



**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA
SİTOKİNLERİN MONOSİT EKSPRESYON
DÜZEYLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evrim ÖĞÜT

FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali GÜR

TEMMUZ-2011

T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA
SİTOKİNLERİN MONOSİT EKSPRESYON
DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evrim ÖĞÜT
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali GÜR

TEMMUZ-2011

Bu tez Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
TF. 10.29 numaralı proje ile desteklenmiştir

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde önemli katkı sağlayan ve bu tezin hazırlanmasında çok büyük emeği geçen ve bu tezin danışmanlığını yapan sayın hocam Prof. Dr. Ali GÜR' e gösterdiği sabır, emek ve önderliği için teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Savaş GÜRSOY, Doç. Dr. Ercan MADENCİ, Doç. Dr. Özlem ALTINDAĞ ve Yrd. Doç. Dr. Ali AYDENİZ' e sonsuz teşekkürler.

Klinik rotasyonlarımda bilgilerinden faydalandığım Dahiliye, Nöroloji ve Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dallarının değerli hoca ve asistanlarına teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, fizyoterapistlerimize, hemşire ve personellerimize de teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuvar çalışmalarında bize yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Beyhan CENGİZ, Yrd. Doç. Dr. Serdar ÖZTUZCU ve tüm merkez laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği geçen anne ve babama, bu zorlu zaman diliminde beni büyük bir sabırla destekleyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Ali ÖĞÜT' e ve bu eğitim sürecinde sıkça zamanından çalmak zorunda kaldığım sevgili oğlum Ali Kerem' e teşekkürü borç bilirim.

Dr. Evrim ÖĞÜT
Gaziantep 2011

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
TABLO LİSTESİ.....	XIII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Fibromiyalji Sendromu.....	2
2.1.1. Tanım; Terminoloji ve Sınıflama.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etyopatogenez.....	4
2.1.4.1. Santral Teoriler.....	5
2.1.4.1.1. Uyku bozukluğu.....	5
2.1.4.1.2. Ağrı modülasyon bozukluğu.....	6
2.1.4.1.3. Merkezi Sinir Sisteminde Biyokimyasal Değişiklikler.....	7
2.1.4.1.4. Nöroendokrin Disfonksiyonu.....	10
2.1.4.1.5. Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Aktivitesi.....	11
2.1.4.1.6. Psikolojik Bozukluk, Posttravmatik Stres ve Fiziksel Travma.....	12
2.1.4.2. Periferik Teoriler.....	12
2.1.4.2.1. Kas ve Kas İşlevlerinde Bozukluk.....	12
2.1.4.2.2. Otonomik Disfonksiyon.....	13
2.1.4.2.3. İmmünolojik Mekanizmalar.....	14
2.1.5. Fibromiyalji Sendromunda Klinik.....	15
2.1.5.1. Semptomlar.....	15

2.1.5.1.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler.....	15
2.1.5.1.1.1. Ağrı.....	15
2.1.5.1.1.2. Tutukluk.....	15
2.1.5.1.1.3. Yumuşak dokularda öznel şişlik hissi.....	16
2.1.5.1.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Belirtiler.....	16
2.1.5.1.2.1. Yorgunluk – halsizlik.....	16
2.1.5.1.2.2. Sabah yorgunluğu.....	16
2.1.5.1.2.3. Uyku bozukluğu.....	16
2.1.5.1.2.4. Pareteziler.....	17
2.1.5.1.3. Sendroma Eşlik Eden Belirtiler.....	17
2.1.5.1.3.1. Psikolojik bulgular.....	17
2.1.5.1.3.2. Baş ağrısı.....	17
2.1.5.1.3.3. Dismenore.....	17
2.1.5.1.3.4. İritabl kolon sendromu.....	17
2.1.5.1.3.5. Sicca semptomları.....	17
2.1.5.1.3.6. Kadın üretral sendromu (FUS)..	18
2.1.5.1.3.7. Raynaud fenomeni.....	18
2.1.5.1.3.8. Diğer belirtiler.....	18
2.1.5.2. Semptomları Etkileyen Faktörler.....	18
2.1.5.3. Klinik Bulgular.....	19
2.1.5.3.1. Hassas noktalar.....	19
2.1.5.3.2. Deri kıvrımı hassasiyeti.....	21
2.1.5.3.3. Kutanöz hiperemi.....	21
2.1.5.3.4. Deride retiküler pigmentasyon.....	21
2.1.6. Fibromiyalji Tanı Kriterleri.....	21
2.1.7. Fibromiyalji Sendromunun Alt Tipleri.....	22
2.1.8. Laboratuvar İncelemeleri ve Görüntüleme Yöntemleri.....	23
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	23
2.1.9.1. Miyofasiyal Ağrı Sendromu.....	24
2.1.9.2. Kronik Yorgunluk Sendromu.....	25
2.1.9.3. Gerilim Miyozit Sendromu.....	27

2.1.9.4. Metabolik Hastalıklar.....	27
2.1.9.5. Maligniteler.....	28
2.1.9.6. Kas Hastalıkları.....	28
2.1.9.7. Psikojenik ağrı.....	29
2.1.9.8. Diğer klinik durumlar.....	29
2.1.10. Fibromiyalji Sendromunda Tedavi.....	29
2.1.10.1. Hasta eğitimi.....	30
2.1.10.2. Kognitif- davranışsal tedavi.....	30
2.1.10.3. Fiziksel tıp uygulamaları ve egzersiz tedavileri...31	
2.1.10.4. Medikal tedavi.....	33
2.1.11. Prognoz.....	34
2.2. Sitokinler.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
3.1. Çalışma Grupları.....	40
3.2. Örneklerin Hazırlanması ve Yöntem.....	40
3.3. Kullanılan Ölçekler.....	43
3.3.1. FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) Fibromiyalji Etki Anketi	43
3.3.2. Modifiye yorgunluk etki skalası	44
3.3.3. Ağrı ve günlük aktivitelere yorgunluk etkisi (VAS).....	44
3.3.4. Nottingham Health Profile (Nottingham Sağlık Profili).....	44
3.3.5. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D).....	44
3.3.6. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A).....	45
3.4. Verilerin Analizi.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55
EKLER.....	70

III. ÖZET

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA SİTOKİNLERİN MONOSİT EKSPRESYON DÜZEYLERİ

Dr. Evrim ÖĞÜT

Uzmanlık Tezi, Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Gür

Temmuz-2011, 69 sayfa

Fibromiyalji Sendromu (FMS); üç aydan uzun süren yaygın kas ağrıları, yorgunluk ve uyku bozukluğu ile seyreden hassas noktaların tanıda önemli yer aldığı kronik bir ağrı sendromudur. Oluşumunda birçok mekanizma öne sürülmekle birlikte etyopatogenezinde önde gelen teorilerden biri sitokinlerin rolü olduğudur. Çalışmamızda; hasta ve sağlıklı kadınlarda IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α nın monosit ekspresyon düzeylerini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR AD polikliniğine başvuran 68 FMS hastası ve 40 sağlıklı kadın dahil edildi. Her iki grup için; menapoz durumu, medeni hali, gebelik sayısı, canlı doğum sayısı, çocuk sayısı, boy, kilo, VKİ, hastalık tanı süresi, eğitim durumu, geçirilmiş cerrahi öykü, eşlik eden sistemik hastalık, kullandığı ilaçlar, sigara ve alkol alışkanlığı, hassas nokta sayısı, VAS, FIQ, HAM-A ve HAM-D, MYES ve NHP' yi içeren detaylı form dolduruldu. Hasta ve kontrol gruplarından 08.30-09.30 saatleri arasında EDTA' lı tüplere alınan tam kan PBMC' nde TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β ekspresyonu FACS Flow Sitometri cihazında okutulularak çalışıldı.

Çalışmaya alınan 68 FMS hastasının ve 40 kontrol grubunun hepsi kadın olup yaş ortalamaları, VKİ' si ve diğer demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). FMS hastalarında; eklemlerde sabah sertliği, kronik ağrı, yansıyan ağrı, yorgunluk dinlendirmeyen uyku, ekstremitelerde subjektif şişlik öyküsü, parestezi, sıkıntı, baş ağrısı, dismenore, irritabl kolon sendromu, depresyon görülme oranı kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). FMS' li hasta grubunda hastanın hastalık şiddetini global değerlendirme skoru, doktorun hastalık şiddetini global değerlendirme skoru, VAS, HAM-A ve HAM-D, FIQ, MYES toplam skoru, NHP-total subskor değerleri kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$).

Çalışmamız FMS' li hastalarda sitokinlerin monositlerden ekspresyonu açısından anlamlı fark bulmamakla birlikte ($p>0,05$), bu konuyla ilgili serum ve PBMC ilişkili ölçümlerin birlikte yapıldığı daha detaylı çalışmalar gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji, Monosit ekspresyonu, TNF- α , IL1- β , IL-6, IL-8

IV. ABSTRACT

MONOCYTE EXPRESSION LEVELS OF CYTOKINES IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA SYNDROME

Dr. Evrim ÖĞÜT

Residency Thesis, Department of Physical Medicine and Rehabilitation

Supervisor: Prof. Dr. Ali Gür

July 2011, 69 pages

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a chronic pain syndrome in which tender points take a significant place in diagnosis and which is characterized by sleep disturbance, fatigue and widespread myogenic pain that lasts longer than three months. Although there are several mechanisms suggested for its formation, the argument that cytokines play a role is one of the most noted theories for its etiopathogenesis. This study aims to determine monocyte expression levels of IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α in patients with FMS and healthy females.

The study consisted of 68 patients with FMS who were admitted to Gaziantep University Medical Faculty PTR Department and 40 healthy females. A detailed form has been filled out for both groups which included menopausal state, marital status, number of pregnancies, number of live births, number of children, body height, weight, BMI, time elapsed since diagnosis, educational status, previous surgical history, accompanying systemic diseases, medication, smoking and drinking habits, number of tender points, VAS, FIQ, HAM-A and HAM-D, MFIS and NHP. In whole blood PBMCs drawn in tubes with EDTA from patients and control group between 08.30-9.30 hrs, TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β expression was evaluated using FACS Flow Cytometry device.

All 68 FMS patients and 40 healthy controls were females, while no statistically significant difference was found between their average ages, BMIs and other demographic information ($p>0,05$). Prevalancy rates of morning stiffness in joints, chronic pain, referred pain, fatigue, unrefreshing sleep, history of subjective swelling of extremities, paresthesia, distress, headache, dysmenorrhea, irritable colon syndrome, depression were statistically significant and higher in patients with FMS than in control group ($p<0,05$). Patient's global evaluation score, physician's global evaluation score, VAS, HAM-A and HAM-D, FIQ, total MFIS score, NHP total subscore values were statistically significantly increased in patients with FMS than in control group ($p<0,001$).

Whereas our study did not reveal significant difference in terms of expression of cytokines from monocytes in FMS patients ($p>0,05$), it propounds the necessity of further studies on the subject in which serum and PBMC related measurements are performed together.

Keywords: Fibromyalgia, Monocyte expression, TNF- α , IL1- β , IL-6, IL-8

V. KISALTMALAR

ACR	: American College of Rheumatology; Amerikan Romatoloji Derneği
ACTH	: Adrenokortikotropik hormon
BH (GH)	: Büyüme hormonu
BMI	: Vücut Kitle İndeksi (VKİ)
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CRH	: Kortikotropin releasing hormon
CRP	: C Reaktif Protein
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromiyografi
ELİSA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
EULAR	: The European League Against Rheumatism
FIQ	: Fibromyalgia Impact Questionnaire (Fibromiyalji Etki Anketi)
GMCSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus
HAM-A	: Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği
HAM-D	: Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği
LPS	: Lipopolisakkarid
MAO	: Monoaminoksidaz
MYES(MFIS)	: Modifiye Yorgunluk Etki Skalası
NHP	: Nottingham Sağlık Profili
PBMC	: peripheral blood mononuclear cells (periferel kan mononükleer hücreleri)
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PHA	: Lectin Phytohemagglutinin
PMA	: Phorbol Myristic Acetate
TPI	: Hassas Nokta İndeksi (Tender Point Index)
TRH	: Tirotropin Releasing Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
VAS	: Vizüel Analog Skala-Görsel Analog Skala

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Fibromiyaljili hastalarda sıkça birlikte görülen somatik ve psikolojik semptomlar.....	18
Tablo 2: ACR 1990 Fibromiyalji tanı kriterleri.....	22
Tablo 3: Fibromiyalji ile ilişkili olan sistemik hastalıklar ve ayırıcı tanı.....	23
Tablo 4: FMS ile MAS arasındaki farklar.....	25
Tablo 5: 2008 EULAR' ın FMS tedavi kılavuzu.....	34
Tablo 6: Sitokinler ve Fibromiyalji ile muhtemel ilişkili durumlar.....	39
Tablo 7: Grupların demografik özellikleri.....	46
Tablo 8: Grupların semptom ve bulgularının karşılaştırılması.....	47
Tablo 9: Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	48
Tablo 10: Grupların monositlerden sitokin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.....	48

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: ACR tanı kriterlerine göre 18 hassas nokta.....	20
Şekil 2: FMS hastalarında yaygın ağrı, uyuşma ve yanmanın en sık göröldüğü bölgeler.....	20
Şekil 3: Bir katılımcının analiz sonucu örneği.....	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji Sendromu (FMS); üç aydan uzun süren yaygın kas ağrıları, yorgunluk, bitkinlik ve uyku bozukluğu ile seyreden hassas noktaların tanıda önemli yer aldığı kronik bir ağrı sendromudur. Görülme sıklığı; kadınlarda %3,4, erkeklerde %0,5 olarak bildirilmektedir. Hastaların %70- 80 kadındır. Her yaş grubunda (çocuklar dahil) görülebilmesine rağmen, FMS' ye sıklıkla 30-50 yaş grubunda sedanter kadınlarda rastlanmaktadır.

Etyopatogenezi henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte uyku düzensizliği, nöroendokrin işlev bozukluğu, bölgesel kan akımı değişikliği, metabolik ve immünolojik bozukluklar gibi çeşitli faktörlerin genetik faktörlerle birlikte rolü olduğu ileri sürülmüştür. Etyopatogenezi bilinmediği gibi tanı için kullanılan spesifik bir test ve tedavisi de bulunmamaktadır.

FMS etyopatogenezinde önde gelen teorilerden biri sitokinlerin hem etyolojide hem de çekirdek semptomların (ağrı, yorgunluk, ruhsal durum ve uyku bozukluğu) şiddetinde rolü olduğudur. İnterlökin 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8 ve tümör nekrosis faktör- alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin doğrudan santral ve periferel nöropatik ağrının oluşumuna katkıda bulundukları gösterilmiştir. Bu proinflatuar sitokinler, psikolojik, davranışsal ve hormonal değişiklikler gibi ağrıyı da oluşturan ve arttıran, santral sinir sistemine sinyal oluşturlar. Bu değişimler sıklıkla 'hastalık cevabı' olarak adlandırılır ve FMS' li hastaların semptomlarına benzer bulgulardır.

Sitokinlerin FMS semptom ve bulgularıyla ilişkisini, etyopatogenezdeki yerini araştırmak için yapılan çalışmalarda bazı çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu çelişkilerin ölçüm metodları ve eksprese edildikleri yerden doğrudan bakılıp bakılmadığı ile ilişkili olduğunu düşündüğümüzden; biz çalışmamızda direkt eksprese edildikleri monositlerde düzeylerini belirlemeyi amaçladık.

Yaptığımız bu çalışmada; FMS' li ve sağlıklı kadınlarda IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α nın monosit ekspresyon düzeylerini belirlemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1. Tanım; Terminoloji ve Sınıflama

Fibromiyalji Sendromu (FMS); etyolojisi bilinmeyen, 3 aydan uzun süren yaygın vücut ağrısı ve duyarlı noktalarla karakterize kronik non-inflamatuvar ve non-otoimmün bir yumuşak doku romatizması tipidir. Kronik ağrıya; uyku bozuklukları, psikolojik bulgular (sıkıntı, depresyon, anksiyete bozuklukları), gastrointestinal sistem bulguları (spastik kolon), genitoüriner sistem bulguları (kadın üretral sendrom, dismenore vs), yorgunluk, parestezi ve eklem yerlerinde subjektif doku şişliği eşlik edebilir.

Fibromiyalji kelimesi Latince kaynaklıdır; fibre: lif, mys: kas, algos: ağrı, ia: durum anlamına gelir. Yunus ve arkadaşları ‘fibrositis’ kelimesi yerine FMS’ yi tercih etmişlerdir, çünkü fibrositis kelimesinde ki –itis eki iltihabi bir durumu tanımlar oysa FMS’ de iltihabi bir durum söz konusu değildir (1) .

FMS, primer ve sekonder olarak iki grupta incelenmiştir. Primer FMS’ de hastalığa neden olan veya eşlik eden bir durum yoktur. Sekonder FMS’ de ise bu durumu açıklayacak başka bir neden mevcuttur. Ancak ACR (American College of Rheumatology; Amerikan Romatoloji Derneği), bu ayrımın tanı amacı ile kullanılmasını önermemektedir. Bu sınıflama daha çok araştırmalarda kullanılmaktadır (2) .

2.1.2. Tarihçe

Belirli bir organik nedene dayandırılmayan kas ve iskelet sistemi ağrıları Hipokrat zamanından beri bilinmektedir. 18. yüzyılda Avrupalı doktorlar, yumuşak doku ağrısını eklem romatizmalarından ayırt etmişler ve daha sonra bunu kas romatizması kategorisine sokmuşlardır (1). İlk olarak, bu hastalığın romatizmal bir durum ve kasta ağrılı noktalarla beraber olduğu Froriep tarafından 1843’ te tarif edilmiştir (1).

1904 yılında Gowers, kas ağrıları ve kas romatizmasının fibroz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürerek ‘fibrositis’ terimini kullanmıştır. Stockman da fibröz dokuda ödematöz değişiklikler gördüğünü ileri sürmüştür (1,3).

Yaklaşık yarım yüzyıl boyunca ‘fibrositis’ tanımı kullanılmıştır. Lewis ve Kellgren 1930’ lu yıllarda derin kas dokusu içine hipertonic salin enjeksiyonu sonrası gelişen yansıyan ağrıyı tanımlamışlardır. 1950’ li yıllarda Lewis ve Kellgren hastalardaki psikolojik değişiklikleri sorgulamaya başlamışlardır (4). 1968’ de Trout FMS’yi sendrom olarak tanımlamış, yaygın kas-iskelet sistem ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kaslarda tendon yapışma yerlerindeki hassasiyeti belirtmiştir (1). 1976 yılında Hench; bu sendromdaki temel sorunun kas ağrısı olduğunu belirterek bu hastalığın ‘‘fibromiyalji’’ olarak adlandırılmasını önermiştir (5).

1970’li yılların ortasında Smythe ve Moldofsky, ‘tender point’ (hassas nokta) olarak isimlendirdikleri anatomik lokalizasyonları tariflediler. Bu noktaların fibromiyaljisi olan hastalarda, kontrol grubuna göre daha hassas bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca, Yunus ve arkadaşları fibromiyaljili hastalarda uykunun 4. evresi olan non-REM evresinde bir bozukluk olduğunu ve bunun sonucunda kas duyarlılığının bu hastalarda arttığını belirtmiştir (6).

1980’li yıllarda ‘fibromiyalji’ terimi kullanımı tercih edilmeye başlanmıştır. Smythe ve arkadaşları 1981 yılında hassas noktaları olan ve başka sistemik ve romatizmal hastalıkların ekarte edildiği bu hastalıklar için, tanı kriterleri önermiştir. Günümüze kadar bu kriterlerde bazı değişiklikler yapılmış olup 1990 yılında ACR’ nin çok merkezli kriter komitesi tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı olarak tanımlandığı kriterler yayımlanmıştır. Kuzey Amerika’ nın 16 merkezinde 293 FMS’ li hasta ve 265 kontrol hastası alınarak, toplam 558 hasta üzerinde yapılan çalışma sonucunda ‘ACR Fibromiyalji Sendromu Kriterleri’ oluşturulmuştur. Bu kriterlerin %88,4 duyarlı ve %81,1 hassas olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, primer ve sekonder ayrımının uygun olmadığı ve başka hastalıklarla ilgili laboratuvar ve radyografik bulguların fibromiyalji tanısına engel olmadığı vurgulanmıştır (7).

2.1.3 Epidemiyoloji

FMS birçok ülkede yaygın olarak rastlanılan bir klinik antitedir. FMS erişkinlerin yaklaşık %2’sinde görülür ve kadınlarda erkeklere göre daha yaygındır (8).

Geniş bir saha araştırmasında ACR sınıflandırmasına uygun FMS, kadınlarda %3,5 erkeklerde %0,5 arasında saptanmıştır (9).

Hastalığın prevalansı genel dahiliye kliniklerinde %5-7 iken, romatoloji kliniklerinde %10-20 olarak bildirilmiştir. Romatoloji kliniklerinde en sık görülen ikinci romatizmal hastalıktır (10). FMS' nin beyaz ırkta görülme oranı daha sıktır. Coğrafi dağılımla hastalık arasında bir bağlantı görülmemiştir.

Hastalık 14-84 yaşları arasında, en sık da 35-50 yaşlarında görülmektedir. FMS kadınlarda erkeklerden 9-10 kat daha sık görülmektedir (11). FMS' nin çocuklarda da yaygın olduğu kabul edilmektedir; ancak çocuklardaki semptomları belirlemek zor olduğundan prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Jüvenil fibromiyalji' nin klinik özellikleri yetişkin fibromiyalji' sine benzerdir (12).

