

TC.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA HUZURSUZ BACAK
SENDROMU SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr Yusuf MAKUL

TRABZON 2021

TC.

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA HUZURSUZ BACAK
SENDROMU SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

Uzmanlık Tezi

Dr Yusuf MAKUL

Tez Danışmanı: Dr Öğr. Üyesi Hanife BAYKAL ŞAHİN

TRABZON 2021

ÖZET

Fibromiyalji sendromlu hastalarda huzursuz bacak sendromu sıklığı ve ilişkili faktörler

Amaç: Bu çalışmada Fibromiyalji sendromu (FMS) tanılı hastalarda huzursuz bacak sendromu (HBS) görülme sıklığını ve HBS eşlik edenlerde hangi klinik özelliklerin daha belirgin olduğunu saptamak amaçlanmıştır. Çalışmadan elde edilecek verilerin FMS'li hastaların takibinde dikkat edilmesi gerekenler hususunda literatüre katkı sağlayacağı kanısındayız.

Metod: Çalışmaya 2016 ACR tanı kriterlerine göre FMS tanısı almış 100 kadın hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri kaydedildi, Vizüel analog skala (VAS) ve Fibromiyalji etki sorgulaması (FES) ile hastalık etki düzeyi belirlendi, yaşam kalitesi, psikolojik durum ve uyku kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla Short Form-36 (SF-36), Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği (PUKI), Beck anksiyete ve depresyon ölçekleri uygulandı. Hastalar HBS açısından değerlendirildi ve HBS tanı kriterlerini karşılayanlara Uluslararası huzursuz bacak sendromu çalışma grubu hastalık şiddet ölçeği (HBSŞÖ) uygulanarak hastalık şiddeti belirlendi.

Bulgular: FMS'li hastalarda HBS görülme sıklığı %62 olarak saptandı. FMS hastalarında HBS'nin hastalık seyrine etkisini incelediğimizde FES skoru, PUKİ skoru, depresyon ve anksiyete puanları HBS olan grupta HBS olmayanlara kıyasla daha yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yaşam kalitesi açısından değerlendirildiğinde, fiziksel fonksiyon dışında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı. Fiziksel fonksiyon HBS olmayan grupta belirgin daha iyi bulundu ($p=0,033$). Son olarak FMS'de HBS gelişiminin olası risk faktörlerini demografik özellikler açısından incelediğimizde HBS olan hasta grubunun yaş ortalamasının ($46,4\pm10,1$) HBS olmayan gruba göre ($43\pm10,5$) daha yüksek olduğunu saptadık, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,065$).

Sonuç: Huzursuz bacak sendromu FMS'li hastalarda oldukça sık eşlik edebilen bir durumdur. Ancak HBS varlığı bu hastalarda yaşam kalitesi, uyku ve psikolojik durum üzerinde ek bir negatif etki göstermemektedir.

ABSTRACT

Frequency of restless legs syndrome in patients with fibromyalgia syndrome and related factors

Aim: The aim of this study was to determine the incidence of restless legs syndrome (RLS) in patients with Fibromyalgia syndrome (FMS) and to define which clinical features are more prominent in patients with RLS. We believe that the data obtained from the study will contribute to the literature on what should be considered in the follow-up of patients with FMS.

Method: 100 patients diagnosed with FMS according to the 2016 ACR diagnostic criteria were included in the study. Demographic characteristics of patients were recorded. The disease effect was assessed with Visual analog scale (VAS) and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Short Form-36 (SF-36), Pittsburgh sleep quality index (PSQI), Beck anxiety and depression scales were administered to the patients to evaluate quality of life, psychological state and sleep quality. Patients were evaluated in terms of RLS, and disease severity was determined by applying the International Restless Leg Syndrome Study Group Illness Severity Scale (IRLSS) to those who met the diagnostic criteria for RLS.

Results: The incidence of RLS was 62% in the patients with FMS. When we examined the effect of RLS on the course of the disease in FMS patients, although the FES score, PUKI score, depression and anxiety scores were higher in the group with RLS compared to those without RLS, the difference was not statistically significant. When evaluated in terms of quality of life, no statistically significant difference was found except for physical function. Physical function was significantly better in the group without RLS ($p=0.033$). Finally, when we examined the possible risk factors for the development of RLS in FMS in terms of demographic characteristics, we found that the mean age of the patient group with RLS (46.4 ± 10.1) was

higher than the group without RLS (43 ± 10.5), but the difference was not statistically significant ($p=0,065$).

Conclusion: Restless legs syndrome is a very common condition in patients with FMS. However, the presence of RLS does not have an additional negative effect on quality of life, sleep and psychological status in these patients.



1. GİRİŞ

Fibromiyalji sendromu (FMS) kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ile karakterize, kas ve eklem tutukluğu, yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel disfonksiyon, anksiyete, depresyon ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirememeye gibi semptomların eşlik ettiği kronik bir hastalıktır (1).

Fibromiyalji sendromunun etiyoloji ve patogenezi hala yeterince iyi anlaşılamamakla birlikte, genel görüş sendromun multifaktöriyel etiyolojiye sahip olduğu yönündedir.

FMS’de tanı öncelikle en az üç aylık bir süre boyunca devam eden yaygın ağrının varlığına dayanır. Son olarak 2016 yılında ACR tarafından geliştirilmiş tanı kriterleri, yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddet skalasını içermektedir (2).

Huzursuz bacak sendromu (HBS), Willis-Ekbom hastalığı olarak da bilinen, bacakları hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacı ile ortaya çıkan, anormal duyuların eşlik ettiği, kronik, ilerleyici bir hareket bozukluğudur. HBS’li hastalar, genellikle bacaklarda engel olamadıkları hareket ettirme isteği, acı-yanma-karıncalanma şeklinde oldukça rahatsız edici bir his olmasından yakınır. Bu rahatsızlık istirahat sırasında ortaya çıkmakta, geceleri şiddetlenmekte ve genellikle uykudan uyandırmakta, bu nedenle de kronik uyku bozukluğu ve emosyonel strese yol açmaktadır (3).

Orta ve ileri yaşta daha sık görülen HBS, primer ve sekonder HBS olmak üzere 2 grupta incelenir. Sekonder sebepler içerisinde en sık karşılaşılanlar demir eksikliği, böbrek yetmezliği, Tip-2 diyabet, Romatoid artrit, Sjögren sendromu, skleroderma gibi bazı romatolojik hastalıklar, Multiple skleroz ve Parkinson hastalığı gibi bazı nörolojik hastalıklar ve FMS gibi kronik ağrılı sendromlardır (4).

Bu çalışmada FMS tanılı hastalarda HBS görülme sıklığının saptanması ve HBS birlikteliğinin FMS hastalarının klinik durumuna ve yaşam kalitesine olan etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Fibromiyalji sendromu (FMS) kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ile karakterize, kas ve eklem tutukluğu, yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel disfonksiyon, anksiyete, depresyon ve günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirememeye gibi semptomların eşlik ettiği kronik bir hastalıktır (1).

Fibromiyalji semptomları ilk olarak 19. yüzyılda tanımlanmış, 1904 yılında ise Gowers tarafından “fibrozit” terimi ileri sürülmüştür. Daha sonra 1970’li yılların ortalarında Smythe ve Moldofsky tarafından en sık görülen anatomik “hassas noktalar” tanımlanmış, FMS’li hastalarda derin uykuda bozukluklar olduğu ve bunun kas duyarlılığını arttırdığı bildirilmiştir (5). American College of Rheumatology (ACR) 1990 yılında FMS sınıflandırma kriterlerini tanımlamış; en az 3 aydır süren yaygın vücut ağrısı ve 18 anatomik hassas noktadan en az 11’inde palpasyonla hassasiyet olması gerektiğini bildirmişlerdir (6). Ancak, zaman içinde bu kriterlerin ağrı dışı semptomları tanımlamada yetersiz kalması sebebiyle yeni sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Fibromiyalji sendromu, romatoloji kliniklerinde %10-20 görülme oranıyla, osteoartritten sonra en sık görülen romatolojik hastalıktır. Global prevalansın %2,7 olduğu, kadınlarda, 50 yaş üzerinde, düşük eğitim düzeyi ve düşük sosyoekonomik durumu olanlarda, kırsal alanda yaşayanlarda ve özellikle obez kadınlarda prevalansın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7).

Ülkemizde de FMS prevalansını araştıran bölgesel araştırmalar mevcuttur. Topbaş ve ark. (8), Trabzon şehrinde 20-64 yaş arası 1930 kadın katılımcıyı dahil ettiği çalışmada FMS prevalansını %3,6 olarak bulmuş, prevalansın 50-59 yaş grubunda, düşük eğitim seviyesinde, dul ve düşük gelir düzeyi olan kadınlarda daha yüksek olduğunu saptamıştır.

2.1.3 Etiyoloji ve Patofizyoloji

Fibromiyalji sendromunun etiyoloji ve patogenezi hala yeterince iyi anlaşılamamıştır. Son yıllardaki yayınlarda hastalığın patogenezinin açıklamaya yönelik birçok farklı mekanizma öne sürülse de genel görüş sendromun multifaktöriyel etiyolojiye sahip olduğu yönündedir.

Multifaktöriyel etiyolojide santral ve otonom sinir sistemi disfonksiyonu, nörotransmitterler, hormonlar, immun sistem, dış stressörler ve psikiyatrik faktörler rol oynamaktadır (9).

2.1.3.1 Genetik Faktörler

Fibromiyalji sendromu etyopatogenezinde kesin olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte genetik yatkınlık önemli rol oynamaktadır. Bir genom bağlantı taraması çalışmasında, birinci derece akrabalarda FMS gelişme riskinin arttığı bulunmuş, bu da genetik hipotezi güçlendirmiştir (10). Ağrı duyarlılığı ile ilişkili birçok gen mevcut. FMS’de ağrı duyarlılığından sorumlu başlıca genlerin serotonin transporter gene (SLC6A4) ve transient receptor 2 potential vanillic channel gene (TRPV2) oldukları saptanmış (10). SLC6A4 geni, kronik ağrı durumları, depresyon ve psikolojik bozukluklarla ilişkili bulunmuş (11). TRPV2 geni ise FMS’deki ağrı eşiği düşüşünden sorumlu bulunmuş (12). Ayrıca serotonin transporter (5-HTT), catechol O-methyltransferase (COMT) ve serotonin 2A (5-HT2A) gen polimorfizmleri de FMS yatkınlığı ile ilişkili bulunan diğer genlerdir (1).

Fibromiyalji riskini artıran spesifik genler, kromozom 17p11.2-q11.2'e bağlı polimorfizmleri, kromozom 13'ün serotonin reseptörü 2A bölgesini ve kromozom 6'nın serotonin taşıyıcı gen düzenleyici bölgesi ve HLA bölgesini içermektedir. (13).

2.1.3.2 Endokrin faktörler

Stresin FMS semptomlarını alevlendirmedeki rolü, Hipotalamo-pituiter-adrenal aksın (HPA) bu hastalıktaki rolünün araştırılmasını sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda, HPA fonksiyonunun bozulmasıyla karakterize nöroendokrin disregülasyonun FMS etyopatogenezinde önem arzettiği gösterilmiştir (14, 15).

Farklı çalışmalar, özellikle akşamları, bozulmuş sirkadiyen ritimle ilişkili olarak kortizol seviyelerinin yüksek olduğunu, ayrıca hem bazal hem de stres durumunda adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeylerinin yüksek olduğunu, bunun da büyük olasılıkla kortikotropin salgılatıcı hormonun (CRH) kronik hiposekresyonunun bir sonucu olduğunu göstermiştir (9). Bu değişiklikler de muhtemelen FMS vakalarında gözlemlenen düşük 5-HT seviyeleri ile ilişkilidir, çünkü serotoninerjik lifler HPA fonksiyonunu düzenlemektedir (9).

Bir çalışmada FMS'li hastalarda kan kortizol seviyeleri sağlıklı kontrollere göre daha düşük ölçülmüş, ayrıca bu düşüklüğün depresyon skoru ile ilişkili olduğu saptanmıştır (16).

Kadınlarda FMS' nin daha sık görülmesi etiyolojide seks hormonlarını akla getirmiştir, ancak genel olarak çalışmalarda östradiol, progesteron, FSH (follikül stimule edici hormon) ve LH (luteinizan hormon) seviyeleri kontrollerden farklı bulunmamıştır (17).

2.1.3.3 Psikopatolojik faktörler ve uyku bozukluğu

Psikiyatrik problemler FMS gelişimine belirgin katkı sağlamaktadır. Diğer romatizmal hastalıklarla karşılaştırıldığında, FMS'de psikiyatrik durumların prevalansı daha yüksektir (18). En yaygın görülenler ise anksiyete, somatizasyon, distimi, panik bozukluk, post-travmatik stres bozukluğu ve depresyondur (9). Özellikle depresif semptomları olanlarda ağrı, hiperaljezi/allodini semptomlarının daha ciddi düzeyde olduğu saptanmıştır (1). Benzer şekilde stresin de ağrı duyarlılığını modüle ederek, hem prediktif hem de negatif bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (1).

