

Non-farmakolojik Kombine Tedavi Yöntemlerinin Fibromiyaljili Hastalarda Serum Beta-Endorfin Düzeyi, Ağrı, Depresyon, Uyku Kalitesi ve Fonksiyonel Durum Üzerine Etkisi

The Effect of Non-pharmacological Combine Treatment Methods on Serum Beta-Endorphin Level, Pain, Depression, Sleep Quality and Functional Status in Patients with Fibromyalgia

 Fahrettin Bostancı¹,  Ahmet Karadağ²,  Halef Okan Doğan³

¹Physical Medicine and Rehabilitation, Islahiye State Hospital, Kilis, Turkey

²Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

³Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı Fibromiyalji Sendromu (FMS) tedavisinde kullanılan non-farmakolojik kombine tedavi metodlarının (fizik tedavi + balneoterapi, fizik tedavi + balneoterapi + aerobik egzersiz) etkinliğini serum β -Endorfin, ağrı, depresyon, uyku kalitesi ve fonksiyonel durumu değerlendirerek karşılaştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmaya FMS tanısı almış 60 kadın hasta ve 30 sağlıklı kadın gönüllü dahil edildi. FMS'li hastalar rastgele 30 kişiden oluşan iki eşit gruba ayrıldı. İlk hasta grubuna fizik tedavi ve balneoterapi uygulanırken, ikinci gruba fizik tedavi, balneoterapi ve aerobik egzersiz programı uygulandı. FMS hastaları tedavi öncesi ve sonrası, ağrı için Görsel Analog Skala (GAS), Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) anketleriyle değerlendirildi. Serum β -Endorfin seviyeleri, sağlıklı kontrol grubunda bir kez, FMS hastalarında tedavi öncesi ve sonrası iki kez ölçüldü.

Bulgular: FMS'li hasta gruplarında β -Endorfin düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Fizik tedavi ve balneoterapi alan FMS'li grubunun ve fizik tedavi, balneoterapi ve aerobik egzersiz tedavisi alan FMS'li grubunun tedavi sonrası β -Endorfin düzeyleri tedavi öncesine göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Bununla birlikte fizik tedavi, balneoterapi ve aerobik egzersiz tedavisi alan FMS'li grupta fizik tedavi ve balneoterapi alan FMS'li gruba oranla tedavi sonrası β -Endorfin düzeyi daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Her iki hasta grubunda, tedavi sonrası FEA, GAS, BDÖ ve PUKİ puanları tedavi öncesine göre azalmıştı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Tartışma: FMS hastalarında serum β -Endorfin düzeylerinin sağlıklı kontrollerden düşük bulunması ve tedavide fizik tedavi, aerobik egzersiz ve balneoterapi gibi non-farmakolojik yöntemlerin etkili olduğunun gösterilmesi FMS etiopatogenezi ve tedavisi ile ilgili ileri klinik çalışmalar için yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, aerobik egzersiz, balneoterapi, fizik tedavi, tedavi

Abstract

Objective: This study aims to compare the effectiveness of non-pharmacological combined treatment methods used in Fibromyalgia syndrome (FMS) treatment by evaluating serum β -Endorphine, pain, depression, sleep quality and functional status.

Methods: The study included 60 patients diagnosed with FMS and 30 healthy female volunteers. The patients with FMS were divided into two equal groups of 30 subject. The first group of patients received physical therapy and balneotherapy, while the second group received physical therapy, balneotherapy and aerobic exercise program. FMS patients evaluated before and after treatment, by Visual Analogue Scale for Pain (VAS), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Beck Depression Scale (BDI) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) questionnaires. Serum β -Endorphin levels were measured once in the healthy control group and twice before and after treatment in FMS patients.