Türkiye'de her yıl yaklaşık olarak 100.000 kişiye FMS tanısı konmakta ve bu sayının her geçen gün giderek artmakta olduğu bildirilmektedir (13). Çeşitli çalışmalarda, prevalans oranı kadınlarda %0.7 -%13, erkeklerde ise %0.2-%3.9 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (14).

2.1.4 Etyopatogenez

Fibromiyalji etyolojisi ve patogenetik mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (15). FMS' nin oluşmasına katkıda bulunan birçok mekanizma olduğu düşünülmektedir. Travma, enfeksiyon, otoimmün, genetik, endokrin ve emosyonel faktörler üzerinde durulmakla birlikte kesin neden bilinmemektedir (16,17). Hastalar, hastalık öncesinde en sık grip ve viral bir enfeksiyondan, düşme ya da motorlu araç kazası gibi büyük fiziksel travmalar ve bazı emosyonel travmalardan ya da özellikle kortikosteroid kesilmesi gibi ilaç değişikliklerinden bahsederler (18,19). Fibromiyalji; Lyme hastalığı, parvovirus, HIV, Cocksachie ve influenza virüs enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (20).

Bazı çalışmalarda fibromiyalji sendromunun ailesel yoğunlaşma gösterdiği şeklinde görüşler öne sürülmektedir. Yunus' un 39 fibromiyalji hastası ile yaptığı bir çalışmada hastaların her birinin, en az bir birinci derece yakınında benzer bulgular olduğu bildirilmiştir (21). FMS' li hastaların aile fertlerinden bir veya daha fazlasında, ağrı semptomları veya romatolojik hastalıkların olduğu klinisyenler tarafından sık

olarak gözlenmektedir (22). FMS oluşumunda ailevi nedenler yaygın şekilde gözlenmesine rağmen, veriler genetik rolün sınırlı olduğunu ortaya koymuştur (23).

Patogeneizde çeşitli teoriler öne sürülmekte ancak, bu konuda görüş birliği bulunmamaktadır (24, 25). Bunlar içinde santral ve periferik teoriler, immünolojik teoriler, genetik teoriler daha önemli yer tutmaktadır.

1) Santral Teoriler

1. Uyku bozukluğu
2. Ağrı modülasyon bozukluğu
3. Merkezi sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler
4. Nöroendokrin disfonksiyon
5. Santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesi
6. Psikolojik bozukluk, posttravmatik stres ve fiziksel travma

2) Periferik Teoriler

1. Otonomik disfonksiyon
2. Kas ve kas işlevlerinde bozukluk
3. İmmunolojik mekanizmalar

2.1.4.1. Santral Teoriler

2.1.4.1.1. Uyku bozukluğu

FMS' li hastaların büyük çoğunluğunda dinlendirmeyen uyku hikayesi vardır. Genellikle uykuya dalmada sorun vardır ve hastalar sık sık uyanarak uykularının bölündüğünden yakınırırlar. Bu durum hastaların sabahları dinlenememiş olarak uyanmalarına neden olur (19,26, 27).

FMS' li hastaların elektroensefalografilerinde (EEG), uyku sırasında anormal paternlerin olduğu ilk kez Moldofsky ve ark. tarafından gösterilmiştir (28). Biyoelektrik özellikleri farklılıklar gösteren iki uyku türü vardır:

- 1- Sakin (non-REM) uyku
- 2- Aktif (REM) Uyku

Normal bir kişi, uykuya dalınca, 60-90 dakika süreli non-REM uyku dönemine girer. Sonra REM ve non-REM uyku dönemleri birbirini izler (29). Normalde uykunun non-REM denilen 4. periyodunda, saniyede 1-2 dalganın görülmesi gerekmektedir. FMS' li hastalarda ise bu dönemin, saniyede 10-12 dalgalık bir alfa dalga akımıyla

bölündüğü saptanmıştır. Bu anormal patern alfa EEG non-REM anomalisi olarak isimlendirilir ve göreceli olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olması ile karakterizedir. FMS' ye eşlik eden uyku bozukluğuna alfa-delta uykusu denir (28). Alfa -delta uykusu (4. dönem uyku problemleri); bazı psikiyatrik sendromlar, emosyonel stresler, fiziksel travma sonrası, romatoid artrit, kronik yorgunluk sendromu, nokturnal myoklonus ve uyku apnelerinde de görülebilmektedir (30).

FMS' li 101 hastanın yaşam kalitesi üzerine uykunun etkisini değerlendiren bir çalışmada %99 hastada düşük uyku kalitesi belirtilmiş ve uyku bozukluğunun şiddeti ile ağrı, yorgunluk ve FMS' li hastaların sosyal fonksiyonları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (31).

FMS patogeneğinde yavaş dalga uyku bozukluğunun gerçek rolü ne olursa olsun yapılan çalışmalarda uyku bozukluğunun çeşitli klinik bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca uyku bozukluğunun sadece tek bir endojen bozukluğa mı bağlı olduğu, yoksa anksiyete, depresyon veya FMS' nin gece ağrısına sekonder olarak mı geliştiği, yani uyku bozukluğunun mu FMS' yi oluşturduğu, yoksa FMS' nin mi uyku bozukluğu oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir (32).

2.1.4.1.2. Ağrı modülasyon bozukluğu

FMS' de ağrı duyarlılığında artış olduğu bilinmektedir. Serotonin, endorfin ve substans P gibi maddelerin uyku, ağrı veya kişilik değişimleri üzerine etkileri olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda gerek hassas nokta gerekse kontrol noktalarında ısı, basınç ve elektriksel uyarılara karşı ağrıya toleransta azalma saptanmıştır (33,34). FMS' de nosisepsiyonun santral ve periferik bozuklukları tanımlanmış ve bu bozuklukların FMS' li hastalardaki artmış ağrı deneyimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Deri ve kaslardaki nosiseptor sistemler henüz bilinmeyen mekanizmalarla fibromiyalji semptomlarının oluşumu için değişikliklere zemin hazırlar. Bu değişiklikler kas veya diğer yumuşak doku yaralanmalarından sonra ağrı oluşturunca maddelerin salınmasından kaynaklanabilir. Bu ağrı mediyatörleri, transient potential channel vanilloid subfamily member 1 (TRPV1), acid sensing ion channel (ASIC) reseptörleri ve purino-receptors (P2X3) gibi önemli nosiseptor sistemleri sensitize edebilir. Bunları takiben doku enflamasyon mediatörleri ve sinir büyüme faktörleri bu reseptörleri uyarabilir ve ağrı

sensitivitesindeki temel değişikliklere sebep olabilir (35) .Nosiseptor aktivasyon inflamatuvar sitokinler, prostaglandinler, bradikinin ve serotonin gibi ağrı oluşturucu substanları kapsayabilir. Ayrıca değişmiş periferel ağrı mekanizmalarına ilaveten FMS' li hastaların çoğu santral sensitizasyon ve sekonder hiperaljezi gibi anormal santral ağrı mekanizmaları bulgularını da gösterir. FMS hastalarında talamus ve nukleus caudatus' ta tek foton emüsyon tomografi (SPECT) ile gösterilen azalmış bölgesel kan akımı serebral yapıların artmış ağrı algılamasında ki rolünü göstermektedir (36). Birbiri ile ilişkili bu ağrı mekanizmaları, artmış ağrı sensitivitesinin sürdürölmesi için daima tonik nosiseptif inputlara ihtiyaç duyar. Yapılan kas enjeksiyonları ile periferel nosiseptif inputların azalmasına bağlı olarak FMS ağrısının iyileşmesi bu teoriyi desteklemektedir (35).

2.1.4.1.3. Merkezi Sinir Sisteminde Biyokimyasal Değişiklikler

Serotonin: Serotonin ve P maddesi çalışmaları, FMS' li hastalarda klinik semptomların anlaşıłmasına ve bu hastalardaki düşük ağrı eşiğinin açıklanmasına yardımcı olabilir. Serotonin, MSS' de non-REM uykusunun düzenleyicisi, ağrı stimülasyonunun algılanması ve ruh hali üzerine etki eden mekanizmalarda da görev yapan bir nörotransmitterdir. Hem talamusta hem de periferik sinir sisteminde ağrı algılamasını etkiler. Substans P' nin fonksiyonlarını düzenler. Serotonin triptofandan yapılır ve beyin sapındaki rafe nukleus' unda bulunur. Yapılan bir çalışmada triptofan düzeylerinin FMS' li hastalarda sağlıklı kontrollere göre azaldığı gösterilmiştir (37, 38). FMS' li hastalarda serotonin ve prekürsörü olan triptofan mekanizmaları anormaldir. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, serum serotonin konsantrasyonları azalmış, plateletlerde serotonin reuptake reseptörlerinin sayısı artmıştır. Ağrı şiddeti ve subjektif sabah ağrısı ile serum serbest triptofan düzeyi arasında ters korelasyon vardır (39,40).

Trombositlerde, membran yüzeyinde serotonin gerilim bölgeleri vardır. FMS' li hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında trombositlerdeki serotonin gerilim reseptörlerinin yoğunluğundaki artış, serum serotonin düzeyindeki azalma, serotonin yetmezliği varsayımını desteklemektedir (29,39-41).

Serotonin, HPA (hipotalamo-pitüiter-adrenal) aksının sirkadiyen fluktuasyonunu etkiler. Çeşitli çalışmalar serotonin ve serotonin agonistlerinin pituiter-adrenal sistemi stimüle ettiğini, hipotalamustan CRH salınımını stimüle ettiğini, HPA aksı aktivitesinin

serotonin düzeyleri ve serotonin reseptörleri yoğunluğuyla paralel olduğunu göstermiştir (40).

Kas-iskelet sistemi ağrısı, anksiyete, uykusuzluk, psödodepresyon, barsakla ilişkili yakınmalar, dizestezi, hipotiroidizm, iklimle ilişkili alevlenmeler ve hatta immün hücrelerin disfonksiyonunun serotonin eksikliğine bağlı olduğu bildirilmektedir (29, 39). Tedavide kullandığımız trisiklik antidepresanların etkinliklerinin nedeni tam bilinmemekle birlikte analjezik ve uykuyu düzenleyici etkilerinin, serotonin geri alımını bloke etmelerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (42).

Substans P: Nöropeptid ailesinin bir üyesi olan P maddesi de FMS' de önemi olduğu düşünülen bir biyokimyasal mediatördür. Artmış substans P düzeyleri üzüntü, gerginlik, yoğunlaşma zorluğu, ağrı ve bellek bozukluğuyla bağlantılıdır. Substans P' nin etki mekanizması belirsizdir. Kuramsal olarak egzersizle, endorfinler ve opioid peptidlerle düzeyi artmakta, aksonal düzeyde salınımının inhibe edilmesiyle de ağrı duyarlılığı düzenlenebilmektedir (41).

Substans P ağrıya özgül olmayıp, davranışsal aktivasyonla ilgilidir ve immünolojik fonksiyonları düzenler. Ağrı algılanmasının başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Artmış P maddesi, nosiseptif yolağı üzerinde aktivitenin uzamasına sebep olur ve postsinaptik NMDA(N-methyl-D-aspartate) reseptörlerinin aktivasyonunu potansiyalize eder. Bunu takiben de ilave iyon kanalları açılır, intraselüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve santral duyuşal yollarda aksiyon potansiyeli oluşumu kuvvetlendirilir. Ağrı tedavisinde yeni kullanılmakta olan bazı ilaçların bu mekanizmaları inhibe ederek, santral sensitizasyonu azalttığı düşünülmektedir. Serotonin, P maddesi, nitrik oksit, K (potasyum), siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediyatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyarak periferik sensitizasyon (hassaslaşma) dediğimiz olayı meydana getirirler (43).

Russel ve ark. (39), 32 olgu ve 30 sağlıklı kontrolü incelediklerinde FMS hastalarında BOS' da substans P düzeyleri kontrolden 3 kat daha yüksek, ama muayene de hassas noktaların bulunması ile arasında ki bağlantı zayıftı. BOS substans P düzeyi ile ilişkili belirli bir klinik özellik gösterilememiştir. Kronik yorgunluk sendromlu hastalarda da BOS'daki P maddesi düzeyi normal iken, FMS' li hastalarda yüksek bulunmuştur (44).

Endorfin: En yüksek konsantrasyonda hipofiz ve hipotalamusta bulunur. MSS dışında ince barsak, plasenta ve plazmada bulunur. Endorfinler ağrı duyumunu vücudun birçok bölgesinde modüle ederler. Endojen opioidler; opioid reseptörlerini etkileyerek ağrıyı giderir, analjezi oluştururlar. Temel endorfin, β - endorfindir. α (alfa) ve γ (gama) endorfinler, β -endorfinin bölünmesiyle meydana gelir. Bunlar beyin hücrelerinde nöromodülatör ve/veya nörotransmitter olarak etkindirler. Endorfinlerin analjezik etkisi morfinden yaklaşık 30 kat daha fazladır. Bu nedenle bunlara ‘iç morfin’ anlamında endorfin denmektedir.

Endorfin hipotezinin varlığı Moldofsky ve ark.1 zorlu egzersize bağlı olarak endorfin sisteminin aktive olduğu bilinen maraton koşucularında, uykuda oluşturdukları bozukluklarla, FMS oluşturmamaları veya Mc Cain’ in kardiyovasküler egzersiz yapan hastalarda ağrı, hassas nokta skorları ve psikolojik sıkıntıda azalma olduğunu göstermesi gibi dolaylı yollarla belirtilmiştir (45, 46). Bu çalışmalara karşın Vaeroy ve ark.1, 2 ayrı çalışmada FMS’ li hastaların BOS’ unda ‘endorfin, dinorfin A, met-enkefalin, arg – phe’ düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulamamışlardır (47).

Nöropeptid düzeyleri ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları, FMS’ de ağrı modülasyon fonksiyonlarının bozulmuş olduğunu düşündürmektedir (48). FMS’ li hastalarda periferik ya da spinal dorsal boynuz nöronlarında fonksiyonel değişikliklere ilişkin direkt bir kanıt olmamakla birlikte; zararlı stimulusa karşı davranış cevabına ilişkin çeşitli laboratuvar çalışmaları, FMS’li hastaların nöronal değişikliklere uygun olarak anormal ağrı duyarlılığı konusunu ortaya koymuştur (49).

Katekolaminler: Adrenerjik aktivite artışı anksiyete, sıkka semptomları, Raynaud benzeri fenomenin yanı sıra irritabl barsağa neden olabilir. FMS’nin asıl bulgusu olan yaygın ağrı da sempatik disfonksiyonla açıklanabilir (48). Russel ve ark. (50) BOS norepinefrin düzeyinin düşüklüğünü tespit edip, bunun FMS etyopatogenezinde rol oynayabileceği görüşünü ortaya atmıştır. Norepinefrin düzeyleri ile hassas nokta sayısı, ağrı skalası ve Hamilton anksiyete skorları arasında bir ilişki bulunmuştur. Yunus ve ark. (51), FMS’li hasta ile kontrol grubu arasında serum ve idrar katekolamin değerleri yönünden anlamlı bir fark bulamamışlardır.

FMS’ de otonom disfonksiyon varlığı ve serotonin metabolizmasının etkisi gibi veriler katekolaminerjik ve serotonerjik sistemlerde gen polimorfizmi araştırmalarına

yol açmıştır. Katekolamin metabolizmasında Catechol-O-Methyl Transferase (COMT) enzimi geninde tek nükleotid polimorfizmi (SNP) ile Val-158-Met genotipi görülmüştür (52,53). Bu genotipin FMS’de sık olduğu ve katekolamin metabolizmasının bozulduğu bildirilmiştir. Bu durumda katekolaminler yeteri kadar katalize edilememekte, bunlar endorfinlerin ‘mü’ reseptörleri ile ilişkisini bozmaktadır ve Val-158-Met genotipi taşıyanlarda ağrı duyarlılığı artmaktadır (54). Serotoninerjik sistem çalışmalarında 5HTT serotonin transport geni araştırmalarında s/s genotipi oranı FMS olanlarda daha yüksek bulunmuş ve bunun depresyon, psikolojik sıkıntı düzeyleri ile ilişkili olduğu FMS’ de en azından bir alt grupta değişmiş serotonin metabolizmasına işaret ettiği bildirilmiştir (55). Bunun yanında 5HT 2A reseptör geninde T102C polimorfizminin FMS etyolojisinde rolü olmadığı, fakat nosisepsiyonda rol oynayabileceği bildirilmiştir (56). Aynı şekilde bir kontrollü çalışmada 5HTT transport geni polimorfizmi ile FMS arasında ilişki bulunamamıştır (57).

2.1.4.1.4. Nöroendokrin Disfonksiyonu

FMS’nin kadınlardaki yüksek prevalansı, ağrı ve hassasiyetin menstrüel siklus periyodlarıyla değişkenlik göstermesi, çoğu hastada semptomların premenapoz ve menapoz döneminde artması (cerrahi veya doğal menapozdan sonra ortaya çıkması) araştırmacıları bu konuya yönlendirmiştir. Fibromiyalji ile cinsiyet hormonları arasındaki ilişki üzerinde durulmakta ve özellikle FMS semptomlarından hormonal düzensizliğin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda östrojen ile P maddesi ve serotonin arasında bir ilişkinin var olduğu ve bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir (58). Buna ek olarak yapılan deneysel çalışmalarda iskelet kası myoblastlarında östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (59). Bununla birlikte Akkuş ve ark. (60), FMS’ li kadın hastalarla sağlıklı kontroller arasında serum östradiol, LH ve FSH seviyelerinin anlamlı farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. FMS’ li hastalarda, adrenal bez cevap azlığı ve fazla ACTH salınımı gibi HPA aksın anormal fonksiyon bozukluğu ile ilgili nörohormonal bozukluklar bildirilmiştir. Crafford ve ark. FMS’li hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerini sağlıklı kontrollerden daha düşük bulmuşlar, CRH stimülasyonuna kortizol cevabının, FMS’li hastalarda sağlıklı gruba oranla azaldığını gösterilmişlerdir (61). Gür ve ark.nın (62) yaptığı bir

çalışmada FMS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük kortizol düzeyleri bulunmuş ve bu kortizol düşüklüğünün daha çok depresyon skoru yüksek çıkan hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Ayrıca FMS'li hastalarda, yorgunluk ve uyku düzensizliği olanlar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, kortizol düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuş olup kortizol düzeyi ve hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Prolaktinin gece sekresyonu, BH (büyüme hormonu) gibi kısmen uykuya bağımlı olduğu için FMS'de potansiyel olarak önemli olabileceği düşünülmüştür. Günlük 24 saatlik siklusda (REM uykusu sırasında) BH sekresyonunda en büyük artış uykunun başlaması birlikte ya da hemen önce olmaktadır. En fazla miktarda prolaktin de uyku sırasında salınmaktadır. Uykusuz kalan kişilerde serum BH yanı sıra prolaktin konsantrasyonlarında da azalma görülür (63). Yapılan araştırmalarda FMS' de kan prolaktin düzeylerinde de artma saptanmış ve hiperprolaktinmik kadınlarda kontrol noktalarındaki hassasiyet eşiği de anlamlı derecede düşük bulunmuştur (64). FMS'li hastalarda tanımlanan bu bozukluklara ek olarak hipotalamo-hipofizer-tiroid aksı ve BH aksının da bozulduğu bildirilmiştir (65). Tiroid hormonu ve kortizonun her ikisinde BH üretimini düzenlerler. Bu hastalarda Tirotropin Releasing Hormona (TRH) yanıt olarak Tiroid Stimule Edici Hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının sekresyonunun beklenenden az artması, TRH' ya hipofizer yanıtın küntleştğini göstermektedir. Hipotiroidide ve kronik yüksek doz kortikosteroid tedavisi alanlarda FMS benzeri semptomlar sıklıkla görülür.

2.1.4.1.5. Santral Sinir Sisteminin Fonksiyonel Aktivitesi

FMS'li hastaların beyin yapılarının fonksiyonel aktivitesinde bozukluklar olabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden son yıllarda santral sinir sistemi yapılarının araştırmalarına ilgi her geçen gün artmaktadır. Bu yapılardan en çok talamus ve kaudat nukleus ilgi çekmiştir. Mountz ve ark. tarafından yapılan ilk çalışmada istirahat durumundaki bölgesel serebral kan akımını ölçmek için SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) kullanılmış ve hastalarda kontrollere göre talamus ve kaudat nukleusda bölgesel serebral kan akım miktarının belirgin düzeyde azaldığı tespit edilmiş ve bu bulgunun FMS'li hastalardaki düşük ağrı eşiği ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (66). Gür ve ark.nın (67), yapmış olduğu bir SPECT çalışmasında FMS' li

hastalarda kontrollere göre kaudat nukleusda artmış kan akımı bulunurken; sağ superior parietal, gyrus rectalis ve pons' da azalmış kan akımı bulunmuştur. Hamilton depresyon skalasına göre depresyon skoru 16' dan yukarı olanlarda, 16' nın altında olanlara göre pons kan akımı anlamlı olarak daha düşük bulunmuş, sağ superior parietal kan akımı ile sabah tutukluğu ve uyku bozukluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

2.1.4.1.6. Psikolojik Bozukluk, Posttravmatik Stres Ve Fiziksel Travma

Yapılan çalışmalarda spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi bazı araştırmacılarda, hastalığın psikolojik orjinli olduğu yönünde bir kanaat gelişmesine neden olmuştur. FMS semptomlarının başlaması sıklıkla bazı tetikleyici faktörlerle birliktelik göstermektedir (68). Stres kaynakları olarak tanımlanabilen fiziksel travma, infeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immunité aktivasyonu ve otoimmün hastalıkların bazı dönemleri bu tetikleyici faktörler arasında sayılabilir (69,70). Premorbid psikiyatrik durumlar, FMS gelişmesi için yatkınlık oluşturmaktadır. Depresyon bulguları gösteren FMS' li hastalarda diğer kronik ağrılı durumlarda olduğu gibi şiddetli kronik ağrıyı da içeren somatik semptomlar daha sık görülmektedir. Ancak depresyonlu ve depresyonsuz FMS' li hastalar karşılaştırıldığında hassas nokta sayısı ve psikolojik bozuklukların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (71,72). Yapılan bir başka çalışmada, FMS' lilerin yalnız %30'unda psikolojik bozukluk saptanmış, %70' i normal olarak bulunmuştur (73). Bu; psikolojik etyopatogenezi göz ardı etmemekle birlikte, FMS ile psikolojik bozukluklar arasındaki ilişkiye kuşkuyla bakmamıza yol açan bir sonuçtur.