Fibromiyalji sendromlu hastalarda ağrı ile uyku bozuklukları arasında nedensel bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Birçok çalışmada uyku bozukluğu prevalansının %90'lara ulaştığı gösterilmiştir (13). Kötü uyku kalitesi, ağrı ve yorgunluk arasında kümülatif bir etki vardır. En yaygın şikayetler ise nokturnal huzursuzluk, istemsiz bacak hareketleri, sık uyanmalar, dinlendirmeyen uyku ve gündüz uyku halidir (19).

Çalışmalar FMS'li hastalarda non-REM uykusunda bozulmalar olduğunu ve bunun da ruh hali değişiklikleri ve karakteristik somatik rahatsızlıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (20). Ayrıca hem uyku bozukluklarının hem de hiperaljezi/allodininin talamik duyuşal iletim yollarındaki bozuklukların doğrudan sonucu olabileceği de düşünülmektedir (1).

2.1.3.4 Santral sensitizasyon

Santral sinir sisteminde farklı uyaranlara aşırı yanıtın görüldüğü santral sensitizasyon (SS) sendromları, FMS de dahil bir grup hastalıktır. Spinal kord dorsal boynuzundaki 2. derece nöronların, özellikle de wide-dynamic range nöronların aşırı uyarılmasıyla SS ortaya çıkmaktadır (21). Hem nosiseptörlere hem de düşük eşikli mekanoreseptörlere karşı SSS'de yanıt ve sinyalleşmede artış olarak tanımlanmaktadır (22). Klinik ve fizyolojik olarak, hiperaljezi, allodini, algı alanında genişleme (nosiseptif uyarı sonrası ağrının periferik sinir alanının dışına genişlemesi), uzamış elektrofizyolojik deşarj ve hoş olmayan ağrı duyusu (uyuşma, karıncalanma, yanma, zonklama) ile karakterizedir (23).

Yunus ve ark. "Santral Sensitizasyon Sendromları" olarak genelleştirdikleri bir grup hastalıktan bahsetmiştir (Tablo1). Bu hastalık grubunun etiyolojisinde SS önemli rol oynar ve bu sendromların bazı ortak klinik özellikleri vardır (21).

Son zamanlarda, 'nosiplastik' terimi, doku hasarı kanıtı olmaksızın, periferde ve SSS'de ağrıya bağlı duyuşal yolların değişen işlevini mekanik olarak yansıtan ağrıyı klinik olarak tanımlamak için tasarlandı. Bu, gerçek veya olası doku hasarının olduğu nosiseptif veya nöropatik ağrıya

zıttır. Nosiplastik ağrı, FMS’de ve ilişkili Santral Sensitizasyon Sendromlarında santral aracılı ağrıyı tanımlamak için uygun bir terim olarak önerilmiştir (22).

Tablo1. Santral Sensitizasyon Sendromları

Fibromiyalji sendromu
Miyofasiyal ağrı/ Bölgesel ağrı sendromu
Premenstrüel sendrom
Kadın üretral sendromu / intertisyel sistit
Primer dismenore
Huzursuz bacak sendromu
Post-travmatik stres bozukluğu
Multipl kimyasal sensitivite sendromu
Gerilim tipi baş ağrısı / Migren
Periyodik bacak hareketi sendromu
Temporomandibular eklem bozuklukları

2.1.3.5 İnflamasyon ve immunité

Fibromiyalji sendromu otoimmün hastalığı olanlarda sıklıkla eşlik eden bir durumdur. FMS’li hastalarda otoantikor sıklığı farklı çalışmalarda çelişkili sonuçlar vermektedir. Özellikle Anti-polimer antikorlar (APAs) sıklıkla araştırılmış, ancak, çelişkili sonuçlar nedeniyle tanı için bir belirteç olarak kullanılamayacağı saptanmıştır (9).

Bir çalışmada, Anti-nükleer antikor (ANA) pozitif FMS hastalarının ANA negatif alt gruba göre daha belirgin bir inflamatuvar yanıt profiline sahip olduğu ve otoimmünitenin potansiyel olarak subinflamatuvar FMS’ye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (24). Başka bir çalışmada ise ANA pozitifliği hastaların %11,5’inde tespit edilmiş, ancak bu hastalarda kollajen doku hastalığı gelişme riskinde artış gösterilememiştir (25).

İnflamasyonun FMS'deki rolü bilinmektedir. Gerçekten de, FMS hastalarında dolaşımdaki inflamatuvar sitokinler ve bağışıklık hücreleri tarafından salınan inflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (1). Özellikle IL-1, IL-1Ra, IL6, IL-8, TNF alfa ve bazı kemokinlerin düzeylerindeki değişiklikler gösterilmiş ve bu değişikliklerin FMS hastalarında periferik ve santral sensitizasyon gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (26). Tekrarlanan çalışmalarla FMS'li hastalarda IL-6, IL-8 ve IL-1RA seviyelerinin yüksek olduğu, bunların P maddesi ekspresyonunu artırıp ağrı eşiğini azalttığı gösterilmiştir (26). Proinflamatuvar sitokinlerin özellikle kronik kas ağrısı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1).

İmmünolojik teoriler üzerine yapılan detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.3.6 Nörotransmitter anormallikleri

Serotonin (5-HT) ağrının modülasyonunda önemli bir role sahiptir ve bu molekülün serumda ve beyin omurilik sıvısında (BOS) değiştirilmiş seviyelerini arayan birçok çalışma yapılmıştır. Ayrıca, 5-HT, ruh hali ve uykunun düzenlenmesinde de rol oynar (9). FMS'li hastalarda hem kanda hem de BOS'da 5-HT seviyelerinin düştüğünü gösteren çalışmalar mevcut. Serotonin düşüklüğü ağrı eşiğinin düşmesine sebep olmaktadır ve FMS ile uyku ve zihinsel bozukluklar arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (9).

Norepinefrin, dopamin, sentezi 5-HT tarafından inhibe edildiğinden FMS hastalarında seviyeleri tipik olarak yüksek olan P maddesi, endorfinler ve metenkefalinlerin de FMS patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Endojen opioid sisteminin bu peptitleri hiperaktif görünmektedir ancak bir şekilde bu hastalarda ağrıyı modüle edememektedir (9).

2.1.4. Klinik Belirtiler

Fibromiyalji sendromu primer olarak kas-iskelet sistemini etkileyen bir kronik ağrı durumudur. Temel semptom ağrıdır. Ağrı, baştan ayağa tüm vücudu etkileyebilir ve ağrıları genellikle nöropatik ağrıya benzer olarak tanımlanır. Hastaların %20-30'u ekstremiteler, eller veya gövdede genellikle karıncalanma hissi veya iğne batması olarak tanımlanan paresteziden

yakınrlar. Ağrının tipi, yeri ve şiddeti birçok modüle edici faktöre bağlıdır. Fiziksel veya zihinsel stres, iş aktiviteleri, komorbiditeler, ısı değişimleri ağrının kötüleşmesiyle ilişkili bilinen faktörlerdir (27).

En sık görülen semptomlardan biri de yorgunluktur. Yorgunluk mental veya fiziksel olabilir. Sabahları daha fazla olmakla birlikte, gün boyu devam eder. Yorgunluk derecesi, hafif yorgunluktan bitkinlik durumuna kadar geniş ölçüde değişir.

Uyku sorunları sıklıkla uykusuzluk veya sık uyanma şeklindedir. Dinlendirmeyen uyku özellikle baskındır ve uyku kalitesi ve süresi normal olsa bile, FMS'li hastalar sıklıkla yeterince dinlenmemiş olduklarını bildirirler (27).

Sabahları yaklaşık 1-2 saat sürebilen tutukluk, öğlen saatlerinde azalır. FMS'deki tutukluk RA'da görülen eklem tutukluğunun aksine yaygındır, ağrılı eklemlere lokalize değildir (28).

Unutkanlık, zihinsel karışıklık, konsantrasyon zorluğu, kelimeleri hatırlama ve konuşma zorluğu gibi bilişsel fonksiyonlarla ilişkili çeşitli semptomlar vardır ve "fibrofog" olarak adlandırılmaktadır. Bu semptomlar hastalık şiddeti ile de ilişki göstermektedir (29). Depresyon, anksiyete, ağrı veya uyku sorunlarının tümü bilişsel belirtiler üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir, ancak FMS'li hastaların tüm bilişsel belirtilerini tam olarak açıklamazlar (27).

Huzursuz bacak sendromu, hastaların %42,6'sında tespit edilmiştir. Sıklıkla uyku öncesi ortaya çıkar. Tüm alt ekstremitelerde ağrı ve halsizlikle seyreder (30).

Baş ağrısı, migren öyküsü olsun veya olmasın, çok sık görülen bir semptomdur. Ancak, epizodik migreni olan kişilerde de FMS oldukça sık görülür (27).

Dispepsi, karın ağrısı ve kabızlık ve ishal atakları da yaygın semptomlardır ve irritabl bağırsak sendromunun bir parçası olabilir. Birçok hasta genitoüriner rahatsızlıklar yaşar (idrara yolu enfeksiyonu yokluğunda acil idrara çıkma, dismenore veya vulvar vestibülit gibi) (27).

Ağız ve göz kuruluğu gibi otonomik semptomlar FMS'li hastalarda %12 ve %18 oranında bildirilmiş çalışmalar mevcut. Özellikle Raynaud fenomeni de olanlarda bu şikayetlerin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (31,32).

Fibromiyalji sendromlu hastalarda yaşam boyu anksiyete bozuklukları prevalansı %60, depresyon prevalansı %14-36 bulunmuştur (33). Bununla birlikte, FMS'li hastalarda depresif belirtiler, romatoid artrit veya kanser gibi diğer ağırlı durumları olan hastalardan daha sık değildir (27).

2.1.5. Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Yaygın semptom ve şikâyetler olmasına rağmen FMS'li hastalarda fizik muayene sıklıkla normaldir. Genellikle kuvvet kaybı, halsizlik ve paresteziden yakınan hastaların, yapılan kas testi ve nörolojik muayenesinde herhangi bir patolojiye rastlanmaz.

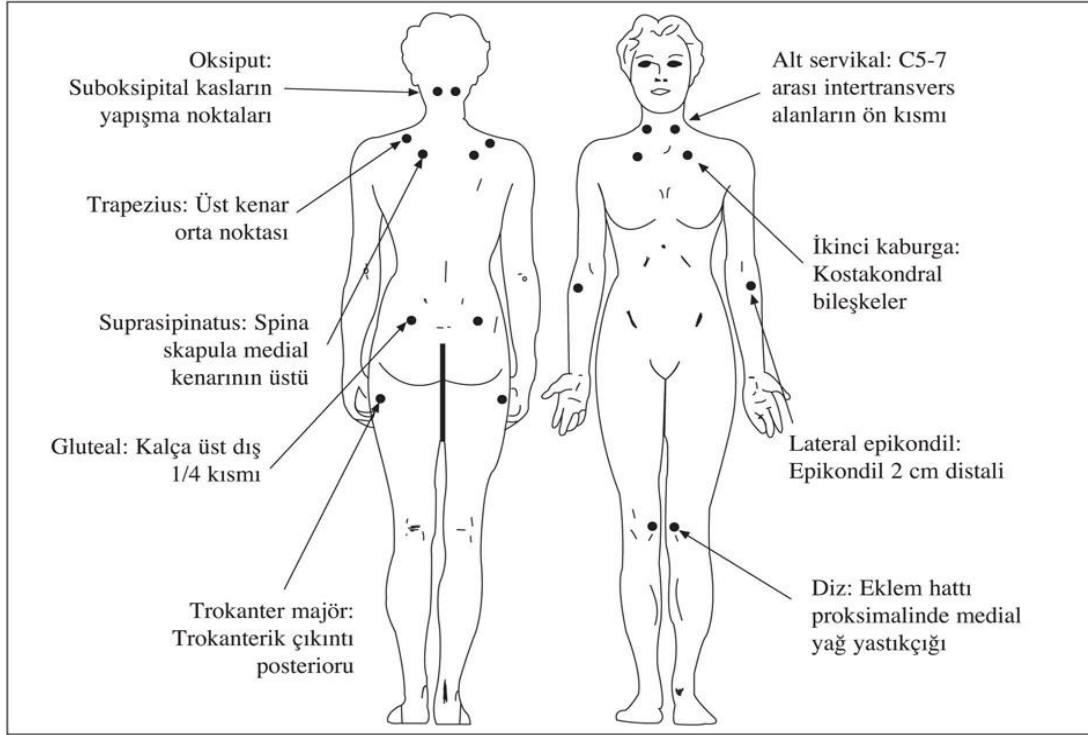
Fizik muayenede yalnızca belirli anatomik noktalar ('hassas noktalar') basınca daha fazla hassasiyet gösterir, ancak bu bölgeler, FMS olup olmadığına bakılmaksızın çoğu bireyde diğer bölgelere göre daha hassas olma eğilimindedir (27). Hassas nokta pozitifliği için palpasyon sonrası yalnızca hassasiyet olması yeterli değildir. Kişinin ağrı hissettiğini de ifade etmesi gerekir. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından 1990 yılında tanımlanmış 18 hassas nokta günümüzde geçerli kabul edilir (Şekil 1) (34).

Hassas noktalar genellikle kas ya da kas tendon bileşkelerinde saptanır. Muayene esnasında alın, başparmak, uyluk orta kısmı ve ön kol gibi kontrol noktalarının normal olması tanıyı destekler.

