



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA GÖRÜLEN
METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ GENİ C677T GENOTİPİ
İLE FİBROMİYALJİ KLİNİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine DÜNDAR AHI

Ankara-2014



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA GÖRÜLEN
METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ GENİ C677T GENOTİPİ
İLE FİBROMİYALJİ KLİNİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emine DÜNDAR AHİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Seyhan SÖZAY

Ankara-2014

TEŞEKKÜR

Bizlere bu imkanı sağlayan hocamız Başkent Üniversitesi kurucu rektörü Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a

Eğitim ve çalışma sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Seyhan SÖZAY'a

Asistanlık sürem boyunca her konuda yardımcı ve anlayışlı olan değerli hocam, FTR Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin KARATAŞ başta olmak üzere, klinik bilgi ve birikimlerini paylaşarak yetişmemde emeği olan FTR Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Şehri AYAŞ'a, Doç. Dr. Nuri ÇETİN'e, Yrd. Doç. Dr. Sacide Nur COŞAR'a, Yrd. Doç. Dr. Oya ÜMİT YEMİŞÇİ'ye, Uzm. Dr. Sevgi İkbali AFŞAR'a, Uzm. Dr. Pınar ÖZTOP ÇİFTKAYA'ya

Tezimin çeşitli aşamalarında yardımcı olan Doç. Dr. Canan YAZICI ve Biyolog Yaprak YILMAZ'a

Sadece iş arkadaşım olmayıp dostluğunu da benden esirgemeyen Dr. Nigar GÜRBÜZ ve Uzm. Dr. Ufuk DOKUR'a

Birlikte çalışmaktan keyif duyduğum arkadaşlarım Dr. Ayşegül DOĞAN, Dr. İlkin MİRZAYEV, Dr. Merve NALBANT, Dr. Necibe AKKAN ve Dr. Dilek ALIŞAR'a

Bugüne gelmemde en büyük paya sahip olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili annem Şerife, canım babam Ziya DÜNDAR'a ve kardeşlerime

Hem eğitim süresi hem de tez dönemi boyunca desteğini hep arkamda hissettiğim biricik eşim Mehmet Orhan AHİ'ye ve en değerli varlığım oğluma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine DÜNDAR AHİ

Ankara 2014

ÖZET

Fibromiyalji sendromu (FMS); etiyolojisi belli olmayan, yaygın vücut ağrıları ve hassas noktalar ile karakterize bir hastalıktır. Oluşumunda pek çok mekanizma öne sürülmüş olup bunlardan biri de kalıtsal mekanizmadır. Hastalığa, en sık depresyon olmak üzere çeşitli ruhsal bozuklukların eşlik ettiği bilinmektedir. Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmiyle de depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar ilişkili bulunmuştur. Bu bilgilerden yola çıkarak FMS tanılı hastalarda etyolojik açıdan MTHFR geni C677T genotipi ve allel sıklığını ve bu genotip ile fibromiyalji kliniği arasındaki olası ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

Araştırmaya 2013 temmuz-2014 ocak tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran hastalar içinden American College of Rheumatology (ACR) 1990 sınıflandırmasına göre FMS tanısı konulan 18 yaş üstü 100 hasta ve 100 sağlıklı gönüllüler alınmıştır. Her iki grup için yaş, medeni hali, mesleği, çocuk sayısı, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, eşlik eden sistemik hastalık, Beck Depresyon Ölçeği (beck depression inventory, BDI), Fibromiyalji Etki Anketi (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ), Kısa Form36 (Short Form 36) içeren form dolduruldu. Genotipleme hasta ve kontrol gruplarından 08.30-15.30 saatleri arasında EDTA solüsyonu içeren standart tüplere alınan periferik kan örneklerinden çalışıldı.

Çalışmaya alınan 100 FMS hastasının ve 100 kontrol grubunun hepsi kadın olup yaş ortalamaları ($p=0,289$), VKİ'si ($p=0,715$) ve diğer demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmamızda FMS'lu 100 hastanın 42'sinde (%42) depresyon saptandı. SF-36 açısından FMS'lu hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıktı ($p<0,01$). FEA skorlarına göre hastalarımızın %78'inin hafif, %22'sinin ise ağır etkilenmiş fibromiyalji olduğu saptandı.

Yapılan istatistiki değerlendirmeler sonucu C allelini taşıyanların T allelini taşıyanlara göre hastalığa yakalanma olasılığı 2,111 kat daha fazla olarak hesaplandı ($p<0.001$).

ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome (FMS) is an unknown etiology disease that characterized by widespread musculoskeletal aching and tender points. Although there are several mechanisms suggested for its formation, one of these is genetic mechanism. Fibromyalgia frequently associated with psychiatric disorders especially depression. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is associated with psychiatric disorders like depression, anxiety, bipolar disorder and schizophrenia. According to previous informations, we aimed to find out the association between fibromyalgia clinics and C677 genotype, MTHFR gene and allele frequencies with etiological perspective.

The study consisted of 100 patients who is over 18 age with FMS who were admitted to Baskent University Medical Faculty PMR Department and 100 healthy female volunteers. A detailed form has been filled out for both groups which included age, marital status, job, number of children, body height, weight, BMI, educational status, accompanying systemic diseases, BDI, FIQ, SF-36. Genotyping was studied in peripheral blood samples in tubes with EDTA which was taken from patients and control groups between 08.30-15.30 hours.

All 100 FMS patients and 100 healthy controls were females, while no statistically significant difference was found between their average ages ($p=0,289$), BMIs ($p=0,715$) and other demographic information ($p>0,05$). We determined that 42% of our patience have depression. For SF-36 there is a significantly difference between two groups ($p<0,01$). Scores of the FIQ shows that 78% of the patient have mild, 22% of patients have severe clinical involvement.

Results of statistical evaluation show that risk of developing FMS was calculated as 2,111 times more possible comparing to carry the C allele more than T allele.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	
ÖZET.....	
ABSTRACT.....	
İÇİNDEKİLER.....	
KISALTMALAR.....	
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	
2. GENEL BİLGİLER.....	
2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU.....	
2.1.1.Tarihçe.....	
2.1.2.Epidemiyoloji.....	
2.1.3.Etyopatogenez.....	
2.1.4.Klinik.....	
2.1.5.Tanı	
2.1.6.Laboratuar incelemeler ve görüntüleme yöntemleri.....	
2.1.7.Ayırıcı Tanı.....	
2.1.8.Tedavi.....	
2.2. MTHFR Enziminin Moleküler Biyolojisi ve Hastalıklarla İlişkisi.....	
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	
3.1 Çalışma grupları.....	
3.2 Örneklerin hazırlanması ve yöntem.....	

3.3. Kullanılan Ölçekler.....	
3.4. İstatistiksel Analiz	
4.BULGULAR.....	
5. TARTIŞMA.....	
6. SONUÇLAR.....	
7. KAYNAKLAR.....	



KISALTMALAR

FMS:	Fibromiyalji Sendromu
MTHFR:	Metilentetrahidrofolat redüktaz
ACR:	Amerikan Romatizma Birliği
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
FEA:	Fibromiyalji Etki Anketi
BDÖ:	Beck Depresyon Ölçeği
HPA:	Hipotalamus-hipofiz-adrenal
CRH:	Kortikotropin Relasing Hormon
BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
IL:	İnterlökin
TNF:	Tümör Nekroz Faktör
5-HT:	5-hidroksitriptamin
MAO:	Monoaminoksidaz
SS:	Semptom Şiddet
MAS:	Miyofasial Ağrı Sendromu
KYS:	Kronik Yorgunluk Sendromu
RA:	Romatoid Artrit
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus
PMR:	Polimiyalji Romatika
ESH:	Eritrosit Sedimantasyon Hızı
APS:	American Pain Society
EULAR:	European League Against Rheumatism
AWMF:	Association of the Scientific Medical Societies in Germany

TSA:	Trisiklik Antidepresanlar
SNRI:	Selektif Norepinefrin Gerilim İnhibitörleri
SSRI:	Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleri
NSAİD:	Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar
GABA:	Gama Amino Bütirik Asit
FDA:	Food and Drug Administration
BDT:	Bilişsel-Davranışsal Tedavi
HT:	Hipertansiyon
MI:	Miyokard Enfarktüsü
DM:	Diabetes Mellitus

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 2.1. Sitokinlerin fibromiyalji semptomları ile ilişkili olabilecek etkileri

Tablo 2.2: ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

Tablo 2.3: ACR 2010 FMS Sınıflandırma Kriterleri

Tablo 2.4.: Fibromiyalji sendromu ile karışabilen hastalıklar ve ayırıcı özellikler

Tablo 2.5.: Fibromiyalji sendromunda birinci düzey kanıta dayalı tedavi yöntemleri

Tablo 2.6.: FMS’de uygulanan eğitim programları ve içerikleri

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grupları arasında demografik veriler

Tablo 4.2: FMS hasta grubunda ve kontrol grubunda semptom ve bulguların dağılımı

Tablo 4.3.: Fibromiyalji sendromlu hastalarda ağrıyı en çok artıran faktörler ve oranları

Tablo 4.4.: Fibromiyalji sendromlu hastalarda ağrıyı en çok azaltan faktörler ve oranları

Tablo 4.5.: Fibromiyalji sendromlu hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve oranları

Tablo 4.6: Fibromiyalji Sendromu ve Kontrol Grubunun SF-36 (Yaşam Kalitesi) Yönünden karşılaştırılması

Tablo 4.7: Fibromiyalji Sendromu ve Kontrol Grubunun MTHFR genindeki C677 polimorfizmi dağılımları

Tablo 4.8: Fibromiyalji Sendromu ve Kontrol Grubunun MTHFR genindeki C677 polimorfizmi dağılımları ile FEA skorları arasındaki ilişki

Tablo 4.9: Fibromiyalji Sendromu ve Kontrol Grubunun MTHFR genindeki C677 polimorfizmi dağılımları ile depresyon arasındaki ilişki

Şekil 2.1. Santral sensitizasyon sendromları

Şekil 2.2 Fibromiyalji Sendromlu Hastalardaki Hassas Noktalar

Şekil 2.3: Homosistein metabolizması

Şekil 2.4.: MTHFR gen polimorfizmi ile ilişkili hastalıklar

Şekil 3.1: MTHFR C677T genotipleme için örnek



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS), kronik yaygın kas-iskelet ağrısı ile karakterize multisistemik bir hastalıktır (1). 1990 yılında Amerikan Romatizma Birliği (ACR) tarafından tanı kriterleri tanımlanmıştır (2). Burada iki önemli nokta söz konusudur. En az 3 aydır devam eden yaygın ağrı olması ve hassas nokta sayısı (18 noktadan 11 inde hassasiyet olması). FMS prevalansı %2-4 olarak bilinmekle birlikte, hastalık 20-60 yaş aralığında sık görülür (3,4). Kadınlarda %3,4-4,9 erkeklerde %0,5-1,6 sıklığında görülür, kadın-erkek oranı ise 6-9:1 olarak bildirilmiştir (3,5).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, FMS'lu hastalarda gelişen yaygın ağrının ve ağrı hassasiyetinin nedeni aydınlatılamamış, etyopatogeneizde kalıtsal ve çevresel faktörler ile periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığı düşünülmekle birlikte mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (6,7).

FMS'da değişik psikopatolojik bozukluklar bildirilmiştir. Hastaların 1/3'ünde minör depresyon ya da anksiyete bozukluğu görüldüğü tahmin edilmektedir (8). Yapılan bir çalışmada FMS'lu hastalarda depresyon oranı %32 olarak tespit edilmiştir (9). Başka bir çalışmada ise hastaların %25-30'unda tanı aldıkları dönemde majör depresyon saptanmıştır (10).

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu ile da depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklar ilişkili bulunmuştur. (11,12)

Folat metabolizmasında MTHFR önemli bir enzimdir. MTHFR geninde meydana gelen nokta mutasyonlar sonucu enzim aktivitesi azalmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta, 5,10- metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır. (13-15) MTHFR C677T mutasyonu, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in yerine T (Timin)'e dönüşmesi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu vardır (16,17).

MTHFR genotipi ile ilişkili son yıllarda fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Özellikle depresyon, anksiyete, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarla, çeşitli malignitelerle ve pek çok nörolojik hastalıkla birlikteliklerine dair çalışmalar mevcuttur (11,18,19,20).

Bizim çalışmamızın amacı da; FMS tanılı hastalarda etyolojik açıdan MTHFR geni C677T genotipi ve allel sıklığını saptamak ve bu genotip ile fibromiyalji kliniği arasındaki olası ilişkiyi belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FİBROMİYALJİ SENDROMU

Fibromiyalji Sendromu (FMS); yaygın vücut ağrısı ve düşük ağrı eşiği ile karakterize, hiperaljezi (normalde ağrılı uyarana verilen cevabın artması) ve allodininin (normalde ağrı oluşturmeyen bir uyarının ağrıya yol açması) de birlikte görüldüğü, 1990 yılında ACR tarafından tanı kriterleri yayınlanan bir hastalıktır. Halsizlik, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, migren, değişken bağırsak alışkanlığı da eşlik edebilen diğer semptomlardır (2,21,22).

2.1.1.Tarihçe

1800'lü yıllarda yaygın vücut ağrısı ile beraber giden durumlar kas romatizması, miyalji, nöralji gibi isimler almışlardır.

1904 yılında Gowers, kas ağrıları ve kas romatizmasının fibroz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürerek 'fibrositis' terimini kullanmıştır. Stockman da fibröz dokuda ödematöz değişiklikler gördüğünü ileri sürmüştür (23). Yaklaşık yarım yüzyıl boyunca 'fibrositis' tanımı kullanılmıştır. Lewis ve Kellgren 1930'lu yıllarda derin kas dokusu içine hipertonic salin enjeksiyonu sonrası gelişen yansıyan ağrıyı tanımlamışlardır. 1950'li yıllarda Lewis ve Kellgren hastalardaki psikolojik değişiklikleri sorgulamaya başlamışlardır (24).

1968'de Trout FMS'nu sendrom olarak tanımlamış, yaygın kas-iskelet sistem ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kaslarda tendon yapışma yerlerindeki hassasiyeti belirtmiştir (1). 1976 yılında Hench; bu sendromdaki temel sorunun kas ağrısı olduğunu belirterek bu hastalığın "fibromiyalji" olarak adlandırılmasını önermiştir (25).

1970'li yılların ortasında Smythe ve Moldofsky, 'tender point' (hassas nokta) olarak isimlendirdikleri anatomik lokalizasyonları tariflemişlerdir. Bu noktaların fibromiyaljisi olan hastalarda, kontrol grubuna göre daha hassas bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca, Yunus ve arkadaşları fibromiyaljili hastalarda uykunun 4. evresi olan non-REM evresinde bir bozukluk olduğunu ve bunun sonucunda kas duyarlılığının bu hastalarda arttığını belirtmiştir.

1980'li yıllarda 'fibromiyalji' terimi kullanımı tercih edilmeye başlanmıştır. Smythe ve arkadaşları 1981 yılında hassas noktaları olan ve başka sistemik ve romatizmal hastalıkların ekarte edildiği bu hastalıklar için, tanı kriterleri önermiştir. Yine 1981'de FMS ile ilgili ilk klinik

kontrollü çalışmayı Yunus ve arkadaşları yapmış, FMS semptomlarının ve hassas noktaların geçerliliğini araştırmıştır (26).

Günümüze kadar bu kriterlerde bazı değişiklikler yapılmış olup 1990 yılında ACR'nin çok merkezli kriter komitesi tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı olarak tanımlandığı kriterler yayımlanmıştır. Kuzey Amerika'nın 16 merkezinde 293 FMS'lu hasta ve 265 kontrol hastası alınarak, toplam 558 hasta üzerinde yapılan çalışma sonucunda 'ACR Fibromiyalji Sendromu Kriterleri' oluşturulmuştur. Bu kriterlerin %88,4 duyarlı ve %81,1 hassas olduğu bildirilmiştir. Ayrıca primer ve sekonder ayrımının uygun olmadığı ve başka hastalıklarla ilgili laboratuvar ve radyografik bulguların fibromiyalji tanısına engel olmadığı vurgulanmıştır (2).

2.1.2.Epidemiyoloji

FMS prevalansı; %2-4 olarak bilinmekle birlikte, 20-60 yaş hastalığın sık görüldüğü yaş aralığıdır (3,4). Kadınlarda %3,4-4,9, erkeklerde %0,5-1,6 sıklığında görülür, kadın-erkek oranı ise 6-9:1'dir (3,5). FMS'nun beyaz ırkta görülme oranı daha sıktır. Coğrafi dağılımla hastalık arasında bir bağlantı görülmemiştir (27). FMS'nun çocuklarda da yaygın olduğu kabul edilmektedir; ancak çocuklardaki semptomları belirlemek zor olduğundan prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Juvenil fibromiyalji'nin klinik özellikleri yetişkin FMS'na benzerdir (28). Toplum çalışmalarında, eğitim ve sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda daha sık FMS geliştiği bildirilmektedir (3).

2.1.3.Etyopatogenez

Etyolojisi ve patofizyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Hastalığa yol açan tek bir neden veya faktör yoktur. Genetik yatkınlık zemininde inflamatuvar, immunolojik, travmatik, hormonal faktörlerin, depresyon, kaygı durumları ve stresin bu sendromu tetiklediği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, FMS'lu hastaların hissettikleri yaygın ve kronik ağrının gelişiminde, anormal periferik ve santral ağrı mekanizmalarının veya her ikisinin genetik faktörlerle birlikte rol oynadığına işaret etmektedir (29). Bazı çalışmalarda FMS'nun ailesel yoğunlaşma gösterdiği şeklinde görüşler öne sürülmektedir. Yunus'un 39 fibromiyalji hastası ile yaptığı bir çalışmada hastaların her birinin, en az bir birinci derece yakınında benzer bulgular olduğu bildirilmiştir (30). FMS'lu hastaların aile fertlerinden bir veya daha fazlasında, ağrı semptomları veya romatolojik hastalıkların olduğu klinisyenler tarafından sık olarak gözlenmektedir (31).

Patogeneizde çeşitli teoriler öne sürülmekte ancak, bu konuda görüş birliği bulunmamaktadır.

2.1.3.1.Uyku Bozukluğu

FMS'lu hastalarda kronik ağrıya eşlik eden muskuler semptomlar, kognitif şikayetler, depresyon, uykusuzluk ve yorgunluk gibi değişik bulgular tanımlanmıştır (32). Dinlendirmeyen uyku ya da yorgun uyanma FM hastalarının en sık şikayetidir (33).

Uyku bozukluğu şikayeti FMS'lu hastalarda çok sıktır, bazı çalışmalarda %100'e yakın prevalans bildirilmiştir (34,35).

Kötü uyanma, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk ve sabah sertliği gibi semptomlar birçok çalışmada %70'ten daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (32,36).