2.1.4.2. Periferik Teoriler

2.1.4.2.1. Kas Ve Kas İşlevlerinde Bozukluk

Çok sayıda araştırmacı, FMS'deki ağrıyı açıklayabilmek için bu hastaların kas dokularındaki yapısal ve fonksiyonel anormallikleri araştırmışlardır. Bengtsson ve ark.ı FMS hastalarının trapezius kasındaki hassas bölgede, adenozin trifosfat (ATP), adenozin difosfat (ADP) ve fosfokreatin düzeylerinde azalma, adenozin monofosfat (AMP) ve kreatinde artma ile beraber kırmızı fibrillerde yırtılmalar olduğunu bildirmişlerdir (74). Bu durum, devamlı mikrotravmaya bağlı olarak oluşabilmekte ve bu hastalarda görülen egzersiz sonrası ağrı ve ağrılı durumlara katkıda

bulunabilmektedir. Uzun süreli kas gerginliği ve iskeminin fibromiyaljidaki ağrılı semptomları açıklayabileceğini ileri süren araştırmacılar mevcuttur (25). Kas biopsi çalışmalarında tipik olarak inflamatuvar özellik görülmez. Kas biyopsilerinde görülen değişiklikler membran, mitokondri ve kas liflerindedir. Spesifik olarak tip 2 liflerde atrofi, tip 1 liflerde ekmek içi manzarası, kırmızı lifler, yağ birikimi, glikojen birikimi, subsarkolemmal mitokondrial birikim ve milimetrede azalmış kapiller sayısı olarak bulunmuştur (75).

FMS' de yüzeysel EMG çalışmalarında Svebak ve arkadaşları bir farklılık saptamazken, Elert ve arkadaşları, kontraksiyonlar arasında kontrollerden daha yüksek seviyede elektromiyografik kas gerilimi saptamışlardır (76,77). FMS'de ağrının kaynağının periferik olduğunu gösteren kaslara ilişkin olan özellikler ve bulgular:

- Hastaların ağrılı bölgeyi göstermesi,
- Egzersizden tipik olarak 24 saat sonra ağrı artma,
- Epidural blokla ağrı azalma,
- Karakteristik miyaljik odakların (hassas noktalar) bulunması,
- Yüksek enerjili fosfat düzeylerinde fokal azalmalar,
- Hassas nokta bölgelerinde kas oksijenasyonunun fokal olarak bozulması,
- Hassas nokta bölgelerinde iğne EMG aktivitesinde artma saptanmasıdır (78).

Yapılan çalışmalara göre kas biyopsilerinde göze çarpan en önemli bulgu, inflamasyon değil, lokal anoksidir. Kasta bir sorunun varlığı kesin olmakla birlikte bu durum şimdilik histolojik, elektromiyografik çalışmalarla açıklanamamaktadır.

2.1.4.2.2. Otonomik Disfonksiyon

Bazı çalışmalarda FMS hastalarında otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir. FMS'li hastalarda sempatik sinir sistemi işlevlerine yönelik ilk çalışmalarda, plazma ya da idrar katekolamin düzeylerinde farklılık görülmemiştir. FMS'de yakın zamanlarda yapılan sempatik sinir sistemi fonksiyonu çalışmalarında deri mikrosirkülasyonunda saptanan değişiklikler, periferik sempatik aktivitenin adrenerjik komponentinin hipofonksiyonunu düşündürmektedir (79). Son zamanlarda yapılan çalışmalar FMS'nin hipofonksiyonel stres sistemleri ve özellikle de otonom sinir sistemi ve HPA aksla bağlantılı olabileceğini göstermiştir. Çalışmalar FMS hastalarının

strese karşı düşük sempatoadrenal reaktivite gösterdiklerini ortaya koymuştur. Bu bulgular ağrı ve strese karşı düşük sempatoadrenal reaktivite arasındaki ters ilişkiyi gösteren çalışmalarla uyumludur (80). Son bir çalışma FMS etyopatogenezinde endojen vazoaktif nöropeptidlerin işlev bozukluğuna işaret etmektedir. Endojen vazoaktif nöropeptidlerin hormon, nörotransmitter, immünmodülatör görevleri vardır ve bunlar asetilkolin için kotransmitterdirler, antiinflamatuvar aktivite gösterirler ve sinir sisitemini toksik etkenlere karşı korurlar. Bunlarda otoimmun disfonksiyon ve reseptör bağlanma işlevlerinin bozulmasının FMS gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (49).

2.1.4.2.3. İmmünolojik Mekanizmalar

Son yıllarda FMS' nin immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceğini bildiren yayınlar artmıştır. FMS' li hastaların %50'si şikâyetlerinin grip benzeri ateşli bir hastalıktan sonra ani olarak başladığını ifade etmektedir.

Ayrıca Coxackie, parvo ve HIV virüsü enfeksiyonlarından sonra da FMS geliştiği bildirilmiştir. Lyme hastalığı geçiren bazı vakalarda FMS tanısı konduğu ve bu hastaların çoğunun uygun antibiyotik tedavisine rağmen şikâyetlerinin gerilemediği bildirilmiştir. Bu nedenle FMS' de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün bir süreci tetikleyebileceği düşünülmüştür (81).

Antinükleer antikor (ANA) prevalansı çalışmaları çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Yunus ve ark.nın (82) çalışmalarında FMS' li hastalarda ANA pozitifliği sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık göstermemiş, ancak FMS' li hastalarda subjektif ağız kuruluğu daha yaygın olarak saptanmıştır. Bridges de FMS'li hastalarda saptanan ANA pozitifliği veya titrasyonu ile klinik bulgular arasında bağlantı saptayamamıştır (83). Bu hastalarda naturel killer (NK) hücre aktivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Bundan başka T hücre aktivasyon belirteçlerinde azalma ve aktive T hücreleri tarafından salınan interlökin düzeylerinde değişiklik olduğu da bildirilmiştir. Bu değişiklikler NK ve T hücre aktivasyonunun, serotonin seviyeleri ile olan ilişkisine bağlı olabilir.

2.1.5. Fibromiyalji Sendromunda Klinik

2.1.5.1. Semptomlar

FMS' li hastalar bir çok farklı şikayet ile doktora başvurmalarına rağmen en sık yakınma kronik yaygın ağrı, uyku bozukluğu ve yorgunluktur. FMS' de kronik yaygın kas iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, bitkinlik, sabahları yorgun uyanma, dinlenememe, sabah tutukluğu, yumuşak dokularda subjektif şişkinlik hissi, parestezi, tremor, aşırı terleme, soğuk ekstremiteler, globus hissi, kronik baş ağrısı (migren), temporomandibuler eklem ağrısı, dismenore, premenstrüel sendrom, iritabl kolon sendromu, dizüri (kadın uretal sendromu), fonksiyonel solunum sistemi semptomları, fonksiyonel kardiyak semptomlar, semptomların hava şartları ile değişmesi, semptomların stres ve anksiyete ile artması, anksiyete, Raynoud fenomeni, sıkka semptomları şeklinde çok farklı semptomlar vardır (40,79,84-87). Bu sendromda görülen belirtiler kas iskelet sistemine ait olanlar, kas iskelet sistemine ait olmayanlar ve sendroma eşlik eden diğer belirtiler şeklinde sınıflandırılabilir (81).

2.1.5.1.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler

2.1.5.1.1.1. Ağrı

Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas- iskelet sistemi ağrısıdır. Ağrının yaygınlığı; vücudun hem solunda hem sağında (bir tarafta daha fazla olabilir), hem alt hem üst vücut yarısında ve aksiyal iskelette ağrı olması, kronik olması ise 3 aydan daha uzun süredir devam etmesini ifade etmektedir (79). Ağrının tipi yakıcı ve kemirici, yoğunluğu ise orta şiddette veya şiddetli olarak tanımlanır (14). Hastaların % 90' ında bel, boyun ve omuzlarda lokalizedir. Özellikle aksiyal iskelet çevresindeki bu ağrılar dermatomal bir dağılım göstermezler. Ağrı sabahları artış gösterebilir ve şiddetli sabah tutukluğu ile beraber olabilir. Bazı hastalarda eklem ağrısı görülebilir, özellikle el eklemlerinde ağrı ve şişlikten yakınır. Ancak hastada genellikle gerçek bir eklem tutulumu yoktur. Ağrı soğuk, nem, stres, fiziksel çevre, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artar (1).

2.1.5.1.1.2. Tutukluk

Ağrıya eşlik eden önemli diğer bir yakınma da istirahatteki yaygın sertliktir. FMS' de %75–85 arasına görülmektedir. Daha çok sabahları görülen tutukluk bazı

hastalarda tüm gün sürebilmektedir. RA' dan farklı olarak yalnız ellerde değil tüm vücutta hissedilir ve fonksiyonel kayba neden olmaz (6,88,89).

2.1.5.1.1.3. Yumuşak dokularda öznel şişlik hissi

Hastaların yaklaşık yarısında yumuşak doku şişliği hissi vardır, görülme sıklığı %50'dir. Şişlik hissi genellikle ekstremitelerdedir. Özellikle sabahları gerçek bir şişlik olmaksızın bir şişme hissi ve kolayca yumruk yapamamaktan şikâyet ederler. Artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir. FMS' de objektif şişlik bulunmaz (6).

2.1.5.1.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Belirtiler

2.1.5.1.2.1. Yorgunluk – halsizlik

FMS' li hastaların yaklaşık olarak %75-90'ında orta ve ciddi düzeyde yorgunluk, halsizlik, bitkinlik görülebilir (7, 88). FMS' li hastalarda ağrıdan sonra en sık rastlanan semptomdur ve bazen ağrının da önüne geçecek kadar önemli olabilir. Yorgunluk, sabah yataktan kalkarken ve günün ileri saatlerinde en fazladır. FMS' deki yorgunluk, mental veya fiziksel çaba sonrası oluşan bir bitkinliktir ve iş kapasitesinde ve iş veriminde azalmaya neden olmaktadır (90). Unutkanlık ve konsantrasyon güçlüğüne yol açarak hastaların sosyal çevrelerinden uzaklaşmalarına da neden olmaktadır. Bu yüzden FMS'li hastalarda yorgunluk düzeyinin ve etkilerinin değerlendirilmesi çok önemlidir.

2.1.5.1.2.2. Sabah yorgunluğu

Uyku kalitesinin önemli bir göstergesidir. Mevsim dönümlerinde daha belirgindir. Hastalar yataktan kalkamadıklarını veya dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler (6, 91).

2.1.5.1.2.3. Uyku bozukluğu

FMS hastalarında uyku bozukluğu yaygındır. Hastaların yaklaşık %75'inde görülür. Hastalar geceleri sık uyandıklarını, sabah yorgun kalktıklarını ve sabah tekrar uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler. Uykuları hafiftir, yatakta sık döner ve silkinirler (6,19,88).

2.1.5.1.2.4. Paresteziler

Karıncalanma, duyu hissi kaybı, iğne batması şeklinde tanımlanır. Alt ekstremiteden çok, üst ekstremitede ve gövdede var olduğu belirtilir. Segmental dağılım söz konusu değildir. Hastaların %40- 60'ında vardır (1,92).

2.1.5.1.3. Sendroma Eşlik Eden Belirtiler

2.1.5.1.3.1. Psikolojik bulgular

Fibromiyaljili hastalar genellikle mükemmeliyetçi, sinirli, huzursuz ve ifade güçlüğü içinde bir görünüm sergilemekle beraber, somatizasyon bozukluğu ve ruh çökkünlüğü de nadir değildir (48). Psikolojik bulgular FMS' li hastalarının yaklaşık olarak %30-40'ında vardır. Bunlar anksiyete, stres ve depresyonu içerir. Çalışmalarda FMS'li hastalardaki psikolojik problemler diğer romatolojik hastalıklardaki psikolojik problemlerden benzerlik ve insidans açısından farklılık göstermemektedir (93,94).

2.1.5.1.3.2. Baş ağrısı

Migren ve migren dışı baş ağrıları FMS' li hastalarda %28-%58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (95).

2.1.5.1.3.3. Dismenore

Premenstrüel sendrom ve dismenore sık görülen yakınmalardan biridir. Dismenore %40-50 hastada görülmektedir (96).

2.1.5.1.3.4. İrritabl kolon sendromu

FMS' li hastaların yaklaşık % 60'ında irritabl kolon sendromu yakınmaları vardır. Başlıca belirtileri konstipasyon, diyare, abdominal distansiyon ve karın ağrısıdır (81).

2.1.5.1.3.5. Sicca semptomları

FMS'li hastalarda ağız ve göz kuruluğu herhangi bir ilaç kullanımına bağlı değildir. Bu semptomların anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. %12 oranında görülmektedir (82).

2.1.5.1.3.6. Kadın üretral sendromu (FUS)

FMS hastalarında üriner yakınmalara da rastlanmaktadır ve bu yakınmalar sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissinden oluşmakta, kadın üretral sendromu adını almaktadır. Özellikle geceleri sık idrara çıkarlar. İdrar kültürleri genellikle negatif çıkar (96,97).

2.1.5.1.3.7. Raynaud fenomeni

FMS'li hastalar soğukta ekstremitelerinin renk değiştirip beyazlaştığını ifade ederler. ACR çok merkezli çalışmasında sıklık %9 saptanmışken (7), Gürer' in (98) çalışmasında %27.5, Yunus ve ark.nın yaptığı bir çalışmada (82) primer fibromiyaljili hastalarda % 9, sağlıklı kontrol grubunda ise %3 oranında bildirilmiştir.

2.1.5.1.3.8. Diğer belirtiler

Hastalarda göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, çene ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, huzursuz bacak sendromu, fotosensitivite, kognitif sorunlar (düşünme, konsantrasyon bozukluğu ve bellek bozuklukları), mitral valv prolapsusu ve temporomandibular eklem disfonksiyonu gibi çeşitli semptomlar olabilir (99). Tablo 1'de FMS' de görülen semptomlar ve sıklıkları gösterilmiştir.

Tablo 1: Fibromiyaljili Hastalarda Sıkça Birlikte Görülen Somatik ve Psikolojik Semptomlar (9)

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

2.1.5.2. Semptomları Etkileyen Faktörler

Hastalar yakınmalarının psikolojik stres, hava değişimleri, soğuk veya rutubet ile arttığını ifade ederler. Soğuğa karşı aşırı bir hassasiyet vardır. Belli bir pozisyonda uzun süreli çalışma (özellikle kollar ve omuzların uzun süre sabit durması gibi) da yakınmaları arttırabilir. Bilgisayar ve daktilo gibi aletlerle çalışanlarda daha sıktır. Uzun süreli oturma, ayakta durma, stres, uzun süreli yazı yazma, araba kullanma, telefonla

konuşma, soğuğa maruz kalma, eğilerek çalışma ve ağır kaldırma, kolların gergin pozisyonda çalışma yüzeyinde bulunması gibi çalışma koşulları fibromiyalji belirtilerini şiddetlendirebilir. Çalışma ortamında iş arkadaşları veya amirlerle olan gerginliklerin de hastanın yakınmalarının artmasına yol açtığı gözlenmektedir. Çalışma koşulları dışında boşanma, gebelik, ailede hastalık olması, tek başına aşırı sorumluluk yüklenme gibi stres faktörleri de belirtileri arttırabilir. Kadınlarda menstrasyon döneminde de belirtiler artabilir. Sıcak duş ve banyo, ılık ve kuru hava, tatil, dinlendirici uyku ile belirtiler genellikle hafifler.

2.1.5.3. Klinik Bulgular

FMS klinik bir sendromdur. Kendi tanı kriterlerine göre hastalığın tanısı konulur. Kesin ve çabuk tanı konulması, uygun tedavinin yapılması, hastanın eğitimi ve bilgilendirilmesi, hastanın çok çeşitli doktor ve merkezleri dolaşmaması ve özürlülük gelişmemesi açısından önemlidir. Eksiksiz bir öykü ve fizik muayene ile birlikte bazı yakınmalara dikkat edilmesi ve hassas nokta muayenesinin yapılması sonucunda çoğunlukla doğru tanı konulabilir. Bu sayede kronik ağrılı hastada birçok pahalı, yorucu ve invaziv tetkiklerden kaçınılmış olur (5). FMS'li hastalarda fizik incelemede, eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareketlerde kısıtlanma yoktur. Hastalarda çok belirgin bir yorgunluk, bitkinlik olmasına karşın, kas gücü normaldir. Yine parestezi görülmesine rağmen nörolojik muayene normaldir (2, 92).

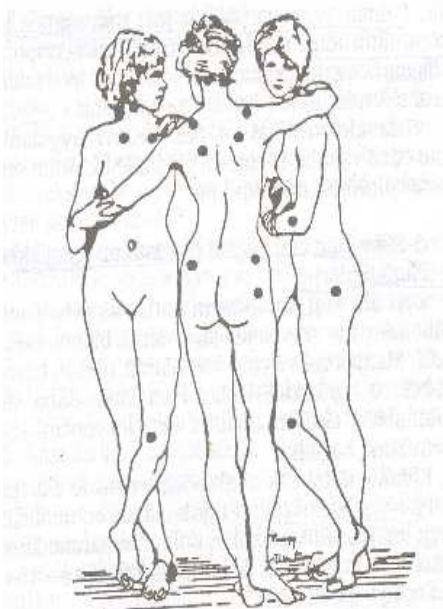
2.1.5.3.1. Hassas noktalar

FMS' de en tipik fizik muayene bulgusu; digital palpasyonla saptanan multipl hassas noktalardır (6, 7, 30, 88). Hassas noktalar; FMS hastalarının vücutlarında bası uygulandığında ağrı oluşturulabilen bölgeleri ifade etmektedir. Bu noktalara uygulanan sıkı palpasyon FMS hastalarında ağrı oluştururken, diğer tip kronik ağrılı hastalarda ağrı oluşturmamaktadır. Bu noktalar genellikle kasta veya kas- tendon birleşme yerinde bulunmaktadır. FMS'li hastada bir bölgenin pozitif hassas nokta olarak tanımlanabilmesi için, o noktaya 4 kg'lık bir basınçla bastırıldığında hastadan on üzerinden en az 2 ağrı puanı alınmalıdır (0= ağrı veya baskı yok; 10= dayanılmaz ağrı) (100). Parmak palpasyonu ve dolorimetrik test arasında muayene açısından fark bulunmamaktadır. Parmak palpasyonu FMS hastalarını ayırt etmede dolorimetrik teste

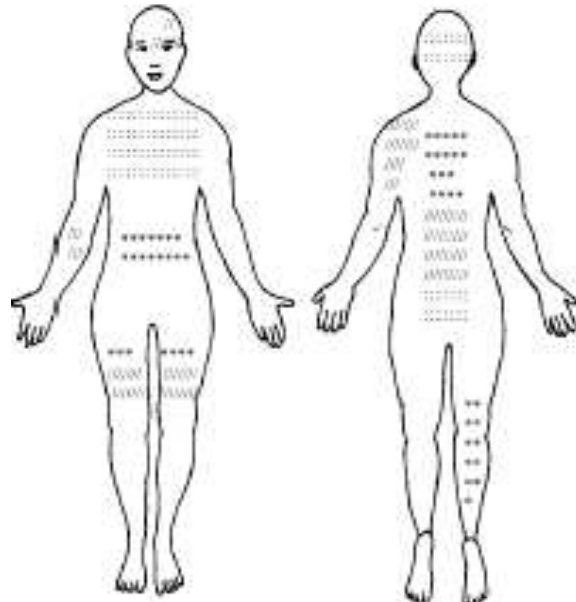
kıyasla daha pratiktir. Bu da hasta muayenesini kolaylaştırır (101). Parmak palpasyonu esnasında pratik olarak muayene eden kişinin tırnak yatağının beyazlaşması yaklaşık 4 kg'lık basınç uygulandığı anlamına gelir (100). Muayene sırasında zaman zaman ağrılı noktaların sırasını değiştirerek ağrı oluşturmeyen kontrol noktaları (alın, ön kol ve başparmak) da kontrol edilmelidir (6,7). Aşağıdaki şekillerde (Şekil 1, Şekil 2) FMS hastalarının hassas noktaları, yaygın ağrı, uyuşukluk ve yanmanın en sık görüldüğü bölgeler gösterilmektedir (9).

