

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI



FİBROMİYALJİ TEDAVİSİNDE MAJOR OZON OTOHEMOTERAPİ
ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. BERKAY ÇAKIR

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ HATİCE BETÜL ALTINIŞIK

Çanakkale 2022

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ TEDAVİSİNDE MAJOR OZON OTOHEMOTERAPİ
ETKİNLİĞİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BERKAY ÇAKIR

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ HATİCE BETÜL ALTINIŞIK

Çanakkale 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde büyük emekleri olan, sabır ve özveri ile tezimin her aşamasında bana desteğini esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hatice Betül ALTINIŞIK'a,

Asistanlık sürecim boyunca vicdanımla, onurumla ve iyi hekimlik ilkelerini gözeterek mesleğimi en iyi şekilde öğreten, başta kliniğimiz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mesut ERBAŐ olmak üzere Doğ. Dr. Tuncer ŐİMŐEK ve Doğ. Dr. Hasan Ali KİRAZ'a,

Bu beş yıllık zorlu süreçte birlikte çalışıp, birlikte uykusuz kaldığım, çok şey paylaştığım, tüm bu süreçte bir aile gibi olduğumuz tüm asistan arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca her koşulda yanımda olan, hiçbir zaman sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim bugüne dek elde ettiğim tüm başarıların baş mimarı olan, değerli annem Hanife ÇAKIR, babam Abdullah ÇAKIR ve kardeşim Buğra Can ÇAKIR'a,

Sevgi, saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Giriş: Fibromiyalji sendromu (FMS), karmaşık bir çok semptomu olan kronik bir hastalıktır. Kronik yaygın ağrı başlıca semptom olup yaşam kalitesini düşüren uyku bozukluğu, yorgunluk, güçsüzlük, depresyon gibi semptomlarla seyreden bir sendromdur. Ağrı yönetimi, farmakolojik tedaviler, hasta eğitimi ve egzersiz dahil olmak üzere FMS yönetimi için multidisipliner yaklaşım gereklidir. Tıbbi tedavilerin faydası da sınırlıdır. Alternatif tamamlayıcı tedavilerden olan major ozon hemoterapi (MHT) antiinflamatuvar ve antioksidan olması yanında yan etkilerinin az olması sebebiyle yaygın kullanılmaktadır.

Amaç: Bu çalışma, FMS'li hastalarda ağrı ve uyku bozukluk düzeylerini azaltma ve yaşam kalitelerini iyileştirme açısından MHT etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Materyal ve Metod: Ekim 2019- Ekim 2021 tarihleri arasında FMS tanısı ile kliniğimize başvuran 18-65 yaş aralığındaki 50 kadın (ort yaş $43,7 \pm 11,8$) hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Haftada 1 kez olmak üzere 6 hafta boyunca 30/100 mcg/ml olarak MHT uygulanmıştır. Tüm hastalar ilk MHT uygulama öncesinde ve sonrasında sosyodemografik özellikler, Fibromiyalji Etki Anketi, Beck Depresyon Envanteri, Pittsburg Uyku Kalite İndeksi, SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği, Vizüel Analog Skala (VAS) skoru kullanılarak retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Fibromiyalji Etkilenim puanları ($p:0,001$), VAS skoru ($p:0,001$) Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) puanlarında ($p:0,020$) istatistiksel olarak anlamlı değişiklik görülürken, Beck depresyon ölçeği ($p:0,253$) skorlamasında anlamlı değişiklik görülmedi. Ayrıca yaşam kalitesi (SF-36) skorlamasında alt parametre değerlendirmelerine bakıldığında; Fiziksel Fonksiyon ($p:0,029$), Enerji / Canlılık / Vitalite ($p:0,026$) ve Ağrı ($p:0,001$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülürken; Fiziksel Rol Güçlüğü, Emosyonel Rol Güçlüğü ($p:0,799$), Ruh Sağlığı ($p:0,085$), Sosyal İşlevsellik ($p:0,103$), Genel Sağlık Algısı ($p:0,172$) değerlerinde anlamlı istatistiksel fark görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda, MHT'nin FMS hastaları için yaşam kalitesinde, kronik ağrı düzeyinde ve uyku kalitesinde iyileştirmeler sağladığı bulundu. Bu bulguları doğrulamak için ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Ağrı, Alternatif Tedavi, Fibromiyalji sendromu, Majör ozon hemoterapi, PUKİ

ABSTRACT

A RETROSPECTIVE INVESTIGATION OF THE EFFECTIVENESS OF MAJOR OZONE AUTOHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF FIBROMYALGIA

Introduction: Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic disease with a complex set of symptoms. Chronic widespread pain is the main symptom and is a syndrome characterized by symptoms such as sleep disturbance that reduce the quality of life, fatigue, weakness and depression. The usefulness of medical treatments is also limited. Major ozone hemotherapy (MHT) which is one of the alternative complementary therapies is widely used because it has few side effects as well as being anti-inflammatory and antioxidant.

Objective: This study aims to evaluate the efficacy of MHT in terms of reducing pain and sleep disturbance levels and improving quality of life in patients with FMS.

Material and Method: 50 female (average age $43,7 \pm 11,8$) patients between the ages of 18-65 who applied to our clinic with the diagnosis of FMS between October 2019 and October 2021 were included in the study. 30/100 mcg/ml of MHT was applied one a week for 6 weeks. All patients were retrospectively evaluated before and after the first MHT application by using sociodemographic characteristics, Fibromyalgia Effect Questionnaire, Beck Depression Inventory, Pittsburg Sleep Quality Index, SF-36 Quality of Life Scale, Vision Analog Scale (VAS) score.

Results: While there was a statistically significant change in Fibromyalgia Impact scores ($p:0,001$), Vas score ($p:0,001$), Pittsburg Sleep Quality Index (PUKI) scores ($p:0,020$), there was no significant change in Beck depression scale ($p:0,253$) scoring. In addition, when the sub-parameter evaluations in quality of life (SF-36) scoring are examined; While there was a statistically difference in Physical Function ($p:0,029$), Energy/ Vitality ($p:0,026$) and Pain ($p:0,001$) values; There was no significant statistical difference in the values of Physical Role Difficulty, Emotional Role Difficulty ($p:0,799$), Mental Health ($p:0,085$), Social Functioning ($p:0,013$), General Health Perception ($p:0,172$).

Conclusion: In our study, it was found that MHT provided improvements in quality of life, chronic pain level and sleep quality for FMS patients. Additional clinical trials are needed to confirm these findings.

Key Words: Pain, Alternative treatment, Fibromyalgia syndrome, Major ozone hemotherapy, PUKI

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----------|
| TEŞEKKÜR | II |
| ÖZET | III |
| ABSTRACT | IV |
| İÇİNDEKİLER | V |
| SİMGELER ve KISALTMALAR | VIII |
| ŞEKİL ve RESİM DİZİNİ | X |
| TABLO ve GRAFİK DİZİNİ | X |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1.FİBROMİYALJİ SENDROMU | 3 |
| 2.1.1.Tanım | 3 |
| 2.1.2.Tarihçe | 3 |
| 2.1.3.Epidemiyoloji | 4 |
| 2.1.4.Etyopatogenez..... | 5 |
| 2.1.4.1.Periferik mekanizmalar | 5 |
| 2.1.4.2.Santral Mekanizmalar | 6 |
| 2.1.4.2.1.Uyku Bozuklukları | 6 |
| 2.1.4.2.2.Nöropeptid ve Nörohormanal Bozukluklar | 7 |
| 2.1.4.2.3.Psikiyatrik Bozukluklar | 9 |

| | |
|--|----|
| 2.1.4.3. İmmün Sistem Değişiklikleri..... | 10 |
| 2.1.4.4. Genetik Faktörler | 10 |
| 2.1.5. Klinik..... | 11 |
| 2.1.6. Tanı | 14 |
| 2.1.7. Ayırıcı Tanı | 19 |
| 2.1.8. Tedavi..... | 22 |
| 2.1.8.1. Farmakolojik Tedavi | 23 |
| 2.1.8.1.1. Analjezikler ve Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar..... | 24 |
| 2.1.8.1.2. Antikonvülzanlar | 24 |
| 2.1.8.1.3. Trisiklik Antidepresanlar | 25 |
| 2.1.8.2. Nonfarmakolojik Tedavi | 26 |
| 2.1.8.2.1. Egzersiz..... | 26 |
| 2.1.8.2.2. Psikoterapi..... | 26 |
| 2.1.8.2.3. Stellat Ganglion Blokajı | 26 |
| 2.1.8.2.4. Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler | 27 |
| 2.1.8.2.5. Hassas Nokta Enjeksiyonu | 27 |
| 2.1.8.2.6. Fizik Tedavi Ajanları | 28 |
| 2.2. OZON TEDAVİSİ..... | 28 |
| 2.2.1. Tıbbi Ozon | 28 |
| 2.2.2. Majör Otohemoterapi ve Etki Mekanizması | 29 |
| 2.2.3. Ozon Tedavisinin Klinikte Kullanımı | 32 |

| | |
|---|-----------|
| 2.2.4.Ozonoterapinin Kontrendikasyonları..... | 34 |
| 3.GEREÇ ve YÖNTEM | 35 |
| 3.1.ARAŞTIRMANIN TİPİ..... | 35 |
| 3.2.ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ ve HASTA SEÇİMİ | 35 |
| 3.3.YÖNTEM | 35 |
| 3.4.DEĞERLENDİRME PARAMETRELERİ | 38 |
| 3.4.1.Fibromiyalji Etki Anketi | 39 |
| 3.4.2.Beck Depresyon Envanteri | 39 |
| 3.4.3.Pittsburg Uyku Kalite İndeksi | 39 |
| 3.4.4.SF-36 Yaşam Kalite Ölçeği | 40 |
| 3.4.5.Vizüel Analog Skala (VAS) | 41 |
| 3.5.VERİ ANALİZİ | 41 |
| 4.BULGULAR | 42 |
| 4.1.TANIMLAYICI BULGULAR..... | 42 |
| 4.2.ÇÖZÜMLEYİCİ (ANALİTİK) BULGULAR | 44 |
| 5.TARTIŞMA..... | 67 |
| 6.SONUÇLAR..... | 71 |
| 7.KAYNAKLAR..... | 72 |
| 8.EKLER | 89 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------------------------------|------------------------------|
| O³ | Ozon |
| FMS | Fibromiyalji Sendromu |
| ACR | Amerikan Romatoloji Derneği |
| ATP | Adenozin Trifosfat |
| EMG | Elektromiyografi |
| EEG | Elektroensefalografi |
| MAO | Monoaminoksidaz |
| HPA | Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal |
| CRH | Kortikotropinrelasing Hormon |
| BOS | Beyin Omurilik Sıvısı |
| 5-HT | Serotonin |
| IL-1 | İnterlökin-1 |
| IL-2 | İnterlökin-2 |
| IL-6 | İnterlökin-6 |
| IL-8 | İnterlökin-8 |
| IL-10 | İnterlökin-10 |
| TNF-α | Tumor Necrosis Factor-Alpha |
| IFN-γ | İnterferon-Gama |
| FEA | Fibromiyalji Etki Anketi |

| | |
|-----------------------------------|---|
| PMR | Polimyaljiya Romatika |
| KYS | Kronik Yorgunluk Sendromu |
| TCA | Trisiklik Antidepresan |
| ACTH | Adrenokortikotropik Hormon |
| TENS | Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu |
| O² | Oksijen |
| MHT | Majör Otohemoterapi |
| H₂O₂ | Hidrojen Peroksit |
| HClO | Hipokloröz Asit |
| ROT | Reaktif Oksijen Türevleri |
| LOÜ | Lipid Oksidasyon Ürünleri |
| NO | Nitrik Oksit |
| VEGF | Vasküler Endetelyal Büyüme Faktörü |
| NF-Kb | Nuclear Factor Kappa B |
| MMP-9 | Metalloproteinaz-9 |
| KOAH | Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı |
| COX-2 | Siklooksijenaz-2 |
| ACE | Anjiotensin Dönüştürücü Enzim |
| FSS | Yorgunluk Düzeyi Skalası |
| PUKİ | Pittsburg Uyku Kalite İndeksi |

RESİMLER DİZİNİ

| | sayfa |
|--|--------------|
| Resim 1. Terumo Kelebek İğne | 36 |
| Resim 2. Transfüzyon Seti | 36 |
| Resim 3. Vakumlu Şişe 250 ml | 37 |
| Resim 4. Silikonlu Ozon Enjektörü | 37 |
| Resim 5. Tıbbi O ³ Jeneratör | 38 |
| Resim 6. MHT Uygulaması | 38 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 2.1 FMS'li hastalardaki hassas noktalar | 14 |
| Şekil 2.2: O ³ tedavisinin etkileri | 31 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2.1 FMS olan hastalarda sıkça birlikte görülen somatik ve psikolojik bulgular | 13 |
|--|----|

| | sayfa |
|--|--------------|
| Tablo 2.2 ACR 1990 FMS tanı kriterleri | 15 |
| Tablo 2.3 Fibromiyalji ACR 2010 tanı kriterleri | 17 |
| Tablo 2.4 FMS'de ayırıcı tanı | 21 |
| Tablo 2.5 Kanıta dayalı tıp açısından FMS tedavisi | 23 |
| Tablo 2.6 Ozon tedavisinin kullanıldığı klinik hastalıklar | 33 |
| Tablo 4.1.1 Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik özellikleri | 42 |
| Tablo 4.1.2 Çalışmaya katılanların hastalık ve komorbid Özellikleri | 43 |
| Tablo 4.2.1 Major ozon otohemoterapi öncesi ve sonrası VAS puanları | 44 |
| Tablo 4.2.2 Major ozon otohemoterapi öncesi ve sonrası FEA puanları | 45 |
| Tablo 4.2.3 Major ozon otohemoterapi öncesi ve sonrası Beck Depresyon Ölçeği puanları | 45 |
| Tablo.4.2.4 Major ozon otohemoterapi öncesi ve sonrası Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) puanları | 46 |
| Tablo 4.2.5 Major ozon otohemoterapi öncesi ve sonrası Yaşam Kalitesi (SF-36) alt parametre puanları | 47 |

Tablo 4.2.6 Yaş değişkeninin MHT sonrasında Vizüel Analog Skala, Fibromiyalji Etkilenimi, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Yaşam Kalitesi Alt Ölçekleri (Fiziksel Fonksiyon, Enerji/Canlılık/Vitalite, Ağrı) puanlarının değişimleri ile ilişkisi 48

Tablo 4.2.7 Bağımsız değişkenler ile Vizüel Analog Skala puan değişimi arasındaki ilişki 61

Tablo 4.2.8 Bağımsız değişkenler ile FEA puanı değişimi arasındaki ilişki 62

Tablo 4.2.9 Bağımsız değişkenler ile PUKİ puanı değişimi arasındaki ilişki 63

Tablo 4.2.10 Bağımsız değişkenler ile Fiziksel Fonksiyon puanı değişimi arasındaki ilişki 64

Tablo 4.2.11 Bağımsız değişkenler ile Enerji/Canlılık/Vitalite puanı değişimi arasındaki ilişki 65

Tablo 4.2.12 Bağımsız değişkenler ile SF-36 alt ölçeği Ağrı puanı değişimi arasındaki ilişki 66

,

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Yaş ile VAS skoru değişimini gösteren saçılım grafiği 49

| | sayfa |
|--|--------------|
| Grafik 2. Yaş ile FEA puanı değişimini gösteren saçılım grafiği | 50 |
| Grafik 3. Yaş ile PUKİ puanı değişimini gösteren saçılım grafiği | 51 |
| Grafik 4. Yaş ile Fiziksel Fonksiyon puanı değişimini gösteren saçılım grafiği | 52 |
| Grafik 5. Yaş ile Enerji/Canlılık/Vitalite puanı değişimini gösteren saçılım grafiği | 53 |
| Grafik 6. Yaş ile SF-36 alt ölçeği Ağrı puanı değişimini gösteren saçılım grafiği | 54 |
| Grafik 7: Majör Ozon Otohemoterapi Öncesi ve Sonrasında Yaş Gruplarında VAS Puan Ortalamaları | 55 |
| Grafik 8: Majör Ozon Otohemoterapi Öncesi ve Sonrasında Yaş Gruplarında FEA Puan Ortalamaları | 56 |
| Grafik 9: Majör Ozon Otohemoterapi Öncesi ve Sonrasında Yaş Gruplarında PUKİ Puan Ortalamaları | 57 |
| Grafik 10: Majör Ozon Otohemoterapi Öncesi ve Sonrasında Yaş Gruplarında Fiziksel Fonksiyon Puan Ortalamaları | 58 |
| Grafik 11: Majör Ozon Otohemoterapi Öncesi ve Sonrasında Yaş Gruplarında Enerji/Canlılık/Vitalite Puan Ortalamaları | 59 |
| Grafik 12: Majör Ozon Otohemoterapi Öncesi ve Sonrasında Yaş Gruplarında SF-36 Ağrı Puan Ortalamaları | 60 |

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS), kas iskelet sisteminde yaygın ağrı ve buna bağlı olarak uyku bozukluğu, yorgunluk, parestezi, baş dönmesi, güçsüzlük, irritabl bağırsak sendromu, temporomandibular disfonksiyon, dismenore gibi semptomlarla kendini gösteren kronik bir ağrı sendromudur. FMS'de klinik tablo hastaya göre çeşitlilik göstermekle birlikte temel semptom kronik ağrı ve tetik noktalarda hassasiyettir (1-2).

Fibromiyalji tanısı Amerikan Romatoloji Derneği'nin belirlediği kriterlere göre konulmaktadır. Bu kriterlerde; aksiyal iskelette, belin alt ve üst kısmı olmak üzere her iki tarafında ve ayrıca belirlenen 18 tetik noktadan 11 veya daha fazlasında hassasiyet bulunması yer almaktadır (3). European League Against Rheumatism (EULAR-2017) sonuç raporunda FMS tedavisinin multidisipliner bir yaklaşımla farmakolojik ve non-farmakolojik olarak kişiselleştirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır. Fibromiyalji hastalarında tanıyı koymak ve ağrıyı ortadan kaldırmak, gereksiz farmakolojik tedaviler ve cerrahi işlemlerden kaçınmak adına önemlidir. Bu hastaların en tipik özelliği, ağrının opioid analjeziklere yanıt vermemesidir (4). Ayrıca fibromiyalji hastalarına yapılan manyetik rezonans görüntüleme yönteminde, hastalara belirli noktalara hafif basınç uygulandığında beyindeki ağrı merkezini gösteren bölgelerin aktive olduğu saptanmıştır (5).

Amerika Wichita Kansas'ta yapılan epidemiyolojik bir çalışmada, erişkin toplumdaki prevalansı %2 (kadınlarda %3.5, erkeklerde %0.5) olarak bulunmuştur (6). Türkiye'de 20-64 yaş arası kadınlarda yapılan çalışmada ise hastaların prevalansı %3.6 bulunmuştur (7).

Ozon(O³) gazı 1840'da keşfedilmiş ve 19. yüzyıldan itibaren de tıpta kullanılmaya başlanmıştır (8). Ozon terapisi; tedavi yeri ve uygulama yöntemleri açısından çeşitlilik göstermektedir. En popüler olan major otohemoterapi (MHT) yöntemidir. Bu teknikte; hastadan alınan az miktar kandaki O², exvivo ortamda O³'e maruz bırakılıp hastaya tekrar verilmektedir. Diğer tedavi yöntemleri arasında "intramüsküler, intradiskal, paravertebral, tetik noktalara direkt subkutan enjeksiyon ve rektal insüflasyon" bulunmaktadır (9).

Ozon gazı biyolojik sıvılarla temasa girerek reaktif oksijen ürünlerini oluşturur. Bu ürünler de eritrositlerle reaksiyona girerek doku kanlanmasını artırır. Ozon hücrel metabolizmayı aktive ederek, prostaglandin sentezini azaltarak, antioksidan enzimlerin (süperoksitdismutaz, glutatyonperoksidaz ve katalaz) sentezinin indüklenmesi yoluyla oksidatif stresi azaltarak ayrıca vazodilatasyon ve anjiyogenez stimülasyonu yoluyla doku oksijen kaynağının iyileştirerek etki eder. Bu nedenle kas, tendon ve eklem ağrılarında kullanılmaktadır (10-11).

Bu çalışmada; fibromiyalji hastalarında kullanılan “major ozon otohemoterapi” tedavisi öncesi ve sonrasında Fibromiyalji Etki Anketi, Beck Depresyon Envanteri, Pittsburg Uyku Kalite İndeksi, SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği, VAS skoru kullanılarak klinik iyileşmenin retrospektif olarak değerlendirilmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Fibromiyalji Sendromu

2.1.1 Tanım

FMS; etiyojisi bilinmeyen, 3 aydan uzun süren yaygın vücut ağrısı (özellikle sırt ve omuz ağrısı) ve tendinomüsküloskeletal bölgelerde hassasiyetle karakterize kronik bir yumuşak doku romatizmasıdır. FMS'li hastalarda ağrının yanında sıklıkla yumuşak doku şişliği, ellerde ve ayaklarda uyuşma, tutukluk hissi, temporomandibular disfonksiyon, sabahları yorgun kalkma, uyku bozukluğu, baş ağrısı, depresyon, anksiyete, dismenore, irritabl barsak sendromu, huzursuz bacak sendromu, sicca semptomları, raynaud fenomeni gibi semptomlar da eşlik etmektedir (12-13-14).

2.1.2 Tarihçe

Fibromiyalji hastalığı tanımlanmadan önce hipokrat zamanına dayanan, belirli bir organik nedeni olmayan ancak kronik ağrı ve somatik şikâyetlerle giden bir hastalığın varlığı bilinmektedir. Avrupa'da 1700lü yıllarda, eklem romatizmasıyla yumuşak doku ağrısının farklı olduğu farkedilmiş ve fibromiyaljiyi kas romatizması altında incelenmiştir (21). 1850 yılında Froriep, bu hastaların kaslarının basınca fazla hassas olmakla birlikte lokal ya da sistemik enflamasyonun eşlik etmediğini belirtmiştir. Aynı zamanda bu hastalarda uykusuzluk ve yorgunluğun eşlik ettiğini belirtmiştir (16).