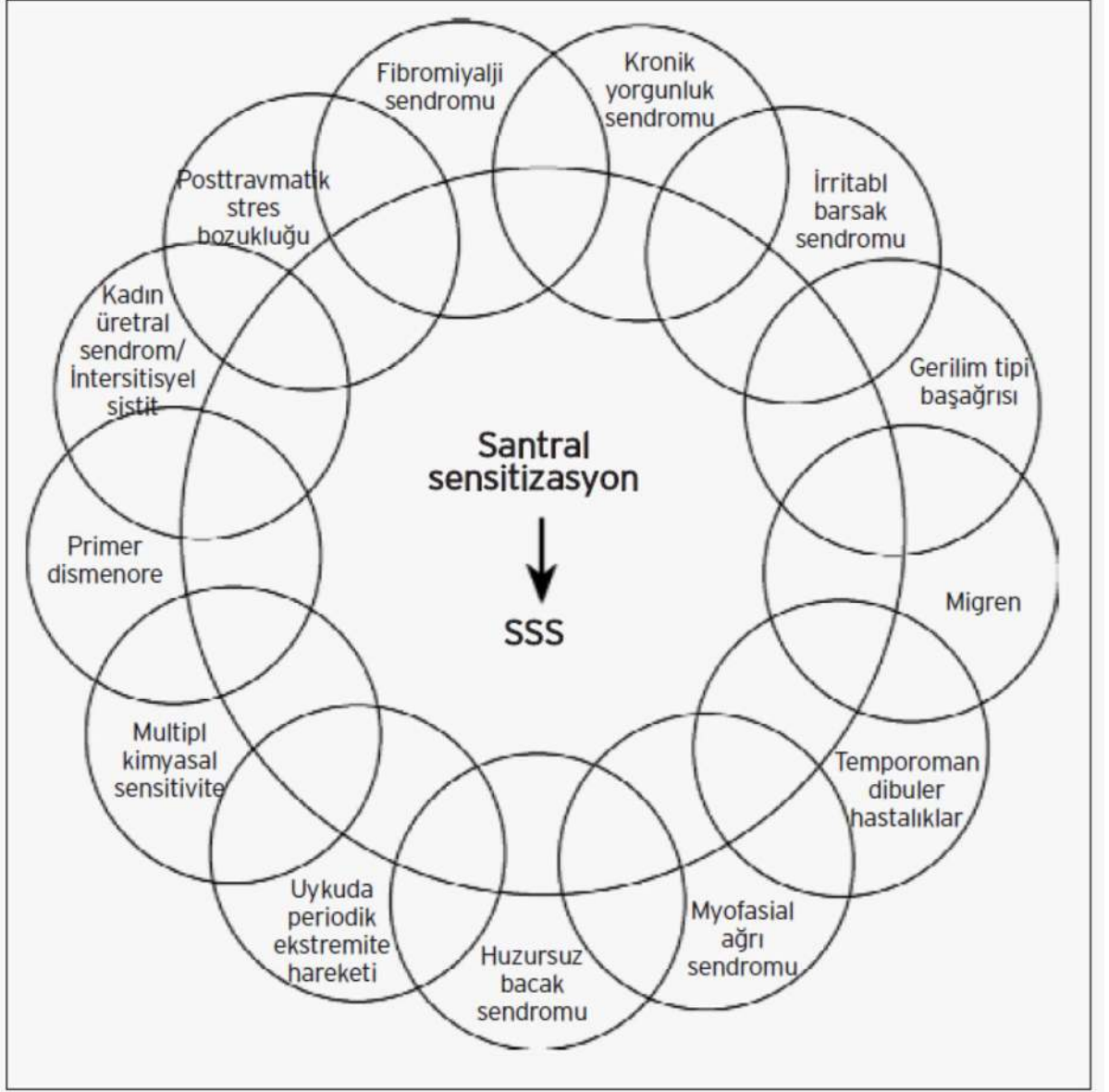
FMS'lu hastalarda evre 1 non-REM uykusunda artış, yavaş dalga uykusunda ve REM uykusu yüzdesinde azalma, non-REM uykusu sırasında elektroensefalografik aktivitede artış ve tipik bulgu olarak alfa uyku aktivitesinin fazık olması gözlenmiştir (34,37,38).

2.1.3.2. Ağrının İşlenmesinde Değişiklik

FMS'lu hastalarda santral sinir sisteminde ağrının ve duyuların işlenmesinde değişiklikler gösterilmiş; hastaların ısı, elektrik akımı ve basınç gibi uyaranları sağlıklı kontrollere göre daha düşük düzeylerde ağırlı olarak algıladıkları, normal kişilerde ağrıya yol açmayan yoğunluktaki uyaranların ağrıya neden olduğu saptanmıştır (39,40).

Bu hastalarda santral sensitizasyon mekanizmaları ile duyuşal girdinin artarak işlemlendiğı ve inhibitör mekanizmaların etkinliğinin azaldığı yönünde gittikçe artan kanıtlar mevcuttur. Yunus ve arkadaşları santral sensitivite sendromları adı altında, etiolojide santral sensitizasyonun rol aldığı ve ortak klinik bulguların gözlendiğı bir grup hastalık bildirmiştir. Fibromiyalji sendromu, kronik yorgunluk sendromu, migren, huzursuz bacak sendromu, irritabl barsak sendromu, gerilim tipi baş ağrısı, temporomandibuler bozukluklar, miyofasial ağrı sendromu gibi birçok hastalık bu grup içinde yer almaktadır. Santral sensitizasyon sendromları Şekil 2.1.'de verilmiştir. Bu hastalıklarda klinik bulgular ve biyopatolojik mekanizmalar farklı olsa da temel nedenin ağırlı (basınç, ısı vs.) ve ağrısız (dokunma) uyaranlara karşı artmış duyarlılık olduğu ve ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, psikolojik stres gibi bulguların sık görüldüğü öne sürülmektedir. Genetik, uyku bozukluğu, travma, endokrin disfonksiyon, artmış

sempatik aktivite, viral enfeksiyon, çevresel faktörler ve psikososyal streslerin de farklı mekanizmalarla santral sensitizasyon sendromlarına neden olabileceği bildirilmektedir (41).



Şekil 2.1. Santral sensitizasyon sendromları (41)

Fibromyaljide ağrının işlenmesinde değişiklik olduğunu gösteren bulgular şunlardır:

1. Ağrının temporal (zamansal) ve spasyal (uzaysal) sumasyonu (birikimi): FMS'lu hastalara hızlı, tekrarlayıcı, kısa süreli ağrılı uyaranlar verildiğinde algılanan ağrının

yoğunluğunda beklenenden fazla artış gözlenir (temporal sumasyon). Ağrılı uyarının alanını artırmak ise ağrı eşiğinde düşme veya algılanan ağrının yoğunluğunda artışla sonuçlanır (spasyal sumasyon).

2. Endojen ağrı inhibisyonunda azalma: FMS'lu hastalarda ağrılı uyarıların inhibisyonunda ve tekrarlayıcı ağrısız uyarıyı izleyen ağrılı uyarının baskılanmasında yetersizlik olduğu gösterilmiştir.

3. Ağrı reseptörleri ve ağrı ile ilişkili nöropeptidler: Kronik ağrılı durumlarla ilişkili olan substans P düzeylerinin FMS'lu hastaların serebrospinal sıvısında arttığı, opioid reseptörlerinin beyinde azalırken periferde de artış eğilimi gösterdiği saptanmıştır.

4. Affektif ve bilişsel faktörler: Her iki faktör de santral sinir sisteminde ağrının işlenmesini etkilemektedir. FMS ve depresyonu olan hastalarda affektif ağrı yanıtında önemi olan amigdala ve anterior insula gibi alanlarda beyin kan akımında artış gösterilmiştir (27).

2.1.3.3. Genetik Faktörler

Son yıllarda yapılan genetik çalışmalara dayanılarak, hastalık veya hasar aynı olduğu halde ağrının kişiden kişiye değişiklik göstermesi, genetik polimorfizmler ile açıklanmaktadır. İkizlerde yapılan çalışmalar, nöropatik ağrı, migren, fibromiyalji, disk dejenerasyonu, postoperatif kronik ağrı, menstrüel ağrı gibi kronik ağrı sendromlarının temelinde çevresel, sosyolojik ve psikolojik faktörlerin yanı sıra %60 oranında genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (42-48).

Bazı araştırmacılar FMS, irritabl kolon, panik bozukluk ve major affektif bozukluk gibi klinik durumların aynı hastada sık görülebildiğine dikkat çekerek, bu tabloların aynı patofizyolojiyi paylaşabileceğini ve ortak bir genetik bozukluktan kaynaklanabileceğini savunmuşlardır (49,50).

Bu sendromda otonom disfonksiyon varlığı ve serotonin metabolizmasının etkisi gibi veriler katekolaminerjik ve serotonerjik sistemlerde gen polimorfizmi araştırmalarına yol açmıştır. Sonuç olarak FMS'da serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerdeki genlerde polimorfik değişikliklerin varlığı kabul edilmekle beraber, bu polimorfik değişikliklerin FMS'na özgü olmadığı, diğer fonksiyonel/ somatik bozukluklarda da görülebileceği belirtilmiştir (51,52).

Sonuçta FMS’da gen polimorfizminin serotonerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerde varlığı kabul edilmekle beraber, elimizdeki veriler bu sendromda etiyopatogenezi tek başına açıklayamamaktadır ve daha geniş araştırmalar gereklidir.

2.1.3.4. Nöroendokrin ve Nöropeptid Bozukluklar

FMS’da hipotalamik-hipofizer-adrenal (HPA) aksın fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozuklukların patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bir araştırmada, FMS’lu hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük iken, akşam toplanan idrarda total ve serbest kortizol düzeylerinin ise FMS’lu hastalarda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, kortikotrop salgılayıcı hormon (CRH) stimülasyonuna kortizol cevabının FMS’lu hastalarda kontrol grubuna oranla azaldığı gösterilmiş, bazal üriner ve akşam plazma serbest kortizol düzeylerindeki farklılığın bozulmuş HPA aks fonksiyonunu, CRH’na düşük kortizol yanıtının ise adrenal cevap azlığını gösterdiği belirtilmiştir (53).

Ülkemizde yapılan iki çalışmada, FMS’lu hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük kortizol düzeyleri bulunmuş ve bu kortizol düşüklüğünün depresyon skoru yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir (54,55). Ayrıca FMS’lu hastalarda, yorgunluğu ve uyku düzensizliği olanlarla kontroller karşılaştırıldığında, kortizol düzeyinin anlamlı düşük olduğu ve kortizol düzeyi ile hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir (55).

Etyopatogeneizde serotonin ve substans P düzeylerinin rolü de uzun süre gündeme gelmiştir. Russell ve ark. FMS’lu hastalarda düşük serum serotonin düzeyleri ile birlikte serotonin metaboliti olan 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) beyin omurilik sıvısında sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğunu göstermişlerdir (56). Bu konu ile ilgili başka bir çalışmada ise FMS’lu hastaların beyin omurilik sıvısında substans P düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (57). Serotonin ve substans P çalışmaları FMS’lu hastalardaki klinik semptomların anlaşılmasına ve bu hastalardaki düşük ağrı eşiğinin izahına yardımcı olabilir.

Nöropeptid düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları, FMS'da ağrı modülasyon fonksiyonlarının bozulmuş olduğunu düşündürmektedir. FMS'lu hastaların beyin omurilik sıvılarında dynorphin A ve kalsitonin gen ilişkili peptid düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiştir (58). Bu nöropeptidlerin ve substans P’nin düzeylerindeki artmış doku hasarından sonra gözlenen santral sinir sistemi (SSS) fonksiyonlarındaki değişikliklerle uyumludur. Bu

ortamda gelişen bir seri olay allodiniye yol açar ve hafif dokunma ya da hafif ısı gibi daha önceden zararsız stimuluslar ağırlı olarak algılanmaya başlar.

FM ile ilgili diğer peptid grubu endorfinlerdir ve ağrı duyumunu vücudun birçok bölgesinde modüle ederler. FMS bir ağrı algılama bozukluğu olup bu bozukluğun nedeni ağrı modülasyon sistemindeki nonspesifik değişikliklerdir (58).

2.1.3.5. Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Aktivitesi

FMS'lu hastalarda beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği bildirilmiştir. Talamus, ağrı algılanmasında ve integrasyonunda önemli bir role sahip olduğu gibi HPA aksını regüle eden uyarılar da talamustan orijin almaktadır. Yapılan çalışmalarda FMS'lu hastalarda talamusta tek veya çift taraflı bölgesel kan akımında azalma saptanmıştır (59,60). Bu azalmanın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, uzamış uyarıcı nosiseptif girdinin bu bölgenin aktivitesini azalttığı düşünülmektedir. Yani talamustaki azalmış kan akımı kronik yaygın ağrıya yanıt olarak ortaya çıkan tonik inhibisyon ile uyumludur.

2.1.3.6. Otonom Sinir Sistemi Disfonksiyonu

FMS'lu hastalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonu saptanmıştır. Tilt masası testinde ortostatik hipotansiyon ve ağrıda artış gözlenmiş ayrıca supin pozisyonunda istirahat kalp hızında artış ve kalp hızı değişkenliğinde azalma saptanmıştır (61).

Yine otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla yapılan başka bir çalışmada, FMS'lu hastaları akustik stimülasyon ya da soğuk basınç testine azalmış sempatik sinir sistemi cevabı gösterdiği görülmüştür (62).

2.1.3.7. İmmünolojik Mekanizmalar ve Sitokinler:

Yapılan bazı çalışmalarda FMS'nun immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceği yönünde fikirler ileri sürülmektedir (63). FMS'da aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün veya inflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği veya daha büyük olasılıkla enfeksiyonların davranışlarını engelleyici, inaktivite ve stresi tetikleyici bir mekanizma olduğu bildirilmiştir (64).

Sitokinler, son yıllarda multidisipliner araştırmaların odağında yer almaktadır. IL-1 beta, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin doğrudan santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumuna katkıda bulundukları gösterilmiştir (65,66).

Sitokinlerin bazı fizyolojik etkileri ve FMS'nun semptomları ilişkilendirilmiş ve bu bağlantılar Tablo 2.1’de gösterilmiştir (67).

Tablo 2.1. Sitokinlerin fibromiyalji semptomları ile ilişkili olabilecek etkileri

Sitokin	İlişkili durumlar
IL-1 β	Hiperaljezi, yorgunluk, ateş, uyku, miyalji, substans P antinosisepsiyonu (GABA’ yı yükseltir ve NMDA’ yı düşürür); norepinefrin ve epinefrince salınımı stimule olur.
TNF- α	α Stres; substans P ekspresyonunu regüle eder, REM uyku, allodini; eksitator amino asitleri artırır; norepinefrin ve epinefrince salınımı stimule olur.
IL-1	Ra Stres; IL-8 ekspresyonunu inhibe eder
IFN- γ	γ Stres, anskiyete; substans P’yi düşürür; miyalji
IL-2	Miyalji, kognitif disfonksiyon
IL-6	Stres, yorgunluk, hiperaljezi, depresyon; salınımını norepinefrin, epinefrin ve substans P stimule eder; sempatik sinir sistemini aktive eder
IL-8	Üretimini substans P stimule eder, sempatik ağrı mediatörüdür
IL-10	Ağrıyı bloke eder

2.1.3.8. Posttravmatik Stres

FMS’lu hastaların %50’sinden fazlasında posttravmatik stres bozukluğu olduğu bulunmuştur (49,68). Sendrom belirgin bir travmatik olaydan sonra oluşur ve davranışsal, duygusal, fonksiyonel ve psikolojik semptomlarla karakterizedir. Posttravmatik stres bozukluğu olan hastalarda ağrı ve somatik şikayetlerin belirgin derecede arttığı görülmüştür (69). Bu yüzden

posttravmatik stres bozukluğu olan bireylerde FMS görülme oranının artması şaşırtıcı değildir ve ağrı şiddetinde artma, daha fazla stres ve daha fazla fonksiyonel sakatlık ile birlikte (70).

2.1.3.9. Fiziksel Travma

FMS semptomlarının başlaması sıklıkla bazı tetikleyici faktörlerle birlikte göstermektedir (71). Stres kaynakları olarak tanımlanabilen fiziksel travma, enfeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immünite aktivasyonu ve otoimmün hastalıkların bazı dönemleri bu tetikleyici faktörler arasında sayılabilir (51,72).

Yapılan çalışmalarda FMS bulguları gösteren bireyler sağlıklı bireylerle kıyaslandığında çocukluk döneminde aşırı travmatik strese maruz kalma oranının belirgin düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (73,74).

Travma ve kazaların FMS sıklığını arttırdığı düşünülmektedir. FMS'lu hastaların %14-23'ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren çalışmalar mevcuttur (51,64). Buradan yola çıkarak fiziksel travmanın C liflerinde substans P seviyelerinde değişime ve santral orijinli ağrıya neden olabileceği veya dolaylı olarak hareketsizlik ve sakatlık sonucu FMS semptomlarının başlayabileceği belirtilmiştir (75,76).

2.1.4. Fibromiyalji Sendromunda Klinik

2.1.4.1. Semptomlar

Fibromiyalji Sendromu (FMS); yaygın vücut ağrısı ve düşük ağrı eşiği ile karakterize, hiperaljezi ve allodininin de birlikte görüldüğü romatolojik bir durumdur. Halsizlik, depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu, migren, değişken bağırsak alışkanlığı da eşlik edebilen diğer semptomlardır (21,22).

Bu sendromda görülen belirtiler kas iskelet sistemine ait olanlar, kas iskelet sistemine ait olmayanlar ve sendroma eşlik eden diğer belirtiler şeklinde sınıflandırılabilir (77).

2.1.4.1.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler

2.1.4.1.1.1. Ağrı

Fibromiyalji hastalarında da ağrıdaki temel mekanizma hiperaljezi (normal ağırlı uyarana karşı artmış yanıt) ve allodinidir (ağrılı olmayan uyarının ağrılı olarak algılanması) (78-80). Ağrı; bilateral ve 3 aydan daha uzun sürelidir. Ağrının sık hissedildiği bölgeler; boyun, bel, alt

ekstremiteler, sırt, dirsek, göğsün ön tarafıdır. Ağrı geniş bir alandadır ve hasta sınırlarını net olarak çizemez (81,82). Ağrı bazen o kadar şiddetlidir ki kişinin işini, günlük aktivitelerini ve yaşam kalitesini etkiler (83). Ağrı sabahları artış gösterebilir ve şiddetli sabah tutukluğu ile beraber olabilir. Bazı hastalarda eklem ağrısı görülebilir, özellikle el eklemlerinde ağrı ve şişlikten yakınırırlar. Ancak hastada genellikle gerçek bir eklem tutulumu yoktur. Ağrı soğuk, nem, stres, fiziksel çevre, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artar (84).

2.1.4.1.1.2. Tutukluk

Özellikle istirahatatta görülen yaygın sertlik vardır. FMS’da %75–85 arasında görülmektedir. Daha çok sabahları görülen tutukluk bazı hastalarda tüm gün sürebilmektedir. RA’dan farklı olarak yalnız ellerde değil tüm vücutta hissedilir ve fonksiyonel kayba neden olmaz (10,85).

2.1.4.1.1.3. Yumuşak Dokularda Şişlik Hissi

Ülkemizde yapılan bir çalışmada görülme sıklığı %60 olarak bulunmuştur (86). Şişlik hissi genellikle ekstremitelerdedir. Özellikle sabahları gerçek bir şişlik olmaksızın bir şişme hissi ve kolayca yumruk yapamamaktan şikâyet ederler. Artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir. FMS’da objektif şişlik bulunmaz (26).

2.1.4.1.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Belirtiler

2.1.4.1.2.1. Yorgunluk – Halsizlik

FMS’lu hastalarda ağrıdan sonra en sık rastlanan semptomdur. Sıklığının %90’ın üzerinde olduğunu bildiren çalışmalar vardır (87). Yorgunluk, sabah yataktan kalkarken ve günün ileri saatlerinde en fazladır. FMS’daki yorgunluk, mental veya fiziksel çaba sonrası oluşan bir bitkinliktir ve iş kapasitesinde ve iş veriminde azalmaya neden olmaktadır (88).

2.1.4.1.2.2. Uyku Bozukluğu

Uyku bozukluğu hastaların %75-90’ında görülür. Hastaların çoğu derinleşmeyen, dinlendirmeyen uyku bozukluğundan yakınırırlar. Uykuya dalmakta güçlük, gece boyunca sık uyanma, sabah uyanmakta zorluk, sabah yorgun uyanma gibi yakınmaların bazıları veya hepsi hastalarda görülebilir (89).

2.1.4.1.2.3. Pareteziler

Ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre %57 oranında saptanmıştır (90). Karıncalanma, duyu hissi kaybı, iğne batması şeklinde tanımlanır. Üst ekstremitede ve gövdede alt ekstremiteden daha çok olduğu belirtilir. Segmental dağılım söz konusu değildir.

2.1.4.1.3. Sendroma Eşlik Eden Belirtiler

2.1.4.1.3.1. Psikolojik Bulgular

FMS’da psikiyatrik bozukluk eş tanısı sık görülmekte olup en sık eşlik eden psikiyatrik bozukluklar depresyon, somatoform bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk ve panik bozukluktur (41,91,92,93). Yapılan çalışmalar FMS’nun depresif hastalıklar ile birlikte olduğunu göstermiştir. Hastaların yaklaşık % 14-70’inde FMS’na eşlik eden depresyon bulunur (50,94). Depresyon tanısında kullanılan metotların ve kriterlerin farklı olması ve seçilen hasta popülasyonunun farklılığı depresyon oranındaki geniş dağılımı açıklayabilir (91,95). Ayrıca depresyon, FMS’na spesifik olmayıp diğer kronik ağrı sendromlarında da görülebilir.