Results: The β -Endorphin level was lower in both FMS groups than the control group and this was statistically significant ($p < 0.001$). Post-treatment β -Endorphin levels were high in the both FMS group and this difference was statistically significant ($p < 0.001$). However, in the FMS group receiving physical therapy, balneotherapy and aerobic exercise, post-treatment β -Endorphin levels were higher than the FMS group receiving physical therapy and balneotherapy, and this was statistically significant ($p < 0.001$). In both groups, we found that the scores of FIQ, VAS, BDI and PSQI after treatment were decreased compared to pretreatment and this was statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusion: The fact that serum β -Endorphin levels are low in FMS patients than healthy controls and that non-pharmacological methods such as physical therapy, aerobic exercise and balneotherapy are effective in the treatment may be a guide for further clinical studies on FMS etiopathogenesis and treatment.

Keywords: Fibromyalgia, aerobic exercise, balneotherapy, physical therapy, treatment

6. Sivas Romatoloji günleri, 20 – 22 Eylül 2019, Kapadokya Hilton Otel, sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi: Ahmet Karadağ, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Faculty of Medicine, Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

E-Posta: dr_ahmetkaradag@hotmail.com

Alınma tarihi: 08.12.2020 / **Kabul tarihi:** 23.02.2021 / **Yayınlanma tarihi:** 15.12.2021

Fibromiyaljide Non-farmakolojik Kombine Tedavi Yöntemleri -
Bostancı ve ark.

Genel Tıp Derg 2021;31(4)354-359

Giriş

Fibromiyalji Sendromu (FMS) yaygın ağrı ile karakterize kronik bir kas iskelet sistemi hastalığıdır (1). FMS'nin etyopatogenezi henüz net olarak bilinmemekle birlikte genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin, periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (2,3). Daha önce yapılan bazı klinik çalışmalarda hipotalamik-pituiter-adrenal (HPA) aksta meydana gelen bir bozukluğun FMS patogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (4,5). Endorfinler, omurgalılarda hipotalamus ve hipofiz bezi tarafından üretilen endojen opioid polipeptit bileşikleridir. B-Endorfin ise proopiomelanokortinin önemli bir sentez ürünüdür ve HPA aksın stimülasyonu ile üretilir (6). β -Endorfinin, assendan ağrı yollarında nosisepsiyon sinyalizasyonunun zayıflatılmasında rol oynadığı bilinmektedir (7,8). Bununla birlikte, β -Endorfinin ve bu analjezik etkinin FMS'de azaldığı bildirilmiştir (9).

FMS tedavisi zor bir hastalıktır ve mevcut kanıtlar FMS tedavisinde tek bir tedavi yönteminden ziyade multidisipliner bir yaklaşımın gerektiğini belirtmektedir (10). FMS tedavisinde etkinliğini kanıtlamış non-farmakolojik tedavi yöntemleri arasında aerobik egzersiz, bilişsel terapiler, hasta eğitimi, balneoterapi, fizik tedavi ajanları ve tamamlayıcı tıp uygulamaları vardır (11). Aerobik egzersiz FMS tedavisinde etkili bir tedavi yöntemidir. Egzersiz sonrası serum β -Endorfin düzeyi artar, emosyonel ve mental pozitif etkiler ortaya çıkar, uyku kalitesi artar ve ağrı duyarlılığı azalır (12,13). Balneoterapi FMS tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılan termal ve/veya mineralli suların, peloidlerin ve gazların çeşitli yöntemler ile belli zaman aralığında tekrarlanarak kür tarzında uygulandığı bir tedavi yöntemidir (11,14). Balneoterapinin FMS tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Balneoterapinin etki mekanizması hakkında farklı teoriler olmasına rağmen etki mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir (15). Bununla birlikte balneoterapinin FMS'li hastalarda serum β -Endorfin düzeyini artırarak etki ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (16, 17).

Literatürde FMS tedavisinde non-farmakolojik tekli veya ikili kombine tedavi metodlarının etkinliğini karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Fakat bildiğimiz kadarı ile literatürde FMS tedavisinde farklı kombine tedavi metodlarının etkinliğini serum β -Endorfin düzeyini ölçerek ve klinik ölçekleri kullanarak değerlendiren çalışma yoktur. Bu nedenle biz bu çalışmada FMS'li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum β -Endorfin düzeyini ölçmeyi aynı zamanda FMS tedavisinde ikili (fizik tedavi ve balneoterapi) ve üçlü (fizik tedavi, balneoterapi ve aerobik egzersiz) non-farmakolojik kombine tedavi yöntemlerinin etkinliğini serum β -Endorfin düzeyi, ağrı, depresyon, uyku kalitesi ve fonksiyonel durumu değerlendirerek karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler

