steffener J, Natelson BH, et al., Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 2004. 31(2): p. 364-378.

31. Ploner M, Lee MC, Wiech K, Bingel U, Tracey I, Prestimulus functional connectivity determines pain perception in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010. 107(1): p. 355-360.

32. Dubner R, Hargreaves KM, The neurobiology of pain and its modulation. *The Clinical journal of pain*, 1989. 5: p. S1-4; discussion S4-6.

33. Mease, P., Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 2005. 75: p. 6-21.

34. Ressler KJ, Nemeroff CB, Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and anxiety*, 2000. 12(S1): p. 2-19.

35. Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE, Changes in the concentrations of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia: implications for nitric oxide pathways. *Pain*, 2000. 87(2): p. 201-211.

36. Schwarz MJ, Späth M, Müller-Bardorff H, Pongratz DE, Bondy B, Ackenheil M, Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients. *Neuroscience Letters*, 1999. 259(3): p. 196-198.

37. Carrasco G. Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol*, 2003. 463: p. 235-272.

38. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW, Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics*, 2002. 28(2): p. 389-404.

39. Neeck, G., Neuroendocrine and hormonal perturbations and relations to the serotonergic system in fibromyalgia patients. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2000. 29(113): p. 8-12.

40. Le Goff, P., Is fibromyalgia a muscle disorder? *Joint Bone Spine*, 2006. 73(3): p. 239-242.

41. Littlejohn, G., Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nature reviews Rheumatology*, 2015. 11(11): p. 639.

42. Levine TD, Saperstein DS, Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patients. *Clinical rheumatology*, 2015. 34(3): p. 413-417.

43. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üçeyler N et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019. Elsevier. 48(5): p: 933-940.

44. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K, Depression and pain comorbidity: a literature review. *Archives of internal medicine*, 2003. 163(20): p. 2433-2445.

45. Hall AM, Kamper SJ, Maher CG, Latimer J, Ferreira ML, Nicholas MK, Symptoms of depression and stress mediate the effect of pain on disability. *Pain*, 2011. 152(5): p. 1044-1051.

46. Roth T, Bhadra-Brown P, Pitman VW, Roehrs TA, Resnick EM, Characteristics of disturbed sleep in patients with fibromyalgia compared with insomnia or with pain-free volunteers. *The Clinical journal of pain*, 2016. 32(4): p. 302-307.

47. Wallace D, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman M, Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology*, 2001. 40(7): p. 743-749.

48. Dinerman H, Steere AC, Lyme disease associated with fibromyalgia. *Annals of internal medicine*, 1992. 117(4): p. 281-285.

49. Ablin JN, Shoenfeld Y, Buskila D, Fibromyalgia, infection and vaccination: two more parts in the etiological puzzle. *Journal of autoimmunity*, 2006. 27(3): p. 145-152.

50. de Zwart LL, Meerman JH, Commandeur JN, Vermeulen NP, Biomarkers of free radical damage: applications in experimental animals and in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, 1999. 26(1-2): p. 202-226.

51. Morris G, Maes M, A neuro-immune model of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Metabolic brain disease*, 2013. 28(4): p. 523-540.

52. Romano GF, Tomassi S, Russell A, Mondelli V, Pariante CM, Fibromyalgia and chronic fatigue: the underlying biology and related theoretical issues, in Clinical Challenges in the Biopsychosocial Interface. 2015, *Karger Publishers*. p. 61-77.

53. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson AD, Lewis J, Raff M, et al., *Essential cell biology*. 2013: Garland Science. p. 451-461.

54. Morris G, Maes M, Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. *Metabolic brain disease*, 2014. 29(1): p. 19-36.

55. Cordero MD, de Miguel M, Carmona-López I, Bonal P, Campa F, Moreno-Fernández AM, Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuro Endocrinol Lett*, 2010. 31(2).

56. Eisinger J, Gandolfo C, Zakarian H, Ayavou T, Reactive oxygen species, antioxidant status and fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 1997. 5(4): p. 5-15.

57. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, et al., Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatology international*, 2005. 25(3): p. 188-190.

58. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H, Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatology international*, 2006. 26(7): p. 598-603.

59. Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, Yenisey C, Serter M, Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: a controlled study. *Rheumatology international*, 2009. 29(6): p. 629-633.

60. Altindag O, Celik H, Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox report*, 2006. 11(3): p. 131-135.

61. Vecchiet J, Cipollone F, Falasca K, Mezzetti A, Pizzigallo E, Bucciarelli T, et al., Relationship between musculoskeletal symptoms and blood markers of oxidative stress in patients with chronic fatigue syndrome. *Neuroscience letters*, 2003. 335(3): p. 151-154.

