

FİBROMİYALJİ SENDROMUNUNDA BÜTÜNCÜL REGÜLATİF TEDAVİ YAKLAŞIMININ ETKİNLİĞİ VE KONVANSİYONEL TEDAVİ YÖNTEMLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI

EFFECTIVENESS OF THE HOLİSTİC REGULATIVE TREATMENT APPROACH AND COMPARISON WITH CONVENTIONAL TREATMENT METHODS IN FIBROMYALGIA SYNDROME

Bilgehan BİCER MD

Özel Kuantum Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara- Turkey

Özet:

Amaç: Bu çalışmada fibromiyaljili hastalarda bütüncül tedavi programının fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) üzerinden hayat kalitesine etkisinin değerlendirilmesi ve fibromiyalji tedavisinde yaygın olarak kullanılan farmakolojik ve nonfarmakolojik konvansiyonel tedavilerin FIQ üzerine olan etkisiyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Materyal Metod: Çalışmaya ACR-1990 tanı kriterlerini karşılayan 38 hasta alındı ve her hastaya Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) doldurtuldu. Hastalara 4 hafta süren 3 seans nöral terapi, 4 seans prokain baz infüzyonu, 10 seans rektal ozon insuflasyonu, 3 seans beslenme viziti, gerekli görülen hastalara probiyotik ilaç önerisi ve ağır metal şelasyonundan oluşan bütüncül tedavi yaklaşımı uygulandı.

Bulgular: Hastaların tedaviye başlamadan önce FIQ puanları $66,96 \pm 25,25$ (45,64-96,15) iken, 4 haftalık tedavi sonrası FIQ puanları $34,84 \pm 33,40$ (8,54-75,35) olmuştur ($p<0,05$).

Sonuç: Fibromiyaljide bütüncül tedavi yaklaşımının FIQ Skorlaması üzerinden hayat kalitesine etkisi belirgin olarak yararlı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, nöral terapi, bütüncül yaklaşım

Abstract

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of the holistic treatment program on the quality of life in patients with fibromyalgia through the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) and to compare the pharmacological and nonpharmacological conventional treatments commonly used in the treatment of fibromyalgia with the effect on FIQ.

Material Method: 38 patients who met the criteria of ACR-1990 diagnosis were included in the study and each patient was filled with Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). A holistic treatment approach consisting of 3 sessions of neural therapy, 4 sessions of procaine base infusion, 10 sessions of rectal ozone insufflation, 3 sessions of nutritional visit, and probiotic drug recommendation and heavy metal chelation were applied to the patients.

Results: FIQ scores of patients were 66.96 ± 25.25 (45.64-96.15) before starting treatment, while FIQ scores were 34.84 ± 33.40 (8.54-75.35) after 4 weeks of treatment ($p < 0.05$).

Conclusion: The effect of holistic treatment approach on fibromyalgia on quality of life through FIQ Scoring was found to be significantly beneficial.

Keywords: Fibromyalgia, neural therapy, holistic approach

Giriş ve Amaç:

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın ağrı, duygu durum bozuklukları, restoratif olmayan uyku, nöroendokrin disfonksiyon, bozulmuş iş performansı, irritabl bağırsak ve mesane, huzursuz bacaklar, kronik yorgunluk, baş ağrısı, temporamandibuler disfonksiyon (29) ve çoklu kimyasal aşırı duyarlılık ile seyreden kronik bir multisistem hastalığıdır. (1) FMS, osteoartritten sonra en sık görülen romatizmal hastalıktır. Kullanılan tanı kriterlerine göre prevalansı %2-8 arasında değişmektedir. Kadınlarda yaklaşık 2 kat fazla olup, en sık 30-60 yaş aralığında görülür. (2,3)