Çalışma 10.02.2018-10.08.2018 tarihleri arasında Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine bağlı fizik tedavi ve kaplıca hastanesinde yürütüldü. Bu çalışma için, üniversitemiz klinik araştırmalar kurulundan 06.02.2018 tarihinde, 2018-02/10 sayılı no'lu onay alındı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlandı. Katılımcılar çalışmaya alınmadan önce konu hakkında bilgilendirilerek, katılımları için yazılı onamları alındı. Çalışmaya American College of Rheumatology (ACR) 2010 (18) tanı kriterlerine göre tanı konulan ve yatarak tedavi almayı kabul eden 60 FMS'li kadın

hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı kadın gönüllü dahil edildi. Çalışmaya 18-65 yaş arasında bireyler kabul edildi. Bilinen sistemik bir hastalığı olanlar (tiroid fonksiyon bozukluğu, hipertansiyon, diyabetes mellitus, inflamatuvar artrit vb.), β -Endorfin değerlerini etkilememesi açısından psikotrop ilaçlar, opiatlar veya hormon replasman tedavisi alanlar, egzersize katılımı risk yaratacak morbid obezitesi (vücut kitle indeksi ≥ 40 kg/m²) olanlar, kardiyovasküler hastalık, pulmoner hastalık, nörolojik ve psikiyatrik hastalığa sahip olanlar ile ortopedik problemi olanlar, balneoterapi seanslarına katılmayı engelleyecek akut ve kronik enfeksiyonları olanlar, kanama riski olan, ven trombozu vb. hastalıklara sahip olanlar ve basit analjezikler dışında ilaç kullanan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin sosyo-demografik verileri kaydedildi. FMS'li hasta gruplarında tedavi öncesi ve sonrası Görsel Analog Skala (GAS), Fibromiyalji Etki Anketi (FEA), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) değerleri kaydedildi. Serum β -Endorfin düzeyini ölçmek için çalışmaya katılan sağlıklı gönüllülerden 1 kez, FMS'li hasta grubundan tedavi öncesi ve tedavinin 28. günü olmak üzere 2 kez venöz kan alındı.

Tedavi grupları

FMS'li hastalar kapalı zarf çekme yöntemi ile rastgele 30 kişilik 2 gruba ayrıldı. Birinci grup fizik tedavi ve balneoterapi alırken, ikinci grup fizik tedavi ve balneoterapiye ek olarak aerobik egzersiz yaptı. Gruplar 4 hafta boyunca her gün günde 20 dakika süreyle balneoterapi seanslarına tabi tutuldular. Balneoterapi için sıcaklığı 40°C olan, kalsiyum ve bikarbonattan zengin termomineralli su kullanıldı. Her iki hasta grubuna, servikotorakal bölgeye üç hafta süre ile haftada beş gün toplam 15 seans olmak üzere 20 dakika sıcak paket, 50-100 Hz frekansında 20 dakika TENS, 1 Mhz frekansında 1,5 w/cm² dozunda 6 dakika süreyle ultrason tedavileri uygulandı.

Grup 2 FMS'li hastalara ergospirometri test cihazı (CareFusion MasterScreen CPX 7402, Germany) ile kardiyopulmoner egzersiz testi uygulandı. Maksimum oksijen tüketimi (VO₂max) ve metabolik eşdeğer (MET) değerleri hesaplandı. Maksimum kalp hızının %70-75'i şiddetinde olmak üzere hastaların yaş ve cinsiyeti de gözönüne alınarak egzersiz programları düzenlendi. Aerobik egzersiz için treadmill cihazı (Profitness 3000, Taiwan) kullanıldı. Egzersiz süresi 5'er dakikalık ısınma ve soğuma periyotları da dahil 40-50 dk olarak planlandı. Egzersiz yoğunluğu egzersiz sırasında ölçülen kalp hızı, oksijen saturasyonu (SPO₂) ve Borg zorlanma derecesi değerlerine göre düzenlendi. Grup 2 FMS'li hastalara tecrübeli fizyoterapi teknikeri ve hemşire gözetimi altında 6 hafta süreyle, haftada 5 seans egzersiz programı uygulandı.