62. Jackson M, Farrell SO, Free radicals and muscle damage. *British medical bulletin*, 1993. 49(3): p. 630-641.

63. Toker A, Kucuksen S, Kucuk A, Cicekler H, Serum ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels and superoxide dismutase activity in patients with fibromyalgia. *Clin Lab*, 2014. 60(10): p. 1609-1615.

64. Meister A, Anderson ME, Glutathione. *Annual review of biochemistry*, 1983. 52(1): p. 711-760.

65. Ursini F, Maiorino M, Gregolin C, The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1985. 839(1): p. 62-70.

66. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S, Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2001. 44(1): p. 222-230.

67. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D, Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Archives of internal medicine*, 2000. 160(2): p. 221-227.

68. Burckhardt CS, Clark S, Bennett R, Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. *The Journal of rheumatology*, 1993. 20(3): p. 475-479.

69. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al., The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 1990. 33(2): p. 160-172.

70. Crofford LJ, Clauw DJ, Fibromyalgia: where are we a decade after the American College of Rheumatology classification criteria were developed? *Arthritis & Rheumatism*, 2002. 46(5): p. 1136-1138.

71. 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): p. 600-610.

72. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al., Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 2011. 38(6): p. 1113-1122.

73. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016. Elsevier. 46(3): p 319-329.

74. Tunks E, McCain G, Hart La, Teasell RW, Goldsmith CH, Rollman G, et al., The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls. *J Rheumatol*, 1995. 22(5): p. 944-952.

75. Goldenberg, D.L., Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. *The American journal of medicine*, 2009. 122(12): p. S14-S21.

76. Von Känel R, Müller-Hartmannsgruber V, Kokinogenis G, Egloff N, Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain. *Pain medicine*, 2014. 15(9): p. 1609-1618.

77. Mease P, Arnold LM, Bennett R, Boonen A, Buskila D, Carville S, et al., Fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology*, 2007. 34(6): p. 1415-1425.

78. Boomershine CS, Crofford LJ, A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia. *Nature Reviews Rheumatology*, 2009. 5(4): p. 191.

79. Taylor, C.P., Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin–Calcium channel α2-δ [Cavα2-δ] ligands. *Pain*, 2009. 142(1): p. 13-16.

80. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young Jr JP, Martin SA, Haig GM, et al., Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*, 2008. 136(3): p. 419-431.

81. Ueceyler N, Sommer C, Walitt B, Haeuser W, Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(10).

82. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu H, Keck Jr PE, et al., Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis & Rheumatism*, 2007. 56(4): p. 1336-1344.

83. Pogatzki-Zahn EM, Englbrecht JS, Schug SA, Acute pain management in patients with fibromyalgia and other diffuse chronic pain syndromes. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2009. 22(5): p. 627-633.

84. Rao SG, Gendreau JF, Kranzler JD, Understanding the fibromyalgia syndrome. *Psychopharmacol Bull*, 2007. 40(4): p. 24-67.

85. Arnold LM, Keck PE, Welge JA, Antidepressant treatment of fibromyalgia: a meta-analysis and review. *Psychosomatics*, 2000. 41(2): p. 104-113.

86. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck Jr PE, A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *The American journal of medicine*, 2002. 112(3): p. 191-197.

87. Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM, Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology*, 2010. 37(12): p. 2578-2586.

88. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al., Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*, 2008. 136(3): p. 432-444.

89. Choy EH, Mease PJ, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Crits-Christoph P, Walker DJ, et al., Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials. *Clinical rheumatology*, 2009. 28(9): p. 1035-1044.

90. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y, Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clinical therapeutics*, 2008. 30(11): p. 1988-2004.

91. Wood PB, Holman AJ, Jones KD, Novel pharmacotherapy for fibromyalgia. *Expert opinion on investigational drugs*, 2007. 16(6): p. 829-841.

92. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N, Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine*, 2003. 114(7): p. 537-545.

93. Arnold, L.M., Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis research & therapy*, 2006. 8(4): p. 212.

94. Späth M, Stratz T, Neeck G, Kötter I, Hammel B, Amberger C, et al., Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology*, 2004. 33(4): p. 267-270.

95. Valença MM, Medeiros FL, Martins HA, Massaud RM, Peres MF, Neuroendocrine dysfunction in fibromyalgia and migraine. *Current pain and headache reports*, 2009. 13(5): p. 358-364.