Anksiyete, depresyon gibi değişik psikopatolojik bozuklukların sıkça görüldüğü FMS’nun bir duygudurum bozukluğu olduğu ileri sürülmektedir. Semptomların çeşitliliği nedeniyle sürekli tedavi arayışı hastaları ve yakın çevresini rahatsız edip sosyal uyumlarını bozmaktadır.

2.1.4.1.3.2. Baş ağrısı

Hastaların büyük çoğunluğunda migren veya gerilim tipi baş ağrısı görülür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada baş ağrısı sıklığı %68.88 oranında saptanmıştır (86). Kronik baş ağrısı olan bireylerde de normal popülasyona göre daha yüksek oranda FMS saptanmaktadır (96).

2.1.4.1.3.3. Raynaud Fenomeni

FMS’lu hastalar soğukta ekstremitelerinin renk değiştirip beyazlaştığını ifade ederler. ACR çok merkezli çalışmasında sıklık %9 saptanmıştır (97).

2.1.4.1.3.4. İrritabl Kolon Sendromu

Ülkemizde yapılan bir çalışmada fibromiyalji tanımlı hastaların %53,3'ünde irritable kolon sendromu varlığı gösterilmiştir (98). Başlıca belirtileri konstipasyon, diyare, abdominal distansiyon ve karın ağrısıdır.

2.1.4.1.3.5. Kadın Üretral Sendromu

FMS hastalarında üriner yakınmalara da rastlanmaktadır ve bu yakınmalar sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissinden oluşmakta, kadın üretral sendromu adını almaktadır. Ülkemizde 80 fibromiyalji tanımlı hastanın dahil edildiği bir çalışmada FUS oranı %41,3 olarak tespit edilmiştir (90).

2.1.4.1.3.6. Dismenore

Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada fibromiyalji tanımlı hastaların %52'sinde dismenore olduğu gösterilmiştir (98).

2.1.4.1.3.7. Sicca Semptomları

Fibromiyalji tanımlı hastalarda görülen ağız ve göz kuruluğunun sebebi bilinmemekle birlikte anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada %12 olarak görüldüğü bildirilirken (99) ülkemizde yapılan çalışmada ise %46,3 oranında bildirilmiştir (90).

2.1.4.1.3.8. Temporomandibuler Eklem Disfonksiyonu

Diğer semptomlara oranla daha az sıklıkla rastlanan bu semptomun görülme sıklığı ülkemizde %12,5 olarak gösterilmiştir (90).

2.1.4.1.3.9. Diğer Belirtiler

Hastalarda göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, çene ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, huzursuz bacak sendromu, fotosensitivite ve kognitif sorunlar (düşünme, konsantrasyon bozukluğu ve bellek bozuklukları) gibi çeşitli semptomlar olabilir (100).

2.1.4.2. Semptomları Etkileyen Faktörler

Fibromiyalji sendromunda şikayetler; uyku düzeni bozukluğu, aşırı fiziksel aktivite, aktivite eksikliğine bağlı kondisyon kaybı, fiziksel travma, soğuk ve nemli hava, ergonomik olmayan iş koşulları, eklem hipermobilitesi, skolyoz, bacak kısalığı, kas iskelet sistemi deformiteleri gibi nedenlerle artış gösterebilir.

Belli bir pozisyonda uzun süreli çalışma da yakınmaları arttırabilir. Uzun süreli oturma, ayakta durma, stres, uzun süreli yazı yazma, araba kullanma, telefonla konuşma, eğilerek çalışma ve ağır kaldırma, kolların gergin pozisyonda çalışma yüzeyinde bulunması gibi çalışma koşulları fibromiyalji belirtilerini şiddetlendirebilir. Çalışma ortamında olan gerginliklerin de hastanın yakınmalarının artmasına yol açtığı gözlenmektedir. Çalışma koşulları dışında boşanma, gebelik, ailede hastalık olması, tek başına aşırı sorumluluk yüklenme gibi stres faktörleri de belirtileri arttırabilir. Kadınlarda menstrasyon döneminde de belirtiler artabilir. Sıcak duş ve banyo, ılık ve kuru hava, tatil, dinlendirici uyku ile belirtiler genellikle hafifler. Waylonis ve Heck; hastaların %37'sinde daktilo ve bilgisayar kullanma, %27'sinde uzun süre ayakta durma, %21'inde stres, %19'unda ağır kaldırma ve %18'inde tekrarlı hareketlerin fibromiyalji semptomlarını arttıran aktiviteler olduğunu belirlemişlerdir. Dohrenbusch ve arkadaşları, 30 FMS'lu hasta üzerinde yaptıkları araştırmada, iş yerindeki gürültünün, Waylonis ve Heck ise 554 FMS'lu hastada tüm bu faktörlere ek olarak, kötü postür ve soğuğun da semptomları artırdığını bildirmişlerdir (101,102).

2.1.4.3. Klinik Bulgular

FMS'lu hastaların en önemli şikayeti ağrıdır. Hastalar bu ağrıyı 'her yerimde' veya 'baştan ayağa kadar' diye tarif edebilir. Bu ağrı hastanın günlük yaşam aktivitelerini sınırlayacak kadar ciddi özelliكتedir. Bazı hastalarda viral enfeksiyon olmaksızın grip benzeri hastalık gibi tarif ederler.

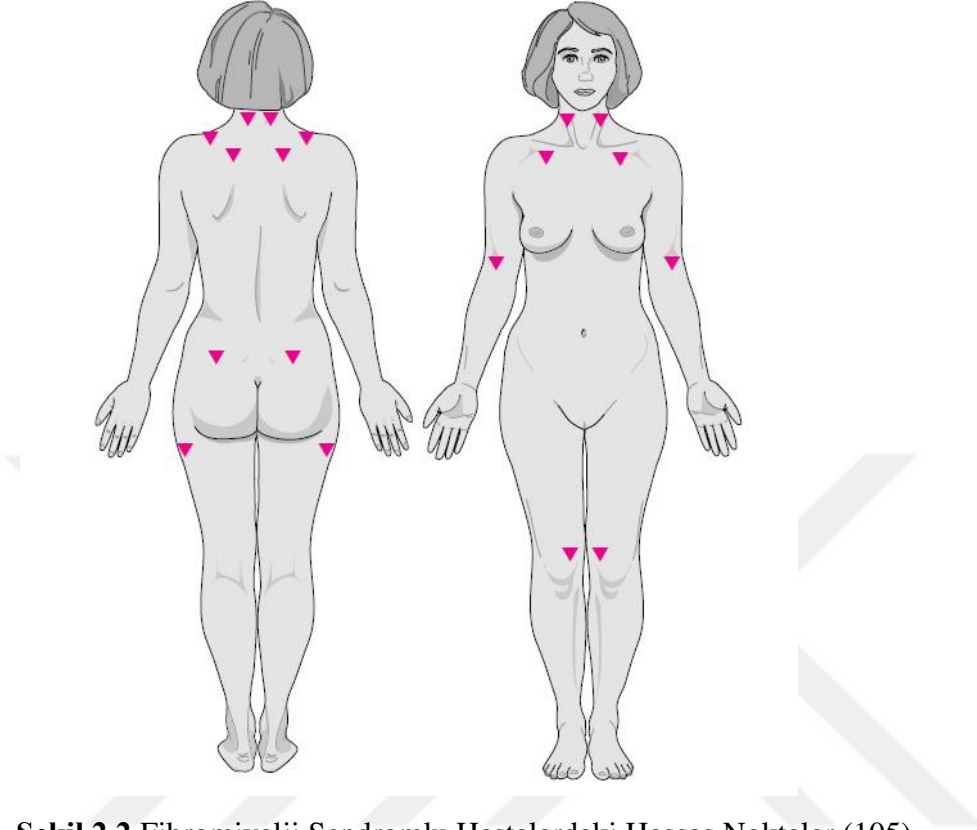
Ağrının yanında temel bulgulardan bir tanesi de belli bölgelerde hassas noktaların varlığıdır. FMS'lu hastaların fizik muayenesinde eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareketlerde kısıtlanma yoktur. Hastalarda çok belirgin bir yorgunluk vardır. Bitkinlik olmasına karşın, kas gücü normaldir. Yine parestezi görülmesine rağmen nörolojik muayene normaldir (81).

2.1.4.3.1. Hassas Noktalar

Hassas noktalar, FMS'nun en önemli muayene bulgusudur (26,97,103). Vücudun pek çok bölgesi sağlıklılara göre daha hassas olmakla birlikte ACR 1990 sınıflama kriterlerine göre diğer bölgelere göre daha ağırlı bulunan 18 tipik hassas nokta kabul edilmiştir. Bu noktalar genellikle kasta veya kas-tendon birleşme yerinde bulunmaktadır. FMS'lu hastada bir bölgenin pozitif hassas nokta olarak tanımlanabilmesi için, o noktaya 4 kg'lık bir basınçla bastırıldığında hastadan 10 üzerinden en az 2 ağrı puanı alınmalıdır (0= ağrı veya baskı yok; 10= dayanılmaz ağrı). Parmak palpasyonu esnasında pratik olarak muayene eden kişinin tırnak yatağının beyazlaşması yaklaşık 4 kg'lık basınç uygulandığı anlamına gelir (104).

Hassas noktalar (iki taraflı) :

1. Oksiput lokalizasyonu: Suboksipital kas insersiyonları
2. Alt servikal: C5- C7 intertransvers bölgelerinin önünde
3. Trapez: Üst sınırının orta noktasında
4. Supraspinatus: Kasların yapışma yerlerinde, spina skapula üzerinde orta sınıra yakın.
5. İkinci kosta: 2. kostokondral birleşim yerinde, üst yüzeylerin hemen dışında
6. Lateral epikondil: Epikondillerin 2 cm distalinde
7. Gluteal: Kalça üst kadranında kasın ön kıvrımında
8. Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntının arkasında
9. Diz: Eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında



Şekil 2.2 Fibromiyalji Sendromlu Hastalardaki Hassas Noktalar (105).

2.1.4.3.2. Deri Kıvrımı Hassasiyeti

Fibromiyalji sendromunda hassas noktaların palpasyonundan sonra hiperemi, deri ve derialtı dokusunun sıkılması ile hassasiyet görülebilmektedir. Deri kıvrımı hassasiyetinde trapezius kasının üst kısmı, başparmak, 2. ve 3. parmaklar arasında orta derecede basınçla yuvarlanarak sıkılırsa ağrı oluşur. Reaktif hiperemi, trapeziusun orta noktası üzerinde değerlendirilir. Palpasyondan sonra iki dakika eritemin görülmesi testin pozitif olduğunu gösterir. Bu hassasiyet ve hiperemi hassas nokta bölgelerinde görülmekte ve hassas noktalarla çok sıkı korelasyon göstermektedir (77,97).

2.1.4.3.3. Deride Retiküler Pigmentasyon

Fibromiyalji sendromlu hastalarda genellikle ekstremitelerde orta derecede veya şiddetli renk değişikliği mevcuttur. Oldukça ender görülen bu bulguya en sık kol ve bacakların iç yüzleriyle bel bölgesindeki deri altında maviden mora değişen renklerde ağ şeklinde bir görünüm olarak rastlanabilmektedir (77,106).

Fibromiyalji Sendromunda Klinik Sınıflandırma

Fibromiyalji sendromunda klinik bulguların çeşitliliği, hasta uyumu ve tedavi yanıtlarının farklılığı bazı otörlerin bu sendromun alt gruplara ayrılması gerektiğini ileri sürmelerine neden olmuştur. Müller ve arkadaşları ise fibromiyalji sendromunu dört alt gruba ayırmış ve tedavinin bu gruplara göre belirlenmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (107).

Grup1: Ağrıyakarşı artmış duyarlılıkla karakterize (psikolojik bozukluk yok)

Grup2: Fibromiyalji ve kronik ağrıya bağlı depresyon birlikteliği

Grup3: Fibromiyalji ve depresyon birlikteliği

Grup4: Somatizasyon bozukluğuna bağlı fibromiyalji

Grup 1: Tetikleyen faktör veya psikolojik bozukluk saptanmamıştır. IL 10, IL 1 ve tümör nekroz faktörü (TNF) alfa düzeylerinde kontrol grubuna göre belirgin artış olması, etiyolojide ılımlı immünolojik veya inflamatuvar süreçlerin rol oynayabileceğini göstermektedir. Gen bağımlı immünopatolojik mekanizmaların da etkili olabileceği düşünülmektedir. Tedavide nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar çok az etkilidir. Serotonin reseptör blokajı ile (5mg tropisetron) çok iyi sonuçlar alınmıştır (108,109).

Grup 2-3: FMS ve depresyon: FMS'lu hastalarda depresyon insidansı %22-55 arasında değişmekle birlikte bu iki hastalık arasındaki ilişki tartışmalıdır. Depresyonun fibromiyalji sendromuna neden olan ve eşlik eden bir hastalık olabileceği veya kronik ağrıya bağlı olarak gelişebileceği ileri sürülmektedir. Bu grup hastalarda antidepresan ilaçlarla tedavi önerilmektedir. Burada doz seçimi önemlidir. Kronik ağrıya bağlı depresyon gelişen hastalarda düşük doz tedavi yeterli iken, diğer grup hastalarda daha yüksek doz tedavi uygulanması gereklidir.

Grup 4: Bu grup hastalarda somatoform ağrı bozukluğu vardır. Geçmişte veya halen devam eden psikolojik stres, anormal duygusal modülasyona ve ağrı gelişimine neden olmaktadır. Bu hastalara bulguları nedeniyle birçok doktor tarafından yanlış tanı konulup, farklı tedaviler uygulanabilmektedir. Son yıllarda kullanılmakta olan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile patofizyolojik süreç hakkında bilgi edinilmeye başlanılmıştır. Tedavide psikoterapi ve psikoaktif ilaç kullanımı önerilmektedir (110).

2.1.5.Tanı

FMS tanısı hastanın ayrıntılı anamnezine ve fizik muayenesine dayanır. FMS tanısında son yıllara kadar kronik yaygın ağrı ve basınçla ağrılı nokta sayısının temel alındığı 1990 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tanı kriterleri kullanılmıştır (97). Bu kriterler Tablo 2.2’de gösterilmiştir.

ACR 2010 yılında ağrılı bölge sayısı ve diğer semptomların şiddeti temelinde yeni kriterler önermiştir (Tablo 2.3). Bu kriterler 1990 kriterlerine alternatif olarak getirilmiştir (89).

Tablo 2.2: ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

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.

2) Bilinen 18 Hassas Noktanın 11’ inde Dijital Palpasyonla Ağrı

Oksiput: Suboksipital kas insertiyonları

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 fibromyalji olarak kabul edilir.

E- İkinci bir klinik bozukluğun varlığı fibromiyalji tanısını ekarte ettirmez.

Tablo 2.3: ACR 2010 FMS Sınıflandırma Kriterleri

1. Ağrı şikâyeti başvurunuzdan en az 3 ay önce mi başladı?
2. Ağrınızı açıklar başka /ek bir rahatsızlığınız var mı?
3. WPI ≥ 7 ve SS ölçek skoru ≥ 5 veya WPI=3-6 ve SS (semtom şiddet) ölçek skoru ≥ 9
A. WPI (“Wide Pain Index”)
Son 1 haftada 19 bölgede olan ağrı (bölge skorlaması: 0-19)
Sağ omuz kuşağı Sol omuz kuşağı
Sağ üst kol Sol üst kol
Sağ alt kol Sol alt kol
Sağ kalça (kaba et, torakanter) Sol kalça (kaba et, torakanter)
Sağ üst bacak Sol üst bacak
Sağ alt bacak Sol alt bacak
Sağ çene Sol çene Göğüs Karın
Üst sırt Alt sırt Boyun
B. Semptom ölçek skoru
Bitkinlik, Dinlenmiş uyanmama, Kognitif belirtiler’den her biri için
Son 1 haftada 0= şikâyet yok
1= hafif şikâyet (genellikle hafif ve tekrarlayan)
2 = orta şikâyet (var olan ve/veya orta seviyede)
3= ciddi, devamlı, her tarafına yayılan, hayatına müdahale eden şikâyet
Somatik belirtiler
Kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, bitkinlik/yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, sersemlik, uyuşukluk, sinirlilik, uykusuzluk, depresyon, baş ağrısı, kabızlık, üst karında ağrı, bulantı, irritabl barsak sendromu, karında ağrı veya kramp, kusma, göğüs ağrısı, bulanık görme, kuru göz, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, kurdeşen, rash, güneşe duyarlılık, wheezing, solunumun kısılması, Raynaud fenomeni, kulakta çınlama, oral ülser, tat duyusunda kayıp veya değişiklik, işitme zorlukları, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma, mesane spazmları
Somatik belirtiler: 0-3 arasında puanlanma, SS ölçek skoru= 0- 12

2.1.6. Laboratuvar incelemeler ve görüntüleme yöntemleri:

Tanıyı destekleyecek hiçbir laboratuvar veya klinik test yoktur. FMS pek çok romatolojik ve sistemik hastalıklarla birlikte görülebildiğinden yapılacak tüm testler ayrıncı tanıda akla gelen hastalıkları dışlamak amacı ile yapılır. Diğer hastalıkların dışlanması için yapılması düşünülen testler planlı ve sistematik olarak düşünülerek dikkatle istenmelidir.

Yapılan bir çalışmada FMS düşünülen bir hastada ilk değerlendirmede yapılması önerilen tetkikler şunlardır:

-Eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, tam kan sayımı (inflamatuar romatizmal hastalıkların ayırıcı tanısı)

-Kreatin kinaz (kas hastalığı ayırıcı tanısı)

-Serum kalsiyum düzeyi (hiperkalsemi ayırıcı tanısı)

-Bazal tiroid stimule edici hormon (TSH) (hipotiroidizm ayırıcı tanısı) (27).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

1. Miyofasial ağrı sendromu (MAS):

MAS ve FMS arasında kas ağrısının varlığı, palpasyonla duyarlılık olması, toplumda sık rastlanmaları, özgül görüntüleme ve laboratuvar bulgularının olmaması ve tanının sadece anamnez ve fizik muayene ile konulması şeklinde benzerlikler vardır. Geçmişte sıkça karıştırılan bu iki sendromun belirlenmesi, 1990 yılında ACR tarafından yayınlanan FMS tanı kriterlerinden sonra daha kolay hale gelmiştir.(111) MAS’unda ağrı çoğunlukla tek bir anatomik bölgededir. Gergin kas bantlarına basmakla yayılım gösteren bir ağrının tetiklenmesi (tetik nokta) söz konusudur. Yapılan bir çalışmada dolorimetri ve palpasyonla sağlıklı grubun MAS ve FMS’lu hastalardan kolaylıkla ayırt edilebildiği ancak iki hastalık grubunun ayırımında aynı derecede başarılı olamayabildiği gösterilmiştir (112).

2. Kronik yorgunluk sendromu (KYS)

FMS, KYS ile çok karışabilir. KYS altta yatan nedeni belli olmayan, popülasyonda orta sıklıkta görülen bir hastalıktır. KYS, günlük yaşam aktivitelerini engelleyen, süregelen ve ağır yorgunluk olarak tanımlanır. Bunun yanı sıra kas veya eklem ağrısı, hafıza veya konsantrasyon bozukluğu, yeni baş ağrıları ve dinlendirmeyen uyku gibi semptomları da kapsar (113). KYS da kadınlarda daha sıktır, ancak ortalama görülme yaşı FMS’na göre daha erkendir (114). Hastaların büyük kısmında ACR kriterlerine göre FMS’da tanımlanan 18 hassas noktanın çoğunda duyarlılık gözlenir ancak duyarlı noktaların sayısı FMS’dan daha azdır. FMS olan hastaların %20-70’inde KYS, KYS olanların da %35-75’inde FMS olduğu gösterilmiştir (115).