1840lü yıllara kadar 'nörasteni' olarak tanımlanan fibromiyalji; 1904 yılında Sir William Gowers'ın kas ağrıları ve kas hassasiyetinin fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını belirtmesi üzerine 'fibrositis' olarak tanımlanmış (15). Fibrositis terimi Stockman'ın fibröz dokuda ödematöz değişiklikler gördüğünü söylemesiyle bu terim patolojik temele dayandığı gerekçesiyle yaygın olarak kullanılmaya başlanmış (12,18). Bu kullanımın yanı

sıra fibromiyaljinin tanımlanmasında psikojenik romatizma, non-artikuler romatizma, muskuler romatizma, yumuşak doku romatizması, miyofibrozitis terimleri de kullanılmıştır (19).

1968 yılında Trout fibromiyaljiyi yaygın kas-iskelet sistemi ağrısının yanı sıra yorgunluk, uyku bozukluğu ve kaslarda tendonların yapışma yerlerindeki hassasiyet semptomlarıyla birlikte FMS olarak tanımlamıştır (20).

FMS'nin bugün kullandığımız anlamda tanımı 1970'li yıllarda, Smythe ve Moldofsky'nin çalışmalarının sonuçları ile yapılmıştır. Bu tanımlamayla hastalıkta periferik enflamasyon olmamakla beraber yaygın ağrı ve hassas nokta tanımlaması yapılmıştır. 1976 yılında Hench fibrositis yerine ilk defa fibromiyalji kelimesini kullanmıştır (21).

1972'de Smythe fibromiyalji hastalığının vücuttaki her bölgede yaygın rastlandığına dikkat çekmiştir. 1975'te Moldofsky fibromiyaljide non-REM dönemindeki uyku bozukluğunu tanımlayarak anormal uyku paternleriyle birlikte santral sinir sistemi tutulumu olabileceğini iddia etmiştir (12,15).

1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından fibromiyalji kriterleri belirtilmiştir (22).

2.1.3. Epidemiyoloji

Genel polikliniklere başvuran hastaların %5-6'sını, romatoloji polikliniklerine yeni başvuranların %10-20'sini FMS olan hastalar oluşturmaktadır (15). Toplumdaki prevalansı yüzde 1 ile 5 arasında değişkenlik göstermektedir. Her yaş ve cinsiyette görülebilir ancak hastaların %85-90'ını 40-60 yaş kadınlardan meydana gelmektedir (23,24). Kadınlarda erkeklerden 9-10 kat daha sık olduğu görülmektedir (25).

1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği'nin yaptığı çalışmada hastaların %89'u kadın olarak belirlenmiş. Yine aynı çalışmada ortalama yaş 49 olarak belirtilmiştir. Toplumdaki en yaygın romatolojik hastalıklardan biri olan

osteoartritten sonra en sık görülen ikinci romatolojik hastalık olarak belirtilmiş (26).

Prevalansı ülkeler arasında değişiklik göstermekle birlikte gelişmiş kültürlerde ve sanayileşmiş ülkelerde yaşayanlarda daha sık görülmektedir (17). Fibromiyalji görülme sıklığının yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %2 (kadınlarda %3,4, erkeklerde %0,5), Kanada'da %3,3 (kadınlarda %4,9 erkeklerde %1,6) olduğu saptanmış (6). Prevalans, ülkeler arasında değişimin yanı sıra yaşla birlikte de artış göstermektedir. En sık 5-6. dekat arasında görülmektedir (27).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise 20-64 yaş 1930 kadından %3,6'sında FMS'ye rastlanmıştır (28). FMS'nin çocuk popülasyonunda da görülebildiği bilinmekle beraber çocuklardaki semptomları belirlemek yetişkinlere göre zor olduğu için çocuklardaki prevalansı net olarak bilinmemektedir (29).

2.1.4. Etyopatogenez

FMS'de etyoloji net olarak saptanamamıştır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı yapısal, biyokimyasal, nörohormonal, immunolojik, kas ve sinir sistemi, psikolojik, çevresel ve genetik faktörlerin bu sendromun gelişmesinde etkili olabildiği gösterilmiştir (30,31,32).

2.1.4.1 Periferik Mekanizmalar

FMS'de ön plandaki semptomun sıklıkla kas iskelet sistemindeki ağrı olması bu sendromda öncelikle kasta bir patoloji aranmasına sebep olmuştur. FMS'de, hastaların trapezius kasındaki hassas bölgede ATP ve fosfokreatin düzeyinde azalma olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda trapezius kasındaki

kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğu da saptanmıştır. Bu yırtılmaların devamlı mikrotravmaya bağlı bir sekeli yansıtır olabileceği düşünülmüştür. Bu da devamlı ağrı olmasına katkıda bulunabilir (33).

FMS'ye yönelik yapılan bir diğer çalışmada egzersiz esnasında kontrol grubuna oranla FMS olan hastaların kaslarında düşük kan akımı olduğunu göstermişlerdir. Bu veri FMS'de ağrının sebebinin iskemiye bağlanmasına neden olmuştur (34).

FMS olan hastalara yapılan yüzeysel EMG çalışmalarında FMS olmayanlarla kıyaslandığında kontraksiyonlar arasında kontrollerden daha yüksek seviyede elektromiyografik kas gerilimi saptamışlardır (35,36).

FMS'de ağrının periferik kaynaklı olduğunu gösteren kaslara ilişkin özellikler ve bulgular bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; hastalarda karakteristik hassas noktaların bulunması ve bu noktalarda kas oksijenizasyonunun fokal olarak azalması, hastaların ağrılı bölgeyi lokalize edebilmesi, egzersizden tipik olarak 24 saat sonra ağrının artması, epidural blokla ağrıda azalma meydana gelmesi, yüksek enerjili fosfat düzeylerinde fokal azalmalar, tetik nokta enjeksiyonu sonrası bölgesel ağrıda azalma, duyarlı nokta bölgelerinde iğne EMG aktivitesinde artmadır (37)

2.1.4.2 Santral Mekanizmalar

2.1.4.2.1 Uyku Bozuklukları

FMS olan hastaların büyük bir kısmında sık uyanmak ve dinlendirmeyen uyku gibi şikayetler bulunmaktadır (38). Hastalarının EEG'lerinde uyku esnasında anormal paternlerin olduğu gösterilmiştir (39). Bu anormal patern, alfa EEG non-REM anomalisi olarak isimlendirilir ve normalde bulunan delta dalgalarına alfa dalgalarının eklenmesi anlamına gelir. Normal bir kişide, uykuya geçişte EEG'de izlenen trasede genel bir yavaşlama ve amplitüdde azalma görülür. Eğer kişide gerginlik ve anksiyete varsa, EEG'de düşük amplitüdü hızlı

aktivite ortaya çıkar. FMS olan hastalarda ise uykuya geçişte, biyoelektrik aktivitenin amplitüdü artar ve o zamana kadar görülmeyen alfa dalgaları meydana çıkar (40).

Normal bir kişi, uykuya dalınca, 60-90 dakika süren non-REM uyku dönemiyle başlar ve uyku boyunca REM ve non-REM uyku dönemleri birbirini izler. FMS olan hastalarda, non-REM uyku döneminde 10-12 siklus/sn'lik alfa dalgaları ile siklus bozulur ve bu durum EEG'ye yansır (41). Ancak başka bir çalışmada da bu EEG bulgularının FMS'ye özgü olmadığı ve diğer kronik ağrı sendromlarında da ortaya çıktığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, uyku bozukluğunun endojen bir bozukluğa mı bağlı yoksa anksiyete, depresyon veya ağrıya sekonder olarak mı geliştiğine dair net bir kanıt bulunmamaktadır (42).

2.1.4.2.2 Nöropeptid ve Nörohormonal Bozukluklar

FMS olan hastalarda hipotalamo-pituiter-adrenal aks işleyişinde bozukluk saptanmıştır. Bu bozukluklardan biri stres hormonu olarak da bilinen kortizol hormonunun diurnal ritminde bozulmadır. Bu hastalarda kortizol düzeyi akşamları yüksek olarak saptanmış olup, deksametazon testinde anormallik ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarında düşüklük olduğu da gösterilmiştir (43, 44).

Aynı zamanda yapılan diğer çalışmalarda da büyüme hormonu olarak bilinen growth hormon düzeylerinin sağlıklı insanlardaki orana göre düşük ve stimülasyon sonrası büyüme hormonu salgılanmasının bu hastalarda daha az olduğu gösterilmiştir (45).

Prolaktinin gece sekresyonu da büyüme hormonu gibi uykudan etkilendiği için hiperprolaktinemisi olan kadınlarda hassas noktalardaki hassasiyet eşiği anlamlı derecede düşük bulunmuştur (46).

FMS olan hastaların tirotropin salgılatıcı hormona yanıtının FMS olmayan hastalara göre farklı olduğu, tiroid hormonların sekresyonlarının

beklenenden az arttığı tespit edilmiştir. Ancak buna rağmen serbest tiroid hormon düzeyleri hastalarda normal aralıkta bulunmuştur (47).

FMS olan hastalarda otonom sinir sisteminde disfonksiyon gözlenmektedir. Tilt masası testinde ortostatik hipotansiyon ve ağrıda artış gözlenmiş, ayrıca supin pozisyonda istirahat kalp hızında artış ve kalp hızı değişkenliğinde azalma saptanmıştır. Ancak bozukluklar FMS'ye özgü olmayıp kronik ağrılı birçok durumda saptanmaktadır (48,49).

FMS'nda nöroendokrin sistemin rolünün araştırılması kapsamında, serotonin ve substans P seviyeleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. FMS olan hastalarda uykunun dinlendirici olmasını sağlayan aynı zamanda ağrılı uyarının algılanmasında da rol oynayan serotonin hormonu ve prekürsörü olan triptofan mekanizmalarına anormallik mevcuttur (50).

Serum serotonin düzeyinin FMS olmayan insanlarla karşılaştırıldığında, azalmış olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda plateletlerde serotonin reuptake reseptörlerinin sayısı artmıştır. MAO inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar ise, serotoninin inaktivasyonunu inhibe ederler ve plazma aktif serotonin düzeyini artırır ve böylece semptomların gerilemesini sağlar. Trombositlerde, membran yüzeyinde serotonin gerialım bölgeleri vardır. FMS'li hastalarda, FMS olmayan hastalarla karşılaştırıldığında trombositlerdeki serotonin gerialım reseptörlerinin yoğunluğundaki artış, serum serotonin düzeyindeki azalma, serotonin yetmezliği varsayımını desteklemektedir (51).

Serotonin, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksının sirkadyen ritmini etkiler. Çeşitli çalışmalar serotonin ve serotonin agonistlerinin pituiter-adrenal sistemi stimüle ettiğini, hipotalamustan kortikotropinrelasing hormon (CRH) salınımını stimüle ettiğini göstermiştir. HPA aksı aktivitesinin serotonin düzeyleri ve serotonin reseptörleri yoğunluğuyla paralel olduğu gösterilmiştir (52). Kas-iskelet sistemi ağrısı, anksiyete, uykusuzluk, psödodepresyon, barsakla ilişkili yakınmalar, dizesteziler, hipotiroidizm, iklimle ilişkili alevlenmeler ve hatta immün hücrelerin disfonksiyonunun serotonin eksikliğine bağlı olduğu

bildirilmektedir (54,55). Birçok hayvan çalışmasında, beyin serotonerjik aktivitesiyle ağrı arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (57).

Ağrı transmisyonunda serotonin kadar önemli olan substans P düzeyleri ile de ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Merkezi sinir sisteminde ağrılı uyarının işlenmesi sırasında substans P ağrının algılanmasını kolaylaştırmakta olup, serotonin ve norepinefrin ise ağrı algılanmasını inhibe etmektedir. Substans P düzeyleri üzüntü, gerginlik, dikkat dağınıklığı, ağrı ve bellek bozukluğuyla bağlantılı olup etki mekanizması ise belirsizliğini korumaktadır. Ancak egzersizle, endorfinler ve opioid peptidlerle substans P düzeyinin artmakta olduğu bilinmektedir (53). FMS'li hastalarda beyin omurilik sıvısında (BOS) substans P düzeyleri normal kontrollerden 3 kat daha yüksektir ancak bu durum semptomların tümünü açıklamak için yeterli olmayıp başka anormallikler de bulunmalıdır (50,59).

Ağrının şiddeti ve sabah uykudan uyanıldığı sırada hissedilen ağrı ile serum serbest triptofan düzeyi arasında ters korelasyon bulunmaktadır (50,52). Triptofan, triptofan dekarboksilaz enzimiyle oksidatif dekarboksilasyona uğrar ve 5-hidroksitriptamin (5-HT, Serotonin)'e dönüşür. 5-HT, monoaminoksidaz (MAO) tarafından metabolize olarak inaktif 5- hidroksiindolasetikasite döner ve elimine olur. Tedavi amacıyla diyetlerine triptofan eklenen hastalarda plazma triptofan düzeyinde artma ve semptomların şiddetinde azalma görülmüştür. (52,54,55).

2.1.4.2.3 Psikiyatrik Bozukluklar

FMS'li hastaların semptomlarına rağmen fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde hastalığa spesifik bir bozukluk bulunamayışı semptomların psikolojik kaynaklı olabileceği düşüncesini uyandırmaktadır. Bu hastalar yaşamları boyunca yüksek düzeylerde psikolojik stres ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar göstermeye meyillidir. Ancak bu hastalardaki anormal ağrı algılaması ve diğer semptomları sadece psikiyatrik hastalıklara bağlanamaz.

Bununla birlikte psikiyatrik hastalık ve psikolojik stresin ağrı şiddetini algılamasını arttırabileceği kabul edilmektedir (62). FMS'li ve romatoid artritli iki hasta grubunu karşılaştırılmış ve FMS'li hastalarda acelecilik, hipokondriazis, histeri, manik, şizofreni gibi hastalıklar daha yüksek saptanmış (63).

FMS'li hastaların semptomlarının başlamasında stres etmenleri olarak kabul edilen fiziksel travma, infeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immünite aktivasyonunun etkili olduğu düşünülmektedir (64-25). FMS'li hastaların %14-23'ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren çalışmalar sebebiyle fiziksel travmanın da hastalığın başlamasında önemli bir etmen olduğu düşünülmektedir (66, 67).

2.1.4.3 İmmün Sistem Değişiklikleri

FMS'nin immün sistem ile ilişkili bir hastalık olabileceğine dair geçerli kanıt yoktur. Ancak sitokinlerle ilişkili olabileceğine dair ilk şüphe kanser hastalarından interlökin-2 (IL-2) tedavisi alanlarda FMS'ye benzer şikayetlerin olması sonucu oluşmuştur (54). Sitokinlerin bazı fizyolojik etkileri ile FMS semptomları arasında bağlantı olduğu öne sürülmüştür. Bu sitokinlerden bazıları; TNF- α , İL-1, IFN- γ , İL-2, İL-6, İL8, İL-10 olarak belirtilmiştir (60). Bunun üzerine bu konu üzerinde çokça farklı yöntemle çalışma yapılmış ancak çalışmalardaki hasta sayılarının yetersiz olması ve farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar çıkması üzerine etyopatagenezde etkisi üzerine kesin bir sonuca varılamamıştır (61).

2.1.4.4 Genetik Faktörler

FMS'nin temporomandibular hastalıklar, irritabl bağırsak sendromu gibi bir grup hastalıkla birlikte görülmesi etiolojide genetik faktörlerin rol oynayabileceğini akla getirmiştir. Bu konuda yapılan incelemelerde FMS'li

hastaların birinci derece yakınlarında hastalığın sıklığı sekiz kat fazla bulunmuştur (68). Romatoid artritli hastalarla karşılaştırmalı yapılan bir diğer çalışmada ise genetik yatkınlığın FMS'li hastaların birinci derece yakınlarında, romatoid artritli hastaların yakınlarına göre, 8,5 kat daha fazla arttığı görülmüştür (69).

FMS'li hastaların tedavisinde kullanılan bazı antidepresan ilaçların semptomları azaltması sebebiyle serotonin ve katekolamin yolları ile ilişkili genlerin etyopatogeneizde etkili olabileceği düşünülmüştür (70, 71).

2.1.5 Klinik

Fibromiyaljide kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, yorgun uyanma, sabah tutukluğu, ekstremitelerde soğukluk hissi, kronik baş ağrısı (migren), temporamandibuler eklem ağrısı, yumuşak dokularda şişlik hissi, dismenore, premenstruel sendrom, irritabl barsak sendromu, anksiyete, raynoud fenomeni şeklinde çok farklı bulgular görülmektedir (72). Fibromiyaljide ağrının şiddeti tipik olarak zaman içerisinde değişkenlik gösterir artar veya azalır; uzamış inaktivite, yumuşak doku travmaları, cerrahi, bozulmuş uyku düzeni, soğuğa maruziyet, psikolojik stresörler ağrının ortaya çıkmasını tetikler (73).

Hastalığın en önemli semptomu yaygın kronik kas iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının yaygınlığı; vücudun hem sol hem sağ tarafında, hem alt hem üst vücut yarısında ve aksiyal iskelette ağrı olmasını, kronik olması ise 3 aydan daha uzun süredir devam etmesini tanımlamaktadır. Hastalar ağrının tipini yakıcı ve kemirici, yoğunluğunu ise orta şiddette veya şiddetli olarak ifade etmektedir (74). FMS ağrısı çoğunlukla hastaların boyun, bel ve omuz bölgelerinde görülür. Bu ağrı lokalizasyonları dermatom alanlarından bağımsızdır. Ağrı sabahları daha fazla görülebilir ve sabah tutukluğu ile beraber görülebilir. Hastaların bazılarında gerçek eklem tutulumu olmamasına rağmen eklemlerde şişlik ve ağrı hissedilebilir (75).

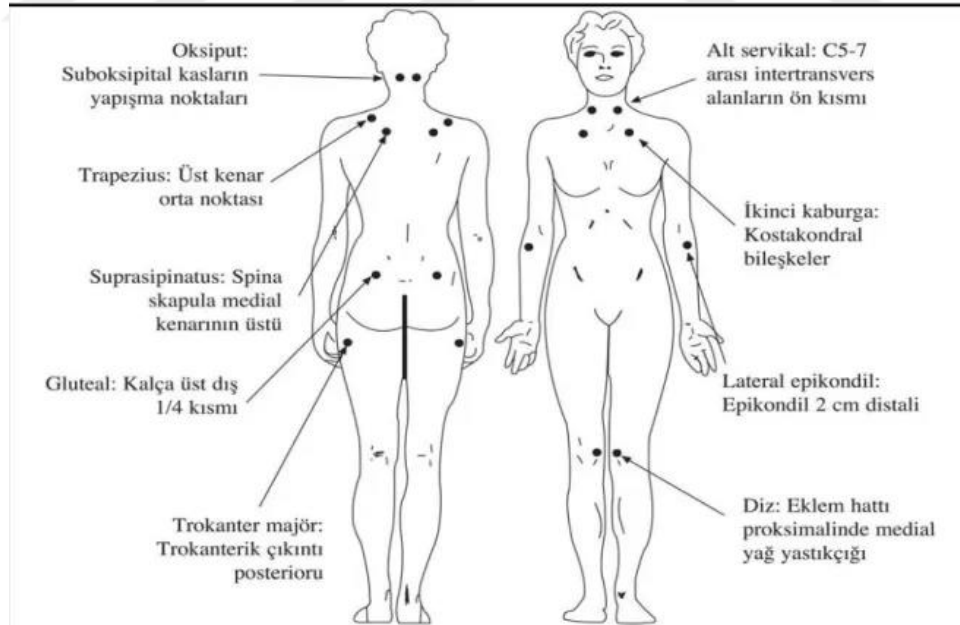
FMS'li hastalarda ikinci en sık görülen belirti çoğunlukla gün boyu süren yorgunluktur. Tüm gün süren yorgunluk hastanın zamanla günlük yaşam aktivitelerini sınırlandırarak fiziksel olarak yetersizliğe sebep olabilir. Bu sebeple FMS'li hastalarda yorgunluk seviyesinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir. FMS hastalarında uyku bozukluğu da yaygın görülmektedir. Uyku bozukluğu açısından sabah yorgunluğu en önemli belirtilerden biridir ve hastaların %75-90'ında saptanmaktadır (76). En sık görülen uyku bozukluğu fonksiyon kaybına sebep olan dinlendirici olmayan uykudur. Hastalar genellikle uykuyu başlatmakta ya da devam ettirmekte zorlanmazlar. FMS'de uyku bozukluğunu değerlendirirken hastada primer bir uyku bozukluğu olup olmadığının tespit edilmesi gerekmektedir (77, 78).

