



12202652796

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ**

FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYONU
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Muhammed BALCI

UZMANLIK TEZİ

2022

BOLU



12202652796

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ**

FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA D VİTAMİNİ
DÜZEYLERİNİN OTONOM SİNİR SİSTEMİ FONKSİYONU
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Muhammed BALCI

UZMANLIK TEZİ

2022

Dr. Öğr. Üyesi Elif YAKŞI

BOLU

ETİK KURUL ONAY BELGE

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı: 59

17.2.2021

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Fibromiyalji Hastalarında Elektrofizyolojik Bulgular ile D Vitamini Düzeyleri ve İnflamatuvar Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Evaluation of the Relationship Between Electrophysiological Findings with Vitamin D Levels and Inflammatory Parameters in Fibromyalgia Patients.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Dr.Öğr.Üyesi Elif YAKŞI
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Muhammed BALCI
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2021/28	Tarih (Date) 02.02.2021
	Dr.Öğr.Üyesi Elif YAKŞI'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr. Erkan KILINÇ (Başkan Yardımcısı)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Akif Hakan KURT (Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç.Dr. Ahmet YÜKSEL (Üye)	Kalp Damar Cerrahisi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Bildirimden Sorumlu Üye)	Biyoistatistik	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Makhule TOKUR KESGİN (Üye)	Hemşirelik	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Doç.Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Abdülhamit KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Dr.Öğr.Üyesi Hakan YARAR (Üye)	Antrenörlük	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

ETİK İLKELERE UYULDUĞUNA İLİŞKİN BEYAN

Bu tezin yazılmasında bilimsel ve etik kurallara uyulduğunu, başkalarının eserinden yararlanılması halinde atıfta bulunulduğunu, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını ve bu tezin bir kısmı veya tamamının başka bir yerde tez çalışması olarak sunulmadığını beyan edilir.



TEZ ONAY BELGESİ

	BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI	DOKÜMAN KODU: ASS, FR.08
		YAYIN TARİHİ: 29.06.2020
	TIPTA UZMANLIK ÖĞRENCİSİ TEZ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI	REVİZYON NO 01
		REVİZYON TARİHİ: 28.12.2021
		SAYFA NO: 1/1

Öğrencinin Adı Soyadı	Muhammed BALCI
Doğum Yeri/Tarihi	Osmangazi / 16.06.1992
Mezun Olduğu Fakülte	Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi
Diploma Tarih ve No	30.06.2016 2016-3422
Anabilim Dalı/Uzmanlık Alanı	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
Tez Danışmanı	Elif YAKŞI
Etik Kurul Onay Tarihi ve Numarası	2021/28
Tez Konusu/Başlığı	Fibromiyalji Sendromunda A vitamini düzeylerinin otoregülatör sistem fonksiyonu ile ilişkisinin araştırılması

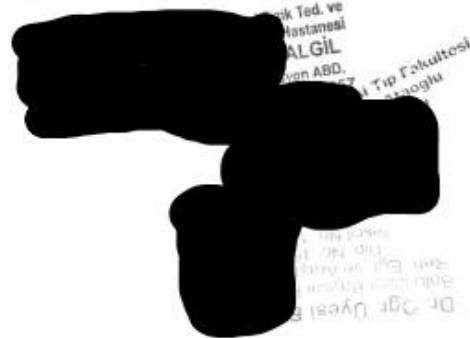
Adayın tez savunmasının, **BAŞARILI/BAŞARISIZ** olduğuna **ÖYBİRLİĞİ/ÖYÇÜKLÜĞÜ** ile karar verilmiştir.

30.11.2022

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

- 1) Sırrat COĞALGİL
- 2) Saime ATAGÜL
- 3) Elif YAKŞI



NOT: BU EVRAKTAN 3 (ÜÇ) NÜSHA ISLAK İMZALI OLARAK HAZIRLANACAKTIR.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Elif YAKŞI'ye,

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Şirzat ÇOĞALGİL, Doç. Dr. M. Fatih YAŞAR, Dr. Öğr. Üyesi Şükrü Burak TÖNÜK, Dr. Öğr. Üyesi Adnan DEMİREL, Dr. Öğr. Üyesi Serdar KILINÇ'a,

Asistanlık boyunca arkadaşlık ve uyum içerisinde çalıştığımız tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte mesai yaptığım hemşire, sekreter, fizyoterapist, tekniker ve tüm hastane personeli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Destek ve sevgilerinin eksikliğini hiçbir zaman hissettirmeyen, sabırla her zaman yanımda olan, mum gibi erirken bile benim etrafımı aydınlatan, bugünlere gelmemde en büyük paya ve emeğe sahip olan anneme, babama, eşim Messure BALCI'ya ve dünyamı varlığıyla güzelleştiren bana her gün uçsuz bucaksız yaşama sevinci aşılayan biricik kızım Gülce Ela BALCI'ya sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. FİBROMİYALJİ.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etyoloji ve Patogenez	5
2.1.4.1. Genetik faktörler	5
2.1.4.2. İmmunolojik Mekanizmalar	5
2.1.4.3. Uyku Bozuklukları	6
2.1.4.4. Psikiyatrik Bozukluklar	7
2.1.4.5. Nöropeptid ve Nöroendokrin Bozukluklar	7
2.1.4.6. Periferik Dokular.....	8
2.1.4.7. Merkezi Sinir Sistemi	9
2.1.4.8. Santral Sensitizasyon.....	10
2.1.4.9. Otonom sinir sistemi bozuklukları	11
2.1.5. Klinik Bulgu Ve Belirtiler.....	12
2.1.5.1. Ağrı.....	12
2.1.5.2. Şişlik hissi ve parestezi.....	12
2.1.5.3. Sabah Tutukluğu-Katılık	13

2.1.5.4. Uyku Bozukluğu	13
2.1.5.5. Yorgunluk	14
2.1.5.6. Kognitif ve Psikolojik Bulgular	14
2.1.5.7. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları	14
2.1.6. Tanı	15
2.1.7. Ayırıcı Tanı	22
2.1.8. Tedavi	25
2.1.8.1. Farmakolojik Olmayan Yönetim.....	27
2.1.8.2. Farmakolojik Yönetim.....	30
2.2. D VİTAMİNİ	34
2.3. SEMPATİK DERİ YANITI	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI	39
3.2. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMAYA ALINMA.....	39
3.3. BİLGİLENDİRME VE ONAM.....	40
3.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME.....	40
3.4.1. Vizüel Analog Skala (VAS)	41
3.4.2. Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)	41
3.4.3. Kısa Form-36 (Short Form-36, SF-36)	42
3.4.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ).....	43
3.4.5. Biyokimyasal Değerlendirme.....	43
3.4.6. Sempatik Deri Yanıtı İle Değerlendirme	43

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ.....	44
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA	53
6. SONUÇ	60
7. KAYNAKLAR.....	61
8. EKLER.....	80
EK 1 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU	80
EK 2 FMS DEĞERLENDİRME FORMU	83
EK 3 VİZÜEL ANALOG SKALA	84
EK 4 BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ	85
EK 5 SHORT FORM-36.....	89
EK 6 FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ.....	93

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Santral sensitivite sendromları	11
Tablo 2.2. FMS’de görülen klinik semptomlar ve sıklıkları.....	13
Tablo 2.3. ACR 2010 fibromiyalji sendromu tanı kriterleri	19
Tablo 2.4. ACR 2013 fibromiyalji alternatif tanı kriterleri	20
Tablo 2.5. ACR 2016 revize fibromiyalji tanı kriterleri.....	21
Tablo 2.6. FMS ayırıcı tanı	23
Tablo 2.7. Kanıt temelli uygulamalar kanıt düzeyi ve öneri derecesi	25
Tablo 2.8. FMS’de üç kılavuzun majör pozitif tedavi önerilerinin karşılaştırılması	26
Tablo 2.9. Fibromiyalji sendromunda EULAR tedavi önerileri	26
Tablo 3.1. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri	39
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, VKİ ve D vitamini dağılımı	45
Tablo 4.2. Sempatik deri yanıtlarının gruplar arası karşılaştırması	47
Tablo 4.3. SF-36 skorlarının gruplar arası karşılaştırması	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. ACR 1990 tamı kriterlerinde fms hassas noktalarının dağılımı	17
Şekil 3.1: Neurosoft Neuro-EMG-Micro 2 kanallı, Neurosoft Neuro-MEP Dedicated Keyboard.....	43
Şekil 4.1. Sempatik deri yanıtı cevaplarının gruplar arası dağılımı	46
Şekil 4.2. SF-36 Skorlarının gruplar arası dağılımı.....	48
Şekil 4.3. BDÖ ile FEA arasındaki korelasyon grafiği	50
Şekil 4.4 BDÖ ile SF-36 Sosyal fonksiyon arasındaki korelasyon grafiği.....	50
Şekil 4.5. BDÖ ile SF-36 Fiziksel nedenlerle olan kısıtlanma arasındaki korelasyon grafiği .	51
Şekil 4.6. VAS ile FEA arasındaki korelasyon grafiği.....	51
Şekil 4.7. VAS ile BDÖ arasındaki korelasyon grafiği.....	52
Şekil 4.8. VAS ile SF-36 Fiziksel nedenlerle olan kısıtlanma arasındaki korelasyon grafiği ..	52
Şekil 4.9. VAS ile SF-36 Emosyonel nedenlerle olan kısıtlanma arasındaki korelasyon grafiği	52
Şekil 4.10. VAS ile SF-36 Vücut ağrısı arasındaki korelasyon grafiği.....	53

KISALTMALAR

1,25(OH)₂D: 1,25 dihidroksivitamin D

25-OHD: 25 hidroksivitamin D

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği

ADP: Adenozin difosfat

AMP: Adenozin monofosfat

ATP: Adenozin trifosfat

AYS: Ağrı Yerleşim Skoru

BDÖ: Beck Depresyon Ölçeği

BDT: Bilişsel Davranış Tedavisi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

EMG: Elektromiyografi

ENMG: Elektronöromiyografi

FEA: Fibromiyalji Etki Anketi

fMRI: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

FMS: Fibromiyalji sendromu

GH: Büyüme Hormonu

HBOT: Hiperbarik Oksijen Tedavisi

HHA: Hipofizyel-Hipofizer-Adrenal

HLA: İnsan lökosit antijeni

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

IL-2: İnterlökin-2

NMDA: N-Metil-D-Aspartat

RKÇ: Randomize kontrollü çalışma

SDY: Sempatik deri yanıtı

SES: Semptom Etkilenme skoru

SF-36: Kısa Form-36 (Short Form-36)

SNRI: Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörü

SŞS: Semptom Şiddet Skalası

TCA: Trisiklik antidepresan

TENS: transkutanöz elektriksel sinir stimülasyon

TFN- α : İnterferon-alfa

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid uyarıcı hormon

VAS: Vizüel Analog Skala

VKİ: Vücut kitle indeksi

YAS: Yaygın ağrı skalası

ÖZET

Amaç

Bu çalışmada, fibromiyalji sendromunda (FMS) otonomik disfonksiyon mevcut olup olmadığının belirlenmesi amacıyla sempatik deri yanıtının (SDY) incelenmesi planlandı. Elde edilen verilerin D vitamini düzeyleri ile karşılaştırılarak; FMS otonom sinir sistemi işlev bozukluğu ile vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin anlaşılabilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Eylül 2021 - Eylül 2022 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne yaygın ağrı nedeniyle başvuran ve American College of Rheumatology (ACR) 2010 tanı kriterleri esas alınarak tanı konulmuş 41 kadın hasta ve 38 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Hastaların tanıları ACR 2016 tanı kriterlerine göre doğrulandı. Klinik inceleme sonrasında tüm hastalar elektronöromiyografi (ENMG) laboratuvarında SDY açısından değerlendirildi. Tüm katılımcıların SDY ölçümü yapıp, amplitüd ve latans değerleri kaydedildi. Tüm katılımcıların vitamin D düzeyleri kaydedildi. Tüm hastalar ağrı (vizüel analog skalası, VAS), depresyon (Beck depresyon ölçeği, BDÖ) ve fonksiyonel kapasite (fibromiyalji etki anketi (FEA) ve SF-36) açısından değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması $41,37 \pm 6,86$, D vitamini değerleri $18,32 \pm 8,07$ olarak saptandı. Hastaların yaş, D vitamini değerlerinde iki grup arası değerlendirmeler homojen olarak saptandı. Yapılan karşılaştırmalarda 4 ekstremitede latans değerleri FMS hastalarında sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Amplitüd yanıtlarında ise sadece sol alt ekstremitede kontrol grubunda FMS grubuna göre

anlamli yüksek saptanmıştır. FMS hastalarında SDY ile D vitamini düzeyleri, VAS, BD, FEA ve SF-36 skorları arasında istatistiksel olarak anlamli herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$).

Sonuç

Bu çalışmanın sonuçları FMS’de sempatik sinir sisteminde otonom disfonksiyonu gösteren bir değişiklik olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte D vitamini düzeyleri ve SDY arasında ilişki saptanmamıştır. İleride daha büyük hasta popülasyonları ile daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Fibromiyalji; otonomik disfonksiyon; sempatik deri yanıtı; vitamin D

ABSTRACT

Background

In this study, it was planned to examine the sympathetic skin response (SSR) in order to determine whether there is autonomic dysfunction in fibromyalgia syndrome (FMS). By comparing the obtained data with vitamin D levels; It is aimed to better understand the relationship between autonomic nervous system dysfunction and vitamin D levels in FMS syndrome.

Material and Methods

Between September 2021 and September 2022, 41 female patients who applied to Bolu Abant İzzet Baysal Physical Medicine and Rehabilitation Training and Research Hospital due to widespread pain and were diagnosed based on the American College of Rheumatology (ACR) 2010 diagnostic criteria and 38 healthy controls were included in the study. The diagnoses of the patients were confirmed according to the ACR 2016 diagnostic criteria. After the clinical examination, all patients were evaluated for SSR in the electroneuromyography (ENMG) laboratory. The upper and lower extremities of all participants were recorded, SSR was studied, and amplitude and latency values were recorded. Vitamin D levels of all participants were recorded. All patients were also evaluated with Visual Analog Scale (VAS), Beck Depression Inventory (BDI), and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIA), and Short Form-36 (SF-36).

Results

The mean age of the individuals included in the study was 41.37 ± 6.86 and vitamin D values were 18.32 ± 8.07 . In comparisons, latency values in all 4 extremities were found to be statistically higher in FMS patients than in healthy individuals. On the other hand, amplitude responses were found to be significantly higher only in the left lower extremity in the control

group than in the FMS group. No statistically significant correlation was found between SSR and vitamin D levels, VAS, BDI, FIQ and SF-36 scores in fibromyalgia patients ($p>0.05$).

Conclusions

The results of this study support that there is a change in the sympathetic nervous system of patients with FMS, indicating autonomic dysfunction. However, no relationship was found between vitamin D levels and SSR. Further more extensive studies with larger patient populations are now needed.

Key words: Autonomic dysfunction; Fibromyalgia; sympathetic skin response; vitamin D.

1. GİRİŞ

Fibromiyalji Sendromu (FMS); yaygın vücut ağrısı, uyku bozukluğu, yorgunluk, kognitif işlevlerde bozulma ve anksiyete ile seyreden kronik bir durumdur (Kia and Choy, 2017). FMS; kronik yorgunluk sendromu, interstisyel sistit, irritabl barsak sendromu, temperomandibular eklem disfonksiyonu, miyofasial ağrı, fonksiyonel dispepsi, huzursuz bacak sendromu ve posttravmatik stres bozukluğu gibi rahatsızlıklar ile beraber santral sensitizasyon sendromları arasında bulunmaktadır (Chinn et al., 2016, Leblebici et al., 2007). Yapılan prevalans çalışmalarında FMS prevalansının %0,2-6,6 olup, kadınlarda %2,4-6,8, şehirlerde yaşayanlarda %0,7-11,4, kırsal alanlarda yaşayanlarda %0,1-5,2 arasında olduğu ve bazı özel popülasyonlarda %0,6-15 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Genel olarak toplumdaki prevalansının %2 olduğu kabul edilmektedir (Marques et al., 2017b, Macfarlane et al., 2017b).