Hassas noktalar (iki taraflı) :

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



Şekil 1: ACR'ın tanı kriterlerine göre 18 hassas nokta



Şekil 2: FMS Ağrı Çizimi (9) ///// = Ağrı
:::: = Uyuşukluk
*** = Yanma veya dokunmaya hassasiyet

2.1.5.3.2. Deri kıvrımı hassasiyeti

FMS' li hastalarda deri ve deri altı dokusunun bir kıvrımının kavranması ile hassasiyet ve hiperemi ortaya çıkmaktadır. Deri kıvrımı hassasiyetinde trapezius kasının üst kısmı, başparmak, 2. ve 3. parmaklar arasında orta derecede basınçla yuvarlanarak sıkılırsa ağrı oluşur. Reaktif hiperemi, trapeziusun orta noktası üzerinde değerlendirilir. Palpasyondan sonra iki dakika eritemin görülmesi testin pozitif olduğunu gösterir. Bu hassasiyet ve hiperemi hassas nokta bölgelerinde görülmekte ve hassas noktalarla çok sıkı korelasyon göstermektedir (7, 30, 81, 102).

2.1.5.3.3. Kutanöz hiperemi

Hassas noktaların ağrı yaratacak düzeyde uyarılmasını takiben 2 dakika içinde deride lokal bir hiperemi ortaya çıkmaktadır. FMS'li hastalarda hassas nokta bölgelerinde kontrollere göre daha belirgin görülmektedir.

2.1.5.3.4. Deride retiküler pigmentasyon

FMS'li hastalarda genellikle ekstremitelerde orta derecede veya şiddetli renk değişikliği mevcuttur. Oldukça ender görülen bu bulguya en sık kol ve bacakların iç yüzleriyle bel bölgesindeki deri altında maviden mora değişen renklerde ağ şeklinde bir görünüm olarak rastlanabilmektedir (81, 102, 103).

2.1.6. Fibromiyalji Tanı Kriterleri

İyi bir anamnez, fizik muayene ve hastanın şikayetleri dikkatli bir şekilde dinlenmelidir. Ağrı, yorgunluk, uyku düzeni ve diğer semptomlar iyice sorgulanmalıdır. Fizik muayene ile hassas noktalar değerlendirilmelidir. Bu şekilde doğru tanıya, pahalı ve yorucu tetkiklere gerek kalmadan kısa sürede varılacaktır.

Günümüzde ACR' nin 1990 yılında yayınladığı sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır (7). Bu kriterler %88,4 sensitif ve %81,1 spesifiktir. ACR'nin yayınladığı tanı kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastada fibromiyaljiye ek olarak bulunan başka hastalıkların tespit edilmesi tedavi açısından çok önemlidir.

Tablo 2: ACR 1990 Fibromiyalji Tanı Kriterleri

A- 1) Yaygın Ağrı Öyküsü

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

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

Oksiput: Suboksipital kas insersiyonları

Alt servikal: C5- C7 intertransvers bölgelerinin önünde

Trapez: Üst sınırının orta noktasında

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

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

Lateral epikondil: Epikondillerin 2 cm distalinde

Gluteal: Kalça üst kadranında kasın ön kıvrımında

Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntının arkasında

Diz: Eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında

B- Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır.

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

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

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

2.1.7. Fibromiyalji Sendromunun Alt Tipleri

1- Primer fibromiyalji: Kronik ağrı, uyku bozukluğu ve tipik kişilik vardır.

2- Sekonder fibromiyalji: Bilinen bir hastalığa veya nedene bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tanı için, primer hastalığın tedavisi ile semptomların %80 oranında düzelmesi gereklidir.

3- Lokalize (Bölgesel) fibromiyalji: Kaslardaki zorlanmaya sekonder olarak ortaya çıkan ve miyofasiyal ağrı sendromuna benzerlik gösteren alt tiptir. Refere Ağrı sendromu olarak da adlandırılmaktadır.

4- Reaktif fibromiyalji: Koşullara bağımlı, ani başlangıçlı ve stresli durumlarda görülür. Stresin azalması ile yakınmalarda azalma görülür.

5- Yaşlılarda fibromiyalji: Yaşlılarda görülen fibromiyalji alt tipidir.

6- Juvenil fibromiyalji: 16 yaş altında başlayan fibromiyalji alt tipidir. Ancak bu konuda henüz bir görüş birliği yoktur. Buskila okul çağı çocuklarda fibromiyalji prevalansını % 6,2 olarak bulmuş ve çocukluk çağında fibromiyaljinin yetişkindekine göre daha iyi prognoza sahip olduğunu belirtmiştir. Çocukluk döneminde daha çok davranış terapileri, egzersiz ve NSAİİ' lar daha faydalı olabilir.

7- Konkommittant fibromiyalji: Konnektif doku hastalıkları, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi çeşitli inflamatuvar romatizmal hastalıklarla birlikte fibromiyaljinin görülmesine denir.

2.1.8. Laboratuvar İncelemeleri Ve Görüntüleme Yöntemleri

FMS' de rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), sintigrafik yöntemler ve EMG incelemeleri normaldir. Temel değerlendirmede, temel kan testleri veya gereğinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), standart kan biyokimyası ve tiroid hormonları incelenmelidir. Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka bir hastalık düşünülmüyorsa radyografik incelemeler, BT, MR ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur. Lyme antikoru gibi serolojik testler sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden ve FMS' de anlamlı olmadığından bu testlere rutin olarak başvurulmamalıdır (2). İnflamatuvar veya metabolik miyopati düşündüren klinik bulgu olmadıkça biyopsiye gerek yoktur. Uykuda çekilen EEG' de görülen patolojik bulgu ve nöroendokrin testler şu anda tanısal test olarak kullanılmamaktadır (81).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Kronik generalize ağrı ve yorgunluk gibi semptomlar, birçok romatolojik ve non-romatolojik hastalıklarda bulunmaktadır (1). Ayırıcı tanıda en fazla karışıklığa yol açan hastalıklar, miyofasiyal ağrı sendromu (MAS) ve kronik yorgunluk sendromu (KYS)' dur (14). FMS ile karışabilen diğer hastalıklar ve ayırıcı özellikleri Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: Fibromiyalji ile ilişkili olan sistemik hastalıklar ve ayırıcı tanı (104)

Hastalık	Ayırıcı Tanıda Faydalı Bilgiler	FMS ile Birliktelik (%)
Romatoid Artrit	Sinovit, serolojik testler, yükselmiş ESH	12
Sistemik Lupus Eritematozus	Dermatit, sistemik vaskülit	22
Sjögren Sendromu	Lenfadenopati, tükürük bezi biyopsisi	11
Polimiyaljiya Romatika	Yükselmiş ESH, yaşlılık, kortikosteroidlere olumlu yanıt	?
Miyozit	Artmış kas enzimleri, ağrıdan çok güçsüzlük	?
Hipotiroidi	Anormal tiroid fonksiyon testleri	?
Nöropatiler	Klinik ve elektrofizyolojik nöropati bulguları	?

2.1.9.1. Miyofasiyal Ağrı Sendromu

MAS, kas ve/veya fasiyalarda tetik nokta (trigger point) ve gergin bantların (taut band) varlığı ve bu noktaların uyarılması ile yansıyan ağrı, duyuşal değışiklikler ve lokal seyirme cevabının (local twitch response) gelişmesi ile karakterize bir yumuşak doku romatizması (nonartiküler romatizma) veya bölgesel ağrı sendromudur (105, 106). Benzer kas ağrılarının olması ve ikisinin de sık görülmesi dolayısıyla fibromiyalji ile sık karışmaktadır. Ancak, patogenez, bazı belirtiler ve fizik muayene bulguları ile birbirlerinden ayırt edilebilir. FMS' de hassas noktaya karşılık, MAS' da tetik nokta ve gergin bant vardır. FMS'de yaygın olan ağrı, MAS' da daha lokaldir. Ayrıca uykusuzluk, yorgunluk ve baş ağrısı gibi semptomlar daha çok fibromiyaljide görülür.

MAS' ın gelişiminde psikolojik faktörlerin rolü fibromiyaljide olduğu kadar önemli değildir. Miyofasiyal ağrıda cilt bulguları nadirdir, fakat yayılan ağrı ve lokal seyirme cevabı tipiktir. FMS' de ise kutanöz hiperemi ve deri katlama testi pozitifdir. Kadınlarda erkeklere göre 2 kat daha sık görülür (107,108). Kas iskelet sistemi yaralanmaları, kaslara aşırı yüklenme, genetik faktörler, yorgunluk ve stres tetik nokta gelişimine neden olabilen faktörlerdendir. Ağrıyı ortaya çıkaran faktörler arasında, yapısal bozukluklar (ekstremitte uzunluk farkı, küçük hemipelvis, uzun 2. metatarsal kemik), kötü postür, uzamış hareketsizlik, vitamin eksikliği (B vitamini, folik asit), mineral eksikliği (Ca,K,Fe,Mg,Pb), endokrin bozukluklar (tekrarlayan hipoglisemi atakları, hipotiroidi, östrojen eksikliği), enfeksiyonlar ve psikolojik nedenler sayılabilir (109,110).

Tetik nokta, bir kasın içindeki veya fasiyasındaki palpasyonla ağrılı, irritatif odaktır. Muayene sırasında palpasyonla, kasta sert bant üzerinde parmağın kaymasına yol açarak belirlenebilir veya palpe edilebilen ani kas kasılmasına neden olur. MAS için patognomoniktir ve üzerine uzun süre basınç uygulamakla ağrı azalır. Kastaki ani yüklenmeye bağlı olarak gelişen akut gerilme, aktif tetik noktayı oluşturur ve ağrıya yol açar. Kasın kronik tekrarlayan gerilmeside aktif tetik noktaya neden olabilir. Yansıyan ağrı birkaç gün içinde eğer kasın kullanımı azaltılırsa veya kas tamamen immobilize edilmezse kendiliğinden geçer ve aktif tetik nokta latent tetik nokta olarak devam eder. Bu latent hali ile tetik nokta, ağrı oluşturma dışında tüm özellikleri ile aktif tetik noktanın aynısıdır ve sadece muayenede ağrılı olarak saptanır (111). Tetik noktalar da yansıyan ağrı ile beraber otonom bulgular dikkat çeker. Vücudun bu bölgesinde lokal

vazokonstruksiyon, terleme, lakrimasyon ve pilomotor aktivite oluşabilmektedir. Bu noktalar ayrıca tinnitus, vertigo, uyku bozukluğu gibi proprioseptif bozukluklara neden olur (14).

MAS tedavisindeki temel prensip tetik noktanın inaktive edilmesi ve olabiliyorsa latent hale getirilmesidir. Bu nedenle de daha çok lokal tedaviler seçilir. Soğuk sprey, pasif germe, tetik nokta enjeksiyonları, kuru iğneleme, serum fizyolojik, %5 prokain ve son zamanlarda botulinum toksin enjeksiyonlarının etkin olduğu gösterilmiştir (111-113). MAS ve FMS arasındaki temel farklar Tablo 4’de özetlenmiştir.

Tablo 4: Fibromiyalji sendromu ile miyofasiyal ağrı sendromu arasındaki farklar (104)

	<u>FMS</u>	<u>MAS</u>
Cinsiyet	Çoğunlukla kadın	Kadın=Erkek (orta yaş sedanter kadında daha sık)
Ağrı dağılımı	Tüm vücut	Bölgesel
Tutukluluk	Yaygın	Bölgesel
Yorgunluk	Sık	Nadir
Uyku sonrası yorgunluk	Her zaman	Bazen ağrı nedeniyle
Hassas nokta	+	-
Tetik nokta	-	+
Gergin bant	-	+
Refere ağrı	-	+
Spesifik yerlesim	+	-
Sistemik özellik	+	-
Kas zaafı	-	+
Rom kısıtlılığı	-	+
Tedavi	Multidisipliner	Miyofasiyal tedavi
Prognoz	Tekrarlayıcı	İyileşme beklenir

2.1.9.2. Kronik Yorgunluk Sendromu

Kronik yorgunluk sendromu (KYS); açıklanamayan ve en az 6 ay süren yorgunlukla beraber, uyku bozukluğu ve psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği, kronik, sakatlayıcı ve tedavisi zor bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. KYS daha çok kadınlarda ve 30- 40 yaş arasında sık görülür (115). Günlük çalışma yeteneğini en az %50 oranında azaltacak kadar etkili seyretmektedir. Ayrıca, sosyal ve kişisel aktivitelerde de azalmaya yol açar. KYS, kısaca günlük yaşam aktivitelerini engelleyen süreğen ve ağır yorgunluk olarak tanımlanır. Bunun yanı sıra kas veya eklem ağrısı, hafıza veya dikkat bozukluğu, baş ağrıları ve dinlendirmeyen uyku gibi semptomları da mevcuttur (14). KYS de kadınlarda daha sıktır, ancak ortalama görülme yaşı FMS’ ye göre daha erkendir (116).

Hastaların büyük kısmında ACR kriterlerine göre FMS' de tanımlanan 18 hassas noktanın çoğunda duyarlılık gözlenir ancak duyarlı noktaların sayısı FMS' den daha azdır. FMS kriterlerinden farklı olarak, KYS' nin sınıflandırma kriterlerinde bilinen belirgin kronik yorgunluğa neden olan hipotiroidizm, malignite, uyku apnesi, hepatit, madde bağımlılığı ve psikotik psikiyatrik hastalıklar gibi durumlar dışlanmalıdır (117).

KYS tanı kriterleri:

Major semptomlar:

- a. Yorgunluk; en az 6 ay sürmeli
- b. Kronik yorgunluk için saptanabilen bir başka neden olmaması

Minor semptomlar:

- a. Boğaz ağrısı,
- b. Ağrılı lenfadenopati,
- c. Hafif dereceli yüksek ateş,
- d. Fotofobi,
- e. Egzersiz sonrası 24 saatten fazla süren yorgunluk,
- f. Nörofizyolojik semptomlar (tekrarlayan yaygın baş ağrısı ve depresyon),
- g. Uyku bozukluğu,
- h. Eklem ağrıları,
- i. Kas ağrıları,
- j. Kaslarda güçsüzlük,

Fiziksel bulgular:

- a. Düşük dereceli ateş (36,7–38,6 C)
- b. Noneksudatif farenjit
- c. Palpe edilebilen lenf düğümleri

Tanı kriterleri

1. Major semptomlara ilave olarak 6 veya daha fazla minor semptom ve 2 fizik muayene bulgusu veya;
2. Major semptomlara ilave olarak 8 veya daha fazla semptom varsa tanı konur.

Tedavisi: KYS tedavisi multidisiplinerdir. Amaç; immün sistem fonksiyonunu düzenlemek ve besin desteği sağlamaktır. Ağrı ve uykunun düzenlenmesinde trisiklik antidepresanlar ve diğer antidepresanlar faydalıdır. NSAİİ; artralji, miyalji ve baş

ağrısında fayda sağlamaktadırlar. Nutrisyonel destek olarak magnezyum, folik asit, esansiyel yağ asitleri, karnitin ve özel diyetler verilmektedir (92,118).

2.1.9.3. Gerilim Miyozit Sendromu (GMS)

GMS, yapısal bir anormallik veya yetersizlikten kaynaklanmayan ve psikolojik bir süreçten köken alan fiziksel ağrı ile karakterize bir rahatsızlıktır. Her yaş grubunda görülebilir. 30 yaşından sonra görülme sıklığı artar. Boyun, omuzlar, sırt, bel ve sıklıkla kol ve bacaklarda çeşitli ağrı paternleri ile karakterize bir klinik sendromdur. Fizik muayenede önemli bir patolojik bulgu saptanmaz. Basmakla ağrı olan ve olmayan kas gruplarında hassasiyet alınabilir. Ayrıca GMS’de siyatik sinir, lomber ve servikal spinal sinirler ve brakial pleksus gibi sinirler tutulabilir. Kas ve sinir tutulumundan dolayı ağrı duyumları kesici, yanıcı, batıcı vs şeklinde tarif edilebilir. Bunlara ilaveten uyuşma, karıncalanma, iğnelenme gibi duysal şikayetler de olabilir. Kol ve bacaklarda güçsüzlük hissi olabilir. Olguların çoğunda ağrı başlangıcı fiziksel bir travmaya bağlanabilir. En yaygın klinik formu akut ağrı atağıdır. En sık lokalizasyon bel ve kalça kaslarıdır. Ağrı hareketle artma eğilimindedir. Ağrı kronikleşebilir ve zamanla hastalarda anksiyeteye neden olarak gerilimi artırabilir. Fiziksel aktivite korkusu ve kısıtlanma bu hastalarda disabilitenin en önemli nedenlerinden biridir. Tedavide davranış terapileri, egzersiz, lokal ısıtıcılar, masaj önerilebilir. NSAİİ’ler ve tranklizanlar yardımcı olarak kullanılabilir (119).

2.1.9.4. Metabolik Hastalıklar

a) Osteomalazi: Çocuklardaki karşılığı raşitizm olan bu tablo erişkinlerde güneşe çıkmayan, özellikle yaşlı ve malabsorbsiyonu olan hastalarda D vitamini emilimi bozulduğu için ortaya çıkar. Pelvis civarında daha fazla yaygın ağrı vardır ve hastalar ördek gibi yürürler. Kan kalsiyumu düşük veya normal, alkalen fosfatazı (kemik kökenli) ise yükselmiştir. Grafide osteoporoz ve yalancı fraktürler görülür. D vitamini ile tedavi edilir.

b) Hipotiroidi: Hipotiroidi yakınma ve bulguları yanında, organ ve dokularda mukoprotein birikiminden dolayı hastalarda sıkça karpal tünel sendromu, yaygın ağrı ve miyopatiye rastlanılır. Ellerde karıncalanma ve uyuşma özellikle geceleri artar. Proksimal kaslarda kuvvetsizlik, sertlik, kramplar, hareketlerde yavaşlama yaygın ağrı

ve sızı vardır. T3 ve T4 düzeyleri azalmış ve TSH ise artmıştır. Kas enzimleri yüksek bulunur.

c) Hiperparatiroidi: Yorgunluk, halsizlik, proksimal kas güçsüzlüğü, yaygın ağrı, sinirlilik, peptik ülser ve tekrarlayan böbrek taşları yakınmaları ile yüksek kalsiyum ve alkalen fosfataz, düşük fosfor değerleri saptanır. Parathormon düzeyi de artmıştır. Radyografide yaygın osteoporoz yanında özellikle el orta falanks radial tarafta subperiostal resorbsiyon alanları ve erozyonlar, ileri devrede ise osteitis fibrosa sistika tablosu çıkar.

2.1.9.5. Maligniteler

Yaygın ağrı nedenleri arasında hastanın yaş ve cinsiyetine uygun kanser olasılığını da düşünmek gerekir. Lösemilerde olduğu gibi yaygın infiltrasyona bağlı olarak yaygın eklem ve eklem dışı ağrılar oluşur. Yaygın tümör metastazları yine yaygın ağrıya neden olabilir. Tümör, paraneoplastik sendrom olarak da ortaya çıkabilir. Bunlar çeşitli endokrin sendromlar (Cushing, hiperparatiroidi) veya polimiyozit ve poliartrit gibi tablolardır.

2.1.9.6. Kas Hastalıkları

Polimiyaljiya romatika daha çok ileri yaşlarda görülen (50 yaş ve üzeri) boyun, omuzlar ve pelvis kavşak kaslarında bir aydan fazla süren ağrı ve sabah sertliği yakınmaları ile kendini gösteren bir sendromdur. Dev hücreli arteritle birlikteliği sıktır. Bu birlikteliği olan hastalarda baş ağrısı, temporomandibüler eklem ağrısı, ani görme kayıpları görülmektedir. Ayrıca halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, yorgunluk, terleme ve eklem ağrıları eşlik edebilir. Gece ağrısı sıktır. Fizik muayenede nadiren inflamatuvar sinovit görülebilmesi dışında önemli bir bulgu saptanmaz. Kas kuvveti normal, ancak proksimal kaslar sıkılaşarak ağrılıdır. Sedimantasyon genellikle saatte 50 mm üzerindedir. Normokrom normositer anemi ve alkalen fosfataz yüksekliği, artmış immünoglobulin ve kompleman seviyelerine rastlanabilir. CRP gibi akut faz reaktanlarının sedimantasyon hızına göre takipte bir üstünlüğü yoktur. Serum kreatin kinaz gibi kas enzimlerinde artış olmaz. Hastaların düşük doz steroidle yapılan tedaviye verdikleri yanıt dramatiktir.

Polimiyozit ve dermatomiyozit gibi inflamatuvar miyozitler, miyasteniya gravis ve toksik miyopatilerden ayırıcı tanı yapılmalıdır. Proksimal kas güçsüzlüğü ve artmış kas enzimleri polimiyozitli hastaları ayırt eder. Nekrotizan vaskulitlerin (PAN-poliarteritis nodosa) ve kollajen doku (SLE-sistemik lupus eritematosus, SS-sistemik sklerosis) hastalıkları seyrinde de yaygın ağrı ve miyozit görülebilir.