Fibromiyalji sendromu teşhisinde rutin olarak kullanılan laboratuvar testi yoktur. Ayırıcı tanı dışında, FMS teşhisi için laboratuvar testleri gerekli değildir. Uzun süredir devam eden semptomları olan ve yaşam boyu bölgesel ağrı ve diğer somatik semptomları olan kişiler çok az teste ihtiyaç duyarken, bu semptomların akut veya subakut başlangıcı olanlar çok daha agresif bir çalışma gerektirir. Basit testler, tiroid stimüle edici hormon (TSH), vitamin D ve

eritrosit sedimantasyon hızı ve/veya C-reaktif protein ile birlikte tam kan hücresi sayımı ve rutin serum biyokimyası ile sınırlandırılmalıdır. Belirgin fizik muayene bulguları olmadıkça, ANA ve romatoid faktör testleri gibi serolojik testlerden genellikle kaçınılmalıdır (35).

FMS hastalarında ek başka bir patoloji yoksa bu hastalarda direk radyografi, BT, sintigrafi MRG gibi kas-iskelet sistemi görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaz.



Şekil 1. Fibromiyalji sendromlu olgulardaki hassas noktalar.

2.1.6 Tanı Kriterleri

Fibromiyalji sendromu için belirlenen ilk tanı kriterleri, ACR tarafından araştırma sınıflandırma kriterleri olması amacını taşıyan 1990 tanı kriterleridir. Bu kriterler en az 3 aydır süren yaygın vücut ağrısı ve 18 hassas noktanın en az 11' inde hassasiyet olmasından oluşmaktadır (Tablo 2) (34).

Tablo 2.1990 ACR Fibromiyalji Tanı Kriterleri

1. Yaygın ağrı öyküsü olması: en az 3 aydır devam eden, vücudun sağ ve sol tarafında, belin alt ve üst yarısında ağrı olması ve aksiyal iskelet (servikal omur veya göğüs kafesi veya torasik omur veya bel) ağrısı olması gerekir
2. Parmak ile palpasyonda 18 hassas noktanın en az 11'inde ağrı olması: hassas noktalar başparmak ile muayene edilir. 4 kg'lık kuvvet (tırnak yatağı beyazlaşınca kadar basınç) uygulanır ve yalnızca hassasiyet değil ağrı olup olmadığı sorgulanır. *İkinci bir klinik bozukluğun olması FMS tanısını geçersiz kılmaz.

FMS 1990 tanı kriterlerin düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması eleştirilmiştir (36). Bu nedenle FMS tanı kriterleri 2010 yılında daha subjektif olacak şekilde yeniden düzenlenmiştir. 2010 kriterleri 19 ağırlı nokta ve 41 somatik semptom içermektedir (Tablo 3) (37). 2011 yılında bu kriterler de modifiye edilerek hassas nokta muayenesinin yeterince yapılmadığı düşüncesiyle hassas noktalar çıkartılıp semptomlara dayalı değerlendirmeye geçilmiştir (38).

Tablo 3: Fibromiyalji 2010 ACR (American College of Rheumatology) Ön Tanı Kriterleri

Aşağıdaki 3 kriter karşılanıyorsa fibromiyalji tanısı konur;
1. Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom şiddeti skalası (SS) ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi (YAI): 3-6 ve semptom şiddeti skalası (SS) ≥ 9
2. Semptomların en az 3 aydır devam ediyor olması
3. Ağrıyı açıklayacak başka bir hastalık olmaması
YAI; hastanın son 1 hafta süresince ağrıyan bölgeleri sorgulanır ve toplam ağırlı bölge sayısı not edilir (0-19 puan) Ağırlı bölge sorgulaması; sağ omuz, sol omuz, sağ üst kol, sol üst kol, sağ alt kol, sol alt kol, sağ kalça (gluteal bölge, trokanter), sol kalça (gluteal bölge, trokanter), sağ üst bacak, sol üst bacak, sağ alt bacak, sol alt

bacak, sağ çene yarımı, sol çene yarımı, göğüs, boyun, karın, üst sırt ve alt sırt bölgelerini içerir.

SS; yorgunluk, yorgun uyanma ve kognitif belirtiler değerlendirir. Her 3 semptom için son 1 haftadaki semptom düzeyleri puanlanır (0=problem yok, 1=hafif problemler, 2=orta/ciddi problemler, 3=sürekli, şiddetli problemler). Bunun yanında somatik semptomlar* da değerlendirilir ve puan verilir (0=hiç semptom yok, 1=birkaç semptom var, 2=ılımlı sayıda semptom var, 3=semptomların büyük bir kısmı mevcut) Puanlar toplanarak SS skalası için total skor (0-12) hesaplanır.

*Somatik semptomlar: kas ağrısı, irritabl bağırsak sendromu, halsizlik, düşünme veya hatırlama sorunları, kas zayıflığı, baş ağrısı, karın ağrısı/kramp, uyuşma/karıncaalanma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, karın üst kısmında ağrı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, ürtiker/izleri, kulak çınlaması, kusma, mide ekşimesi, oral ülserler, tad alma duyusunda değişiklik, nöbetler, kuru göz, nefes darlığı, iştahsızlık, döküntü, fotosensitivite, işitme güçlüğü, kolay morarma, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağrılı idrar yapma ve mesane spazmları.

2013 yılında bu kriterlere de alternatif kriterler geliştirilip; 28 ağırlı bölgeyi ve 10 maddeli semptom etkilenme değerlendirmesinin içeren yeni kriterler grubu oluşturulmuştur (Tablo-4). 28 ağırlı bölgede; 19 bölgeden farklı olarak sırt ve bel bölgeleri sağ, sol ve orta olarak üçe ayrılıp; el bilekleri, dizler, ayak ve ayak bilekleri eklenmiş; karın ise çıkartılmıştır (36, 39).

Son olarak 2016 yılında Wolfe ve arkadaşları bölgesel ağrı sendromlarının birbiriyle karışmasını önlemek amacıyla FMS tanısını koymada 5 bölgeden en az 4'ünün ağırlı olmasını içeren 'jeneralize ağrı kriteri'nin olması gerektiğini savunmuşlardır. Böylece 2010 yılı ACR tanı kriterlerini revize ederek 2016 yılında yeni kriterleri yayınlamışlardır (Tablo 5).

Bu revizyon kriterleri sayesinde doktorun tespit ettiği bulgular ve hastaların anketleri birleştirilmekte, böylece tanı koymadaki yanlışlıklar en aza indirilmektedir (2).

Tablo 4. 2013 Fibromiyalji Alternatif Tanı Kriterleri

Ağrı yerleşim skoru (AYS):

Aşağıda belirtilen 28 alanın her biri için geçtiğimiz 7 gün içinde devamlı ağrı hissettiklerinizi işaretleyiniz. Toplam skor 0 ile 28 arasında olacaktır.

- | | | | |
|------------------------------------|-----------------------------------|--|--|
| ☐ Boyun | ☐ Sol sırt | ☐ Sağ el bileği | ☐ Sol uyluk |
| ☐ Sağ çene | ☐ Sağ bel | ☐ Sol el bileği | ☐ Sağ diz |
| ☐ Sol çene | ☐ Sol bel | ☐ Sağ el | ☐ Sol diz |
| ☐ Orta-sırt | ☐ Sağ omuz | ☐ Sol el | ☐ Sağ ayak bileği |
| ☐ Göğüs-ön | ☐ Sol omuz | ☐ Sağ kalça | ☐ Sol ayak bileği |
| ☐ Orta- bel | ☐ Sağ kol | ☐ Sol kalça | ☐ Sağ ayak |
| ☐ Sağ sırt | ☐ Sol kol | ☐ Sağ uyluk | ☐ Sol ayak |

10 maddeli semptom etkilenme sorgulaması (SES):

Aşağıdaki 10 sorunun her biri için son 7 günde sıkça hissettiğiniz belirtilerin yoğunluğunu en iyi ifade eden tek kutucuğu işaretleyiniz

Not: 10 ayrı skor toplanır. SES skorunu elde etmek için bu toplam skor 2'ye bölünür.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

- | | | | |
|------------------------|------------------|------------|--------------------|
| 1. Ağrı | Ağrı yok | □□□□□□□□□□ | Dayanılmaz ağrı |
| 2. Enerji | Çok fazla enerji | □□□□□□□□□□ | Enerji yok |
| 3. Tutukluk | Tutukluk yok | □□□□□□□□□□ | Şiddetli tutukluk |
| 4. Uyku | Dinlenmiş uyanma | □□□□□□□□□□ | Çok yorgun uyanma |
| 5. Depresyon | Depresyon yok | □□□□□□□□□□ | Şiddetli depresyon |
| 6. Hafıza problemleri | İyi hafıza | □□□□□□□□□□ | Çok kötü hafıza |
| 7. Anksiyete | Anksiyete yok | □□□□□□□□□□ | Çok anksiyete |
| 8. Dokunma duyarlılığı | Duyarlılık yok | □□□□□□□□□□ | Çok duyarlı |
| 9. Denge problemleri | Bozukluk yok | □□□□□□□□□□ | Ciddi bozukluk |

10. Ses, parlak ışık, Duyarlılık yok ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Aşırı duyarlılık koku ve soğuğa duyarlılık
Aşağıdaki durumları karşılayan bir hasta büyük ihtimalle FM'dir: * 1-Semptomlar ve ağrı yerleşimi en az son 3 aydır devam ediyorsa 2-Ağrı yerleşim skoru ≥ 17 ise 3-SES skoru ≥ 21 ise *1. Fibromiyalji hastalarında semptomlar süreklilik gösterir. Sadece sayısal değerlere dayanan bir tanı hatalı olabilir. *2. Diğer ağrılı hastalıklar ya da bununla ilişkili semptomlar fibromiyalji tanısını dışlamaz. *3. Hastanın bütün semptomlarına açıklık getirebilen ve/veya semptomların ciddiyetine katkıda bulunan her bir durumun ortaya konulması için dikkatli bir klinik değerlendirme daima gereklidir.

Tablo 5. 2016 ACR Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri

Bir hasta, aşağıdaki 3 koşulu karşılırsa 2016 ACR FMS kriterlerini karşılar: 1) Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom şiddet skalası (SSS) ≥ 5 veya YAI 4-6 ve SSS ≥ 9. 2) 5 bölgenin en az 4'ünde ağrı olarak tanımlanan yaygın ağrı mevcut olmalıdır. Çene, göğüs ve karın ağrısı genel ağrı tanımına dahil değildir. 3) Semptomlar genellikle en az 3 aydır vardır. 4) Fibromiyalji tanısı, diğer tanımlara bakılmaksızın geçerlidir. Fibromiyalji tanısı, diğer klinik olarak önemli hastalıkların varlığını dışlamaz.
1. Yaygın Ağrı İndeksi (YAI): Hastanın son 1 hafta boyunca ağrısının olduğu alanlara dikkat edin. Hastanın kaç bölgesinde ağrı vardı? Puan 0 ile 19 arasında olacaktır.

<i>Sol üst bölge</i> (Bölge-1)	<i>Sağ üst bölge</i> (Bölge-2)	<i>Sol alt bölge</i> (Bölge-3)	<i>Sağ alt bölge</i> (Bölge-4)	<i>Aksiyel bölge</i> (Bölge-5)
Sol çene*	Sağ çene*	Sol kalça	Sağ kalça	Boyun
Sol omuz kuşağı	Sağ omuz kuşağı	(gluteal, trokanter)	(gluteal, trokanter)	Sırt
Sol kol	Sağ kol	Sol uyluk	Sağ uyluk	Bel
Sol ön kol	Sağ ön kol	Sol bacak	Sağ bacak	Göğüs*
				Karın*

2. Semptom Şiddet Skalası (ŞŞS):

- Yorgunluk
- Dinlenmeden uyanma
- Bilişsel semptomlar

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

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

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

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

Nihai semptom şiddet skoru 0 ile 12 arasındadır.

Fibromiyalji Şiddet Skalası (FŞS), YAI ve ŞŞS'nin toplamıdır.

FŞS skalası aynı zamanda polisemptomatik distres skalası olarak da bilinir.

*Yaygın ağrı tanımına dahil değildir

2.1.7 Ayırıcı tanı

Fibromiyalji sendromunda nonspesifik birçok semptom görüldüğü için birçok hastalıkla karışabilir ve ayırıcı tanısının yapılması önemlidir

En sık rastlanan ayırıcı tanı miyofasiyal ağrı sendromudur (MAS). Bu sendrom, kaslarda hissedilen tetik noktalar ile karakterize bir hastalıktır ve esas olarak vücudun üst kısmında görülür. Tetik nokta, iskelet kaslarındaki bağların gerginliği olarak tanımlanır ve lokal yayılan tarzda ağrıya ve lokal fasikülasyonlara yol açar. FMS’de tespit edilen hassas noktalar ise vücudun spesifik noktalarında palpasyona hassas noktalardır ve palpasyonda ele gelen doku şişkinliği yoktur. Miyofasiyal ağrı sendromlu hastalarda FMS’nin aksine yorgunluk, uyku bozukluğu ve depresyon gibi yakınmalar genellikle görülmez (40).