FMS’de etyoloji ve patogeneze tam olarak aydınlatılamamıştır. FMS’nin oluşumuna birçok mekanizma katkıda bulunmaktadır. Hastalıkta rol oynadığı düşünülen santral ve otonom sinir sistemi, immün sistem, sitokin, nörotransmitter ve hormonların disfonksiyonuna ait birçok kanıt bulunmuştur (Sindel et al., 2012).

Etyopatogeneze rolü olduğu düşünülen bir diğer faktör otonom sinir sistemi disfonksiyonudur. FMS’li hastalarda sempatik sinir sisteminde otonom disfonksiyon olduğu tespit edilmiştir. Otonomik sinir sisteminin bir komponenti olan sempatik sinir sisteminin işlevselliğini değerlendirmek için sempatik deri yanıtı ölçümleri sık kullanılan elektrofizyolojik yöntemlerden biridir (Cakir et al., 2011, Martínez-Martínez et al., 2014). FMS hastalarında D vitamini yetersizliği yaygındır. FMS ve vitamin D düzeyleri ile ilgili yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Yapılan bir çalışmada FMS hastalarının %45’inde yetersiz D vitamin düzeyleri tespit edilmiştir (Al-Allaf et al., 2003).

Litaratür taraması yapıldığı zaman FMS hastalarında otonom disfonksiyonu değerlendirmek üzere yapılan elektrofizyolojik çalışmaların yapıldığı görülmektedir (Cakir et al., 2011, Uçar and Bozkır, 2014, Ozgocmen et al., 2006). FMS hastalarındaki D vitamini düzeylerinin otonom sinir sistemini değerlendiren elektrofizyolojik bulgular ile ilişkisini gösteren herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda elektrofizyolojik değerlendirme ile FMS hastalarının sağlıklı gönüllüler ile otonom disfonksiyonunu karşılaştırmak ve FMS hastalarındaki D vitamini düzeyleri ile elektrofizyolojik çalışmalardan elde edilen veriler arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu sayede otonomik disfonksiyon saptanan FMS hastalarında fizyopatolojinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FİBROMİYALJİ

2.1.1. Tanım

FMS; sebebi tam olarak bilinmeyen, yaygın vücut ağrısı, duygu-durum bozuklukları, yorgunluk, uyku düzensizliği, bilişsel fonksiyonlarda bozulma gibi oldukça çeşitli ek semptomların da eşlik edebildiği kronik bir rahatsızlık olarak tanımlanmaktadır (Bazzichi et al., 2020).

2.1.2. Tarihçe

Hipokrat'tan bu yana, fiziksel bir sakatlığa sebep olmayan, kronik ağrı, birden çok somatik şikayetlerle karakterize, uzun süreli bir hastalıktan bahsedilmiştir. FMS ilk olarak 1843'de Froriep tarafından, yaygın kas ağrısı olan hastaların muayenelerinde, “muskelharten” olarak isimlendirdiği ve kaslarda sert ve palpasyonla ağrılı noktaların olduğu romatizmal bir durum olarak tanımlamıştır (Yunus et al., 1993).

1904 yılına gelindiği zaman İngiliz nörolog William Gowers, fibröz dokudaki inflamasyon nedeniyle kaslarda görülen ağrıların ve kas ile ilgili romatizmal hastalıkların meydana geldiğini ileri sürmüştür (Gowers, 1904). Aynı yıl patolog Stockman'ın ağrılı kas noktalarından yaptığı biyopsilerde, fibröz dokularda hiperplazi, fibroblast hücre sayısında artış, seröfibröz eksuda, damar duvarlarında kalınlaşma ve proliferasyon gibi inflamatuvar ve dejeneratif değişiklikleri raporlamasıyla, “fibrozit” terimi kullanıma girmiştir (Stockman, 1904).

FMS ilk defa sendrom olarak Traut tarafından 1968 yılında tanımlanmış olup, tendonların kemiğe yapışma yerlerinde hassasiyet, depresyon, yorgunluk, uyku bozukluğu ve yaygın kas iskelet sistemi ağrısının bu sendroma eşlik ettiği ifade edilmiştir (Traut, 1968).

1976 yılında Kahler Hench tarafından hastalıkta inflamatuvar bir süreç bulunmaması nedeniyle fibrozit teriminin kullanılmasının yanlış olacağı belirtilmiş ve ilk kez fibromiyalji terimi kullanılmıştır (Hench, 1976).

1981 yılına gelindiği zaman Muhammed B. Yunus tarafından ilk kontrollü klinik çalışma yapılmıştır. Yunus ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 50 hasta ve bu gruba benzer sosyodemografik özellikteki 50 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış ve hasta olan grupta ağrı, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi hastalığa özgü yakınmaların ve hassas nokta sayısının sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca yapılan doku biyopsilerinde enflamasyon olmaması nedeni ile fibrozit yerine fibromiyalji teriminin daha uygun olacağını ileri sürmüşlerdir (Yunus et al., 1993).

1990'da Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından ilk defa yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı olarak tanımlandığı FMS sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır (Wolfe et al., 1990). 2010 yılına gelindiğinde tanı zorluğu sebebi ile ACR tarafından hassas noktaların

olmadığı, semptom şiddet skorlarının yer aldığı yeni tanı kriterleri yayınlanmıştır (Wolfe et al., 2010).

2.1.3. Epidemiyoloji

Romatizmal hastalıklar arasında osteoartritten sonra en sık FMS gözlenir. FMS her yaş, etnik grup ve cinsiyette görülebilir. FMS kadınlar arasında daha sık olup 30-50 yaş arasında sıklığı daha da artmaktadır.

1990 ACR tanı kriterlerine göre yapılan çalışmada, kadınlarda erkeklere kıyasla FMS'nin 6-10 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiş olup bu durumun 1990 yılı ACR tanı kriterlerinin hassas nokta tabanlı olmasından dolayı kaynaklandığı düşünülmektedir. Fakat daha sonra yeni tanı kriterlerinin semptom ağırlıklı olmasından dolayı diğer kronik ağırlı durumlara paralel olarak kadın/erkek oranının yaklaşık 2/1 olduğu öne sürülmüştür. 2015 yılında Jones ve arkadaşlarının (Jones et al., 2015) 1990, 2010 ve modifiye 2010 kriterlerini kullanarak gerçekleştirdikleri karşılaştırma çalışmasında FMS'nin kadın/erkek oranının sırasıyla 13,7-4,8-2,3 bulunmuştur.

Yapılan bir başka literatür taramasında FMS prevalansının genel popülasyonda %0,2-6,6 arasında, kadınlarda %2,4-6,8 arasında değiştiği gösterilmiştir. Kentsel alanlarda prevalansın %0,7-11,4 arasında, kırsal kesimde ise %0,1-5,2 arasında olduğu tespit edilmiştir (Marques et al., 2017a).

FMS prevalansı ile ilgili Türkiye'de Topbaş ve arkadaşlarının (Topbas et al., 2005) Trabzon ilindeki 20-64 yaş arası 1930 kadın üzerinde yapılan çalışmada prevalans % 3,6 olarak belirtilmiştir. En yüksek prevalans 50-59 yaşları arası grupta %10,1 ve en düşük prevalans 20-29 yaş grubunda %0,9 olarak bulunmuştur.

2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

Günümüzde FMS'nin etiyopatogenezi halen kesin değildir. Hastalığın patogenezini aydınlatmak için yapılan son yıllardaki yayınlarda birçok farklı mekanizma ileri sürülmüş olmasına rağmen genel kanı multifaktöriyel olduğu yönündedir (Bellato et al., 2012).

2.1.4.1. Genetik faktörler

FMS'nin etiyopatogenezi belirleyebilmek amacıyla yapılan çalışmaların birçoğunda, nöroendokrin ve otonom disfonksiyonun patogenezde rol oynadığı ve genetik olarak yatkın bireylerde FMS'nin geliştiği ortaya çıktığı ileri sürülmüştür (Arnold et al., 2004, Bellato et al., 2012). Arnold ve arkadaşlarının (Arnold et al., 2004) yapmış olduğu bir çalışmada, FMS tanısı almış hastaların birinci derece akrabalarında FMS gelişme riskinin genel popülasyonla karşılaştırıldığında 8 kat daha fazla artmış olduğu tespit edilmiştir.

Yunus ve arkadaşlarının (Yunus et al., 1999) yapmış olduğu bir çalışmada FMS ile insan lökosit antijeni (HLA) ilişkili bir gen arasında bir bağ saptanmıştır.

FMS bulunan bireylerde yapılan çalışmalarda ayrıca serotonin 5-HT_{2A} reseptör, 5-Hidroksi Triptofan (5-HTT), Dopamin D-4 reseptör ve Katekolamin Metiltransferaz (COMT) gen poliformizmlerine rastlanmıştır (Buskila et al., 2005, Offenbaecher et al., 1999, Gürsoy et al., 2003). Tüm bu çalışmalardan elde edilen veriler göz önünde bulundurulduğunda FMS etiyopatogenezi genetik yatkınlık olduğu düşüncesi güçlenmektedir.

2.1.4.2. İmmunolojik Mekanizmalar

FMS etiyopatogenezi belirlemek amacıyla yapılan son çalışmalar sitokinlerin, özellikle kemokinlerin (kemotaktik sitokinler) bu sendromun patogenezinde bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada FMS'li hastalarda sitokinlerin kesin dinamikleri aydınlatılamasa da, tipik sitokinlerin kronik ağrı ve çeşitli semptomların patogenezinde güçlü

bir şekilde rol oynadığı gösterilmiştir (Wallace et al., 2001). Hader (Hader et al., 1991) yapmış olduğu bir çalışmada, FMS'li hastalarda değişmiş bir İnterlökin-2 (IL-2) sekresyonu olduğunu tespit etmiştir. Wallace ve arkadaşları (Wallace et al., 2001) renal karsinom için IL-2 LAK hücre tedavisi alan hastalarda ve İnterferon-alfa alan kronik hepatit hastalarında yapmış oldukları çalışmada uyku bozuklukları, hiperaljezi ve bilişsel işlev bozuklukları gibi tipik FMS semptomlarının geliştiğine dikkat çekti.

Nöropatik ağrıda, proinflatuar ve anti-inflatuar sitokinlerin etkileri arasındaki dengenin hastalıkların sonucunu belirlediği düşünülmektedir. Muhtemelen proinflatuar ve anti-inflatuar sitokinlerin bir orantısızlığı, ağrının işlenme şeklini etkileyen ağrı ve ağrı davranışının ana katkılarından biri olarak sinir sisteminin kronik periferik duyarlılaşmasına yol açar (Kiguchi et al., 2012).

2.1.4.3. Uyku Bozuklukları

FMS hastalarının büyük bir çoğunluğunda kötü uyku şikayeti mevcuttur. FMS hastalarının uyku kaliteleri düşüktür. Objektif olarak değerlendirildiğinde hafif uyku ve subjektif olarak değerlendirildiğinde uykuya başlamada daha fazla zorluk çektikleri görülmüştür (Wu et al., 2017).

Epidemiyolojik çalışmalar, düşük uyku kalitesinin FMS için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir; zayıf uyku, FMS hastalarında semptom şiddeti ile güçlü ve doza bağımlı olarak ilişkilidir (Choy, 2015). Moldofsky ve arkadaşları (Moldofsky et al., 1975) tarafından yapılan çalışmada uyku bozukluğu olan kişilerde ağrı eşiğinde azalma, yorgunluk ve kas ağrısı gibi FMS semptomlarının meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada FMS hastalarında uykunun non-REM döneminde normalde bulunan delta dalgalarına alfa dalgalarının eklendiğini saptanmıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde FMS'nin mi uyku

bozukluğuna sebebiyet verdiği, yoksa uyku bozukluğuna mı bağlı olarak FMS'nin ortaya çıktığı net bir şekilde bilinmemektedir (Gür and Dergisi, 2008).

2.1.4.4. Psikiyatrik Bozukluklar

FMS etiyopatogenezinde psikiyatrik sorunların hastalık gelişimine önemli ölçüde sebebiyet verdiği düşünülmektedir. FMS'den etkilenen hastalarda psikiyatrik durumların yaygınlığı, diğer romatizmal hastalıklardan şikayet eden hastalardan daha fazladır (Giesecke et al., 2003). FMS ile birlikte en sık görülen bozukluklar anksiyete, somatizasyon, distimi, panik bozuklukları, travma sonrası stres bozukluğu ve genel depresyondur (Epstein et al., 1999). Depresyon, diğer kas-iskelet sistemi hastalıklarına göre FMS ile daha fazla ilişkilidir (McBeth and Silman, 2001).

Bennett ve arkadaşlarının (Bennett et al., 2007) FMS tanılı hastalarda internet üzerinden yapmış olduğu bir çalışmada, çalışmaya katılanların yaklaşık %21'i hastalıklarının tetikleyici olaylarını tespit edemediklerini belirtmiştir. Hastalığın ortaya çıkmasına sebebiyet veren bir durum olduğunu belirtenlerin %73'ü ise duygusal travmaya veya kronik strese atıfta bulunmuştur. FMS'li hastalarda çocukluk ve ergenlik döneminde aşırı stresli yaşam olaylarına maruz kalma sıklığının sağlıklı insanlara oranla daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Anderberg et al., 2000).

2.1.4.5. Nöropeptid ve Nöroendokrin Bozukluklar

FMS, stresle yakın ilişkili bir bozukluk olduğundan dolayı, hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) eksenindeki fonksiyon bozukluğunun FMS etiyopatogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (Crofford, 2002). FMS hastalarında yapılan farklı çalışmalarda, özellikle akşamları, sirkadiyen ritmin bozulmasıyla ilişkili olarak yüksek kortizol seviyeleri gösterilmiştir (Ferraccioli et al., 1990, McCain and Tilbe, 1989).

Hipotalamo-hipofizer aksındaki fonksiyonel bozukluk neticesinde büyüme hormonu (GH) ile insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) bazal seviyelerinin olması gereken seviyenin altında olduğu ve uyarı sonrası salgılanması gereken GH düzeyinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Bagge et al., 1998, Gupta and Silman, 2004).

Tiroid hormon seviyeleri, hastalar sıklıkla hipotiroidizm semptomları gösterse ve anormal tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) stimülasyon testleri ile bir ilişki olduğunu düşündüren bazı kanıtlar olsa bile genellikle normaldir (Garrison and Breeding, 2003).

FMS prevalansının kadınlarda daha fazla olması nedeniyle etiyolojide seks hormonlarının rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ama genel olarak çalışmalarda FMS hastalarındaki seks hormon seviyelerinin sağlıklı bireylerdeki seviyelerden farklı olmadığı bulunmuştur (Akkuş et al., 2000).

Merkezi sinir sisteminde ağrıya sebebiyet veren stimulusların işlenmesi esnasında P maddesi (substans P) uyarıcı olarak görev alır, serotonin ve norepinefrin ise ağrının algılanmasına engel olmaktadır. Çeşitli çalışmalarda FMS hastalarında serumda ve beyin omurilik sıvısındaki (BOS) substans P düzeyinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu ayrıca serotonin miktarının ise azaldığı tespit edilmiştir (Russell, 2002).

2.1.4.6. Periferik Dokular

FMS'nin etyopatogenezini aydınlatmak amacıyla deri, kaslar ve mikrodamarlar gibi periferik dokuların daha yakından incelendiği çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada FMS hastalarında kaslarda hafif düzeydeki inflamatuvar bulgular, kas lifi yapısındaki düzensizlikler, adenintrifosfat (ATP) miktarında ve mitokondriyal proliferasyonda azalma olduğu tespit edilmiştir (Staud, 2007). FMS hastalarında yapılan bir başka çalışmada trapezius kasında ATP, adenindifosfat (ADP) ve fosfokreatin düzeylerinde düşüş, adeninmonofosfat (AMP) ve kreatinin düzeylerinde ise artış saptanmıştır. Ayrıca kırmızı kas

fibrillerinde yırtılmalar tespit edilmiş. Bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda FMS hastalarında ağrının kas kökenli olabileceği fikri düşünülmektedir (Bengtsson et al., 1986).