Tablo 2.1. FMS olan Hastalarda Sıkça Birlikte Görülen Somatik ve Psikolojik Bulgular (79)

| | |
|-----------------------------------|--|
| Spesifik olmayan bulgular | - Aşırı yorgunluk: %66- 82 - Uyku bozuklukları: %66- 75 - Kuru göz: %10- 36 - Raynaud sendromu: %17 |
| Nörolojik bulgular | -Baş ağrısı: %66- 82 -Paresteziler: %66- 75 |
| Genitoüriner sistem bulguları | -İdrar kaçırma: %26- 32 -Dismenore: %26 |
| Kas – iskelet sistemi bulguları | - Sabah sertliği: %76- 77 |
| Psikiyatrik bulgular | -Depresyon: %32- 48 -Anksiyete: %28- 48 |
| Gastrointestinal sistem bulguları | -İrritabl bağırsak sendromu: %30- 48 |

2.1.6 Tanı

1990 yılında American Collage of Rheumatology (ACR) tarafından fibromiyalji tanısı için kriterler belirlenmiş olup, günümüzde bu kriterler göz önüne alınarak tanı konulmaktadır. Bu kriterler %88,4 duyarlı ve %81,1 özgüldür. ACR'nin yayınladığı tanı kriterleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir. Hastada FMS'na ek olarak bulunan başka hastalıkların tespit edilmesi tedavi açısından çok önemlidir. Bu tanı kriterlerine göre, fizik muayenede vücuttaki 18 hassas noktadan en az 11 noktada hastanın ağrı belirtmesi ve bu ağrıların kronik ağrı olması yani en az 3 ay devam etmesi gerekmektedir. Hassas noktalar yaklaşık 4 kg'lık bir basınç uygulandığında, hastanın ağrısının olduğunu belirttiği bölgeler olarak tanımlanmıştır. Vücutta özellikle oksiput, alt servikal, trapezius, supraspinatus, ikinci kosta, lateral epikondil, gluteal, büyük trokanter ve diz medialinde yer almaktadır (17). Fibromiyalji tanısı koymak için herhangi bir laboratuvar ve görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır.



Şekil 2.1. Fibromiyalji Sendromlu Hastalardaki Hassas Noktalar (17)

Tablo 2.2. ACR 1990 FMS Tanı Kriterleri (17)

A- 1) Yaygın Ağrı Öyküsü

Tanım: Ağrının en az 3 aydır devam etmesi gerekmektedir. Ağrının yaygın kabul edilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin üzeri ve altında olması gerekmektedir. Buna ek olarak aksiyel iskelet ağrısı (boyun veya göğüs ön duvarı veya torakal omurga veya bel ağrısı) varlığı zorunludur.

A- 2) Bilinen 18 Hassas Noktanın 11' inde Dijital Palpasyonla Ağrı

Oksiput: Suboksipital kas insersiyoları

Alt servikal: C5- C7 intertransvers bölgelerinin önünde

Trapez: Üst sınırının orta noktasında

Supraspinatus: Kasların yapışma yerlerinde, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın

İkinci kosta: 2. Kostokondral birleşim yerinde, üst yüzeylerin hemen dışında

Lateral epikondil: Epikondillerin 2 cm distalinde

Gluteal: Kalça üst kadranında kasın ön kıvrımında

Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntının arkasında

Diz: Eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında

B- Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır.

C- Bir noktanın ağrılı sayılması için hasta palpasyonunun ağrılı olduğunu söylemelidir. 'Hassas' ifadesi ağrılı olarak kabul edilmez.

D- Her iki kritere uyan hastalar fibromiyalji olarak kabul edilir.

E- İkinci bir klinik bozukluğun varlığı fibromiyalji tanısını ekarte ettirmez

FMS'lu hastaların değerlendirmesinde ve çalışmalarda çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Hastalığın etkisini ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için genellikle Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) kullanılmaktadır (80).

Klinikte hassas nokta sayımının tam ve eksiksiz olarak yapılamaması ,hastalara yaygın ağrıya ek olarak yorgunluk ve bilişsel bozukluk gibi bulguların 1990 ACR tanı kriterleri içinde yer almaması, semptom şiddetinin hastalık boyunca aynı seyretmemesi ve semptom şiddeti azalan hastalarda hassas nokta sayısının azalmasına bağlı olarak tanı koyma zorluğu yaşanması üzerine 2010 yılında ACR klinik pratikte alternatif metot olabilecek hassas noktaların olmadığı ve semptom şiddet (SS) leğini içeren yeni kriterler yayınlamıştır (27) (Tablo 2.3)

Tablo 2.3. Fibromiyalji ACR 2010 tanı kriterleri (27)

1) Yaygın ağrı indeksi (Widespread pain index-WPI):

Hastanın geçen haftaki ağrısının, aşağıdaki bölgeler dikkate alınarak kaç bölgede olduğunun skorlanması (0-19 arasında)

| | | | | |
|----------|-------------|-----------|-----------|-------|
| Sağ çene | Sağ üst kol | Sağ kalça | Sağ bacak | Karın |
| Sol çene | Sol üst kol | Sol kalça | Sol bacak | Sırt |
| Sağ omuz | Sağ ön kol | Sağ uyluk | Boyun | Bel |
| Sol omuz | Sol ön kol | Sol uyluk | Göğüs | |

2) Semptom şiddeti ölçeği (Symptom severity scale-SSS):

- Yorgunluk
- Düşünme veya hatırlama ile ilgili sıkıntı
- Dinlenmeden uyanma

A) Bu 3 yakınmanın her birinin son 1 haftaki şiddetinin aşağıdaki skala kullanılarak skorlanması

- hiç sorun olmadı
- hafif derecede sorun, genellikle hafif veya aralıklı
- orta önemli derecede sorun, sıklıkla mevcut ve/veya orta derecede
- ciddi yaygın, sürekli, yaşamımı etkileyecek derecede bir sorun

B) Sahip olunan somatik semptomların* puanlanması

- hiç semptom yok
- birkaç semptom var
- semptomların yarısı/yarıya yakını mevcut
- semptomların çoğu mevcut

***Somatik semptomlar:** Kas ağrısı, huzursuz barsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karın ağrısı/krampı, hissizlik/uyuşma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, mide ağrısı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, güneşe hassasiyet, duyma problemi, çabuk morarma, saç dökülmesi, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, raynaud fenomeni, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, ağız ülserleri, tad almada değişiklik/kayıp, nöbet, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, sık idrara çıkma, mesane spazmları, idrar yaparken ağrı, ürtiker

Semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru: Yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, dinlenmeden uyanma semptom şiddeti skorlarının sahip olunan somatik yakınma skoruyla toplamı. [A + B (a+b+c)] (0-12 arasında puanlama)

Fibromiyalji tanısı için hasta aşağıdaki 3 kriteri karşılamalıdır:

- 1) Yaygın ağrı indeksi (WPI) > 7 ve semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru >5 veya WPI = 3-6 ve SSS skoru > 9
- 2) Semptomlar en az 3 aydır benzer düzeyde olmalı.
- 3) Hastada ağrıyı açıklayabilecek başka bir durum olmamalı.

2.1.7 Ayırıcı Tanı

Yaygın ağrı ve kronik yorgunluk birçok romatizmal ve romatizma dışı hastalıkta görülebilen semptomlardır. Miyofasiyal ağrı sendromu, kronik yorgunluk sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, osteoartrit, polimiyaljiya romatika ve miyozitis gibi romatizmal hastalıklar depresyon, hipotiroidi ve nöropatiler ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar arasında yer almaktadır (81). Romatizmal hastalıklar, hipotiroidi ve nöropatilerin ayırıcı tanısında klinik ve laboratuvar incelemeleri kullanılmaktadır (82). Ancak FMS hastalarının hassas noktalar dışında fizik muayene bulgusunun olmaması, spesifik laboratuvar değerinin olmaması ve görüntüleme incelemelerinin normal olması nedeniyle yanlışlıkla psikiyatrik hastalık tanısı konulabilmektedir. Bu nedenle psikiyatrik hastalıklardan özellikle somatoform bozukluk ve psikojenik ağrı ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (81).

Miyofasiyal ağrı sendromu, bir yumuşak doku romatizması (nonartiküler romatizma) veya bölgesel ağrı sendromudur. Bu sendrom kas veya fasyalarda tetik nokta (trigger point) ve gergin bantların (taut band) varlığı ve bu noktaların uyarılması ile oluşan ağrı, lokal seğirme ve duyuşal değişiklikler ile karakterizedir. Miyofasiyal ağrı sendromu da toplumda sık görölmekle birlikte, özellikle hassas nokta-tetik nokta ayırımının iyi yapılamaması sebebiyle fibromiyalji ayırıcı tanısında karışıklığa sebep olmaktadır. Miyofasiyal ağrı sendromunda fibromiyaljiden farklı olarak dengesizlik, baş dönmesi, tinnitus ve motor koordinasyon bozukluğu gibi proprioseptif bozukluklar, yansıyan ağrı bölgelerinde lokal vazokonstriksiyon, terleme, lakrimasyon, salivasyon ve pilomotor aktivite gibi otonom bulgular görölebilmektedir. Miyofasiyal ağrı sendromunda aktif bir tetik noktada izlenen "seyirme yanıtı" patognomoniktir. Seyirme yanıtı, kasın gergin bandının çekilmesi ile kasta görölen bir kontraksiyon yanıtıdır. Bu kontraksiyon aynı zamanda elle palpe edilebilir (82,83).

Polimiyaljiya romatika (PMR) bazen FMS'nu taklit edebilir. Ancak, PMR'de tutukluk ağrıya göre daha ön plandadır. PMR'de hassas noktalar

bulunmamaktadır. Labaratuvar bulgularında ise artmış sedimentasyon hızı ve kortikosteroidde alınan yanıt olması FMS'den ayrılmasını kolaylaştırır (83).

İnflamatuvar miyozit ve metabolik miyopatiler ise FMS'den, kas kuvvetsizliği ve yorgunluğa yol açmakla birlikte yaygın ağrı olmaması ve kas enzimlerinin normal olması ile ayrılır. FMS enfeksiyöz hastalıkları takiben de ortaya çıkabilir ve enfeksiyöz mononükleoz gibi kronik enfeksiyonları taklit edebilir. Bu kronik enfeksiyonlara HIV, HTVL, Lyme hastalığı, hepatit gibi hastalıklar örnek verilebilir (84).

Kronik yorgunluk sendromu (KYS) ile FMS klinik olarak benzer özellikler göstermektedir (85). Günümüzde KYS de FMS de olduğu gibi klinik özelliklere göre tanı alır. Kronik yorgunluk sendromunun temel özelliği kişinin günlük yaşamını engelleyen kronik yorgunluktur. FMS olan hastaların %20- 70'inde KYS, KYS olanların da %35-75'inde FMS olduğu gösterilmiştir (86).

Psikojenik ağrı; FMS ile karışan bir diğer hastalıktır. Psikojenik kökenli ağrısı olan hastalarda depresyon, sosyal hayata uyum bozuklukları gibi ilave ruhsal problemler görülür. Ayrıca psikojenik ağrıdaki ağrı sinir ve kas sistemlerinin anatomisi ile uyumlu değildir. Ağrı gezici tipte bir ağrı olmakla birlikte belirli bir yeri bulunmamaktadır, hafif palpasyona dayanıklıdır. Hastalık sırasında zaman içinde yeri değişkenlik gösterir, FMS'deki gibi belirgin hassas noktalar yoktur. Hastalar her türlü dokunmaya ani tepki ve geri çekmelerle yanıt verirler (87).

Tablo 2.4. FMS'de Ayırıcı Tanı (87)

| Ayırıcı Tanı | |
|----------------------------------|--|
| Anemi | Kronik yorgunluk sendromu |
| Adrenal disfonksiyon | Miyofasyal ağrı sendromu |
| Kemik iliği hastalıkları | Psikiyatrik hastalıklar (psikojenik ağrı, depresyon, ansiyete vs) |
| Kronik yorgunluk sendromu | Multiple skleroz |
| Hipotiroidizm | İnflamatuvar romatizmal hastalıklar (Romatoid artrit, sjögren sendromu, polimyaljia romatika, spondiloartopatiler) |
| Bağ dokusu hastalıkları | Poliartiküler osteoartrit |
| Polimyozit/ dermatomyozit | Uyku bozuklukları |
| Metabolik miyopatiler | Spinal faset ağrıları, disk herniasyonları |
| Eklem hiper mobilite sendromları | Viral enfeksiyonlar (Lyme, HCV, HIV) |
| Statin tedavisi | Vitamin ve / veya mineral eksiklikleri (vitamin D, B12, demir eksikliği) |
| Metastatik maligniteler | |
| Hiperparatioidi | |
| Nöropatiler | |

2.1.8. Tedavi

FMS'nin etyoloji ve patogenezi tam olarak belirlenemediğinden ve kliniğın hastadan hastaya farklılık göstermesi sebebiyle tek ve kesin bir tedavisi yoktur. Tedavi hastalıktan çok, hastaya yöneliktir. En çok kabul gören tedavi protokolleri FMS'yi bir kas-iskelet sistemi bozukluğundan ziyade sistemik bir hastalık olarak değerlendiren yöntemlerdir. FMS tedavisi multidisiplinerdir ve tedavideki en önemli faktör FMS'nin yaşamı tehdit eden bir hastalık olmadığını anlatarak hastanın eğitilmesidi (88). Tedavi mümkünse fizik tedavi ve rehabilitasyonun yanı sıra, psikolog, fizyoterapist, endokrinolog ve diyetisyen tarafından yürütülmelidir (89).

Günümüzde uygulanan tedavi yöntemlerini, farmakolojik ve diğer tedavi yöntemleri olarak iki grupta incelemek mümkündür (89,90). FMS tedavisinin amaçlarını aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz:

1. Periferik ve santral analjeziyi sağlamak
2. Uyku bozukluklarını düzeltmek
3. Ruhsal bozuklukları düzeltmek
4. Kas ve yüzeysel dokulara kan akımını artırmak

Tablo 2.5. Kanıta dayalı tıp açısından FMS tedavisi (91,92)

| Tedavi Etkinliği açısından güçlü kanıt bulunan yaklaşımlar | Tedavi Etkinliği açısından orta derecede kanıt bulunan yaklaşımlar | |
|---|---|---------------------------|
| Hasta eğitimi | Duloksetin | Güçlendirme egzersizleri |
| Amitriptilin | Pregabalin | Akupunktur |
| Siklobenzapirin | Tramadol | Hidroterapi/Balneo terapi |
| Aerobik egzersizler | Fluoksetin | Biofeedback |
| Kognitif-davranış tedavisi | Sertralin | Milnacipran |
| Multidisipliner terapi | Venlafaksin | |

2.1.8.1 Farmakolojik Tedavi

FMS'nin farmakolojik tedavi basamağını analjezikler, nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar, antidepresanlar ve antikonvülzanlar kullanılmaktadırlar.

2.1.8.1.1 Analjezikler ve Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar:

Parasetamol benzeri analjeziklerin veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar fibromiyaljiye tek başına kullanıldıklarında etkinliği kanıtlanamamıştır. Parasetamol-tramadol kombinasyonları ise yapılan bazı çalışmalarda etkili bulunmuştur. Ancak yapılan bu çalışmalardan birinde parasetamol tramadol kombinasyonunda; bulantı, baş dönmesi ve kabızlık gibi yan etkiler nedeniyle tedaviye devam edilememeye oranı %19, plaseboda ise %12 olarak bulunmuştur (93,94). Sonuç olarak FMS tedavisinde parasetamol ve tramadol gibi basit analjezik ve zayıf opioidlerin kullanımı önerilirken, güçlü opioidlerin kullanımı önerilmemektedir (95).

2.1.8.1.2 Antikonvülzanlar

Antikonvülzan ilaçlar içerisinde pregabalin FMS'de kullanım için 2007 yılında FDA onayı almıştır. Pregabalin ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğunu gibi semptomlar üzerinde etkili olduğu ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (91). Pregabalin voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının $\alpha 2-\delta$ alt ünitesine bağlanır, depolarizasyon esnasında kalsiyum akımını, glutamat, noradrenalin ve P maddesi salınımını azaltır. Randomize kontrollü yapılan bir çalışmada, pregabalinin etkinliğinin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir. Günlük kullanılan 450 mg dozunun ağrı şiddetini azaltmada etkinliği; 150 mg ve 300 mg ye göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada 450 mg ve 300 mg günlük kullanım dozunun uyku kalitesi ve yaşam kalitesi üzerine etkinliği de kanıtlanmıştır. (96). Pregabalin tedavisinde analjezik etki 300-600 mg/gün doz aralığında elde edilmekte olup etki bir hafta içerisinde başlamaktadır. Ancak parasetamol tramadol kombinasyonunda olduğu gibi pregabalin kullanımında da yan etkiler belirtilmiştir. Bu yan etkiler sersemlik ve uyku hali olup, yapılan çalışmalardan birinde tedavi süresince ilk 6 aylık kullanım takibinde bu yan etkilerin azaldığı belirtilmiştir (97,98).

Pregabalin yanında gabapentinin de FMS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. FMS tanısı almış 75 hastada 12 hafta süre ile gabapentin 1200-2400 mg/gün kullanılmış ve ağrı şiddeti skorunda üzerinden yapılan çalışmada iyileşmede etkili olduğu bulunmuştur (99).

Bir GABA prekürsörü olan sodyum oksabatın ise yorgunluk, ağrı ve uyku bozukluğu tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir (100). Zopiklon ve zolpidemin gibi sedatif-hipnotik ilaçların da FMS tedavisinde yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bu ilaçlar ağrıdan çok uyku bozukluğu ve yorgunluk tedavisinde etkili olmaktadır (101). Ancak bu ilacın kötüye kullanımını açısından dikkatli olmak gerekir.

2.1.8.1.3 Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresan (TCA) ve benzeri ilaçlar tedavisinde üzerinde en fazla çalışılan gruptur. Bu ilaçların analjezik etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte sinir uçlarında serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe ederek, inen antinosiseptif sistem aracılığıyla olduğu kabul edilmektedir. Norepinefrin üzerinden daha fazla etki etmektedir. Bunun yanında endojen opioid sistemin etkinliğini de artırdığı düşünölmektedir. Yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada bu ilaçları kullanan FMS'li hastaların %25-45'inde klinik olarak anlamlı fayda görölmüştür. (94, 102). Özellikle en sık kullanılan amitriptilinin ağrının azaltılmasında etkinliği kanıtlanmıştır. (103, 104). Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda trisiklik antidepresanların özellikle ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk gibi FMS semptomlarını tedavi ettiği gösterilmiştir. TCA'ların avantajlarından biri ise kullanım dozunun düşük ve kullanım süresinin 6-12 hafta gibi kısa olmasıdır. Bu ilaçların ağız kuruluğu, konstipasyon, sıvı retansiyonu, kilo artışı, konsantrasyon güçlüğü gibi yan etkileri kullanımı zorlaştırmaktadır. Desipraminin antikolinergik yan etkisi daha az olmasına karşın FMS üzerine etkinliğine dair daha az çalışma bulunmaktadır. Desipraminin kardiyotoksik etkileri nedeni ile yaşlılarda kullanımı kısıtlıdır (105).

2.1.8.2 Nonfarmakolojik Tedavi

2.1.8.2.1 Egzersiz

FMS'de hastaların belirgin ağrı ve yorgunluk şikayeti olmaktadır. Bu ağrı ve yorgunluk hastada hareket kısıtlılığına sebep olmakta ve günlük iş yapabilme kapasitesini azaltmaktadır. FMS'li hastalarda sıklıkla sedanter yaşama bağlı olarak kardiyorespiratuvar uyum ortalamasının altındadır. Bu hastalarda egzersiz sırasında ağrının santral sinir sisteminde işlenmesinde bozukluk olduğu için, kas-iskelet sistemindeki mikrotravmalar periferik duyuşal girdileri arttırarak hastayı sedanter yaşama itmektedir (106-107).

Birçok çalışma egzersiz sonucunda β -endorfin düzeylerinin kanda arttığı gösterilmiştir. Ayrıca egzersiz sonrasında kanda ACTH ve kortizol düzeylerinin artmasının da FMS'ye bağlı şikayetleri azaltabileceği düşünölmüştür (107). FMS'li hastalara egzersizi de içeren bir tedavi programı hazırlanmış ve 6 ay sonrasında egzersizin tedaviyi olumlu yönde etkilediği sonucu elde edilmiştir (108).

2.1.8.2.2 Psikoterapi

FMS'de ağrıların psikolojik olması sebebi ile hastalar bu hastalık karşısında endişeye kapılmaktadır. Hastalara depresyon anksiyete gibi sebeplerin hastalığın semptomlarını arttırabileceği anlatılırken her hastada bu faktörlerin etkili olmadığı da açıklanmalıdır. Hastaların günlük hayatında bu durumu tetikleyen diğer konuların da araştırılması amacıyla bazı hastalar psikolog veya psikiyatriste yönlendirilmelidir (87,109).

2.1.8.2.3 Stellat Ganglion Blokajı

FMS'lu hastalarda ciddi üst ekstremite ağrısında stellat ganglion blokajı da faydalı olabilir (110).

2.1.8.2.4 Tamamlayıcı ve Alternatif tedaviler

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavileri 5 başlık altında izleyebiliriz (111)

1. Alternatif tıbbi tedaviler (örn. akupunktur, homeopati, ozonterapi)
2. Biyolojik temelli terapi (örn. nütrisyonel destekler, diyet değişiklikleri)
3. Enerji terapileri (örn. manyetik terapi),
4. Manipulatif ve vücut temelli uygulamalar (örn. şiropraktik uygulamalar, masaj),
5. Zihin-vücut ilişkisini kullanan uygulamalar (örn. biyofeedback, hipnoterapi).

Bu tedavi yöntemlerinden hiçbirinin etkinliği kesin olarak kanıtlanamamıştır. Yine de en güçlü kanıt akupunktur lehinedir. Alternatif tedaviler FMS tedavisinde tek başına kullanılmamakla birlikte hastaların özelliklerine göre bireysel fayda sağlanabilir (112).

2.1.8.2.5 Hassas Nokta Enjeksiyonu

FMS hastalarında periferik ağrı mekanizmasına yönelik yapılan bu tedavide, lokal anestezi madde ile ağrıyı azaltılmakta ve iskemik alana yapılan uyarı ile kanlanma artışı sağlanmaktadır. FMS'lu hastalara yapılan lidokain enjeksiyonu sonrası, 2 hafta ile 2-3 ay arasında semptomsuz dönem gözlemlenmiştir (113).