Ölçümler

Görsel ağrı skoru (GAS): Ağrının değerlendirilmesi için eşit aralıklarla bölünmüş 10 cm'lik ölçektir. GAS'a göre ağrı şiddeti için, genellikle "ağrı yok" 0 puan ve "hayal edilebilecek en kötü ağrı" 10 puan olarak derecelendirilir (19). Hastadan son 1 haftada hissettiği ağrının şiddetini, bu çizgi üzerinde uygun gördüğü yeri işaretleyerek belirtmesi istendi ve kaydedildi.

Fibromiyalji Etki Anketi (FEA): FMS'de fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir (20). Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (21).

Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ): Son bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, 19 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir (22). Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Ağargun ve ark. (23) tarafından yapılmıştır.

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Depresyon düzeylerini tanımlayan 21 sorudan oluşan bir ölçektir (24). Her soru artan sırayla 0 ile 3 arasında bir puan alır, böylece toplam puan (0-63) hesaplanabilir. Toplam puan ne kadar yüksekse depresyon o kadar şiddetli olur (25).

Beta-Endorfin Analizi: Her bir hastadan 4-5 mL venöz kan alındı, 10-20 dakika oda sıcaklığında bekletilip 2000-3000 rpm hızda santrifüje edildi. Ayrılan serum tüpten alınıp, analiz başlayana kadar -20 °C’de muhafaza edildi. Serum örneklerinin toplanması tamamlandıktan sonra serumlar çözdürülüp β-Endorfine ait kit prospektüs bilgilerine (SunRed Human Beta-Endorphin Elisa Kit, China) uygun olarak elisa yöntemi ile serum β-Endorfin seviyeleri (pg/ml) ölçüldü.

İstatistiksel Yöntem: Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Ver:22.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov Smirnov) bağımsız iki gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, bağımsız iki gruptan fazla gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken varyans analizi, Tukey testi; parametrik varsayımlar yerine getirilemediğinde bağımsız iki gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken Mann – Whitney U testi, bağımsız ikiden fazla gruptan elde edilen ölçümler karşılaştırılırken Kruskal – Wallis testi kullanılmıştır. Sayımla elde edilmiş verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare kullanılmış ve verilerimiz tablolarda aritmetik ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değer, birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip, ODDS oranı (ihtimal oranı) ve %95 güven sınırları (Confidence Interval) bulunup, yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır. Türkiye’de FMS prevalansının %3,6 olduğu göz önüne alındığında (26), ilin toplam nüfusu dikkate alınarak %95 güven aralığında 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın gücü % 91.04 olarak hesaplandı. Anket ve ölçekler hekim kontrolünde doldurulduğu için anlık kontrol şansı olmuştur. Dolayısı ile anketlerde kayıp veri bulunmamaktadır.

Bulgular

Çalışmaya katılan FMS’li hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik verileri birbirine benzerdi (p>0.05). FMS’li hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik verileri açısından karşılaştırılması Tablo I’de gösterilmiştir. FMS’li hasta gruplarının ve kontrol grubunun tedavi öncesi serum β-Endorfin değerlerinin kendi aralarında ve ikişerli karşılaştırılması Tablo II’de gösterildi. FMS’li hasta gruplarının kendi içinde ve gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası serum β-Endorfin düzeylerinin, GAS, FEA, BDÖ ve PUKİ değerleri Tablo III’de gösterildi.