Miyofasiyal ağrı sendromunun FMS ile çakıştığı durumlar olabilir (41). Yapılan bir çalışmada bölgesel hassasiyet, MAS’lı hastalarda daha sık olmakla birlikte, FMS’li hastalarda da saptanmış, yine tetik noktalar ve gergin bantlar her iki hastalıkta da görülmüştür (42).

Osteoartrit, orta yaşlı kadınlarda el eklemlerinde ağrıya sebep olması ve ilerleyen yaşlarda jeneralize osteoartrite ilerlemesi nedeniyle FMS ile karışabilir.

Erken RA da eklemlerde ağrı, şişlik, hassasiyet ve sabah tutukluğunun olması sebebiyle FMS ile karışabilmektedir. Romatoid artrit hastalarının %15,7’sinde FMS varlığı saptanmıştır. ESH, CRP yüksekliği, RF ve anti- CCP pozitifliği RA’nın FMS’den ayırt edilmesini sağlar (43).

Yapılan bir çalışmada RA ve FMS tabloları birlikte ise RA hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinin zorlaştığı ve yüksek DAS 28 skoru tespit edildiği saptanmış (44). Bu nedenle uygun tedaviye rağmen ağrı kontrolü sağlanamayan hastalarda FMS tanısı akla gelmelidir.

Polimiyaljiya romatika (PMR), proksimal omuz ve kalça kuşağında ağrı, sabah ve uzamış istirahat sonrası tutukluk, güçsüzlük ve yorgunluk semptomları ile FMS hastalığıyla

karışabilecek inflamatuvar bir hastalıktır. Ancak, genellikle hassas noktaların bulunmaması, artmış ESH ve kortikosteroide yanıt alınması kolaylıkla FMS'den ayrılmasını sağlar (45).

Sistemik Lupus Eritematozus ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Benzer yaş grubu kadın hastalarda daha sık görülmesi nedeniyle kolayca karışabilir. SLE'de ANA, Anti-ds DNA ve antikardiyolipin antikor pozitifliği, sitopeni, ESH yüksekliği ve proteinüri saptanabilir. Ayrıca SLE steroid ve immunsupresif tedaviye yanıt verir (46).

Hipotiroidizmde de FMS gibi yaygın ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, yanma batma ve uyuşma gibi parestetik semptomlar gözlenir. Bu nedenle FMS tanısından şüphelenilen hastalarda tiroid fonksiyon testlerine bakılması önemlidir.

Ciddi vitamin D eksikliği, yaygın kas ve kemik ağrısı, proksimal kas güçsüzlüğü, uyku bozuklukları ile ilişkili olabilir ve FMS ile karışabilmektedir. Fibromiyalji sendromu ön tanısında D vitamini eksikliği unutulmamalıdır (47, 48).

Hipermobilite yaygın veya lokal kas ve eklem ağrıları, uyku bozukluğu ile kendini gösterebilen, eklem laksitesisi ile seyreden, ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken, kas iskelet sistemi hastalığıdır (49). Beighton kriterlerine bakılması ayırıcı tanıda önemlidir.

Polimiyozit ve dermatomiyozit, yaygın vücut ağrısına sebep olabilseler de asıl olarak ağrısız, simetrik, proksimal kas güçsüzlüğü ile seyreden hastalıklardır. Hastalığın başlangıç döneminde miyaljiler ve minimal hassasiyet gözlenebilir, ancak ciddi hassasiyet çoğunlukla gözlenmez. Anamnez; fizik muayene; ESH, CRP ve kas enzimlerinde yükselme; EMG ve kas biyopsilerinde patolojik bulgular ayırıcı tanıda yardımcıdır (40).

Çocuklarda ayırıcı tanıda büyüme ağrıları da akla gelmelidir. Büyüme ağrıları genellikle alt ekstremitelerde, bazen kollarda olup, genellikle aktif bir gün sonrası ortaya çıkar. Gece ağrısı tipiktir. FMS' den farklı olarak ağrı lokalize, aralıklı ve kendini sınırlayan karakterdedir (45).

2.1.8 Tedavi

Günümüzde FMS tedavisi semptomların azaltılmasını, yaşam kalitesi ve işlevlerin korunmasını, iyileştirmesini amaçlamaktadır; halen FMS'nin tam olarak iyileşmesini sağlayan bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır (36). Klinik pratikte ilaç ve ilaç dışı tedaviler birlikte uygulanmakta, FMS'yi sistemik bir hastalık olarak kabul eden tedavi protokollerine multidisipliner tedavi kabul görmektedir (36).

2017 yılında Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) fibromiyalji için tedavi önerilerini gözden geçirdi ve ilk basamak tedavisinin hasta eğitimi ve farmakolojik olmayan tedaviden oluşması gerektiğini öne sürdüler. 2017 yılı EULAR tedavi önerileri Tablo 6'da özetlenmiştir (50).

Tablo 6. 2017 Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) Fibromiyalji Tedavi Önerileri

	Kanıt Düzeyi	Derece	Öneri Gücü	Kabul Edilirlik
Nonfarmakolojik tedaviler				
Aerobik ve dayanıklılık egzersizleri	1a	A	Güçlü	100
Kognitif davranış terapisi	1a	A	Zayıf	100
Multikomponent tedaviler	1a	A	Zayıf	93
Akupunktur ve hidroterapi	1a	A	Zayıf	93
Stres yönetimi	1a	A	Zayıf	71-73
Farmakolojik tedaviler				
Amitriptilin	1a	A	Zayıf	100
Duloksetin	1a	A	Zayıf	100
Tramadol	1b	A	Zayıf	100
Pregabalin	1a	A	Zayıf	94
Klorbenzaprın	1a	A	Zayıf	75

2.1.8.1 Non-farmakolojik tedavi yöntemleri

Hasta eğitimi

Fibromiyalji sendromlu hastanın eğitimi tedavinin ilk basamağını oluşturur. Hastanın durumu hakkında bilgilendirilmesi ve iş birliği yapması tedaviye uyumunu ve tedavi sonucunu etkiler. Hastaya anksiyete, depresyon, uyku bozukluğu, mevsimsel değişiklikler, kötü postür, stres, çalışma koşulları, travma gibi etkenlerin yakınmalarını arttırabileceği açıklanmalıdır. Yapılan çalışmalar neticesinde tek başına eğitimin FMS tedavisinde yetersiz olduğu, eğitimin tedavinin bir parçası olması gerektiği gösterilmiştir (36).

Egzersiz

Fibromiyalji sendromlu hastaların kas gücü ve kondisyonunda azalma olduğu bilinmektedir. Genel olarak FMS’ de aerobik egzersizler, kuvvetlendirme egzersizleri, germe egzersizleri ve akuatik egzersizler etkili bulunmuştur (36). Genel iyilik hali, fiziksel işlevler ve ağrı üzerinde olumlu etkiler oluşturan egzersiz, multidisipliner tedavi stratejisinin ilk basamağı olarak önerilmektedir. Hastanın klinik durumu ve koşullarına uygun şekilde bireysel olarak planlanan egzersiz programları uygulanması önerilmektedir (36).

Aerobik egzersizlerin ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda, kuvvetlendirme egzersizlerinin de ağrı düzeylerinde belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiş. Ancak, iki egzersiz tipinin birbirine üstünlüklerini gösteren yeterli kanıt yok. Karada ve su içi egzersizler de FMS tedavisinde eşit derecede etkili bulunmuştur (50).

Bilişsel Davranışsal Terapi (BDT)

Bilişsel terapi, bireylerin duygu ve davranışlarında değişikliklere yol açarak olumsuz düşünceleri değiştirebilmeyi; davranışsal terapi ise davranış değiştirme teknikleriyle davranış biçimini değiştirmeyi amaçlamaktadır. FMS’li hastaların tedavisinde BDT yöntemi kullanılarak semptomlarla baş etme becerisinin kazandırılması, olumsuz düşüncelerin uzaklaştırılarak anksiyetenin azaltılması, gevşeme teknikleri, uyku problemlerini çözmeye

yönelik yaklaşımlar ve yaygın ağrı ile başa çıkabilme yöntemlerinin öğrenilmesi amaçlanır (51).

BDT yöntemi FMS'li hastalarda ağrı ve sakatlığın azaltılmasında etkin bulunmuş ve etkisinin uzun süre devam ettiği gösterilmiştir (50).

Fizik Tedavi Modaliteleri

Fibromiyalji'de fizik tedavi modaliteleri, diğer tedavi yöntemleriyle birlikte hastalık semptomları, fiziksel fonksiyon, genel sağlık ve duygusal iyilik halinin iyileştirilmesini hedeflemektedir. Transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) egzersizle birlikte uygulandığında ağrı üzerinde etkili bulunmuş. Transkraniyal direkt akım stimülasyonu (tDCS), tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ise ağrı üzerinde belirgin bir etki sağlamadığı gösterilmiştir. Ultrason tedavisinin ise ağrı ve fonksiyonlar üzerinde iyileştirici etki gösterdiği saptanmıştır (36). Sonuç olarak, tek başına tamamen etkin bir yöntem yoktur, fizik tedavi modalitelerinin dengeli bir şekilde kombine edilmesi en çok önerilen yöntemdir (52).

Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi (TAT)

Yapılan araştırmalarda FMS'li hastaların TAT yöntemlerine başvurusunun genel topluma göre daha fazla olduğunu bildirmektedir.

TAT uygulamaları 3 ana grubu ayrılır:

- Doğal Ürünler (şifalı bitkiler, magnezyum, kapsaisin, çinko, selenyum, glutatyon gibi vitamin/mineral takviyeleri)
- Zihinsel ve Bedensel Uygulamalar (akupunktur, osteopati, meditasyon, masaj, hipnoterapi gibi.)
- Diğer TAT Yöntemleri (homeopati, geleneksel Çin tıbbı, Ayurveda uygulamaları gibi)

Masaj uygulamalarının etkin olduğuna dair yeterli bilimsel kanıt yoktur (36). Akupunktur ise ağrı ve yorgunluk üzerinde etkili bulunmuştur (50).

2.1.8.2 Farmakolojik Tedaviler

FMS'nin farmakolojik tedavisinde öncelikli yapılması gereken tanıyı doğrulayarak uykusuzluk, depresyon, anksiyete gibi semptomları tespit edip; sonrasında ise hastanın asıl şikayetlerine yönelik tedavinin düzenlenmesidir. FMS patofizyolojisinde inflamasyon olmadığı için bu hastalar; diğer ağrılı durumlarda etkinliği yüksek olan basit analjezik, steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİ) ve steroid gibi ilaçlardan yeterli fayda görmemektedirler ve kullanımları önerilmemektedir (53).

Fibromiyalji tedavisinde etkinliği kanıtlanmış farmakolojik tedaviler; trisiklik antidepresanlar, SNRI, serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), $\alpha 2\delta$ -ligand antiepileptikler (pregabalin, gabapentin) ve tramadoldür (50).

Tramadol zayıf bir opioid olup, hafif serotonin-noradrenalin geri alım inhibisyon etkisine de sahiptir. FMS'li hastalarda ağrıda azalma sağladığı gösterilmiş olup, kısa süreli, 150 mg/gün dozu aşmayacak şekilde kullanılabileceği bildirilmiştir (36).

Kas gevşetici olarak kullanılmasına rağmen trisiklik bir bileşik olan siklobenzaprin ise uyumadan önce 10 mg dozunda başlanır ve hastanın tolere edebilme durumuna göre günde maksimum 30 mg olacak şekilde dozu tedricen artırılabilir. Yapılan çalışmalarda siklobenzaprinin ağrı, uyku problemleri, halsizlik ve sabah katılığı azaltıcı etkileri bulunsa da EULAR tarafından FMS tedavisinde kullanımı zayıf öneri şeklinde belirtilmiştir (50).

Bir trisiklik antidepresan olan Amitriptilin, geri alımı bloke ederek 5-HT ve norepinefrin konsantrasyonlarını artırır. Ayrıca N-metil-D-aspartat (NMDA) gibi katyon kanallarını da inhibe ederek glutamaterjik nörotransmisyonu bloke eder ve analjezi sağlarlar. Fibromiyalji ilişkili ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk tedavisinde etkili bulunmuştur (50).

Amitriptilin FMS'de depresyon için kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlarda kullanılmaktadır. İyileşme hızlı olup, bu etki 2-4 hafta boyunca daha belirgindir.

Amitriptilin, kardiyak sorunu olmayan, başka antidepresan ilaç kullanmayan, 60 yaş altı FMS hastalarında 10-25 mg/gün dozda kullanılabilir. Daha yüksek doza çıkıldığında analjezik etkinin azaldığı gösterilmiştir, bu nedenle 25 mg/gün dozun yeterli olmadığı hastalarda doz artırımı önerilmez (36).

Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)

SNRI grubunda yer alan duloksetin 2008 yılında; milnaspiran ise 2009'da FDA tarafından FMS'nin farmakolojik tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (53). Bu ilaçlar etkilerini ağrı modülasyonunda oldukça etkili 2 nörotransmitter olan 5-HT ve noradrenalinin geri alımını inhibe ederek gösterirler (54).

Duloksetin; FMS, diabetik polinöropati, inkontinans, yaygın anksiyete bozukluğu ve depresyon tedavisinde kullanılan dengeli bir SNRI'dır. Ağrı şikayetine olan etkisi depresyon tedavisindeki etkisinden bağımsızdır. FMS tedavisinde etkili duloksetin dozu EULAR tarafından 60 mg/gün olarak önerilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda 20-30 mg/gün duloksetin tedavisinin etkinliği gösterilemezken; 60 mg/gün ve 120 mg/gün tedavi dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada da tedavi etkinliği açısından aralarında belirgin bir fark saptanmamıştır (54).