2.1.8.2.6 Fizik Tedavi Ajanları

Ultrason: Tıpta tedavi ve teşhis amaçlı kullanılan ultrason, derin ısıtıcı ajan olarak da kullanılabilir. Burada piezoelektrik olayı denilen quartz kristallerinin yüksek frekanslı bir elektrik alanında titreşmesi söz konusudur. Ultrason tedavisi 5-10 dakika süreyle günde 2 defadan haftada 3 defaya kadar aralıklarla uygulanabilir (114). Bu yöntemin mikromasaj etki, kas gevşemesi, ağrı eşiğinde yükselme gibi faydaları bulunmaktadır. Bu sayede de FMS'lu hastalardaki basınca karşı artmış multifokal hassasiyeti azalmaktadır. Ultrasonun derin ısıtıcı etkisi ile kas içciklerinin ısıtılması ve kapı kontrol mekanizması ile ağrı ileti sisteminin santral düzeyde inhibe edilmesi beklenir (115).

Hidroterapi: Suyu immersiyon; mekanik (suyun kaldırma kuvveti, hidrostatik basınç viskozite) ve termik özellikleri ile pek çok sisteme (dolaşım, solunum, kas-iskelet sistemine, renal ve endokrin sistemlere, santral ve periferik sinir sistemlerine) etkilidir (116).

TENS: FMS tedavisinde transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) lokalize ağrı tedavisinde kullanılmaktadır (117). Yapılan çalışmalarda, TENS'in ağrı kontrolünde %25-95 arası fayda sağladığı gösterilmiştir (118)

2.2 Ozon Tedavisi

2.2.1 Tıbbi Ozon

Ozon üç oksijen atomundan oluşan doğada gaz halinde bulunan bir moleküldür. Oksijen molekülünün (O^2) kararlı haline karşın, ozon (O^3), dinamik ve kararsız bir yapıya sahiptir. Alman kimyacı Christian Friedrich Schönbein tarafından 1839 yılında keşfedilmiştir. Ozon renksiz ve keskin kokulu bir gazdır (9-119). Katı veya sıvı halde patlayıcıdır. Ozon gazının yarılanma ömrü 20 santigrat derecede 40 dakika, 0 santigrat derecede 120 dakikadır (120). Ozon gazı keşfedildikten sonra 1860 yılında Monaco şehrinin su arıtma tesisinde

güçlü oksidasyon yapabilme özelliğinden dolayı dezenfeksiyon amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Virüs ve bakterileri öldürmenin yanı sıra diğer mikroorganizma ve toksinlerini de okside edebilir. Ozon ayrıca fenoller, pestisitleri, deterjanları, kimyasal atıkları ve aromatik bileşikler de etkili şekilde nötralize edebilir. Ozon kimyasal yapısı itibariyle radikal özelliği taşımamakla birlikte, florin ve persülfat'ın ardından, üçüncü en güçlü oksidan maddedir (119). Ozon oluşumunu gösteren tepkime aşağıda gösterilmiştir.



Çok reaktif bir gaz olan ozon canlılar için toksiktir. Vücudumuzda ozonun toksik etkisine en hassas organ akciğer ve gözlerdir. Ozonun etkisi konsantrasyon, sıcaklık, nem ve maruz kalınan süreye bağlı olarak değişir. Örneğin akciğerlerde düşük konsantrasyon ozon inhalasyonu, boğazda irritasyon ve buna bağlı öksürüğe neden olabilirken yüksek konsantrasyonlardaki inhalasyon ise bronşiyal mukoza ve pnömosit hücresi hasarı yaparak akciğer ödemeine neden olabilir (121).

Medikal ozon saf oksijenden, sessiz elektrik deşarjıyla hazırlanır. Ozon/oksijen karışımı vücuda çeşitli yöntemlerle uygulanabilir. Başlıca uygulama yöntemleri arasında intramusküler, intraartiküler ve intradiskal enjeksiyonlar, intravenöz, intraplevral, intrarektal uygulamaları da vardır (9).

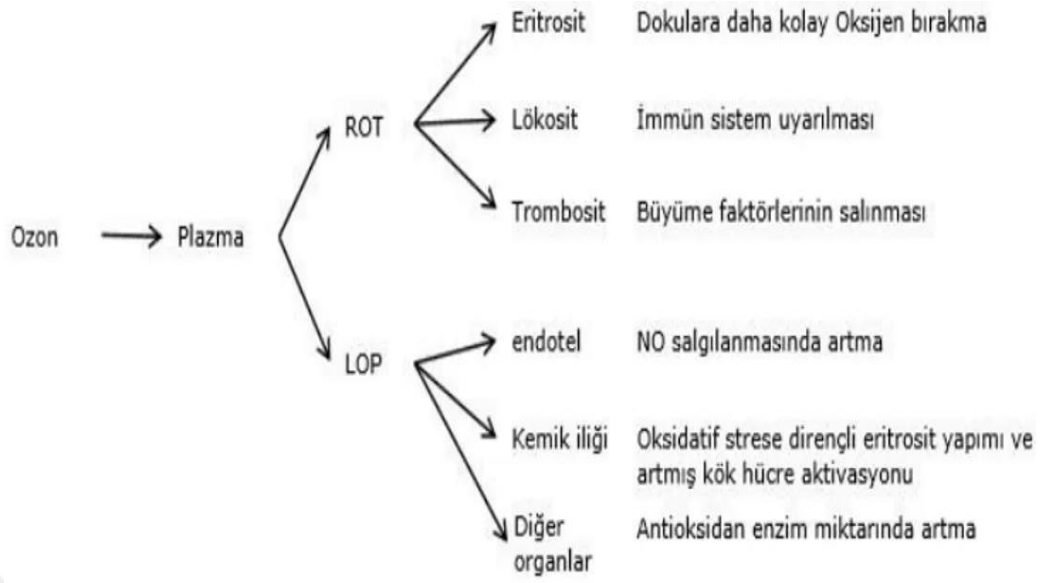
2.2.2 Majör Otohemoterapi ve Etki Mekanizması

1974 yılında Wolff tarafından bulunan yöntem; hastadan alınan kanın (50–270 ml), O³'e dayanıklı bir şişede 5-10 dakika O²/O³ karışımıyla etkileşmesinden sonra yeniden aynı kişiye verilmesidir (ototransfüzyon) (9,122). Bu uygulamanın adı majör otohemoterapidir (MHT). O²/O³ karışımı, MHT yöntemi kullanıldığında, O³ öncelikle çoklu doymamış yağ asitleriyle, daha sonra antioksidan moleküllerle ve en son sülfidril grubu bulunan bileşiklerle tepkimeye girer. Karışımdaki O³'ün miktarı ile ilişkili olarak proteinler, karbonhidratlar, DNA ve RNA bu tepkimeden etkilenebilmektedir. Bu bileşikler

O³ ile karşılaştığında elektron vericisi gibi davranarak yükseltgenir. Sonuç olarak O², H₂O₂ ve HClO gibi reaktif oksijen bileşiklerİ (ROT) ortaya çıkar (9).

MHT ile uygulanan O²/O³ karışımındaki O³, plazma içerisinde hızlıca çözünür. Sıvılardaki çözünürlüğü yüksek olan O³'ün bir bölümü, karışım için hazırlanan plazmada bulunan antioksidanlar ile tepkimeye girip bunların miktarını düşürür. Bu anlık olaylar sırasında çeşitli oranlarda ROT da ortaya çıkabilmektedir. Oluşan radikallerin yarı ömürleri çok kısadır ve radikaller, alınan kan daha hastaya geri verilemeden, yani ototransfüzyondan önce ortamdaki temizlenerek yerlerini lipid oksidasyon ürünlerine bırakırlar. Bu ürünlerin büyük bölümü kanda en çok bulunan hücre olan eritrositlerin zarlarının yükseltgenmesi ile oluşur. Eritrosit zarındaki doymamış yağ asitleri yükseltgenmeye oldukça duyarlıdır (9,123,124).

H₂O₂ eritrositlerde 2,3-difosfogliserat düzeyinin yükselmesi ile hemoglobin-oksijen disosiasyon eğrisinin sağa kaydırır. Böylece O²'nin dokulara daha kolay bırakılmasını sağlar. Plazmada derişikliğı yükselen H₂O₂, diffüzyon ile hücrelerin içine kolaylıkla girerek; lökositlerde ve endotelial hücrelerde çeşitli interferon, interlökin ve transforme edici büyüme faktörü yapımını da arttırıcı etkiler ortaya çıkarır. MHT sonrası O³'lü kanın vücuda geri verilmesi ile oluşan tedavi edici etkiler şekil 2.2'de belirtilmiştir (124).



Şekil 2.2: O³ tedavisinin etkileri (ROT: Reaktif oksijen türevleri, LOÜ; Lipid oksidasyon ürünleri) (124)

Ozon tedavisinde dikkat edilmesi gereken hususlar:

Ozon, hiçbir zaman saf olarak verilmemeli ve belli oranda oksijenle karıştırılarak uygulanmalıdır. Bu karışımda oksijen %95'ten az, ozon %5'ten fazla olmamalıdır.

Normal atmosfer havasının bu karışıma girmesi engellenmelidir. Çünkü ozonun reaktif özelliğinden dolayı hava ile teması sonucu toksik bir gaz olan nitrojen dioksit oluşumunu engellemek için normal atmosfer havasının ozon-oksijen gazı karışımıyla teması önlenmelidir.

Ozonun emboliye sebep olmaması için, gaz olarak damar sistemi içerisine verilmemelidir.

Tüm işlemler sırasında ozona dayanıklı malzemenin (paslanmaz çelik, nötral cam ve teflon) kullanılması gerekmektedir (9).

2.2.3 Ozon tedavisinin klinikte kullanımı

Ozon tedavisi, akut ve kronik bakteriyel, viral ve mantar enfeksiyonlarında ve enfekte olmuş yaraların dezenfeksiyonunda ürettiği serbest oksijen radikalleri nedeniyle kullanılmaktadır. VEGF anjiogenesis oluşumunda rol oynamaktadır. VEGF 'nin salınımı makrofaj ve nötrofillerden salınan H₂O₂ ve diğer oksidan maddeler tarafından arttırılır. Ozon da VEGF salınımını arttırarak yara iyileşmesini stimüle etmektedir. Ozonun VEGF salınımının yanı sıra, inflamatuvar yanıtın oluşmasında ve sonuçta yara iyileşmesinin tamamlanmasında önemli role sahip olan transkripsiyon faktörü nuclear factor kappa B (NF-kB) aktivasyonu ile de ilişkisi bulunmaktadır (125,126). Ozon hakkında Sakazaki ve ark. yaptığı çalışmada ise ozonun platelet agregasyonunu arttırarak kanamayı durdurduğu, Transforming growth factor beta (TGFβ) salınımını arttırdığı ve böylece doku yapılanmasında olumlu rol oynadığı sonucuna varılmıştır (127).

Ozon tedavisinin faydalı olabileceğinin düşünüldüğü bir diğer hastalık ise KOAH'tır. Ancak, KOAH'ta geçerli tedavilere ek ozon tedavisinin etkinliğini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ozonla ilgili yapılan bazı çalışmalarda ise ozonun solunum sistemi dokularında Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alfa), İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-8 (IL-8) gibi proinflamatuvar mediatör salınımını artırdığı bunların da metalloproteinaz-9 (MMP-9) artışı ve m-RNA'yı aktive ettiği belirtilmiştir (128).

Ozon tedavisi deriye uygulandığında lipid ve protein oksidasyonunda artma, antioksidan seviyelerinde ise azalma ortaya çıkmaktadır. Deriye ozon uygulaması sonucunda ısı şok proteinlerini artmaktadır. Isı şok proteinleri hücre çoğalması, apoptozis ve inflamatuvar yanıt gibi pek çok fizyolojik sürece katkı sağlamaktadır. Ozon aynı zamanda COX-2 ekspresyonunu arttırarak inflamasyona yol açmakta ve bazal membranı parçalayarak MMP-9 'u arttırmaktadır. MMP-9 dokuda yara iyileşmesi ve tümör gelişiminde rol almakta, keratinosit yapımı ve farklılaşmasını etkilemekte, derinin yaşlanmasından sorumlu tutulmaktadır. Ozon tedavisinin derideki olumsuz etkileri tedavide kullanımı kısıtlamaktadır (128).

Tablo 2.6.: Ozon tedavisinin kullanıldığı klinik hastalıklar (85)

| | |
|-------------------|---|
| BİRİNCİ KATEGORİ | <p>Osteomyelit, plevral ampiyem, fistülize abseler, enfekte yaralar, ağır yaralar, kronik ülserler, diyabetik ayak ve yanıklar.</p> <p>İleri iskemik hastalıklar (alt ekstremitte iskemisi ve kardiyak iskemi).</p> <p>Senil maküla dejenerasyonu (atrofik form).</p> <p>Ortopedik rahatsızlıklar ve lokalize osteoartroz.</p> <p>Kronik yorgunluk sendromu ve FMS</p> <p>Primer diş kökü çürükleri, özellikle çocuklarda.</p> <p>Kronik veya rekürren oral kavite enfeksiyonları</p> |
| İKİNCİ KATEGORİ | <p>Akut ve kronik enfeksiyon hastalıkları, özellikle kemoresistans bakteri, virüs ve mantar enfeksiyonları (hepatit, herpetik enfeksiyonlar herpes zoster, papillomavirüs enfeksiyonu, onkomikozis kandidiyazis, giardiyazis ve kriptosporidiozis)</p> <p>Kanserle ilişkili yorgunlukta modern tedavi yöntemleriyle birlikte uygulanan O³ terapi sonuçları iyileştirmekte</p> |
| ÜÇÜNCÜ KATEGORİ | <p>Otoimmün hastalıklar (multiple sklerozis, romatoid artrit, Crohn hastalığı, psöriyazis).</p> <p>Senil demans.</p> <p>Pulmoner hastalıklar (amfizem, astım, KOAH, idiyopatik pulmoner fibrozis ve ARDS).</p> <p>Deri hastalıkları (psöriyazis ve atopik dermatit).</p> <p>Ciddi sepsis ve multiple organ yetmezliği</p> |
| DÖRDÜNCÜ KATEGORİ | <p>Retinisin pigmentoza</p> <p>Ani işitme kaybı ve tinnitus</p> |

2.2.4. Ozonoterapinin Kontrendikasyonları

O₃'ün kullanımını engelleyen ve kısıtlayan durumlar aşağıda sıralanmıştır (129);

Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği,

Erken evrede hamilelik,

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri kullanan hastalar,

Hipertiroidizm,

Trombositopeni,

Ciddi kardiyovasküler instabilite

O₃'e alerji varlığı

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi

Bu araştırma FMS olan hastalarda majör ozon otohemoterapinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir müdahale çalışmasıdır.

3.2 Örneklem Büyüklüğü ve Hasta Seçimi

Çalışma için gereken minimum örnek büyüklüğü 0.80 güç (p; power), 0.50 etki büyüklüğü (d; effect size) ve 0.05 yanılma seviyesi (α) ile 50 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamız için Ekim 2019-Ekim 2021 tarihleri arasında FMS nedeni ile Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Ağrı Polikliniğine başvuran 18-65 yaş aralığındaki 50 kadın hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'ndan 24.11.2021 tarih 2021-09 karar nolu etik kurul onayı alınmıştır.

Dahil etme kriterleri:

Fibromiyalji tanısı alan fizik tedavi ve farmakolojik tedavi sonrası ağrıları tam anlamıyla geçmemiş, herhangi bir ilaca karşı alerjisi olmayan, kronik ağrılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Dışlanma kriterleri:

Kronik hastalık varlığı, steroid kullanımı, kanser öyküsü, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3 Yöntem

Kliniğimizde major ozon otohemoterapi, rutinde haftada 1 kez olmak üzere 6 seans olarak 6 hafta uygulanmaktadır. Bu yöntemde venöz yoldan kan alınacakmış gibi 'terumo kelebek iğne' ile damar yolu açılır. Terumo kelebek

iğne 19/21 G olup çelik uçludur. Hortumu ozona dayanıklı silikon malzemedен üretilmiştir. Hortum ucunda luer-lock bulunmaktadır



Resim1: Terumo kelebek iğne

Ozon tedavisi için özel olarak hazırlanmış serum seti ile yine ozon tedavisi için özel hazırlanmış kanı içine alabilmek için negatif basınca sahip olan cam şişe kullanılmaktadır. Cam şişe içerisinde alınan kanın pıhtılaşmasını önlemek için sitrat bulunmaktadır.



Resim 2: Transfüzyon seti



Resim 3: Vakumlu şişe 250 ml

Cam şişe ilk olarak kan alınan kol hizasından aşağı seviyede tutulur şişe içerisindeki negatif basınç ve yerçekimi etkisiyle kan cam şişe içerisine dolmaya başlar. Şişe üzerindeki 100 ml seviyesine geldiğinde serum seti kapatılır. Medikal ozon jeneratöründen elde edilen (evozone marka) tıbbi O³ (%95 O²/%5 O₃) 30mcg ve 100 ml ozon silikonlu ozon enjektörü vasıtasıyla alınır.



Resim 4: Silikonlu ozon enjektörü



Resim 5: Tıbbi O³ Jeneratör

Cam şişenin özel bölmesinden daha önce alınmış olan kan şişe içerisine verilir. Daha sonra cam şişe yukarı kaldırılarak serum askısına asılır. Serum seti açılır. Ozon ile yıkanmış kan damar yolu açılan koldan tekrar dolaşım sistemine geri verilir. Bu işlem 10-15 dakika sürmektedir



Resim 6: MHT Uygulaması

3.4 Değerlendirme Parametreleri

Tüm hastalar ilk uygulama öncesinde Sosyodemografik Özellikler, Fibromiyalji Etki Anketi, Beck Depresyon Envanteri, Pittsburg Uyku Kalite İndeksi, SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği, VAS skoru kullanılarak değerlendirilmektedir. Tüm tedavi süreci tamamlandıktan sonra aynı ölçekler ve indeks kullanılarak hastalar tekrar değerlendirilmektedir.

3.4.1 Fibromiyalji etki anketi:

10 maddeden oluşmaktadır. Birinci madde fiziksel fonksiyonu sorgulayan, her biri 0-3 arasında puanlanan 11 sorudan oluşmuştur. İkinci ve üçüncü maddelerde ise hastadan, son bir hafta içerisinde kendini iyi hissettiği ve işe (günlük yaptığı sosyal aktivitelerinde kısıtlılık dahil) gidemediği gün sayısını işaretlemesi istenir. Kalan yedi soru işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, uykudan uyandığında hastanın hissettiği yorgunluk, eklem katılığı, depresyonu sorgulayan maddelerdir. Hastadan sorularda kendisine uygun olan yerleri işaretlemesi istenir (Ek-1). İlk 13 sorudan elde edilen puanlar 10 puana uyarlanır ve ikinci soru ters olarak skorlanır yani düşük rakam hastadaki bozukluğun fazla olduğunu gösterir. Hasta soruları cevapladıktan sonra 0-100 arasında bir puan almaktadır. Fibromiyalji hastasının aldığı ortalama puan 50'dir ve puanın artması fiziksel kısıtlılığın arttığını gösterir. 70 puan ve üzeri ise hastada şiddetli fibromiyalji semptomlarının olduğunu gösterir.

3.4.2 Beck depresyon envanteri:

Depresyon belirtilerini değerlendiren 21 maddelik kendini değerlendirme ölçeğidir. 21 maddenin her biri 4 cümleden oluşmakta olup bu cümlelerin başına 0,1,2,3 şeklinde puanlar belirtilmiştir. Her maddede hastanın kendi durumunu en iyi tanımlayan tek bir cümleyi işaretlemesi istenmektedir (Ek-2). Her 4 maddelik gruplarda işaretlenen cümlelerin puanları toplanır ve hastada depresyon belirtileri ve depresyon düzeyi derecelendirilir.

3.4.3 Pittsburg uyku kalite indeksi:

24 maddeden oluşan bir ölçektir. Bu ölçek uyku kalitesinin niceliksel ölçümünü veren nesnel bir ölçektir. Ölçekteki 24 sorudan ondokuzu hasta

tarafından yanıtlanır ve kendini değerlendirme sorusudur. Kalan 5 soru ise bireyin eş veya oda arkadaşı tarafından yanıtlanır ve hesaplama dahil edilmez (Ek-3). Hastanın yanıtladığı kendini değerlendirme soruları uyku süresi, uyku latansı ve uyku ile ilgili özel problemlerin sıklık ve şiddetini hesaplamak için kullanılır. Puanlanan 18 madde 7 bileşen puanı şeklinde gruplandırılmıştır. Bileşenlerden bazıları tek maddeden oluşmakta iken bazıları birkaç maddenin gruplandırılmasıyla oluşmaktadır. Her bir bileşen 0-3 puan üzerinden değerlendirilerek, her bir bileşen hesaplanır ve 7 bileşenin toplam puanı ölçek toplam puanı olarak hesaplanır. Toplam puan 0-21 arasında değişir. Toplam puanın 5'ten büyük olması "kötü uyku kalitesini" göstermektedir.

3.4.4 SF-36 yaşam kalite ölçeği:

36 maddeden oluşmaktadır ve bunlar 8 farklı fonksiyonun ölçümünü sağlamaktadır. Bu ölçümlerden birincisi fiziksel fonksiyonu değerlendirmektedir (Tüm fiziksel etkinlikleri yerine getirmede kısıtlılık). İkincisi sosyal fonksiyon (Normal sosyal etkinliklerin fiziksel ya da duygusal sorunlar nedeni ile kısıtlanması). Üçüncüsü fiziksel rol güçlüğü (Fiziksel sağlık kısıtlamalarına bağlı olarak işte ya da diğer günlük etkinliklerde kısıtlama). Dördüncüsü duygusal rol güçlüğü (Duygusal sorunlar nedeni ile işte ya da diğer günlük etkinliklerde kısıtlamalar). Beşincisi ruhsal sağlık (Sürekli sakin, mutlu hissetme veya depresyon durumu, genel mental sağlık). Altıncısı canlılık (Yorgunluk düzeyinin belirlenmesi). Yedincisi ağrı (Ağrının şiddeti ve buna bağlı gelişen kısıtlılık). Sekizinci sağlık (Kendi sağlığı konusundaki hisleri) (Ek-4). Bu ölçeğin toplamında hastalara 0-100 arasında puan verilir ve puan yükseldikçe yaşam kalitesi artar şeklinde değerlendirme yapılır. Elde edilen sonuçlar, istatistiksel olarak karşılaştırılacaktır. Sonuçlar tablo ve grafik üzerinde gösterilecektir.