Fibromiyalji tanı özellikleri ACR 1990 kriterleri tarafından belirlenmiştir (4). Bu kriterler, hastanın eksenel dağılım da dahil olmak üzere vücudun üç veya daha fazla çeyreğini içeren en az üç ay boyunca ağrı çekmesini gerektirir. Ayrıca, bu kriterlerin yerine getirilmesi için belirtilen 18 hassas noktadan 11 veya daha fazlasının bulunması gerekir. FMS sadece bir ağrı sendromundan daha fazlasıdır, dolayısıyla hastalığın tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde ağrı skorlamasının yanında, etkilenen diğer sistemleri de değerlendiren bir skorlama olan Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) geliştirilmiş, birçok çalışmada tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. (1)

ACR tanı kriterleri ile tanı konulan hastalarda rutin laboratuvar incelemeleri teşhisten ziyade olası diğer hastalıkların dışlanması için kullanılır (32). Bütüncül bakış açısına göre biyokimyasal verileri içeren laboratuvar bulgularının normal bulunduğu dönemde bile Bioscan, Reviquant gibi biofiziksel enformatif cihazlar ve uygulamalı kinezyoloji, MAPS gibi enerjetik muayene

yöntemleri tüm vücut sistem bileşenlerinin disfonksiyon düzeyindeki problemlerini ortaya koyabilir (33).

ACR kriterlerini karşılayan hastaların genellikle "merkezi duyarlılaşma" olarak adlandırılan duyuşal işlemede bir düzensizliğe sahip olduğu kabul edilmektedir (8,10). Fibromiyaljinin etyopatogenezi net olarak aydınlatılamasa da çevresel ve genetik faktörler ile nöroendokrin anomaliler etiyojide önemlidir (6). Ağırlıklı olarak serotonin seviyelerinin azalması ve hastalarda bilişsel problemlerin sık olması sebebiyle tedavide antidepresanlar ve anti-epileptik ilaçlar gibi farmakolojik ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. Bilişsel tedaviler, fizik tedavi, masaj terapisi ve egzersiz dahil olmak üzere farmakolojik olmayan birçok yöntem de tedavide kullanılmakta olup sayılan yöntemlerin etkinlikleri tartışılmaktadır.

Konvansiyonel tedavi yöntemlerinin dışında akupunktur ve nöral terapinin de FMS tedavisinde etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (24,30,31).

Özellikle FMS tedavisinde yaygın olarak kullanılan antidepresan ilaçlar, bilişsel tedaviler ve egzersizin FIQ üzerinden fibromiyaljili hastaların hayat kalitesine etkisini değerlendiren çalışmalar vardır (13-20).

Bu çalışmada amacımız kliniğimizde fibromiyalji tanısı konan ve bütüncül tedavi yaklaşımı olarak nöral terapi, prokain baz infüzyonu, rektal ozon insuflasyonu, beslenmenin düzenlenmesi, probiyotik ilaçlar ve ağır metal şelasyonu uyguladığımız hastalarda, bu bütüncül tedavi yaklaşımının FIQ anketi üzerinden tedavideki etkinliğini değerlendirmek ve konvansiyonel tedavi yöntemlerinin FIQ üzerinden tedavideki etkinlikleri ile karşılaştırmaktır.

Materyal Metod

Hastalar 3 aydan uzun süredir kronik ağrı, yorgunluk, uyku düzensizlikleri, mide bağırsak problemleri şikayetleriyle kliniğimize başvuran hastalar arasından seçildi. ACR 1990 tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı konulan hastalar çalışmaya alınarak tedavi öncesinde hastalara Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) doldurtuldu.

Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) 1980'lerin sonlarında Oregon Sağlık ve Bilim Üniversitesi'ndeki klinisyenler tarafından fibromiyalji ve tedaviye verilen yanıtların toplam spektrumunu yakalamak amacıyla geliştirilmiştir. İlk kez 1991'de yayınlandı ve o zamandan beri, etkililik endeksi olarak

yoğun bir şekilde kullanıldı. Genel olarak, güvenilir bir yapı geçerliliğine, güvenilir test-tekrar test özelliklerine ve terapötik değişikliği göstermede iyi bir duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Orijinal sorular 1997 ve 2002 yıllarında, puanlama sistemini netleştirecek şekilde değiştirilmiştir (1).

Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ) 10 sorudan oluşmaktadır. İlk soru, büyük kas görevlerini yerine getirme yeteneği ile ilgili günlük yaşam aktivitelerini değerlendiren 11 madde içermektedir ve her soru 4'lü Likert tipi bir ölçekte değerlendirilmiştir. 2. ve 3. maddeler hastadan kendilerini iyi hissettikleri gün sayısını ve fibromiyalji belirtileri nedeniyle çalışamayacakları günleri (ev işi dahil) işaretlemelerini ister. Madde 4 ile 10 ise ağrı, yorgunluk, sabah tutukluğu, kaygı ve depresyon derecesini sorgulayan 0-10 puan arası artışla işaretlenmiş yatay doğrusal ölçeklerdir. Fibromiyalji Etki Anketi skorlamasına göre mümkün olan maksimum puan 100'dür. Ortalama fibromiyalji hastası yaklaşık 50, ağır derecede rahatsız olan hastalar genellikle 70 -100 arası olarak değerlendirilmektedir.

Hastalara tedavi öncesi yapılan fizik muayenede eksen organ muayenesi, Adler Langers noktaları, Kibler cilt testi, uygulamalı kinezyoloji ile bozucu alan ve toksik yük taraması yapıldı. Bioscan cihazı ile yapılan bioenformatif tarama sonucunda her hastada latent asidoz, bağırsak flora durumu, ağır metal yükü, serotonin ön maddesi olan triptofan ve metabolik problemleri yansıtan insülin seviyeleri kaydedildi.

Her hastaya 3 seans nöral terapi, 4 seans prokain baz infüzyonu, 10 seans rektal ozon insuflasyonu, 3 seans beslenme viziti yapıldı. Hastalara ihtiyacına göre probiyotik ilaçlar ve ağır metal şelasyonu için bitkisel ürünler önerildi.

Her hastada nöral terapi seanslarındaki uygulama, segment ve bozucu alan açısından bireysel farklılık gösterse de uygulanan toplam 3 seans içinde temel olarak; hormonal aks enjeksiyonları, trigeminal sinir çıkış noktaları, mastoid enjeksiyonu, kafa ganglionları, bozulan segmentlere ait faset ve quadl enjeksiyonları, sindirim sistemine ait batın ve segment enjeksiyonları, sakral kanal enjeksiyonu ve saptanan bozucu alanlara yönelik enjeksiyonlar yapıldı.

Latent asidoz regülasyonu için, prokain baz infüzyonu haftada bir olmak üzere 4 seans uygulandı. Dozlar hasta bulgularına göre ve kademeli artış yapılarak belirlendi (12).

Bağırsak mukozasının onarılmasına destek sağlamak amacıyla 10 gama dozda, 300-600 cc rektal ozon, toplam 10 seans olmak üzere haftada iki-üç kez uygulandı (11,26).

Beslenme vizitlerinde temel olarak alkali ve şekerli diyet ile bol hidrasyon önerildi, uygulamalı kinezyoloji sonuçlarına göre hastanın duyarlı olduğu besinler diyetten çıkarıldı. Bağırsak florası probiyotik ilaçlarla desteklendi, ağır metal şelasyonu için bitkisel şelasyon ürünleri tavsiye edildi.

İstatistik analiz: Verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Veriler % veya ortalama $\pm$ SD olarak verildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Çalışmaya alınan hastaların 29'u kadın (%76,32), 9'u erkek (%23,68), yaş ortalaması $50,60 \pm$ SD (33-72) idi.

Hastaların tamamında en az bir bozucu alan saptandı. %81,57 sinde birden fazla bozucu alan mevcuttu. Bozucu alanların dağılımı tablo.1 de gösterilmiştir.

	Oro-fasial	Bağırsak	Diğer Organ	Skar
Sayı (n)	27	10	7	10
Yüzde (%)	71,05	26,32	18,42	26,32

Tablo.1

Bağırsak florası bozukluğu, latent asidoz, ağır metal yükü, triptofan miktarında yükselme ve insülin düzeyinde düşmelere ait veriler Tablo.2 de gösterilmiştir.