3.Romatoid Artrit ve Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) :

FMS; romatolojik hastalıkların ayırıcı tanısına girebildiği gibi pek çoğu ile de birliktelik gösterebilir. FMS yaygın artralji, miyalji, yorgunluk yakınmalarının olduğu ve sıklıkla genç kadınları etkileyen RA ve SLE gibi romatizmal veya sistemik hastalıklarla karıştırılabilir. Yapılan çalışmalarda RA’li hastaların %20’sinde, SLE’lu hastaların ise

%50'sinde FMS olduğu saptanmıştır (116,117). Ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken klinik ve laboratuvar bulgular Tablo 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.4.: Fibromiyalji sendromu ile karışabilen hastalıklar ve ayırıcı özellikler (118)

Ayırıcı Tanı	Yardımcı Ayırıcı Tanı Özellikleri
Romatoid Artrit	Sinovit, serolojik testler, artmış sedimentasyon
Sistemik lupus eritamatozus	Dermatit, serozit
Miyozit	Kas enzimleri artışı, ağrıdan önde gelen güçsüzlük
Polimiyalji Romatika	Artmış sedimentasyon, ileri yaş, steroide cevap
Hipotiroidizm	Tiroid fonksiyon testlerinde bozulma
Nöropatiler	Klinik ve elektrofizyolojik bulgular

4.İnflamatuvar Miyozit ve Metabolik Miyopatiler:

Bu hastalıklarda FMS gibi kas kuvvetsizliği ve yorgunluğuna yol açarlar. Ancak bunlarda FMS'dan farklı olarak belirgin kas kuvvetsizliği ve artmış kas enzimleri görülür.

5.Polimiyalji Romatika (PMR):

Bazen FMS'nu taklit edebilir. Ancak PMR'da tutukluğun ağrıya göre daha belirgin olması, genellikle hassas noktaların olmaması, artmış sedimentasyon hızı ve kortikosteroide alınan yanıt kolaylıkla FMS'dan ayrılmasını sağlar.

6. Hipotiroidi: Hipotiroidi yakınma ve bulguları yanında, organ ve dokularda mukoprotein birikiminden dolayı hastalarda sıkça karpal tünel sendromu, yaygın ağrı ve miyopatiye rastlanılır. Ellerde karıncalanma ve uyuşma özellikle geceleri artar. Proksimal kaslarda kuvvetsizlik, sertlik, kramplar, hareketlerde yavaşlama yaygın ağrı ve sızı vardır. T3 ve T4 düzeyleri azalmış ve TSH ise artmıştır. Kas enzimleri yüksek bulunur.

Juvenil Fibromiyalji:

İlk kez 1985'de Yunus ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (119). Genellikle 13-15 yaşlarında başlar ve kızlar daha fazla etkilenir. Genetik yatkınlığın etkisi bilinmemektedir. FMS'lu çocuklarda da benzer klinik semptom ve bulgular görülür. ABD'de değerlendirilen juvenil fibromiyaljili olgu serisinde çocukların % 97'sinde yaygın ağrı, %76'sında baş ağrısı,

%69’unda uyku bozukluğu, %29’unda tutukluk, %24’ünde subjektif şişlik hissi ve %20sinde yorgunluk kaydedilmiştir (120). Tanıda ACR kriterleri veya Yunus tarafından önerilen tanı kriterleri kullanılmaktadır. Yunus kriterlerinde minör kriterler bulunmakta ve hassas nokta sayısı değişmektedir. Kronik anksiyete, yorgunluk, uyku bozukluğu, baş ağrısı, irritabl barsak sendromu, subjektif yumuşak doku şişliği, uyuşukluk, ağrının fiziksel aktivite, hava değişiklikleri ve stresle etkilenmesi minör kriterlerdir. Tanı için 5 hassas nokta ile birlikte 10 minör kriterden 3’ünün pozitif olması gerekmektedir. 5 minör kriter varsa 4 hassas nokta da kabul edilmektedir. Prognoz erişkinlerden daha iyidir.

2.1.8. Fibromiyalji Sendromunda Tedavi:

Kronik bir ağrı bozukluğu olan FMS’nun tedavisi oldukça zordur ve günümüzde az sayıda etkili tedavi yöntemi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda, en fazla desteklenen tedavi protokolleri FMS’nu bölgesel ya da multifokal bir kas bozukluğundan ziyade sistemik bir hastalık olarak ele alan yöntemlerdir. Tedavide optimal yarar sağlayabilmek için hastanın semptom şiddetini, çeşitliliğini ve fonksiyonel durumunu göz önüne alan, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin bir arada olduğu, psikososyal ve davranışsal yöntemler ile eğitim uygulamalarını içeren tedavi yaklaşımları gerekmektedir (121,122).

Bir hastaya FMS tanısı konulduktan sonra ilk olarak hastanın hastalığı konusunda bilgilendirilmesi, eğitim verilmesi ve tedavi seçeneklerinin birlikte tartışılması gereklidir. İkinci adım olarak ilaç tedavisine karar verilmelidir. İlaç tedavisi ile birlikte olarak veya üçüncü adım olarak ilaç dışındaki tedaviler düzenlenir; hastanın gereksinim ve uyumuna göre farklı egzersiz tipleri, bilişsel davranışsal tedavi ve psikoterapi yöntemlerine başvurulur. Son olarak alternatif ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri uygulanabilir (27).

FMS’da tedavi modalitelerinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar mevcut olup metodolojilerinde herhangi bir standardizasyon bulunmamaktadır. Bu karışıklığı çözebilmek için “American Pain Society” (APS), “European League Against Rheumatism” (EULAR) ve “Association of the Scientific Medical Societies in Germany” (AWMF) FMS’da tedavi rehberleri yayınlamışlardır. Bu rehberlere göre birinci düzey kanıta dayalı tedavi yöntemleri Tablo 2.5’de verilmiştir (123).

Tablo 2.5.: Fibromiyalji sendromunda birinci düzey kanıta dayalı tedavi yöntemleri

APS	EULAR	AWMF
Aerobik egzersiz	Amitriptilin	Aerobik egzersiz
Multidisipliner tedavi	Tramadol	Multidisipliner tedavi
Bilişsel-davranışsal tedavi	Antikonvülzanlar	Bilişsel-davranışsal tedavi
Amitriptilin	SSRI'lar	Amitriptilin
Siklobenzaprın	SNRI'lar	

FMS: Fibromiyalji Sendromu, APS: American Pain Society, EULAR: European League Against Rheumatism Level of Evidence, AWMF: Association of the Scientific Medical Societies in Germany, SSRI: Selektif Serotonin Gerialım İnhibitörleri, SNRI: Serotonin Norepinefrin Gerialım İnhibitörleri.

2.1.8.1.Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide birinci basamak, tanıyı doğrulayıp depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu gibi komorbiditeleri tespit edebilmektir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise oluşabilecek ilaç intoleransını göz önüne alarak tedaviye düşük dozlarda ve monoterapi şeklinde başlayıp, dozu yavaş yavaş titre etmektir . En uygun ve faydalı olan ise farmakolojik tedaviyi hastanın semptom ve bulgularına göre düzenlemektir. FMS’da etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajanlar trisiklik antidepresanlar (TSA), siklobenzaprın, tramadol, serotonin norepinefrin gerialım inhibitörleri (SNRI), selektif serotonin gerialım inhibitörleri (SSRI) ve $\alpha 2\delta$ -ligand antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin)’dir (124,125).

Basit Analjezikler, Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar (SOAİİ), Kortikosteroidler ve Opioidler

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların (SOAİİ) tek başına etkinliğini gösteren veri bulunamamıştır. Yine kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda, 20 mg prednizolon uygulaması plaseboya göre etkisiz bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada, tramadolun 400 mg/gün’e çıkarılmasıyla ağrı kontrolünde yeterli etki sağlanamazken, 650 mg asetaminofen ve 75 mg tramadol kombinasyonu kullanılarak yapılan 12 haftalık çift kör randomize kontrollü çalışmanın sonucunda FMS’lu hastaların %35’inde ağrıda %50’den fazla azalma saptanmıştır (126). FMS’da parasetamol ve tramadol gibi basit

analjezik ve zayıf opioidlerin tedavide kullanımı önerilirken, SOAİİ'lar ve güçlü opioidlerin kullanımı önerilmemektedir (127-129).

Miyorelaksanlar

Siklobenzaprin ile yapılan çalışmalarda, 10 mg'lık gece dozuyla başlanıp doz arttırılarak 30 mg'a çıkarılmış ve FMS'da ağrı, uyku bozukluğu, yorgunluk ve sabah tutukluğunun azaltılmasında güçlü kanıt düzeyinde etkili bulunmuştur (1).

Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar (TSA):

TSA'lar analjezik etkilerini nörohormonal mekanizmalar, nörotransmitterler ve endojen opioid sistem üzerinden gerçekleştirmektedirler. Günümüze kadar TSA'larla yapılan randomize kontrollü çalışmalarda, özellikle amitriptilinin etkinliğiyle ilgili güçlü kanıtlar elde edilmiş olup hastaların %25-45'inde klinik olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir (126). Meta-analizlerde amitriptilinin ağrının azaltılmasında kesinlikle plaseboya ve naproksene üstünlüğünü göstermektedir (130,131). Çalışmalar sonucunda, amitriptilin tedavide birinci seçenek olarak önerilen ilaçlar arasındadır ve yatmadan önce 25-50 mg/gün şeklinde kullanımı önerilmektedir (122,132).

Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI):

Yapılan randomize kontrollü çalışmalar sonucunda FMS tedavisinde etkili bulunmuştur (133). Yapılan karşılaştırmalı çalışmalar sonucunda ise semptom kontrolünde TSA'ların SSRI'lardan daha etkili olduğu saptanmıştır (125).

Serotonin-Norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI):

Bu grup ilaçlardan duloksetin, milnasipran ve venlafaksin ile FMS'lu hastalarda yapılmış çalışmalar mevcuttur. İçlerinde en çok adrenerjik olan milnasiprandır, Onu duloksetin ve venlafaksin izler. İnen adrenerjik yolların aktivasyonunda norepinefrinin önemi vardır ve dengeli bir serotonin-norepinefrin oranının ağrının kontrolünde önemi olduğu konusunda kanıtlar artmaktadır. Duloksetin 2008'de, milnasipran ise 2009 yılında FMS'da kullanım için Food and Drug Administration (FDA) onayı almışlardır ve tedavide birinci seçenek ilaç olarak önerilmektedirler (27). Duloksetinin ağrı üzerindeki etkinliği duygudurum üzerindeki etkinliğinden bağımsızdır, bölünmüş dozlarda uygulama ile tek doz uygulama

arasında etkinlik açısından anlamlı bir fark yoktur ve tolerans için 30 mg'lık dozla başlanması ve 60 mg/gün veya 120 mg/gün'lük dozlarda kullanımı önerilmektedir (126,132).

Milnasipranın ise tedavide önerilen doz aralığı 100-200 mg/gün'dür ve uygulamaya 12,5 mg/gün ile başlanıp bir hafta sonunda 100 mg/gün'e çıkarılması önerilmektedir (126,134,135).

Yapılan çalışmalar sonucunda FMS'da ağırlı semptomların azaltılmasında SNRI'lar SSRI'lara göre daha etkili bulunmasına karşın, yan etki insidansları daha fazladır. Bulantı, ağız kuruluğu, terleme, baş dönmesi, baş ağrısı, uyuyamama, konstipasyon ve yorgunluk yan etkilerinden dolayı ilacı bırakma oranı %21 olarak bildirilmektedir (136).

Antikonvülzanlar:

Pregabalin ve gabapentin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlı $\alpha 2-\delta$ proteinine bağlanarak nöronlara kalsiyum geçişini değiştirir ve ağrının işlenmesinde rolü olduğu bilinen glutamat ve substans P gibi birçok nörotransmitterin sinapstan salınımını azaltır. Böylece nöronal hipereksitabilitiyi azaltarak analjezik etki gösterir (137). FMS'da kullanım için 2007 yılında FDA onayı alan ve tedavide birinci seçenek olarak önerilen pregabalin ile yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ağrı, yorgunluk ile uyku bozukluğunu düzelttiği ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir (126). Yapılan bir çalışmada, 450 mg/gün'lük dozun ağrı şiddetini azaltmada 150 mg/gün ve 300 mg/gün uygulamaya göre daha etkili olduğu, ayrıca 300 mg/gün ve 450 mg/gün dozların ise uyku kalitesi, yorgunluk ve genel değerlendirme parametreleri üzerinde etkinliği gösterilmiştir (138).

Tedavide diğer bir seçenek olan gabapentin ile Arnold ve ark. tarafından yapılan çalışmada, FMS'da 1800 mg/gün kullanımının plaseboya göre daha etkili olduğu bulunmuştur (139).

Diğer Farmakolojik Tedaviler:

Mezolimik hipokampusta yer alan D3 reseptörlerindeki dopaminerjik nörotransmisyonun artırılmasının uyanıklılığı azaltarak bozuk uykuyu düzeltebileceği öne sürülmüştür. Bu amaçla bir dopamin D3 reseptör agonisti olan pramipeksol 14 haftalık randomize plasebo kontrollü bir çalışmada denenmiş, aktif ilaç alan grupta ağrı, yorgunluk, fonksiyon ve genel durumda anlamlı fark (FMS grubunda %36, plasebo grubunda %9) gözlenmiştir (140).

Russell ve ark. 118 hastayı içeren randomize kontrollü çalışmalarında, tedavi gruplarına sekiz hafta her gece 4,5 ve 6 gr gamma aminobütirik asit (GABA) prekürsörü olan

gamma hidroksibütirat (sodyum oksibat) uygulamışlar ve her iki tedavi grubunda da uyku kalitesi, ağrı ve fonksiyonel skalalarda düzelme saptamışlardır (141). Ancak ilacın suistimal riski olması ve doz aşımının ölümcül olabilmesi nedeni ile kullanımı kısıtlıdır ve şimdilik FMS olan hastalarda pratik bir seçenek olarak düşünülmemektedir.

Yapılan bir başka çalışmada, düşük doz büyüme hormonu uygulaması FMS'lu hastalarda ağrı şiddetinin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılmasında etkili bulunmuştur (142).

Benzodiazepin olmayan sedatifler (zolpidem, zopiklon), yapılan çalışmalarda uyku üzerinde etkili fakat ağrı ve fonksiyonlar üzerinde etkisiz bulunmuştur (143).

2.1.8.2. Farmakolojik Olmayan Tedavi

1. Egzersiz

FMS'da kas gücü ve dayanıklılığında azalma saptanmıştır (144). Yapılan çalışmalarda aerobik, güçlendirme, germe, gevşeme egzersizleri ile aquatik egzersizlerin etkinlikleri araştırılmış ve egzersizin FMS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (1,144).

FMS'da egzersizin temel amaçları stresin azaltılması, bozulmuş postürün düzeltilmesi, dayanıklılığın artırılması ve kardiyovasküler enduransın restorasyonudur (145). Günümüzde FMS tedavisinde düşük yoğunluklu aerobik egzersizler ve diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilebilen egzersiz programları önerilmektedir (146).

FMS'da egzersiz programları bireysel olarak düzenlenmeli, hastanın egzersiz kapasitesinin altında başlanmalı ve kademeli artırılarak hastanın tolerans durumuna göre düzenlemeler yapılmalıdır (147).

2. Fizik Tedavi Modaliteleri:

a. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS)

Yapılan çalışmalarda, TENS'in ağrı kontrolünde %25-95 arasında etkili olduğuna dair farklı sonuçlar mevcut olup, FMS'da sadece lokalize ağrı tedavisinde önerilmektedir (147).

b. Tetik Nokta Enjeksiyonu

Kuru iğneleme, lidokain enjeksiyonuna göre ağrıyı azaltmada daha etkili bulunurken, steroid enjeksiyonu ile elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Yapılan çalışmalarda, Botulinum toksin enjeksiyonunun kas hiperaktivitesini ve tetik noktadaki anormal nörofizyolojiyi bozarak periferik sensitizasyon üzerinden santral sensitizasyonu azalttığı bildirilmektedir (148).

c. Hidroterapi-Balneoterapi

Genellikle tedavide ısıtılmış hidroterapi havuzlarından yararlanılmaktadır. Sıcak ortam, ısıda bir artışa neden olarak kasların daha iyi kasılmasına ve herhangi bir kas spazmının önlenmesine yardımcı olur. Aynı zamanda ağrı azaltıcı etkiye de sahiptir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, FMS'da etkinliğine dair orta düzey (B düzey) kanıtlar elde edilmiştir (128).

d. Biofeedback

FMS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda, Heart Rate Variability Biofeedback (HRV-BF)'in uyku bozukluğu, ağrı şiddeti ve yorgunluğu azalttığı, fiziksel fonksiyonları ise arttırdığı gözlenmiştir (149).

e. Akupunktur

Akupunktur tedavisinin FMS'da etkinliği, kanıta dayalı çalışmaların azlığı ve çalışma sonuçlarının farklı olmasından dolayı çelişkilidir. Assefi ve ark. (150) yaptıkları çalışmada ağrı, yorgunluk, uyku kalitesi, fiziksel ve mental fonksiyonları değerlendirdiklerinde akupunktur grubu ve sham grubu arasında anlamlı fark bulamazken, Martin ve ark. (151) ise her iki grupta da fiziksel fonksiyonlarda düzelme saptamış ve 1. ay kontrollerinde akupunktur grubundaki iyilik halinin devam ettiğini gözlemlemişlerdir.

3. Eğitim

Tedavinin anahtar noktası öncelikle hastanın ve ailesinin FMS açısından eğitilmesidir. Ağrının inflamatuvar ve yapısal olmadığı, dereceli aerobik egzersiz ve fizik tedavi programının sonuçta mutlaka yararlı olacağı belirtilmelidir. Hastaya daha sonra basit gevşeme teknikleri öğretilmeli, stres ve stresin kronik ağrıyı uyarmadaki rolü üzerinde duran kognitif davranışsal programa hastanın adaptasyonu sağlanmalıdır. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, uygulanan eğitim programları ve içerikleri Tablo 2.6'da verilmiştir (146).

Tablo 2.6.: FMS’de uygulanan eğitim programları ve içerikleri (146)

Teorik Bilgi	• FMS’nin belirti ve bulgularının anlatılması • Egzersizin ve ağrı ile başa çıkma stratejilerinin önemi • Ağrıda etkili psikososyal faktörler • Farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yaklaşımları
Eğitim	• Ağrı ile başa çıkma stratejilerini uygulama teknikleri
Toplantılar	• Hedef belirleme ve işleri önem sırasına göre düzenleme • Davranışsal strateji geliştirme
Pratik	• Teorik bilgiyi pratikle bütünleştirme
Uygulama	• Ergonomik şekilde işleri yapabilme deneyimi kazanma • Günlük yaşamda problemlerle başa çıkma becerisi kazanma • Rahatlama yöntemleri (Progresif kas relaksasyonu, derin nefes egzersizleri) • Egzersiz uygulamaları ve önemi • Hedef belirlemenin öğretilmesi • Ağrı modifiye edici becerileri geliştirme

FMS: Fibromiyalji Sendromu

4. Bilişsel-Davranışsal Tedavi (BDT):

Akut ağrı sırasında koruyucu rol oynayan davranışsal (kaçınma davranışı), bilişsel (katastrofizm, bedensel duyumlara karşı dikkat artışı) ve fizyolojik (otonom cevabın ve kas gerginliğinin artması) reaksiyonlar ortaya çıkmakta ancak bu reaksiyonlar kronik ağrıda olduğu gibi uzun dönem devam ettiğinde zararlı ve etkisiz hale gelmektedir (152). Bu prensibe dayanarak kronik ağrı tedavisinde kullanılmaya başlanan BDT, FMS’da en yaygın kullanılan yöntemlerden biri haline gelmiştir ve rehberlerin büyük bir kısmında tedavide birinci seçenek tedavi yöntemi olarak önerilmektedir (123,152).

BDT; genel olarak hastaların hastalıkları ile ilgili düşünme biçimlerini ve hastalıkları ile baş etme yöntemlerini iyileştirmeyi amaçlar ve üç bileşeni vardır: **1.eğitim bileşeni**; hastaların düşünce, inanış, beklenti ve davranışlarının semptomları üzerine etkisini anlamalarına yardımcı olur. **2.beceri eğitimi bileşeni**; ağrıyla baş etmek için bilişsel ve davranış stratejilerinin geliştirilmesi vurgulanır. **3.uygulama bileşeni**; hastalar bilişsel ve davranışsal becerileri gerçek yaşam durumlarına uygulamayı öğrenir (153).