3.4.5 Vizüel Analog Skala (VAS):

Bu skala sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. Bir çizgi kullanılarak bu çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumuna yakın olanı işaretlemesi beklenir. Bizim çalışmamızda ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde 0-10 puan arasında işaretleyerek belirtir (Ek-5). Hastalar için elde edilen değerlerin ortalaması alınır. 0 puan ağrı yok 1-2 puan hafif ağrı, 3-4 puan biraz fazla ağrı, 5-6 puan orta şiddette ağrı, 7 ve üzeri puan şiddetli ağrı olarak değerlendirilir.

3.4.6 Sosyodemografik Özellikler:

Anket formunda hastaların yaşını, boyunu, kilosunu, medeni durumunu, eğitim durumunu, çalışma durumunu, sigara kullanımını, şikayetlerinin başlangıç zamanını, fibromiyalji tanı zamanını, psikiyatrik hastalığı olup olmadığını ve ilaç kullanım durumunu sorgulayan 12 soruluk sosyodemografik özellikler bölümü yer almaktadır.

3.5 Veri Analizi

İstatiksel analiz için SPSS 15.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ise ortalama ve standart sapma kullanılarak gösterilmiştir. Bağımlı gruplarda sürekli verilerin karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda T testi kullanılmıştır. Diğer sürekli verilerin analizinde Pearson korelasyon testi, Mann Whitney-U Testi ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI BULGULAR

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilimdalı Ağrı Polikliniğine başvuran, dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan ortalama yaşı $43,7 \pm 11,8$ olan toplamda 50 kadın fibromiyalji hastası çalışmaya dahil edildi.

Tablo 4.1.1 Çalışmaya katılan bireylerin sosyodemografik özellikleri

| | Ortalama \pm Standart Sapma | |
|---|-------------------------------|------------------|
| Yaş | 43,7 \pm 11,8 | |
| | Sayı (n) | Yüzde (%) |
| Eğitim durumu | | |
| İlkokul | 4 | 8,0 |
| Ortaokul | 3 | 6,0 |
| Lise | 22 | 44,0 |
| Üniversite ve | 21 | 42,0 |
| Medeni durum | | |
| Evli | 32 | 64,0 |
| Bekâr | 11 | 22,0 |
| Eşinden ayrılmış veya eşi vefat etmiş | 7 | 14,0 |
| Meslek durumu | | |
| Masa başı işte | 16 | 32,0 |
| Bedensel işte | 16 | 32,0 |
| Çalışmayanlar | 18 | 36,0 |
| Beden kitle | | |
| Zayıf | 4 | 8,0 |
| Normal | 22 | 44,0 |
| Fazla kilolu | 17 | 34,0 |
| Obez | 5 | 10,0 |
| Morbid obez | 2 | 4,0 |
| Sigara kullanım | | |
| Sigara kullananlar | 22 | 44,0 |
| Sigara | 28 | 56,0 |

Çalışmaya katılan kişilerin yaş ortalaması $43,7 \pm 11,8$ 'dir. Çalışmaya katılanların %44,0'ı lise mezunu, %42,0'ı üniversite mezunu iken, katılımcıların %64,0'ı evlidir. Katılımcıların %64,0'ı bedensel güç gerektiren veya masa başı bir işte çalışmaktadır. Çalışmaya katılan bireylerin %44,0'ının beden kitle indeksi normal aralıkta iken, %34,0'ı fazla kiloludur. Katılımcıların %44,0'ı sigara kullanmaktadır (Tablo 4.1.1).

Tablo 4.1.2. Çalışmaya katılanların hastalık ve komorbid özellikleri

| | Sayı (n) | Yüzde (%) |
|---|----------|-----------|
| Şikayetlerin başlangıç süresi | | |
| 12-18 ay | 5 | 10,0 |
| 18-24 ay | 15 | 30,0 |
| 24 ay ve üzeri | 30 | 60,0 |
| Fibromiyalji tanı süresi | | |
| 6-12 ay | 1 | 2,0 |
| 12-18 ay | 20 | 40,0 |
| 18-24 ay | 8 | 16,0 |
| 24 ay ve üzeri | 21 | 42,0 |
| | Sayı (n) | Yüzde (%) |
| Psikiyatrik hastalık varlığı | | |
| Psikiyatrik hastalık var | 16 | 32,0 |
| Psikiyatrik hastalık yok | 34 | 68,0 |
| Psikiyatrik hastalık türü | | |
| Depresyon | 10 | 20,0 |
| Panik atak | 3 | 6,0 |
| Diğer (anksiyete, bipolar bozukluk, OKB*) | 3 | 6,0 |
| İlaç kullanım durumu | | |
| NSAİ** | 27 | 54,0 |
| Antidepresan | 4 | 8,0 |
| Hem NSAİ hem antidepresan | 11 | 22,0 |
| İlaç kullanmayanlar | 8 | 16,0 |

*: Obsesif Kompulsif Bozukluk, **: Non-Steroid Anti-İnflamatuar

Çalışmaya katılan hastaların %60,0'nin şikayetleri 2 yıl ve daha fazla süredir mevcut iken, %42,0'nin 2 yıl ve daha fazla süredir fibromiyalji tanısı bulunmaktadır. Hastaların %32,0'nin psikiyatrik bir hastalığı var iken, psikiyatri hastalığı olanlar içerisinde en fazla görülen hastalık depresyondur (%20,0). Hastaların %54,0' NSAİ ilaç kullanırken, %22,0 hem NSAİ hem de antidepresan ilaç kullanmaktadır (Tablo 4.1.2).

4.2. ÇÖZÜMLEYİCİ (ANALİTİK) BULGULAR

Tablo 4.2.1 Majör Ozon Ototerapi öncesi ve sonrası Vizüel Analog Skala puanları

| | Majör Ozon Hemoterapi Öncesi | Majör Ozon Hemoterapi Sonrası | p* |
|--|------------------------------|-------------------------------|--------------|
| Vizüel Analog Skala Puanı (Ort ± SS) | 7,90 ± 1,51 | 3,34 ± 1,93 | 0,001 |

*Bağımlı gruplarda T testi

Çalışmaya katılan hastaların Vizüel Analog Skala puan ortalaması Majör Ozon Hemoterapi öncesi 7,90 iken Majör Ozon Hemoterapi sonrasında 3,34'a düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,01).

**Tablo 4.2.2 Majör Ozon Otohemoterapi öncesi ve sonrası
Fibromiyalji Etkilenim puanları**

| | Majör Ozon Hemoterapi Öncesi | Majör Ozon Hemoterapi Sonrası | p* |
|---|---|--|--------------|
| Fibromiyalji Etkilenim Puanı (Ort ± SS) | 51,37 ± 9,93 | 28,61 ± 14,23 | 0,001 |

*Bağımlı gruplarda T testi

Çalışmaya katılan hastaların Fibromiyalji Etkilenim puan ortalaması Majör Ozon Hemoterapi öncesi 51,37 iken Majör Ozon Hemoterapi sonrasında 28,61'e düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001).

**Tablo 4.2.3 Majör Ozon Otohemoterapi öncesi ve sonrası Beck
Depresyon Ölçeği puanları**

| | Majör Ozon Hemoterapi Öncesi | Majör Ozon Hemoterapi Sonrası | p* |
|--|---|--|-----------|
| Beck Depresyon Ölçeği Puanı (Ort ± SS) | 24,66 ± 12,84 | 24,40 ± 12,41 | 0,253 |

*Bağımlı gruplarda T testi

Çalışmaya katılan hastaların Beck Depresyon Ölçeği puan ortalaması Majör Ozon Hemoterapi öncesi 24,66 iken Majör Ozon Hemoterapi sonrasında 24,40'a düşmüştür ancak bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,253).

**Tablo 4.2.4. Majör Ozon Otohemoterapi öncesi ve sonrası
Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) puanları**

| | Majör Ozon Hemoterapi Öncesi | Majör Ozon Hemoterapi Sonrası | p* |
|---------------------------------------|---|--|--------------|
| PUKİ Puanı (Ort ± SS) | 10,76 ± 2,86 | 10,30 ± 3,27 | 0,020 |

*Bağımlı gruplarda T testi

Çalışmaya katılan hastaların Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) puan ortalaması Majör Ozon Hemoterapi öncesi 10,76 iken Majör Ozon Hemoterapi sonrasında 10,30'a düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,020).

Tablo 4.2.5 Majör Ozon Otohemoterapi öncesi ve sonrası Yaşam Kalitesi (SF-36) alt parametre puanları

| | Majör Ozon Hemoterapi Öncesi | Majör Ozon Hemoterapi Sonrası | p* |
|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------|
| Fiziksel Fonksiyon | 70,40 ± 18,59 | 74,20 ± 18,69 | 0,029 |
| Fiziksel Rol Güçlüğü | 57,00 ± 33,89 | 56,50 ± 34,92 | 0,799 |
| Emosyonel Rol Güçlüğü | 71,33 ± 35,64 | 73,33 ± 37,49 | 0,554 |
| Enerji / Canlılık / Vitalite | 48,40 ± 17,94 | 54,00 ± 19,56 | 0,026 |
| Ruh Sağlığı | 56,56 ± 17,90 | 59,76 ± 17,87 | 0,085 |
| Sosyal İşlevsellik | 59,50 ± 23,08 | 65,75 ± 22,41 | 0,103 |
| Ağrı | 61,25 ± 20,24 | 71,95 ± 18,60 | 0,001 |
| Genel Sağlık Algısı | 46,90 ± 18,59 | 47,70 ± 20,08 | 0,172 |

*Bağımlı gruplarda T testi

Çalışmaya katılan hastaların Majör Ozon Hemoterapi öncesi Fiziksel Fonksiyon, Enerji/Canlılık/Vitalite ve Ağrı puanları Majör Ozon Hemoterapi sonrasında artmıştır ve bu artışlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Ancak Fiziksel Rol Güçlüğü, Emosyonel Rol Güçlüğü, Ruh Sağlığı, Sosyal İşlevsellik ve Genel Sağlık Algısı'ndaki puan değişimleri istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$).

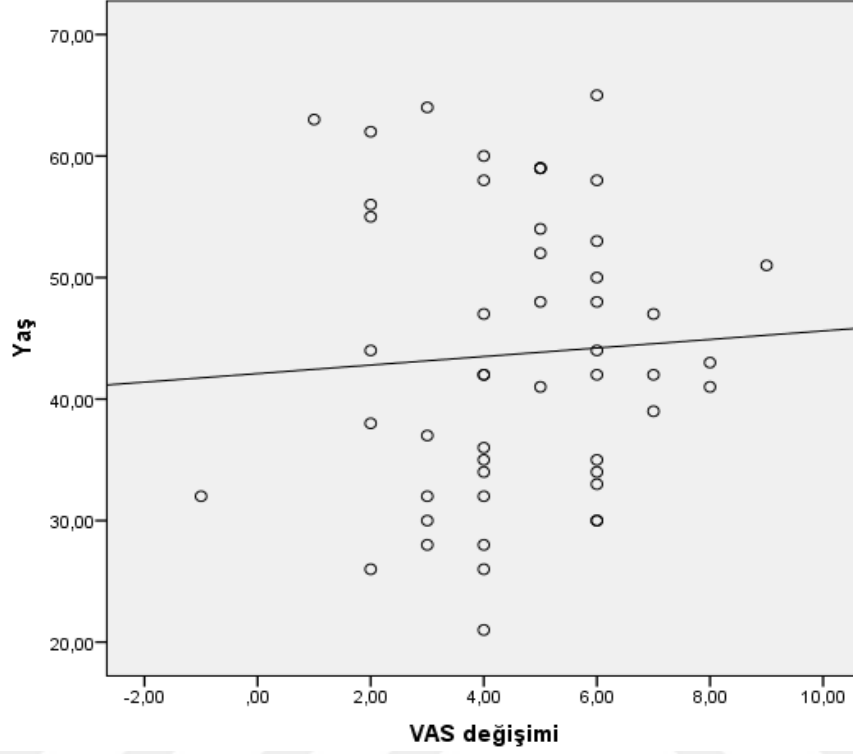
Tablo 4.2.6. Yaş değişkeninin Major Ozon Otohemoterapi sonrasında Vizüel Analog Skala, Fibromiyalji Etkilenimi, Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, Yaşam Kalitesi Alt Ölçekleri (Fiziksel Fonksiyon, Enerji/Canlılık/Vitalite, Ağrı) puanlarının değişimleri ile ilişkisi

| | Yaş | |
|-------------------------------------|--------------------------|-------|
| | Korelasyon katsayısı (r) | P* |
| Vizüel Analog Skala | 0,058 | 0,691 |
| Fibromiyalji Etkilenimi | 0,130 | 0,369 |
| PUKİ | -0,243 | 0,089 |
| Fiziksel Fonksiyon | -0,275 | 0,053 |
| Enerji / Canlılık / Vitalite | -0,029 | 0,839 |
| Ağrı | -0,040 | 0,785 |

***Pearson Korelasyon Testi**

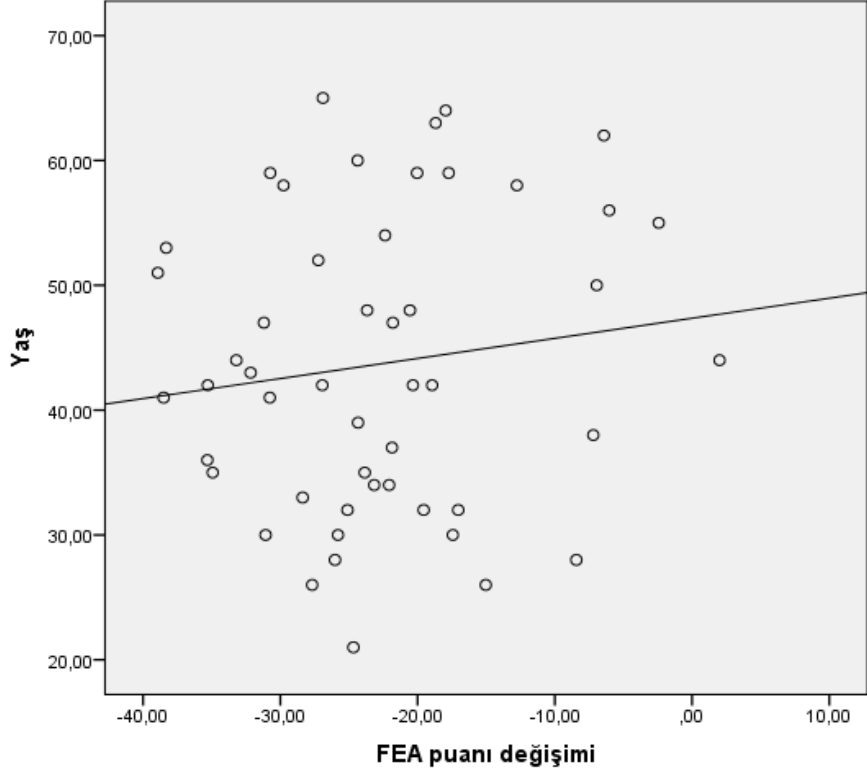
Yaş ile VAS skoru, Fibromiyalji Etkilenimi, PUKİ ve Yaşam Kalitesi alt ölçek puan değişimleri korele değildir ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Grafik 1. Yaş ile VAS skoru değişimini gösteren saçılım grafiği



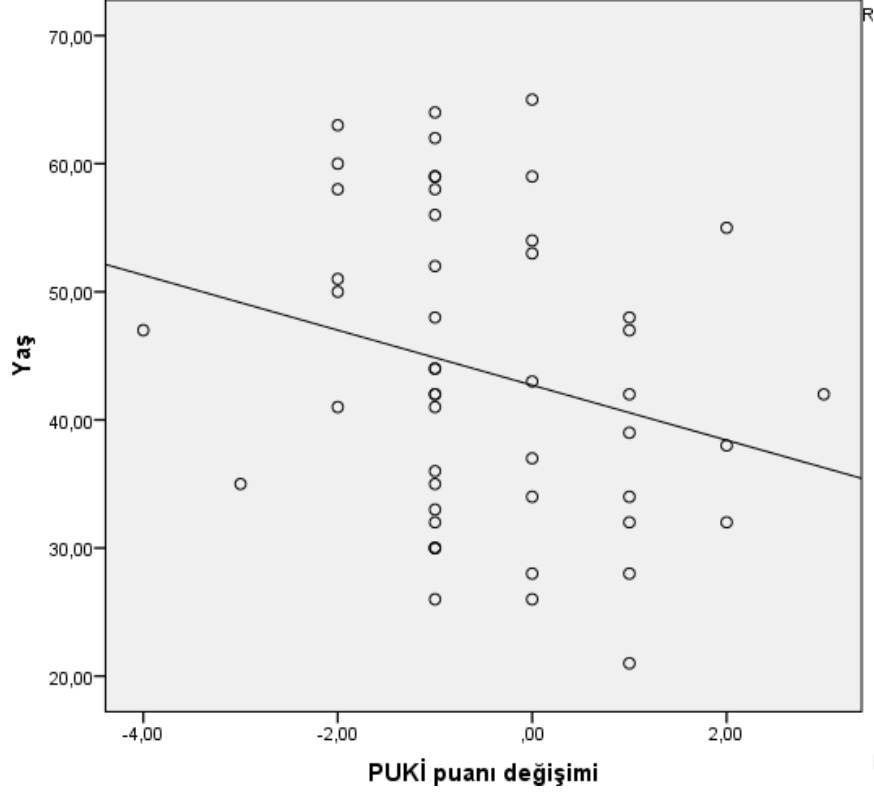
Grafikte 1'de yaşı ile VAS skoru değişimi arasında pozitif yönde çok düşük korelasyon ($r=0,058$) gözlemlenmektedir. Ancak bu ilişki anlamlı değildir ($p=0,691$)

Grafik 2. Yaş ile FEA puanı değişimini gösteren saçılım grafiği



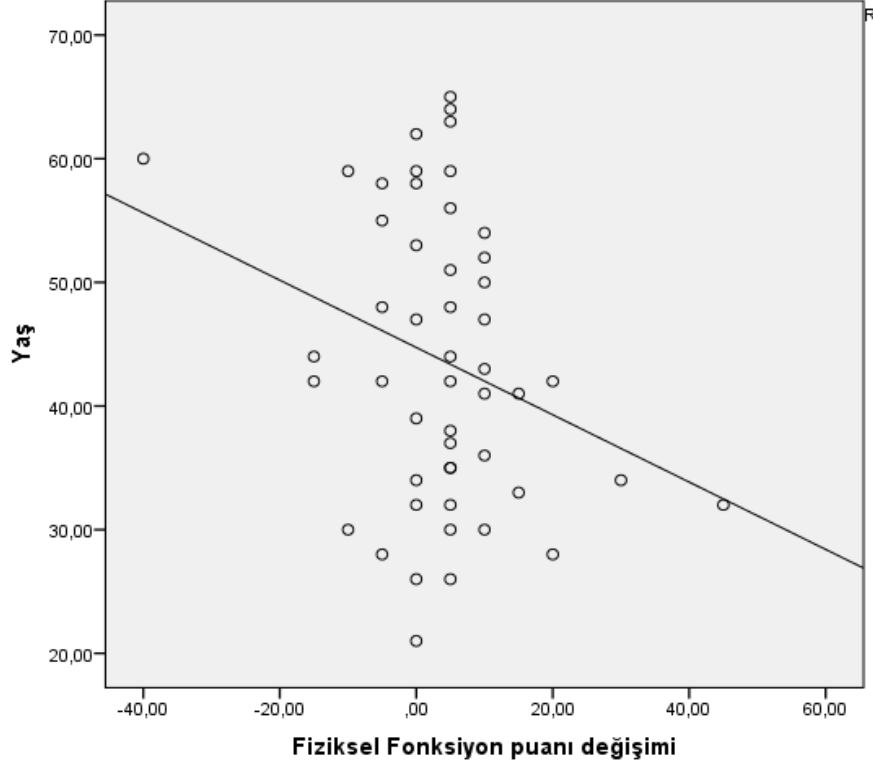
Grafikte 2'de yaş ile FEA puanı değişimi arasında pozitif yönde çok düşük korelasyon ($r=0,130$) gözlemektedir. Ancak bu ilişki anlamlı değildir ($p=0,369$)