2.1.4.7. Merkezi Sinir Sistemi

FMS'li hastalarda etyopatogenezi netleştirebilmek için beyin yapısındaki fonksiyonel bozuklukları konu alan çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmalarda daha çok talamus ve kaudat nükleus üzerine yoğunlaşmıştır (Mountz et al., 1995, Adiguzel et al., 2004). Mountz ve ark. tarafından (Mountz et al., 1995) Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) kullanılarak yapılan çalışmada, FMS hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla talamus ve kaudat çekirdeklerdeki kan akımının daha az olduğu tespit edilmiştir. FMS hastalarındaki azalmış ağrı eşiği bulguları ve anormal ağrı algısının, talamus ve kaudat çekirdeklerdeki bölgesel kan akımının azalmasından dolayı olabileceği iddia edilmiştir. Bu sonuçlar FMS'deki ağrı ile ilgili semptomların merkezi sinir sistemi içindeki işlevsel bir anormallikten dolayı ortaya çıkabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Cook ve arkadaşları (Cook et al., 2004) FMS hastalarındaki nosiseptif sistemin işlevselliğini incelemek amacıyla fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kullanarak bir çalışma gerçekleştirmiştir. Çalışmadaki fMRI verileri değerlendirildiğinde, FMS grubunun, ağrısız ve ağrılı stimuluslara yanıt olarak, kontrol grubuna kıyasla birden fazla beyin bölgesi üzerinde daha fazla aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Beyin MR bulguları incelenerek yapılan bir başka çalışmada FMS'li hastalarla sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yaşla ilgili gri maddede azalma miktarının 3.3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Gri madde atrofisinin en fazla görüldüğü alanların ağrı işlenmesi ve stres yanıtıyla ilgili alanlar olduğu tespit edilmiştir. Bu spesifik atrofi alanlarının FMS hastalarındaki kognitif eksikliklere etkisi olduğu düşünülmektedir (Kuchinad et al., 2007).

2.1.4.8. Santral Sensitizasyon

FMS etyopatogenezinde üzerinde durulan mekanizmalardan olan santral teorilerin başında ağrı işlenmesindeki ortaya çıkan bozukluklar gelmektedir. Santral sensitizasyon, santral sinir sistemindeki nosiseptif nöronların normal veya eşik değerin altındaki afferent uyarılara karşı artmış duyarlılığıdır (Woolf, 2011). Santral sensitizasyon, beyne nosiseptif bilgi aktaran omurilikteki nöronların uyarılabilirliğinin artması ile sonuçlanır. Bu durum, spontan sinir aktivitesine, stimulusa karşı artan yanıt ve omurilikte ağrının daha büyük bir alana dağılmasına neden olur (Sumpton and Moulin, 2014). Klinik olarak santral sensitizasyon FMS’de normalde ağrısız uyarılara karşı gelişen allodini ve ağrılı uyarana aşırı yanıt olarak ortaya çıkan hiperaljezi olarak karşımıza çıkar (Yunus, 1992).

Sürekli tekrarlayan periferik uyarılar, postsinaptik duyuşal nöronda normalde glutamata cevapsız olan N-Metil-D-Aspartat (NMDA) reseptörlerinde uzamış aktivasyona sebep olur. Bunun sonucunda sekonder duyuşal nöronda aktivasyon eşğinde azalma, reseptif alanda genişleme ve spontan aktivasyon meydana gelir. Bu olay temporal sumasyon veya wind-up fenomeni olarak adlandırılır. FMS patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı düşünölen bu olayın klinik yansıması, allodini, hiperaljezi ve spontan ağrının meydana gelmesidir (Staud and Domingo, 2001, Dickenson, 1990).

Santral sensitizasyonun FMS hastalarında artmasına neden olan bir diğör mekanizma ise şiddetli ağrının inhibisyonuna yardımcı olan omuriliğın inhibitör ağrı yolaklarında meydana gelen fonksiyonel bozulmadır (Staud and Smitherman, 2002, Staud et al., 2003, Kosek and Hansson, 1997).

Omurilikte ağrı iletimini düzenlemeye yardımcı olan bir diğör mekanizma glial hücre aktivasyonudur. Bu nedenle FMS’nin etyopatogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Farklı nosiseptif stimuluslar ile aktive olarak, proinflatuar sitokinler, nitrik oksit, prostaglandinler

ve omurilik hipereksitabilitesini uyaran ve uzatan reaktif oksijen türlerini salgırlar (Watkins et al., 2001, Watkins and Maier, 2005)

Yunus ve arkadaşları (Yunus, 2007a) santral sensitizasyonun etyopatogeneizde rol oynadığı içlerinde FMS'nin de olduğu “Santral Sensitivite Sendromları” adı altında bir grup hastalık raporlamıştır (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Santral sensitivite sendromları

Fibromiyalji Sendromu	Huzursuz Bacak Sendromu
İrritabl Bağırsak Sendromu	Primer Dismenore
Migren	Kronik Yorgunluk Sendromu
Gerilim Tipi Baş Ağrısı	Posttravmatik Stres Bozukluğu
Miyofasial Ağrı Sendromu	İnterstisyel Sistit
Temporamandibular Eklem Disfonksiyonu	Uykuda periyodik hareket bozukluğu

2.1.4.9. Otonom sinir sistemi bozuklukları

FMS etyopatogeneizinde otonom sinir sisteminin de rol oynadığını ileri süren birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmalarda FMS bulunan hastalarda parasempatik sistemin baskılandığı, sempatik aktivitenin arttığı ve sempatik aktivitenin artmış olmasına rağmen stres ile karşılaşıldığında yetersiz sempatik cevap verildiği gösterilmiştir (Ay and Topics, 2015).

Otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda, FMS hastalarının akustik stimulasyon ya da soğuk basınç testine azalmış sempatik sinir sistemi cevabı gösterdiği görülmüştür (Akkoç, 2001). Yapılan çeşitli çalışmalarda FMS hastalarında hipoglisemi, egzersiz, tilt table ve soğuk basınç testleri ile yapılan stres sonucunda ortostatik hipotansiyon ve vazokonstriksiyon gibi otonomik fonksiyonlarda bozulmalar olduğu tespit edilmiştir (Bradley, 2009, Staud, 2008).

2.1.5. Klinik Bulgu Ve Belirtiler

FMS’de klinik tabloyu oluşturan semptomlar çok çeşitlidir. FMS, kronik yaygın ağrı ve yorgunluk, kötü uyku ve kognitif bozukluklar dahil olmak üzere ağrıyla ilgili olmayan diğer semptomların kombinasyonu ile karakterize edilen ve farklı hastalar arasında da önemli farklılıklar gösterebilen klinik bir tablodur. FMS bulunan hastalarda karşılaşılan başlıca semptomlar, kas-iskelet sistemine ait ve kas-iskelet sistemi dışındaki semptomlar olarak iki gruba ayrılabilir. FMS’de görülen semptomlar ve sıklıkları Tablo 2.2.’de verilmiştir (Hüseyin, 2016).

2.1.5.1. Ağrı

FMS’li hastaların başlıca başvuru şikayetleri, kronik yaygın ağrı, yorgunluk ve bozulmuş uyku kalitesidir. Genellikle ağrı başlangıçta lokalizedir, ancak sonrasında birçok kas grubunu içerir. Ağrının şiddeti değişmekle beraber kalıcı karakterdedir. Ağrının şekli ise genellikle yanma, zonklama, sertlik veya karıncalanma hissi olarak tanımlanabilir. Basınç veya ısı gibi normalde ağrılı uyaranlara aşırı duyarlılık ve dokunma gibi normalde ağrısız uyaranlara karşı ağrılı duyum FMS’nin önemli özellikleridir. Hastalar genellikle fizik muayene sırasında herhangi bir objektif klinik bulgu olmamasına rağmen şişmiş eklem ve paresteziden şikayet ederler. Ağrı genellikle soğuk ve nemli hava, bozulmuş uyku kalitesi, fiziksel ve zihinsel stres ile şiddetlenir (Yunus, 2007a, Rhodus et al., 2003).

2.1.5.2. Şişlik hissi ve parestezi

FMS hastalarının büyük bir çoğunluğu eklemlerinde subjektif bir şişlik ve parestezi olduğunu ifade ederler. Hastaların tarifledikleri parestezi radikülopati ile benzer olsa bile yapılan muayene ve elektromiyografi (EMG) çalışmalarında organik bir patoloji gösterilememiştir (Yunus et al., 2002, Hüseyin, 2016).

Tablo 2.2. FMS’de görülen klinik semptomlar ve sıklıkları

Kas İskelet Sistemi İle İlgili Semptomlar	
Çok sayıda anatomik bölgede ağrı	100
Katılık	76
Tüm vücutta sızı	62
Yumuşak dokularda sübjektif şişlik	52
Kas İskelet Dışı Semptomlar	
Halsizlik	87
Sabah yorgunluğu	75
Uyku bozuklukları	72
Kognitif disfonksiyon	61
Mental stres	61
Anksiyete	60
Sersemlik/vertigo	59
Parestez	54
Baş ağrısı	54
Dismenore	43
Depresyon	37
Tinnitus	17
Sikka semptomları	15
Reynoud fenomeni	14

2.1.5.3. Sabah Tutukluğu-Katılık

FMS hastalarındaki yaygın semptomlardan bir diğeri sabahları daha fazla olan tutukluk hissidir. Yaklaşık olarak her dört hastadan üçü özellikle sabahları olan katılıktan şikayet etmektedir (Wolfe et al., 1990).

2.1.5.4. Uyku Bozukluğu

Uyku sorunları FMS'li hastalarda en sık görülen semptomlardan biridir (Diaz-Piedra et al., 2015). FMS hastalarının çoğu kalitesiz uyku, uykudan sık uyanma, uykuya dalmada güçlük, sabah yorgun uyanma gibi uyku bozukluğu sorunlarından şikayetcidirler. Hastaların uyku bozukluğu ile ilgili en çok şikayetçi oldukları durum dinlendirmeyen uykudur (Ohayon, 2005, Wu et al., 2017).

2.1.5.5. Yorgunluk

Halsizlik ve yorgunluk FMS bulunan hastaların çoğunda karşılaşılan en yaygın semptomlardan biridir. Hastaların en az %75'i yorgunluktan şikayetçidir. Bu şikayetler gün boyu devam etmekle birlikte sabah kalkarken en fazladır. Yorgunluk gün boyu devam ettiğinden hastaların fiziksel aktivitelerini etkileyebilir. FMS hastaları ayrıca günlük işleri sırasında da güçsüzlük ve halsizliğin artış göstermesinden yakınır (Wolfe et al., 1990, Yunus et al., 1989)

2.1.5.6. Kognitif ve Psikolojik Bulgular

Kısa süreli hafıza kaybı ve zayıf kelime dağarcığı gibi bilişsel zorluklar FMS'li hastalarda yaygındır. Depresyon, anksiyete ve artan somatik kaygı gibi duygudurum bozuklukları da sıklıkla ortaya çıkabilir. FMS hastalarının yaklaşık %25'inde tanı anında depresyon eşlik ederken, %50-75'inde yaşam boyu depresyon öyküsü vardır. Buna ek olarak, FMS hastalarında anksiyete bozukluğunun ömür boyunca baskınlığı yaklaşık %60 olarak tespit edilmiştir (Yunus, 2007b, Aaron et al., 2000, Giesecke et al., 2003, Løge-Hagen et al., 2019)

2.1.5.7. Fizik muayene ve laboratuvar bulguları

Birbirinden farklı bir çok şikayet ve yaygın semptomlar olmasına rağmen fizik muayene bulguları genelde normal olup rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, radyolojik incelemeler, EMG incelemeleri normaldir. Hastalar sıklıkla güçsüzlük, halsizlik ve paresteziden şikayetçi olsalar da, yapılan kas gücü değerlendirme testi ve nörolojik muayenelerde herhangi bir patolojiye rastlanılmaz (Hüseyin, 2016).

FMS hastalarında en tipik muayene bulgusu hassas noktaların varlığıdır. 1990 ACR FMS tanı kriterleri için 18 hassas nokta tarif edilmiştir. Kas-tendon kavşaklarında veya kasta bulunan bu noktalar, 4 kg basınca eş değer bir basınç uygulandığında ağrılı olan alanlardır. Algometre

ile 4 kg basınç uygulanabilir, ancak klinik pratikte basıncı uygulayanın tırnak yatağının beyazlamasına neden olacak kadar kuvvet uygulanması daha kolay bir yöntemdir. Hassas noktaları muayene etmeden önce hastanın hissettiği şeyin basınç mı, ağrı mı olduğu ön koluna veya alına 4 kg'lık kuvvet uygulanarak sorgulanmalıdır (Wolfe et al., 1990, Wolfe et al., 2010).

FMS bulunan hastalarda muayenede tespit edilebilecek bir diğer bulgu deride maviden mora değişen renklerde ağ şeklinde bir görünüm olan retiküler pigmentasyondur. Retiküler pigmentasyon sıklıkla kol ve bacakların iç yüzleri ile bel bölgesinde görülebilmektedir (Russell and Raphael, 2008).

FMS hastalarında cilt ve cilt altı dokusunun kavranması sonucunda hassasiyet ve hiperemi ortaya çıkabilmektedir. Başparmak, ikinci ve üçüncü parmaklarla trapezius kası ortalarında deri kıvrımı yuvarlanarak orta şiddette basınçla sıkılırsa hiperemi ve ağrı meydana gelir. Bu hassasiyet ve hipereminin hassas noktalarla birlikteliği sıktır ve hassas noktanın olduğu alanlarda karşımıza çıkar (Harden et al., 2007, Bradley et al., 1997).

FMS bulunan hastalarda spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Başlangıç değerlendirmesi için; tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, kas enzimleri dahil rutin biyokimya profili ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) değerleri incelenebilir (Clauw, 2015). Bununla birlikte, romatolojik ve endokrinolojik rahatsızlıklar dahil FMS'yi taklit edebilen diğer hastalıkların ekarte edilmesi önemlidir (Sumpton and Moulin, 2014).

2.1.6. Tanı

FMS, genellikle yetersiz teşhis edilen yaygın bir hastalıktır (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000). FMS teşhisinde kullanılabilecek mevcut altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. Birçok FMS hastası, standartlaştırılmış bir dizi tanı kriteri ile tam olarak uyumlu değildir. Patolojik süreçlerinin daha iyi anlaşılmasına rağmen, FMS, bu durumdaki dört kişiden üçünde teşhis

edilmeden kalmaktadır. Teşhis süresi ortalama 5 yıl olup, tedavi gecikmesine ve potansiyel olarak yetersiz tıbbi bakıma neden olur (Arnold et al., 2011).

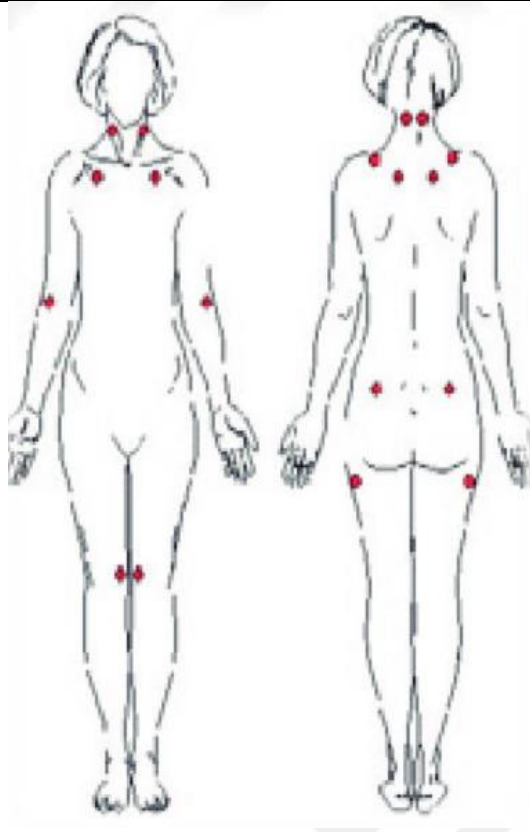
FMS hastalığının tanımlanmasından sonra ACR tarafından 1990 yılında ilk sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır (Wolfe et al., 1990). Daha sonraları eksiklikler ve ihtiyaçlar gözden geçirilerek yeni düzenlemeler yapılmış olup, modifiye ve alternatif kriterler açıklanmıştır (Wolfe et al., 2010, Wolfe et al., 2011, Bennett et al., 2014, Wolfe et al., 2016).