	B. flora boz.	L. Asidoz	Ağır Metal	Triptofan yüksekliği	İnsülin düşüklüğü
Sayı (n)	30	36	31	15	28
Yüzde (%)	78,95	94,74	81,58	39,47	73,68

Tablo.2

Bütüncül tedavi sonunda hastaların FIQ puanlarında belirgin azalma olduğu gözlemlendi. Tedavi öncesinde FIQ puanı ortalama $66,96 \pm 25,25$ (45,64-96,15) iken tedavi sonrası FIQ puanı $34,84 \pm 33,40$ (8,54-75,35) olarak saptandı.

Tedavi sonrasında hastaların %76,32' de belirgin derecede, %21,05'de hafif derecede, %2,63'de ise çok az iyileşme görüldü. İyileşme derecelerinin dağılımları aşağıdaki tablo.3 ve tablo.4 de gösterilmiştir.

İyileşme Derecesi	İyileşme Puanı
En fazla iyileşme	61,31
En az iyileşme	8,64
Ortalama iyileşme	32,2

Tablo.3

İyileşme Derecesi (puan)	Sayı (n)	Yüzde (%)
40-61	12	31,58
20-39	17	44,74
10-19	8	21,05
0-9	1	2,63

Tablo.4

Tedavi öncesinde ağır FMS hasta (FIQ puanı ≥ 70) sayısı 17 (%44,7) iken, tedavi sonrası bu oran 1 (%2,6) olmuştur.

Tartışma:

FMS etyopatogenezi çok net açıklanamamış ancak bu konuda birçok olası mekanizmalar öne sürülmüştür (5,6,7). Bütüncül regülasyon tıbbi açısından ise vegetatif sinir sistemi (VSS) disfonksiyonunun fizyopatolojinin merkezinde yer aldığı, perfüzyon ve lenfatik drenaj bozukluğu ile kronik bağ dokusu yüklenmesinin temel mekanizma olduğu, sempatik hiperaktivite, parasempatik hipoaktivite ve strese karşı sempatik cevapta azalma gibi vejetatif sinir sisteminin etkilendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (5,9,21). Sempatik aktivitenin artması ile doku perfüzyonunun bozulması, bunu takiben gelişen hipoksi ve asidoz kronik enflamatuvar bir cevaba yol açar. Aynı sebeplerle lenfatik drenajın bozulması, bağ dokudaki toksik metabolik atıkların uzaklaştırılamamasına ve bağ dokusunun kronik toksik yüklenmesine neden olur. Bağ dokusunun yüklenmesi VSS ağının regülasyon yeteneğinin daha da azalması ile sonuçlanır (23,25). Limbik sistem, adale ve bağ dokusunda toksik düzeyde ağır metal yüklenmesi (cıva, kurşun, kadmiyum, alüminyum, zirkonyum, bakır, çinko ve arsenik) gibi faktörlerin de patogeneizde rol aldığı gösterilmiştir (5, 6, 7, 9). Çalışmamızda da hastaların %81,58'inde ağır metal yükü, %94,74'ünde ise latent asidoz saptanmıştır.

Vegetatif sinir sisteminde disfonksiyonu başlatan mekanizmalar, organizmanın segmental ve metamerik yapılanması içerisinde bulunan patolojik yapılardan kalkan uyarıların veya segment dışı bozucu alanlardan kalkan uyarıların nörohumoral ve biofiziksel mekanizmalarla refleks sempatik yanıtı sebep olmasıdır (22,23,25).

FMS'de en sık rastlanan etiyolojik faktörler limbik sistem yüklenmeleri, sindirim sistemi disfonksiyonu ve disbiozis, ağır metal yüklenmeleri, geçirilmiş hastalıklar ve skar dokuları, kronik oro-fasial problemler (sinüzit, otit, diş- dişeti iltihapları) ve ürogenital problemlerdir (24). Çalışmamızda hastaların tamamında en sık oro-fasial bölgede(%71,05) olmak üzere en az bir bozucu alan saptanmıştır.