Yapılan çalışmalarda, tek metod BDT olarak uygulanan eğitim programlarının hastanın öz-yeterlilik ve ağrıyla başa çıkma becerilerinde yarar sağladığı gösterilmiş olup ağrı, disabilite ve duygu durum üzerinde etkinlik gösterilememiştir. Yine tek metod BDT olarak uygulanabilen progresif kas relaksasyonu, BF ve otojenik eğitim gibi relaksasyon tekniklerinin kas gerginliğini azalttığı ve ağrı siklusunu kırdığı saptanırken yapılan farklı çalışmalarda disabilite ve duygudurum üzerinde etkinlik bulunamamıştır (152,154).

5. İnterdisipliner ve Multidisipliner Tedavi Yaklaşımları

Tek bir modalitenin kullanıldığı tedavi yöntemleri FMS'lu hastalarda tam etkinlik sağlayamamakta ve klinik pratikte en etkili yöntemin multidisipliner tedavi olduğu düşünülmektedir (121). Multidisipliner ve interdisipliner tedavilerde farklı tedavi modalitelerini koordine edecek standart bir ekibin kurulması gerekmektedir (155).

Fiziksel, bilişsel, davranışsal ve eğitim stratejilerini içeren multidisipliner ve interdisipliner tedavilerin uluslararası kabul görmüş bir tanımı yoktur (121). Yapılan sistematik derlemelerde, en az bir eğitimsel veya psikolojik tedavi yanında en az bir egzersiz tedavisini içermesi gerektiği görüşü hakimdir (129).

Çalışmalarda, FMS tedavisinde multidisipliner olarak yapılan farmakolojik, rehabilitatif yaklaşım ve BDT'nin en etkili yöntemler olduğunu vurgulamışlardır (121). Her iki tedavi yaklaşımında da davranışsal yöntemler ve stres yönetimi daha önde gelen bileşenler olup, egzersiz ve eğitimin ise uzun dönemde etkinliği ortaya çıkmaktadır (147).

2.2. Metilentetrahidrofolat Redüktaz (MTHFR) Enziminin Moleküler Biyolojisi ve Hastalıklarla İlişkisi

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir. İnsan MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize olmuştur ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar (13). MTHFR, 5,10 metilentetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) irreversible olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür. 5-metil THF; DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlar. 5,10- metilen THF ise deoksiüridilatın timidilata dönüşümünde kullanılırken bir taraftan da pürin sentezi için 10-formil THF'a okside olmaktadır (14). MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini azaltmaktadır (15). Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta, 5,10- metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır (13-15).

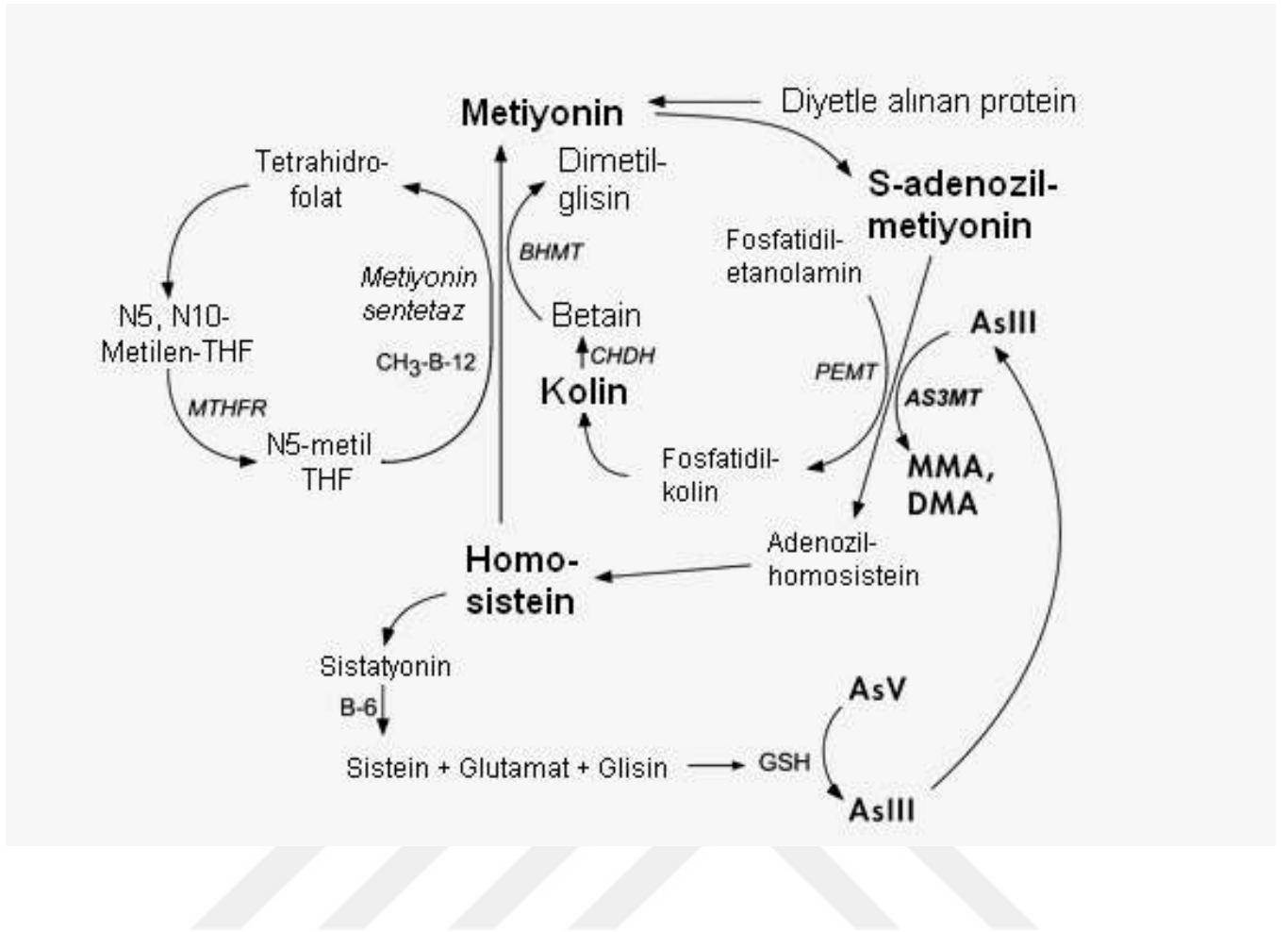
MTHFR geninde görülen bazı mutasyonlar, enzimde inaktivasyona neden olarak, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri oluşmasına neden olur. MTHFR enziminin rol aldığı homosistein metabolizması Şekil 2.3'de gösterilmiştir (164). MTHFR enziminin eksikliği durumunda klinik semptomların geniş bir dağılım gösterdiği açıklanmıştır (165).

MTHFR C677T mutasyonu, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in →T (Timin)'e dönüşmesi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu vardır. Bu nokta mutasyonunun sonucu MTHFR aktivitesi azalır. Azalan MTHFR aktivitesi, 5-metil tetrahidrofolat seviyesinde azalmaya ve homosisteinin metiyonine dönüşmemesi nedeniyle plazma homosistein seviyesinde artmaya neden olur. MTHFR'nin C677T genotipinin, migren, parkinson, demans gibi nörolojik, depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik, behçet hastalığı ve fibromiyalji gibi romatolojik ve daha pek çok gibi hastalıkla ilgili risk faktörü olduğu açıklanmıştır (16,17) MTHFR gen polimorfizmi ile ilişkili hastalıklar Şekil 2.4'de gösterilmiştir (166).

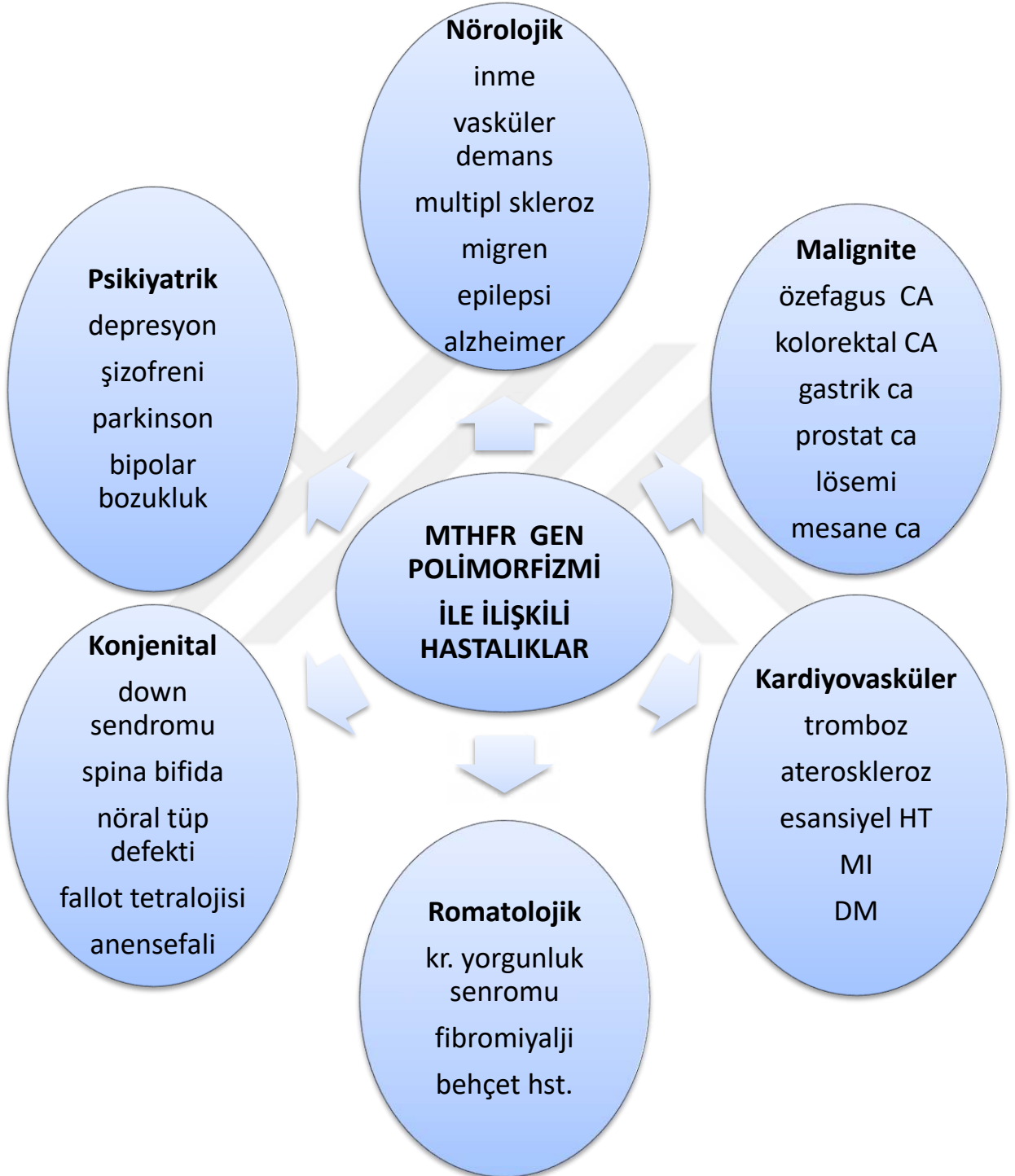
MTHFR geninde belirlenen diğer bir mutasyon da, enzimi kodlayan gende 1298. nükleotid olan A(Adenin)'in yerine C (Sitozin)'in değişimi sonucu oluşan nokta mutasyonudur. Bu mutasyonda da diğer mutasyon tipinde olduğu gibi MTHFR aktivitesi azalır. A1298C genotipinin plazma homosistein artışını, C677T genotipi kadar etkilemediği ileri sürülse de, önemi henüz tam olarak açıklanamamıştır. (167)

MTHFR'nin C677T polimorfizminde, CC (Alanin/Alanin) homozigot normal, CT (Alanin/Valin) heterozigot ve TT (Valin/Valin) homozigot mutant genotipler görülmektedir (164). Normal CC genotipi ile karşılaştırıldığında CT heterozigot ve TT homozigot enzim aktivitesi sırası ile %35 ve %70 azalmaktadır. T alleli için homozigotluk, homosistein seviyesini orta derecede yükselten azalmış enzim aktivitesi ile ilişkilidir. Bu polimorfizmlerin sıklıkları etnik ve bölgesel farklılıklar göstermektedir. Almanlarda C677T homozigot sıklığı %7 iken, Hollanda'da %8.9, Fransa'da %9.5 bulunmuştur (168).

Türkiye'de yapılan bir meta-analiz çalışmasında kontrol grubunda bu oranlar CC, CT ve TT genotiplerinin sıklıkları sırasıyla %47; %43; %10 olarak saptanmıştır. C ve T allellerinin sıklıkları tek tek değerlendirildiğinde ise kontrol grubunda %69; %31 oranında bulundu (168).



Şekil 2.3: Homosistein metabolizması



Şekil 2.4.: MTHFR gen polimorfizmi ile ilişkili hastalıklar

MTHFR 677 C>T Polimorfizmi ile ilişkili hastalıklar:

MTHFR C677T ve Serebrovasküler Hastalıklar:

İnmeli hastaların yaklaşık %20-50'sinde, orta şiddette hiperhomosisteinemi ortaya çıkabilir (170). Morita ve arkadaşlarının 256 inmeli hasta ve 325 kontrol ile yaptığı bir çalışmada, TT genotipi ile inme arasında önemli derecede ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmada plazma homosistein seviyelerinin, CC veya CT genotipli hastalara göre, TT genotipli hastalarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (171).

MTHFR C677T ve Venöz Trombozis:

Homosisteinin sülfidril grubunun, hipometilasyon ve açılme etkisi nedeniyle, homosisteinin, damar endotelinde zararlı etkilere neden olduğu bilinmektedir (170). Homosisteinin, damarlarda oluşturduğu bu hasar nedeni ile platelet tüketimini arttırdığı, sonuçta da trombozise neden olduğu belirtilmiştir (172).

MTHFR C677T ve Nöral Tüp Kusurları:

Mutant T allelinin, nöral tüp defektleri için risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Yine nöral tüp defektlerinde kan folat seviyesinin düşük olması da önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar, MTHFR polimorfizmi ile birlikte oluşan folat eksikliğinin, nöronal gelişimi etkilediği ve nöral tüp kusuru oluşumunu arttırdığını göstermiştir (15,170).

MTHFR C677T ve Diabetes Mellitus:

A1298C ve C677T insan MTHFR gen mutasyonlarının diyabetik nefropati ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bu her iki mutasyonun diyabetik popülasyonlarda sıklığı yüksektir. Shpichinetsky ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, her iki polimorfizim açısından diyabetik nefropatisi olan ya da olmayan hastalarda, allel sıklığı ile genotip dağılımı açısından önemli bir farklılık bulunamadı. Ancak serum folat düzeyi 15,4 nmol/l'den küçük olan hastalarda diyabetik nefropati insidansı oldukça yüksek bulundu (167).

MTHFR C677T ve Migren:

Migrenin patofizyolojisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Migrende, duramaterin perivasküler aksonlarından vazoaaktif nörotransmitterlerin salınımı ya da serebral kan damarlarının ağırlı vazodilatasyonu gerçekleşir. Hiperhomosisteinemi, serotonin, norepinefrin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin sentezini artırır. C677T mutasyonu sonucu MTHFR aktivitesindeki azalma, homosistein ve nörotransmitterlerin seviyelerinde artmaya neden olur. Bu nedenle homozigot C677T mutasyonun migren için bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (173).

MTHFR C677T ve Kanseri: MTHFR polimorfizminden kaynaklanan azalan enzim aktivitesi, tümör supressör genlerin stabilitesini ve hipometilasyonunu etkiler. Türkiye'de yapılan bir meta-analiz çalışmasında homozigot TT genotipinin öseofagus ve gastrik kanser riskini artırırken, kolorektal kanser riskini ve lösemiye azalttığı belirtilmektedir. Ancak çalışmada literatüre bakıldığında bu sonuçlarla çelişkili pek çok makalenin varlığından da bahsedilmektedir (169).

MTHFR C677T ve Depresyon, Anksiyete, Şizofreni

MTHFR gen polimorfizminin bazı psikiyatrik hastalıklarla birlikteliklerine dair çalışmalar mevcuttur. Çin'de yapılan 26 çalışmanın ele alındığı bir meta-analizde C677T polimorfizminin özellikle gençlerde depresyona sebep olduğu gösterilmiş, yaşlı popülasyonda ise bu ilişki daha zayıf bulunmuştur (174). Başka bir çalışmada ise C677T polimorfizmine bağlı yüksek homosistein düzeylerinin şizofreni ve diğer duygu durum bozukluklarıyla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (175). Literatüre bakıldığında son 10 senede yapılan 2'si meta-analiz olmak üzere 4 büyük çalışmada ise MTHFR C677T polimorfizminin depresyon, şizofreni, bipolar bozuklukla ilişkili olduğu, anksiyete bozuklukları ile ise herhangi bir ilişki saptanmadığı vurgulanmıştır (11,12,176,177)

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için 25/02/2013 tarihinde KA 12/274 numarası ile Başkent Üniversitesi Etik Kurulu onayı alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm hastalar çalışma hakkında gönüllü denek bilgilendirme ve onay formu ile bilgilendirildi ve onayları alındı.

3.1 ÇALIŞMA GRUPLARI:

Araştırma örneklemini 2013 Temmuz-2014 ocak tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran hastalar içinden American College of Rheumatology (ACR) 1990 sınıflandırmasına göre FMS tanısı konulan 18 yaş üstü 100 hasta ve 100 sağlıklı gönüllü oluşturmuştur.

Kronik yaygın vücut ağrısına yol açan hipotiroidi, romatoid artrit, polinöropati, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar ve gebeler çalışma dışında tutuldu.

3.2 ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI VE YÖNTEM:

Hasta ve kontrol gruplarından 08.30-15.30 saatleri 5 ml'lik kan örnekleri 0,072 ml %7.5 K3-etilendiamintetraasetik asit (EDTA) solüsyonu içeren standart tüpe konularak genotiplemenin gerçekleşmesi için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarına götürüldü.

Genomik DNA İzolasyonu

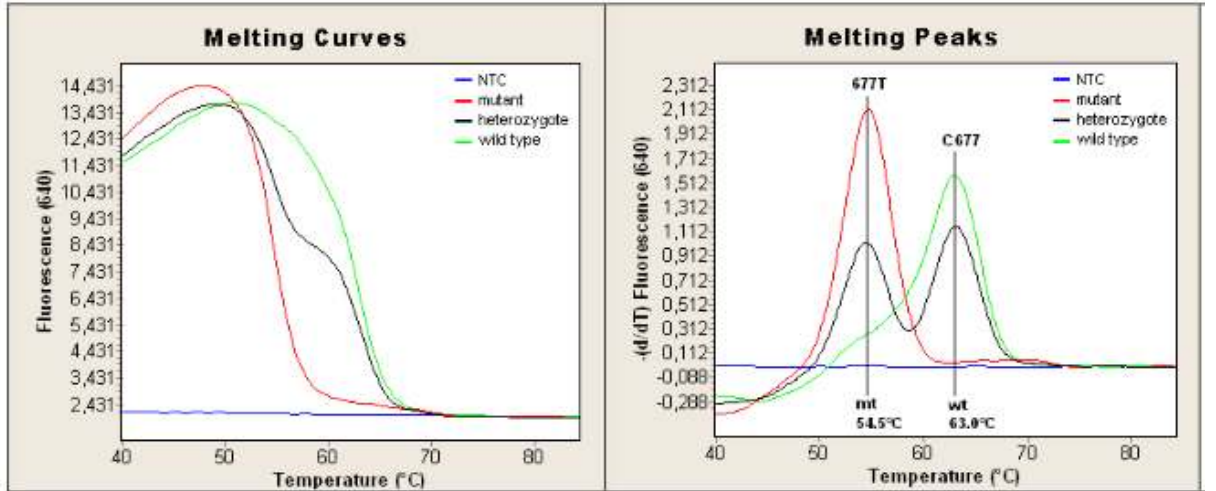
Fenol-Kloroform Ekstraksiyonu

1. 500 µl'lik kan örnekleri 1.5 ml'lik eppendorf tüplere konulur.
2. Üzerlerine 750 µl Tris-EDTA solüsyonu eklenerek çok iyi karışması sağlanır.
12.000 rpm'de 3 dk santrifüjlenir.
3. Üst faz atıldıktan sonra işlem 4 kez tekrarlanır.
4. 5. tur sonunda üst faz atılır ve her bir tüpe;
 - 300 µl Tris-EDTA,
 - 150 µl 1M NaCl
 - 150 µl %10'luk SDS
 - 100 µl 10mg/ml Proteinaz K eklenir.