Dozların bölünmüş şekilde veya günde tek doz şeklinde kullanılması arasında belirgin fark olmasa da tedavinin tolerans açısından 30 mg/gün gibi düşük dozlarda başlanması önerilir. Plazma yarılanma ömrü 12 saat olup plazmada kararlı konsantrasyona tedavinin yaklaşık 3.gününde ulaşır; böylece diğer ilaçlara göre etkisi çabuk başlar. Yapılan çalışmalarda yan etki profiline %5 gibi az bir oranda rastlanmıştır olup, hastalarda mide bulantısı, ağız kuruluğu, sersemlik, konstipasyon ve iştah azalma şeklinde görülmüştür. İleri evre böbrek yetmezliği (GFR<30 mL/dk) ve dar açılı glokomu olan hastalarda kullanımı önerilmez (55).

Milnaspiran; noradrenalin üzerindeki etkisi serotonin etkisinden 3 kat daha güçlüdür. FMS tedavisinde sabah ve akşam olmak üzere bölünmüş 2 dozda, günlük 100-200 mg şeklinde alınması önerilmektedir. Ancak yapılan son çalışmalarda yan etki profili sebebiyle ilaç bırakma

oranının yüksek olduğu saptanmıştır (36,50,55). Milnasipran ağrı üzerinde etkili, yorgunluk üzerinde minimal etkili bulunmuş, ancak uyku üzerinde etkisiz bulunmuştur (50).

Selektif Serotonin Geri alım İnhibitörleri (SSRI)

SSRI grubu içinde yer alan fluoksetin ve paroksetinin FMS kliniğindeki ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluk şikayetlerine etkisinin plaseboya göre üstünlüğü göreceli olsa da depresyona etkisinin plaseboya göre daha üstün olduğu bulunmuştur (56). Bu sebeple FMS’de SSRI kullanımı önerilmez. FMS’li hastalardaki depresyon ve anksiyete bozukluğunun tedavisinde kullanılabilirler (36).

Antiepileptikler

FMS tedavisinde FDA onaylı ilaçlar arasında yer alan pregabalin ve gabapentin ağrı başta olmak üzere semptomların iyileştirilmesinde oldukça etkili ilaçlardır.

Pregabalin; merkezi sinir sistemindeki presinaptik nöronların voltaj kapılı Ca^{++} kanal modülatörlerine bağlanarak kalsiyum akışını azaltıp glutamat, substans P ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin salınımını azaltarak etki gösterir. Böylecek analjezik, antiepileptik ve anksiyolitik etkilerini gösterir (57). Etkisi 1-3 gün kadar kısa sürede başlayıp biyoyararlanımı ise %90’ın üzerindedir. Minimal etkin doz 150 mg/gün iken maksimum günlük doz 600 mg şeklindedir. (58). Çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada pregabalinin yaygın vücut ağrısı, yorgunluk, uyku ve yaşam kalitesi üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (58).

Pregabalinin yan etkileri arasında başlıca sersemlik ve uyku hali olmak üzere, kilo artışı, dikkat problemleri, ağız kuruluğu ve periferik ödem görülebilmektedir (59).

FMS tedavisinde etkili olan diğerk antiepileptik ilaç olan gabapentin ise direk gamma aminobutirik asit (GABA) reseptörleri üzerinde etkili olmayıp N tipi kalsiyum kanalları üzerinden nonveziküler GABA salınımında artış yaparak etkisini gösterir (60).

Sonuç olarak; Pregabalin, ağrı semptomu ön planda olan, uyku bozukluğu ve yorgunluğun eşlik ettiğı fibromiyalji hastalarında 300-450 mg/gün dozda kullanılabilir. Gabapentin’in

fibromiyalji hastalarında kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir, kar-zarar hesabı yapılmalıdır (36).

2.1.9 Prognoz

Fibromiyalji sendromunda fonksiyon açısından %9-44 arasında dizabilite oranları bildirilmiştir. Dizabilite, fonksiyon ve iş durumu, ağrı, duygudurum bozuklukları, başa çıkma yeteneği, depresyon, çözüm bekleme ve eğitim durumu ile kuvvetle ilişkili bulunmuştur (61).

2.2 Huzursuz Bacak Sendromu

2.2.1 Tanım ve Tarihçe

Huzursuz bacak sendromu (HBS), Willis-Ekbom hastalığı olarak da bilinen, bacakları hareket ettirme dürtüsü veya ihtiyacı ile ortaya çıkan, anormal duyuların eşlik ettiği, kronik, ilerleyici bir hareket bozukluğudur. HBS'li hastalar, genellikle bacaklarda engel olamadıkları hareket ettirme isteği, acı-yanma-karıncalanma şeklinde oldukça rahatsız edici bir his olmasından yakınırılar. Bu rahatsızlık istirahat sırasında ortaya çıkmakta, geceleri şiddetlenmekte ve genellikle uykudan uyandırmakta, bu nedenle de kronik uyku bozukluğu ve emosyonel strese yol açmaktadır (3).

Huzursuz bacak sendromu (HBS); ilk olarak, ekstremit rahatsızlığı nedeniyle uyumakta zorluk çeken bir hastayı tanımlayan Sir Thomas Willis tarafından tanımlandı. Karl Axel Ekbom “huzursuz bacak sendromu” terimini ortaya attı ve şu anda HBS ile ilişkilendirdiğimiz tüm klinik semptomları tanımladı (62).

2.2.2 Epidemiyoloji

HBS'nin Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da erişkin kişilerdeki prevalansı %2-3'tür (63). Türkiye'deki HBS prevalansı %2,5-7 olarak bildirilmiş olup erkeklerde %3, kadınlarda %7,3 oranlarında saptanmıştır (64).

HBS semptomları ile doktora başvuran hastaların çoğu orta ve ileri yaştadır. Ancak olguların %35-45'inde şikayetler 20 yaş öncesinde başlamaktadır. Çocukluk ve adölesan döneminde ise prevalans %2 civarındadır. Semptomlar genellikle yaşla birlikte şiddetlenmektedir (3).

2.2.3 Etiyolojisi ve Patofizyoloji

HBS etiyolojik olarak iki ana başlıkta incelenmektedir.

İdiopatik (primer) HBS

Hastaların %70-80'i otozomal dominant geçiş gösterebilen idiyopatik HBS formudur. Bu formda hastalık daha erken yaşta başlar ve daha yavaş progresyon gösterir (3). Laboratuvar, nörolojik, nörofizyolojik, nöroradyolojik testler normal olmalıdır.

Semptomatik (sekonder) HBS

HBS semptomlarının gelişimini artırdığı bilinen üremi, hiposiderinemi, RA gibi bazı patolojik veya gebelik gibi spesifik durumlar ile ilişkili bütün HBS formları “Sekonder HBS” olarak adlandırılır.

Demir dopamin sentezi ve formasyonu için gerekli bir elementtir. HBS'li hastalarda %75'lere varan oranlarda demir eksikliği olabileceği bildirilmiştir (3). Ayrıca HBS'li hastalarda gece beyin omurilik sıvısı ferritin seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (65).

HBS, gebelikte en sık görülen hareket bozukluğudur. Gebelerin %11-27'sinde HBS görüldüğü bildirilmekle birlikte, en sık son trimesterde görülmektedir (66). Demir ve folat eksikliği, artmış östrojen, progesteron ve prolaktin düzeyleri ve radikülopati, gebelikte HBS gelişiminde rol oynamaktadır (3).

Böbrek yetmezliği olan hastalarda genel popülasyona göre HBS'nin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Hem üreminin kendisi hem de üremide görülen anemi HBS gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (3).

Tip 2 DM HBS sıklığının arttığı endokrin hastalıklardandır. Diabetik hastalarda %17-27 oranında görülebileceği bildirilmiştir. Bu hastalarda görülebilen demir eksikliği ve polinöropati

HBS gelişimi açısından risk faktörü oluştursa da DM'nin kendisi de bir risk oluşturmaktadır (3).

Romatoid artrit, Sjögren sendromu, skleroderma gibi bazı romatolojik hastalıklar, Multiple skleroz ve Parkinson hastalığı gibi bazı nörolojik hastalıklar ve FMS HBS'nin sıklıkla eşlik ettiği hastalıklardandır (4).

HBS'nun patogenezi halen belirsiz olmasına rağmen, dopaminerjik sistemin hastalık patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Dopamin reseptör disfonksiyonu, genetik yatkınlık, demir eksikliği ve buna bağlı SSS' hipoksik yolların aktivasyonu patogeneizde sorumlu tutulan diğer mekanizmalardır (67).

2.2.4 Klinik özellikler ve Tanı

HBS tanısı klinik özelliklere ve 2014 yılında Uluslararası Huzursuz Bacak Sendromu Çalışma Grubu (UHBSÇG) tarafından geliştirilmiş kriterlere dayanılarak konur (Tablo 7) (63).

Hemen hemen bütün HBS hastaları her iki bacakta hos olmayan ve içten gelen duyular tarif ederler. Nadir olmakla birlikte HBS şiddetinin artmasıyla kalça, gövde, kol ve yüz gibi diğer vücut segmentlerini de içerebilir. Ayrıca HBS sadece fiziksel dinlenme sırasında değil, aynı zamanda santral sinir sisteminin aktivitesinin azaldığı durumlarda da ortaya çıkar (3).

Bacaklardaki huzursuzluk hissinin hareketle geçer. Özellikle fleksiyon-ekstansiyon hareketi veya germe-ovalama manevraları etkili olabilir. Ancak semptomlar çoğunlukla yataktan kalkıp yürümeyi, sıcak veya soğuk banyoları gerektirebilmektedir (3).

Tablo 7. HBS Tanı Kriterleri

Temel tanı kriterleri (hepsi karşılanmalıdır): 1. Her zaman olmasa da genellikle bacaklarda rahatsız edici ve hoş olmayan hislerin eşlik ettiği veya neden olduğu bacakları hareket ettirme dürtüsü 2. Bacakları hareket ettirme dürtüsü ve buna eşlik eden hoş olmayan duyumlar, yatma veya oturma gibi hareketsizlik dönemlerinde başlar veya kötüleşir 3. Bacakları hareket ettirme dürtüsü ve buna eşlik eden hoş olmayan duyumlar, yürüme veya esneme gibi hareketlerle, en azından hareket devam ettiği süre boyunca, kısmen veya tamamen rahatlar 4. Dinlenme veya hareketsizlik sırasında bacakları hareket ettirme dürtüsü ve buna eşlik eden hoş olmayan duyumlar yalnızca akşam veya gece meydana gelir veya kötüleşir 5. Yukarıdaki özelliklerin ortaya çıkması, yalnızca başka bir tıbbi veya davranışsal durumun birincil semptomları olarak kabul edilmez (örn. miyalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık, alışılmış ayak vurma)
HBS'nin klinik seyri için belirleyiciler: A. Kronik kalıcı HBS: tedavi edilmediğinde semptomlar, son 1 yıl boyunca ortalama olarak haftada en az iki kez ortaya çıkar. B. Aralıklı HBS: tedavi edilmediğinde semptomlar, en az beş yaşam boyu olayla birlikte, son 1 yıl için ortalama <2/hafta ortaya çıkar ve yaşam boyu en az 5 epizod vardır
HBS'nin klinik önemi için belirleyici: HBS semptomları, uyku, enerji/canlılık, günlük aktiviteler, davranış, biliş veya ruh hali üzerindeki etkileriyle sosyal, mesleki, eğitimsel veya diğer önemli işlevsellik alanlarında önemli bir sıkıntıya veya bozulmaya neden olur.
Tanı için tüm kriterler karşılanmalıdır

2.2.5 Fizik Muayene ve Laboratuvar

İdiyopatik HBS’de fizik muayene genelde normaldir. Sekonder HBS’de ise sekonder nedene ait fizik muayene ve laboratuvar bulguları olabilir. Demir depolarının düşmesi önemli ve tedavi edilebilir bir risk faktörü olduğundan her hasta demir eksikliği açısından değerlendirilmelidir.

2.2.6 Ayırıcı Tanı

HBS’nin karakteristik klinik özellikleri ayırıcı tanıyı kolaylaştırmaktadır. Ekstremitte ağrısı, hareket bozukluğu ve uyku problemi yapan bazı hastalıklardan ayırt edilmesi gerekebilmektedir.

Nokturnal Kramplar: HBS’de olduğu gibi gece kötüleşir ve hareketle rahatlar. Ancak, daima gastrokinemius veya soleus gibi spesifik bir kası tutar. Herhangi bir hareketten ziyade, tutulan kasın kuvvetli gerilmesi ile rahatlar. Nokturnal kramplar çoğunlukla HBS’ye eşlik eder, hatta, bu hastaların çoğu HBS tanı kriterlerinin çoğunu karşılamaktadır (3, 68).

Periferik nöropati: HBS benzeri semptomlarla başvurabilir, fakat genellikle diurnal varyasyon olmaması, tipik olarak eşlik eden diğer nörolojik semptomların olması ve sensoriyel, motor ve reflekslerde defisit olması ayırt etmemizi sağlar.