2.1.9.7. Psikojenik ağrı

FMS' nin fizik muayene bulguları arasında hassas nokta dışında bulgu olmaması ve hastaların tüm laboratuvar ve radyolojik tetkiklerinin normal oluşu bu sendromu yeteri kadar iyi tanımayan doktorları psikolojik bozukluk düşüncesine yöneltir. Psikojenik ağrıdaki ağrı sinir ve kas sistemlerinin anatomisi ile uyumlu değildir. Psikojenik kökenli ağrısı olan hastalar depresyon, nöroz ve sosyal uyum bozuklukları gibi ilave ruhsal problemlere sahiptirler. Ağrının yeri belirsiz ve gezicidir, zaman içinde değişir. Hastalar her türlü dokunmaya ani ve egzajere geri çekmelerle cevap verirler ve belirtileri analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlardan etkilenmez. FMS ağrıları psikojenik ağrıyla da karışabilir, ancak psikojenik ağrıda semptomlar değişkendir, belirgin hassas nokta yoktur. FMS'de ise ağrı lokalizasyonları bellidir. Belirtiler iklim şartlarına göre değişim gösterir. Hafif palpasyona dayanıklıdır (120).

FMS'de depresyon, diğer kronik ağrı durumlarında olduğu gibi daha fazla görülmektedir. Her ikisinde de uyku bozukluğu, yorgunluk ve normal aktivite düzeyinde azalma mevcuttur. Ayırım ve tedavi için psikiyatristlerle ortak çalışılmalıdır.

2.1.9.8. Diğer klinik durumlar

FMS; enfeksiyonlar, diskopati, kas hastalıkları, çeşitli konnektif doku hastalıkları ve birçok durumla karışabilir. Radyolojik ve laboratuvar incelemeler ile ayırıcı tanı yapılmaktadır (121).

2.1.10. Fibromiyalji Sendromunda Tedavi

Hasta ve doktor açısından tedavisi zor bir hastalıktır. Günümüzde FMS tedavisi multidisiplinerdir ve tedavideki en önemli faktör hasta eğitimidir. Hastaya rahatsızlığının ne olduğunun anlatılması ve güveninin kazanılması birinci koşuldur. Eşler başta olmak üzere ailenin de hastalık hakkında bilgilendirilmesi faydalıdır. FMS'

deki tedavi girişimlerinin gelişmesine en büyük engel, hastalığın etyopatogenezi hakkındaki bilgilerin yeterli ve güvenilir olmamasıdır. Buna rağmen tedavi sonuçları ile ilgili iyi planlanmış çalışmalar 1986'dan beri yayınlanmaktadır. Bu çalışmaları farmakolojik ve diğer tedavi girişimleri ile değerlendirmek mümkündür (14).

Hasta eğitimi, psikoterapi, kognitif davranış tedavileri, fiziksel tıp uygulamaları, egzersiz, hidroterapi ve medikal tedavi başlıca tedavi yöntemleridir (1,5). Aqua terapi, yürüme, kuvvet egzersizleri, yoga, Tai-Chi, Qigong bilişsel davranış terapileri, masaj, hipnoz ve diyet düzenlenmesi üzerinde durulması gereken diğer tedavi yöntemleri içinde sayılabilir (79).

2.1.10.1. Hasta eğitimi

Tedavinin anahtar noktası öncelikle hastanın ve ailesinin FMS açısından eğitilmesidir. Hastalığın gerçek olduğu, hasta tarafından hayal edilip, onun tarafından oluşturulmadığı konusunda güvence verilmelidir. Hastalığın kronik olmasına rağmen, yaşamı tehdit etmediği, deformasyon ve kozmetik bir problem oluşturmadığı belirtilmelidir. Ağrının inflamatuvar ve yapısal olmadığı, dereceli aerobik egzersiz ve fizik tedavi programının sonuçta mutlaka yararlı olacağı belirtilmelidir. Hastaya daha sonra basit gevşeme teknikleri öğretilmeli, stres ve stresin kronik ağrıyı uyarmadaki rolü üzerinde duran kognitif davranışsal programa hastanın adaptasyonu sağlanmalıdır. Romatolojik hastalarda yaygın olarak incelenmiş iki inanç vardır. Bunlar; öğrenilmiş çaresizlik ve kendine yeterliliklerdir. Bu inançlar, hastanın ağrı ve diğer semptomlarını azaltma veya onlara adapte olmak için çeşitli başa çıkma stratejilerini etkili biçimde kullanma yeteneğini etkileyebilmektedir (122).

2.1.10.2. Kognitif- davranışsal tedavi

FMS' li kişilerde, sürekli hoş olmayan ve ağrılı semptomları ile baş edebilmek için davranış sorunları çözümlenmesi ve egzersiz programları ve/veya çeşitli uğraşı tedavileri faydalı olabilir. Günümüzde romatizmal rahatsızlıkları olan hastalardaki davranışsal tedaviler, hastanın ağrı kontrolünü sağlamak için yüksek seviyede kendine yeterliliğini geliştirerek ev, sosyal çevre ve iş ortamlarına adapte edilmiş davranışların provası olacak şekilde dizayn edilmişlerdir. Davranışsal tedavide bireylerin düşünce,

duygu, davranış ve fizyolojik yanıtlarını değiştirebileceği ve kontrol edebileceği farz edilir (104).

2.1.10.3. Fiziksel tıp uygulamaları ve egzersiz tedavileri

Lazer: Lazerin ağrı giderici etkisi, biyostimulasyonla (sellüler metabolizmayı uyarak) kapiller ve arteryal vazodilatasyon yapması, bunun kan akımını arttırarak, algotrofik sinir uçlarının ağrı eşiğini yükseltmesi ve analjezi oluşturması şeklindedir. Hidrostatik intrakapiller basıncı değiştirerek ödemi azalttığı, immün sistemi uyarak antikor üretimini arttırdığı ve antibakteriyel etki oluşturduğu da bildirilmiştir (123, 124).

İnfraruj: Lokal etkileri, yüzeysel sıcaklık artışıdır. Vazodilatasyon yoluyla hücrelerin metabolik aktiviteleri sağlanır, analjezik etki yapar, kas spazmını çözer, terlemeyi arttırır, deri sıcaklığı, yara iyileşmesi artar. İnfraruj ağrıyı hafifletmek için kullanılabilir. Ayrıca sedatif etkileri de bu etkiyi kuvvetlendirebilir. İnfrarujun etkisini açıklamaya yönelik başka bir teori de artmış kan akımının ağrıyı uyaran maddeleri uzaklaştırma esasına dayanmaktadır, termal etki ile de kaslar gevşer (124).

Ultrason: Ultrason (US) derin ısıtmada kullanılabilir. US doku ısısında artış, mikromasaj etki, kas gevşemesi, ağrı eşiğinde yükselme sağlar. Bu nedenle de FMS' li hastalardaki basınca karşı artmış multifokal hassasiyeti azaltır. Derin ısıtıcı bir ajan olan US ile kas içciklerinin ısıtılması ve kapı kontrol mekanizması ile ağrı ileti sisteminin santral düzeyde inhibe edilmesi beklenir (125).

Hidroterapi: Hidroterapi; kardiyovasküler uygunluğu arttırmak, mobilize etmek, kuvvetlendirmek, hareketin koordinasyonunu sağlamak ve nöromüsküler sistemin fonksiyonunu yeniden kazandırmak amacıyla FMS hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (126). Genellikle tedavide ısıtılmış hidroterapi havuzlarından yararlanılmaktadır. Sıcak ortam, ısıda bir artışa neden olarak kasların daha iyi kasılmasına ve herhangi bir kas spazmının önlenmesine yardımcı olur. Aynı zamanda ağrı azaltıcı etkiye de sahiptir.

Akupunktur: Ağrılı noktaların tedavisinde belirli akupunktur noktalarına uyarı ile etki yapar. FMS'lilerde semptomlarda olumlu etkiler, akupunkturla tedaviyi değerlendiren çalışmalarda gösterilmiştir (127).

Egzersiz: FMS hastalarının tedavisinde özellikle nonfarmakolojik tedavi seçenekleri arasında egzersiz çok önemli yer tutar. FMS'li bireyler için aerobik

antrenman oldukça yararlıdır ve egzersiz tedavi yöntemi olarak yaygın şekilde tavsiye edilir. Buradaki amaç, mobilitayı, kuvveti, dayanıklılığı arttırmaktır. Kas fleksibilitesini sağlamak ve mobilitayı geliştirmek amacıyla çeşitli eklem mobilizasyon teknikleri kullanılmaktadır. Aerobik egzersiz programları ile aerobik kapasite, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda belirgin değişiklikler saptanmıştır. Mikro travmaya direnç sağlanır. Kuvvet, dayanıklılık, esneklik artar, genel aktivite düzeyi yükselir, otokontrol duygusu artırılır, egzersizle antidepresan etki sağlanarak kas gevşemesi sağlanır (128). Sonuç olarak ağrının etkisi hafifletilir. Bunun nedeni; aerobik egzersizle beta-endorfin vb. ürünler, prolaktin ve BH salınımı artarken, bu hormonlarla ağrının azaldığı rapor edilmiştir (129). Her sabah tutukluk ile uyanan hastalar, germe egzersizlerinden fayda göreceklerdir. Aerobik egzersizlerin ağrının ve hassas nokta sayısının azalmasında, yaşam kalitesinin artırılmasında ve depresyonu azaltmada etkili olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Özellikle gevşeme egzersizleri, germe egzersizleri, kardiyovasküler kondüsyon programı, yürüme, yüzme ve bisiklete binme gibi egzersizlerin yararlı olduğu bildirilmektedir. Egzersiz tipi ve şiddeti hekim tarafından hastaya göre ayarlanmalıdır (79).

2.1.10.4. Medikal tedavi

NSAİİ ve basit analjeziklerin ve de kortikosteroidlerin FMS' de temeldeki etyopatogeneze tek başına inflamasyon olmadığı için kullanımları sınırlıdır. Düşük doz trisiklik antidepresanlar en sık etkin bulunan preparatlardır. Bu preparatların etkileri; endojen opiyadların artışı sonucu santral analjezi sağlamalarına bağlı olabileceği gibi, beyin serotonin seviyesi ve diğer nörojenik aminler üzerindeki etkileri ile periferik nosiseptörler ve mekanoreseptörler üzerindeki etkilerine de bağlı olabilir (130).

FMS' deki ilk farmakolojik çalışmalar, amitriptilin ve siklobenzapirin ile yapılmıştır. En çok kullanılan preparatlar düşük doz amitriptilin (10–50 mg) ve siklobenzapindir (10–40 mg) (73,131). Siklobenzapirin farmakolojik, yan etki ve etkinlik açısından amitriptiline benzer etki gösteren kas gevşetici bir ilaçtır. Yatmadan 1–2 saat önce hastalara verilir. Ağrıdan ziyade uyku üzerine etki gösterir, hastanın daha kaliteli bir uyku uyumasına neden olarak semptomları azaltır. Siklobenzapirin 5–40 mg/gün dozunda FMS' de akut ağrı ataklarında yararlı bulunmuştur. Benzer yan etkileri nedeniyle antidepresanlar ve kas gevşeticiler aynı anda kullanılmamalıdır. Kullanılacak

ise yarı dozlarda kombine edilmelidirler. Antidepresan dozlarının ortalama 1/5'i miktarında uygulanan trisiklik ilaçlar uyku kalitesini geliştirmede yararlıdır. Bu sonucun, ilacın serotonin geri alımını inhibe edici etkisine ve antihistaminik etkiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu ilaçların ayrıca santral analjezik etkileri vardır. Periferik nosiseptör ve mekanoseptörler üzerinde de etkilidirler. Trisikliklerin FMS' deki etkinliği depresyon üzerine olan etki nedeniyle değildir; çünkü depresyon için kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlar kullanılmaktadır, iyileşme daha hızlı olup, genellikle 2 hafta içinde görülür. Jüvenil primer FMS' de kullanılabilmesi amitriptilinin üstünlüğüdür (132).

Bu ilaçlardan başka, alprozolam, S- adenil metionin (SAM) ve selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin (SSRI) kısa süreli etkileri incelenmiştir. Bu ilaçlar anksiyolitik ve antidepresan etkileri nedeniyle FMS' li hastalarda faydalı olabilmektedir. SAM bir metil donörüdür ve antidepresan, antiinflamatuvar ve analjezik etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda plaseboya üstün bulunmuştur. Ancak ABD dahil bir çok ülkede mevcut olmadığından uzun vadede etkileri konusunda yeterli veri yoktur (14).

Son yıllarda, ağrının SSRI ve diğer yeni antidepresanlarla (sertralin, fluoksetin, nefazodon veya venlafaksin) tedavisi gündeme gelmiştir. Bu ilaçlar indirekt olarak ağrıyı geçirmede etkili oldukları için 'adjuvan analjezikler' olarak da isimlendirilirler. FMS tedavisinde fluoksetin ve amitriptilinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalar iki tedavinin kombinasyonunun, her iki ilacın tek başına uygulanmasından daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bu nedenle bu kombinasyon sıkça önerilmektedir (75).

Bir nonnarkotik analjezik olan tramadolün orta dereceli etkili olduğu saptanmıştır. İki etkisi vardır: norepinefrin geri alımını engeller ve μ -opioid reseptörleri için zayıf afinitesi vardır. 4–6 saatte bir 50–100 mg dozunda kullanılır ve ağrı artınca değil, rutin olarak kullanılmalıdır (132).

Yapılan en son çalışmalarda gabapentin ve pregabalinin FMS semptomlarını düzeltmede etkili olduğu gösterilmiştir. FMS tedavisinde 450 mg/gün pregabalin kullanılmasının ağrıyı, uykuyu ve yorgunluğu düzenlemede plaseboya göre etkili olduğu gösterilmiştir. Pregabalin iyi tolere edilmiş olup, global ölçümlerde ve yaşam kalitesinde düzelme olduğu saptanmıştır (133). EULAR'ın 2008 FMS tedavi kılavuzundaki önerileri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Fibromiyalji de yeni tedavileri kısaca özetlersek;

- a. Serotonin ve norepinefrin gerialım inhibitörleri (duloksetin, milnasipran)
- b. Alfa-2 delta ligandları (pregabalin)
- c. Sedatif-hipnotik medikasyon (zolpidem, zopiklon, alprazolam vs)
- d. Opiyatlar (bağımlılık potansiyelleri vardır) (tramadol)
- e. Magnezyum hidroksit ve malik asit kombinasyonları
- f. Diğer seçenekler (ondansetron, tropisetron, NMDA reseptör antagonisti dekstrometorfan, dopamin 3 reseptör agonisti pramipeksol vs)

Tablo 5: 2008 EULAR' ın Fibromiyalji Sendromu Tedavi Kılavuzu (66)

- 1- Fibromiyaljinin tam anlaşılması ağrı, fonksiyon ve psikososyal durumun geniş değerlendirmesini gerektirir. Fibromiyalji anormal ağrı ve diğer sekonder özelliklerin olduğu kompleks ve heterojen durum olarak bilinmektedir.
- 2- Optimal tedavi ağrı yoğunluğu, fonksiyon ve depresyon, yorgunluk, uyku düzensizliği gibi belirtiler hasta ile tartışılarak özel olarak belirlenen farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin kombinasyonu ile multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir.
- 3- Fibromiyaljide egzersizle veya egzersiz olmadan ısıtılmış havuz tedavisi etkilidir.
- 4- Aerobik egzersiz ve güçlendirme çalışmalarını içeren bireysel olarak düzenlenen egzersiz programları bazı fibromiyalji hastalarında yararlı olabilir.
- 5- Fibromiyaljili bazı hastalarda kognitif davranışsal terapi faydalı olabilir.
- 6- İhtiyacı olan özel hastada relaksasyon, rehabilitasyon, fizyoterapi ve psikolojik destek kullanılabilir.
- 7- Tramadol fibromiyaljide ağrı tedavisi için önerilmektedir.
- 8- Antidepresanlar: Amitriptilin, fluoksetin, duloksetin, milnasipram, moklobemid ve pirlindol, ağrıyı azaltır ve genellikle fonksiyonel iyileşme sağladığı için fibromiyalji tedavisinde dikkate alınabilir.
- 9- Tropisetron, pramipeksol ve pregabalin ağrıyı azaltır ve fibromiyalji tedavisinde göz önünde tutulmalıdır.

2.1.11. Prognoz

Hastalığın gidişi şu şekillerde olabilir:

- a) Remittan-intermittan: Semptomlar kaybolabilir veya sık olmayarak tekrarlayabilir
- b) Fluktuasyon gösteren: Semptomlar hiç kaybolmaz, ancak aralıklı olarak hafifler
- c) Progresif: Semptomlar giderek artar.

Sonuçta, bir kez ortaya çıktıktan sonra yaşam boyu fibromiyaljik yakınmalar aralıklı da olsa gözlenmektedir (14).

2.2. Sitokinler

Sitokinler, son 25 yıldır multidisipliner araştırmaların odağında yer almaktadır. Bu güne kadar sitokinlerin santral sinir sisteminin fonksiyonlarını nasıl modüle ettiği ve FMS patogeneğinde sitokinlerin rolünün olup olmadığı, cevabı aranan bir konu olarak güncelliğini korumaktadır.

Sitokinler hücreler arasında sinyal ileten, peptid veya glikoprotein yapısında, molekül ağırlıkları 20-30 kDa arasında değişen, çözünebilir biyolojik mediyatörlerdir. Makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar, endotelial hücreler, tümöral hücre klonları gibi çok çeşitli hücre grupları tarafından sentezlenerek, immün ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerini artırırlar. Lenfositler tarafından sentezlenen sitokinlere lenfokinler, monosit ve makrofajlardan sentezlenenlere ise monokinler denilmektedir. Keşfedilen ilk sitokin interferondur (IFN). Daha sonra Oppenheim' ın çalışmaları ile 1975' ten itibaren sitokinler ile ilgili bilgiler hızla artmıştır. Ancak terminoloji halen biraz karışık ve tartışmalıdır (84). Örneğin, interlökin (IL) terimi immün hücreler tarafından oluşturulan ve lökositler arası iletişimi sağlayan maddeler için kullanılmakla birlikte, çok sayıda interlökin hemapoetik olmayan hücreler tarafından salgılanmakta ve somatik hücrelerin aktivitesini düzenlemektedir. Tümör nekrosis faktör alfa (TNF- α) ve TNF - β gibi bazı sitotoksik proteinlerle de ortak özellik göstermektedirler. Çok önemli bir grup mediatörü temsil eden ve başlıca lökositler arasında etkileşim yapan interlökinler, TNF- α ve hematopoetik büyüme faktörleri topluca sitokin adı altında toplanmışlardır. Sitokinlerin çoğu multifonksiyoneldir. Bir kısmı birbiri ile benzer aktivite gösterir (TNF α ile IL-1 α gibi), ancak genetik olarak tamamen farklı moleküllerdir. Son yıllarda sitokinleri kodlayan genlerin çoğu klonlandığı için, bugün birbirinden farklı ve genetik yapı olarak birbiriyle ilişkisiz sitokinler tanımlanmaktadır. İmmünolojik, inflamatuvar, hematopoetik, embriyonik büyüme ve gelişme, kemik yapılanması ve vücut hemostazı gibi birçok fizyolojik ve patolojik etkileri olan sitokinler üzerindeki çalışmalar sürdürülmektedir. Etki şekilleri son derece kompleks olup, herhangi bir stimülasyonu takiben izole sitokin aktivasyonu değil, bir sitokin kaskadının aktivasyonu söz konusudur. Organizmada endokrin (sistemik), parakrin (salındıkları hücre çevresindeki hücrelere), otokrin (salındıkları hücre üzerine) etki gösterirler. Karşılıklı etkileşerek ve pozitif-negatif feedback mekanizmaları ile birbirlerini regüle ederler. Bazı sitokinler ise kendi sentezini

indükleyebilir. Biyolojik olarak 10-10 ve 10-15 M konsantrasyonda aktiftirler. İhtiyaç halinde salınıp daha sonra kaybolurlar. Antijene spesifik olmamakla birlikte salgılanmaları ve hedef hücreleri etkilemeleri için antijenik stimülasyon gerekir. Etkileri çeşitli inhibitör ve antagonist madde ile modüle edilebilir. Bütün sitokinlerin hücreler üzerinde spesifik reseptörleri vardır ve bu reseptörlere yüksek afinite ile bağlanırlar. Sitokinlerin hastalıkların tanısı, tedavisi ve hastalıklardan korunma açısından klinik önemi gittikçe artmaktadır.

TNF- α immün fonksiyon, hücre diferansiasyonu, proliferasyonu, apoptozis ve enerji metabolizması gibi hücresel ve biyolojik süreçleri regüle eden multifonksiyonel bir sitokindir. Yirmi altı kDa' lık bir transmembran monomeri (mTNF- α) olarak sentezlenir. TNF- α dönüştürücü enzim aracılığı ile proteolitik bölünme sonucu 17 kDa' luk çözülebilir TNF- α (sTNF- α) molekülü üretilir. Hem mTNF- α hem de sTNF- α parakrin ve otokrin sistemler üzerinde biyolojik ve metabolik etkiler gösterir. sTNF- α endokrin etkilere de aracılık eder. TNF- α primer olarak monosit ve makrofajlar tarafından yapılır. TNF- α enerji metabolizmasının fizyolojik regülasyonu için karaciğer gibi dokuların yerleşik makrofajları (Kupfer hücreleri) tarafından da üretilir. Adipoz doku kaynaklı TNF- α ' da sistemik enerji dengesini adipoz fonksiyonu düzenleyerek indirekt olarak etkileyebilir. TNF- α nın serbestleşmesi enfeksiyon etkenleri, IL-1, GM-CSF, trombosit aktive edici faktör ya da interferonlar gibi eriyebilen maddeler tarafından uyarılır. Hücresel immün sistemde primer hedefleri T lenfositleridir. TNF'nin alfa ve beta olmak üzere 2 farklı tipi vardır. TNF- α ; aktif makrofajlar, lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri tarafından sentez edilir. Vasküler trombus gelişimine, tümör nekrozuna, inflamasyona, karaciğerden akut faz reaktanların sentezine, kaşeksiye ve ateşe sebep olur; TNF- β ise başlıca T lenfositlerden salınır. Daha zayıf olmak üzere TNF- α gibi etkiler gösterir.