5. 37°C’de 1 gece bekletilir. Her bir tüpe 450 µl Fenol -Kloroform-İzoamilalkol eklenir ve vorteks yapılır.
6. 2500 rpm’de 5 dakika santrifüj sonrasında üst faz yeni tüplere aktarılır.
7. 750 µl %100’lik EtOH eklenir.
8. 3 saat -20°C’de bekletildikten sonra 13.000 rpm’de 10 dakika santrifüjlenir ve alkol fazı dökülür.
9. Alkolü tamamen uçurmak için tüpler kapakları açık bırakılarak 37°C’lik kuru blokta bekletilir.
10. DNA’lar 150 µl dH2O çözülerek kullanılacakları güne kadar -86°C’de bekletilir.

MTHFR C677T Genotiplemesi

MTHFR C677T mutasyon taraması için Light Cycler 2.0 (Roche Diagnostic, Mannheim, Germany) cihazında “LightMix® Kit MTHFR C677T” kiti kullanılarak “*melting curve*” analizi ile gerçekleştirildi. MTHFR’nin C677T genotiplemesinde , 677CC (Alanin/Alanin) homozigot normal, 677CT (Alanin/Valin) heterozigot ve 677TT (Valin/Valin) homozigot mutant genotipleri görülmektedir.



Şekil1. MTHFR C677T genotiplemesi için örnek

Sol panel 640. kanalda MTHFR C677T “*melting curve*” analizi. Sağ panel 640. kanalda MTHFR C677T için “*melting peak*” olup, MTHFR 677CC homozigot normal , heterozigot MTHFR 677CT ve homozigot mutant MTHFR 677TT’dir.

3.3. Kullanılan Ölçekler

Her iki grup için yaş, medeni hali, mesleği, çocuk sayısı, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, eşlik eden sistemik hastalık, kullandığı ilaçlar, aile öyküsü, sigara ve alkol alışkanlığı, hassas nokta sayısı, Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ, Beck Depression Inventory), Fibromiyalji Etki Anketi (FEA, Fibromiyalji Impact Questionnaire.), Kısa Form 36 (SF-36, Short Form 36) içeren form dolduruldu.

3.3.1. Fibromiyalji Etki Anketi (FEA):

Hastalara uygulanan fiziksel etki ölçeği Burchardt ve ark. (156) tarafından FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve ülkemize özgü geçerlilik güvenirlik uyarlaması Sarmer ve ark. (157) tarafından yapılmıştır. Bu ölçek; fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer. Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. FEA hasta tarafından doldurulur ve tamamlanması yaklaşık 5 dk. sürer. Talimatlar basittir. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10' dur. Böylece toplam maksimum skor 100'dür. Ortalama bir FMS hastası 50 puan alırken, daha şiddetli etkilenmiş FMS hastaları genellikle 70 ve 70'in üzerinde puan alır.

İlk başlık 11 soru içerir ve fiziksel fonksiyon ölçeğini oluşturur. 11 soru skorlanır ve 1 fiziksel engellilik toplam skoru elde edilir. Her alt başlık 4'lü Likert tipi skala ile puanlanır. Her alt başlık 0 (her zaman) - 3 (hiçbir zaman) arası puanlanır ve maksimum puan 33 olabilir. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır, soru sayısına bölünür ve 0-3 arası bir ortalama sonuç elde edilir. İkinci başlık ters olarak skorlanır, böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur (örnek: 0=7, 1=6, 2=5, 3=4, 4=3, 5=2, 6=1, 7=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Üçüncü başlık direkt olarak puanlanır (örnek: 7=7, 0=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. 4-10 arası sorular hasta tarafından 10 aşamalı puanlanır, skor her soru için 0-10 arasında puan alır. Hasta bir soruda eğer 2 rakam arasını işaretlerse 0,5 puan anlamına gelir. Her sorudan elde edilen cevaplar toplanıp toplam sonuç elde edilebilmesi için bir normalizasyon prosedürü gereklidir. Normalize edilmiş skorlar 0-10 arası puanlanmış olur ve 0=engellilik yok ve 10=maksimum engellilik anlamına gelir. Eğer hasta tüm soruları yanıtlamamışsa elde edilen toplam sonuç 10'la çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür. Ör:

hasta 10 maddeden 1 tanesine cevap vermemişse 10/9 ile 2 tane soruya cevap vermemişse 10/8 ile çarpılır (156,157).

3.3.2. Beck Depresyon Ölçeği:

Hastalarımıza uygulanan Beck depresyon ölçeği 1961 yılında Beck ve ark. (158) tarafından geliştirilmiştir. Depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel, motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Hisli tarafından 1988 yılında yapılmıştır (159). Bu ölçek toplam olarak 21 sorudan oluşur. Anket şeklinde düzenlenen bu ölçekte, hastalardan kendilerine en uygun olan cümleyi seçmeleri istenir. Her madde 4 cümleden oluşur. Bu cümleler sabit durumdan (0 puan), en ağır duruma (3 puan) göre sıralanmıştır. Bu ölçeği oluşturan cümleler tedaviye alınan depresyon hastalarının ifadelerinden oluşturulmuştur. En yüksek puan 63'tür. 0-13 puan arası depresyon yok, 14-24 puan arası orta derecede depresyon, 25 puanın üzeri ciddi depresyon olarak değerlendirilir (158,159). EK-4

3.2.3.SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği:

Bu çalışmada hastalarımıza uygulanan SF-36 Yaşam Kalitesi Ölçeği Ware ve ark. (160-162) tarafından FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve Türkçeye Koçyiğit ve ark. (163) tarafından uyarlanıp, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır.

Genel yaşam kalitesi olarak SF-36 (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey) formu kullanıldı. SF-36 formu hasta tarafından da doldurulabilen toplam 36 maddeden oluşan kas iskelet sistemi rahatsızlığı olan hastalarda geçerliliği ve güvenilirliği çalışmalarla gösterilmiş bir ölçüttür. Bu madde sağlıkla ilgili 8 ayrı boyutu kapsamaktadır. Fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde) , mental sağlık (5 madde), zindelik (4 madde), ağrı 2 (madde), genel sağlık [(genel bakış açısı (5 madde)+ sağlıkta değişiklik (1 madde)]. SF-36'da maddeler sağlık durumu ile ilgili pozitifin yanı sıra negatif durumları da sorgular. Her boyut için maddelerin skorları kodlanmakta ve 0'dan (en kötü sağlık durumu) 100'e (en iyi sağlık durumu) kadar puanlı bir skala haline dönüştürülmektedir (160-163). (Ek-6)

3.4. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. Varyansların homojenliği ise Levene testi ile analiz edildi. Parametrik testlerin ön şartlarının yerine gelmediği görüldüğünden söz konusu değişkenlere ilişkin iki grubun karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma ve ortanca değer olarak ifade edildi. İki yönlü tablolar Monte Carlo simülasyon yaklaşımlı Pearson ki-kare testi ve Fisher Exact test ile değerlendirildi. Alleller için Odds oranları hesaplandı. Sonuçlar n ve % olarak ifade edildi. $p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Veri seti SPSS programı (SPSS version 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 FMS hastasının ve 100 kontrol grubunun hepsi kadın olup, hasta grubunun yaş ortalaması; $39,16 \pm 11,62$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması; $36,76 \pm 8,74$ idi. Hasta ile kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,289$). Hasta grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) skor ortalaması $25,17 \pm 3,82$ iken kontrol grubunun $25,11 \pm 4,47$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,715$). Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hasta ve kontrol grupları arasında demografik veriler

	Hasta (n=100) Ortalama±Std. Sapma, Ortanca değer (Min- Max)	Kontrol (n=100) Ortalama±Std. Sapma, Ortanca değer (Min- Max)	p	X²
Yaş (yıl)	$39,16 \pm 11,62$ 37 (19-72)	$36,76 \pm 8,74$ 37 (22-70)	0,289	
Vücut kitle indeksi(kg/m ²)	$25,17 \pm 3,82$ 24,45 (18,60-41,30)	$25,11 \pm 4,47$ 23,55 (18,20-40,40)	0,715	
Eğitim durumu: n (%)			0,587	2,969
1) okur-yazar değil	1 (1)	0		
2) ilkokul mezunu	25 (25)	18 (18)		
3) ortaokul mezunu	7 (7)	8 (8)		
4) lise mezunu	28 (28)	27 (27)		
5)yüksek okul	39 (39)	47 (47)		
Medeni hali			0,860	0,767
1) Bekar	18 (18)	21 (21)		
2) Evli	77 (77)	74 (74)		
3) Dul	3 (3)	4 (4)		
4) Boşanmış	2 (2)	1 (1)		

Fibromiyalji sendromlu hastalarda eklemlerde sabah sertliği, uyku bozukluğu, yorgunluk, irritabl kolon sendromu, sicca semptomları, ekstremitelerde şişlik hissi, temporamandibuler eklemler (TME) disfonksiyonu görülme oranı kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel

olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Raynoud fenomeninde ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,735$). (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: FMS hasta grubunda ve kontrol grubunda semptom ve bulguların dağılımı

	Hasta (n=100) n (%)	Kontrol (n=100) n (%)	p
Sabah sertliği	77 (77)	5 (5)	<0,05
Uyku bozukluğu	79(79)	15 (15)	<0,05
Yorgunluk	100(100)	45 (45)	<0,05
Yorgun uyanma	93(93)	22 (22)	<0,05
İrritabl kolon sendromu	55(55)	20 (20)	<0,05
Sicca semptomları	21(21)	5 (5)	<0,05
Şişlik hissi	67(67)	7 (7)	<0,05
TME disfonksiyonu	21(21)	6 (6)	<0,05
Raynoud fenomeni	2(2)	1 (1)	0,735

Fibromiyalji sendromlu hastalara ağrılarını en çok şiddetlendiren faktörler sorulduğunda anksiyete ve stres 100 hastadan 35'inde ilk sırayı aldı. Diğer faktörlerin sıklık sıralaması Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.: Fibromiyalji sendromlu hastalarda ağrıyı en çok artıran faktörler ve oranları

	Hasta (n=100) n (%)
Soğuk	17 (17)
Rutubet	6 (6)
Aşırı fiziksel aktivite	26 (26)
Anksiyete ve stres	40 (40)
Uykusuzluk	11 (11)

Fibromiyalji sendromlu hastalara ağrılarını en çok azaltan faktörler sorulduğunda istirahat ilk sırayı alırken; sırasıyla sıcak banyo, sıcak hava, masaj ve çevre değişikliği 100 hastadan 35'inde ilk sırayı aldı. Diğer faktörlerin sıklık sıralaması Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.: Fibromiyalji sendromlu hastalarda ağrıyı en çok azaltan faktörler ve oranları

	Hasta (n=100) n (%)
Sıcak hava	12 (12)
Sıcak banyo	17 (17)
Masaj	19 (19)
İstirahat	20 (20)
Egzersiz	7 (7)
Çevre değişikliği	12 (12)
Uyku	13 (13)

Fibromiyalji sendromlu hastalara uygulanan tedavi modaliteleri sorgulandığında analjezik ve antidepresanlardan oluşan medikal tedavi %41 ile ilk sırada yer aldı. Sonrasında sırasıyla fizik tedavi ve egzersiz yer aldı. Diğer modalite sıklıkları ve oranları Tablo 4.5’de yer almaktadır.

Tablo 4.5.: Fibromiyalji sendromlu hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve oranları

	Hasta (n=100) n (%)
Medikal	41 (41)
Egzersiz	14 (14)
Masaj	11 (11)
Fizik tedavi	25 (25)
Diğer	9 (9)

Fibromiyalji sendromlu hastalardaki depresyon varlığı BDÖ ile değerlendirildi. Ölçeğin Türkçe için geçerlik ve güvenirlik çalışma sonuçlarına göre kesme puanı 17 olarak kabul edildi. Buna göre 17 altındaki skorlar depresyon yok, 17 ve üzerindeki skorlar depresyon var

olarak kabul edildi. Çalışmamızda FMS'lu 100 hastanın 42'sinde (%42) depresyon saptanmıştır.

SF-36 açısından FMS'li hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıktı ($p<0,01$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Fibromiyalji Sendromu ve Kontrol Grubunun SF-36 (Yaşam Kalitesi) Yönünden karşılaştırılması

SF-36	Hasta Ortalama $\pm$ Std. Sapma, Ortanca değer (Min-Max)	Kontrol Ortalama $\pm$ Std. Sapma, Ortanca değer (Min-Max)	p
Fiziksel fonksiyon	60,48 $\pm$ 20,44 60,00 (5,00-100,00)	81,66 $\pm$ 15,19 84,00 (50,00-100,00)	<0,01
Fiziksel rol kısıtlılığı	74,50 $\pm$ 30,97 25,00 (0-100,00)	44,50 $\pm$ 47,97 100,00 (0-100,00)	<0,01
Ağrı	65,69 $\pm$ 21,28 41,00 (0-88,00)	37,47 $\pm$ 17,00 63,00 (22,00-100,00)	<0,01
Genel sağlık	44,28 $\pm$ 14,97 45,00 (0-80,00)	62,85 $\pm$ 15,65 65,00 (25,00-100,00)	<0,01
Zindelik	32,65 $\pm$ 18,56 30,00 (0-75,00)	50,73 $\pm$ 18,49 50,00 (5,00-90,00)	<0,01
Sosyal fonksiyon	49,42 $\pm$ 18,94 50,00 (0-100,00)	68,77 $\pm$ 20,96 68,75 (12,5-100,00)	<0,01
Emosyonel rol kısıtlılığı	43,65 $\pm$ 29,10 33,30 (0-100,00)	62,49 $\pm$ 30,10 66,70 (0-100,00)	<0,01
Mental sağlık	50,52 $\pm$ 16,44 52,00 (8,00-80,00)	62,36 $\pm$ 17,67 68,00 (20,00-100,00)	<0,01

Çalışmamızda FMS'da yaşam kalitesini ve fonksiyonel durumu değerlendirme amacıyla Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) kullanıldı. FEA, hasta tarafından doldurulmaktadır ve maksimum skor 100'dür. Ortalama bir FM hastası 50 puan alırken, ağır etkilenmiş bir hasta

genellikle 70'in üzerinde puan alır (156). FEA skorlarına göre hastalarımızın %78'inin hafif, %22'sinin ise ağır etkilenmiş fibromiyalji olduğu saptandı.

Çalışmamızda fibromiyalji sendromlu hastalar ve kontrol grubunun MTHFR geninin C677 polimorfizmi dağılımları Tablo 4.7'de gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucu C allelini taşıyanların T allelini taşıyanlara göre hastalığa yakalanma olasılığı 2,111 kat daha fazladır ($p<0.001$).

Tablo 4.7: Fibromiyalji Sendromu ve Kontrol Grubunun MTHFR genindeki C677 polimorfizmi dağılımları

		MTHFR C677			p	χ^2
		CC homozigot normal n (%)	TT homozigot mutant n (%)	CT heterozigot n (%)		
Grup	Fibromiyalji grubu	58	6	36	<0,001	11,122
		58,0	6,0	36,0		
	Kontrol grubu	37	17	46		
		37,0	17,0	46,0		

MTHFR gen polimorfizmindeki dağılımla FEA skorları karşılaştırılmış, genotip dağılımıyla fibromiyalji kliniği arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu dağılım Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8: Fibromiyalji Sendromlu hastaların MTHFR genindeki C677 polimorfizmi dağılımları ile FEA skorları arasındaki ilişki

	MTHFR C677			p	X ²
	CC homozigot normal n (%)	TT homozigot mutant n (%)	CT Heterozigot n (%)		
FEA<70 Hafif klinik tutulum	39	3	30	0,107	4,386
	39	3	30		
FEA>70 Ağır klinik tutulum	19	3	6		
	19	3	6		

MTHFR gen polimorfizmindeki dağılımla Beck Depresyon Ölçeği'ne göre saptadığımız depresyon ilişkisi araştırılmış, genotip dağılımıyla depresyon arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu dağılım Tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9: Fibromiyalji Sendromlu hastaların MTHFR genindeki C677 polimorfizmi dağılımları ile depresyon arasındaki ilişki

	MTHFR C677			p	X ²
	CC homozigot normal (%)	TT homozigot mutant (%)	CT Heterozigot (%)		
Depresyon yok	33	3	22	0,848	0,330
	33	3	22		
Depresyon var	25	3	14		
	25	3	14		

5. TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu, kronik yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyon bozukluğu ve depresif ataklar gibi birçok semptomun yer aldığı bir klinik tablodur (178). Yaygın vücut ağrıları (hiperaljezi ve/veya allodini), belirli anatomik bölgelerde hassasiyet (hassas noktalar), kronik yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk, subjektif şişlik gibi semptomların eşlik ettiği hastalık hem fiziksel hem psikolojik bozukluğa yol açması nedeni ile de kişinin yaşam kalitesini bozar (179).

FMS'nun etiyopatogenezinin genetik temelini sorgulamaya yönelik planladığımız çalışmamızda FMS ve kontrol olgularını kadın cinsiyetinden ve randomize olarak seçtik. Böylece cinsiyetten kaynaklanacak genetik ve klinik parametrelerdeki olası farklılığı ortadan kaldırmayı ve daha objektif bir istatistiksel yorum yapabilmeyi amaçladık. Randomize seçimle oluşturulan FMS ve kontrol gruplarının demografik özellikleri, medeni halleri ve çocuk sayıları arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Bu hastalarda temel bulgu ağrı olmakla birlikte yorgunluk (%96), uyku bozukluğu (%83), irritabl barsak sendromu (%60), irritabl mesane sendromu (%12-35), temporomandibuler eklem disfonksiyonu (%60) gibi bulgular da gözlenmektedir (110). Bizim hastalarımızda ise hastaların tümünde yorgunluk (%100), %79'unda uyku bozukluğu, %31'inde irritabl barsak sendromu, %67'sinde şişlik hissi, %21'inde temporomandibuler eklem disfonksiyonu saptanmıştır.

Soğuk hava, nem, dinlendirmeyen uyku, fiziksel ve mental yorgunluk, stres gibi faktörler de semptomların oluşumunu tetikleyebilmektedir (110). Bizim hastalarımızda da anksiyete ile stres, aşırı fiziksel aktivite ve soğuk hava semptomu arttıran faktörler arasında ilk üç sırayı almıştır.

Çalışmamızda FMS'da yaşam kalitesini ve fonksiyonel durumu değerlendirme amacıyla Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) kullanıldı. Bu ankette bir fibromiyalji hastası ortalama 50 puan alırken, ağır etkilenmiş bir hasta genellikle 70'in üzerinde puan alır (156). FEA skorlarına göre hastalarımızın %78'inin hafif, %22'sinin ise ağır etkilenmiş fibromiyalji olduğu saptandı. Ayrıca MTHFR gen polimorfizmindeki dağılımla FEA puanları karşılaştırıldığında genotip dağılımıyla fibromiyalji kliniği arasında bir ilişki saptanmadı.

FMS etiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular, fibromiyaljili hastaların hissettikleri yaygın ve kronik ağrının gelişiminde, anormal periferik ve/veya santral ağrı mekanizmalarının genetik faktörlerle birlikte rol oynadığıdır. Son yıllarda yapılan genetik çalışmalara dayanılarak, hastalık veya hasar aynı olduğu halde ağrının kişiden kişiye değişiklik göstermesi, genetik polimorfizm ile açıklanmaktadır (58). Yapılan çalışmalar sonucu polimorfizmin yanı sıra FMS’da ailesel sıklık da dikkat çekmektedir. Bu sendromda güçlü bir ailesel sıklık yanında serotoninerjik, dopaminerjik ve katekolaminerjik sistemlerde gen polimorfizminin etiyopatogeneizde rol oynadığını gösteren veriler ortaya konulmuştur. Buna karşın bu polimorfizm FMS’na özgü değildir ve diğer fonksiyonel/somatik bozukluklarda da görülebilir (180).