Grafik 3. Yaş ile PUKİ puanı değişimini gösteren saçılım grafiği



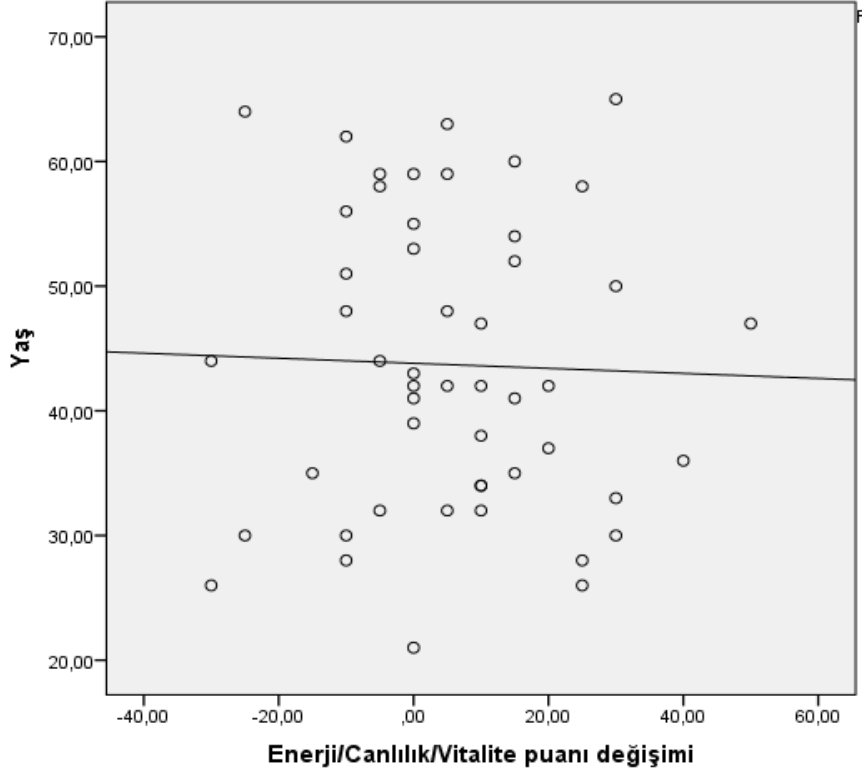
Grafikte 3'te yaş ile PUKİ puanı değişimi arasında negatif yönde çok düşük korelasyon ($r=-0,243$) gözlemektedir. Ancak bu ilişki anlamlı değildir ($p=0,089$)

Grafik 4. Yaş ile Fiziksel Fonksiyon puanı değişimini gösteren saçılım grafiği



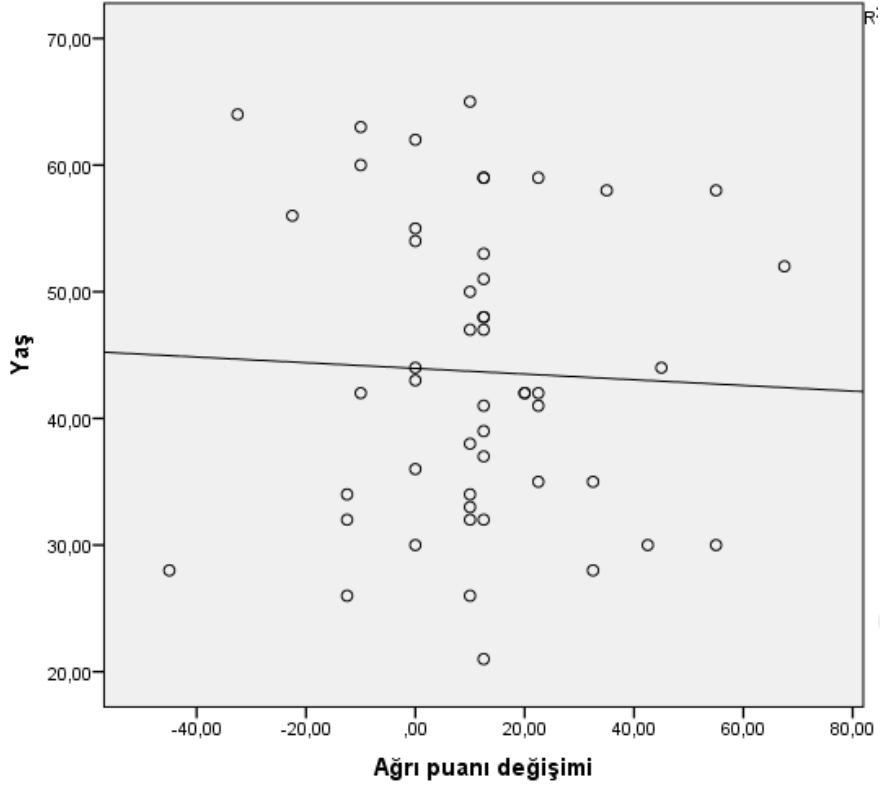
Grafik 4'te yaş ile Fiziksel Fonksiyon puanı değişimi arasında negatif yönde düşük korelasyon ($r=-0,275$) gözlemektedir. Ancak bu ilişki anlamlı değildir ($p=0,053$)

Grafik 5. Yaş ile Enerji/Canlılık/Vitalite puanı değişimini gösteren saçılım grafiği

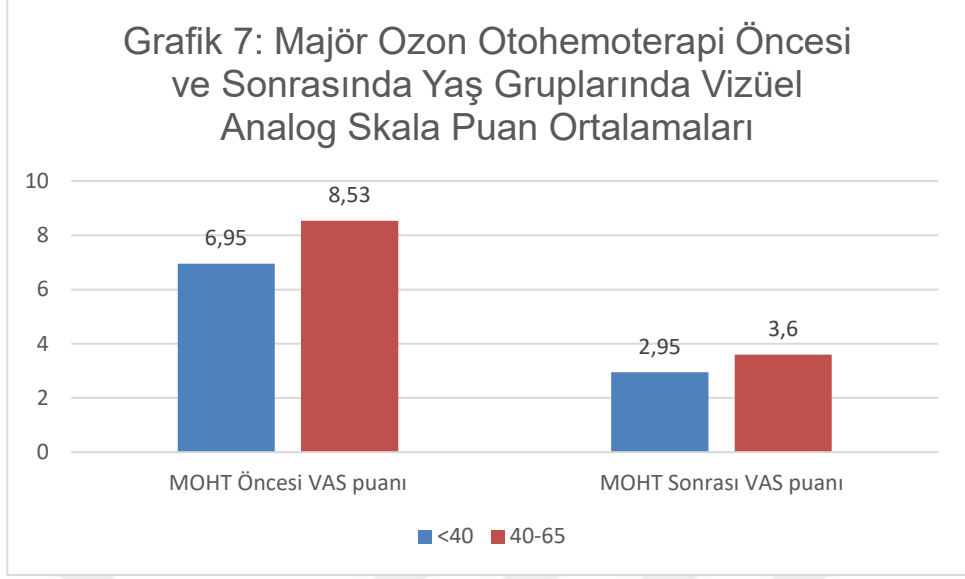


Grafik 5'te yaş ile Enerji/Canlılık/Vitalite puanı değişimi arasında negatif yönde çok düşük korelasyon ($r=-0,029$) gözlemektedir. Ancak bu ilişki anlamlı değildir ($p=0,839$)

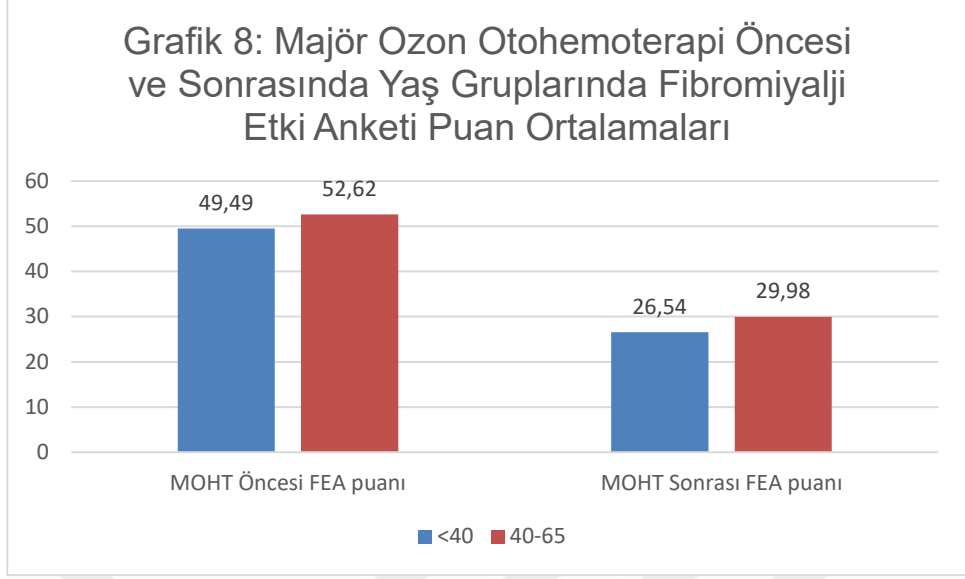
Grafik 6. Yaş ile SF-36 alt ölçeği Ağrı puanı değişimini gösteren saçılım grafiği



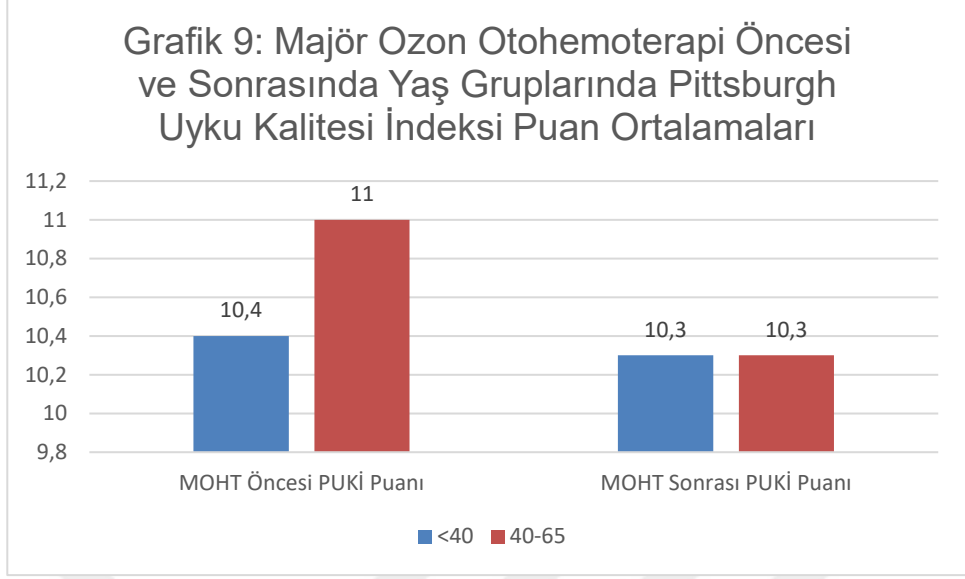
Grafik 6'da yaş ile SF-36 alt ölçeği Ağrı puanı değişimi arasında negatif yönde çok düşük korelasyon ($r=-0,040$) gözlemektedir. Ancak bu ilişki anlamlı değildir ($p=0,785$)



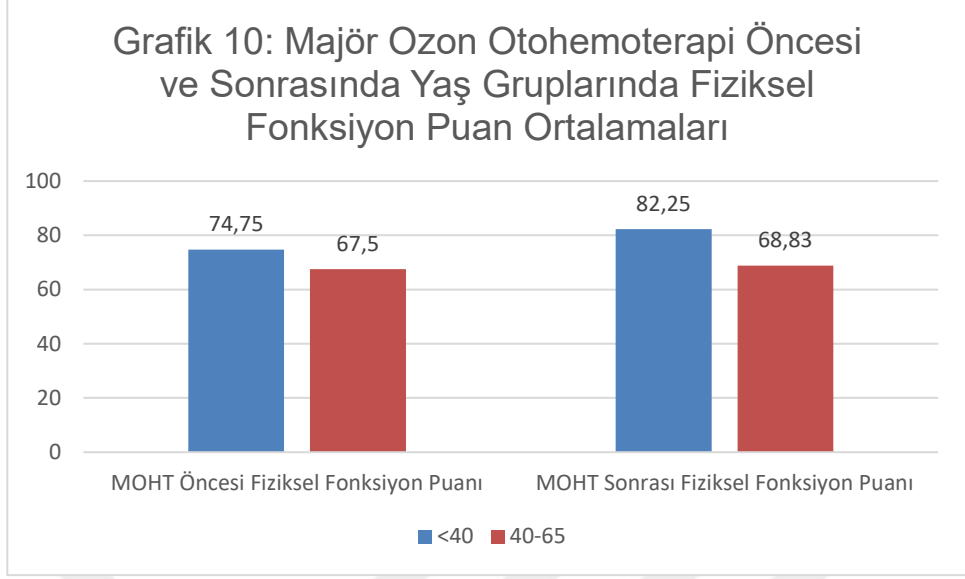
Majör Ozon Otohemoterapi öncesinde 40 yaş altında VAS puan ortalaması 6,95 iken MHT sonrasında 2,95'e düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$), 40-65 yaş arasında ise 8,53'ten 3,6'ya düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). (Grafik 7).



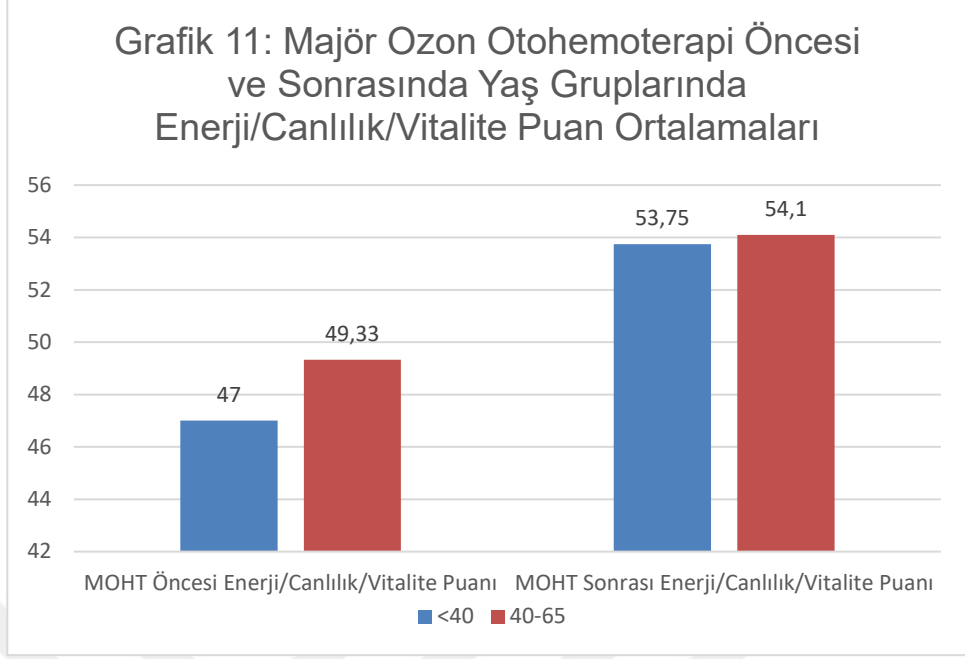
Majör Ozon Otohemoterapi öncesinde 40 yaş altında FEA puan ortalaması 49,49 iken MHT sonrasında 26,54'e düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$), 40-65 yaş arasında ise 52,62'den 29,98'e düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$) (Grafik 8).



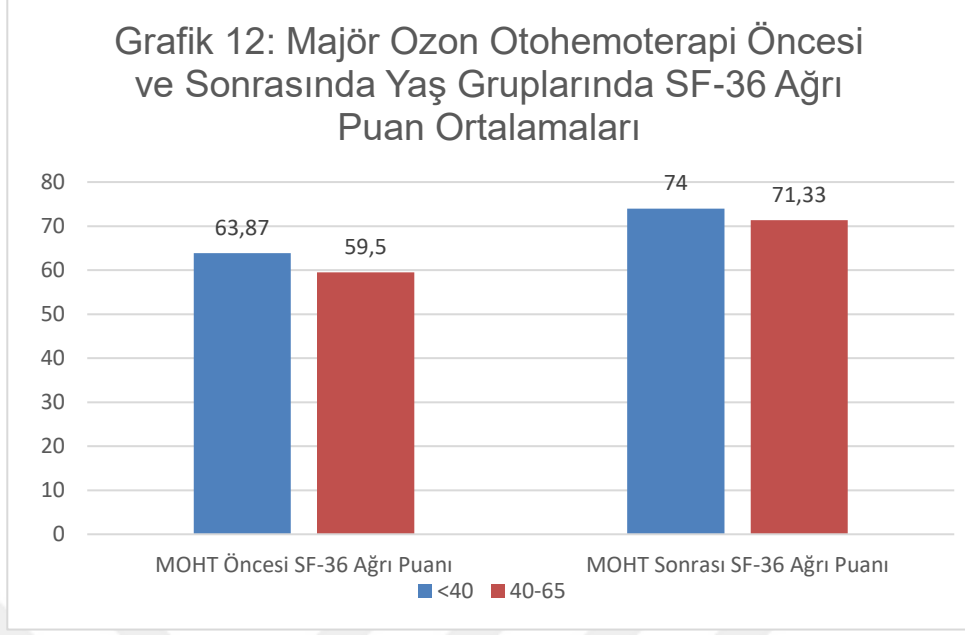
Majör Ozon Otohemoterapi öncesinde 40 yaş altında PUKİ puan ortalaması 10,4 iken MHT sonrasında 10,3'e düşmüştür düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,825$), 40-65 yaş arasında ise 11'den 10,3'e düşmüştür ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$) (Grafik 9).



Majör Ozon Otohemoterapi öncesinde 40 yaş altında Fiziksel Fonksiyon puan ortalaması 74,75 iken MHT sonrasında 82,25'e yükselmiştir ve bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,009$), 40-65 yaş arasında ise 67,5'ten 68,83'e yükselmiştir ve bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,520$) (Grafik 10).



Majör Ozon Otohemoterapi öncesinde 40 yaş altında Enerji/Canlılık/Vitalite puan ortalaması 47 iken MHT sonrasında 53,75'e yükselmiştir ve bu yükseliş istatistiksel olarak anlamsızdır ($p=0,131$), 40-65 yaş arasında ise 49,33'ten 54,1'e yükselmiştir ve bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,118$) (Grafik 11).



Majör Ozon Otohemoterapi öncesinde 40 yaş altında SF-36 alt ölçeği Ağrı puan ortalaması 63,87 iken MHT sonrasında 74'e yükselmiştir ve bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,068$), 40-65 yaş arasında ise 59,5'ten 71,33'e yükselmiştir ve bu yükseliş istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,004$) (Grafik 12).

Tablo 4.2.7 Bağımsız değişkenler ile VAS puanı değişimi arasındaki ilişki

| | VAS puanı değişimi | | |
|--------------------------------------|--------------------|---------------------------|---------|
| | Sayı (n) | Ortalama ± Standart sapma | P |
| Şikayetlerin başlangıç süresi | | | |
| 12-18 ay | 5 | -3,20 ± 2,68 | 0,448* |
| 18-24 ay | 15 | -4,86 ± 1,59 | |
| 24 ay ve üzeri | 30 | -4,63 ± 1,95 | |
| Fibromiyalji tanı süresi | | | |
| 6-18 ay | 21 | -4,95 ± 2,15 | 0,386* |
| 18-24 ay | 8 | -4,37 ± 2,06 | |
| 24 ay ve üzeri | 21 | -4,23 ± 1,70 | |
| Psikiyatrik hastalık varlığı | | | |
| Psikiyatrik hastalık var | 16 | -3,68 ± 1,99 | 0,039** |
| Psikiyatrik hastalık yok | 34 | -4,97 ± 1,81 | |
| İlaç kullanım durumu | | | |
| NSAİ | 27 | -5,03 ± 1,78 | 0,102* |
| Antidepresan | 4 | -4,25 ± 2,06 | |
| Hem NSAİ hem antidepresan | 11 | -3,27 ± 1,95 | |
| İlaç kullanmayanlar | 8 | -4,87 ± 1,95 | |

*Kruskal-Wallis Testi

**Mann-Whitney U testi

Psikiyatrik hastalığı olmayanlarda olanlara göre VAS skoru değişimi anlamı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,039). Bunun dışında şikayetlerin başlangıç süresi, fibromiyalji tanı süresi ve ilaç kullanımı VAS skoru değişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 4.2.8 Bağımsız değişkenler ile FEA puanı değişimi arasındaki ilişki

| | FEA puanı değişimi | | |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------------------|---------|
| | Sayı (n) | Ortalama \pm Standart sapma | P |
| Şikayetlerin başlangıç süresi | | | |
| 12-18 ay | 5 | -19,97 \pm 7,50 | 0,517* |
| 18-24 ay | 15 | -24,27 \pm 8,48 | |
| 24 ay ve üzeri | 30 | -22,46 \pm 10,44 | |
| Fibromiyalji tanı süresi | | | |
| 6-18 ay | 21 | -25,67 \pm 7,17 | 0,146* |
| 18-24 ay | 8 | -18,29 \pm 12,81 | |
| 24 ay ve üzeri | 21 | -21,54 \pm 9,81 | |
| Psikiyatrik hastalık varlığı | | | |
| Psikiyatrik hastalık var | 16 | -19,50 \pm 11,60 | 0,134** |
| Psikiyatrik hastalık yok | 34 | -24,29 \pm 8,17 | |
| İlaç kullanım durumu | | | |
| NSAİ | 27 | -25,62 \pm 7,78 | 0,123* |
| Antidepresan | 4 | -22,91 \pm 14,76 | |
| Hem NSAİ hem antidepresan | 11 | -17,01 \pm 10,31 | |
| İlaç kullanmayanlar | 8 | -20,90 \pm 9,04 | |

*Kruskal-Wallis Testi

**Mann-Whitney U testi

Şikayetlerin başlangıç süresi, fibromiyalji tanı süresi, psikiyatrik hastalık varlığı ve ilaç kullanımı ile FEA puanlarındaki değişim arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.2.9 Bağımsız değişkenler ile PUKİ puanı değişimi arasındaki ilişki

| | PUKİ puanı değişimi | | |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------------|---------|
| | Sayı (n) | Ortalama ± Standart sapma | p |
| Şikayetlerin başlangıç süresi | | | |
| 12-18 ay | 5 | 0,60 ± 1,14 | 0,081* |
| 18-24 ay | 15 | -0,26 ± 1,16 | |
| 24 ay ve üzeri | 30 | -0,73 ± 1,38 | |
| Fibromiyalji tanı süresi | | | |
| 6-18 ay | 21 | -0,04 ± 1,46 | 0,107* |
| 18-24 ay | 8 | -0,25 ± 1,28 | |
| 24 ay ve üzeri | 21 | -0,95 ± 1,11 | |
| Psikiyatrik hastalık varlığı | | | |
| Psikiyatrik hastalık var | 16 | -0,25 ± 1,12 | 0,500** |
| Psikiyatrik hastalık yok | 34 | -0,55 ± 1,43 | |
| İlaç kullanım durumu | | | |
| NSAİ | 27 | -0,55 ± 1,31 | 0,390* |
| Antidepresan | 4 | -1,00 ± 0,01 | |
| Hem NSAİ hem antidepresan | 11 | 0,09 ± 1,22 | |
| İlaç kullanmayanlar | 8 | -0,62 ± 1,84 | |