HBS ile eş zamanlı görülen ve ayırıcı tanısı zor ve önemli olan bir durum akatizidir. Akatizi de hareket isteği ve dürtüsünün olduğu huzursuzluk durumudur, fakat jeneralize olması ve diurnal varyasyon göstermemesiyle ayırt edilebilir (3, 68).

2.2.7 Tedavi

HBS tedavisinin amacı semptomları azaltmak veya ortadan kaldırmak, hastanın uyku ve yaşam kalitesini artırmaktır. Hafif düzeyde semptomları olan hastalarda öncelikle farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri denenmelidir.

Hastalığın semptomatik formlarında altta yatan sebebin düzeltilmesiyle şikayetlerin azalabileceği ya da tamamen ortadan kalkabileceği unutulmamalıdır.

Nonfarmakolojik Tedaviler

Genel sağlık koşullarının optimize edilmesi, fizik tedavi ve manyetik veya elektriksel stimölasyon teknikleri en sık üzerinde durulan ilaç dışı tedavi yöntemleridir (67). Egzersiz ve pnömatrik kompresyon cihazlarının etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut (67). Hemodiyalize giren hastalarda egzersizin HBS semptomlarında iyileşme sağladığı da gösterilmiştir (69).

Tekli çalışmalarda, kafein, alkol, masaj, sıcak banyolar, yoga, sinir uyarımı veya spinal akım uyarımı ile semptomlarda iyileşme olduğunu bildirilmiştir (70).

Farmakolojik Tedaviler

HBS'nin dopaminerjik tedavisi dopamin agonistlerinden oluşur. HBS'nun tedavisi için kullanılan ilk dopaminerjik ajan levodopadır. Levodopanin etkinliği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Kabergolin, pramipeksol, ropinirol ve rotigotin HBS tedavisinde kullanılan diğer dopaminerjik ajanlardır (67).

HBS tedavisinde opioidler dopaminerjik ajanlara yanıt alınamadığında kullanılırlar. Opioidlerle bağımlılık riski ve yan etki profili sebebiyle hasta seçimi dikkatli yapılmalıdır (3).

HBS semptomlarına ağrı eşlik ettiğinde ve polinöropati ile ilişkili durumlarda pregabalin gibi antikonvölzanların etkinliği gösterilmiştir (71). Gabapentinin de 800 mg ile 1800 mg arası dozlarda etkili olduğunu bulan çalışmalar mevcuttur (72, 73).

2.2.8 Prognoz

HBS genellikle kronik seyirlidir. Ancak hafif şiddetteki HBS'de uzun remisyon dönemleri olabilir. Geç başlangıçlı olgularda daha hızlı seyir ve daha çok farmakolojik tedavi ihtiyacı olmaktadır. Erken olgularda semptomlar daha sinsi ilerlemekte ve 40-60 yaş civarında persistan hale gelmektedir (3).

Sekonder HBS, sekonder neden ortadan kaldırıldığında bir daha tekrarlamamak üzere düzelme eğilimindedir. Örneğin son dönem böbrek yetmezliğinde renal transplantasyon sonrası ve gebelerde postpartum dönemde HBS'nin düzeldiği gösterilmiştir (74, 75).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve ACR 2016 FMS tanı kriterlerine göre FMS tanısı koyulan toplam 100 kadın hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilme kriterleri: 18-65 yaş arasında olmak, ACR 2016 FMS tanı kriterlerine göre FMS tanısı almış olma. Kronik akciğer hastalığı, kalp yetmezliği gibi ağır sistemik hastalığı olanlar, kronik romatizmal hastalığı olanlar, polinöropati veya bilinen lomber radikülopatisi olanlar, gebe hastalar, 18 yaş altı ve 65 yaş üstü olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma Şubat 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Değerlendirme öncesinde hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Çalışma, fakültemiz bünyesinde bulunan Etik Kurul tarafından onay alınarak gerçekleştirildi.

Hastaların yaş, menopoz durumu, menopoz süresi, gebelik ve çocuk sayısı, medeni durum, eğitim durumu, beden kitle indeksi (BMI), şikayet süresi, tanı süresi, eşlik eden sistemik hastalıklar, fiziksel aktivite düzeyi, FMS nedeniyle işlerinde zorlanma derecesi sorgulandı. Ayrıca, hastalara Vizüel analog skala (VAS), Fibromiyalji etki sorgulaması (FES), SF-36 (Short Form-36) yaşam kalitesi ölçeği, Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği (PUKI) ve Beck anksiyete ve depresyon ölçekleri uygulandı.

Vizüel analog skala (VAS): Sayısal olarak ölçülemeyen ağrı şiddetini sayısal hale çevirmek için kullanılan ölçektir. Ağrının sorgulanması amacıyla 0-10 arası puanlama kullanılır. Hastalardan, hiç ağrı olmaması 0, çok şiddetli ağrı olması 10 olacak şekilde, son 1 haftada hissettikleri ağrı düzeyini çizgi üzerinde işaretlemeleri istenir.

Fibromiyalji etki sorgulaması (FES): Anket 10 maddeden oluşur. İlk maddesi 11 soru içerir ve sorular 0-3 arasında puanlanıp ortalaması alınır. İkinci maddede hastanın son bir haftada kendini iyi hissettiği gün sayısı, üçüncü maddesinde son bir haftada işe gidemediği gün sayısı

sorgulanır. Diğer 7 madde: semptomların şiddeti, ağrı, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, tutukluk, anksiyete ve depresyon durumunun 10 puanlık VAS ile değerlendirildiği soruları içerir. Total puan 0-100 arasındadır. Bir FMS'li hastanın aldığı ortalama puan 50'dir ve puanın artması fiziksel engelliliğin arttığı anlamına gelmektedir. Ülkemize özgü geçerlilik ve güvenilirlik uygulaması Sarmer ve ark. tarafından 2000 yılında yapılmıştır (76).

SF-36 (Short Form-36) Yaşam Kalitesi Ölçeği: Genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini sorgulayan SF-36 anketi, 8 farklı kategoride 36 soru içermektedir. Sağlıklı popülasyon ve çeşitli hastalıklarda yaşam kalitesi karşılaştırılmasında kullanılabilir. Fiziksel fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı, emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı, vitalite, sosyal işlevsellik, ruhsal sağlık, ağrı ve genel sağlık algısı SF36'nın alt kategorilerini oluşturmaktadır (77). Her bölüm kendi içinde 0-100 puan aralığında puanlanmaktadır. 0 kötü sağlık durumunu gösterirken, 100 iyi sağlık durumunu göstermektedir.

Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği (PUKI): Ölçekte 24 soru olup subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlerinde bozulmanın değerlendirildiği 7 bileşenden oluşmaktadır. 24 sorunun 19'u öz bildirim sorusudur. Son 5 soru yatak partneri veya oda arkadaşı tarafından cevaplandırıldığı için puanlamaya katılmaz, sadece klinik bilgi için kullanılmaktadır. Her maddenin yanıtı son bir aydaki belirtili sıklığına göre 0-3 arasında puanlanmaktadır. 7 öge de maddelere göre hesaplanarak 0-3 arasında puan alır. Toplam skor 0-21 arasında olup yüksek değerler uyku kalitesinin kötü, uyku bozukluğu seviyesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Toplam PUKI skorunun 5'ten büyük olması iyi ve kötü uykunun ayırt edilmesinde %89,6 duyarlılık ve %86,5 özgünlük ile tanısal değeri mevcuttur (78). Ülkemize özgü geçerlilik ve güvenilirlik uygulaması Agargün ve ark. tarafından yapılmıştır (79).

Beck anksiyete ölçeği (BECK-A): Anksiyete semptomlarını tanımlayan 21 maddeden oluşan Likert tipi bir ölçektir. Her madde kendi içinde hiç-hafif-orta-şiddetli düzeyde olmak üzere

derecelendirilmiş olup 0-3 arasında puanlanmaktadır. Toplam skor 0-63 arasında değişir. Toplam skor <10 minimal veya yok, 10-18 hafif-orta, 19-29 orta-şiddetli, 30-63 şiddetli anksiyete varlığını göstermektedir (80).

Beck Depresyon Ölçeği (BECK-D): Depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel, motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Her biri 0-3 puan arasında değerlendirilen 4 maddelik 21 sorudan oluşan Likert tipi bir ölçektir. Hastalar 4 madde içinden son hafta içinde nasıl hissettiklerini en iyi anlatan cümleyi seçer. Elde edilen puan 0-63 arasında değişir. Toplam puan 1-10 normal, 11-16 hafif duygudurum bozukluğu, 17-20 sınırda klinik depresyon, 21-30 orta düzeyde depresyon, 31-40 ciddi düzeyde depresyon, >40 çok şiddetli depresyonu göstermektedir (81).

Hastalar HBS varlığı açısından değerlendirildi ve HBS tanı kriterlerini karşılayanlara Uluslararası huzursuz bacak sendromu çalışma grubu hastalık şiddet ölçeği (HBSŞÖ) uygulanarak hastalık şiddeti belirlendi. Bu ölçek her biri 0-4 arası derecelendirilen 10 sorudan oluşmaktadır. Toplam skor hastalık şiddetini yansıtmaktadır. Maksimum skor 40'dır ve 1-10 arası hafif, 11-20 arası orta, 21-30 arası şiddetli, 31-40 arası ise çok şiddetli hastalık olarak derecelendirilmiştir (82).

3.2.İstatistiksel yöntem

Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğunun test edilmesinde Kolmogorov-Smirnov veya Shapiro-Wilk testleri kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan ölçümsel değişkenler için bağımsız gruplarda T-Testi, normal dağılıma uymayan ölçümsel değişkenler ise Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm istatistik analizlerde önemlilik değeri $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza ACR 2016 FMS tanı kriterlerine uyan 100 kadın hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 45,12±10,33 olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri ve uygulanan ölçek sonuçları Tablo 8 ve Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 8: Hastaların demografik özellikleri

Yaş (n±SD)	45,1±10,3
Menopoz durumu -Premenopoz	52
(%) -Perimenopoz	15
-Postmenopoz	13
Gebelik sayısı (n±SD)	2,9±1,7
Medeni durum -Evli	74
(%) -Bekar	12
-Dul/Boşanmış	14
Eğitim durumu -Tahsil yok	12
(%) -İlkokul-ortaokul	46
-Lise-üniversite	42
Çalışma durumu -çalışıyor	32
(%) -emekli	6
-ev hanımı	62
VKİ (n±SD)	30,4±5,2
Şikayet süresi (yıl) (n±SD)	6,8±4,9
Tanı süresi (yıl) (n±SD)	1,8±2,1
Sigara kullanımı -hiç kullanmamış	66
(%) -bırakmış	18
-aktif kullanıcı	16
Alkol kullanımı -hiç kullanmamış	92
(%) -bırakmış	8
-aktif kullanıcı	0
Kahve tüketimi -içmiyor	35
(%) -haftada 1 fincan	34
-haftada 1 fincandan fazla	31
Ek sistemik hastalık sayısı (n±SD)	1±0,9
Fiziksel aktivite düzeyi -sedanter	29
(%) -hafif-orta aktif	48
-çok-aşırı aktif	23

FMS: Fibromiyalji sendromu, SD: standart deviasyon, VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 9: Hastalara uygulanan ölçek sonuçları

SF-36 parametreleri (n±SD)	
SF-36 fiziksel fonksiyon	55,6±21,3
SF-36 fiziksel rol kısıtlılığı	32,4±35,5
SF-36 emosyonel rol kısıtlılığı	43,2±40,3
SF-36 enerji	35,7±18,2
SF-36 ruhsal sağlık	53±14,7
SF-36 sosyal işlevsellik	61,2±23,6
SF-36 ağrı	45,1±20,6
SF-36 genel sağlık algısı	47,7±19,7
PUKI puanı (n±SD)	10,3±3,3
PUKI ≥ 6 (n=%)	96
Beck anksiyete grubu: Anksiyete yok	20
(n=%) Hafif anksiyete	55
Orta anksiyete	19
Şiddetli anksiyete	6
Beck anksiyete puanı (n±SD)	12,9±7
Beck depresyon puanı (n±SD)	15,5±6,7
Beck depresyon puanı > 17 (n=%)	42
FMS'ye bağlı zorlanma düzeyi (n±SD)	62,6±23,8
VAS skoru (n±SD)	6,2±1,6
FES puanı (n±SD)	54,7±15,2

SF-36: Short form 36, SD: standart deviasyon, PUKİ; Pittsburgh uyku kalitesi indeksi, FMS: Fibromiyalji sendromu, VAS: vizüel analog skala, FES: Fibromiyalji etki sorgulaması

Fibromiyalji sendromlu hastaların %62'sinde HBS eşlik ettiği saptandı ve ortalama HBSSÖ skoru 17±6 bulundu. Hastaların çoğunda HBS hafif ve orta şiddetteydi. Sonuçlar Tablo 9'da ayrıntılı gösterilmiştir.