Ailesel sıklık konusunda 90’lı yıllarda yapılan 2 araştırmada annelerinde FMS olan çocukların %28’inde FMS tespit edilmiş (180), FMS’lu hastaların kan bağı olan akrabalarında sendromun prevalansı %26 olarak bulunmuştur (45). Bu çalışmalardan 1 tanesinin yalnız 58 ailede yapılmış olması, diğerinde ise kontrollerde prevalansın %19 olması bu konuda daha geniş araştırmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Ağrı alanında son yıllarda ikizlerde yapılan çalışmalar, nöropatik ağrı, migren, fibromiyalji, disk dejenerasyonu, postoperatif kronik ağrı, menstruel ağrı gibi kronik ağrı sendromlarının temelinde çevresel, sosyolojik ve psikolojik faktörlerin yanı sıra %60 oranında genetik faktörlerin rol oynadığını göstermektedir (181,182).

Değişik psikopatolojik bozuklukların bildirildiği FMS’lu hastalarda yaşam boyu psikiyatrik hastalık prevalansının yüksek oranda bulunduğu, fibromiyalji hastalığının başlamasından önce de psikiyatrik hastalığın var olduğu gösterilmiş ve FMS’nun duygu durum bozuklukları grubunun bir parçası olduğu ileri sürülmüştür (21,183).

Çeşitli çalışmalarda FMS’da, depresif bozukluk görülme sıklığı %28,6 ile %70 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (184). Offenbauer ve ark. (14), FMS’lu hastaların %27’sinde BDÖ skorunu 21’in üzerinde tespit etmişlerdir (185). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Güven ve arkadaşları fibromiyalji hastalarını BDÖ ile değerlendirmişler ve %50’sinde hafif, %38’inde orta ve %2’sinde ağır depresyon tespit etmişlerdir (186). Çeliker ve arkadaşları ise çalışmalarında yine BDÖ’ni kullanarak FMS’lu hastaların %30,8’inde orta, %5,1’inde ise ağır depresyon olduğunu bildirmişlerdir (187). Bir başka çalışmada ise FMS’lu

hastalarda depresyon oranı % 32 olarak saptanmıştır (9). Çalışmamızda depresyon oranını saptamak için Beck Depresyon Envanteri kullanılmıştır ve FMS'lu hastalarımızın %42'sinde depresyon saptanmıştır.

Fibromiyalji hastalarında majör affektif bozukluk hastalıklarının ailesel prevalansı yüksek bulunmuştur. FMS'nun majör affektif hastalığın bir formu olabileceği veya bazı hastalarda psikiyatrik hastalığın FMS gelişmesine predispozan faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bu hastalarda migren, gerilim tipi baş ağrıları, irritabl kolon ve kronik yorgunluk sendromu yüksek oranda görülmektedir. Bazı araştırmacılara göre ise FMS, irritabl kolon, panik bozukluk ve major affektif bozukluk aynı patofizyolojiyi paylaşan farklı klinik tablolardır (188). Hudson da bu hastalıkların ortak bir sebepten kaynaklandığını düşünüp fibromiyalji, major depresif bozukluk, migren ve irritabl barsak sendromunu affektif bozukluk spektrumu adı altında toplamıştır (50).

Depresyon da dahil olmak üzere duygu durum bozukluklarının da önemli ölçüde genetik faktörlerden etkilendiğine ve genetik faktörlerin poligenik ve multifaktöriyel olduğuna dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir. İkiz ve aile esaslı çalışmalar neticesinde duygu durum bozukluklarında karmaşık bir genetik mekanizmanın varlığına dair bulgular artmıştır. Depresyonlu bireylerin birinci derece akrabaları toplum geneliyle karşılaştırıldığında; bu bireylerde, birinci derece akrabalarında major depresyon gelişme riskinin üç kat arttığı tespit edilmiştir (189).

FMS'nun ve duygu durum bozukluklarının ailevi sıklığını inceleyen bir çalışmada duygu durum bozukluğu ve FMS olanların yakın akrabalarında da bu hastalıkların birlikteliğinin kontrollere göre daha fazla görüldüğü ayrıca duygu durum bozuklukları olan ailelerde FMS'nun da daha sık izlendiği tespit edilmiştir. Bu nedenle bu iki durumun ortak bir genetik yatkınlıktan kaynaklanabileceği belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmanın sonucunda fibromiyalji bir depresif spektrum bozukluğu olarak düşünülmüştür (190).

MTHFR enzimi, metilentetrahidrofolatın tetrahidrofolata dönüşümünü katalize eden enzimdir. Bu reaksiyonun bulunduğu nokta, DNA metilasyonu, folik asit, homosistein ve nükleotid sentezini etkileyen kavşak bir noktadır. Bu yüzden ilgili metabolik yolları da etkilemekte ve bu mekanizmalar ile ilgili olan yollara da etki etmektedir. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini

azaltmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta, 5,10-metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır. Folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 da bu yolda yer alan önemli kofaktörlerdir (13,15).

MTHFR geninde birçok polimorfizm literatürde bildirilmiştir. MTHFR C677T polimorfizmi en sık görüleni olup 4. ekzon 677. pozisyonda sitozinin timine transisyonudur. Enzim aktivitesinde azalma ile sonuçlanmaktadır. Normal CC genotipi ile karşılaştırıldığında CT heterozigot ve TT homozigot enzim aktivitesi sırası ile %35 ve %70 azalmaktadır. T alleli için homozigotluk, homosistein seviyesini orta derecede yükselten azalmış enzim aktivitesi ile ilişkilidir (168).

MTHFR enziminin eksikliği durumunda klinik semptomların geniş bir dağılım gösterdiği anlaşılmaktadır. Hiperhomosisteinemi ve homosisteinürinin ortaya çıktığı ciddi MTHFR eksikliğinde, periferik nöropati, gelişme geriliği, hipotoni, inme, tromboz gibi klinik özellikler görülür. MTHFR eksikliğinin hafif olduğu durumlara popülasyon genelinde oldukça sık rastlanır. Burada görülen hastalıklar ise demans, alzheimer, parkinson, migren gibi nörolojik hastalıklardan kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji gibi kronik ağrı sendromlarına, depresyon, anksiyete, şizofreni, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklardan, malignite ve nöral tüp defektine kadar geniş bir yelpaze gösterir (191,192). Literatürü taradığımızda fibromiyalji dışında bu geniş yelpazeyi oluşturan tüm hastalıklarla MTHFR gen polimorfizminin ilişkisini araştıran çalışmalara rastladık. Çalışmamız MTHFR C677 gen polimorfizmi ve fibromiyalji ilişkisini araştıran ilk çalışma niteliğini taşımaktadır.

Arinami ve arkadaşları 1997'de 367 depresyon ve şizofreni tanısı olan hasta ve 492 sağlıklı gönüllü üzerine yaptıkları çalışmada MTHFR 677T polimorfizminin özellikle de homozigot TT (T alleli) varyantını bu hastalıklarla anlamlı derecede ilişkili bulmuşlardır (11).

Almeida ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlanan çalışmalarında MTHFR C677 gen polimorfizminin depresyon, anksiyete ve kognitif bozukluklarla ilişkisi araştırılmıştır. 240 hastanın dahil edildiği bu çalışmada 29 hasta TT, 113 hasta CT, 98 hasta ise CC genotiplerinde saptanıp Beck Depresyon Envanteri ile hastalarda depresyon araştırılmış ve TT genotipinde olanların depresyona yatkın oldukları görülmüştür. ($p=0,609$) Yine Beck Anksiyete Envanteri kullanılarak MTHFR geninin anksiyete ile ilişkisine bakılmış ancak ilişki

bulunamamıştır. Ayrıca hastaların genotipleri kognitif bozukluk açısından karşılaştırılmış, anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Bu makalede MTHFR C677 polimorfizmi ile depresyon arasındaki ilişki ise MTHFR enziminin TT genotipinde az çalıştığından artan homosistein miktarı sonucu metilasyon işleminin eksik yapılması ve metilasyon eksikliğine bağlı norepinefrin, adrenalin ve dopamin yollarının ve metabolizmalarının bozulması olarak belirtilmiştir (177).

Gilbody ve arkadaşları da 2006 senesinde yaptıkları bir meta-analizde MTHFR 677 gen polimorfizmi ile bazı psikiyatrik hastalıkların ilişkisini araştırmışlardır. Depresyon için literatür taranarak MTHFR 677 CT polimorfizmi ve depresyon arasında ilişkiyi araştıran 10 çalışma ele alınmış TT genotipinde artmış depresyon riskine dikkat çekilmiştir. Şizofrenide ise benzer ilişki 12 çalışmada araştırılmış depresyonda olduğu gibi TT genotipinde artmış şizofreni riski görülmüştür. Bipolar bozukluklarda ise MTHFR 677 homozigot genotiplerinde yani CC ve TT genotiplerinde risk fazla bulunmuştur.

Bu metaanalizde C677T ve anksiyete bozuklukları arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada ayrıca MTHFR gen polimorfizminin MTHFR enzim aktivitesinde azalmaya yol açarak artmış homosistein düzeylerine yol açmasına ve folat metabolizma döngüsünün bu noktada kırılması sonucu bu hastalıkların oluşmasına zemin hazırladığından bahsedilmiş ve folik asit replasmanının bu hastalıkların oluşumunu önlemede faydalı olabileceği düşünülmüştür (12).

Perbrooms ve arkadaşları 1997-2010 yılları arasında MTHFR gen varyantlarının şizofreni, bipolar bozukluk ve unipolar depresif bozukluk gibi psikiyatrik hastalıklarla ilişkisinin araştırıldığı bir meta-analizde şizofreni ile ilişkili 24 çalışma, bipolar bozuklukla ilgili 10 çalışma ve unipolar depresif bozuklukla ilgili 17 çalışma araştırmaya dahil edilmiş, C677T polimorfizmi ile bu hastalıklar anlamlı derecede ilişkili bulunmuş özellikle TT genotipi taşıyıcıları CC genotipi taşıyıcılarına göre daha riskli bulunmuştur (176).

Çalışmamızda ise fibromiyalji sendromlu hastalar ve kontrol grubunun MTHFR geninin C677 polimorfizmine bakıldığında C allelini taşıyanların T allelini taşıyanlara göre hastalığa yakalanma olasılığı 2,111 kat daha fazladır ($p<0.001$). Yani CC allelini taşıyanlar (normal genotip), TT allelini taşıyanlara (homozigot mutant) göre fibromiyalji sendromuna daha yatkındır. Diğer bir deyişle TT alleli taşıyıcılarının fibromiyalji sendromu olma olasılığı normal genotipe sahip bireylerden 2 kat daha azdır. Literatürü taradığımızda MTHFR gen

polimorfizmi ve fibromiyalji arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma olmadığını belirtmiştik. Çalışmamızda fibromiyalji gibi kronik ağrı sendromlarıyla psikiyatrik hastalıkların çok sık birliktelik gösterdiğinden bahsetmiş, hatta bazı çalışmaların da fibromiyaljinin depresyon spektrumundaki hastalıklar grubuna dahil edilmesi gerektiğini belirttiklerini yazmıştık. Fibromiyalji sendromuyla birliktelik gösteren psikiyatrik hastalıkların çoğuyla MTHFR C677T polimorfizmi arasında ilişki saptandığını, özellikle de TT alleli taşıyıcılarının CC alleli taşıyıcılarına göre daha fazla risk taşıdıklarını vurgulamıştık. Ancak bizim çalışmamızda bunun tam tersi bir durum ortaya çıktı. Bunun sebeplerinden biri normal genotip paterninin (CC) toplumda daha sık görülmesi olabilir.

Literatüre bakıldığında MTHFR 677C>T homozigotluğu yani TT allel taşıyıcılığı ile psikiyatrik hastalıklar arasında bazı çalışmalarda ilişki bulunmuş, bazı çalışmalarda ise bulunamamıştır. Ancak bizim çalışmamızda olduğu gibi TT alleli taşıyıcılığında herhangi bir koruyuculuğun ortaya konduğu çalışmaya rastlayamadık. Depresyonun da fibromiyalji sendromunda olduğu gibi etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bunun sebepleri depresyonun belirli bir hastalık olmaktan çok bir sendrom olması, farklı alt grupların var oluşu ve oluşumunda çoğul etkenlerin rol alması olabilir (194).

Çalışma gruplarımızda MTHFR geninin en sık görülen polimorfizmi olan C677T bakılmıştır, MTHFR polimorfizminde ikinci sıklıkta görülen 1298C'nin bakılamaması çalışmamızın başlıca kısıtlılığıdır.

Biz çalışmamızda; FMS tanılı hastalarda etyolojik açıdan MTHFR geni C677T genotipi ve allel sıklığını saptamayı ve bu genotip ile fibromiyalji kliniği arasındaki olası ilişkiyi belirlemeyi amaçladık. Son yıllarda özellikle depresyon ve bazı psikiyatrik hastalıkların etyolojisinde MTHFR C677 gen polimorfizminin suçlanması, fibromiyalji sendromlu hastalarda da bu psikiyatrik bozuklukların sık birlikteği çalışmamızı dayandırdığımız temel noktaydı. Ancak MTHFR C677 TT allel taşıyıcılığı depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklara predispozisyon oluştururken, çalışmamızda FMS'na karşı koruyucu bulunmuştur. Bu sonuçtan yola çıkılarak MTHFR'nin daha nadir görülen polimorfizmlerinin de bakılabileceği daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda FMS'lu 100 hastanın 42'sinde (%42) depresyon saptandı.
2. SF-36 açısından FMS'lu hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya çıktı
3. FEA skorlarına göre hastalarımızın %78'inin hafif, %22'sinin ise ağır etkilenmiş fibromiyalji olduğu saptandı.
4. Yapılan değerlendirmeler sonucunda C allelini taşıyanların T allelini taşıyanlara göre hastalığa yakalanma olasılığı 2,111 kat daha fazla bulundu.



7. KAYNAKLAR

1. Rooks DS. Fibromyalgia treatment update. *Curr Opin Rheumatol* 19: 111-117, 2007
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis and Rheum* 33:160-71, 1990
3. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 38(1):19-28, 1995
4. Miedema HS, van der Linden SM, Rasker JJ, Valkenburg HA. National database of patients visiting rheumatologists in The Netherlands: the standard diagnosis register of rheumatic diseases. A report and preliminary analysis. *Br J Rheumatol* 37(5):555-61, 1998
5. McNally JD, Matheson DA, Bakowsky VS. The epidemiology of self-reported fibromyalgia in Canada *Chronic Dis Can* 27(1):9-16, 2006
6. Cetin N. Factors affecting the quality of life in patients with fibromyalgia. *Turk J Rheumatol* 24: 77-81, 2009
7. Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy insight: fibromyalgia-a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:364-72, 2006
8. Güven AZ, Kul Panza E, Gündüz OH. Depression and psychosocial factors in Turkish women with fibromyalgia syndrome. *Eur Med Phys* 41:309-13, 2005
9. Bilgici A, Akdeniz O, Güz H, Ulusoy H. Fibromiyalji Sendromunda Depresyon ve Sosyal Uyumun Rolü. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 51:98-102, 2005
10. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol Suppl* 19:62-71, 1989
11. Arinami T, Yamada N, Yamakawa-Kobayashi K, Hamaguchi H, Toru M. Methylenetetrahydrofolate reductase variant and schizophrenia/depression. *Am J Med Genet* 19;74(5):526-8, 1997
12. Gilbody S, Lewis S, Lightfoot T. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genetic polymorphisms and psychiatric disorders: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 1;165(1):1-13, 2007
13. Rosenblatt DS. Methylenetetrahydrofolate reductase. *Clin Invest Med* 24:56-59, 2001
14. Bagley PJ, Jacob S. A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Med Sci* 95:13217-13220, 1998
15. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 64: 169-172, 1998
16. Yaliwal LV, Desai RM. Methylenetetrahydrofolate reductase mutations, a genetic cause for familial recurrent neural tube defects *Indian J Hum Genet* 18(1):122-4, 2012
17. Bova I, Chapman J, Sylantiev C, et al. The A677C methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and carotid atherosclerosis. *Stroke* 30: 2180-2182, 1999
18. Izmirli M, Inandiklioglu N, Abat D, Alptekin D, Demirhan O, Tansug Z, Bayazit Y. MTHFR gene polymorphisms in bladder cancer in the Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev* 12(7):1833-5, 2011
19. Hickie I, Scott E, Naismith S, Ward PB, Turner K, Parker G, Mitchell P, Wilhelm K. Late-onset depression: genetic, vascular and clinical contributions. *Psychol Med* 31(8):1403-12, 2001
20. Horváth A, Morava E, Tóth G, Czákó M, Melegh B, Kosztolányi G. Vascular diseases, spina bifida and schizophrenia in a single family associated with the heterozygote mutation of

the heat-sensitive variant of methylenetetrahydrofolate reductase *Orv Hetil* 142(27):1445-8, 2001

21. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG Jr, Keck PE Jr, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *American Journal of Medicine* 92:363-367, 1992

22. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl* 75:6-21, 2005

23. Henriksson KG, Bengtsson A; Fibromyalgia, A Clinical Entity; *Can. J. Physiol. Pharmacol* 69:672-77, 1991

24. Carette S: Fibromyalgia 20 years later: What have we really accomplished; *J. Rheumatol* 22/4, 590- 92, 1995

25. Kayhan Ö. Fibromiyalji sendromu. *İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi* 627-639, 1993

26. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ: Primary Fibromyalgia: Clinical Study Of 50 Patients With Matched Normal Controls. *Semin Arthritis Rheum* 11: 151–171, 1981

27. Ataman Ş, Yalçın P, Fibromiyalji Sendromu. *Romatoloji*, 2012

28. Buskila D, Neumann L, Hersman E, Ggedalia A, Pres J, Sukenik S. Fibromyalgia syndrome in children- outcome study. *J Rheumatol* 22: 525-28,1995

29. Gur A, Fibromiyalji'de Etyopatogenezi *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 54 Özel Sayı 1; 4-11, 2008

30. Yunus MB, Khan MA, Rowlings KK. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 26: 408-412, 1999

31. Goldenberg DL. Fibromyalgia. In: Klippel JH, Dieppe PA, Eds. *Rheumatology*, 2nd Ed, London: Mosb 4:15.1-2, 1998

32. . Jennum P, Drewes AM, Andreassen A, Nielsen KD. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healthy controls. *J Rheumatol* 20:1756-9, 1993

33. Harding SM. Sleep in fibromyalgia patients: subjective and objective findings. *Am J Med Sci* 315:367-76, 1998

34. Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, Andreoli A, Pecis M, et al. Cyclic Alternating Pattern: A new marker of sleep alteration in patients with fibromyalgia? *J Rheumatol* 31:1193-9, 2004

35. Karakuş, Topaloğlu D, Günaydın R, Gürkan A, Memiş A, Özer B. Fibromiyalji Sendromlu Hastalarımızdaki Semptomların Dağılımı ve Uyku EEG'si Bulguları. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 44(4), 1998

36. Alvarez Lario B, Alonso Valdivielso JL, Alegre Lopez J, Martel Soteres C, Viejo Banuelos JL, Maranon Cabello A. Fibromyalgia syndrome: overnight falls in arterial oxygen saturation. *Am J Med* 101:54-60, 1996

37. 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* 37(4):341-51, 1975

38. Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 21(6):1113-7, 1994

39. Gupta A, Silman AJ, Ray D, Morriss R, Dickens C, MacFarlane GJ, Chiu YH, Nicholl B, McBeth J. The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 46(4):666-71, 2007

40. Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 100(3):259-69, 2002

41. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders. The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum* 36:339-56, 2007