Tablo I: Fibromiyaljili hasta grupları ve sağlıklı kontrollerin sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması

	FMS Grup 1 (n=30)	FMS Grup 2 (n=30)	Kontrol (n=30)	
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş (yıl)	44.40 ± 7.47	46.10 ± 7.40	43.06 ± 4.42	p
VKI (kg/m ²)	28.67 ± 5.48	28.37 ± 4.42	26.37 ± 3.79	0.209*
Medeni durum	n (%)	n (%)	n (%)	0.117*
Evli	27 (90)	25 (83.3)	25 (83.3)	
Bekar	1 (3.3)	2 (6.7)	3 (10)	
Boşanmış/Dul	2 (6.7)	3 (10)	2 (6.7)	0.846**
Eğitim				
Okuryazar	1 (3.3)	2 (6.6)	2 (6.6)	
İlköğretim	20 (66.7)	22 (73.3)	11 (36.7)	
Lise	5 (16.7)	1 (3.3)	10 (33.3)	0.099**
Üniversite	4 (13.3)	5 (16.7)	7 (23.3)	
Meslek				
Ev Hanımı	25 (83.3)	26 (86.7)	20 (66.7)	
Çalışan	4 (13.3)	3 (10)	9 (30)	
Emekli	1 (3.3)	1 (3.3)	1 (3.3)	0.314**

FMS: Fibromiyalji Sendromu; VKİ: Vücut Kitle İndeksi; SD: Standart Sapma; n: hasta sayısı, *ANOVA (Varyans Analizi) **Ki Kare testi

Tablo II: Kontrol ve FMS'li hasta gruplarının tedavi öncesi serum β -Endorfin düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	β -Endorfin (pg/ml)		
	n	Ortanca (Min-Max)	p
Kontrol	30	240.4 (78.3-425.9)	
Grup 1	30	103.5 (6.4-213.6)	0.001*
Grup 2	30	121.9 (24.8-290.2)	
Kontrol	30	240.4 (78.3-425.9)	
Grup 1	30	103.5 (6.4-213.6)	0.001**
Kontrol	30	240.4 (78.3-425.9)	
Grup 2	30	121.9 (24.8-290.2)	0.001**
Grup 1	30	103.5 (6.4-213.6)	
Grup 2	30	121.9 (24.8-290.2)	0.52**

FMS: Fibromiyalji sendromu; n: Kişi Sayısı; Min: Minimum; Max: Maksimum, *Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. ** Mann-Whitney U testi kullanıldı

Tartışma

Çalışmamızda FMS tedavisinde non-farmakolojik kombine tedavi yöntemlerinin etkinliğini hem serum β -Endorfin düzeylerini ölçerek hem de ağrı, fonksiyonel durum ve uyku kalitesi gibi klinik parametreleri değerlendirilerek karşılaştırdık. Çalışmamızın sonuçlarına göre serum β -Endorfin düzeyi FMS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşüktü. FMS'li hastaların tedavisinde kullanılan ikili ve üçlü non-farmakolojik tedavi yöntemlerinin FMS'li hastalarda hem serum β -Endorfin düzeyini yükselttiği hem de ağrı, depresyon, fonksiyonel durum ve uyku kalitesi üzerine önemli derecede olumlu yönde etkili olduğu gösterildi. Bununla birlikte çalışmamızda fizik tedavi ajanlarına ek olarak balneoterapi alan ve aerobik egzersiz yapan FMS hastalarının serum β -Endorfin düzeylerinin fizik tedavi ajanlarına ek olarak sadece balneoterapi alan FMS hastalarına oranla daha yüksek olduğu gösterildi. Ayrıca üçlü kombine tedavinin ikili tedaviye oranla FMS hastalarında ağrıyı azaltmada ve fonksiyonel durum iyileştirmede daha etkili olduğunu fakat uyku kalitesi ve depresyon üzerine etkisinin benzer olduğu bulundu.

FMS etyopatogenezi tam bilinmediği gibi henüz kesin bir tedavisi de yoktur (27). FMS etyopatogenezinde santral mekanizmalarında rol oynayabileceği düşünülmüş ve buna yönelik klinik çalışmalar yapılmıştır. Daha önce yapılan bazı klinik çalışmalarda FMS'li