2.1.6.1. FMS Tanı Kriterleri (ACR 1990)

1. **Yaygın ağrı öyküsü:** En az 3 aydır ağrı devam ediyor olmalıdır. Ağrının yaygın olarak isimlendirilebilmesi için vücudun sağ ve sol tarafında, belin altında ve üzerinde olmasına ek olarak aksiyal iskelette de (boyun, göğüs ön duvarı, torakal ve lomber omurga) ağrı olmalıdır.
2. **Palpasyonla 18 hassas noktalar:** 18 hassas noktadan en az 11'inde hassasiyet olması gerekmektedir. Hassas nokta muayenesi için belirlenen anatomik bölgelerin başparmakla palpe edilerek ağrılı olup olmadığı sorgulanır. Hassas noktalar Şekil 2.1.'de gösterilmiştir (Wolfe et al., 1990).

Hassas Noktalar:

- a) **Oksiput:** Suboksipital kas yapışma yerinde iki taraflı
- b) **Alt servikal:** Servikal 5 ve 7.vertebraların intertransvers aralığının önünde, iki taraflı
- c) **Trapezius:** Üst kenarının orta noktası, iki taraflı
- d) **Supraspinatus:** Spina skapulanın üst medial kenarı üzerindeki kas orijin noktası, iki taraflı
- e) **İkinci kot:** 2. kostakondral bileşkede, iki taraflı
- f) **Lateral epikondilit:** Epikondillerin 2 cm distalinde, iki taraflı
- g) **Gluteal:** Kasın ön kıvrımında gluteusun üst dış kadranında, iki taraflı
- h) **Büyük trokanter:** Trokanterik çıkıntı arkası, iki taraflı
- i) **Diz:** Medial yağ yastığında, iki taraflı



Suboksipital muskülo-tendinöz bölge

Alt servikal C5-C7'de intertranvers aralığın ön yüzleri

Trapezius üst kenarının orta noktası

Supraspinatus skapula üzerinde medialde

2 Kostokondral bileşke

Lateral epikondillerin 2 cm distali

Gluteusun üst dış kadranında, kasın ön kıvrımı

Büyük trokanterik çıkıntı arkası

Diz medial yağ yastığı

Şekil 2.1. ACR 1990 tanı kriterlerinde fms hassas noktalarının dağılımı

2.1.6.2. FMS Tanı Kriterleri (ACR 2010)

ACR 1990 FMS kriterleri kullanılarak teşhis edilen vakaların %80-90'ını kadınlar oluşturmaktadır (Wolfe et al., 1995). Kadınlar ağırlı uyaranlara erkeklerden daha duyarlıdır ve bu nedenle ACR kriterlerinde yer alan tanısal hassas nokta muayenesine (önceden belirlenmiş bölgelerde dijital palpasyonda hassasiyet) erkeklere oranla daha fazla yanıt verir. Sonuç olarak, kronik yaygın ağrısı olan erkekler, altta yatan benzer bir patolojik sürece sahip olmalarına rağmen, FMS için ACR kriterlerini nadiren karşılamaktadır (Clauw, 2007).

Hassas nokta tanısı için uygulanacak kuvvetin süresi ve şiddetinin ideal standartları olmaması ve hassasiyet teriminin yeterli derecede net olmaması sebepleriyle tanıda hassas noktaların kullanılması tartışma konusu olmuştur. FMS'de sabah tutukluğu, uyku problemleri, yorgunluk ve kognitif bozukluklar gibi semptomların sık görülmesi ve 1990 kriterlerinde tanımlanan

noktalarda hassasiyet olmayan hastalarda yanlış negatif sonuçların görülmesi 1990 ACR kriterlerinin FMS teşhisinde kullanımı konusunda sınırlama oluşturmuştur (Wolfe et al., 2010).

2010 yılında ACR “Yaygın Ağrı Skalası” (YAS) ve “Semptom Şiddet Skalası” (ŞŞS) gibi iki yeni skalayı içeren yeni bir tanı kriteri yayınlamıştır. Tanı için yaygın ağrı indeksi ≥ 7 ve semptom şiddet skalası ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi 3-6 ve semptom şiddeti ölçeği ≥ 9 olmalı, semptomlar en az 3 aydır olmalı ve ağrıyı açıklayabilecek başka hastalığın bulunmaması gerekmektedir. ACR tarafından belirlen kriterler ve açıklamaları Tablo 2.3.’de gösterilmiştir (Wolfe et al., 2010).

2011 yılında ACR 2010 kriterlerine düzenleme yapılarak modifiye kriterler meydana getirilmiştir. Modifiye kriterlerin 2010 kriterlerinden en belirgin farkı, bir muayeneye gerek kalmadan hasta ifadesine odaklı hale gelmesidir. 2011 kriterlerinde YAS (19 puan) verileri ile ŞŞS (12 puan) verileri toplanarak toplam 31 puandan oluşan FMS semptom ölçeği haline getirilmiştir. Kriterleri karşılamak için bu semptom ölçeğinden en az 13 puan ve üzeri skor alınması gerekmektedir. Hekimin varlığını sorgulayıp puan verdiği semptomların sorgulanmasının kaldırılmış olup tamamen hastanın kendi kendine uygulayabildiği bir kriter haline getirilmiştir. Bu nedenden ötürü modifiye kriterler teşhis amaçlı değil özellikle epidemiyolojik araştırmalar ve klinik çalışmalar için daha uygundur (Wolfe et al., 2011).

Tablo 2.3. ACR 2010 fibromiyalji sendromu tanı kriterleri

Aşağıdaki 3 şart karşılandığında tanı ölçütleri karşılanmış olur Yaygın ağrı skalası (YAS) ≥ 7 ve semptom şiddeti skalası (SSS) ≥ 5 veya YAS 3–6 ve SSS skoru ≥ 9. Belirtiler en az 3 aydır mevcuttur Hastanın ağrılarına neden olabilecek diğer bir hastalık yoktur																											
Yaygın Ağrı İndeksi Son bir haftadır ağrılarını değerlendirerek, aşağıdaki bölgelerden ağrı duyduğu yerleri puanlaması (0-19 arasında) <table border="1"> <tr> <td>Sol omuz kuşağı</td><td>Sol kalça</td><td>Sol çene</td><td>Karın</td></tr> <tr> <td>Sağ omuz kuşağı</td><td>Sağ kalça</td><td>Sağ çene</td><td>Sırt</td></tr> <tr> <td>Sol üst kol</td><td>Sol uyluk</td><td>Göğüs</td><td>Bel</td></tr> <tr> <td>Sağ üst kol</td><td>Sağ uyluk</td><td>Boyun</td><td></td></tr> <tr> <td>Sol ön kol</td><td>Sol alt bacak</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Sağ ön kol</td><td>Sağ alt bacak</td><td></td><td></td></tr> </table>				Sol omuz kuşağı	Sol kalça	Sol çene	Karın	Sağ omuz kuşağı	Sağ kalça	Sağ çene	Sırt	Sol üst kol	Sol uyluk	Göğüs	Bel	Sağ üst kol	Sağ uyluk	Boyun		Sol ön kol	Sol alt bacak			Sağ ön kol	Sağ alt bacak		
Sol omuz kuşağı	Sol kalça	Sol çene	Karın																								
Sağ omuz kuşağı	Sağ kalça	Sağ çene	Sırt																								
Sol üst kol	Sol uyluk	Göğüs	Bel																								
Sağ üst kol	Sağ uyluk	Boyun																									
Sol ön kol	Sol alt bacak																										
Sağ ön kol	Sağ alt bacak																										
Semptom Şiddet Skalası Dinlenmeden uyanma Yorgunluk Bilişsel belirtiler Yukardaki üç semptom ayrı ayrı ciddiyeti aşağıdaki puanlamalara göre belirlenir. 0= Problem yok 1= Hafif derecede 2= Orta derecede 3= Şiddetli: Yaygın sorunlar Somatik belirtiler: Baş ağrısı, karın ağrısı, irritable barsak sendromu, halsizlik/yorgunluk, uyku sorunu, depresyon, kas ağrısı, kas zayıflığı, kramp, uyuşma veya karıncalanma, baş dönmesi, bulantı, hatırlama veya düşünme problemi, sinirlilik, göğüs ağrısı, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, ürtiker, kulak çınlaması, saç dökülmesi, kusma, oral ülser, tat kaybı veya değişikliği, nöbet, bulanık görme, kuru gözler, nefes darlığı, iştahsızlık, mide ekşimesi, döküntü, güneş hassasiyeti, işitme güçlüğü, kolay morarma, sık idrara çıkma, kabızlık, ağrılı idrara çıkma ve mesane spazmları. Yukarda bulunan semptomların genel olarak sayı bakımından değerlendirilir ve uygun olan aşağıdaki puan seçilir. 0= Semptom yok 1= Az sayıda semptom mevcut 2= Orta derecede (neredeyse yarısı) semptom mevcut 3= Çok fazla (tamamına yakın) semptom mevcut SSS skoru, yorgunluk, dinlenmeden uyanma, kognitif semptomların toplam skoru ile somatik belirtiler skorunun toplamıdır. Sonuç 0 ile 12 arasındadır.																											

2.1.6.3. FMS Tanı Kriterleri (ACR 2013)

2013 yılında eski kriterlerin yüksek yalancı pozitif olması, düşük spesifite ve sensitiviteye sahip olmasından dolayı Bennet ve ark. tarafından (Bennett et al., 2014) alternatif tanısal kriterler açıklanmıştır. Bu kriterler ağrı yerleşim skoru ve semptom etkilenme skorunu içermekte olup ağrı yapabilen başka hastalıkların bulunması FMS'yi dışlamamaktadır. Ağrı

yerleşim skoru (AYS) hesaplamasında 28 ağırlı bölge, semptom etkilenme skoru (SES) hesaplamasında da 10 adet semptom sorgulanmaktadır (Tablo 2.4.).

Tablo 2.4. ACR 2013 fibromiyalji alternatif tanı kriterleri

Ağrı Yerleşim Skoru (AYS): Aşağıda belirtilen 28 alanın her biri için geçtiğimiz 7 gün içinde devamlı ağrı hissettiklerinizi işaretleyiniz. Toplam skor 0 ile 28 arasında olacaktır.													
Boyun	Sırt sol yanı	Bel orta hat	Sol kol	Sol el	Sol uyluk	Sağ ayak bileği							
Göğsün ön kısmı	Sırt orta hat	Bel sol yanı	Sağ kol	Sağ el	Sağ uyluk	Sol ayak bileği							
Çene sol yanı	Sırt sağ yanı	Sağ omuz	Sol el bileği	Sol kalça,	Sağ diz	Sağ ayak							
Çene sağ yanı	Bel sağ yanı	Sol omuz	Sağ el bileği	Sağ kalça	Sol diz	Sol ayak							
Semptom Etkilenme Sorgulaması (SES): Aşağıdaki 10 sorunun her biri için son 7 günde sıkça hissettiğiniz belirtilerin yoğunluğunu en iyi ifade eden kutucuğu işaretleyiniz (0-10 arası): 0-100 arası çıkacak skor ise 2'ye bölünür.													
Ağrı	Ağrı yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Dayanılmaz	
Enerji	Çok fazla	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Yok	
Tutukluluk	Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Şiddetli	
Uyku	Dinlenmiş Uyanma	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Çok yorgun uyanma	
Depresyon	Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Şiddetli	
Hafıza problemleri	Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Çok Fazla	
Anksiyete	Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Çok Fazla	
Dokunmaya duyarlılık	Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Çok duyarlı	
Denge problemleri	Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Çok Fazla	
Yüksek ses, parlak ışık, derece koku ve soğuğa duyarlılık	Yok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Çok Fazl	
Tanı: Aşağıdaki durumları karşılayan bir hasta büyük olasılıkla FMS'dir: * Semptomlar ve ağrı yerleşimi en az son 3 aydır devam ediyorsa Ağrı yerleşim skoru ≥ 17 Semptom etkilenme skoru ≥ 21													
*1. FMS hastalarında semptomlar devamlılık gösterir. Sadece sayısal değerlere bakılarak konulan bir tanı hatalı olabilir. *2. Başka ağırlı hastalıklar ya da bu hastalıklarla ilgili semptomlar FMS teşhisini ekarte etmez. *3. Hastanın bütün semptomlarına açıklık getirebilen ve/veya semptomların ciddiyetine katkıda bulunan her bir durumun ortaya konulması için özenli bir klinik değerlendirme her zaman gereklidir.													

2.1.6.4. Revize Fibromiyalji Tanı Kriterleri (ACR2016)

ACR ağrısı jeneralize olmayan hastaların yanlış tanı almasını en aza indirmek amacıyla tanı kriterlerini 2016 yılında güncellemiştir. ACR, 2010/2011 FMS kriterlerine jeneralize ağrı

kriteri dahil edilmiştir. Bu jeneralize ağrı kriterine göre belirlenen 5 bölgeden en az 4'ünde ağrı bulunması gerekmektedir. Bu revizyon, doktor ve anket kriterlerini birleştirmekte, bölgesel ağrı bozukluklarının yanlış sınıflandırılmasını en aza indirmektedir. Ayrıca beraberinde tanı dışlama gerekliliği ortadan kaldırılmıştır. Bu kriterler Tablo 2.5.'te gösterilmiştir (Wolfe et al., 2016).

Tablo 2.5. ACR 2016 revize fibromiyalji tanı kriterleri

Yaygın ağrı skalası (YAS) ≥ 7 ve semptom şiddet skalası (ŞŞS) ≥ 5 veya YAS 4-6 ve ŞŞS ≥ 9 Jeneralize ağrı: Belirlenen 5 bölgenin en az 4'ünde ağrı, (çene, göğüs ve abdomen dahil değil) Semptomlar en az 3 aydır olmalı Diğer bir klinik tanının varlığı FMS tanısını dışlamaz																																		
Yaygın Ağrı İndeksi (YAI) Son 7 gün boyunca hastaların ağrılı olan bölgeleri kaydedilir, kaç bölgede olduğu sorulur <table border="1"> <tr> <td>Sağ üst bölge</td><td>Sol üst bölge</td><td>Aksiyel bölge</td><td>Sol alt bölge</td><td>Sağ alt bölge</td></tr> <tr> <td>Sağ çene*</td><td>Sol çene*</td><td>Boyun</td><td>Sol kalça</td><td>Sağ kalça</td></tr> <tr> <td>Sağ omuz</td><td>Sol omuz</td><td>Bel</td><td>Sol uyluk</td><td>Sağ uyluk</td></tr> <tr> <td>Sağ üst kol</td><td>Sol üst kol</td><td>Sırt</td><td>Sol bacak</td><td>Sağ bacak</td></tr> <tr> <td>Sağ ön kol</td><td>Sol ön kol</td><td>Göğüs*</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>Karın*</td><td></td><td></td></tr> </table> *jeneralize ağrı tanımına dahil olmayanlar					Sağ üst bölge	Sol üst bölge	Aksiyel bölge	Sol alt bölge	Sağ alt bölge	Sağ çene*	Sol çene*	Boyun	Sol kalça	Sağ kalça	Sağ omuz	Sol omuz	Bel	Sol uyluk	Sağ uyluk	Sağ üst kol	Sol üst kol	Sırt	Sol bacak	Sağ bacak	Sağ ön kol	Sol ön kol	Göğüs*					Karın*		
Sağ üst bölge	Sol üst bölge	Aksiyel bölge	Sol alt bölge	Sağ alt bölge																														
Sağ çene*	Sol çene*	Boyun	Sol kalça	Sağ kalça																														
Sağ omuz	Sol omuz	Bel	Sol uyluk	Sağ uyluk																														
Sağ üst kol	Sol üst kol	Sırt	Sol bacak	Sağ bacak																														
Sağ ön kol	Sol ön kol	Göğüs*																																
		Karın*																																
Semptom Şiddet Skalası (ŞŞS) (0-12) Son 7 gün içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı? 0: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli Yorgunluk Dinlenmeden uyanma Bilişsel semptomlar Son 6 ay içerisinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı? 0: Hayır 1: Evet Baş ağrısı Karında ağrı veya kramplar Depresyon *FMS skalası: YAS + ŞŞS																																		

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Eşlik eden semptomların çeşitliliği ve bu semptomların çok şiddetli görülebiliş esas tanıdan uzaklaştırabilmesi sebebiyle FMS'nin, polimiyaljiya romatika, romatoid artrit, ankilozan spondilit, nörolojik hastalıklar, disk hernisi ve hipotroidizm gibi çok farklı hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Fakat bunun yanı sıra FMS'nin çok sık şekilde diğer romatizmal hastalıklarla beraber bulunabileceği de akılda tutulmalıdır (Hüseyin, 2016). Ayırıcı tanıya ulaşmak için dikkatli anamnez alınmasının ardından kapsamlı bir fizik muayene yapılmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumların varlığını dışlamak için tüm FMS hastalarında dikkatli nörolojik ve kas-iskelet muayenesi yapılmalıdır (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000).