Multifonksiyonel bir sitokin olan IL-6' nın matür formunun moleküler ağırlığı 22000-30000 kDa arasında değişir, 184 aminoasitten oluşur. IL-6 geni 7. kromozom üzerindedir. Mononükleer fagositik hücreler IL-6' nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücreleri tarafından da sentezlenir. IL-6, immün yanıtı, akut faz reaksiyonlarını ve hematopoezi regüle ederek konağın savunma mekanizmasında önemli bir rol oynar. TNF- α , IL-1 α , platelet kaynaklı büyüme faktörü

(PDGF), IFN - β gibi sitokinler, antijenler, mitojenler ve bakteriyel endotoksinler (lipopolisakkarit) farklı hücre tiplerinde IL-6 oluşumunu uyarır. Ayrıca virüsler ve fibroblastlar BOS' taki IL-6 yapımını indükler. HIV monositlerde IL-6 yapımını uyarır.

Glukokortikoidler ise IL-6 gen ekspresyonunu negatif yönde etkiler. IL-4 ve IL-13, IL-6 sentezini inhibe eder. Akut faz cevabı, inflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-6, IL-1 α ve TNF- α gibi bazı sitokinler tarafından düzenlenir. Her üç sitokin aktive monositlerden koordine olarak salınabilir ve biri diğerini etkileyebilir. Bu üç sitokin kan yoluyla uzak bölgelere giderek akut faz cevabını oluşturur.

Diğer bir önemli sitokin olan IL-8 ise, lökositler ve fibroblastlar için kemotaktik aktivitesi olan yeni bir sitokin ailesidir. Bu kemotaktik sitokinler kemokinler olarak adlandırılmış olup moleküler ağırlıkları 8000 ile 16000 arasında değişir. % 20–50 aminoasit dizisi ile birbirlerine benzerler. 7- transmembran reseptörlerine bağlanarak, 10⁻⁸-10⁻¹¹M konsantrasyonda aktive olurlar. IL-8' de bu kemokin ailesinin bir üyesidir. Kemokinler çeşitli hücreler tarafından üretilirler. Bu hücreler aktive monosit-makrofaj ve endotel hücreleridir ve çeşitli hücre tipi kombinasyonları için kemotaktiktirler. Miktar olarak oldukça fazla üretilirler. Bu proteinler için henüz tek tip bir isimlendirme sistemi oluşturulamamıştır, yaptıkları işe yönelik isim alırlar. IL-8' in kaynağı monositler, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleridir. Kemokinler hedef hücrelerin dominant olarak büyümelerinden ziyade fonksiyonlarını etkiler. Doku yaralanması ve inflamasyonu olan yerlere spesifik tipte hücrelerin göçünde önemli rol oynar. IL-8' in hedef hücreleri ise nötrofiller ile T hücreleridir. Nötrofillerin mobilizasyonunu, aktivasyonunu ve degranülasyonunu sağlar, angiogenezde rolü vardır. Akut faz reaksiyonu ve inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri diğer kemotaktiklerle karşılaştırıldığında IL-8 daha geç ortaya çıkar. IL-8 ve diğer alfa kemokinler inflamatuvar reaksiyonu ve ağır travması olan hastaların kanında bulunmuş ve inflamasyon bölgesinde; romatoid artritte sinovyal sıvıda, psöriatik deride ve septik şoklu hastaların dolaşımında tesbit edilmiştir. Bu yüzden alfa kemokinler akut inflamatuvar reaksiyonlarda major rol oynayıcı olarak pyojenik olmamaları ve akut faz reaktanlarını indüklememelerine rağmen görülmektedirler (84).

Sitokinler geniş biyolojik aktivite çeşitliliği olan immünomodülatör proteinlerdir. Genel olarak üç kategoride sınıflandırılır (lenfokin ve monokinler,

büyüme faktörleri ve koloni stimüle edici faktörler), geleneksel olarak sitokinler proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olarak tanımlanmışlardır. Önde gelen proinflamatuvar sitokinler IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-6 ve TNF- α ; antiinflamatuvar sitokinler ise IL-4, IL-10 ve IL-13' tür. Sitokinler otonomik, nöroendokrin ve davranışsal mekanizmalar yoluyla santral sinir sistemini etkiler.

Sitokin reseptörleri proinflamatuvar yanıtın önemli modülatörleridir. Bu reseptörler sitokin sinyalizasyonuna agonist veya antagonist fonksiyon göstererek inflamasyonu regüle eder. Çoğu sitokin reseptörleri sitokin sinyalizasyonunu inhibe eder, ancak bir istisnası IL-6 reseptörüdür (çözünür IL-6 reseptörü), ki bu IL-6 sinyalizasyonunu potansiyalize eder (134).

FMS etyopatogenezinde önde gelen teorilerden biri sitokinlerin hem etyolojide hem de çekirdek semptomların şiddetinde rolü olduğudur. Çekirdek semptomlar ağrı, yorgunluk, ruhsal durum ve uyku bozukluğudur. FMS' de sitokinlere çekirdek semptomların potansiyel mediatörü olarak ilgi, Wallace ve ark.nın (135) IL-2 tedavisi alan kanserli hastalarda akut başlangıçlı FMS kliniği (ağrı, yorgunluk, ruhsal durum ve uyku bozukluğu) geliştiğini bildirmesiyle başlamıştır. Sonrasında, beyin hücreleri sitokin reseptörleri ve lenfositler opiad reseptörleri eksprese ettiği ve Substans P' yi bağladıkları için FMS ile ilişkili bir 'nöroimmün- sitokin bağ' olduğu hipotezi geliştirilmiştir (136). Stres sitokin seviyelerini değiştirebilir. İmmün sistemin streslere yanıtı, bazı immün hücrelerden proinflamatuvar sitokiler olan IL-1 ve IL-6' nın salgılanmasına yol açarak olmaktadır. IL-6' nın özellikle otoimmün hastalıklar ve FMS'de semptomları kötüleştirdiği düşünülmektedir (137). IL-6 ve TNF- α otoimmün hastalıklar, osteoporoz, aşırı egzersiz, FMS ve osteoartritte artmıştır (138).

FMS inflamatuvar bir süreç olmamasına rağmen sitokinlere olan ilgi, sendromla ilgili semptom ve işaretlerle ilişkisinin öne sürülmesiyle artmıştır. Wallace bir makalesinde (139) sitokinlerin semptomları nasıl modüle ettiğini vurgulamış; hiperaljezi, yorgunluk, uyku, ateş, ağrı, antinosisepsiyon, allodini, NMDA yolağı, adrenalin salınımı, stres yanıtı, anksiyete, miyalji, kognitif bozukluk ve analjezinin sitokinlerden etkilendiğini belirtmiştir. FMS ile sitokinlerin bu etkileşimleri Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6: Sitokinler ve Fibromiyalji ile muhtemel ilişkili durumlar (139)

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

IL-1 β , IL- 6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin direkt olarak santral ve periferel nöropatik ağrının oluşumuna katkıda bulundukları gösterilmiştir (67, 138, 140). Bu proinflatuvar sitokinler psikolojik, davranışsal ve hormonal değişiklikler gibi ağrıyı da oluşturan ve arttıran santral sinir sistemine sinyal oluşturlar. Bu değişimler sıklıkla 'hastalık cevabı' olarak adlandırılır ve FMS' li hastaların semptomlarına benzer bulgulardır (141). Proinflatuvar sitokinler beyin ve spinal korda glialar tarafından salınırlar ve güçlü bir ağrı oluşturuıcı etkileri vardır (142).

Yapılan çok sayıdaki araştırmalarda yeni etyolojiler üzerinde durulmakla birlikte bugün için FMS ile ilgili spesifik immünolojik bir bozukluk veya enfeksiyöz bir tetikleyici faktör ilişkisini gösterecek yeterli kanıt mevcut değildir. Bu çalışmayla amacımız FMS etyopatogenezinin aydınlatılıp yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlamaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine mart 2010- nisan 2011 tarihleri arasında başvuran FMS tanısı almış 18-55 yaş arası 68 kadın, hasta grubu olarak alındı. Hastalar ACR tanı kriterlerine uygun olarak yaygın vücut ağrısı ve en az 11 hassas noktası pozitif olanlardan seçildi. Şizofren, paronoid, somatoform hastalık gibi psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar, immün yetersizlik, malignitesi olan, diabetes mellitus, hipo/hipertiroidi, kronik enfeksiyon ve inflamasyonu (tüberküloz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, ülseratif kolit, crohn hastalığı, ankilozan spondilit vb), kardiyak ve renal hastalığı olan, hamile, laktasyon döneminde olanlar, major travma ve cerrahi girişim geçirmiş olanlar ve son 6 haftada fluoksetin, 2 haftada MAO inhibitörleri gibi santral sinir sistemini aktive edici ajan ve son 1 haftada nonsteroid antienflamatuvar ilaç ile asetaminofen gibi ilaçları kullananlar çalışmaya alınmamıştır.

Kontrol grubu herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, hasta grubuna yaş ve demografik olarak benzeyen, çalışmaya katılmayı kabul eden 18-55 yaş arası 40 sağlıklı kadından oluşturuldu. Çalışmaya alınma ölçütlerine uymayan 12 hasta ve 10 sağlıklı kontrol çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi “Etik Kurul” onayını takiben Bilimsel Araştırma Fonu desteği ile yürütülmüştür (proje no: TF.10. 29).

3.2. Örneklerin Hazırlanması ve Yöntem

Hasta ve kontrol gruplarından 08.30-09.30 saatleri arasında EDTA’lı tüplere alınan tam kan ya da periferik kan örneklerindeki mononükleer hücrelerden (PBMC) çalışıldı.

Kullanılan Malzemeler (KIT)

1. Brefeldin A (BFA) 5mg/mL DMSO ile hazırlanır.
2. Lipopolisakkarit (LPS) 5mg/mL DMSO/PBS ile hazırlanır.
3. Monoklonal antibodies (mAbs). Monositleri eksprese etmek için CD14 antikoru kullanıldı.
4. FACS Lysing solusyonu (10X) 1:10 deiyonize su ile seyreltilmiş.
5. FACS Permeabilizing solusyonu (10X) 1: 10 deiyonize su ile seyreltilmiş.
6. Yıkama solusyonu (Wash Buffer- PBS).
7. Fast Immune anti-sitokin ve kontrol mAbs.
8. %1'lik paraformaldehit.

Araçlar:

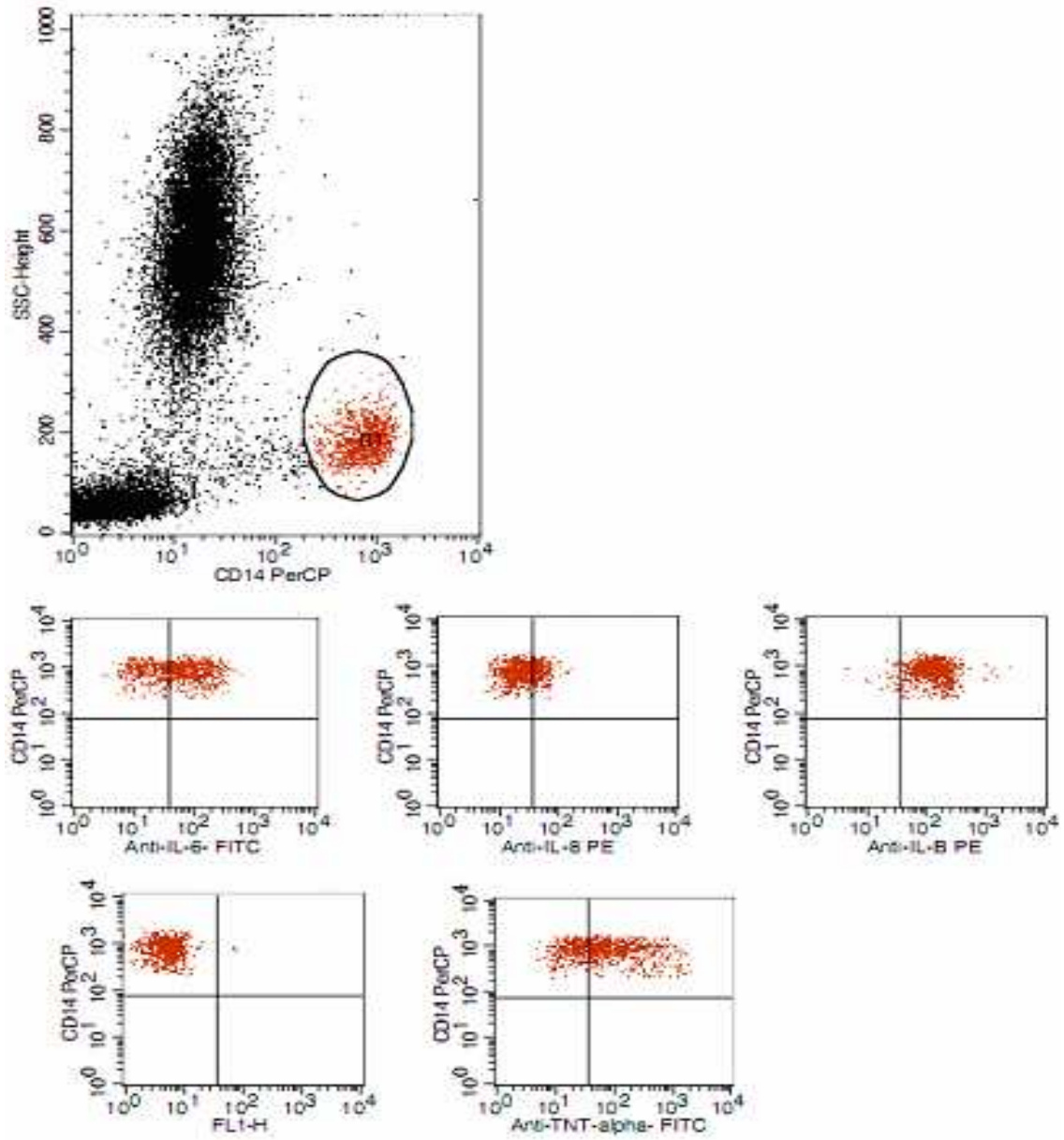
1. 12 x 75 mm' lik Falcon polystyrene tüp
2. 37 °C' lik 7% CO2 inkübatörü
3. Vorteks
4. Santrifuj
5. Uçlu Mikropipet

Yöntem

Monosit aktivasyonu için uyarılmayan (unstimulated) ve aktive olan (activated) olmak üzere iki ayrı grup hazırlandı. Uyarılmayan tüpler 500 µl EDTA' lı tam kan içerisine 500 µl RPMI solusyonu ve 2 µl BFA eklenerek hazırlandı. Aktive olan tüpler de 500 µl EDTA' lı tam kan içerisine 500 µl RPMI solusyonu, 2 µl BFA ve 2 µl LPS eklenerek hazırlandı. Her iki grup için hazırlanan tüpler vortekslendi ve 37°C' lik 7% CO2 inkübatöründe 4 saat inkübe edildi.

Inkübasyon süresi sonunda her iki grup için hazırlanan falcon tüplere 50 µl kan ve 5 µl CD14 antikoru eklendi ve vortekslendi. 15- 30 dakika arasında oda sıcaklığında ve karanlıkta inkübe edildi. Inkübasyon süresi sonunda tüplerin üzerine 2 ml 1X FACS Lysing Solusyonu eklendi ve vortekslenerek 10 dk. oda sıcaklığında ve karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Inkübasyon süresi biten tüpler 1500 rpm' de 5 dk. santrifüj edildi ve üstte kalan supernatant uzaklaştırıldı. Pellet üzerine 500 µl 1X FACS Permeabilizing solusyonu eklendi ve vortekslenerek 10 dk. oda sıcaklığında ve karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Üzerlerine 2- 4 ml PBS eklendi ve 1500 rpm' de 5 dk. santrifüj edildi ve üstte

kalan supernatant döküldü. Pelletlerin üzerlerine floresan özellikli konjugate mAbs'lerden (TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β) 5 μ l eklenerek 30 dk. oda sıcaklığında ve karanlıkta inkübe edildi. Süre bitiminde falcon tüplerin üzerlerine 2- 4 ml PBS eklendi ve 1500 rpm' de 5 dk. santrifüj edilip, supernatantları döküldü. Pelletlerin üzerine 500 μ l 1%'lik paraformaldehit eklendi. Hazırlanan tüpler FACS Flow Sitometri (FACSCalibur) cihazında okutularak analizleri yapıldı. Sonuçlardan bir tanesi örnek olarak Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Bir katılımcının analiz sonucu örneği

3.3. Kullanılan Ölçekler

Her iki grup için yaş, menapoz durumu, medeni hali, gebelik sayısı, canlı doğum sayısı, çocuk sayısı, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), tanı süresi (yıl), eğitim durumu, geçirilmiş cerrahi öykü, eşlik eden sistemik hastalık, kullandığı ilaçlar, aile öyküsü, yaşam şekli, sigara ve alkol alışkanlığı, hassas nokta sayısı, 10 cm ölçekli görsel analog skala (VAS), fibromiyalji etki sorgulaması (FIQ), Hamilton anksiyete ve depresyon değerlendirme ölçeği, modifiye yorgunluk etki skalası ve Nottingham sağlık profili skalasını içeren hastanın bilgilendirildiği ve imzalı onayının alındığı form dolduruldu.

3.3.1. FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) Fibromiyalji Etki Anketi

Hastalara uygulanan fiziksel etki ölçeği Burchardt ve ark.(143) tarafından FMS hastalarında fonksiyonel durumu ölçmek amacıyla geliştirilmiş ve ülkemize özgü geçerlik güvenirlik uyarlaması Sarmer ve ark.(144) tarafından yapılmıştır. Bu ölçek; fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği ölçer. Kendini iyi hissetme özelliği hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. FIQ hasta tarafından doldurulur ve tamamlanması yaklaşık 5 dk. sürer. Talimatlar basittir. Her alt başlığın maksimum olabilecek skoru 10' dur. Böylece toplam maksimum skor 100' dür. Ortalama bir FMS hastası 50 puan alırken, daha şiddetli etkilenmiş FMS hastaları genellikle 70 ve 70' in üzerinde puan alır.

İlk başlık 11 soru içerir ve fiziksel fonksiyon skalasını oluşturur. 11 soru skorlanır ve 1 fiziksel engellik toplam skoru elde edilir. Her alt başlık 4' lü Likert tipi skala ile puanlanır. Her alt başlık 0 (her zaman) - 3 (hiçbir zaman) arası puanlanır ve maksimum puan 33 olabilir. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır, soru sayısına bölünür ve 0-3 arası bir ortalama sonuç elde edilir. 2. başlık ters olarak skorlanır böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur (örnek: 0=7, 1=6, 2=5, 3=4, 4=3, 5=2, 6=1, 7=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. Üçüncü başlık direkt olarak puanlanır (örnek: 7=7, 0=0). Ortalama skor 0-7 arası olacaktır. 4- 10 arası sorular hasta tarafından 10 aşamalı puanlanır, skor her soru için 0-10 arasında puan alır. Hasta bir soruda eğer 2 rakam arasını işaretlerse 0,5 puan anlamına gelir. Her sorudan elde

edilen cevaplar toplanıp toplam sonuç elde edilebilmesi için bir normalizasyon prosedürü gereklidir. Normalize edilmiş skorlar 0-10 arası puanlanmış olur ve 0= engellilik yok ve 10= maksimum engellilik anlamına gelir. Eğer hasta tüm soruları yanıtlamamışsa elde edilen toplam sonuç 10' la çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür. Ör: hasta 10 maddeden 1 tanesine cevap vermemişse 10/9 ile 2 tane soruya cevap vermemişse 10/8 ile çarpılır (143, 144).

3.3.2. Modifiye yorgunluk etki skalası

Yorgunluk 21 soru ile değerlendirilir. Üç alt bölümden oluşur. Bu skor hesaplanırken her bir madde, sorulara verilen cevaba göre 0- 4 puan arasında bir puan alır. Bunlar modifiye yorgunluk subskalalarının her birinde ayrı ayrı olmak üzere toplanır. Toplam skor 0 ile 84 arasında bir değerdir. Puan artışı soruların şiddeti ile koreledir. En yüksek skor, en şiddetli yorgunluk değerini verir. Bu hesaplamalar; fiziksel fonksiyon subskalası, kognitif fonksiyon subskalası ve psikososyal fonksiyon subskalası için aynı şekilde hesaplanır.

3.3.3. Ağrı ve günlük aktivitelere yorgunluk etkisi (VAS)

0'dan 10'a kadar ilerler (10 cm' lik ölçek). 0'da yok, 10'da çok şiddetli olduğunu ifade eder.