Tablo III: FMS'li hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası kendi içinde ve gruplar arası serum β -Endorfin, GAS, FEA, BDÖ ve PUKİ değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30)		Grup 2 (n=30)	
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	p ^a	p ^b
β -Endorfin (pg/ml)				
TÖ	103.5 (6.4-213.6)	121.9 (24.8-290.2)		
TS	207.2 (75.9-251.2)	273.8 (258.3-427.9)	0.001*	0.001*
GAS				
TÖ	8.33±1.37	8.41±1.05		0.793**
TS	4.83±1.62	3.70±1.23	0.001**	0.001**
FEA				
TÖ	66.9±10.6	67.04±7.30		0.954**
TS	42.93±17.65	33.63±15.78	0.001**	0.027**
PUKİ				
TÖ	9.63±3.06	9.86±2.8		0.759**
TS	7.46±3.28	6.16±3.19	0.001**	0.001**
BDÖ				
TÖ	21.76±9.76	23.7±9.23		0.425**
TS	15.03±8.75	17.16±8.17	0.001**	0.351**

FMS: Fibromiyalji sendromu; n: Kişi Sayısı; TÖ: Tedavi Öncesi; TS: Tedavi Sonrası; GAS: Görsel ağrı skoru; FEA: Fibromiyalji Etki Anketi; BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği; PUKİ: Pittsburgh uyku kalite indeksi; Min: Minimum; Max: Maksimum, *Wilcoxon Testi, **T testi ve *** Mann-Whitney U testi kullanıldı, p^a: Grup içi karşılaştırma p^b: Gruplar arası karşılaştırma

hastalarda β -Endorfin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu tesbit edilmiştir (28,29). Bizim çalışmamızda da FMS'li hastalarda serum β -Endorfin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu bulduk. Bu sonuç literatürde daha önce yapılan çalışmaları desteklemektedir. FMS tedavisinde öncelik semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaya yönelik olmalıdır. Bu tedavi stratejisi farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi metodlarından oluşan kapsamlı multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir (30). FMS'de farmakolojik tedavi yöntemleri en çok tercih edilen yöntem olmakla beraber bu düşük bir öneri seviyesine sahiptir ve bazı yan etkilere neden olabilmektedir (31). FMS tedavisinde non-farmakolojik yöntemlerinin daha az yan etkisi olması yada hiç olmaması nedeniyle son yıllarda tedavide kullanımı değerlendiren klinik çalışma sayısı

artmıştır (30). Sañudo ve arkadaşlarının (32) yaptığı bir çalışmada 6 ay süre ile aerobik egzersiz yapan FMS hastalarının klinik parametrelerinde anlamlı derecede iyileşme bulunmuş ve bu iyilik hali 3 yıla kadar devam etmiştir. Başka bir çalışmada Baptista ve arkadaşları (33) 16 hafta aerobik dans yapan FMS hastalarında GAS ve FEA skorlarında anlamlı derecede azalma tesbit etmişlerdir. Daha önce yapılan farklı bir çalışmada balneoterapi alan FMS hastalarında sadece medikal tedavi alan FMS hastalarına göre ağrı düzeyinde anlamlı azalma ve uyku kalitesinin arttığı gösterilmiştir (34). Yine Ardıç ve arkadaşlarının (35) yaptığı bir çalışmada balneoterapi alan FMS hastalarının kontrol FMS hastalarına göre ağrı düzeylerinde anlamlı azalma ve fonksiyonel durumda düzelme olduğunu göstermişlerdir. Yapılan farklı bir çalışmada FMS hastalarında balneoterapi, aerobik egzersiz ve aerobik egzersiz ile balneoterapi kombine tedavisi karşılaştırılmış, uygulanan tedavi yöntemlerinin ağrı, fonksiyonel durum, depresyon ve uyku kalitesi üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiş fakat kombine tedavi yönteminin mono tedavilere göre daha üstün olduğu bulunmuştur (36). Bellometti'nin yaptığı bir çalışmada balneoterapi alan FMS hastalarında medikal tedavi alan FMS hastalarına göre serum β -Endorfin düzeylerinin daha yüksek olduğu ve ağrı skorlarında anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir (16). Bizim çalışmamızın sonuçları daha önce yapılan diğer farklı çalışmalara benzerdi. Fakat literatürden farklı olarak biz FMS'li hastalarda ikili ve üçlü kombine tedavi metodlarının etkinliğini hem serum β -Endorfin düzeylerini ölçerek hemde klinik parametreleri değerlendirerek karşılaştırdık. Bilgimize göre, çalışmamız bu 3 farklı tedavi yöntemini kombinasyon halinde uygulayan ve etkinliklerini karşılaştıran ilk çalışmadır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise FMS hastalarının tedavi bitiminden sonra daha uzun süreli takip ve klinik değerlendirmelerinin yapılmaması, monoterapi alan hasta grubunun olmaması, erkek FMS'li hastaların çalışmaya alınmaması olarak sayılabilir. Ayrıca çalışmaya ayaktan tedavi hastası alınmaması da bir diğer kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. FMS'li hastaların yatarak tedavi almaları günlük rutin yaşam ve stresten uzaklaşmalarını sağlayarak tedavi etkinliğine katkıda bulunmuş olabilir.