Tablo 9: Hastaların huzursuz bacak sendromu yönünden değerlendirilmesi

HBS var (%)	62
HBSSÖ skoru (n±SD)	17±6
HBS şiddeti (%)	
Hafif	12
Orta	32
Şiddetli	18
Çok şiddetli	-
HBS semptom süresi (yıl) (n±SD)	4,7±3,1

FMS: Fibromiyalji sendromu, HBS: Huzursuz bacak sendromu, HBSSÖ: Uluslararası huzursuz bacak sendromu çalışma grubu hastalık şiddet ölçeği, SD: Standart deviasyon

Fibromiyalji sendromlu hastalarda HBS olan ve olmayanlar arasında demografik veriler ve kullanılan ölçekler açısından karşılaştırma yapıldı. HBS eşlik eden hastaların yaş ortalaması ($46,4 \pm 10,1$) HBS olmayanlara göre ($43 \pm 10,3$) daha yüksekti, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,065$). Diğer demografik özellikler açısından HBS olan ve olmayan FMS hastaları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Fibromiyalji etkilenme şiddetini gösteren FES skoru HBS olan grupta olmayanlara kıyaslandığında daha yüksekti, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,34$). VAS düzeyi HBS olan ve olmayan grupta benzerdi. Yaşam kalitesi değerlendirmesinde, SF-36'nın yalnızca fiziksel fonksiyon skoru HBS olan hastalarda belirgin daha düşük bulundu ($p=0,03$). SF-36'nın diğer alt parametreleri HBS olan ve olmayan hastalarda benzerdi. Uyku kalitesi, anksiyete ve depresyon düzeyleri de HBS olan ve olmayan hastalarda benzer bulundu. Ayrıntılı sonuçlar Tablo 10 ve 11'de gösterilmiştir.

Tablo 10: Fibromiyalji hastalarında HBS varlığının demografik özellikler yönünden karşılaştırılması

		HBS var n (%)	HBS yok n (%)	P değeri
Yaş (n±SD)		46,4±10,1	43±10,3	,065
Menopoz durumu-	Premenopoz	30(48,4)	22 (57,9)	,292
	Perimenopoz	10(16,1)	5(13,2)	
	Postmenopoz	22 (35,5)	11(28,9)	
Menopoz süresi (n±SD)		5,77±2,6	5,11±3,5	,103
Gebelik sayısı (n±SD)		3,02±1,7	2,71±1,9	,026
Medeni hali-	Evli	47(75,8)	27(71,1)	,310
	Bekar	6(9,7)	6(15,8)	
	Dul -Boşanmış	9(14,5)	5(13,2)	
Eğitim durumu-	Tahsil yok	7(11,3)	5(13,2)	,665
	İlkokul-ortaokul	31(50)	15(38,5)	
	Lise-üniversite	24(38,7)	18(47,4)	
VKİ (n±SD)		28,1±5,3	29,5±5,1	,395
Sigara kullanımı	-hiç kullanmamış	41(66,1)	25(65,8)	,256
	-bırakmış	12(19,4)	6(15,8)	
	-aktif kullanıcı	9(14,5)	7(18,4)	
Alkol kullanımı	-hiç kullanmamış	58(93,5)	34(89,5)	,795
	-bırakmış	4(6,5)	4(10,5)	
	-aktif kullanıcı	0(0)	0(0)	
Kahve tüketimi	-içmiyor	29(46,8)	6(15,8)	,180
	-haftada 1 fincan	17(27,4)	17(44,7)	
	-haftada 1 fincandan fazla	16(25,8)	15(39,5)	
Çalışma durumu-	Çalışıyor	20(32,3)	12(31,6)	,144
	Emekli	4(6,5)	2(5,3)	
	Ev hanımı	38(61,3)	24(63,2)	
Sistemik hastalık sayısı (n±SD)		1±0,9	0,9±1	,166
Fiziksel aktivite düzeyi-	Sedanter	18(29)	11(28,9)	1
	Hafif-orta aktif	29(46,8)	19(50)	
	Çok-aşırı aktif	15(24,2)	8(21,1)	

FMS: Fibromiyalji sendromu, HBS: Huzursuz bacak sendromu, SD: Standart deviasyon, VKİ: vücut kitle indeksi

Tablo 11. Fibromiyalji hastalarında HBS varlığının ölçeklere göre değerlendirilmesi

	HBS var (n±SD)	HBS yok (n±SD)	P değeri
VAS skoru	6,1±1,6	6,3±1,6	,580
FES skoru	55,8±15	52,8±15,6	,344
SF-36 parametreleri			
SF-36 fiziksel fonksiyon	52,2±20,5	61±21,8	,033
SF-36 fiziksel rol kısıtlılığı	29,4±36	37,2±34,4	,172
SF-36 emosyonel rol kısıtlılığı	37,9±39,8	51,8±40	,104
SF-36 enerji	34,2±19,3	38±16,3	,192
SF-36 ruhsal sağlık	50,9±14,5	56,4±14,7	,070
SF-36 sosyal işlevsellik	61,6±23,6	60,5±24	,860
SF-36 ağrı	42,6±20,6	49,2±20,2	,141
SF-36 genel sağlık algısı	45,4±19,1	51,4±20,4	,069
PUKI skoru	10,4±3,5	10,1±3	,632
Beck anksiyete skoru	13,8±7,4	11,3±6	,052
Beck depresyon skoru	15,9±6,9	14,9±6,4	,505

FMS: Fibromiyalji sendromu, HBS: Huzursuz bacak sendromu, SD: standart deviasyon, VAS: vizüel analog skala, FES: Fibromiyalji etki sorgulaması, SF-36: Short form 36, PUKİ; Pittsburgh uyku kalitesi indeksi,

TARTIŞMA

Bu çalışmada FMS tanılı hastalarda HBS görülme sıklığının saptanması ve HBS eşlik edenlerde hangi demografik özelliklerin ön planda olduğunun ve HBS'nin, FMS hastalık şiddetine ve ağrı skoruna, uyku kalitesine, hastanın anksiyete ve depresyon durumuna ve yaşam kalitesine olan etkilerinin saptanması amaçlanmıştır.

Literatürde FMS ile HBS birlikteliğini değerlendiren çalışmalarda %20-65,6 arasında değişen oranlar mevcuttur (83-85). Bu yüksek fark kullanılan tanı kriterlerinin farklı olması veya çalışma tasarımlarıyla ilişkili olabilmektedir. Bu çalışmada Uluslararası huzursuz bacak sendromu çalışma grubu tanı kriterlerine göre HBS sıklığı araştırıldı. FMS'li hastaların %62 sinde HBS eşlik ettiği saptandı. Literatürde FMS'li hastalarda HBS sıklığını araştıran ilk çalışmalardan biri olan Yunus ve ark. çalışmasında bu oran %31 olarak tespit edilmiştir (84). Shaver ve ark. ise 442 FMS'li kadınla yaptıkları çalışmada FMS'li hastalarda HBS sıklığını % 20.1 olarak bildirmişlerdir (86). Bu çalışmaların ikisinde de tanı kriteri olarak UHBSÇG tanı kriterleri kullanılmamıştır. Bizim çalışmamıza benzer olarak, UHBSÇG kriterleri kullanılarak yapılan bir çalışmada FMS'li 332 kadın hastada 5 yıllık bir takip süreci içerisinde %64 oranında HBS eşlik ettiği tespit edilmiştir (87).

Çalışmamızdaki FMS hastalarında HBS eşlik eden grubun yaş ortalaması HBS olmayanlara göre daha yüksekti ($46,4 \pm 10,1$ vs $43 \pm 10,3$). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. FMS'nin HBS'ye göre daha genç yaşta görülmesi ve bu çalışmada HBS'nin FMS zemininde araştırılması bu sonuca sebep olmuş olabilir. FMS hastalarıyla yapılan başka bir tez araştırmasında da HBS olan ve olmayan grubun yaş ortalamaları 50.8 ± 13.3 ve 47.2 ± 12.2 olarak tespit edilmiş ($p=0.59$) (88). FMS zemininde gelişen HBS'nin yaşla korelasyonu istatistiksel olarak ispatlanamamış olsa da Berger ve ark. (89) yaptığı çalışmada 443 HBS hastasından oluşan grubun yaş ortalaması 56,1 iken , 3647 kişilik sağlıklı popülasyonun yaş ortalaması 49,2 tespit edilmiştir. Literaturdeki benzer çalışmalar ışığında HBS'nin ilerleyen yaşla birlikte

sıklığının ve şiddetinin arttığının da bilinmesiyle, ileri yaş FMS hastalarının HBS varlığı açısından daha yakın takibe alınması uygun bir yaklaşım olacaktır.

FMS hastalarının medeni durumlarının, eğitim seviyelerinin ve çalışma durumlarının HBS gelişimi ile ilişkisini değerlendirdiğimizde HBS olan ve olmayanlar arasında anlamlı fark saptamadık. Yine fiziksel aktivite düzeyini de HBS olan ve olmayan grupta benzer saptadık. Çalışmamıza benzer bir tez araştırmasında da benzer sonuçlara rastlanmıştır (90).

Çalışmamızdaki FMS hastaları kıyaslandığında HBS mevcut olan grubun olmayan gruba göre daha fazla geçirilmiş gebelik (gravida) sayısına sahip olduğu görüldü ($p=0,02$). Sarberg ve ark. çalışmasında (91), gebelikte HBS semptomlarının ortaya çıktığı veya şiddetlendiği ve %31 hastada gebelik sonrası 3 yılda hala HBS semptomlarının devam ettiği gösterilmiş. Başka bir çalışmada da multipar kadınların 1 doğum yapmış ya da hiç doğum yapmamış kadınlara göre daha erken yaşta HBS semptomları gösterdiği saptanmıştır (89). Bu durum FMS hastalarının gebelik ve postpartum dönemde yönetiminde dikkate değer bir veri olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Fibromiyalji sendromlu hastalarda uyku kalitesi kontrol grubuna göre daha kötüydü. Ancak, bu hastalarda HBS varlığının uyku kalitesine etkisini değerlendirdiğimizde, HBS olan ve olmayan grupta benzer PUKİ skorları elde ettik. Başka bir deyişle, FMS'li hastalarda HBS eşlik etmesinin uyku kalitesi üzerinde ek bir negatif etkisi olmadığını saptadık. Ancak literatürde bunun tersi sonuçlar mevcut. FMS tanılı 232 kadın hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, HBS eşlik edenlerin HBS eşlik etmeyenlere kıyasla uykuyu başlatma ve sürdürmede daha çok zorlandıkları ve dinlenmeden uyanma oranının daha yüksek olduğu saptanmış (87). Yine Saltzman ve ark. (83) 172 FMS hastasıyla yaptıkları çalışmada da HBS eşlik eden FMS hastalarının, HBS tanısı olmayan hastalara göre daha yüksek PUKİ skorlarına sahip olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada ağrı skorları açısından değerlendirmede HBS varlığının FMS hastalarında ağrı skorlarını etkilemediği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da FMS

hastalarında HBS olan ve olmayan grupta VAS ağrı düzeyleri ve Fibromiyalji etki şiddetini gösteren FES skorları benzer bulunmuştu. Literatürde farklı sonuçlara rastlandı. Civelek ve ark. (88) FMS tanılı 115 kadın hastayla yaptığı araştırmada FMS ye HBS eşlik eden grupta daha yüksek FES VE PUKİ skorları tespit edilmiş. Literatürdeki bu sonuçlara rağmen, objektif bir uyku değerlendirme yöntemi olan polisomnografi kullanılarak FMS hastalarında HBS'nin uyku kalitesine etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı.

Kronik ağrılı durumlar kişilerin yaşam kalitesini belirgin bozmaktadır. FMS ve HBS'nin her ikisi de yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik hastalıklardır. SF-36 ile değerlendirdiğimiz yaşam kalitesi analizinde “sosyal işlevsellik” dışındaki tüm alt başlıklarda HBS mevcut olan grupta daha düşük skorlar olduğunu tespit ettik. Ancak, yalnızca “fiziksel fonksiyon” alt başlığındaki kötü etkilenim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Genel olarak FMS’de yaşam kalitesinin bozulduğunu ancak HBS eşlik etmesinin additif bir etkisinin olmadığını saptadık. Literatürde FMS’ye eşlik eden HBS’nin hayat kalitesine etkisinin de değerlendirildiği, 30 HBS’li hasta ve 30 sağlıklı bireyin dahil edildiği bir çalışmada HBS hastaları içinde FMS tanısı da olan grubun SF-36 anketiyle değerlendirildiğinde anlamlı düzeyde daha düşük ağrı ve genel sağlık algısı skorlarına sahip olduğu görülmüş (93).

Tek başına HBS tanısının depresyon ve anksiyete bozukluklarına zemin hazırladığı ve hastalığın şiddeti arttıkça daha sık görüldüğü bilinmektedir (92). FMS hastalarında eşlik eden HBS varlığının emosyonel durumu nasıl etkilediğini ele aldığımız çalışmamızda, anksiyete ve depresyon skorları HBS eşlik eden grupta daha yüksek olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,052$). Yılmaz ve ark. (93) 30 HBS hastası ve 30 sağlıklı bireyle yaptığı çalışmada HBS ve FMS bulguları olan hastaların hiçbir hastalığı olmayan grupla karşılaştırıldığında anksiyete puanlarında üç kat artma olduğu tespit edilmiş. Sonuç olarak, özellikle anksiyete bulguları ön planda olan FMS hastalarında, HBS varlığının erken tespiti ve

tedavi edilmesinin, FMS tedavi başarısının da artırılması açısından önem arz ettiğini düşünmekteyiz.