İntestinal disbiozisin FMS etyopatolojisinde önemli rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur. Bağırsak florasının bozulmasıyla instestinal enflamasyon ve bağırsak geçirgenliğinin artması, asidik ve endüstriyel beslenme şekli, yetersiz hidrasyon FMS' li hastalardaki latent asidoz ve kronik enflamasyona katkıda bulunmaktadır. FMS olan hastaların tamamında bağırsak florasının bozuk olduğu ve floranın düzeltilmesiyle birlikte bağırsak geçirgenliğinin ve semptomların azaldığı tesbit edilmiştir. (27,28). Çalışmamızda da %78,95 oranında bağırsak flora bozukluğu saptanmıştır.

Tüm bu mekanizmalar göz önüne alındığında vegetatif sinir sistemi disfonksiyonunun regülasyonu ve bozucu alanların eliminasyonu için nöral terapi temel tedavi olmalıdır. Nöral Terapi, VSS disfonksiyonunun, sinir sisteminin refleks mekanizmaları kullanılarak düzenlenmesidir (22,23,25). Bu sayede dokuların perfüzyonu ve lenfatik drenajı sağlanır. Prokain baz infüzyonu ve alkali beslenme ile latent asidoz ve kronik enflamasyonun azalması sağlanır (12). Rektal ozon insuflasyonu ise intestinal mukozada enflamasyonun ve geçirgenliğin azalmasına katkıda bulunur (11). Probiyotik ilaçlar bağırsak florasını destekler ve intestinal restorasyona destek olur, ağır metal şelasyonu için önerilen bitkisel takviyeler bağ doku yüklerini azaltarak regülasyona katkıda bulunur.

Uyguladığımız tedavi protokolü ile vakaların %76,31'inde belirgin, %21,05'inde hafif derece görülen iyileşme yukarıda sayılan mekanizmaların geçerliliğini desteklemektedir. Sadece %2,63 hastada iyileşme çok sınırlı olmuştur. Bazı hastalarda tedavinin etkisinin sınırlı kalmasının en olası sebebi bu hastalarda bozucu alanların yeterince elimine edilememiş olması olabilir. Çalışmamızda ağırlıklı olarak somatik bozucu alanlar üzerinde durulmuş ve en sık da orofasial bölgede bozucu alan saptanmıştır (Tablo.1). Ancak özellikle Limbik Sistem yükleri belirgin nörohormonal disfonksiyon yaratmaktadır. Bu bakımdan limbik sistem yüklerinin üzerinde daha çok durulması ve tedaviye limbik sistemi regüle edebilecek psikokinezyoloji, bach çiçekleri vb. tedavi yaklaşımlarının eklenmesi bir gereklilik gibi gözükmetedir. Geopati ve elektrosmog gibi elektromanyetik yükler de biyolojik sistemlerin regülasyonunu bozan faktörlerdir (34). Bu faktörlerin de değerlendirmeye dahil edilmesi ve elektromanyetik tedaviler ile koruyucu yöntemlerin bütüncül tedavi programına eklenmesi tedavi başarısını daha da arttıracaktır. Somatik bozucu alanların tam anlamıyla elimine edilememiş olması da olasıdır. Bu bakımdan

toksik yükler ve bozucu alanlar ile segmental disfonksiyon tam olarak regüle edilinceye kadar seans sayılarının arttırılması tedavinin etkinliğini arttıracaktır.

Farmakolojik ve non farmakolojik konvansiyonel tedavi yöntemleriyle yapılan diğer çalışmaların FIQ değerlerinde yaptığı değişiklikler tablo-1 de verilmiştir.