Duygudurum ve fonksiyonel bozulma da değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, kendi kendine uygulanan basit anketler kullanılarak kolayca gerçekleştirilebilir. Belirgin duygudurum bozuklukları olan hastalar, bir ruh sağlığı uzmanı tarafından resmi bir değerlendirmeye tabi tutulmalıdır (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000).

Temel kan testleri tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, kapsamlı bir metabolik panel ve tiroid fonksiyon testleri ile sınırlandırılmalıdır. FMS hastalarında bu testler genellikle normaldir. Sonuç olarak, bu muayenelerin herhangi birinde anormalliklerin belirlenmesi, farklı bir durumun mevcut olduğunu düşündürebilir. Klinik olarak endike olmadıkça tanı için ek testler önerilmez. FMS'yi taklit edebilen ve/veya örtüşebilen bozukluklar ve bunları FMS'den ayıran karakteristik klinik özellikler Tablo 2.6.'da açıklanmıştır (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000).

Tablo 2.6. FMS ayırıcı tanı

Hastalıklar	Ayırıcı Tanıya Yardımcı Klinik Özellikler
Romatoid Artrit, Sistematik Lupus Eritematozus, Sjögren Sendromu	Kas-iskelet ağrısı, yorgunluk, Raynaud fenomeni, kuru gözler ve ağız kuruluğu dışında, bağ dokusu hastalığının karakteristik sinovit ve sistemik özellikleri genellikle FMS'nin özellikleri değildir. Düşük pozitif prediktif değeri nedeniyle rutin serolojik testler önerilmez.
Ankilozan Spondilit, diğer inflamatuvar sırt ağrıları	Genellikle FMS'de normal spinal hareket vardır. Bu bozuklukların karakteristik radyolojik özellikleri FMS'de yoktur.
Polimiyaljia Romatika	Polimiyaljia romatikada hassas noktalar her zaman mevcut değildir. Polimiyaljia romatika hastalığında sertlik ağrıdan daha belirgindir. Polimiyaljia romatikalı hastaların çoğunda eritrosit sedimentasyon hızı artarken, FMS'de bu normaldir. Polimiyaljia romatika olan hastalar, FMS hastalarının aksine, düşük dozlarda kortikosteroidlere son derece iyi yanıt verir.
İnflamatuvar Miyozit, Metabolik Miyopatiler	Miyozit ve miyopatiler kas zayıflığına ve kas yorgunluğuna neden olabilir, ancak bunlar genellikle yaygın ağrı ile ilişkili değildir. Miyozit veya miyopatisi olan hastalarda, FMS hastalarının aksine anormal kas enzim testleri ve kas biyopsisinde spesifik histopatolojik bulgular vardır (kas biyopsisi, miyozit veya miyopatiyi düşündüren klinik kanıtların olduğu vakalarla sınırlı olmalıdır).
Enfeksiyon: kronik viral enfeksiyon, HIV, HTLV, hepatit, Lyme hastalığı	FMS hastalarında inflamasyon veya organ sistemi disfonksiyonuna dair nesnel bir kanıt yoktur.
Hipotiroidizm	Tiroid otoantikörleri FMS hastalarında yaygın olmasına rağmen, tiroid fonksiyon testleri genellikle normaldir.
Hiperparatiroidizm	FMS'de hiperkalsemi yoktur.
Cushing Sendromu	Cushing sendromu, ağrıdan ziyade kas zayıflığı ile ilişkilidir. Cushing sendromunun karakteristik yüz ve cilt belirtileri FMS'de mevcut değildir.
Adrenal Yetmezlik	Adrenal yetmezlik şiddetli bitkinliğe neden olurken, tipik olarak kronik yaygın ağrı ile ilişkili değildir.
Nörolojik Hastalıklar: Periferik Nöropatiler, Servikal Radikülopati, Tuzak Sendromlar (Örn. Karpal Tünel Sendromu), Multipl Skleroz, Myastenia Gravis	Multipl skleroz ve myastenia gravis, egzersiz sonrası kas ve genel yorgunluk ile ilişkilidir, ancak yaygın ağrı ile ilişkili değildir. Kapsamlı nörolojik muayene, belirli hastalıkların karakteristik nörolojik belirtilerini ortaya çıkarabilir.
Miyofasiyal Ağrı Sendromları	Miyofasyal ağrı sendromlarında (MAS) ağrı ve

	hassasiyet tek bir anatomik bölge ile sınırlıdır. MAS daha çok omuz, boyun ve bel bölgelerinde lokalize olur. Muayene sırasında ele gelen gergin bantlar, yansıyan ağrıya sebep olur ve lokal medikal tedaviye iyi cevap verir.
Kronik yorgunluk sendromu	Değiştirilmiş Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine göre, iki kriter karşılandığında kronik yorgunluk sendromu teşhisi konur : Klinik olarak değerlendirilen, açıklanamayan, kalıcı veya tekrarlayan, yeni veya kesin başlangıçlı yorgunluk; devam eden bir çabanın sonucu değildir; dinlenme ile hafifletilmez; ve önceki mesleki, eğitimsel, sosyal veya kişisel aktivite düzeylerinde önemli bir azalma ile sonuçlanır Altı ay veya daha uzun süren aşağıdaki semptomlardan dördü veya daha fazlası: Bozulmuş hafıza veya konsantrasyon Fiziksel veya zihinsel eforlardan sonra “aşırı, uzun süreli yorgunluk ve hastalık” Rahatsız edici uyku Kas ağrısı Birden fazla eklemde artralji Şiddetli baş ağrıları Sık veya tekrarlayan boğaz ağrısı Hassas servikal veya aksiller lenf düğümleri
Temporomandibular Bozukluklar	Temporomandibular bozukluklar, son altı ay içinde tekrarlayan yüz/çene ağrısı ve/veya çene açmada kısıtlılık ile karakterizedir.
Gerilim – Migren baş ağrısı	Gerilim-migren baş ağrısı, 30 dakika süren tekrarlayan baş ağrıları (migren için en az beş, gerilim tipi için en az 10) ile karakterizedir.
İnterstisyel Sistit	Amerikan Üroloji Derneği kılavuzlarına göre interstisyel sistit, enfeksiyon veya enfeksiyon yokluğunda altı haftadan uzun süren alt üriner sistem semptomlarıyla ilişkili, mesane ile ilgili olarak algılanan hoş olmayan bir his (ağrı, basınç, rahatsızlık) olarak tanımlanır.

2.1.8. Tedavi

Etyopatogenezin kesin olarak aydınlatılamamış olması ve hastaların geleneksel ağrı tedavilerine zayıf yanıtı nedeniyle FMS'nin tedavisi zordur. Tedavinin amacı, çoğu durumda farmakolojik ve farmakolojik olmayan müdahaleleri içeren multidisipliner bir yaklaşımla birlikte, bireyselleştirilmiş bir terapötik strateji kullanarak ağrıyı hafifletmek ve işlevi artırmaktır. Mevcut klinik temelli çalışmalar, eğitim, egzersiz, bilişsel-davranışçı yaklaşımlar ve ilaçları içeren multidisipliner bir programın kullanımını desteklemektedir. Tedavi semptomlara, komorbiditelere ve hastanın tercihlerine göre bireyselleştirilmelidir. Ayrıca FMS hastası, optimal tedavileri seçmeye yönelik karar verme sürecine katılmaya teşvik edilmelidir (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000, Sarzi-Puttini et al., 2008, Macfarlane et al., 2017a) FMS tedavilerinin farklı kılavuzlara göre kanıt ve öneri düzeyleri gösterilmiştir (Tablo 2.8.) (Ablin et al., 2015).

FMS tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi önerileri EULAR verilerine göre özetlenmiştir (Tablo 2.9.) (Macfarlane et al., 2017b).

Tablo 2.7. Kanıt temelli uygulamalar kanıt düzeyi ve öneri derecesi

Kanıt düzeyi	Kanıt	Öneri Derecesi
Ia	Sistematik inceleme ya da Randomize Kontrollü Çalışmanın (RKÇ) meta analizi	A
Ib	En azından bir RKÇ	B
	Randomizasyon yapılmadan iyi tasarlanmış en az bir kontrollü çalışma	
IIb	İyi tasarlanmış en az bir deneysel çalışma	C
III	İyi tasarlanmış deneysel olmayan tanımlayıcı çalışma (karşılaştırmalı/korelasyon/vaka çalışmaları)	
IV	Uzman komite raporları/Otorite görüşü	D
	Rehberi geliştiren grubun önerisi	İyi Uygulama Noktası (GPP)

Tablo 2.8. FMS’de üç kılavuzun majör pozitif tedavi önerilerinin karşılaştırılması

	KANADA		ALMANYA		İSRAİL	
	Kanıt	Öneri	Kanıt	Öneri	Kanıt	Öneri
Aerobik egzersiz	Ia	A	Ia	A	Ia	A
Amitriptilin	Ia	A	Ia	B	Ia	B
Antikonvülzanlar (pregabalin/gabapentin)	Ia	A	Ia	C	Ia	A
Balneoterapi	Yorumsuz		Ia	B	Ia	C
Bilişsel-davranışsal terapi	Ia	A	Ia	A	Ia	A
Çok bileşenli tedavi	Ia	A	Ia	A	Ia	A
SNRI (duloksetin, milnasipran)	Ia	A	Ia	B/C	Ia	A
SSRI	Ia	A	Ia	C	Poizitif veya negatif öneri yok	
Tramadol	IIa	C	Yorumsuz		IIa	B

Tablo 2.9. Fibromiyalji sendromunda EULAR tedavi önerileri

	Kanıt düzeyi	Sınıf	Önerinin gücü	Anlaşma (%)
Farmakolojik olmayan tedavi				
Aerobik ve güçlendirici egzersiz	Ia	A	Güçlü	100
Bilişsel davranışçı terapiler	Ia	A	Zayıf	100
Multikomponent terapi	Ia	A	Zayıf	93
Tanımlanmış fiziksel tedaviler: akupunktur veya hidroterapi	Ia	A	Zayıf	93
Meditatif hareket terapileri (qigong, yoga, tai chi) ve farkındalık temelli stres azaltma	Ia	A	Zayıf	71-73
Farmakolojik tedavi				
Amitriptilin (düşük dozda)	Ia	A	Zayıf	100
Duloksetin veya milnasipran	Ia	A	Zayıf	100
Tramadol	Ib	A	Zayıf	100
Pregabalin	Ia	A	Zayıf	94
Siklobenzaprın	Ia	A	Zayıf	75

2.1.8.1. Farmakolojik Olmayan Yönetim

Hasta eğitimi

Tedavide ilk basamak hastanın eğitimi olmalıdır. FMS'li hastaların herhangi bir tedavi yöntemi kullanılmadan önce hastalıklarını anlamaları gerekir (Burckhardt and Bjelle, 1994). Hastalık ve FMS tanısı hakkında bilgi verildikten sonra hastalarda daha az semptom ortaya çıktığı, ayrıca sağlık durumunda iyileşme olduğu gösterilmiştir (White et al., 2002, Ehrlich, 2003).

Hekim FMS'nin gerçek bir hastalık olduğunu açıklığa kavuşturmalıdır. Hastanın özellikle antidepresan ilaçlar kullanıldığında farmakolojik tedavinin mantığını anlaması için ağrı algısı, yorgunluk, anormal uyku ve duygudurum bozukluklarında nörotransmitter ve nöromodülatörlerin rolü tartışılmalıdır. Hastanın ayrıca FMS'nin yaşamı tehdit edici veya deforme edici bir hastalık olmasa da kronik tekrarlayan bir durum olduğunu kabul etmesi gerekir (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000).

Egzersiz

Egzersiz tedavisi, ağrı ve diğer semptomlarda iyileşme sağlamanın yanı sıra FMS'nin yaşam kalitesi üzerindeki yükünü azaltarak tedavinin etkili bir bileşeni olarak görünmektedir. Egzersizin genellikle FMS'li bireyler tarafından kabul edilebilir olduğu ve günlük aktiviteleri yapma yeteneğini ve yaşam kalitesini iyileştirdiği, yorgunluk ve ağrıyı azalttığı bulunmuştur (Jones et al., 2006). Bununla birlikte, farklı egzersiz türlerinin etkilerini ve özelliklerini bilmek önemlidir. Örneğin, iki veya daha fazla egzersiz türü, güçlendirme, aerobik veya germe egzersizini birleştirilebilir; ancak, karma egzersizin sertliği iyileştirebileceğine dair önemli bir kanıt yoktur (Bidonde et al., 2019). Yaşam kalitesi, özellikle fiziksel işlev ve ağrı açısından kas germe egzersizi ile iyileştirilebilirken, direnç antrenmanı ile depresyon azaltılır. Yapılan bir çalışmada her iki egzersiz çeşidinin de etkili olduğunu gösterilmiştir (Assumpção

et al., 2018). FMS hastaları için progresif bir kas güçlendirme aktivitesinin de güvenli ve etkili bir egzersiz modu olduğu gösterilmiştir (Nelson, 2015). Egzersiz programının türü ve yoğunluğu bireyselleştirilmeli ve hasta tercihine ve diğer kardiyovasküler, pulmoner veya kas-iskelet sistemi hastalıklarının varlığına göre belirlenmelidir (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000).

Bilişsel-Davranış Terapisi

Bilişsel davranış terapisi (BDT) hastaların hastalıklarıyla ilgili düşünce, inanış ve davranışlarının semptomlarına etkisini anlamasının amaçlandığı bir tedavi yöntemidir. BDT ile hastaların, çaresizlik algısını ve durumlarını olumsuz yönde etkileyebilecek yıkıcı düşüncelerini ortadan kaldırmak hedeflenir. Daha fazla öz yeterliliğe sahip hastaların tedavi programlarına daha iyi yanıt vermeleri ve daha iyi sonuçlar almaları daha olasıdır. FMS hastalarında yapılan çalışmalarda BDT ile ağrıyla başa çıkma ve genel fonksiyonel anlamda önemli ölçüde başarılar elde edildiği gösterilmiştir (Bennett and Nelson, 2006). Psikolojik temelli müdahalelerin, aerobik egzersiz dışında herhangi bir tedavi veya tedavi uygulanmamasına kıyasla faydalı olduğu kanıtlanmıştır (Bernardy et al., 2013).

Tamamlayıcı ve alternatif tedavi

FMS hastalarının son yıllarda nonfarmakolojik tedavi uygulamaları arasında bulunan tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerine ilgisi giderek artmaktadır. FMS hastalarında hidroterapi etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, ağrıda yaklaşık 3-4 ay süren önemli bir azalma görülmüştür (Macfarlane et al., 2017b). Hidroterapi ve balneoterapi için birinin diğerine üstünlüğünü gösteren kanıt bulunmamakla birlikte, her iki tedavi yönteminin de FMS'de ağrıyı azalttığına dair kanıtlar mevcuttur. 2 haftalık süreç içerisinde 10 seans balneoterapi uygulanan FMS hastalarında, ağrı eşik düzeylerinde artış ve ağrı şiddetinde azalma olduğu tespit edilmiştir (Sindel et al., 2012).