96. Rahn EJ, Hohmann AG, Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. *Neurotherapeutics*, 2009. 6(4): p. 713-737.

97. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D, Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 2008. 9(2): p. 164-173.

98. Williams DA, Clauw DJ, Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community. *The Journal of Pain*, 2009. 10(8): p. 777-791.

99. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PMJ, Schachter CL, Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane database of systematic reviews*, 2007(4).

100. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al., Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane database of systematic reviews*, 2013(12).

101. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, et al., Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(10).

102. Richards SC, Scott DL, Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. *BMJ: British Medical Journal*, 2002. 325(7357): p. 185.

103. Williams, D.A., Psychological and behavioural therapies in fibromyalgia and related syndromes. *Best practice & research clinical Rheumatology*, 2003. 17(4): p. 649-665.

104. Goldenberg, D.L., Multidisciplinary modalities in the treatment of fibromyalgia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2008. 69(Suppl 2): p. 30-34.

105. Mayhew E, Ernst E, Acupuncture for fibromyalgia—a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology*, 2007. 46(5): p. 801-804.

106. Hecker, H.-U., *Practice of acupuncture: point location, treatment options, TCM basics*. 2005: Thieme. p. 66-390.

107. Vickers A, Zollman C, ABC of complementary medicine: homoeopathy. *BMJ: British Medical Journal*, 1999. 319(7217): p. 1115.

108. Health, N.I.o., Acupuncture-NIH consensus conference. *JAMA*, 1998. 280(17): p. 1518-1524.

109. Price DD, Staud R, Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *The Journal of Rheumatology Supplement*, 2005. 75: p. 22-28.

110. Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, et al., Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(5).

111. Vas J, Santos-Rey K, Navarro-Pablo R, Modesto M, Aguilar I, Campos MÁ, et al., Acupuncture for fibromyalgia in primary care: a randomised controlled trial. *Acupuncture in Medicine*, 2016. 34(4): p. 257-266.

112. Berman BM, Ezzo J, Hadhazy V, Swyers JP, Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia?, in Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): *Quality-assessed Reviews*. 1999, Centre for Reviews and Dissemination (UK).

113. Martin DP, Sletten CD, Williams BA, Berger IH, et al. Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *in Mayo Clinic Proceedings*. 2006. Elsevier. 81(6): p.749-757.

114. Chen Z, Geng Z, Zhang J, The effects of eletroacupuncture on free radicals in the rats of ischemia-reperfusion injuries after local cerebral ischemia. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 1998. 18(7): p. 409-412.

115. Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z, et al., The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *International Journal of Rehabilitation Research*, 2007. 30(1): p. 81-85.

116. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G, The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatology international*, 2000. 20(1): p. 9-12.

117. Hisli, N., A reliability and validity study of Beck Depression Inventory in a university student sample. *J Psychol*, 1989. 7(23): p. 3-13.

118. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G, Ölmez N, Memiş AK, Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve tedavi dergisi*, 1999. 12(2): p. 102-6.

119. Bar–Or D, Lau E, Winkler JV, A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *The Journal of emergency medicine*, 2000. 19(4): p. 311-315.

120. Alisik M, Neselioglu S, Erel O, A colorimetric method to measure oxidized, reduced and total glutathione levels in erythrocytes. *Journal of Laboratory Medicine*, 2019. 43(5): p. 269-277.

121. Nazlikul, H., *Tamamlayici Tıp–Akupunktur*. Istanbul: Nobel, 2002. p. 109-165.

122. Sprott H, Franke S, Kluge H, Hein G, Pain treatment of fibromyalgia by acupuncture. *Rheumatology international*, 1998. 18(1): p. 35-36.

123. Uğurlu FG, Sezer N, Aktekin L, Fidan F, Tok F, Akkuş S, The effects of acupuncture versus sham acupuncture in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled clinical trial. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 2017(1).

124. Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D, A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia. *Annals of internal medicine*, 2005. 143(1): p. 10-19.

125. Targino RA, Imamura M, Kaziyama HH, Souza LP, Hsing WT, Furlan AD, et al., A randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2008. 40(7): p. 582-588.

126. Menon B, Ramalingam K, Kumar RV, Low plasma antioxidant status in patients with epilepsy and the role of antiepileptic drugs on oxidative stress. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2014. 17(4): p. 398.