*Kruskal-Wallis Testi

**Mann-Whitney U testi

Şikayetlerin başlangıç süresi, fibromiyalji tanı süresi, psikiyatrik hastalık varlığı ve ilaç kullanımı ile PUKİ puanlarındaki değişim arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.2.10 Bağımsız değişkenler ile Fiziksel Fonksiyon puanı değişimi arasındaki ilişki

| | Fiziksel Fonksiyon puanı değişimi | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------|
| | Sayı (n) | Ortalama ± Standart sapma | P* |
| Şikayetlerin başlangıç süresi | | | |
| 12-18 ay | 5 | 11,00 ± 19,81 | 0,327* |
| 18-24 ay | 15 | 6,00 ± 10,72 | |
| 24 ay ve üzeri | 30 | 1,50 ± 10,75 | |
| Fibromiyalji tanı süresi | | | |
| 6-18 ay | 21 | 7,38 ± 13,84 | 0,367* |
| 18-24 ay | 8 | 3,12 ± 5,30 | |
| 24 ay ve üzeri | 21 | 0,47 ± 11,1 | |
| Psikiyatrik hastalık varlığı | | | |
| Psikiyatrik hastalık var | 16 | 5,31 ± 13,71 | 0,992** |
| Psikiyatrik hastalık yok | 34 | 3,08 ± 11,21 | |
| İlaç kullanım durumu | | | |
| NSAİ | 27 | 2,22 ± 12,58 | 0,707** |
| Antidepresan | 4 | 8,75 ± 8,53 | |
| Hem NSAİ hem antidepresan | 11 | 3,75 ± 6,94 | |
| İlaç kullanmayanlar | 8 | 5,90 ± 14,63 | |

*Kruskal-Wallis Testi

**Mann-Whitney U testi

Şikayetlerin başlangıç süresi, fibromiyalji tanı süresi, psikiyatrik hastalık varlığı ve ilaç kullanımı ile Fiziksel Fonksiyon puanlarındaki değişim arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.2.11 Bağımsız değişkenler ile Enerji/Canlılık/Vitalite puanı değişimi arasındaki ilişki

| | Enerji/Canlılık/Vitalite puanı değişimi | | |
|--------------------------------------|---|---------------------------|---------|
| | Sayı (n) | Ortalama ± Standart sapma | P* |
| Şikayetlerin başlangıç süresi | | | |
| 12-18 ay | 5 | 3,00 ± 10,36 | 0,824* |
| 18-24 ay | 15 | 8,00 ± 18,30 | |
| 24 ay ve üzeri | 30 | 4,83 ± 17,97 | |
| Fibromiyalji tanı süresi | | | |
| 6-18 ay | 21 | 7,14 ± 13,09 | 0,503* |
| 18-24 ay | 8 | 0,62 ± 12,08 | |
| 24 ay ve üzeri | 21 | 5,95 ± 22,28 | |
| Psikiyatrik hastalık varlığı | | | |
| Psikiyatrik hastalık var | 16 | 0,31 ± 18,66 | 0,092** |
| Psikiyatrik hastalık yok | 34 | 8,08 ± 16,28 | |
| İlaç kullanım durumu | | | |
| NSAİ | 27 | 4,25 ± 14,72 | 0,283* |
| Antidepresan | 4 | 2,50 ± 29,86 | |
| Hem NSAİ hem antidepresan | 11 | 2,27 ± 12,52 | |
| İlaç kullanmayanlar | 8 | 16,25 ± 22,79 | |

*Kruskal-Wallis Testi

**Mann-Whitney U testi

Şikayetlerin başlangıç süresi, fibromiyalji tanı süresi, psikiyatrik hastalık varlığı ve ilaç kullanımı ile Enerji/Canlılık/Vitalite puanlarındaki değişim arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.2.12 Bağımsız değişkenler ile SF-36 alt ölçeği Ağrı puanı değişimi arasındaki ilişki

| | SF-36 alt ölçeği Ağrı puanı değişimi | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------|
| | Sayı (n) | Ortalama \pm Standart sapma | P* |
| Şikayetlerin başlangıç süresi | | | |
| 12-18 ay | 5 | 11,00 \pm 39,78 | 0,977* |
| 18-24 ay | 15 | 13,66 \pm 18,94 | |
| 24 ay ve üzeri | 30 | 9,91 \pm 18,49 | |
| Fibromiyalji tanı süresi | | | |
| 6-18 ay | 21 | 14,16 \pm 16,38 | 0,455* |
| 18-24 ay | 8 | 10,31 \pm 13,52 | |
| 24 ay ve üzeri | 21 | 8,45 \pm 26,85 | |
| Psikiyatrik hastalık varlığı | | | |
| Psikiyatrik hastalık var | 16 | 7,50 \pm 22,13 | 0,585** |
| Psikiyatrik hastalık yok | 34 | 12,86 \pm 20,41 | |
| İlaç kullanım durumu | | | |
| NSAİ | 27 | 13,51 \pm 22,17 | 0,405* |
| Antidepresan | 4 | 3,75 \pm 18,31 | |
| Hem NSAİ hem antidepresan | 11 | 8,18 \pm 21,03 | |
| İlaç kullanmayanlar | 8 | 14,68 \pm 16,71 | |

*Kruskal-Wallis Testi

**Mann-Whitney U testi

Şikayetlerin başlangıç süresi, fibromiyalji tanı süresi, psikiyatrik hastalık varlığı ve ilaç kullanımı ile SF-36 alt ölçeği Ağrı puanlarındaki değişim arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

5.TARTIŞMA

FMS yorgunluk, kalitesiz uyku, anksiyete, depresyon ve bilişsel değişikliklerle giden; esas semptomu kronik yaygın ağrı olan bir hastalıktır (130). European League Against Rheumatism (EULAR-2017) sonuç raporunda FMS tedavisinin multidisipliner bir yaklaşımla farmakolojik ve non-farmakolojik olarak kişiselleştirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır.

FMS'nin patogeneğinde çeşitli biyokimyasal faktörler rol almaktadır. Biyokimyasal faktörlerin en önemlisinin kandaki yüksek oksidatif stres düzeyi olduğu düşünülmektedir (134). Bu oksidatif stres mekanizmalarına karşı tedavide Ginko biloba (136), koenzim Q (137), orta düzey aerobik egzersiz (138), pineal gland tarafından sentezlenen ve ağrı seviyelerini azalttığı gösterilen ve depresyon ile uyku-rüya bozukluklarının tedavisinde kullanılan melatonin (139) test edilmiştir. Bunların dışında Vitamin C ve vitamin D tedavisinin FMS hastalarında klinik iyileşmeye olumlu katkıları olduğunu gösteren literatür mevcuttur (140). Tüm bunların yanında Food and Drugs Administration (FDA) ve European Medicine Agency (EMA) FMS için sadece duloksetin ve pregabalin moleküllerine onay vermiştir (141).

Son yıllarda ozon tedavisi birçok hastalıkta deneysel ve klinik çalışmalara konu olmuştur. Antiinflamatuvar, analjezik, antioksidan ve immünmodölan etkileri olan ozon tedavisinin özellikle FMS gibi yüksek oksidatif stresle giden hastalıkların tedavisinde faydası yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (131,132,133). Bunun yanı sıra ozon tedavisinin yarattığı kontrollü ve düşük seviyede oksidatif stres ile vücutta antioksidan mekanizmaları tetikleyerek oksidatif strese karşı direnci arttırdığı bilinmektedir (135).

Di costa ve ark. 2021 yılında yayınladıkları makalede literatürdeki önceki ozon çalışmalarını incelemişlerdir. Ozonun majör hemoterapi, rektal ya da lokal uygulandığı makaleler ele alınmıştır. Bu çalışma dikkate alındığında değerlendirme kriterlerinde; Ağrı yoğunluğu VAS skoru ile, Yaşam kalitesi FEA - skoru ile, uyku kalitesi PUKI ile, depresyon Beck Depresyon Skalası ile değerlendirilmiştir (142).

Yapılan çoğu çalışmada toplumda FMS görülme sıklığı %2 ile 4 arasında görülmüştür (6). Wolfe ve ark. yaptıkları FMS prevalans çalışmasında FMS görülme sıklığının 40 yaşından itibaren arttığı ve 40-60 yaş arasında pik yaptığını belirtmiştir. Bizim çalışmamızda yaş dağılımı homojen olmayıp ortalama $43,7 \pm 11,8$ (18-65) olarak görülmüştür. Aynı çalışmada Polysymptomatic distress ve Widespread Pain Index indekslerinin yaşlara ve cinsiyetlere göre dağılımlarına bakmışlardır. 40 yaş altı, 40-60 yaş arası, 60 yaş üzeri ayırdıkları yaş gruplarında anlamlı istatistiksel fark bulamamışlardır (153). Çalışmamızda da FEA, SF-36, ve VAS skorlarının hiçbirinde yaş ile ilgili istatistiksel olarak korelasyon görülmemiştir. Her iki yaş grubunda (18-40 ve 40-65 yaş gruplarında) kendi aralarında da ozon tedavisinin öncesi ve sonrasında artan yaş ile ilgili korelasyon göstermemesi; hem semptomların yaşlara göre homojen olarak dağıldığı ve artan yaşla bağlantılı olmadığını, hem de yapılan istatistiksel metodların güvenilirliğini göstermektedir.

PUKI anketinde genç yaş grubunda (18-40) MHT öncesi ve sonrası istatistiksel anlamlı fark görülmezken ileri yaş grubundaki (40-65) MHT öncesi ve sonrası anlamlı değişim görülmesi özellikle ileri yaş grupları için MHT'nin çoklu ilaç kullanım komplikasyonlarını önlemesiyle tedavi seçeneklerinden birisi olarak düşünülebilir.

Türkyılmaz ve ark. 40 FMS vakasına prospektif olarak MHT uygulamışlardır. Sonuç değerlendirmelerinde FEA skorları ve SF-36 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görmüşlerdir (143). Bizim çalışmamızda da hem genç ve hem ileri yaş grubunda FEA skorları ve SF-36 anketinde değişim istatistiksel olarak iyileşme görülmüştür.

Tirelli ve Ark. 40 FMS'li hastaya MHT uygulamışlar ve yaptıkları prospektif çalışmada VAS ve Yorgunluk Düzeyi Skalası (FSS) skorlarını incelemiştir. 32 hastanın semptomlarında belirgin iyileşme kaydetmişlerdir (144). Başka bir çalışmada da yine Tirelli ve Ark. 65 FMS hastanın 55'ine rektal, 10'una MHT şeklinde ozon uygulaması yapmışlardır. Bu çalışmada da VAS ve FSS skorlarını değerlendirmiş olup 45 hastada semptomların belirgin iyileşme

gösterdiğini vurgulamışlardır. Çalışmaya katılan hastalarda herhangi bir yan etki görmemişlerdir (145).

Elgawish ve ark yaptıkları çalışmada rektal ve intramüsküler ozon enjeksiyonu sonrasında bile kontrol gruplarına göre VAS skorunda anlamlı düşüşler kaydetmişlerdir. Moreno-Fernández ve ark yaptıkları çalışmada fibromiyalijide tetik noktalara yapılan enjeksiyon sonrasında tetik noktalarında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde Hidalgo-Tallón ve ark da yaptıkları çalışmada rektal ozon uygulaması sonrasında 8-12 hafta takiplerinde ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler görmüşlerdir (146,147).

Fernandez ve ark. 20 FMS hastasında MHT şeklinde ozon tedavisi vermiş olup tedavi öncesi ve sonrası dönemde FEA skoru, serum melatonin düzeyi ve oksidatif stres düzeylerine (periferik kandaki mononükleer hücrelerde mitokondriyal ROT üretim düzeyleri, lipid peroksidasyon düzeyleri ve plazma protein karbonil içeriği) bakmışlardır. Tüm hastalarda FEA skorlarında düşme, uyku kalitesinde iyileşme ve mental alterasyonda düzelme görülmüştür ve bu sonuçlar bizim çalışmamızla benzerdir. Aynı çalışmada serum serotonin düzeylerinde ozon tedavisi sonrasında artış; lipid peroksidasyonu, ROT üretimi ve protein karbonil düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüştür.

FMS'nin en önemli problemlerinden birisi kabul görmüş etkili ve kullanışlı standart tedavinin olmamasıdır. Bu yüzden klinisyenler genelde FMS tedavisinde semptomatik olarak yaklaşmakta olup farmakolojik tedavinin dozu şiddetlendikçe yan etkiler de artmaktadır. Rutinde kullanılan birçok FMS ilacı mitokondriyal hasarı indükleyerek vücutta oksidatif stresi arttırmaktadırlar. Bu durumda bu ilaçlar yüksek oksidatif stresle giden hastalar için uygun olmamaktadır (148). Herhangi bir ilaç kullanmayan FMS hastalarında bile oksidatif stres ve mitokondriyal hasarın yüksek olduğu gösterilmiştir (149). FMS'de sık kullanılan trisiklik antidepresanlardan olan amitriptilin mitokondriyal disfonksiyonu indüklediği, CoQ₁₀ seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir. Antioksidan tedavi ile bu oksidatif stresin azaltılması mümkündür. Hatta antioksidan (örn: vitamin E, Superoksit dismutaz (SOD) ve CoQ₁₀) gibi tedavilerin mitokondriyal hastalıklarda olumlu yöndeki katkılarını gösteren

yayınlar mevcuttur (150). Bizim çalışmamızda VAS skorundaki değişim alt grupların kendi aralarında yapılan istatistiksel analizde antidepresan ilaç kullanan depresyon tanılı hastalarda, depresyon tanısı olmayan hastalara göre daha anlamlı şekilde düşüş göstermesi; antidepresan ilaçların oksidatif stresi arttırdığı literatür bilgisi ile uyumludur.

FMS'de en çok kabul gören tedavilerden birisi olan orta düzey egzersiz tedavisi sonrasında mitokondriyal biyogenez ve mitokondri boyutlarındaki artış mitokondriyal kapasiteyi arttırmakta olup oksidatif stresi azaltmaktadır (151). Bizim çalışmamızda da MHT sonrası fiziksel fonksiyon, enerji canlılık vitalite tüm yaş gruplarında anlamlı olarak artmış olup hastaların egzersiz kapasitelerini arttırarak oksidatif stresi azalttığını düşündürmektedir.

Da Costa ve ark. yayınladıkları meta-analiz çalışmalarında ozon tedavisinin FMS'de özellikle ağrı yoğunluğu, hayat kalitesi, uyku kalitesi, depresyon ve anksiyete semptomlarında etkili olduğunu belirtmişlerdir. Ancak uzun dönemde FMS tedavisinde ozon tedavisinin güvenilirlik ve etkinlik açısından yeterli kanıt düzeyinde olmadığını belirtmişlerdir. Bunun nedeninin daha önceden yayınlanan çalışmalardaki metodolojik farklılık olarak göstermişlerdir (152). Yaptıkları meta-analiz çalışmasında kendi kriterlerine uygun yayın sayısını sadece 4 olarak göstermişlerdir. Ayrıca önceki makalelerde yaşam kalitesinin FEA skorları ile değerlendirildiği göz önüne alındığında bizim çalışmamızda SF 36 skorlamasının kullanılması; Ozon tedavisinin günlük yaşam aktivitelerine olan etkisinin daha objektif bir belirteci olduğunu göstermektedir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda SF-36 değerlendirmesinde Fiziksel fonksiyon, Enerji-Canlılık-Vitalite ve Ağrı değerlendirmesi gibi alt skorlarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olması FMS tedavisinin değerlendirme kriterleri arasında SF 36 Yaşam Kalitesi ölçeğinin de uygulanabileceğini düşündürmektedir.

MHT tedavisinin; ciddi komplikasyonlarının olmaması, antioksidan ve antiinflamatuvar etkisi olması sebebiyle yüksek oksidatif stres ile giden FMS gibi hastalıkların tedavi seçeneklerinin arasında yer alabileceğini düşünmekteyiz.



7.KAYNAKÇA

1. MA. Prevalence of primary and secondary fibrositis. J Rheumatol. 1983;10(6):965-968.
2. Yunus MB: Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. Semin Arthritis Rheum 2007; 36:339-356.
3. Wolfe F. Therelation between tender points and fibromyalgia symptomvariables: evidence that fibromyalgia is not a discrete disorder in the clinic. Ann Rheum Dis. 1997;56(4):268-271. 4.Brummett CM, Janda AM, Schueller CM, et al. Surveycriteriaforfibromyalgiaindependentlypredictincreasedpostoperative opioidconsumptionafterlower-extremityjointarthroplasty: a prospective, observationalcohortstudy. Anesthesiology. 2013;119(6):1434-1443.
5. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imagingevidence of augmented pain processing in fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2002;46(5):1333-1343.
6. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum 1995; 38: 19-28.
7. Topbaş M, akırbay H, Gle H: The prevalence of fibromyalgia in womenaged 20-64 in Turkey. Scand J Rheumatol. 2005; 34(2): 140-144.
8. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. J Nat Sci BiolMed. 2011; 2:66-70.
9. Bocci VA. Scientific and medicalaspects of ozone therapy. State of the art. Arch Med Res. 2006;37:425-435

10. Lopes de Jesus CC, DosSantos FC, de Jesus LMOB, Monteiro I, Sant'Ana MSSC, Trevisani VFM. Comparison between intra-articular ozone and placebo in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *PLoS One*. 2017;12:e0179185.
11. Cardelli R, de Santis F, Dall'Olio M, Leonardi M. Osteoarthritis of the hip treated by intra-articular infiltration of oxygen-ozone and hyaluronic acid (Hyalubrix®). Preliminary results. *Int J Ozone Ther*. 2008;7:66-69.
12. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol* 1989; 19:62-71
13. Bradley L.A, Alarcon G.S. *Arthritis and Allied Conditions*. Fifteenth edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
14. Wolfe F, Cathey MA. Prevalence of primary and secondary fibrositis. *J Rheumatol*. 1983;10(6):965-968.
15. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med*. 1975;37:341-51.
16. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-172.
17. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21(3):403-425.

18. Henriksson KG, Bengtsson A. Fibromyalgia, a clinical entity, Can J Physiol Pharmacol 1991; 69:672-77
19. McCain G, Scudds RA. The concept of primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical value, relation and significance to other chronic musculoskeletal pain syndromes. Pain 1988; 33:273-287
20. Yunus MB, Masi AT: Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb Movement Disorder and Psychogenic Pain. Mc Carty DJ. Koopman WJ, (Ed.) Arthritis and Allied Conditions 12th ed. Lea&Febiger, Philadelphia, USA 1993, 1383-401
21. Kayhan Ö. Ağrı serisi, Fibromiyalji. Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 1995.
22. Forseth KO, Gran JT, Husby GA. Population study of the incidence of fibromyalgia among women aged 26-55 yr. Br J Rheumatol 36(12):1318-1323, 1997.
23. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum 28:139-144, 1985.
24. Yunus MB, Holt GS, Masi AT, Aldag JC. Fibromyalgia syndrome among the elderly: comparison with younger patients J Am Geriatr Soc 36(11): 987-995, 1988.
25. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ: Aspects of fibromyalgia in the general population sex, pain threshold and fibromyalgia symptoms, J. Rheumatol 1995; 22:151-6.
26. Ünlü E. Fibromiyalji: Bir Kronik Ağrı Sendromu. In. Harris DE, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge Clement. B (Eds). Çeviri Ed: Arasıl T. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi Ltd. Şti. Ankara: 2006. Cilt 1, 36: 522-536.

27. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P et al. The American Collage of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research* 2010; 62(5):600-610
28. Topbaş M, Çakırbay H, Güleç H, et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol* 2005; 34(2):140-4.
29. Buskila D, Neumann L, Hersman E, Ggedalia A, Pres J, Sukenik S. Fibromyalgia syndrome in children- outcome study. *J Rheumatol* 1995; 22:525-2830.
30. Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy insight: fibromyalgia-a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:364-72.
31. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med* 2009; 122:22-30.
32. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infction and vaccination. *Autoimmun Rev* 2008; 8:41-43.
33. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol*. 1986;15:1-6.
34. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis and rheumatism*. 1989;32:454-60.
35. Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol*. 1993;22:124-30.

36. Elert J, Dahlqvist SR, Almay B, Eisemann M. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain-a pilot study. *J Rheumatol.* 1993;20:1550-6.
37. Burkham J, Harris Jr ED. Fibromyalgia: Achronic Pain Syndrome. In: By Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sargent SJ, Brenner LH (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology: 7 th ed.* US: Elsevier Saunders. 2005: 522-536.
38. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci.* 1998;315:367-76.
39. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R. Musculoskeletal symptoms and non-Rem sleepdisturbances in patients with "fibrositis" syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med*37:341-351, 1975
40. Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Medicine* 5:387-398, 2001.
41. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* 63: 1504-1506, 2004
42. MacFarlane JG, Shahal B, Mously C, Moldofsky H. Periodic K-alpha sleep EEG activity and periodic limb movements during sleep: comparisons of clinical features and sleep parameters. *Sleep.* 1996;19:200-4.
43. McCain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1989;19:154-7.
44. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1583-92.

45. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatostatin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum.* 1992;35:1113-6. 40
46. Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, Press J, Neumann L, Lunenfeld E, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol.* 1993;20:2112-5.
47. Ramos Almeida R, Montani Raimundo J, Rodrigues Oliveira R, Coelho Kaplan MA, Gattass CR, Sudo RT, et al. Activity of *Cecropia lyratiloba* extract on contractility of cardiac and smooth muscles in Wistar rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33:109-13.
48. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum.* 29(4):217- 227, 2000.
49. Vaeroy H, Helle R, Forre O, Kass E, Terenius L. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain.* 1988;32:21-6
50. Russell, Orr MD, Littman B. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*37(11):1593-1601, 1994.
51. Vaeroy H, Hele R, Forre Q. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of raynaudphenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 32:21-26, 1988.
52. Bengtsson A, Jorfeldt L. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol* 15(3):340-347, 1986.
53. Moldofsky H. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*15(1):91- 103, 1989.

54. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 36(6): 339-356, 2007.
55. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls *Semin. Arthritis Rheum* 11(1):151-171, 1981.
56. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 22(2):267-284, 1996.
57. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA* 257(20): 2782-2787, 1987.
58. Boissevain M.D, Mc Cain GA. Towards an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, II. Psychological and phenomenological aspects. *Pain*: 45:239-48, 1991.
59. Bennett RM: The fibromyalgia syndrome. *Textbook of Rheumatology*. 5th edition (Eds. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB) W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997:511-519
60. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des*. 12(1):17-22, 2006.
61. Menzies V, Lyon DE. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. *Biol Res Nurs* 11(4):387-394, 2010.
62. Payne TC, Leavitt F, Garron DC, Katz RS, Golden HE, Glickman PB, et al. Fibrositis and psychologic disturbance. *Arthritis and rheumatism*. 1982;25:213-7.

63. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope HG, Jr. Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry*. 1985;142:441-6.
64. Waylonis GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *Am J Phys Med Rehabil*. 1994;73:403-12.
65. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1994;37:1181-8.
66. Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis and rheumatism*. 1992;35:678-81.
67. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis and rheumatism*. 1993;36:1489-92.
68. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*. 2004;50:944-52
69. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 52:1577-1584, 2005.
70. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 46:1333- 1343, 2002.
71. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis Rheum*. 54:1682-1686, 2006.
72. Helmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. *Current Consult* 2006; 1:2110-19.

73. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35:215-32.
74. Le Goff P. Is fibromyalgia a muscle disorder? *Joint Bone Spine* 2006; 73: 239-242
75. Olsen NJ, Park JH. Skeletal muscle abnormalities in patients with fibromyalgia. *Am J Med Sci* 315: 351-358, 1998.
76. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol* 1989; 19:62-
77. Ohayon MM. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Arch Intern Med.* 2005;165:35-41.
78. Moldofsky H. The significance, assessment, and management of nonrestorative sleep in fibromyalgia syndrome. *CNS Spectr.* 2008;13(3 Suppl 5):22-6.
79. Marcus DA. *A Primary Care Guide to Practical Management* Dawn A. Marcus, MDPain Institute, University of Pittsburgh Pittsburgh, Chronic Pain. PA Human Pres. 2005; 15-30.
80. Hieblinger R, Coenen M, Stucki G, Winkelmann A, Cieza A. Validation of the international classification of functioning, disability and health core set for chronic wide spread pain from the perspective of fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther* 11(3): R67-78, 2009.
81. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In Klippel JH, Dieppe PA, editors. *Rheumatology.* London Mosby 1994; 5(16):1-12.
82. Salemi S, Rethage J, Wollina U et al. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; 30:146-50

83. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 1993; 20(9):1557-60. 84.
84. Cruz BA, Catalan-Soares B, Proietti F. Higher prevalence of fibromyalgia in patients infected with human T cell lymphotropic virus type I. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2300-3.
85. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953-9. 105
86. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med*. 1994;154(18):2049-53
87. Kayhan Ö. Ağrı serisi Fibromiyalji. Ankara, Hekimler yayın birliği. 1995.
88. Kasper S. The psychiatrist confronted with a fibromyalgia patient. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24:25-30.
89. Bennett RM. Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22(2):351-67.
90. Mannerkorpi K, Gard G. Physiotherapy group treatment for patients with fibromyalgia--an embodied learning process. *Disabil Rehabil*. 2003;25(24):1372-80.
91. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21(3): 499-511, 2007.

92. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Semin Arthritis Rheum* 37(6): 353-365, 2008.
93. 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. *Am J Med* 114(7):537-545, 2003.
94. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman HA. Randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 29(11):1371-1377, 1986.
95. Schneider M, Vernon H, Ko G, Lawson G, Perera J. Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature. *J Manipulative Physiol Ther* 2009; 32:25-40
96. Straube S, Derry S, Moore RA, Paine J, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia-responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11:150.
97. Malemud CJ. Focus on pain mechanisms and pharmacotherapy in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(56):86-91.
98. Stacey BR, Emir B, Petersel D, Murphy K. Pregabalin in treatment refractory fibromyalgia. *Open Rheumatol J* 2010; 4:35-8.
99. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials (review). *Clin Ther* 2003; 25:81-104
100. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis and rheumatism*. 2005;52:2495-505.

101. Clauw DJ. Fibromyalgia: update on mechanisms and management. *J Clin Rheumatol.* 2007;13:102-9.
102. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1986;29(5):655-9.
103. Arnold LM, Keck PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics.* 2000;41(2):104-13.
104. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1994;37(1):32-40.
105. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2000;15(9):659-66.
106. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(1):1-6.
107. Lund E, Kendall SA, Janerot-Sjöberg B, Bengtsson A. Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(3):138-45.
108. Martin L, Nutting A, MacIntosh BR, Edworthy SM, Butterwick D, Cook J. An exercise program in the treatment of FM. *J. Rheumatol* 23(6):1050-1053, 1996.
109. Boissevain M.D, Mc Cain GA. Towards an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, II. Psychological and phenomenological aspects. *Pain:* 45:239-48, 1991.

110. Yunus MB, Masi AT. Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain; In arthritis and allied Condition, 12th edition, Lea & Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992,1383.

111. Oliver K, Cronan TA, Walen HR, Tomita M. Effects of social support and education on health care costs for patients with fibromyalgia. J Rheumatol. 2001;28(12):2711-9.

112. Holdcraft LC, Assefi N, Buchwald D. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia and related syndromes. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003;17(4):667-83.

113. Fisher A. Local Injections in pain manegement; Physical Medicine and Rehabilitation. Clinics of North America 6(4):851-869, 1995.

114. Oltulu H, Cantürk F. Primer fibromyalji sendromunda ultrason ve lazer tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi1(1),25- 28, 1998.

115. Kuran B, Özgüzel M, Çağlar N, Alpay K, Gülşen G, Boneval F. Fibromiyalji sendromunda tizanidine ve ultrason tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi 18(1):29-33, 1994.

116. Kesiktaş N. Fibromiyalji sendromlu hastalarda bazı tedavi yöntemlerinin kısa ve uzun vadelerde değerlendirilmesi. Doktora tezi. İstanbul 1999.

117. Akyüz G. Transkütan Elektriksel Sinir Stimülasyonu. In: Tuna N, eds. Elektroterapi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri 2. baskı, 2001:163-176.

118. Lu M. Nonpharmacological and multidisciplinary treatment of fibromyalgia syndrome. Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2009; 2:59-66.

119. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm.* 2004; 13:3-11.
120. Bocci V, Paulesu L. Studies on the biological effects of ozone: 1. Induction of interferon gamma on human leucocytes. *Haematologica* 1990;75:510–515
121. Wright ES, Dziedzic D, Wheeler CS. Cellular, biochemical and functional effects of ozone: new research and perspectives on ozone health effects. *Toxicol Lett.* 1990; 51:125-45
122. Wolff, H. H. (1974). Die Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Ozon. *Erfahr hk.* 23: 181-184.
123. Di Palo, N., Gaggiotti, E., Galli, F. (2005). Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. *Redox Report.* 10(3): 121-130.
124. Bocci, V. (2006). Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicology and applied pharmacology.* 216(3): 493-504.
125. Bocci V. *Ozone. A New Medical Drug.* Dordrecht, The Netherlands 2005. p. 37-66.
126. Khanna S, Roy S, Bagchi D. Up Regulation Of Oxidant-Induced VEGF Expression In Cultured Keratinocytes By A Grape Seed Proanthocyanidin Extract *Free Radic. Biol. Med* 2001; 31:31-42.
127. Sakazaki F, Kataoka H, Okuno T. Ozonated olive oil enhances the growth of granulation tissue in a mouse model of pressure ulcer *Ozone. Science & Engineering* 2011; 29:503-7.
128. Valacchi G, Pagnin E, Okamoto T et al. Induction of stress proteins and MMP-9 by 0.8 ppm of ozone in murine skin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 305:741-6.

129. BOCCI, V. (2011). Ozone A new medical drug. 2011
130. Häuser Winfried et al. Fibromyalgia Syndrome. Classification, Diagnosis, and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.*, 2009 Jun; 106(23): pp. 383-391.
131. Schwartz Adriana et al. Manual de Ozonoterapia Clínica, Medizeus S.L., ISBN:2017:978-84-617-9394-5; 6: pp.183-187.
132. Schwartz, A; Martinez-Sanchez,G.(2012). La Ozonoterapia y su fundamentación científica. *Revista Española de Ozonoterapia*. Vol.2,nº.1,pp.163-198.
133. Hidalgo-Tallón FJ; Torres LM. Ozonoterapia en medicina del dolor. Revisión. *Rev.Soc.Esp. Dolor* 2013;20(6): pp. 291-300.
134. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O. Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int* 2006; 26: 585-597.
135. Glaser R, Padgett DA, Litsky ML, et al. Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus: implications for chronic fatigue syndrome and cancer. *Brain Behav Immun* 2005;19:91-103.
136. Lister RE. An open, pilot study to evaluate the potential benefits of coenzyme Q10 combined with Ginkgo biloba extract in fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 2002; 30: 195-199.
137. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, Cano-García FJ, et al. The effect of Coenzyme Q10 on symptoms of mother and son with Fibromyalgia Syndrome. *J Musculoskel Pain* 2011; 19: 118-119.
138. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, de Miguel M, et al. Coenzyme Q(10): A novel therapeutic approach for Fibromyalgia? Case series with 5

patients. *Mitochondrion* 2011; 11: 623-625.

139. Stephens S, Feldman BM, Bradley N, et al. Feasibility and effectiveness of an aerobic exercise program in children with fibromyalgia: results of a randomized controlled pilot trial. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1399-1406.

140. Ali A, Njike VY, Northrup V, et al. Intravenous micronutrient therapy (Myers' Cocktail) for fibromyalgia: a placebocontrolled pilot study. *J Altern Complement Med* 2009; 15: 247-257.

141. Bidari A, Moazen-Zadeh E, Ghavidel-Parsa B, et al. Comparing duloxetine and pregabalin for treatment of pain and depression in women with fibromyalgia: an open-label randomized clinical trial. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*: 14 Mar 2019.

142. Manuel Dias da Costa, Sara F. Ramos, Ivanna Ostapiuk, Ozone therapy as a complementary treatment in fibromyalgia. A systematic review, *Ozone Therapy Global Journal* vol. 11, n° 1. pp. 287-300, 2021

143. Türkyılmaz Gülçin Gazioğlu, Rumeli Şebnem, Bakır Mesut, Effects of Major Ozone Autohemotherapy on Physical Functionality and Quality of Life in Fibromyalgia Syndrome: A Prospective Cross-sectional Study, *Alternative Therapies*, Sep/Oct 2021 Vol. 27 No. 5

144. Tirelli Umberto, Cirrito Cinzia, Pavanello Martina, Ozone therapy in 40 patients with fibromyalgia: an effective therapy, *Ozone Therapy* 2018; 3:7969]

145. Tirelli U., Cirrito C., Pavanello M., Piasentin C, Lleshi A., Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2019; 23: 1786-1788

146. Elgawish, M.H., et al., Ozone as an adjuvant therapy in treatment of fibromyalgia syndrome. *Int. J. of Adv. Res.*, 2015. 3 (Jun): pp. 455-461

147. Hidalgo-Tallon, J., et al., Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med*, 2013. 19(3): pp. 238-42.

148. Acuña-Castroviejo D, López LC, Escames G, et al. Melatonin mitochondria

interplay in health and disease. *Curr Top Med Chem* 2011; 11: 221-240.

149. Cordero MD, De Miguel M, Moreno Fernandez AM, et al. Mitochondrial

dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R17.

150. Pieczenik SR, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp Mol Pathol* 2007; 83: 84-92.

151. Adihetty PJ, Taivassalo T, Haller RG, et al. The effect of training on the expression of mitochondrial biogenesis- and apoptosis- related proteins in skeletal muscle of patients with mtDNA defects. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 672-680.

152. Manuel Dias da Costa, Sara F. Ramos, Ivanna Ostapiuk.

153. FREDERICK W., ELMAR BRAH., ANDREAS H., AND WINFRIED HAU. Fibromyalgia Prevalence, Somatic Symptom Reporting, and the Dimensionality of Polysymptomatic Distress: Results From a Survey of the General Population, *Arthritis Care & Research* Vol. 65, No. 5, May 2013, pp 777–785 DOI:10.1002/acr.21931

8.EKLER

Ek-1: Fibromiyalji Etki Anketi

Fibromiyalji Etki Anketi

The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

1 Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

| | Daima | Çoğunlukla | Ara sıra | Hiçbir zaman |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a Alışveriş yapmak | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b Çamaşır yıkamak | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c Yemek hazırlamak | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d Bulaşıkları (tabak, kazan vs.) elde yıkamak | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e Elektrik süpürgesi ile halı süpürmek | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f Yatakları düzenlemek | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g Birkaç yüz metre yürümek | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h Arkadaş/akraba ziyareti yapmak | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i Bahçe işleri yapmak | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j Araba kullanmak | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| k Merdiven çıkmak | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Toplam Skor: [(a+b+...+k) / 10 x 3.33]

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?

Engellemedi 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Engelledi

5 Ağrının düzeyi ne kadardı?

Yoktu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Fazlaydı

6 Ne kadar yorgunsunuz?

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

7 Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

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

8 Sabah tutukluğunuz ne kadar?

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Tutuk

9 Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

Sakin 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Sinirli

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

Hiç 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok

Burchard, C.S., Clark S.R., Bennett, R.M. (1991) Journal of Rheumatology, 18(11), 725-734

Ek-2: Beck Depresyon Envanteri

BECK DEPRESYON ENVANTERİ-BDE

Hastanın Soyadı, Adı:..... Tarih:.....

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

- | | | | |
|----|--|----|---|
| 1 | (0) Üzgün ve siktanlı değilim. (1) Kendimi üzüntülü ve siktanlı hissediyorum. (2) Hep üzüntülü ve siktanlıyım. Bundan kurtulamıyorum. (3) O kadar üzgün ve siktanlıyım ki, artık dayanamıyorum. | 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. |
| 2 | (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim. (1) Gelecek için karamsırım. (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok. (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sariki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor. | 12 | (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum. (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum. (2) Eskiyse kolayca karar vermekte çok güçlük çekiyorum. (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum. |
| 3 | (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum. (1) Başkalarından daha başarısız olduğuma hissediyorum. (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum. (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum. | 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. |
| 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. | 14 | (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum. (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor. (2) Ufaklık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum. (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum. |
| 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. | 15 | (0) Uyku her zamanki gibi. (1) Eskisi kadar uyuyamıyorum. (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum. (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum. |
| 6 | (0) Kendimden memnunuz. (1) Kendimden pek memnun değilim. (2) Kendime kızgım. (3) Kendimden nefrete ediyorum. | 16 | (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum. (1) Eskiyse oranla daha çabuk yoruluyorum. (2) Her şey beni yoruyor. (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum. |
| 7 | (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum. (1) Hatalarım ve yanlış taraflarım olduğuma düşünüyorum. (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum. (3) Herşeyi yanlış yapıyorum gibi geliyor ve hep kendimi kahahatli buluyorum | 17 | (0) İhtihim her zamanki gibi. (1) Eskisinden daha ihtihimsizim. (2) İhtihim çok azaldı. (3) Hiçbir şey yiyemiyorum. |
| 8 | (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok. (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum. (2) Kendimi öldürmek isterdim. (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm. | 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. |
| 9 | (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor. (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor. (2) Çoğu zaman ağlıyorum. (3) Eskiden ağlayabiliyordum ama şimdi istesem de ağlayamıyorum | 19 | (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok. (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor. (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafama başka şeylere vermekte zorlanıyorum. (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum. |
| 10 | (0) Her zaman olduğumdan daha can sıkıcı ve sinirli değilim. (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızyorum. (2) Her şey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum. (3) Canımı sıkıcı şeylere bile artık kızmıyorum. | 20 | (0) Sekse karşı ilgimde herhangi bir değişiklik yok. (1) Eskisine oranla sekse ilgin az. (2) Cinsel isteğim çok azaldı. (3) Hiç cinsel istek duymuyorum. |
| | | 21 | (0) Cezalandırılması gereken şeyler yaptığımı sanmıyorum. (1) Yaptıklarımın dolayı cezalandırılabileceğimi düşünüyorum. (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum. (3) Sariki cezamı bulmuşum gibi geliyor. |

Toplam BECK-D skoru:.....

Ek-3: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKI)

Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- Geçen ay geceleri uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

| | Haftada | Hiç | 1'den az | 1-2 kez | 3'ten Çok |
|---|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a | 30 dakika içinde uykuya dalamadınız | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b | Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c | Tuvalete gittiniz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d | Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e | Aşırı derecede üşüdünüz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| f | Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| g | Kötü rüyalar gördünüz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| h | Ağrı duydunuz | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| i | Diğer nedenler | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| j | Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
- Geçen ay uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.
 Çok iyi Oldukça iyi Oldukça kötü Çok kötü
- Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne sıklıkta (reçeteli veya reçetesiz) uyku ilacı aldınız?
 Hiç Haftada 1'den az Haftada 1-2 kez Haftada 3'ten çok
- Geçen ay araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?
 Hiç Haftada 1'den az Haftada 1-2 kez Haftada 3'ten çok
- Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istikle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?
 Hiç problem oluşturmadı Bir dereceye kadar problem oluşturdu
 Yalnızca çok az bir problem oluşturdu Çok büyük bir problem oluşturdu
- Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?
 Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
 Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var Partner aynı yatakta
- Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa son bir ayda ona aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorun.

| | Haftada → | Hiç | 1'den az | 1-2 kez | 3'ten çok |
|---|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| a | Gürültülü horlama | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b | Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c | Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d | Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| e | Diğer huzursuzluklarınız: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Revised F11 BsmnldcCF 3rd Mnk TH (10R01) Dcurhstru Qoc 10R0 Masw 2012/10/21/213

Ek-4: SF-36 yaşam kalite ölçeği

SF-36 (Kısa Form 36)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

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

B1 1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?
Mükemmel ₁ Çok iyi ₂ İyi ₃ Orta ₄ Kötü ₅

B2 2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?
Bir yıl öncesinden ₁ Çok daha iyi ₂ Biraz iyi ₃ Hemen hemen aynı ₄ Biraz daha kötü ₅ Çok daha kötü ₆

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

| | Evet, Çok Kısıtlı | Evet, Biraz Kısıtlı | Hayır, Hiç Kısıtlı Değil |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürGESİNİ İTMEK VE AĞIR OLMAYAN SPORLARI YAPMAK GİBİ ORTA DERECELİ ETKİNLİKLER | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 6) Birkaç kat merdiven çıkmak | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 7) Bir kat merdiven çıkmak | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 9) Bir kilometreden fazla yürümek | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 10) Birkaç yüz metre yürümek | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 11) Yüz metre yürümek | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |
| 12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ |

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

| | Evet | Hayır |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ |
| 14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ |
| 15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ |
| 16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?) | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ |

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

| | Evet | Hayır |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ |
| 18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ |
| 19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ |

Ek-4: SF-36 yaşam kalite ölçeği (devamı)

SF-36 (Kısa Form 36) Sayfa-2

B6 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

B7 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

B8 22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi 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 hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

| | Sürekli | Çoğu zaman | Epey zaman | Bazen | Ara sıra | Hiç bir zaman |
|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| B9 23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ | <input type="checkbox"/> ₆ |
| 24) Çok sinirli biri oldunuz mu? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ | <input type="checkbox"/> ₆ |
| 25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ | <input type="checkbox"/> ₆ |
| 26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ | <input type="checkbox"/> ₆ |
| 27) Çok enerjik oldunuz mu? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ | <input type="checkbox"/> ₆ |
| 28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ | <input type="checkbox"/> ₆ |
| 29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ | <input type="checkbox"/> ₆ |
| 30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ | <input type="checkbox"/> ₆ |
| 31) Yorgunluk hissettiniz mi? | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ | <input type="checkbox"/> ₆ |

B10 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 Bazen ₃ Ara sıra ₄ Hiç bir zaman ₅

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

| | Kesinlikle doğru | Çoğunlukla doğru | Emin değilim | Çoğunlukla yanlış | Kesinlikle yanlış |
|---|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| B11 33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım. | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum. | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |
| 36) Sağlığım mükemmeldir. | <input type="checkbox"/> ₁ | <input type="checkbox"/> ₂ | <input type="checkbox"/> ₃ | <input type="checkbox"/> ₄ | <input type="checkbox"/> ₅ |

Ek-5: Vizüel Analog Skala (VAS)

VİZÜEL ANALOG SKALA (VAS)

MAJOR OZON OTOHEMOTERAPİ ÖNCESİ

| | | | | | | | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|

Ağrı
Yok

Ağrı
En Şiddetli

MAJOR OZON OTOHEMOTERAPİ SONRASI

| | | | | | | | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|

Ağrı
Yok

Ağrı
En Şiddetli