YAZAR	REF.	TEDAVİ	FIQ -ÖNCE	FIQ -SONRA	P
Arnold	13	Fluoxetin	42,0 ± 14,0	33,4 ± 14,5	< 0,002
Bennett	14	Tramadol	54,0 ± 11,0	44,7 ± 17,0	< 0,008
Goldenberg	15	Fluoxetine + Amitryptiline	57.3 ± 17.6	38.0 ± 21.2	< 0.006
Arnold	16	Duloxetine	48.7 ± 14.7	35.1 ± 18.2	< 0.027
Bennett	17	Growt Hormon	50.0 ± 13.1	36.2 ± 16.6	< 0.0025
Gowans	18	Egzersiz	58.6 ± 49	49.3 ± 50.5	< 0.002
Bennett	19	Grup Terapi	50.4 ± 12.9	37.7 ± 15.8	< 0.00001
Redondo	20	Bilişsel Davranışçı Terapi	52.0 ± 11.4	40.8 ± 13.7	< 0.01

Tablo-1: Çeşitli tedavi ajanlarının FIQ üzerine etkisi

FMS'li hastalarda çok yaygın olarak kullanılan antidepresanlar ve diğer nonfarmakolojik tedavilerle yapılan çalışmalardaki iyileşme oranlarına kıyasla birebir karşılaştırmalı çalışmalar olmasa da bizim tedavi protokolümüz ile olan iyileşme oranları görece olarak daha iyidir.

Uyguladığımız tedavilerde regülasyonun sağlanması esas iken antidepresan ve antiepileptik ilaç uygulamalarında ağrı algısının değiştirilmesi esastır. Bu yüzden tedaviler sona erdikten sonra uzun dönem takiplerde iyilik halinin karşılaştırılması, tedavilerin semptomatik mi, sebebe yönelik mi olduğunun değerlendirilmesi açısından değerli bir veri olacaktır.

Uyguladığımız tedavi protokolünde yer alan tedavi metodlarının her birinin hastalık üzerindeki tedavi edici etkisini ayrı ayrı değerlendirmek teorik olarak mümkün olsa da fibromiyaljinin multifaktöriyel ve multisitemik bir hastalık olması sebebiyle tedavi metodlarının kombine uygulanmasının daha uygun olacağı kanaatindeyiz. Ayrıca pratik uygulamada tedavi için başvuran hastaların bir an önce iyileşme istekleri de zorlayıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç

FIQ ölçüt alınarak yapılan çalışmamızda, nöral terapinin tedavinin merkezinde yer aldığı prokain baz infüzyonu, beslenmenin düzenlenmesi, probiyotik ilaçlar, ağır metal şelasyonu ve rektal ozon insuflasyonu ile desteklenen bütüncül tedavi yaklaşımının hastaların klinik semptomlarında belirgin düzelme sağladığı ve fibromiyalji tedavisinde kullanılabileceği, konvansiyonel tedavi metodlarına kıyasla görece olarak daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Robert Bennett, MD, FRCP, FACP, Professor of Medicine, Department of Medicine (OP09), Oregon Health and Science University, Portland, OR 97329, USA. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses
2. Ata AM, Çetin A. Fibromiyalji Tanımı, Epidemiyolojisi: Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics 2015; 8(3): 1-4
3. Gür A, Çevik R, Nas K, Saraç AJ, Özen Ş. Quality of life in young fibromyalgia patients and effect of depression. Apm J Rheumatol. 2006;9: 70-78
4. 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: 160-72.
5. Ay S. Fibromiyalji Sendromunun Patogenezi:Türkiye Klinikleri JPM&RSpecial Topics 2015; 8(3):5-9
6. Nazlıkul H. Fibromiyalji Sendromu. BARNAT 2014; 8(2): 1-9
7. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Pain Res Treat 2012; 426-30.
8. YunusMB: Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation [editorial]. J Rheumatol 1992; 19: 846-50.
9. Goldenberg DL. Pathogenesis of Fibromyalgia. 2014. www. update.com
10. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ et al.: A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis Rheum 2004; 50: 2974-84.
11. Igor Sukhotnik, M.D., Alona Starikov, M.D., Arnold G. Coran, M.D., Yulia Pollak, M.Sc., Rima Sohotnik, M.D., and Ron Shaoul, M.D. Effect of Ozone on Intestinal Epithelial Homeostasis in a Rat Model, Rambam Maimonides Med Jv.6(1); 2015 Jan
12. Uwe R M Reuter1, Ralf Oettmeier2* and Huseyin Nazlıkul3: Procaine and Procaine-Base-Infusion: A Review of the Safety and Fields of Application after Twenty Years of Use
13. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE JR: A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. Am J Med 2002; 112: 191-7.
14. Bennett RM, Kamın M, Karım R, Rosenthaln: Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med 2003; 114: 537-45.

15. Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C: A r a n d o m i z e d , double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1852-9.
16. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ et al.: A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2974-84.
17. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104: 227-31
18. Gowans SE, Dehueck A, Voss S, Silaj A, Abbeyse: Six-month and one-year followup of 23 weeks of aerobic exercise for individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 890-8.
19. Bennett RM, Burckhardt CS, Clark Sr, O'reilly Ca, Wiensan, Campbell S M: Group treatment of fibromyalgia: a 6 month outpatient program. *J Rheumatol* 1996; 23: 521-8.
20. Redondo JR, Justo CM, Moraleda fv et al.: Long-term efficacy of therapy in patients with fibromyalgia: a physical exercise-based program and a cognitive-behavioral approach. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 184-92.
21. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia Syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat* 2012; 426-30.
22. Ingrid Wancura-Kampik; Segmental Anatomy, The Key to Mastering Acupuncture, Neural Therapy and Manual Therapy, 1st Edition, Chapter 9,10
23. Nazlıkul H. Nöralterapi, 2016, Nobel tıp Kitabevi, Bölüm 7, 8
24. Özkan N. Fibromiyalji Sendromunda Nöral Terapinin Etkinliği, *BARNAT* 2018; 12(1): 1-5
25. Fischer L. MD, Nöral Terapi, 2019, Nobel Tıp Kitabevi, Bölüm 2,3
26. Loprete F, Vaiano F. The use of ozonated water and rectal insufflation in patients with intestinal dysbiosis. *Ozone Therapy* 2017; volume 2: 7304
27. Bontle G. Malatji, Shayne Mason, Lodewyk J. Mienie, Ron A. Wevers, Helgard Meyer, Mari van Reenen & Carolus J. Reinecke. The GC–MS metabolomics signature in patients with fibromyalgia syndrome directs to dysbiosis as an aspect contributing factor of FMS pathophysiology. Article number: 54 (2019)
28. Giovanni Tomaselloa , Margherita Mazzolaa,b, Vincenzo Boscoc , Giulia Tomasellod , Provvidenza Damianib,e, Emanuele Sinagrab,f, Francesco Carinia. Intestinal dysbiosis and hormonal neuroendocrine secretion in the fibromyalgic patient. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2018 Dec; 162(4):258-262.
29. Hasanoğlu Erbaşar G.N. Ural F. G. Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu Bulunan Hastalarda Fibromiyalji Sendromunun Görülme Sıklığı. *BARNAT* 2019; 13(1): 5-7
30. Nazlıkul H. Fibromiyalji Hastalarda Akupunkturun Ağrı ve Yorgunluk Üzerine Etkisi. *BARNAT* 2018; 12(3): 1-3
31. Balevi Batur E. Fibromiyalji Sendromunda Nöralterapi Etkilimidir. *BARNAT* 2018; 12(2): 10-13
32. Winfried Häuser , Piercarlo Sarzi-Puttini , Mary-Ann Fitzcharles. Fibromyalgia syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology.* Jan-Feb 2019; 37 Suppl 116(1):90-97
33. Nazlıkul H. Bozucu Alan ve Odak Kaynaklı Dirençli Vakalarda Reviquant ve MAPS. *BARNAT* 2013; sayı 17. Ocak-Şubat: 27-33
34. Tamam C., Evrensel M., Tamam Y. Elektromanyetik Alanların İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri. *BARNAT* 2016; 10(3): 19-25