Akupunktur

Akupunktur, belirli vücut bölgelerine ince iğnelerin batırılmasını içeren geleneksel bir şifa tekniğidir. İğnelerin yerleştirildiği yere ve derinliğe bağlı olarak farklı akupunktur stilleri vardır. Yerleştirilen iğneler ısı, elektrik akımı (elektro akupunktur), mekanik basınç (akupresür) veya lazer (lazer akupunktur) ile uyarılabilir. En yaygın akupunktur türü, uyarı olmaksızın cilde nüfuz etmeyi içerir (manuel akupunktur) (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000).

Yüksek kaliteli bir meta-analizde, manuel akupunkturun ağrı, uyku kalitesi ve genel refah üzerindeki etkilerinin kontrol grubundaki plasebo etkilerinden önemli ölçüde farklı olmadığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra elektro-akupunktur, plasebo ile karşılaştırıldığında uyku kalitesini ve genel refah düzeyini iyileştirirken ağrı, yorgunluk ve sertliği önemli ölçüde azalttığı bildirildi. Ek olarak, elektro-akupunktur, akupunktur olmayanlara kıyasla ağrıyı, sertliği ve genel refah düzeyini önemli ölçüde iyileştirmiştir. Akupunkturun faydalı etkileri tedaviden 1 ay sonra gözlemlenmeye devam ettiği, fakat 6 ay sonra faydalı etkilerin korunmadığı gösterilmiştir (Deare et al., 2013).

Diğerleri

Hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) neden olduğu artan oksijen konsantrasyonunun, FMS ile ilişkili beyin anormal aktivitesini azaltmada potansiyel bir etki ile beyin metabolizmasını ve glial fonksiyonunu değiştirdiği düşünülmektedir. Klinik bir çalışmada, HBOT seanslarından sonra hassas noktalarda ve VAS skorlarında azalma saptanmıştır (Yildiz et al., 2004).

Fizik tedavi uygulamaları FMS hastalarının ağrı, yorgunluk gibi şikayetlerini azaltmayı, bilişsel düzey ve fiziksel fonksiyonunu iyileştirmeyi hedeflemektedir. FMS’de en sık kullanılan fizik tedavi uygulamaları transkutanöz elektriksel sinir stimülasyon (TENS), ultrason, yüzeysel sıcak uygulamaları, buz uygulamaları ve masaj uygulamalarıdır (Hüseyin,

2016). TENS'in ağrıyı kontrol etmede değişen miktarlarla etkili olduğuna dair çalışma sonuçları bulunmaktadır. TENS, FMS'de sadece lokalize ağrı tedavisinde tavsiye edilmektedir (Sindel et al., 2012). FMS'de TENS etkinliğini değerlendiren bir derlemede, ağrıyı azaltmada etkin olduğuna dair düşük kaliteli kanıtlar bulunmuş olup, yorgunluk ve yaşam kalitesine yönelik yapılan değerlendirmelerde iyileşmeye katkı sağlamadığı tespit edilmiştir (Salazar et al., 2017). Ayrıca termal uygulamalar ve elektroterapi yöntemleri hastaların egzersiz kapasitelerini iyileştirmek amacıyla da kullanılmaktadır (Ediz et al., 2011)

Qigong, tai chi ve yoga, meditatif hareket terapileri olarak sınıflandırılabilir (Larkey et al., 2009). FMS hastalarında meditatif hareket terapilerinin uyku ve yorgunluğun iyileştirilmesi üzerindeki etkinliği bazı çalışmalarla desteklenmiştir (Langhorst et al., 2013).

Kranial nöromodülasyon uygulamaları arasında transkraniyal doğru akım stimülasyonu ve repetitif transkraniyal manyetik stimülasyonu bulunmaktadır. Bu uygulamalar kullanılarak non-invaziv bir şekilde beyin bölgelerinin etkin modülasyonu elde edilmiştir. Çoğu durumda, ağrıyı gidermek ve FMS ile ilgili fonksiyonelliği iyileştirmek için, primer motor korteks üzerinde anodal transkraniyal doğru akım stimülasyonunun kullanımının, kontrol grubundaki transkraniyal doğru akım stimülasyonundan önemli ölçüde daha etkili olduğu bulunmuştur (Zhu et al., 2017).

2.1.8.2. Farmakolojik Yönetim

FMS tedavisinde antidepresanlar, sedatifler, kas gevşeticiler ve antiepileptik ilaçlar da dahil olmak üzere çok çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. İlaç seçimi hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Yorgunluk, uykusuzluk ve depresyon dahil olmak üzere belirli semptomların belirginliği, olası yan etkiler, bireysel ilaçlara hasta toleransı reçeteyi etkileyen faktörlerdendir (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000, Schmidt-Wilcke and Clauw, 2011, Boomersshine and Crofford,

2009). Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar ve opioidler, sıklıkla FMS için reçete edilmelerine rağmen etkili bir tedavi şekli değildir (Goldenberg et al., 2004, Clauw, 2007).

Hastalar, farmakolojik tedavilerden çoğu için fayda görene kadar belli bir süre geçmesi gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir. Başlangıçta tek bir ilaç ile tedaviye başlanmalıdır. Bununla birlikte, tedaviye olumlu yanıt alınamaması durumunda kombinasyon tedavisi düşünülmelidir. FMS'nin başarılı tedavisi, ilaçların düzenli olarak yeniden değerlendirilmesini ve olası rotasyonunu gerektirebilir (Abeles et al., 2008). Farmakolojik tedavinin etkinliği ve tolere edilebilirliği için ilaçların yeterli dozda kullanılmasının yanında hasta uyumu da önemlidir (Liu et al., 2016).

Antidepresanlar

i. Trisiklik antidepresanlar (TCA)

TCA genellikle FMS için başlangıç tedavisi olarak kullanılır. Analjezik etkileri, antidepresan etkilerinden bağımsızdır. Sodyum kanallarında sekonder aktivite ile spinal dorsal boynuz sinapslarında norepinefrin geri alımının inhibisyonuna aracılık ettiği düşünülmektedir. Bu grubun en çok çalışılan ilaçları amitriptilin ve siklobenzaprin'dir. Yatmadan birkaç saat önce, depresyon tedavisi için gerekenden daha düşük dozlarda verilmeli ve dozları çok yavaş artırılmalıdır. TCA ile tedavi edilen hastaların %25-45'inde klinik olarak önemli bir iyileşme gözlemlenmiştir (Tofferi et al., 2004). Ancak, hastaların %60-70'inde (Sarzi-Puttini et al., 2008) etkisiz olmaları veya intolerans gelişmesi nedeniyle kullanımları sınırlıdır ve etkinlikleri zamanla azalabilir (Tofferi et al., 2004, Uçeyler et al., 2008).

Sistemik derleme ve meta-analizde, amitriptilinin, uyku bozukluğu ve yorgunluğu azaltmada serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörlerine oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir (Häuser et al., 2011). Amitriptilinin yan etkileri ağız kuruluğu, kabızlık, kilo

alımını, sersemlik, konsantrasyon güçlüğü vs gibi antikolinerjik yan etkilerdir (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000).

Siklobenzaprin, FMS’de amitriptilin ile benzer bir trisiklik yapıya ve varsayılan etki şekline sahiptir, ancak minimal antidepresan etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Häuser et al., 2011). Beş plasebo kontrollü çalışmanın değerlendirilmeye alındığı bir meta-analiz, siklobenzaprinin amitriptilin için bildirilene benzer bir etki büyüklüğüne sahip olduğunu ortaya koydu (Arnold et al., 2000). FMS hastalarında siklobenzaprin tedavisine cevabın araştırıldığı 2 ay süren randomize kontrollü bir çalışmada, ağrı, yorgunluk ve depresyon gibi birçok semptomda anlamlı düzeyde iyileşme olduğu tespit edilmiştir (Theoharides et al., 2015).

ii. Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI)

SNRI’ler, hem serotonin hem de norepinefrin geri alımını inhibe etme yetenekleri bakımından TCA’ya benzer etki gösterirler. Fakat TCA’dan farklı olarak diğer reseptörler üzerinde herhangi bir etki göstermezler. Bu sayede TCA’ya kıyasla daha az yan etkiye sebep olurlar, ayrıca tolerans daha fazladır (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000). Venlafaksin, duloksetin ve milnasipran’ın FMS semptomlarını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (White et al., 2002, Arnold et al., 2010, Branco et al., 2010). Bu ilaçlar, düşük doz TCA denemelerine yanıt vermeyen veya dayanılmaz yan etkiler nedeniyle TCA ilaçları tolere edemeyen FMS hastalarında kullanılabilir. Ayrıca başlangıç tedavisi için amitriptilin’e alternatif olarak da uygulanabilirler. Bu ilaçlardan duloksetin ve milnasipran daha iyi çalışılmış olup FMS hastalarına uygulanmak üzere daha çok tercih edilmektedir (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000). Bir meta-analiz, günde 60 mg duloksetin ile tedavi edilen FMS hastalarının, plasebo alan hastalara kıyasla ağrıda %50’den fazla azalma sağlama olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (Lunn et al., 2014). Duloksetinin etkinliği, tedavinin 3. ve 6. aylarında

korunabilir (Russell et al., 2008). Yakın tarihli yapılan sistematik bir derleme ve meta-analizde, duloksetin ve milnasipranın ağrıyı en az %50 oranında azaltma sıklığında plaseboya üstün olmadığı gösterilmiştir. Fakat ağrıyı en az %30 oranında azaltma sıklığına bakıldığında zaman plaseboya göre anlamlı fark saptanmış olup hastanın genel izleniminde iyileşme olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, yorgunluğun azalmasında, uyku problemlerinin azalmasında veya sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde plaseboya kıyasla anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmiştir (Welsch et al., 2018). Başka bir meta-analiz, duloksetin, pregabalin ve milnasipranın ağrının giderilmesinde plasebodan üstün olduğunu, duloksetin ve pregabalinin ise milnasiprandan üstün olduğunu göstermiştir. Bu ilaçlar ayrıca uyku bozuklukları, depresyon ve yorgunluk üzerine de farklı düzeylerde etkinlik göstermiştir. Baş ağrısı, mide bulantısı ve ishal, duloksetin ve milnasipran tedavisi ile daha yaygın iken, pregabalin ile bilişsel bozukluklar ve kilo alımı daha yaygın olarak tespit edilmiştir (Häuser et al., 2010).

Antikonvülzanlar

Pregabalinin FMS'de ağrı, uyku bozuklukları ve yorgunluğa karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Bir meta-analizde, plasebo alanların %14'üne kıyasla, pregabalin ile tedavi edilen hastaların %22'sinde ağrıda en az %50'lik bir azalma saptanmıştır. Uyku bozukluklarında bir miktar iyileşme varken, yorgunlukta bir iyileşme olmadığı tespit edilmiştir (Üçeyler et al., 2013). Uyku ile ilgili daha ciddi sorunları olan hastalarda tercih edilir ve yatmadan önce uygulanır (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000).

Gabapentinin, iyi tolere edilmesinin yanı sıra FMS ile ilişkili ağrının tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Arnold et al., 2007). Yan etkiler baş dönmesi, sedasyon ve kilo alımını içerir. Maliyeti veya yasal kısıtlamalar nedeniyle pregabalinin uygulanamaması durumunda kabul edilebilir bir alternatif olarak değerlendirilebilir (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000)

Tramadol

Tramadol, norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe eder ve ana metaboliti opioid μ reseptörlerine zayıf bir şekilde bağlanır. Bu nedenle çoklu analjezik etkiye sahiptir (Sarzi-Puttini et al., 2008). Tramadol kullanımı FMS’de ağrının yönetimi için hem etkilidir hem de iyi tolere edilir (MacLean and Schwartz, 2015). Risk, FMS’de de kullanılmış olan daha güçlü narkotik analjeziklerinkinden daha az olmasına rağmen, tramadolün uzun vadeli kötüye kullanım potansiyeline ilişkin bazı endişeler vardır (Kaltsas and Tsiveriotis, 2000).

Basit analjezikler, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler

FMS patogenezinde temelde enflamasyon bulunmadığından dolayı basit analjezikler, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar ve kortikosteroid gibi ilaçların etkinlikleri limitlidir ve kronik dönemde ağrı üzerine olumlu sonuçları bulunmamaktadır (Hüseyin, 2016).

2.2. D VİTAMİNİ

D vitamini yağda çözünen bir vitamin olarak adlandırılrsa da insanlar tarafından endojen olarak üretilebildiği için ayrıca bir hormondur. D vitamininin D2 vitamini (ergokalsiferol) ve D3 vitamini (kolekalsiferol) olarak bilinen 2 çeşidi bulunmaktadır. D vitamini vücutta kalsiyum ve fosfat metabolizmasına etki eder. Bunun yanı sıra ağrı ve inflamasyon üzerine de düzenleyici etkileri bulunur. Deride sentezlenen ya da beslenme ile vücuda alınan D2 ve D3 vitaminleri fonksiyonel açıdan inaktif durumdadır. Dolaşımdaki D vitamini, vitamin D bağlayıcı protein yardımıyla karaciğere taşınır. Karaciğerde bulunan 25 hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D’ye [25(OH)D] dönüştürülür. Sonrasında D vitaminin aktif şekline dönüşmesi için böbreklerde bulunan 1α -hidroksilaz enzimi aracılığıyla aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D’ye [1,25(OH)₂D] dönüşümü gerçekleşir. Vücuttaki çoğu doku ve hücrenin bir D vitamini reseptörüne sahip olduğu ve birçoğunun, D vitamininin dolaşımdaki birincil formu olan 25-OHD’yi aktif forma, 1,25(OH)₂D’ye dönüştürmek için enzimatik

mekanizmaya sahip olduğu gösterilmiştir (Holick, 2007). Bunun üzerine D vitamininin hastalıklarla ilişkisini araştırmak üzere çok fazla sayıda klinik araştırma yapılmış olup hipertansiyon, diyabet, depresyon, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, multipl skleroz ve kronik ağrı sendromları gibi çeşitli hastalıkların D vitamini eksikliği ile ilişkisinin olabileceği bildirilmiştir (Jesus et al., 2013).

Düşük serum D vitamini düzeyinin kronik ağrı bozukluklarının patofizyolojisi üzerindeki etkisi giderek daha popüler bir araştırma konusu haline gelmiştir. Spesifik olarak, düşük seviyelerde 25-hidroksi D vitamini (25(OH)D), merkezi sinir sistemindeki ağrıya duyarlılığı arttırıcı etki gösterdiği tespit edilmiştir (von Känel et al., 2014). FMS'nin bir santral sensitizasyon sendromu olarak tanımlandığı göz önüne alındığında, bu bulgu özellikle dikkate değerdir. Ayrıca, birkaç çalışmada, D vitamini de dahil olmak üzere steroidlerin nöronal uyarılabilirliği modüle etmede rolünün olduğu tanımlanmıştır. D vitamini, proinflamatuvar sitokinlerin, özellikle de TNF- α 'nın salınımını kontrol ederek, ağrıya karşı santral sensitizasyon derecesini azaltmada nöroprotektif bir rol oynar (von Känel et al., 2014, Leung and Cahill, 2010, Mensah-Nyagan et al., 2009).

D vitamini, otonom dengeyi modüle eden, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerini düzenleyen ve multisistem faydaları olan nöroaktif bir hormondur. Otonom sinir sisteminin işlev bozukluğu olan disotonomi, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin dengesiz düzenlenmesinden kaynaklanan heterojen klinik özelliklerle kendini gösterir. Düşük D vitamini seviyeleri migren baş ağrılarının heterojen klinik özelliklerini, kardiyak ve gastrointestinal disfonksiyonu ve disotonomi hastalarında belirgin olan oksidatif stresi açıklayabilir (Wadhwania, 2017).

FMS ile D vitamin düzeyleri arasındaki ilişkiye dair kesin bir görüş birliği sağlanamamıştır. FMS hastalarında yapılan bazı çalışmalarda kas iskelet ağrı skorları ile serum D vitamini

düzeyleri arasında negatif korelasyonun bulunduğunu gösterilmiştir. Fakat bazı araştırmalarda ise hastalardaki ağrı skorları ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Olama et al., 2013, Makrani et al., 2017).