Sonuç olarak FMS'li hastalarda serum β -Endorfin düzeyleri sağlıklı kontrollerden daha düşüktür. FMS'de fizik tedavi ve balneoterapiden oluşan ve fizik tedavi, balneoterapi ve aerobik egzersizden oluşan her iki kombine tedavi yöntemi de serum β -Endorfin düzeylerini artırır, ağrıyı azaltır, fonksiyonel durum, depresyon ve uyku kalitesi üzerine olumlu etkisi vardır. Bununla birlikte üçlü kombine tedavi yöntemi ikili kombine tedaviye oranla FMS hastalarında ağrıyı azaltmada ve fonksiyonel durum iyileştirmede daha etkilidir. Fakat uyku kalitesi ve depresyon üzerine etkisi benzerdir. FMS'li hastalarda fizik tedavi, balneoterapi ve aerobik egzersizden oluşan üçlü kombine tedavi ikili kombine tedaviye göre daha etkili olabilir. Bu sonuçlar FMS tedavisinde non-farmakolojik kombine tedavi yöntemlerinin etkili olduğunu göstermiştir. Yine de FMS tedavisinde farklı kombine tedavi yöntemlerinin etkinliğini araştıran daha çok hasta sayısı ile yapılan çok merkezli ve farklı biyobelirteçlerin değerlendirildiği daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Kaynaklar