Literatürdeki benzer çalışmalarla kıyaslandığında çalışmaya dahil edilen hasta sayımız düşüktü. Oldukça sık görülen bu iki hastalık arasındaki birlikteliğin, FMS’de HBS gelişimi için muhtemel risk faktörlerinin, HBS’nin FMS prognozu üzerindeki etkilerinin değerlendirilebilmesi için daha fazla katılımcının dahil edileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.



SONUÇLAR

1. Fibromiyalji sendromu yaşam kalitesi, emosyonel durum ve uyku üzerinde olumsuz etkileri olan kronik bir hastalıktır.
2. FMS’de HBS görülme sıklığı normal popölasyona göre belirgin olarak artmıştır.
3. FMS’ye HBS eşlik etmesi ağrı düzeyi, FMS şiddeti, yaşam kalitesi, uyku kalitesi ve depresyon üzerine ek bir olumsuz etki göstermemektedir. Yalnızca anksiyete düzeylerindeki artış daha belirgin olmaktadır.
4. FMS hastalarında HBS eşlik etmesi yaşam kalitesini hastaların sosyal işlevselliğini azaltarak kötü yönde etkilemektedir.
5. FMS hastaları içinde gebelik sayısı fazla olanlarda HBS görülme sıklığı daha fazladır.

KAYNAKLAR

1. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 9;22(8):3891.
2. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-29.
3. Bilgilişoy Filiz M, Çakır T. Güncel tanı kriterleri ile huzursuz bacak sendromu. *Türk Osteoporoz Dergisi* 2015;21:87-95
4. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, Winkelmann J. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2018 Nov;17(11):994-1005.
5. Smythe H. Tender points: evolution of concepts of the fibrositis/fibromyalgia syndrome. *The American journal of medicine.* 1986;81:2-6.
6. 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. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism.* 1990;33:160-72.
7. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013; 17(8): 356.
8. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2005;34:140-4.
9. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain research and treatment.* 2012;2012:426130.

10. Arnold, L.M.; Fan, J.; Russell, I.J.; Yunus, M.B.; Khan, M.A.; Kushner, I.; Olson, J.M.; Iyengar, S.K. The fibromyalgia family study: A genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum.* 2013, 65, 1122–1128.
11. Mergener, M.; Becker, R.M.; dos Santos, A.F.; dos Santos, G.A.; de Andrade, F.M. Influence of the interaction between environmental quality and T102C SNP in the HTR2A gene on fibromyalgia susceptibility. *Rev. Bras. Reum.* 2011, 51, 594–602.
12. Mickle, A.D.; Shepherd, A.J.; Mohapatra, D.P. Sensory TRP channels: The key transducers of nociception and pain. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2015, 131, 73–118.
13. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment optionsupdate. *Curr Pain Headache Rep.* 2016;20(4):25.
14. Calis M, Gokce C, Ates F, Ulker S, Izgi HB, Demir H, et al. Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2004;27(1):42-6.
15. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1994;37(11):1583-92.
16. Gür A, Cevik R, Sarac AJ, et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1504–6.
17. Akkus S, Delibas N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology* 2000; 39: 1161-3.

18. T. Giesecke, D. A. Williams, R. E. Harris et al., "Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors," *Arthritis and Rheumatism* vol. 48, no. 10, pp. 2916–2922, 2003.
19. Choy EHS. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:513–20.
20. Moldofsky, Harvey MD; Scarisbrick, Phillip BS; England, Robert BA; Smythe, Hugh MD Musculoskeletal Symptoms and Non-REM Sleep Disturbance in Patients with "Fibrositis Syndrome" and Healthy Subjects, *Psychosomatic Medicine.* 1975;37:341-351.
21. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2007;36:339-56.
22. Mezhov V, Guymer E, Littlejohn G. Central Sensitivity and Fibromyalgia. *Intern Med J.* 2021 Jun 17. doi: 10.1111/imj.15430. Epub ahead of print. PMID: 34139045.
23. Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2008;37:339-52.
24. Smart, P.A.; Waylonis, G.W.; Hackshaw, K.V. Immunologic profile of patients with fibromyalgia. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 1997;76:231–234.
25. Kotter I, Neuscheler D, Gunaydin I, et al. Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up. *Rheumatology International* 2007; 27: 1031-9.
26. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett.* 2014 Oct;161(2):200-3.

27. Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D. et al. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol* 16, 645–660 (2020).
28. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndrome. *Rheumatology*. 2003;701-12
29. Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2004;10:53-8.
30. Civelek GM, Ciftkaya PO, Karatas M. Evaluation of restless legs syndrome in fibromyalgia syndrome: an analysis of quality of sleep and life. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2014;27:537-44.
31. Dinerman H, Goldenberg DL, Felson DT. A prospective evaluation of 118 patients with the fibromyalgia syndrome: prevalence of Raynaud's phenomenon, sicca symptoms, ANA, low complement, and Ig deposition at the dermal-epidermal junction. *The Journal of rheumatology*. 1986;13:368-73.
32. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *The Journal of rheumatology*. 1993;20:1557-60.
33. Kessler, R. C. et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289,3095–3105 (2003).
34. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The Am College of Rheumatol 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72.
35. Clauw DJ. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clin Proc*. 2015 May;90(5):680

36. Evcik D, et al. Fibromiyalji tanı ve tedavi önerileri. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği, 2018.
37. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600-610.
38. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2011;38(6):1113-1122.
39. Bennett RM, Friend R, Marcus D, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 1364-73.
40. Uğurlu H, Arasıl T. Fibromiyalji. Arasıl T (ed). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyonda Yeni Ufuklar.* Güneş Kitapevi 2012.
41. Lucas N, Macaskill P, Irwig L, Moran R, Bogduk N. Reliability of physical examination for diagnosis of myofascial trigger points: a systematic review of the literature. *The Clinical journal of pain.* 2009;25(1):80-9.
42. Tunks E, McCain GA, Hart LE, Teasell RW, Goldsmith CH, Rollman GB, et al. The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls. *J Rheumatol.* 1995;22(5):944-52.
43. Matsui T SK, Ozawa N, et al. Diagnostic utility of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies for very early rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology.* 2006; 33 (12):2369-71.

44. Coury F, Rossat A, Tebib A, Letroublon MC, Gagnard A, Fantino B, et al. Rheumatoid arthritis and fibromyalgia: a frequent unrelated association complicating disease management. *J Rheumatol*. 2009;36(1):58-62.
45. Aytür YK. Fibromiyalji sendromu. In: Şebnem Ataman, Peyman Yalçın, editörler. *Romatoloji*. 1 st ed. Ankara: Medikal-Nobel Tıp; 2012. p. 755-75.
46. Wolfe F, Petri M, Alarcon GS, Goldman J, Chakravarty EF, Katz RS, et al. Fibromyalgia, systemic lupus erythematosus (SLE), and evaluation of SLE activity. *J Rheumatol*. 2009;36(1):828.
47. Dogru A, Balkarli A, Cobankara V, Tunc SE, Sahin M. Effects of vitamin D therapy on quality of life in patients with fibromyalgia. *The Eurasian journal of medicine*. 2017;49(2):113
48. Von Känel R, Müller-Hartmannsgruber V, Kokinogenis G, Egloff N. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain. *Pain medicine*. 2014;15(9):1609-18.
49. Holman AJ. Is hypermobility a factor in fibromyalgia? *J Rheumatol*. 2002;29(2):396-8.
50. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):318-328.
51. Butler AC, Chapman JE, Forman EM, Beck AT. The empirical status of cognitivebehavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(1):17 31.
52. Offenbacher M, Stucki G. Physical therapy in the treatment of fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology Supplement*. 2000;113:78-85.

53. Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome a systematic review. *Eur J Pain*. 2010;14(1):5-10.
54. Kia S, Choy E. Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines*. 2017;5(2):20.
55. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*. 2008;136(3):432-44.
56. Walitt B, Urrutia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, Hauser W. Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):Cd011735.
57. Spaeth M. Is pregabalin a safe and effective treatment for patients with fibromyalgia? *Nature Reviews Rheumatology*. 2008;4(10):514.
58. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(4):1264-73.
59. Hauser W, Walitt B, Fitzcharles MA, Sommer C. Review of pharmacological therapies in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):201.
60. Kelly KM. Gabapentin. Antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology*. 1998;38:139-44.
61. Clauw DJ. Fibromyalgia. In: Marc C. Hochberg AJS, Josef S. Smolen. Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman, editor. *Rheumatology*. 2: Mosby Elsevier; 2011. p. 701-11.

62. Coccagna G, Vetrugno R, Lombardi C, Provini F. Restless legs syndrome: an historical note. *Sleep Med.* 2004;5:279–83.
63. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. *Sleep Med.* 2014 Aug;15(8):860-73.
64. Yalınay Dikmen P. Erişkinlerde huzursuz bacak sendromu tedavisi: Amerikan nöroloji akademisinin pratik kılavuz özeti. *Journal of Turkish Sleep Medicine* 2017;4:59-64
65. Patrick L. Restless legs syndrome. Pathophysiology and the role of iron and folate. *Altern Med Rev* 2007;12:101-11
66. Tunc T, Karadağ YS, Doğulu F, İnan L. Predisposing Factors of Restless Legs Syndrome in Pregnancy. *Mov Disord* 2007;22:627-31.
67. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. *Neurology.* 2016 Apr 5;86(14):1336-1343.
68. Ferrini-Srambi L. RLS-like symptoms: Differential diagnosis by history and clinical assessment. *Sleep Med* 2007;8:3-6.
69. Song YY, Hu RJ, Diao YS, Chen L, Jiang XL. Effects of exercise training on restless legs syndrome, depression, sleep quality, and fatigue among hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2018; 55: 1184–95.
70. Gonzalez-Latapi P, Malkani R. Update on Restless Legs Syndrome: from Mechanisms to Treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019 Jun 27;19(8):54. doi: 10.1007/s11910-019-0965-4. PMID: 31250128.

71. Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindehutte J, Tings T, Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand.* 2007;115:347-50.
72. Happe S, Sauter C, Klosch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome *Neuropsychobiology.* 2003;48:82-6.
73. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a doubleblind, cross-over study. *Neurology.* 2002;59:1573-9
74. Yasuda T, Nishimura A, Katsuki Y, Tsuji Y. Restless legs syndrome treated successfully by kidney transplantation--a case report. *Clin Transpl.* 1986:138.
75. Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med.* 2001;10:335-41.
76. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatology international.* 2000;20:9-12.
77. Ware JE. SF-36 Health Survey Update [Internet]. Vol. 25, *SPINE*. Available from: <http://journals.lww.com/spinejournal>
78. Buysse Charles F Reynolds Ill DJ, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. Vol. 28, *Psychiatry Research.*
79. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The Validity and Reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Turkish Journal of Psychiatry.* 1996;7(2).

80. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Nov;63 Suppl 11:467-72.
81. Beck AT (1972). *Depression: Causes and Treatment*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press. ISBN 0-8122-1032-8.
82. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al; International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-32.
83. Viola-Saltzman M, Watson NF, Bogart A, Goldberg J, Buchwald D. High prevalence of restless legs syndrome among patients with fibromyalgia: a controlled cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*. 2010 Oct 15;6(5):423-7.
84. Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ*. 1996;312:1339.
85. Zoppi M, Maresca M. Symptoms accompanying fibromyalgia. *Reumatismo*. 2008 60; 3: 217-20
86. Shaver JL, Wilbur J, Robinson FP, Wang E, Buntin MS. Women's health issues with - fibromyalgia syndrome. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15:1035- 45.
87. Stehlik R, Arvidsson L, Ulfberg J. Restless legs common among female patients with fibromyalgia. *Eur Neurol* 2009;61(2):107-11.

88. Mete Civelek Gül, Fibromiyalji sendromu ve huzursuz bacak sendromu birlikteliği: yaşam ve uyku kalitesi analizi, Uzmanlık tezi, Başkent üniversitesi Tıp fakültesi, Fiziksel tıp ve rehabilitasyon anabilim dalı, 2011
89. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the Risk of Restless Legs Syndrome in the General Population. *Arch Intern Med.* 2004;164(2):196–202. doi:10.1001/archinte.164.2.196
90. Tavukcuoğlu Portakal Gülşen, Fibromiyalji sendromu ve huzursuz bacak sendromunun klinik birlikteliğinin değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, Trakya üniversitesi Tıp fakültesi, Fiziksel tıp ve rehabilitasyon Anabilim dalı, 2011
91. Sarberg M, Josefsson A, Wiréhn AB, Svanborg E. Restless legs syndrome during and after pregnancy and its relation to snoring. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 Jul;91(7):850-5.
92. Winkelmann J, Prager M, Lieb R, Pfister H, Spiegel B, Wittchen HU, Holsboer F, Trenkwalder C, Strohle A. "Anxietas tibiarum". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. *J Neurol* 2005;252:67-71
93. Yılmaz, NH, Cantürk E, Düz ÖA, Parlakoğlu B, Polat B, Çakar E, ve ark. The Prevalence of Fibromyalgia in Patients with Restless Legs Syndrome. *Turk Noroloji Dergisi* 2016;22(4):161–66.