Vitamin D eksikliği çok yaygın olup dünya genelinde önemli bir sorundur. Vitamin D düzeyinin serumda olması gereken normal değerleri ile ilgili ortak bir konsensus bulunmamakla birlikte genel olarak D vitamini eksikliği, 25-OHD'nin serum seviyesinin 20 ng/ml'den (50 nmol/ml) düşük olması şeklinde ifade edilmektedir. Daha yaygın olarak 25-OHD'nin serum seviyesi 20 ng/ml'den düşük olduğunda eksiklik, 20-30 ng/ml arasındaki değerlerde yetersizlik, 30 ng/ml üzerinde olduğu durumlarda normal olarak değerlendirildiği bir sınıflama kullanılmaktadır (Altındag et al., 2014).

2.3. SEMPATİK DERİ YANITI

Sempatik deri yanıtı (SDY), çeşitli uyarılar sonucunda cilt yüzeyindeki periferik sempatik (sudomotor) aktiviteyi gösteren elektrik potansiyel değişimdir. Deri potansiyel değişimleri ilk defa Tarchanoff tarafından 1890 yılında tanımlanmıştır. Literatürde SDY ile benzer anlamda elektrodermal cevap, psikogalvanik refleks, galvanik deri yanıtı, periferik otonomik yüzey potansiyeli gibi tanımlar da kullanılmaktadır. 1984' te Shahani, 1985' te Knezevic ve Bajada tarafından SDY kayıtlama yöntemi ortaya konulmuştur (Shahani et al., 1984).

SDY somatik bir sinirin elektriksel olarak uyarılmasını takiben ekrin ter bezlerinin aktivitesi ile ilişkili deri elektriksel potansiyelinde meydana gelen refleks cevabın ölçümüdür. Kolinerjik yol ile ekrin ter bezlerinin aktivasyonu sonrası polisaptik refleks ark aktivasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Efferent kısım spinal kordun T1-L2 intermediolateral çekirdeklerinden çıkıp paravertebral sempatik ganglionlarda sonlanan miyelinli sempatik lifler tarafından oluşturulur. Postganglionik lifler miyelinsizdir ve ekrin ter bezlerini innerve eder. Refleks arkın merkezi bölümü henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Hipotalamus, beyin sapı ventrolateral kısımları, frontal lobun medial ve bazal kısımları, temporal lobun medial kısımları ile bağlantılı gözükmetedir. Amigdala, hippocampus, anterior cingulate ve frontal korteksin elektriksel uyarımı SDY’de modülasyona ve ipsilateral elektrodermal aktivitede artışa neden olmaktadır. SDY birden fazla uyarı ile ortaya çıkarılabilir. SDY refleksi arkının afferent yolu uyarının tipi tarafından belirlenir. En sık kullanılan uyarı periferik sinir elektriksel uyarımıdır. Bu metod ile aferent yolu kalın miyelinli duyu sinirleri (tip 2) ve beyin sapında sonlanan spinal kord traktusu oluşturur (Kucera et al., 2004, Vetrugno et al., 2003, Critchley, 2002).

SDY, sudomotor sempatik efferent liflerin aktivasyonundan kaynaklanan yavaş bir dalgadır. Kayıtlar genellikle elektrik stimülasyonundan sonra elde veya ayakta yüzey elektrotları ile yapılır. SDY amplitüd ve latansı ardışık uyarılar ile değişebilir, ayrıca kayda değer bir habitü olma eğilimi vardır. Uyarı neticesinde önemli bir yanıt tespit edilmezse SDY anormal olarak kabul edilir. SDY, diğer otonomik fonksiyon testleri ile korelasyon gösterir. Diyabetik nöropati, serebrovasküler hastalık ve Parkinson hastalığı gibi çeşitli nörolojik bozukluklarda anormal olduğu gösterilmiştir. SDY, merkezi ve periferik sinir sistemi bozukluklarında sempatik sudomotor cevabın gösterilmesinde basit ve aynı zamanda güvenilir bir göstergedir (Mimori and Tanaka, 1992).

Kayıtlama için standart yüzey gümüş (Ag-AgCl) elektrotlar kullanılır. Aktif elektrod ekrin ter bezlerinin yoğun olduğu el ayası ve ayak tabanına, referans elektrotlar ise sırasıyla el ve ayak dorsumuna yerleştirilir. 0,1-0,5 msn. süreli ve 10-30 mA şiddetinde uyarı sıklıkla kullanılır. Tekrarlayan uyarılarda habituasyona neden olmamak için uyarı aralıkları düzensiz olmalı ve 30-60 sn süresinde 1 uyarıdan daha fazla uyarı verilmemelidir. En sık median ve tibial sinirler kontralateral ve ipsilateral olarak uyarılır. Uyarı amacıyla derin inspirasyon, 65-105 dB şiddetinde ses, C7 spinöz prosesin manyetik stimülasyonu, sternumun refleksi çekici ile perküsyonu da kullanılabilir (Kucera et al., 2004, Vetrugno et al., 2003).

SDY yavaş trifazik, bifazik veya nadiren monofazik dalga şeklindedir ve tekrar uygulamalarda kişilerde ve kişiler arasında şekil, latans ve amplitüd açısından değişkenlik gösterir. Maksimum amplitüd defleksiyonuna göre N-tip (negatif) veya P-tip (pozitif) şeklinde olabilir. Ardışık kayıtlar sırasında, her iki tip birlikte bulunuyorsa M paterni olarak isimlendirilir. Uyarının yerinden bağımsız olarak ellerde genellikle SDY latansları daha kısa, amplitüdları daha yüksektir. Ardı sıra gelen 10 uyarıya yanıt alınmadığında yanıtsız kabul edilir. Dört ekstremitenin birinde yanıt yoksa veya sağ ile sol taraf arasında %50'den fazla amplitüd farkı varsa SDY anormal olarak yorumlanır (Bertorini, 2006, Illigens and Gibbons, 2009, Toyokura and Takeda, 2001).

SDY verilerinin değerlendirilmesinde literatürde tam bir görüş birliği bulunmamaktadır. Kalitatif değerlendirme SDY'nin yokluğunu patolojik bir bulgu olarak değerlendirir. Kimi yazarlar sadece latansı kimi yazarlar ise sadece amplitüdü değerlendirmeye alır. Bazı yazarlar ise latans ve amplitüd değerlerinin ortalamasını kullanır, diğer bir kısım ise en yüksek amplitüd en kısa latansı kabul eder. En yüksek amplitüd ve en kısa latans habitüasyonu azaltmak açısından önemlidir (Kucera et al., 2004).

Klinik Kullanım: Periferik sinir ve sinir kökü bozuklukları, diabetik nöropati, üremik nöropati, amiloid nöropati, alkolik nöropati, karpal tünel sendromu, santral sinir sistemi hastalıkları, multipl skleroz, parkinson hastalığı, servikal myelopati, siringomiyeli, wilson hastalığı, inme, skleroderma, psöriyazis, depresyon, psikoz, behçet hastalığı, romatoid artrit, refleks sempatik distrofi, primer otoimmün hipotiroidide otonom sinir sisteminin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilir. SDY otonomik bozukluklarla giden periferik nöropatilerin değerlendirilmesinde, refleks sempatik distrofi tanısında kullanılabilir. Multipl sklerozlu hastaların %50'sinde SDY anormallikleri saptanmıştır. Bu durum santral sempatik yolların lezyonuna bağlı olabilir. Amyotrofik lateral skleroz, parkinson ve inmeli hastalarda latansta uzama ve amplitüdde azalma saptanmıştır (Kucera et al., 2004).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Çalışmamız; Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda tek merkezli olarak yürütülen, prospektif bir çalışma olarak planlandı. Bu çalışmanın etik kurul numarası 2021/28'dir.

3.2. HASTA SEÇİMİ VE ÇALIŞMAYA ALINMA

Çalışmaya, Bolu AİBÜ İzzet Baysal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne yaygın ağrı nedeniyle başvuran ve ACR 2010 tanı kriterleri esas alınarak tanı konulmuş kadın katılımcılar dahil edildi. Hastaların tanıları ACR 2016 tanı kriterlerine göre doğrulandı. Sağlıklı katılımcılar ise daha önceden bilinen sistemik bir hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul edilen kadın bireylerden seçildi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 41 kadın hasta ve 38 sağlıklı kadın birey çalışmaya alındı. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıdaki tabloda (Tablo 3.1.) verilmiştir.

Tablo 3.1. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

Dahil edime kriterleri: 18-65 yaş ACR 2010 kriterlerine göre FMS tanısı almış olmak ACR 2016 kriterlerine göre FMS tanısı doğrulanmış olmak
Dışlanma kriterleri: Akut enfeksiyon varlığı, SDY'yi etkileyebilecek diabetes mellitus, B12 eksikliği, hipotiroidi gibi komorbid durumlar İnflamatuvar ve romatolojik hastalık varlığı Malignite öyküsü Majör psikiyatrik bozukluk Kognitif fonksiyonların kaybına neden olabilecek demans vb hastalıklar Kardiyak pacemaker varlığı Otonom testleri etkileyen ilaçlardan β-bloker, anjiyotensin konverting enzim inhibitörü, trisiklik antidepresan, α-agonist, kalsiyum kanal blokeri, antiparkinson, antipsikotik, antihistaminik, antikolinergik, diüretik, vazoaktif ilaç kullananlar

3.3. BİLGİLENDİRME VE ONAM

Çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu'na başvuruldu. Etik kurul onayı için, çalışma protokolü, çalışmaya katılacak olan araştırmacılara ait özgeçmiş bilgileri, gönüllü bilgilendirme ve onam formunu da içeren geniş kapsamlı bir dosya hazırlanarak etik kurul onayına sunuldu.

Çalışmaya alınan katılımcılar, çalışma protokolüne göre önceden hazırlanan “Gönüllü Bilgilendirme Formu” ile çalışmanın amacı, süresi, araştırma kapsamında uygulanacak olan tedavi yöntemleri, takiplerde karşılaşılabilecek olası yan etkiler ve sorunlar hakkında, yazılı ve ayrıca sözlü olarak bilgilendirildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm katılımcıların “Gönüllü Onam Formu” imzalatılarak yazılı olarak onamı alındı (Ek 1).

3.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Hastaların yaş, boy, kilo, medeni durum, eğitim düzeyi gibi demografik bilgileri FMS semptomlarının süresi, kullandığı ilaçlar, eşlik eden sistemik hastalıklar, sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları, operasyon ve minör travma öyküsü sorgulandı (Ek 2). Hastaların boy ve kilo ölçümünden vücut kitle indeksi (VKİ: $\text{Ağırlık (kg)}/\text{Boy (m)}^2$) hesaplandı. Çalışmaya başlamadan önce hastaların ayrıntılı anamnezi alındı, sistemik muayene, kas iskelet sistemi ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

Sistemik muayene, kas iskelet sistemi muayenesi, nörolojik muayenenin ardından ağrı eşiği ölçümleri Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi (Ek 3). Hastalarda depresyon varlığını, yaşam kalitesini ve fonksiyonel durumu belirlemek için Beck depresyon ölçeği (BDÖ) (Ek 4), Kısa Form-36 (Short Form-36, SF-36) (Ek 5) ve Fibromiyalji Etki Anketi (FEA) (Ek 6) kullanıldı.

3.4.1. Vizüel Analog Skala (VAS)

Hastaların ağrı düzeyini belirlemek için VAS ağrı skoru ölçüldü. VAS sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca hayatında hissettiği en şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir. Test çok uzun süreden beri kendini kanıtlamış ve tüm dünya literatüründe kabul görmüş bir testtir. Güvenlidir, kolay uygulanabilir.

3.4.2. Fibromiyalji Etki Anketi (FEA)

FEA Burchardt ve ark. tarafından FMS hastalarının fonksiyonel durumunu ölçmek amacıyla 1980'li yılların sonuna doğru geliştirilmiştir (Bennett and rheumatology, 2005). Sarmer ve ark. tarafından (Sarmer et al., 2000) 2000 yılında ülkemize özgü geçerlilik ve güvenilirlik uyarlaması yapılmıştır. FEA; fiziksel fonksiyon, kendini iyi hissetme hali, işe gidememe, işte zorlanma, ağrı, yorgunluk, sabah yorgunluğu, tutukluk, anksiyete ve depresyon olmak üzere 10 ayrı özelliği değerlendirmektedir. Kendini iyi hissetme başlığı hariç, düşük skorlar iyileşmeyi veya hastalıktan daha az etkilenildiğini gösterir. FEA hasta tarafından doldurulabilen uygulaması kolay bir testtir. Her alt başlıktan alınabilecek maksimum skor 10 olup, FEA'dan toplam alınabilecek skor 100'dür. FEA'daki ilk başlık fiziksel fonksiyonu ölçmekte olup 11 sorudan meydana gelir. İlk başlığın 11 sorusundan her biri 0 (her zaman) - 3 (hiçbir zaman) arası puanlanan 4'lü Likert tipi skaladır ve maksimum puan 33 olabilir. Hasta tarafından işaretlenen soruların puanları toplanır, soru sayısına bölünerek ortalama sonuç elde edilir. İkinci başlıkta kendini iyi hissetme hali sorulduğu için ters olarak skorlanır ve

işaretlenen puan 7'den çıkarılır, böylece daha yüksek skor engellilik anlamına gelmiş olur. Ortalama skor 0-7 arasındadır. Üçüncü başlıkta işini yapamama sorgulanır ve direkt olarak puanlanır. Ortalama skor 0-7 arasındadır. 4-10 arası sorularda bireyden 0-10 arası skala da puanlaması istenir. Hasta bir soruda eğer 2 rakam arasını işaretlerse 0,5 puan anlamına gelir. 4-10 arası soruların sonuçları 10 birim üzerinden değerlendirildiği için ilk 3 başlıktaki sonuçların normalize edilmesi gereklidir. Bunun için birinci başlık toplam puanı cevaplanan soru sayısına bölünerek 3,33 ile çarpılır. İkinci ve üçüncü başlık skorları da 1,43 ile çarpılır ve normalize edilmiş skorlar 0-10 arası puanlanmış olur. Eğer hasta anketteki tüm soruları cevaplamamış ise elde edilen toplam sonuç 10'la çarpılıp işaretlenen soru sayısına bölünür (Bennett and rheumatology, 2005).

3.4.3. Kısa Form-36 (Short Form-36, SF-36)

Hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla SF-36 kullanıldı. Sağlıklı popülasyon ve çeşitli hastalıklarda yaşam kalitesi karşılaştırılmasında kullanılabilmektedir. Genel sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini sorgulayan SF-36 anketi, 8 farklı kategoride 36 soru içermektedir. Fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağlık (5 madde), enerji/canlılık (4 madde), ağrı (2 madde) ve sağlığın genel algılanması (5 madde) bölümlerinden oluşmaktadır. SF-36'da maddeler sağlık durumu ile ilgili pozitif durumun yanı sıra negatif durumları da sorgular. Her alt başlık için maddelerin skorları kodlanır ve 0 en kötü sağlık durumunu, 100 ise en iyi sağlık durumunu gösterir. 0-100 puan skalasında hastalar değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Kocyiğit, 1999). Bu çalışmada hasta ve kontrol grubundaki sağlıklı kişiler işlem öncesinde SF-36 ile sorgulandı ve değerlendirildi.

3.4.4. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ)

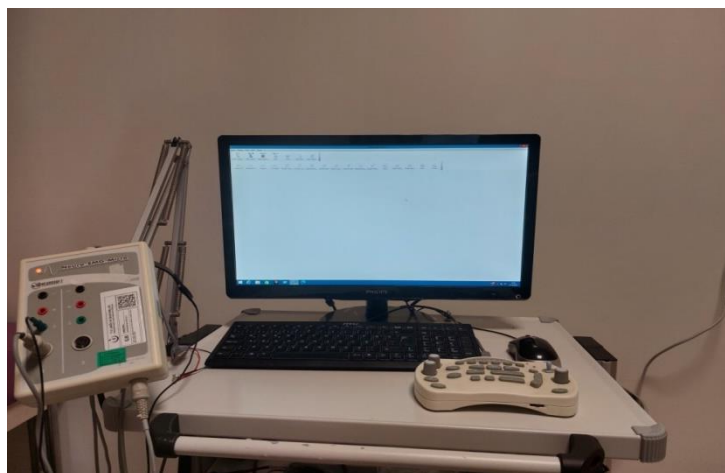
BDÖ ilk kez Beck ve arkadaşları tarafından 1961'de kullanılmıştır. Depresyonda görülen bedensel, duygusal, bilişsel, motivasyonel belirtileri ölçmektedir. Her biri 0-3 puan arasında değerlendirilen 4 maddelik 21 sorudan oluşan Likert tipi bir ölçektir. Hastalar 4 madde içinden son hafta içinde nasıl hissettiklerini en iyi anlatan cümleyi seçer. Puanlama, semptomların yokluğundan şiddetli semptomlara doğru giderek artar

3.4.5. Biyokimyasal Değerlendirme

FMS tanısında rutin olarak değerlendirilen D vitamini tetkik sonuçları kaydedildi.