- 1.Karadağ A, Hayta E, Celik VK, Bakir S. Serum vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-1 levels in patients with fibromyalgia syndrome. Arch Rheumatol 2019;34:414-18.
- 2.Korucu RU, Karadağ A, Taş A et al. Serum Calcitonin Gene-Related Peptide and Receptor Protein Levels in Patients With Fibromyalgia Syndrome: A Cross-Sectional Study. Arch Rheumatol 2020;35:463-67.
- 3.Kocak I, Hizmetli S, Tas A, Karadağ A et al. High levels of cathepsin S and cystatin C in patients with fibromyalgia syndrome. Int J Rheum Dis 2020;23:966-69.
- 4.Adler GK, Kinsley BT, Hurwitz S, Mossey CJ, Goldenberg DL. Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. Am J Med 1999;106:534-43.
- 5.Semiz EA, Hizmetli S, Semiz M et al. Serum cortisol and dehydroepiandrosterone-sulfate levels after balneotherapy and physical therapy in patients with fibromyalgia Saudi Med J 2016;375:544-50.
- 6.Fichna J, Janecka A, Costentin J, Rego do J. The Endomorphin System and Its Evolving. Pharmacol reviews 2007;591:88-3.
- 7.Goldfarb AH, Jamurtas AZ. Beta-endorphin response to exercise. An Updat Sport Med 1997;24:8-16.
- 8.Paulev PE, Thorbøll JE, Nielsen U et al. Opioid involvement in the perception of pain due to endurance exercise in trained man. Physiol. 1989;39:67-4
- 9.Schmidt-Wilcke T, Clauw DJ. Fibromyalgia: From pathophysiology to therapy. Nat Rev Rheumatol 2011;7:518-7.
- 10.Bair MJ, Krebs EE. Fibromyalgia. Ann Intern Med. 2020 Mar 3;172:33-48.
- 11.Karadağ A, Canbaş M, Parlak M. Balneoterapinin fibromiyalji hastalarında ağrı ve yaşam kalitesine etkisi. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi 2018;9:114-20.
- 12.Grisel JE, Bartels JL, Allen SA, Turgeon VL. Influence of β -Endorphin on anxious behavior in mice : interaction with EtOH. Psychopharmacology 2008;200:105-5.
- 13.Rod K. Dishman PJO. Lessons in exercise neurobiology: The case of endorphins. Ment Health Phys Act 2009;2:4-9.
- 14.Bender T, Bariska J, Vághy R, et al. Effect of balneotherapy on the antioxidant system-a controlled pilot study. Arch Med Res 2007;38:86-9.
- 15.Karadağ A, Doğan HO. Serum paraoxonase enzyme activity after balneotherapy in patients with fibromyalgia. Medical Science and Discovery 2020;7:429-2.
- 16.Bellometti S GL. Function of the hypothalamic adrenal axis in patients with fibromyalgia syndrome undergoing mud-pack treatment. Int J Clin Pharmacol Res 1999;19:27-3.
- 17.Fioravanti A, Cantarini L, Guidelli GM, Galeazzi M. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? Rheumatol Int 2011;31:1-8.
- 18.Wolfé F, Clauw DJ, Fitzcharles MA et al. The American Collage of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. Arthritis Care & Research 2010;6:600-10.
- 19.Li L, Liu X, Herr K. Postoperative pain intensity assessment: a comparison of four scales in Chinese adults. Pain Med. 2007;8:223-34.
- 20.Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. J Rheumatol. 1991;18:728-33.
- 21.Sarmer S, Ergin S YG. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. Rheumatol In. 2000;20:9-12.
- 22.Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH. The pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989;2:193-213.
- 23.Ağargün Y, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin Geçerliliği ve Güvenirliliği. Türk Psikiyatr Derg. 1996;7:2

- 24.Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin geçerliliği üzerine bir çalışma. Psikoloji Dergisi. 1988;6:118-122.
- 25.Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4:561-1.
- 26.Topbas M, Cakirbay H, Gulec H et al. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. Scand J Rheumatol 2005;34:140-4.
- 27.Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. Nat Rev Rheumatol 2020;16:645-60.
- 28.Bidari A, Ghavidel-Parsa B, Rajabi S, Sanaei O, Toutouchi M. The acute effect of maximal exercise on plasma beta-endorphin levels in fibromyalgia patients. Korean J Pain. 2016;29:249-4
- 29.Panerai AE, Vecchiet J, Panzeri P et al. Peripheral blood mononuclear cell beta-endorphin concentration is decreased in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia but not in depression: preliminary report Clin J Pain 2002;18:270-3.
- 30.Araújo FMS, DeSantana JM. Physical therapy modalities for treating fibromyalgia. F1000Res 2019;8:20-30.
- 31.Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. Ann Rheum Dis 2017;76:318-28.
- 32.Sanudo B, Carrasco L, de Hoyo M M. Effects of Exercise Training and Detraining in Patients with Fibromyalgia Syndrome. Am J Phys Med Rehabil 2012;1:561-3.
- 33.Baptista A, Luiza Villela A, Jones A, Natour J. Effectiveness of dance in patients with fibromyalgia: A randomised, single-blind, controlled study. Clinical and experimental rheumatology 2012;30:18-23.
- 34.Neumann L, Sukenik S, Bolotin A et al. Original Article The Effect of Balneotherapy at the Dead Sea on the Quality of Life of Patients with Fibromyalgia Syndrome 2001;15-9.
- 35.Ardıç F, Merih A, Hülya Ö et al. Effects of balneotherapy on serum IL-1, PGE 2 and LTB 4 levels in F bromyalgia patients 2007;441-6.
- 36.Kurt EE, Koçak FA, Erdem HR, Tuncay F, Kelez F. Which Non-Pharmacological Treatment is More Effective on Clinical Parameters in Patients With Fibromyalgia: Balneotherapy or Aerobic Exercise? Arch Rheumatol 2016;31:162-9.