127. Schulz JB, Lindenau J, Seyfried J, Dichgans J, Glutathione, oxidative stress and neurodegeneration. *European journal of biochemistry*, 2000. 267(16): p. 4904-4911.

128. Fu D, Liu H, Li S, Chen L, Yao J, Antioxidative and antiapoptotic effects of delta-opioid peptide [D-Ala2, D-Leu5] enkephalin on spinal cord ischemia-reperfusion injury in rabbits. *Frontiers in Neuroscience*, 2017. 11: p. 603.

129. Harris RE, Tian X, Williams DA, Tian TX, Cupps TR, Petzke F, et al., Treatment of fibromyalgia with formula acupuncture: investigation of needle placement, needle stimulation, and treatment frequency. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 2005. 11(4): p. 663-671.

8. EKLER

EK 1. VİZÜEL ANALOG SKALA (VAS)

Vizüel analog skala (VAS):

İstirahat:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ağrısız En şiddetli ağrı

Hareket:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ağrısız En şiddetli ağrı

Gece:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Ağrısız En şiddetli ağrı

EK 2. YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ (YŞÖ)

Bugün de dahil olmak üzere son 1 hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en

Puanlamaya ait ifadeler	
1. Kesinlikle katılmıyorum	4. Kararsızım
2. Katılmıyorum	5. Katılma eğilimindeyim
3. Katılmama eğilimindeyim	6. Katılıyorum
	7. Kesinlikle katılıyorum

uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz.

1. Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.

0 1 2 3 4 5 6 7

2. Egzersiz yapmak beni yoruyor.

0 1 2 3 4 5 6 7

3. Kolay yorulurum.

0 1 2 3 4 5 6 7

4. Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.

0 1 2 3 4 5 6 7

5. Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.

0 1 2 3 4 5 6 7

6. Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.

0 1 2 3 4 5 6 7

7. Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.

0 1 2 3 4 5 6 7

8. Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3 (üç) şikayetten biridir.

0 1 2 3 4 5 6 7

9. Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşantımı engeller.

0 1 2 3 4 5 6 7

EK 3. FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ (FIQ)

1. Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

Daima (0) Çoğunlukla (1) Ara sıra (2) Hiçbir zaman (3)

a. Alışveriş yapmak

b. Çamaşır yıkamak

c. Yemek hazırlamak

d. Bulaşıkları (tabak, kazan, vs) elde yıkamak

e. Elektrik süpürgesi ile halı süpürmek

f. Yatakları düzenlemek

g. Birkaç yüz metre yürümek

h. Arkadaş/akraba ziyareti yapmak

ı. Bahçe işleri yapmak

j. Araba kullanmak

k. Merdiven çıkmak

2. Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

3. Geçen hafta boyunca kaç gün fibromiyaljiden dolayı iş yapamaz duruma geldiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

4. İşe gittiğiniz zaman, ev işlerinizi yaparken ağrı ve diğer yakınmalar iş yapmanızı ne kadar engelledi?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

5. Ağrınızın düzeyi ne kadardı?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

6. Ne kadar yorgunsunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7. Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

8. Sabah tutukluğunuz ne kadar?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

9. Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10. Kendinizi ne kadar hüzünlü, çökkün, morali bozuk veya depresif hissediyorsunuz?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

EK 4. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ (BDÖ)

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) Gelecekten 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) Her şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

   (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.

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

   (3) Her şeyden 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) Her şeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.

8. (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim 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) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.

(3) Canımı sıkan 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 hiç kimseyi 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 zamankinden 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) Sağlığımla 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 düşünemiyorum.

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 yapığımı sanmıyorum.

(1) Yaptıklarımdan dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum.

(2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.

(3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

EK 5. KISA FORM-36 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ (SF-36)

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacındadır. Size en uygun yanıtı verin.

1. Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel (1) Çok iyi (2) İyi (3) Orta (4) Kötü (5)

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Çok daha iyi (1) Biraz iyi (2) Hemen hemen aynı (3)

Biraz daha kötü (4) Çok daha kötü (5)

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa ne kadar?

3. Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler

Evet, çok kısıtlı (1) Evet, biraz kısıtlı (2) Hayır, hiç kısıtlı değil (3)

4. Bir masayı çekmek, elektrik süpürgesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler

Evet, çok kısıtlı (1) Evet, biraz kısıtlı (2) Hayır, hiç kısıtlı değil (3)

5. Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak

Evet, çok kısıtlı (1) Evet, biraz kısıtlı (2) Hayır, hiç kısıtlı değil (3)

6. Birkaç kat merdiven çıkmak

Evet, çok kısıtlı (1) Evet, biraz kısıtlı (2) Hayır, hiç kısıtlı değil (3)

7. Bir kat merdiven çıkmak

Evet, çok kısıtlı (1) Evet, biraz kısıtlı (2) Hayır, hiç kısıtlı değil (3)

8. Eğilmek, diz çökmek, çömelmek

Evet, çok kısıtlı (1) Evet, biraz kısıtlı (2) Hayır, hiç kısıtlı değil (3)

9. Bir kilometreden fazla yürümek

Evet, çok kısıtlı (1) Evet, biraz kısıtlı (2) Hayır, hiç kısıtlı değil (3)

10. Birkaç yüz metre yürümek

Evet, çok kısıtlı (1) Evet, biraz kısıtlı (2) Hayır, hiç kısıtlı değil (3)

11. Yüz metre yürümek

Evet, çok kısıtlı (1) Evet, biraz kısıtlı (2) Hayır, hiç kısıtlı değil (3)

12. Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek

Evet, çok kısıtlı (1) Evet, biraz kısıtlı (2) Hayır, hiç kısıtlı değil (3)

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

13. Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?

Evet (1) Hayır (2)

14. Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?

Evet (1) Hayır (2)

15. Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?

Evet (1) Hayır (2)

16. Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor-çaba sarf ettiniz mi?)

Evet (1) Hayır (2)

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük aktivitelerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

17. Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?

Evet (1) Hayır (2)

18. Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?

Evet (1) Hayır (2)

19. İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?

Evet (1) Hayır (2)

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

Hiç etkilemedi (1) Çok az (2) Orta derecede (3)

Epeyce (4) Çok fazla (5)

21. Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç olmadı (1) Çok az (2) Hafif (3)

Orta (4) Çok (5) Pek çok (6)

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

Hiç etkilemedi (1) Biraz etkiledi (2) Orta derecede (3)

Epey etkiledi (4) Çok etkiledi (5)

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğiniz ile ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

23. Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?

Sürekli (1) Çoğu zaman (2) Epey zaman (3)

Bazen (4) Ara sıra (5) Hiçbir zaman (6)

24. Çok sinirli biri oldunuz mu?

Sürekli (1) Çoğu zaman (2) Epey zaman (3)

Bazen (4) Ara sıra (5) Hiçbir zaman (6)

25. Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?

Sürekli (1) Çoğu zaman (2) Epey zaman (3)

Bazen (4) Ara sıra (5) Hiçbir zaman (6)

26. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?

Sürekli (1) Çoğu zaman (2) Epey zaman (3)

Bazen (4) Ara sıra (5) Hiçbir zaman (6)

27. Çok enerjik oldunuz mu?

Sürekli (1) Çoğu zaman (2) Epey zaman (3)

Bazen (4) Ara sıra (5) Hiçbir zaman (6)

28. Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?

Sürekli (1) Çoğu zaman (2) Epey zaman (3)

Bazen (4) Ara sıra (5) Hiçbir zaman (6)

29. Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?

Sürekli (1) Çoğu zaman (2) Epey zaman (3)

Bazen (4) Ara sıra (5) Hiçbir zaman (6)

30. Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?

Sürekli (1) Çoğu zaman (2) Epey zaman (3)

Bazen (4) Ara sıra (5) Hiçbir zaman (6)

31. Yorgunluk hissettiniz mi?

Sürekli (1) Çoğu zaman (2) Epey zaman (3)

Bazen (4) Ara sıra (5) Hiçbir zaman (6)

32. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli (1) Çoğu zaman (2) Epey zaman (3)

Bazen (4) Ara sıra (5) Hiçbir zaman (6)

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanı işaretleyiniz.

33. Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum.

Kesinlikle doğru (1) Çoğunlukla doğru (2) Emin değilim (3)

Çoğunlukla yanlış (4) Kesinlikle yanlış (5)

34. Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.

Kesinlikle doğru (1) Çoğunlukla doğru (2) Emin değilim (3)

Çoğunlukla yanlış (4) Kesinlikle yanlış (5)

35. Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.

Kesinlikle doğru (1) Çoğunlukla doğru (2) Emin değilim (3)

Çoğunlukla yanlış (4) Kesinlikle yanlış (5)

36. Sağlığım mükemmeldir.

Kesinlikle doğru (1) Çoğunlukla doğru (2) Emin değilim (3)

Çoğunlukla yanlış (4) Kesinlikle yanlış (5)