42. Aydın I, Keskinbora K. Genetik, ağrı ve analjezi. *Klinik Gelisim* 2 (3):21-27,2007

43. Fillingim R.B. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans *Oral Dis* 14 (8): 673–682, 2008

44. Arnold L.M, Hudson J.I, Hess E.V, Ware A.E, Fritz D.A, Auchenbach M.B, Starck L.O, Keck. P.E. Family study of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism* 50(3): 944–952, 2004
45. Pellegrino MJ, Waylonis GW, Sommer A. Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil* 70 (1): 61-63, 1989
46. Raphael K.G, Janal, Nayak S, Schwartz J. E, Gallagher R.M. Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses. *Pain* 110 (1-2): 449-460, 2004
47. Limer K. L, Nicholl B. I, Thomson W, McBeth J. Exploring the genetic susceptibility of chronic widespread pain: the tender points in genetic association studies. *Rheumatology* 47 (5): 572–577, 2008
48. Yunus MB, İnanıcı F: Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnosis and biopathophysiologic mechanisms. Rachlin ES, Rachlin IS (Ed), *Myofascial Pain and Fibromyalgia*. Mosby, Newyork, 3-31, 2002
49. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Arthritis Rheum* 32 (1): 38-50, 2002
50. Hudson JI, Hudson MS, Pliner LF, Goldenberg DL, Pope HG, Fibromyalgia and major affective disorder: a controlled phenomenology and family history study. *Am J Psychiatry* 142: 441-446, 1985
51. Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 35 (6): 678-81, 1992
52. Tishler M, Levy O. Fibromyalgia be associated with whiplash injury? A 3-year follow-up study. *Rheumatol Int* DOI: 10.1007/s00296-010-1412-1417, 2010
53. 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* 37:1583-92, 1994
54. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Coplan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young females with fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* 63:1504-6, 1994
55. Gur A, Cevik R, Nas K, Coplan R, Sarac S. Cortisol and hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormones in follicular phase women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome and effect of depression on these hormones. *Arthritis Res Ther* 6:232-8, 2004
56. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 37:1593-601, 1994
57. Vaeroy H, Helle R, Forre Q, Kass E, Terenius L. Elevated CFS levels of substance P and high incidence of Reynold phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain* 32:21-6, 1988
58. Gur A. Fibromiyaljide Etiyopatogenezi Türk Fiz Tıp Rehab Derg 54 Özel Sayı 1; 4-11, 2008
59. Seeman P, Ko F, Tallerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Mol Psychiatry* 10(9):877-83, 2005
60. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, Stewart KE, Alarcón GS, Mountz JD. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum.* 38(7):926-38, 1995
61. 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):217-27, 2000

62. Akkoç Y. Fibromyalji Sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. IV. RASD Geleneksel Sempozyumu Özet Kitabı, Elazığ, 2001.
63. Horven S, Stiles TC, Holst A, Moen T. HLA antigens in primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 19:1269-70, 1992
64. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum* 36:1489-92, 1993
65. Gur A, Karakoc M, Nas K, Cevik R, Denli A, Sarac J, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 29:358-61, 2002
66. Salemi S, Rethage J, Wollina U, Michel BA, Gay RE, Gay S, Sprott H, et al. Detection of IL-1b, IL-6 and TNF-a in skin of fibromyalgia patients. *J Rheumatol* 30:146-50, 2003
67. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G, Giannaccini G, Giuliano T, De Feo F, Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bombardieri S. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 25(2):225-30, 2007
68. Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain* 16:127-34, 2000
69. Beckham JC, Crawford AL, Feldman ME, Kirby AC, Hertzberg MA, Davidson JR, et al. Chronic posttraumatic stress disorder and chronic pain in Vietnam combat veterans. *J Psychosom Res* 43:379-89, 1997
70. Amir M, Kaplan Z, Neumann L, Sharabani R, Shani N, Buskila D. Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. *J Psychosom Res* 42:607-13, 1997
71. Buskila D, Neumann L. The development of widespread pain after injuries. *J Musculoskeletal Pain* 10:261-7, 2002
72. Waylonis GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *Am J Phys Med Rehabil* 73:403-12, 1994
73. Anderberg UM; Marteinsdottir I, Theorell T, von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *European Psychiatry* 15:295-301, 2000
74. Bailey BE, Freedenfeld RN, Kiser RS, Gatchel RJ. Life time physical and sexual abuse in chronic pain patients: psychosocial correlates and treatment out-comes. *Disabil Rehabil* 25:331-42, 2003
75. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical experimental evidence. *Pain* 52:259-85, 1993
76. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain* 52:251-3, 1993
77. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In; Klippel JH, Dieppe PA (eds) *Rheumatology*. Mosby London 15.4.1, 1998
78. Lautenbacher S, Rollman GB, McCain GA. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain* 1994;59:45-53.
79. Sorensen J, Graven-Nielsen T, Henriksson KG, Bengtsson M, Arendt- Nielsen L. Hyperexcitability in fibromyalgia. *J Rheumatol* 25:152-5, 1998
80. Petzke F, Clauw DJ, Ambrose K, Khine A, Gracely RH. Increased pain sensitivity in fibromyalgia: effect of stimulus type and mode of presentation. *Pain* 105:403-13, 2003
81. Bradley L.A., Alarcon G.S.: Fibromyalgia, In *Arthritis and Allied Conditions* 84,1619, 199, 1996
82. Brückle W., Lautenschlager J., Müller W.: The course and topography of pain in fibromyalgia; *EULAR Bulletin* 1: 12-18, 1992
83. Pagano T, Matsutani LA, Ferreira EA, Marques AP, Pereira CA. Assessment of anxiety and quality of life in fibromyalgia patients. *Sao Paulo Med J* 122:252-8, 2004
84. 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 1383–1405.108-112a, 1992

85. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia Syndrome And Nonarticular Tenderness İn Relatives Of Patients With FM. *J Rheumatol*. 24: 941–994, 1997
86. Erdal A, Hacıbeyoğlu H, Şenel K Fibromiyalji sendromlu hastalarımızın klinik ve demografik özellikleri *Fiziksel Tıp* 5(3): 135-139, 2002
87. Mease P, Arnold LM, Choy EH, Clauw DJ, Crofford LJ, Glass JM, Martin SA, Morea J, Simon L, Strand CV, Williams DA; OMERACT Fibromyalgia Working Group. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *J Rheumatol* 36(10):2318-29. doi: 10.3899/jrheum.090367, 2009
88. Friedberg F, Sohl S, Schmeizer B: Publication trends in chronic fatigue syndrome: Comparisons with fibromyalgia and fatigue: 1995–2004. *Journal of Psychosomatic Research* 63:143–146, 2007
89. Wolfe F, Clauw, D.J., Fitzcharles, MA. Et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research* 62(5): 600-10, 2010
90. Sivas FA, Mermerci Bedriye Assessment of Depression, Sleep Disorders and Quality of Life in Patients with Fibromyalgia *Turk J Phys Med Rehab* 55:8-12, 2009
91. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: Why aren't all patients depressed? *J Rheumatol* 27:212-9, 2000
92. Soran N, Altındağ Ö, Demirkol A. Fibromiyalji sendromunda depresyon düzeyi ve klinik parametrelerle ilişkisi. *Romatizma* 23:1-4, 2008
93. Tot Ş, Toros F. Fibromiyalji sendromunun psikiyatrik bozukluklarla ilişkisi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 3:232-9, 2002
94. Suhr JA. Neuropsychological impairment in fibromyalgia. Relation to depression, fatigue, and pain. *J Psychosom Res* 47:403-10, 1999
95. Retfalvi PM, Rosse RB, Deutsch SI. Fibromyalgia: A neuropsychiatric perspective. *J Musculoskel Med* 14:52-61, 1997
96. Cole JA, Rothman KJ, Cabral HJ, Zhang Y, Farraye FA. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol* 28:6:26, 2006
97. Wolfe F, Smythe H, Yunus M, Bennet RM. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 33(2) 160-72, 1990
98. Hayta E, Akdeniz T, Şencan D Clinical features of 100 female patients with fibromyalgia *Cumhuriyet Med J* 32: 74-79, 2010
99. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 20: 1557-60, 1993
100. Yener M. Fibromiyaljili hastalarda serum 25-hidroksi d vitamini ve parathormon düzeyleri. *Uzmanlık Tezi* 20-21, 2005
101. Waylonis GW, Heck W. Fibromyalgia syndrome: new associations. *Am J Phys Med Rehabil* 71:343-348, 1992
102. Dohrenbusch R, Sadhi H, Lamprecht J, Genth E. Fibromyalgia as A Disorder of Preceptual Organization? An analysis of acoustic stimulus processing in patients with widespread pain. *Z. Rheumatol* 56(6): 334-341, 1997
103. Bradley LA, Alarcon GS, Aaron LA, Martin MY, Alberts KR, Sotolongo A. Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtson et al (letter). *Arthritis Rheum* 40(12): 2275–77, 1997
104. Verde RD. The best way to treat fibromyalgia. *Harvard Women's Health Watch* 4-6, 2004
105. Marcus DA. A Primary Care Guide to Practical Management Dawn A. Marcus, MD Pain Institute, University of Pittsburgh Pittsburgh, Chronic Pain. *PA Human Pres* 15-30, 2005
106. Boissevan MD, Mc Cain G A: Toward an integrated understanding of fibromyalgia

syndrome, Medical and pathophysiological aspects; Pain 45: 227-38, 1991

107. Muller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. Rheumatol Int 27:1005-10, 2007

108. Farber L, Stratz T, Bruckle W, Spath M, Pongratz D, Lautenschlager J, et al. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia highly selective and competitive 5-HT₃ receptor antagonist. Scand J Rheumatol 29 Suppl 113:49-54, 2000

109. Spath M, Stratz T, Neeck G, Kotter B, Hammel B, Amberger CC, et al. Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. Scand J Rheumatol 33:267-70, 2004

110. Bağış S. Fibromiyalji'de klinik bulgular ve tanı Turk Fiz Tıp Rehab Derg 54 Özel Sayı 1: 12-4, 2008

111. King JC, Goddard MJ. Pain rehabilitation. Chronic pain syndrome and myofascial pain. Arch Phys Med Rehabil 9-14, 1994

112. Wolfe F, Simons DG, Friction J, Bennett RM, Goldenberg DL, Gerwin R, Hathaway D, McCain GA, Russell IJ, Sanders HO, et al. The fibromyalgia and myofascial pain syndromes: a preliminary study of tender points and trigger points in persons with fibromyalgia, myofascial pain syndrome and no disease. J Rheumatol 19(6):944-51, 1992

113. Fukuda K, Straus SE, Hickie I. : The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Case Definition Study Group. Ann Intern Med 121:953-959, 1994

114. Goldenberg D, Maskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia, Arthritis Rheum 39(11): 1852-9, 1996

115. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. Arch Intern Med 26;154(18):2049-53, 1994

116. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia. J Rheumatol 31(4):695-700, 2004

117. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 37(8):1181-8, 1994

118. Akkus S., Göksoy T. Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi. İstanbul: Yüce reklam yayın dağıtım a.ş. 777-789, 2002

119. Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. Arthritis Rheum 28:138-45, 1985

120. Wilson HD¹, Robinson JP, Turk DC Toward the identification of symptom patterns in people with fibromyalgia. Arthritis Rheum 61(4):527-34. doi: 10.1002/art.24163, 1994

121. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? Semin Arthritis Rheum 37:353-65, 2008

122. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis 67:536-41, 2008

123. Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. Eur J Pain 14:5-10, 2010

124. Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, Cazzola M, Salaffi F, Valesini G, et al. Pharmacological treatment of fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol 28:110-16, 2010

125. Kroenke K, Krebs EE, Bair MJ. Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews. Gen Hosp Psychiatry 31:206-19, 2009

126. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. Best Pract Res Clin Rheumatol 21:499-511, 2007

127. Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 14:6-11, 2011
128. 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.
129. Sindel ve ark. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yontemleri *Turk Fiz Tıp Rehab Derg* 58:136-42, 2012
130. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, Edworthy SM, Baron M, Koehler BE, Fam AG, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum* 37(1):32-40, 1994
131. Arnold LM, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 41(2):104-13, 2000
132. Hauser W, Wolfe F, Tolle T, Uceyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 26:297-307, 2012
133. Smith HS, Harris R, Clauw D. Fibromyalgia: an afferent processing disorder leading to a complex pain generalized syndrome. *Pain Physician* 14:217-45, 2011
134. Ormseth MJ, Eyer AE, Hammonds CL, Boomershine CS. Milnacipran for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res* 3:15-24, 2010
135. Derry S, Gill D, Phillips T, Moore RA. Milnacipran for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD008244, 2012
136. Malemud CJ. Focus on pain mechanisms and pharmacotherapy in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 27(Suppl 56):86-91, 2009
137. Arnold LM. Strategies for managing fibromyalgia. *Am J Med* 122(12 Suppl):S31-43, 2009
138. Straube S, Derry S, Moore RA, Paine J, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia-responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskelet Disord* 11:150, 2010
139. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck PE Jr, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 56:1336-44, 2007
140. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 52:2495-505, 2005
141. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE; Oxybate SXB-26 Fibromyalgia Syndrome Study Group. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 60:299-309, 2009
142. Cuatrecasas G, Alegre C, Fernandez-Solà J, Gonzalez MJ, Garcia-Fructuoso F, Poca-Dias V, et al. Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia. *Pain* 2012
143. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol* 37:2156-66, 2010
144. deHueck A. Effectiveness of exercise in management of fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol* 16:138-42, 2004
145. Vierck CJ. A mechanism-based approach to prevention of and therapy for fibromyalgia. *Pain Res Treat* 2012:951354, 2012
146. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 21:513-34, 2007
147. Zinnuroğlu M. Fibromiyalji Sendromunun Nonfarmakolojik, Multidisipliner Tedavisi

Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2:59-66, 2009

148. Borg-Stein J. Treatment of fibromyalgia, myofascial pain and related disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 17:491-510, 2006

149. Hassett AL, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine. *Rheum Dis Clin North Am* 35:393-407, 2009

150. Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D. A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia. *Ann Intern Med* 143:10-9, 2005

151. Martin DP, Sletten CD, Williams BA, Berger IH. Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 81:749-57, 2006

152. van Koulil S, Effting M, Kraaimaat FW, van Lankveld W, van Helmond T, Cats H, et al. Cognitive-behavioural therapies and exercise programmes for patients with fibromyalgia: state of the art and future directions. *Ann Rheum Dis* 66:571-81, 2007

153. Kurtais Y, Kutlay S, Ergin S. Exercise and cognitive-behavioural treatment in fibromyalgia syndrome. *Curr Pharm Des* 12(1):37-45, 2006

154. Lawson K. Treatment options and patient perspectives in the management of fibromyalgia: future trends. *Neuropsychiatr Dis Treat* 4:1059-71, 2008

155. Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, Schiltenswolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 61:216-24, 2009

156. Burckhardt CS, Clark Sr, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 18(5):728-33, 1991

157. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia impact questionnaire. *Rheumatol Int* 20: 9-12, 2000

158. Beck AT, Ward CH, Mendelson M. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 4: 561-571, 1961

159. Hisli N. Beck Depresyon envanterinin geçerliliği üzerine bir çalışma. *Türk Psikoloji Dergisi* 22:118-126, 1989

160. Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 33(4 Suppl):AS264-79, 1995

161. Ware JE. SF-36 health survey update. *Spine* 15;25(24):3130-9, 2000

162. Rugiene R, Dadoniene J, Venalis A. Adaptation of health-related quality of life ("SF-36") questionnaire, its validation and assessment of performance for control group and patients with rheumatoid arthritis. *Medicina Kaunas* 41(3):232-9, 2005

163. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Fişek G. Kısa form-36(KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlaç ve Tedavi Dergisi* 12:102-106, 1999

164. Stern LL, Bagley PJ, Rosenberg IH, et al. Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr* 130: 2238-2242, 2000

165. Goyette P, Pai A, Milos R, et al. Gene structure of human mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome* 9:652-656, 1998

166. Lynch B, MTHFR net, www.mthfrnet.com

167. Shpichinetsky V, Raz I, Friedlander Y, et al. The association between two common mutations C677T and A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk for diabetic nephropathy in type II diabetic patients. *J Nutr* 130: 2493-2497, 2000

168. Keser N, Pazarbaşı A, Özpak L Metilentetrahidrofolat Redüktaz Aktivitesi ve Folat Metabolizması Arşiv kaynak tarama dergisi 23(2):237-256, 2014
169. Çetintaş V B Avcı Ç B Süslüer S Y Meta-analiz: Türk Toplumunda MTHFR c.677C>T polimorfizmi ve kanser ilişkisi Ege Tıp Dergisi 51(4):221-228, 2012
170. Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassman G. Molecular biology of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase. J Nephrol 13(1):20-33, 2000
171. Morita H, Kurihara H, Tsubaki S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese. Arterioscler Thromb Vasc Biol 18:1465-1469, 1998
172. Donnelly JG, Rock GA. Genetic determinants of heritable venous thrombosis: Genotyping methods for factor VLEIDEN A1691G, methylenetetrahydrofolate reductase C677T, prothrombin G20210A mutation, and algorithms for venous thrombosis investigations. Clin Biochem 32: 223-228, 1999
173. Kowa H, Yasui K, Takeshima T, et al. The homozygous C667T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. American J Med Genet 96: 762-764, 2000
174. Wu YL, Ding XX, Sun YH, Yang HY, Chen J, Zhao X, Jiang YH, Lv XL, Wu ZQ. Association between MTHFR C677T polymorphism and depression: An updated meta-analysis of 26 studies. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1;46:78-85, 2013
175. Keverer L, Purvina S, Bauze D, Zeibarts M, Andrezina R, Piekuse L, Brekis E, Purvins I. Homocysteine and MTHFR C677T polymorphism in children and adolescents with psychotic and mood disorders. Nord J Psychiatry 68(2):129-36, 2014
176. Peerbooms OL, van Os J, Drukker M, Kenis G, Hoogveld L; MTHFR in Psychiatry Group, de Hert M, Delespaul P, van Winkel R, Rutten BP. Meta-analysis of MTHFR gene variants in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar depressive disorder: evidence for a common genetic vulnerability? Brain Behav Immun 25(8):1530-43, 2011
177. Almeida OP, Flicker L, Lautenschlager NT, Leedman P, Vasikaran S, van Bockxmeer FM. Contribution of the MTHFR gene to the causal pathway for depression, anxiety and cognitive impairment in later life. Neurobiol Aging 26(2):251-7, 2005
178. Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. BMC Musculoskeletal Disorders 8:27, 2005
179. Clauw DJ. Fibromyalgia: An overview. Am J Med 122(12 Suppl):S3-S13, 2009
180. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. Pharmacogenomics 8:67-74, 2007
181. MacGregor AJ, Andrew T, Smbrook PN et al. Structural, psychological, and genetic influences on low back and neck pain: a study of adult female twins. Arthritis Rheum 51: 160-167, 2004
182. Stamer UM, Bayerer B, Stuber F. Genetik, Schmerz und Analgesie. Der Anaesthesist 55: 746-752, 2006
183. Güleç H, Sayar K, Güleç MY. Fibromiyaljide tedavi arayışının psikolojik etkenlerle ilişkisi. Türk Psikiyatri Dergisi 18:22-30, 2007
184. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. Psychosom Med 66:837-44, 2004
185. Offenbaecher M, Waltz M, Schoeps P. Validation of a German version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-G). J Rheumatol 27:1984-8, 2000
186. Güven AZ, Kul Panza E, Gündüz OH. Depression and psychosocial factors in Turkish women with fibromyalgia syndrome. Eur Med Phys 41:309-13, 2005
187. Çeliker R, Borman P, Öktem F, Gökçe-Kutsal Y, Baflgöze O. Psychological disturbance in fibromyalgia: relation to pain severity. Clin Rheumatol 16:179-84, 1997

188. Clark S, Campbell SM, Forehand ME, Tindall EA, Bennet RM. Clinical characteristics of fibrositis. A "blinded" controlled study using standard psychological tests. *Arthritis Rheum* 28:132-7, 1985
189. Ünal S, Küey L, Güleç C, Bekarogolu M. Depresif bozukluklarda risk etmenleri. *Klinik Psikiyatri* 5 1: 8-15, 2002
190. Raphael K.G, Janal, Nayak S, Schwartz J. E, Gallagher R.M. Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses. *Pain* 110 (1-2): 449-460, 2004
191. Smith S. MD MTHFR related health problems mindmeister map, www.mindmeister.com
192. Improving Patient Outcomes: Identifying Common Methylation Polymorphisms by Benjamin Lynch, ND President & CEO seakinghealth.com
193. Zacho J, Yazdanyar S, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase c.677C>T polymorphism and risk of cancer: cross-sectional and prospective studies and meta-analyses of 75,000 cases and 93,000 controls. *Int J Cancer* 128(3):644-52, 2011
194. Balçioğlu İ. Depresyon Etiyopatogenezi Depresyon, Somatizasyon ve Psikiyatrik Aciller Sempozyumu İstanbul, s.19-28, 1999