3.3.4. Nottingham Health Profile (Nottingham Sağlık Profili)

Sağlık durum profilini değerlendirir. Alt başlıklar hastanın aktivitesi hakkında bilgi verir. Ağrı (8 madde), fiziksel aktivite (8 madde), yorgunluk (3 madde), uyku (5 madde), sosyal izolasyon (5 madde), emosyonel reaksiyonlar (9 madde) toplam 38 sorudan oluşur. Sorulara evet veya hayır yanıtı verilir. Her bir maddenin kendi puanı vardır. Skorlar 0 (en iyi skor) ile 100 (en kötü skor) arasında puanlandırılır.

3.3.5. Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HAM-D)

Ölçek, Hamilton (1960) tarafından geliştirilmiştir. Hastada depresyonun düzeyini ölçer. 17 sorudan oluşur. En yüksek 53 puan alınır. 14 puan ve üzeri depresyona işaret eder. Türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve ark.ı (1996) tarafından yapılmıştır (145).

3.3.6. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HAM-A)

Hamilton (1959) tarafından geliştirilen bu ölçek bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla hazırlanmıştır. Hem ruhsal hem bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşur. Ölçekte maddelerin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve ark.ı (1998) tarafından yapılmıştır (146).

3.4. Verilerin Analizi

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows version 15.0 kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığı X2 testi ile belirlendi. Hasta ve kontrol grubunun ortalamalarının karşılaştırmalarında student- t testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı 0.05 olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 68 FMS hastasının ve 40 kontrol grubunun hepsi kadın olup, hasta grubunun yaş ortalaması; $41,41 \pm 7,14$ iken, kontrol grubunun yaş ortalaması; $39,12 \pm 10,9$ idi. Hasta ile kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Hasta grubunun VKİ' si (vücut kitle indeksi) $28,52 \pm 4,39$ iken kontrol grubunun VKİ' si $26,92 \pm 6,38$ idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hasta ve kontrol grupları arasında demografik verilerde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

	HASTA (N=68)	KONTROL (N=40)
Yaş (yıl)	41,41	39,12
Vücut kitle indeksi(kg/m2)	28,52	26,92
Eğitim durumu:		
1) okur-yazar değil	5	0
2) okuma yazma biliyor	6	6
3) ilkokul mezunu	31	9
4) ortaokul mezunu	8	5
5) lise mezunu	10	8
6) üniversite mezunu	6	12
7) yüksek lisans/doktora	2	0
Medeni hali		
1) Evli	61	31
2) Bekar	2	8
3) Dul	2	1
4) Boşanmış	2	0
5) Evli / Ayrı yaşıyor	1	0

FMS hastalarında; eklemlerde sabah sertliği, kronik ağrı, yansıyan ağrı, yorgunluk dinlendirmeyen uyku, ekstremitelerde subjektif şişlik öyküsü, parestezi, sıkıntı, baş ağrısı, dismenore, irritabl kolon sendromu, depresyon görülme oranı kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8: FMS hasta grubunda ve kontrol grubunda semptom ve bulgular

	FM (N=68)	KONTROL (N=40)	P
Eklemlerde sabah sertliği	46	2	<0,001
Kronik ağrı	68	8	<0,001
Bölgesel ağrı	55	27	0,162
Yansıyan ağrı	44	15	0,009
Ekstremitelerde subjektif şişlik öyküsü	50	3	<0,001
Dinlendirmeyen uyku	64	7	<0,001
Parestezi	55	8	<0,001
Yorgunluk	67	25	<0,001
Kadın üretral sendrom	20	6	0,107
Raynaud fenomeni	0	1	0,37
Sıkıntı	62	14	<0,001
Baş ağrısı	51	10	<0,001
Dismenore	26	7	0,031
İrritabl barsak sendromu	42	14	0,01
Depresyon	55	10	<0,001
Allerjik rinit	6	2	0,707
Sicca kompleksi	11	2	0,126

* $p<0,05$

FMS' li hasta grubunda hastanın hastalık şiddetini global değerlendirme skoru, doktorun hastalık şiddetini global değerlendirme skoru, ağrı (VAS), Hamilton anksiyete ve depresyon skoru, fibromiyalji etki sorgulaması skoru (FIQ), modifiye yorgunluk etki skalası toplam skoru, NHP-total subskor değerleri kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 9).

Tablo 9: FMS ve kontrol gruplarının klinik özellikleri

	HASTA	KONTROL	P
Hastanın kendini global değerlendirmesi (VAS) (cm)	6,17±1,62	2,00±1,56	<0,001
Doktorun hastalık şiddetini global değerlendirmesi (VAS) (cm)	5,16±1,14	1,00±0,96	<0,001
Ağrı şiddeti (VAS)(cm)	6,63±1,72	2,52±1,50	<0,001
FIQ- total skoru	51,77±11,15	19,32±9,44	<0,001
HAM-A total skor	14,23±6,40	8,02±3,77	<0,001
HAM-D total skor	12,51±5,36	6,55±3,44	<0,001
MYES -toplam skor	46,55±14,58	20,35±12,49	<0,001
NHP-Ağrı	59,20±26,38	16,31±15,30	<0,001
NHP-fiziksel	36,11±17,78	12,98±11,10	<0,001
NHP-Yorgunluk	80,94±27,37	20,16±29,37	<0,001
NHP-Uyku	50,92±26,60	13,73±14,81	<0,001
NHP-Sosyal	31,40±31,40	6,65±15,02	<0,001
NHP-Emosyonel	44,83±28,53	9,83±13,99	<0,001

*Nottingham sağlık profili (NHP), Fibromiyalji etki sorgulaması total skoru (FIQ), Hamilton anksiyete değerlendirme ölçeği (HAM-A), Hamilton depresyon değerlendirme ölçeği (HAM-D), Modifiye yorgunluk etki skalası (MYES)

** p<0,05

FMS' li hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8' in ekspresyon değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta ve kontrol gruplarının monositlerde TNF- α , IL1- β , IL-6 ve IL-8 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması

	HASTA	KONTROL	P
TNF- α	367,04±130,72	417,40±143,80	0,065
IL-1 β	459,97±149,80	486,70±167,61	0,394
IL-6	313,32±128,98	341,80±158,54	0,312
IL-8	259,67±165,56	306,95±181,72	0,170

* p<0,05

5.TARTIŞMA

Fibromiyalji Sendromu (FMS); üç aydan uzun süren yaygın kas ağrıları, yorgunluk, bitkinlik ve uyku bozukluğu ile seyreden hassas noktaların tanıda önemli yer aldığı kronik bir ağrı sendromudur. Görülme sıklığı; kadınlarda %3,4, erkeklerde %0,5 olarak bildirilmektedir. Hastaların %70-80 kadarı kadındır. Her yaş grubunda (çocuklar dahil) görülebilmesine rağmen, FMS' ye sıklıkla 30–50 yaş grubunda sedanter kadınlarda rastlanmaktadır. Bizim çalışma grubumuzda hastaların tamamı kadındı ve yaş ortalamaları $41,41 \pm 7,14$ idi.

Günümüzde ACR 1990 kriterlerine göre tanısı konulan, tedavisi çok yönlü ve zor olan fibromiyalji sendromu (FMS)' nda fizyopatolojik mekanizmalar üzerinde çok yönlü araştırmalar ve tartışmalar süregelmektedir.

FMS etyopatogenezinde önde gelen teorilerden biri sitokinlerin hem etyolojide hem de çekirdek semptomların şiddetinde rolü olduğudur. Çekirdek semptomlar ağrı, yorgunluk, ruhsal durum ve uyku bozukluğudur. FMS' de sitokinlere çekirdek semptomların potansiyel mediatörü olarak ilgi, Wallace ve ark. nın (135) IL-2 tedavisi alan kanserli hastalarda akut başlangıçlı FMS kliniği (ağrı, yorgunluk, ruhsal durum ve uyku bozukluğu) geliştiğini bildirmesiyle başlamıştır. Benzer olarak kronik hepatit için IFN- α tedavisi alan hastalarda FMS benzeri semptomlar ortaya çıkmıştır. Aynı araştırmacılar bazı sitokinlerin FMS hastalarında farklı eksprese edilmiş olduğu spekülasyonuna dayanarak yaptıkları bir başka çalışmada (148) 56 FMS hastası ve 36 kontrolden aldıkları periferik kan örneklerinden elde edilen serum, plazma ve PBMC' de IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, serum IL-2 reseptörü, IL-1reseptör antikoru, TNF- α ve IFN gama ELISA yöntemiyle ölçmüşlerdir. Bu belirteçlerin bir çoğunun seviyelerinde belirgin bir farklılık saptanmamıştır (IL-1 β ,TNF- α). Ancak serum IL-8 ve IL-1Ra seviyeleri, hem spontan in vitro IL-6 ve IL-1Ra ve in vitro indüklenmiş IL-1Ra, IL-6 ve IL-8 kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışma sonuçlarıyla sitokinlerin FMS semptomlarında bir rolü olduğu ileri sürülmüştür. Örneğin IL-1 somnolansa neden olur ve karaciğer tarafından üretilen IL-1 vagal

affarentler yoluyla hiperaljezi geliştirir. Substans P gen ekspresyonunu regüle eder ve bu ateş ve antinosisepsiyon ile ilişkilidir. IL-8 bir proinflamatuvar kemokin ve sempatik ağrı mediatörüdür. Substans P, IL-8 ekspresyonunu indükler. TNF- α REM uykusu ve allodiniye katkıda bulunur, eksitator aminoasitleri üreterek ağrıyı indükler ve Substans P salınımını regüle eder. IL-6 sağlıklı bireylerde yorgunluk ve ağrı üretir, kognitif fonksiyonları azaltır, depresyonla bağlantılıdır. FMS hastalarının spinal sıvı seviyeleri artmış olan Substans P, IL-6 salınımını stimüle eder. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak TNF- α ve IL-1 β ekspresyonları hasta ve kontrol gruplarında farklı değildi. Ancak biz IL-6 ve IL-8 inde ekspresyonlarında her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. Araştırmamızda ekspresyon düzeylerine baktığımız sitokinlerin ayrı ayrı tartışarak yorumlayacağız.

IL-1 β :

Literatürü incelediğimizde FMS hastalarında IL-1 β seviyeleri 7 çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmalardan 6 tanesinin sonuçlarında bizimkiyle uyumlu olarak, FMS hastaları ve kontrol grupları karşılaştırıldığında IL-1 β seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (67,138,147-149,152). Bu çalışmaların 4 tanesinde (67,138,147,149) IL-1 β ' nın serum seviyeleri, bir tanesinde (148) hem serum hem de PBMC'lerin sitokin içeriği, bir tanesinde (152) ise bizimkine benzer bir yöntemle (FACS) PBMC'lerden sitokin ekspresyonu ölçümü yapılmıştır.

Çalışmalardan bir tanesinde hasta ve kontrol grupları arasında serum IL-1 β seviyeleri kıyaslandığında, FMS hastalarında IL-1 β seviyelerinin ölçüm aralığı içinde olamayacak kadar önemli ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir (150). Bu çalışmaya katılan 64 FMS hastası ve 25 sağlıklı gönüllünün yaş, cinsiyet, etnik köken ve diğer demografik veriler açısından (eğitim durumu, sosyo-ekonomik düzey) anlamlı bir farklılığı saptanmamış. Ancak VKİ, FMS hastalarında kontrol grubuna oranla anlamlı ölçüde yüksekmiş. Bu çalışmanın sonuçlarının bizimkinden ve diğer çalışmalardan farklı olmasının sebebi bu olabilir. Çalışmamızın sonuçlarının bu gibi etmenlerden etkilenmemesi için biz her iki grubun demografik özelliklerinin (yaş, cinsiyet, VKİ, etnik köken, eğitim durumu) farklılık göstermemesine özen gösterdik.

IL-6:

IL-6 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre FMS hastalarındaki durumunun incelendiği 7 çalışma bulundu. Bu çalışmaların 6 tanesinde hasta ve kontrol grupları arasında IL-6 seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (67,138,149,152-154). Çalışmalardan 4 tanesinde (67,138,153,154) serum ve plazma konsantrasyonları ölçümü, bir tanesinde (149) IL-6'nın 24 saat süresince (uyku ve uyanıklık dönemleri boyunca) serum salınım düzeyleri ve bir tanesinde de (152) PBMC'lerden eksprese edilen seviyelerinin ölçümü yapılmıştır.

Biz de çalışmamızın sonucunda, bu 6 çalışmanın ile uyumlu olarak, FMS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında PBMC'lerden IL-6 ekspresyonu açısından anlamlı bir farklılık saptamadık.

Bir çalışmada IL-6 seviyelerinin FMS hastalarında kontrollerden daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (148). Bu çalışmada saptanan bu farkın yöntem ile ilgili olduğu anlaşılmıştır. Bu çalışma yönteminde; PBMC'lerden sitokin üretiminin karşılaştırmasını, hasta ve kontrol PBMC'lerinin in vitro PHA (lectin phytohemagglutinin) veya LPS (lipopolisakkarid) ile (PMA'lı [phorbol myristic acetate] ve PMA'sız) uyarılmaya verdikleri yanıtı göre yapmışlardır. Araştırmacılar, LPS ile uyarılan hasta PBMC'lerinin kontrollerle benzer miktarda IL-6 ürettiğini, ancak PMA varlığında PHA'yla uyarılan hasta PBMC'lerinin kontrollerinkinden farklı davrandığını göstermişlerdir. Çalışmada anlamlı olarak gösterilen farkın bu şekilde açıklanabileceği düşüncesindeyiz.

Farklı araştırmalarda sitokin ekspresyonunu uyarmak için çeşitli mitojenler kullanılmıştır; PMA, concanavalin A (Con A) ve PHA gibi (134). Biz de çalışmamızda bu amaçla LPS'yi kullandık ve yukarıdaki çalışma (148) ile uyumlu olarak LPS ile uyarılan PBMC'lerden sitokin ekspresyonunun hasta ve kontrol grubu arasında farklılık göstermediğini saptadık.

TNF- α :

TNF- α ve FMS arasındaki ilişki 8 çalışmada incelenmiştir (147-150,152-154). Beş çalışmada TNF- α seviyeleri, kontroller ile FMS hastaları arasında benzer bulunmuştur (147-149,152,156). Çalışmalarda FMS hastaları ve kontrol gruplarının serum (147), serum ve eş zamanlı PBMC üretimi (148), plazmada 24 saatlik salınım

paterni (149), serum ile eş zamanlı mRNA ekspresyonları (156) ve hücre içi (152) sitokin seviyeleri karşılaştırılmıştır. Biz çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının PBMC'lerinin yüzeyinde eksprese edilen TNF- α seviyelerini karşılaştırdık ve anlamlı bir farklılık saptamadık.

İki çalışmada TNF- α plazma ve serum konsantrasyonları ölçümlerinde FMS hastalarındaki düzeyler kontrollerden belirgin oranda yüksek bulunmuştur (153,154). Çalışmalardan birinde (153) ölçüm tek seferde diğerinde (154) 6 ay süresince belirlenen zaman aralıklarında yapılmıştır.

TNF- α seviyelerinin karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada (150) FMS grubundaki ölçümlerin kontrollerden daha düşük olduğu bulunmuştur.

Plazma ve serumdan elde edilen sonuçların karşılaştırıldığı bu çalışmalarda ki çelişkili sonuçlar; hastaların dahil edilme kriterleri, katılımcı sayılarındaki farklılık, yaş, VKİ ve ölçüm yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

IL-8:

FMS ile IL-8 düzeyinin ilişkisinin incelendiği çalışmalardan (67,138,148,149,152-156), üç tanesinde (149,152,156) hasta ve kontrol grupları arasında yapılan ölçümlerde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmalarda IL-8'in, 24 saat süresince plazmadaki salınım düzeyleri (149), PHA ile uyarılmış PBMC'lerin FACS yöntemiyle hücre içi seviyeleri (152) ve eş zamanlı olarak hem serumda ELİSA hem de mRNA ekspresyonlarının PCR ile (156) ölçümleri yapılmıştır. Biz de çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının PBMC'lerinin yüzeyinde eksprese edilen IL-8 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık saptamadık.

Konu ile ilgili diğer çalışmalarda serum ve plazma ölçümleri tek seferde alınan örneklerden yapılmış ve IL-8 düzeyleri hasta grubunda yüksek bulunmuştur (67,138, 153). Plazma IL-8 seviyelerinin hastalarda yüksek bulunduğu bir diğer çalışmada (148) eş zamanlı in vitro PBMC üretim seviyelerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı araştırmacı grubu tarafından yapılan iki farklı çalışmada (154,155) ise 6 ay takip süresince belirlenen günlerde alınan örneklerde, serum IL-8 seviyeleri ölçümü yapılmış ve hasta grubunda belirgin oranda yüksek düzeyde saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda dahil olmak üzere sitokin analizlerinin PBMC ilişkili hücre sitokin içeriği, üretim seviyeleri, yüzey ekspresyonu veya mRNA ekspresyonu gibi yöntemlerle yapıldığı çalışmalarda hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olması, sadece serum/plazma ölçümlerinde yükseklik bildirilmesi; monositlerden üretim ve ekspresyonlarında farklılık olmadığını ancak periferik yapılarda kalış süreleri ve işlevleri ile serum/plazma sitokin seviyelerini etkileyen başka faktörlerin sonucu olabileceğini düşünmekteyiz. Genel olarak çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar; hastaların dahil edilme kriterleri, araştırma yapılan populasyonun farklılıkları, farklı semptom paternleri, yaş, VKİ ve ölçüm yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. FMS' li hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında TNF- α , IL- 1 β , IL- 6 ve IL- 8' in ekspresyon değerleri arasında anlamlı fark bulunmadığı;
2. FMS etyopatogenezinde sitokinlerin rolünü araştıran çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçların hastaların dahil edilme kriterleri, katılımcı sayılarındaki farklılıklar, populasyon özellikleri, serum/plazma veya monositlerden doğrudan ölçüm veya ekspresyon düzeyleri gibi ölçüm yöntemlerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabileceği;
3. Bu sonuçlarımızın doğrulanması için daha kapsamlı ve örnek hacmi büyük serilerle yapılmış, serum ve PBMC ilişkili ölçümlerin birlikte yapıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

7. KAYNAKLAR

- 1-** Yunus MB, Masi AT: Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain; In arthritis and allied Condition, 12th edition, Lea & Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992; 1383–1405.108-112a.
- 2-** Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia, In Arthritis and Allied Conditions. 1996; 84,1619, 199.
- 3-** Henriksson KG, Bengtsson A; Fibromyalgia, A Clinical Entity; Can. J. Physiol. Pharmacol. 1991;69,672-77.
- 4-** Carette S: Fibromyalgia 20 years later: What have we really accomplished; J. Rheumatol. 1995; 22/4, 590- 92.
- 5-** Kayhan Ö. Fibromiyalji sendromu. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1993; 627-639.
- 6-** Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ: Primary Fibromyalgia: Clinical Study Of 50 Patients With Matched Normal Controls. Semin Arthritis Rheum. 1981; 11: 151–171.
- 7-** Wolfe F, Smythe H, Yunus M, Bennet RM. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committe. Arthritis Rheum. 1990; 33(2) 160-72.
- 8-** Degotardi PJ, Klas ES, Rosenberg BS. Development And Evaluation Of A Cognitive-Behavioral Intervention For Juvenile Fibromyalgia. J. Pediatric Psych. 2006; 24: 1-10.
- 9-** Marcus DA. A Primary Care Guide to Practical Management Dawn A. Marcus, MD Pain Institute, University of Pittsburgh Pittsburgh, Chronic Pain. PA Human Pres. 2005; 15-30.

- 10-** Bennett RM: Fibromyalgia and the Facts. Sense or nonsense. *Rheum Dis Clin North Ame.* 1993;19: 45-59,
- 11-** Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ: Aspects of fibromyalgia in the general population sex, pain threshold and fibromyalgia symptoms, *J. Rheumatol.* 1995; 22: 151-6.
- 12-** Buskila D, Neumann L, Hersman E, Ggedalia A, Pres J, Sukenik S. Fibromyalgia syndrome in children- outcome study. *J Rheumatol.* 1995; 22: 525-28.
- 13-** Gür A, Çevik R, Nas K, Saraç AJ, Özen Ş. Quality of life in young fibromyalgia patients and effect of depression *Applar journal of Rheumatology.* 2006; 9: 70-78.
- 14-** Akkus S. Fibromyalji. In: Göksoy T, editör. *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi.* İstanbul: YÜCE reklam/yayın/dağıtım a.ş. 2002; 777-789.
- 15-** Neeck G: Patogenic mechanisms of fibromyalgia. *Elsevier Ageing research Reviews.* 1; 2002: 243–255.
- 16-** Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation (editorial). *J Rheumatol.* 1992; 19: 846-50.
- 17-** Reisine S, Fifield J, Walsh SJ, Feinn R. Do employment and family work affect the health status of women with fibromyalgia? *J Rheumatol.* 2003; 30: 2045-53.
- 18-** Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A Model of ases severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1995; 22(12): 2313-8.
- 19-** Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA.* 1987; 22-29; 257(20): 2782-7.
- 20-** Hench PK. Evaluation and differential diagnosis of fibromyalgia. Approach to diagnosis and management. *Rheum Dis Cli North Am.* 1989; 15(1): 19-29.
- 21-** Yunus MB, Khan MA, Rowlings KK. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1999; 26: 408-412.

- 22- Goldenberg DL. Fibromyalgia. In: Klippel JH, Dieppe PA, Eds. Rheumatology, 2nd Ed, London: Mosb, 1998; 4:15.1-2.
- 23- Yunus MB. Genetic factors in fibromyalgia syndrome. Z Rheumatol.1998; 57: 2; 61-2.
- 24- Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. Pharmacogenomics. 2007; 8(1): 67-74.
- 25- Kozanoğlu E, Şahin M. Fibromiyalji Sendromunun etiyopatogenezi. Ç.Ü. Sağlık Bil. Derg. 2002; 17(3): 23-29.
- 26- Bennett RM. The fibromyalgia syndrome. In: Kelley WN, Harris Ed, Ruddy S, Sledg CB eds: Textbook of Rheumatology. Philadelphia, Sauden Co. 1997; 511-9.
- 27- Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. In Kopman WJ(Ed): Arthritis and Allied Conditions. Williams and Wilkins, Baltimore. 2000;1811-44.
- 28- Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. Psychosom Med. 1975; 37(4): 341-51.
- 29- Moldofsky H. Sleep and pain. Sleep Medicine. 2001; 5: 387-398.
- 30- Bradley LA, Alarcon GS, Aaron LA, Martin MY, Alberts KR, Sotolongo A. Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtson et al (letter). Arthritis Rheum. 1997 Dec; 40{12): 2275–77.
- 31- Theadom A, Cropley M, Humphrey KL. Exploring the role of sleep and coping in quality of life in fibromyalgia. J Psychosom Res. 2007; 62(2): 145-51.
- 32- Gür A. Fibromiyaljide Etyopatogenez. Romatizma. 2006; 21(1); 335-51.
- 33- Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. Arthritis Rheum. 1992; 35(10): 1113–6.

- 34- Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1994; 21(11): 2125–30.
- 35- Staud R, Are Tender Point Injections Beneficial? The Role Of Tonic Nociception In Fibromyalgia. *Current Pharmaceutical Design.* 2006; 12(1); 23–27.
- 36- Mountz JM, Bradley LA, Model JG, et al. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in thalamus and the caudate nukleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 926–38.
- 37- Russell IJ, Michalec JE, Vipraio GA. Platelet 3H- imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol.* 1992; 19: 104–109.
- 38- Yunus MB, Dailey JW: Plasma tryptophan and Other amino acids in primary fibromiyalgia: A Controled study. *J Rheumatol.* 1992;19: 90–94.
- 39- Russell, Orr MD, Littman B. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(11) : 1593-1601.
- 40- Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abmormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996; 22(2) : 267-284.
- 41- Moldofsky H. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989; 15(1) : 91-103.
- 42- Goldenberg DL: Treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989; 15: 61.
- 43- Edirne S: Ağrı Sendromları ve Tedavisi. 2003; 5: 34–35.
- 44- Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated P levels incerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. *Pain.* 1998; 78 (2): 153–5.

- 45- Moldofsky H, Warsh JJ: Plazma tryptofan and muskuloskeletal pain in monoarticular rheumatism (fibrositis syndrome). *Pain*. 1978; 5: 65–71.
- 46- Mc Cain GA, Bell DA, Mai FM, Holliday PD. A controlled study of effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1988; 31: 1135–41.
- 47- Vaeroy H, Hele R, Forre O, Kass E, Terenius L. Cerebrospinal fluid levels of beta endorfin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*. 1988; 16: 1804–1806.
- 48- Cantürk F. Fibromyalji ve diğer eklem dışı romatizmal hastalıklar. In: Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (eds.). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi, Ankara, 2000; 1654-1681.
- 49- Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005; 114: 295–302.
- 50- Simms RW, Goldenberg DL, Felson DT: Tenderness in 75 Anatomic sites. Distinguishing fibromyalgia patients from controls: *Arthritis Rheum*. 1998; 31: 182.
- 51- Houvenagel E: Fibromyalgia: Pathogenic concepts. *Rev Rheum Ed Fr*. 1993; 60: 223–228.
- 52- Ablin JN, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of disease: genetics of fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006; 2: 671–8.
- 53- Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaçehirli B, Erdal N. Significance of catech-o-methyl transferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol*. 2003; 23: 104–7.
- 54- Martinez-Lavin M, Romanos-Kuri M, Hernandez F, et al. Exploring a genomic basis for fibromyalgia' s dysautonomic nature: catechol-o-methyl transferase val-158-met polymorphism. *ACR Meeting Oct. 21, 2004, Abst 548*.
- 55- Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, de Jonge S, Glatzeder K, Kruger M, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 2482–8.

- 56- Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C polymorphism of the 5HT2A receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis.* 1999; 6: 433–9.
- 57- Gursoy S. Absence of association of serotonin transporter gene polymorphism with mentally healthy subset of fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol.* 2002; 21: 194–7.
- 58- Bethea CL, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Gundlach C, Lu ZN. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobiol.* 1998; 18(2): 87-123.
- 59- Kahlert S, Grohé C, Karas RH, Löbbert K, Neyses L, Vetter H. Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997; 232(2): 373-8.
- 60- Akkus S, Delibas N, Tamer N. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology.* 2000; 39(10): 1161-3.
- 61- Crafford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, et al. Hypothalamic–pituitary adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1994; 37: 1583–92.
- 62- Gur A, Cevik R, Sarac AJ, et al. Hypothalamic–pituitary-gonadal axis and cortisol in young females with fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(11):1504–6.
- 63- Landis JA, Lentz MJ, Rothermel J, et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1672–78.
- 64- Buskila D, Fefer P, Harman –Boehm I. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol.* 1993; 20: 2112–15.
- 65- Bagge E, Bengtsson B, Carlsson E, et al. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia. A preliminary report on 10 patients and 10 controls. *Am J Med.* 1998; 104: 227–31.

- 66-** Mountz JM, Bradley LA, Model JG, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 926–38.
- 67-** Gur A, Karakoc M, Erdogan S. et al. Regional serebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20(6): 753–60.
- 68-** Buskila D, Neumann L. The development of widespread pain after injuries. *J Musculoskeletal Pain.* 2002; 10: 261-67.
- 69-** Waylonis GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *Am J Phys Med Rehabil.* 1994; 73(6): 403-12.
- 70-** Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(8): 1181-8.
- 71-** Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol.* 2000;27(1):212- 9.
- 72-** Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorderlike symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain.* 2000; 16(2): 127-34.
- 73-** Bennett RM. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. Kelley WN, Harris ED, Rudy S, Sledge CB (eds.) *Textbook of Rheumatology* (4th), WB Saunders Co. Philadelrhia. 1993; 471-79.
- 74-** Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J, Reduced high –energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*1986; 29: 817–21.
- 75-** Burkham J, Edward DH. Fibromiyalji: bir kronik ağrı sendromu. In: Harris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB (eds). *Ankara. Kelley Romatoloji. Güneş Kitabevi.* 2006;522-36.
- 76-** Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol.* 1993; 22(3): 124-30.

77- Elert J, Dahlqvist SR, Almay B, Eisemann M. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain--a pilot study. *J Rheumatol.* 1993; 20(9): 1550-6.

78- Bennett RM: The fibromyalgia syndrome. Textbook of Rheumatology. 5th edition (Eds. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB) W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997;511-519.

79- Sevimli D; Fibromiyalji sendromlu hastalarda farklı egzersiz uygulamalarının fiziksel ve psikolojik parametreler üzerine etkisi (doktora tezi) 2007;11-16

80- Arnold LM, Hudson JI, Hess EV. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 944–52.

81- Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In; Klippel JH, Dieppe PA (eds) *Rheumatology*. Mosby London.1998; 15.4.1.

82- Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol.* 1993; 20: 1557-60.

83- Bridges AJ. Fibromyalgia, antinuclear antibodies and clinical features of connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol.* 1993; 11(6): 696-7.

84- Adleman L. Molecular Computation of Solutions to Combinatorial Problems. *Science* Vol. 266, 1994.

85- Akkoc Y. Fibromiyalji Sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. IV. RASD Geleneksel Sempozyumu Özet Kitabı, Elazığ, 2001.

86- Helmann DB, Stone HJ. Fibromyalgia. *Current Consult.* 2006; 1: 2110–19.

87- Hammond A, Freeman K. Community patient education and exercise for people with fibromyalgia: a parallel group randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation.* 2006; 20: 835–846.

- 88-** Yunus MB, Masi AT, Aldağ JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol.* 1989;19: 62–71.
- 89-** Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia Syndrome And Nonarticular Tenderness In Relatives Of Patients With FM. *J Rheumatol.*1997; 24: 941–994.
- 90-** Friedberg F, Sohl S, Schmeizer B: Publication trends in chronic fatigue syndrome: Comparisons with fibromyalgia and fatigue: 1995–2004. *Journal of Psychosomatic Research.* 2007; 63:143–146.
- 91-** Bengtsson A, Jorfeldt L. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol.* 1986;15: 340-347.
- 92-** Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 1988;15: 1271–1273.
- 93-** Yunus MB, Inanici F, Aldag JC. Fibromyalgia in men: Comparison of clinical features primary fibromyalgia syndrome: A controlled and blinded study. *J Rheumatol.* 1989; 16: 97-101.
- 94-** Hawley DJ, Wofe F. Effect of light and season on pain and depression in subjects with rheumatic disorders. *Pain.*1994; 59; 227-234.
- 95-** Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensoryproocessin in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74: 385-398.
- 96-** İnanıcı F, Yunus MB, Edward S, Rachlin MD. Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS. Eds. *Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management.* 2nd.Ed. NewYork: Mosby Co. 2002; 3-32.
- 97-** Wallece DJ. Genitourinary manifestations of fibrositis: An increased association with female urethral syndrome. *J Rheumatol.* 1990;17(2): 238–9.
- 98-** Gürer G, Şendur ÖF. Fibromiyaljili hastalarımızın klinik özellikleri ile bulgular arasındaki korelasyonlar. *Romatizma.* 2006; 21: 41-4.

99- Yener M. Fibromiyaljili hastalarda serum 25-hidroksi d vitamini ve parathormon düzeyleri. Uzmanlık Tezi, 2005; 20-21

100- Verde RD. The best way to treat fibromyalgia. Harward Women's Health Watch. 2004; 4-6.

101- Bruce C. Gilliland. Fibromyalgia, arthritis associated with systemic disease, and other arthritides. Harrison's Principles of Medicine 16nd.Ed. 2005; 315: 2055-2061.

102- Boissevan MD, Mc Cain G A: Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome, Medical and pathophysiological aspects; Pain. 1991; 45: 227-38.

103- Reiffenberg DH, Amundson LH. Fibromyalgia syndrome: a review. Am. Fam. Phys. 1996; 53: 1698–1712.

104- Demircan Z. Fibromiyalji Hastalarında D Vitamini Ve Diğer Laboratuar Parametrelerinin Klinik, Emosyonel Durum Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri, Uzmanlık tezi, 2008; 31-32

105- Friction JR. Myofascial pain syndrome: Characteristics and epidemiology. In: Friction JR Ed. Advances In Pain Research and Therapy. New York: Raven Press, 1990: 107–24.

106- Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K. Primer fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome: Clinical features and muscle pathology. Arch Phys Med Rehabil. 1988; 69: 451–4.

107- McCain GA. Fibromyalgia and myofascial pain syndromes: In: Wall PD, Melzack R eds. Textbook of Pain. London: Churchill & Livingstone, 1994: 475–92.

108- Bennett RM. Myofascial pain syndromes and the fibromyalgia syndrome: a comparative analysis. In: Friction JR, Award EA eds. Advances In Pain Research and Therapy. New York: Raven Press, 1990: 43– 65.

109- Berker E. Miyofasyal ağrı sendromu ve tedavisi. Romatol Tıp Rehab 1997; 8(2): 121–4.

- 110-** Simons DG. Myofascial pain syndrome due to trigger points. In: Goodgold J ed.Rehabilitation Medicine. St Louis: CV Mosby Co. 1988: 686–723.
- 111-** David G, Simons MD: Myofascial pain syndromes: Wheare are we going. Arch phys Med Rehabil. 1988; 69: 207–212.
- 112-** Hong C-Z: Lidocaine enjection versus dry needling to myofascial trigger point. The importance of the local twitch response. Am J Phys Med Rehab.1994; 73: 256–63.
- 113-** Hopwood MB, Abram SE: Factors associated with failure of trigger point injections. Clin j Pain.1994; 59: 65–9.
- 114-** Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. Pain.1994; 59: 65–9.
- 115-** Taylor RR, Jason LA, Richman JA, Torres Harding SR, King C, Song S. Epidemiology. In Handbook of Chronic Fatigue Syndrome. Jason LA, Fennell PA, Taylor RR (editors). John Wiley & Sons, Inc. New Jersey. 2003; 3–26.
- 116-** Goldenberg D, Maskiy M, Mossey C, Ruthazer R. A randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amytriptiline in the treatment of fibromyalgia, Arthritis Rheum. 1996;39(11): 1852–9.
- 117-** Martinez JE, Febraz MB, Sato El, Atra E: Fibromyalgia versus Rheumatoid Arthritis, alongitudinal comparison of the quality of life; J.Rheumatol. 1995; 22:2; 270-4.
- 118-** Hamilos DL, Nutter D, Gershtenson J, Ikle DI, Hamilos SS, Redmond DP. Circadian rhythm of core body temperature in subjects with chronic fatigue syndrome. Clin Physiol. 2001; 21: 184–195.
- 119-** Tüzün F,Dinç A: Kemik eklem dekadında sırt ağrıları ve yumuşak doku romatizmaları. 2003; 60-69.
- 120-** Kayhan Ö. Ağrı serisi Fibromiyalji. Ankara, Hekimler yayın birliği. 1995: 5-10

121- Ahles TA, Khan S, Yunus MB. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis and subjects without pain: a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J Psychiatry*.1991; 148 (12); 1721-1726.

122- Morris CR, Bowen L, Morris AJ. Integrative therapy for fibromyalgia: possible strategies for an individualized treatment program. *Southern Med. J.* 2005; (98):2;17–184.

123- Oltulu H, Cantürk F, Primer fibromyalji sendromunda ultrason ve lazer tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması; *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*. 1998;1:1,25-28.

124- Öğrendik M, Yalınkılıç A, Kokino S, Sarıkaya A; Fibromiyalji tedavisinde lineer polarize polikromatik ışığın etkileri; *Fiz. Ted. Rehabil. Der.* XIX, 1995;2;73-76.

125- Low J. Reed A; *Electrotherapy explained*; Butterworth- Heinemann, Oxford. 1990; 163-274.

126- Baltacı G, Tunay VB, Tuncer A, Ergun N. Spor Yaralanmalarında Egzersiz Tedavisi, Su İçi Egzersizlerin Temel Prensipleri. *Hareket II. Baskı. Alp Yayınları*. 2006; 43–87.

127- Berman BM, Swyers JP, Ezzo J. The evidence for acupuncture as a treatment for rheumatologic conditions. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000; 26(1): 103–15.

128- Demaree SR, Powers SK, Lawler JM. Fundamentals of exercise metabolism. *ACSM' s resource manual for guidelines for exercise testing and prescription*. Fourth Edition. American College Of Sport Medicine. Lippincott Williams & Wilkins. 2001;133–140.

129- Haverkamp HC, Metelits M, Harnett J, Olsson K, Coast R. Pulmonary Function Subsequent to Expiratory Muscle Fatigue in Healthy Humans. *Int J Sports Med.* 2001; 22: 498–503.

130- Goldenberg DL, Treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.*1989; 15: 61.

- 131-** Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H: A randomized controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia: *Arthritis Rheum.* 1986; 29: 1371–1377.
- 132-** Atalay S. Fibromiyalji sendromlu hastalarda serum IGF–1 düzeyleri ve klinik semptomlarla ilişkisi, Uzmanlık tezi, 2006; 34-35
- 133-** Crofford LJ. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(4): 1264–73.
- 134-** Lyon and Menzies, Integrated Review of the Association of Cytokines With Fibromyalgia and Fibromyalgia Core Symptoms. *Biol Res Nurs.* 2010; 11: 387.
- 135-** Wallace DJ, Margolin K, Waller P. Fibromyalgia and interleukin-2 therapy for malignancy. *Annals of Internal Medicine.* 1988; 108: 909.
- 136-** Hader N, Rimon D, Kinarty A, Lahat N. Altered interleukin-2 secretion in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis and Rheumatism.* 1991; 34: 866-872.
- 137-** Gur A, Oktayoğlu P. Status of Immune Mediators in Fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports.* 2008;12: 175–181.
- 138-** Gur A, Karakoc M, Nas K, et al: Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2002; 29: 358–361.
- 139-** Wallace D. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia? *Curr Pharm Des.* 2006; 12: 17–22.
- 140-** Salemi S, Rethage J, Wollina U et al. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL–6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003; 30: 146–50.
- 141-** Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun.* 2003; 17: 112–18.

- 142-** Hayley S, Merali Z, Anisman H. Stres and cytokine elicited neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. *Stres*. 2003; 6: 19–32.
- 143-** Burckhardt CS, Clark Sr, Bennet RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*. 1991;18(5):728-33.
- 144-** Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia impact questionnaire *Rheumatol Int*. 2000; 20: 9-12.
- 145-** Akdemir A, Turkcapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry*. 2001; 42(2): 161–5.
- 146-** Yazıcı MK, Demir B, Tanrıverdi N ve ark. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenirlik ve geçerlilik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg*. 1998; 9: 114–7.
- 147-** Wallace DJ, Peter JB, Bowman RL, Wormsley SB, Silverman S. Fibromyalgia, cytokines, fatigue syndromes, and immune regulation. In: Friction JR, Awad E, editors. *Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press. 1990; 17: 277-87.
- 148-** Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, Silverman S, Silver D, Weisman MH. Cytokines play an etiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology*. 2001; 40: 743-9.
- 149-** Togo et al. Plasma Cytokine Fluctuations over Time in Healthy Controls and Patients with Fibromyalgia. *Exp Biol Med*. 2009; 234:232–240.
- 150-** Hernandez et al. Proinflammatory cytokine levels in fibromyalgia patients are independent of body mass index. *BMC Research Notes* 2010;3: 156 <http://www.biomedcentral.com/1756-0500/3/156>.
- 151-** Ross et al. Preliminary Evidence of Increased Pain and Elevated Cytokines in Fibromyalgia Patients with Defective Growth Hormone Response to Exercise. *Open Immunol J*. 2010; 3: 9–18.

- 152-** Macedo J.A. et al. Adhesion molecules and cytokine expression in fibromyalgia patients: Increased L-selectin on monocytes and neutrophils. *Journal of Neuroimmunology*. 2007; 188:159–166.
- 153-** Bazzichi L et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25(2): 225-30.
- 154-** Wang H, Moser M, Schiltenwolf M, Buchner M. Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia - a prospective longitudinal study over 6 months. *J Rheumatol*. 2008; 35(7):1366-70.
- 155-** Wang H. et al. The Role of IL-8 in Patients With Fibromyalgia: A Prospective Longitudinal Study of 6 Months. *Clin J Pain*. 2009; 25(1): 1-4.
- 156-** Üçeyler N et al. Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(8): 2656-64.

EKLER

Ek-1

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU					
	ARAŞTIRMA ADI	Fibromiyalji sendromlu hastalarda sitokin ekspresyonu ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi.				
	SORUMLU ARAŞTIRICI UNVAN/ADI-SOYADI	Prof.Dr.Ali GÜR G.Ü.Tıp Fak. Fizik Tedavi ve Rehab. A.D. öğretim üyesi				
	YARDIMCI ARAŞTIRICI UNVAN/ADI-SOYADI	Y.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ G.Ü.Tıp Fak. Fizyoloji A.D. öğretim üyesi Arş.Gör.Dr.Serdar ÖZTUZCU G.Ü.Tıp Fak. Moleküler Biyoloji ve Genetik A.D. Arş.Gör.Dr.Evrin ÖĞÜT G.Ü.Tıp Fak. Fizik Tedavi ve Rehab. A.D.				
	KOORDİNATÖR MERKEZ					
DESTEKLEYİCİ						
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Değişiklik No/Tarihi		Dili		
	PROTOKOL	-		-		
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ	-		-		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLURU	-		-		
	OLGU RAPOR FORMU	-		-		
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALARI KLAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 7/2010-53 Tarih:07.07.2010					
	Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında yapılması planlanan ve yukarıda adı geçen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 07.07.2010 tarihli Etik Kurul toplantısında incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın yapılmasının uygunluğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı-Soyadı/ Etik Kurul Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Doç.Dr.Belgin ALAŞEHİRLİ Başkan	Farmakoloji	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr.Cemil SAVAŞ Başkan Yardımcısı	Gastroenteroloji	G.Ü.Tıp Fak. İç Hast.A.D. Gastr. B.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Prof.Dr.Serdar ÜŞÜMEZ Raportör/Üye	Diş Hekimi	G.Ü. Diş Hek. Fak.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Doç.Dr.Ercan SIVASLI Üye	Pediyatri	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☐ E ☒ H	Katılmadı
Yrd.Doç.Dr.Beyhan CENGİZ Üye	Fizyoloji	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	☒ E ☐ H	☐ E ☒ H	Araştırmacı
Yrd.Doç.Dr.Ş.Nur AKSOY Üye	Biyokimya	G.Ü.Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	K	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	
Ecz.Ahmet BOŞNAK Üye	Eczacı	G.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji A.D.	E	☐ E ☒ H	☒ E ☐ H	

* Araştırma ile ilişki

** Toplantıda Bulunma