3.4.6. Sempatik Deri Yanıtı İle Değerlendirme

SDY değerlendirmesi, oda sıcaklığı 25 °C, sessiz ve yarı karanlık olarak standardize edilmiş olan Bolu Abant İzzet Baysal Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi'nde; bilgisayar yazılımı SDY ölçümlerine olanak tanıyan EMG cihazı (Neurosoft Neuro-EMG-Micro 2 kanallı, Neurosoft Neuro-MEP Dedicated Keyboard) ile gerçekleştirildi (Şekil 3.1). Tüm katılımcıların üst ve alt ekstremitel el ve ayakta kayıtlama ile SDY çalışılıp, amplitüd ve latans değerleri kaydedildi.



Şekil 3.1: Neurosoft Neuro-EMG-Micro 2 kanallı, Neurosoft Neuro-MEP Dedicated Keyboard

Tüm hastalar 08:00-14:30 saatleri arasında SDY değerlendirmesine alındı. Değerlendirmeden 1 saat önce çay, kahve, sigara içimi ve tokluk hissi yaratacak besin alımı sona erdirildi.

SDY ölçümü 25 °C oda sıcaklığında, hastalar yatar pozisyonda istirahat halinde iken yapıldı. Kayıt elektrodu olarak 6 mm disk elektrodlar kullanıldı. Üst ekstremitte SDY değerlendirmesi için aktif (-) elektrod palmar bölgeye, referans elektrod (+) elin dorsumuna, toprak elektrod ise ön kola yerleştirildi. Uyarılar, üst ekstremitede el bileğinde mediyen sinir, alt ekstremitede ayak bileğinde posterior tibial sinir üzerinden verildi. Uyarının süresi 0,2 ms ve uyarının şiddeti 15-20 mA olacak şekilde düzenlendi. Uyarılar randomize şekilde ve uyarı arası >30 sn olacak şekilde verildi. Her hastaya tek taraflı maksimum 5 uyarı uygulandı. 5 uyarıya yanıt alınamadığında uyarı yanıtı olmadığı, SDY cevapsız olarak kabul edilmesi planlandı. Latans, uyarım artefaktından sonra ilk defleksiyonun başlangıcına kadar olan süre (msn), amplitüd ise tepe-tepe (peak to peak) farkı (mV) olarak hesaplandı. En kısa latans süresi ve en yüksek amplitüd değeri çalışmaya alındı.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler IBM SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile analiz edilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada veriler yüzde (%), ortalama±standart sapma (SD), minimum, median ve maximum değerleri kullanılarak verilmiştir. İki grup arası karşılaştırmalarında, normal dağılım gösteren parametrik veriler için Independent t test ve non-parametrik veriler için Mann Whitney U test kullanıldı. Korelasyon değerlendirmeleri için pearson ve spearmen testleri yapıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya FMS tanısı konan 41 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak 38 kişi dahil edildi ve sonuçları analiz edildi. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalaması $41,37 \pm 6,86$, VKİ $24,32 \pm 2,28$, D vitamini değerleri $18,32 \pm 8,07$ olarak saptandı. Hastaların yaş, VKİ, D vitamini değerlerinde iki grup arası değerlendirmeler homojen olarak saptandı (Tablo 4.1.) FMS hastalarının FEA sonuçları ortalaması $64,32 \pm 14,53$, VAS skorları $6,27 \pm 1,55$, BDÖ sonuçları $15,66 \pm 7,48$ olarak saptandı.

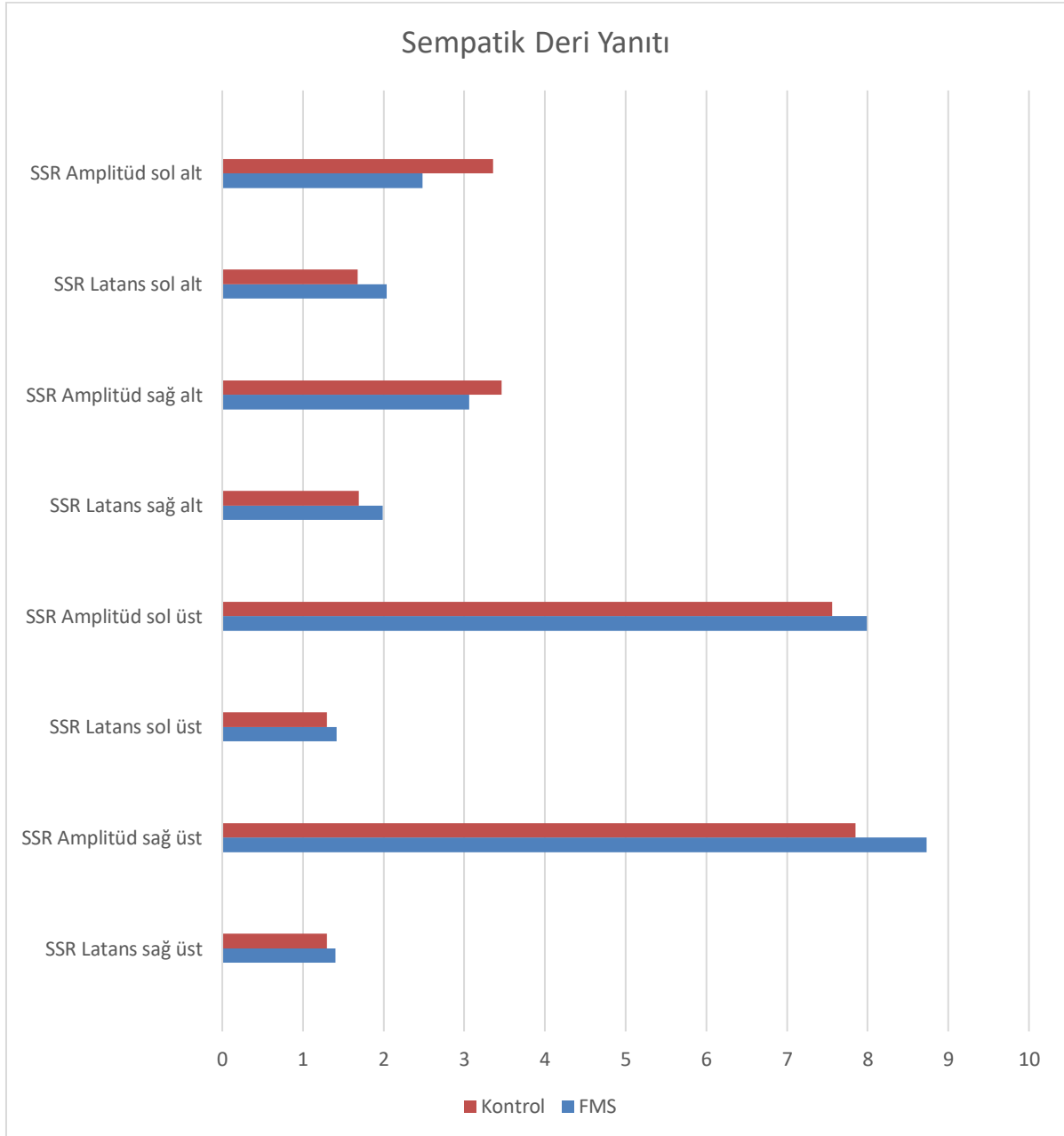
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, VKİ ve D vitamini dağılımı

	FMS grubu (n=41)	Kontrol grubu (n=38)	p değeri
Yaş <i>Mean$\pm$SD</i> (Min/Med/Max)	$42,61 \pm 7,56$ (27/43/56)	$40,03 \pm 5,80$ (28/41/55)	0,095
VKİ <i>Mean$\pm$SD</i> (Min/Med/Max)	$24,47 \pm 2,28$ (20,5/24,2/28,8)	$24,15 \pm 2,29$ (21,2/23,5/29,4)	0,529
D vitamini <i>Mean$\pm$SD</i> (Min/Med/Max)	$17,54 \pm 8,42$ (5,40/15,8/42,6)	$19,15 \pm 7,70$ (6,4/18,8/42,6)	0,379

FMS: Fibromiyalji Sendromu VKİ: Vücut Kitle İndeksi Mean: Ortalama SD: Standart deviasyon Min: Minimum Med: Median Max: Maksimum n: Sayı

Hastaların SDY ölçümleri 4 ekstremitede latans ve amplitüd olarak değerlendirilmiş olup iki grup karşılaştırılmaları yapılmıştır (Şekil 4.1.). Yapılan analizlerde 4 ekstremitede latans değerleri FMS'de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Sağ üst ekstremitede latans ortalaması FMS'de $1,40 \pm 0,18$ iken, sağlıklı bireylerde $1,30 \pm 0,13$ saptanmıştır ($p=0,007$). Sol üst ekstremitede latans ortalaması FMS'de $1,42 \pm 0,20$ iken, sağlıklı

bireylerde $1,30 \pm 0,16$ saptanmıştır ($p=0,006$). Sağ alt ekstremitte latans ortalaması FMS’de $1,99 \pm 0,31$ iken, sağlıklı bireylerde $1,69 \pm 0,28$ saptanmıştır ($p=0,007$). Sol alt ekstremitte latans ortalaması FMS’de $2,04 \pm 0,25$ iken, sağlıklı bireylerde $1,68 \pm 0,27$ saptanmıştır ($p=0,006$). Amplitüd yanıtlarında ise sadece sol alt ekstremitte kontrol grubunda FMS’ye oranla istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır ($p=0,005$) (Tablo 4.2.).



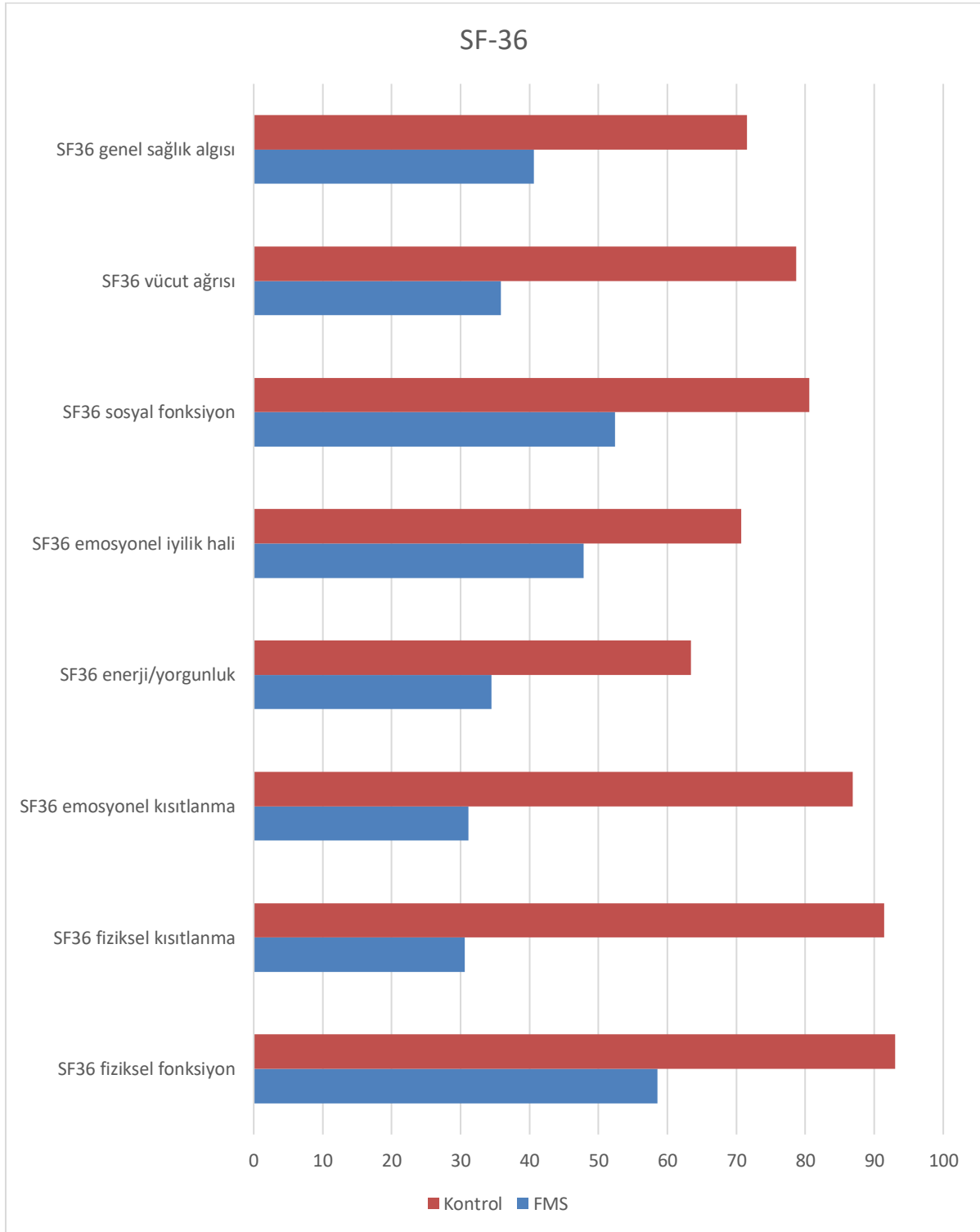
Şekil 4.1. Sempatik deri yanıtı cevaplarının gruplar arası dağılımı

Tablo 4.2. Sempatik deri yanıtlarının gruplar arası karşılaştırması

	FMS grubu (n=41)	Kontrol grubu (n=38)	p değeri
SDY latans sağ üst Mean±SD (Min/Med/Max)	1,40±0,18 (1,08/1,41/1,96)	1,30±0,13 (0,95/1,30/1,61)	0,007*
SDY amplitüd sağ üst Mean±SD (Min/Med/Max)	8,73±5,54 (1,74/8,06/24,04)	7,85±3,68 (2,45/6,89/20,04)	0,852
SDY latans sol üst Mean±SD (Min/Med/Max)	1,42±0,20 (1,11/1,39/2,02)	1,30±0,16 (0,96/1,31/1,65)	0,006*
SDY amplitüd sol üst Mean±SD (Min/Med/Max)	7,99±4,86 (0,62/6,16/18,87)	7,56±4,56 (1,84/6,22/20,05)	0,754
SDY latans sağ alt Mean±SD (Min/Med/Max)	1,99±0,31 (1,36/1,93/2,88)	1,69±0,28 (1,11/1,70/2,36)	<0,001*
SDY amplitüd sağ alt Mean±SD (Min/Med/Max)	3,06±2,17 (0,86/2,09/9,34)	3,46±2,06 (1,05/3,14/8,90)	0,227
SDY latans sol alt Mean±SD (Min/Med/Max)	2,04±0,25 (1,42/1,99/2,61)	1,68±0,27 (0,87/1,70/2,18)	<0,001*
SDY amplitüd sol alt Mean±SD (Min/Med/Max)	2,48±1,69 (0,82/1,94/8,60)	3,36±1,74 (1,02/3,05/7,86)	0,005

FMS: Fibromiyalji Sendromu SDY: Sempatik Deri Yanıtı Mean: Ortalama SD: Standart deviasyon Min: Minimum Med: Median Max: Maksimum n: Sayı

Çalışmaya alınan FMS bulunan hastalar ile sağlıklı bireylerin yaşam kaliteleri SF-36 ile değerlendirilmiştir. FMS hastalarında tüm SF-36 alt skorları, kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ($p<0,001$) (Şekil 4.2.).



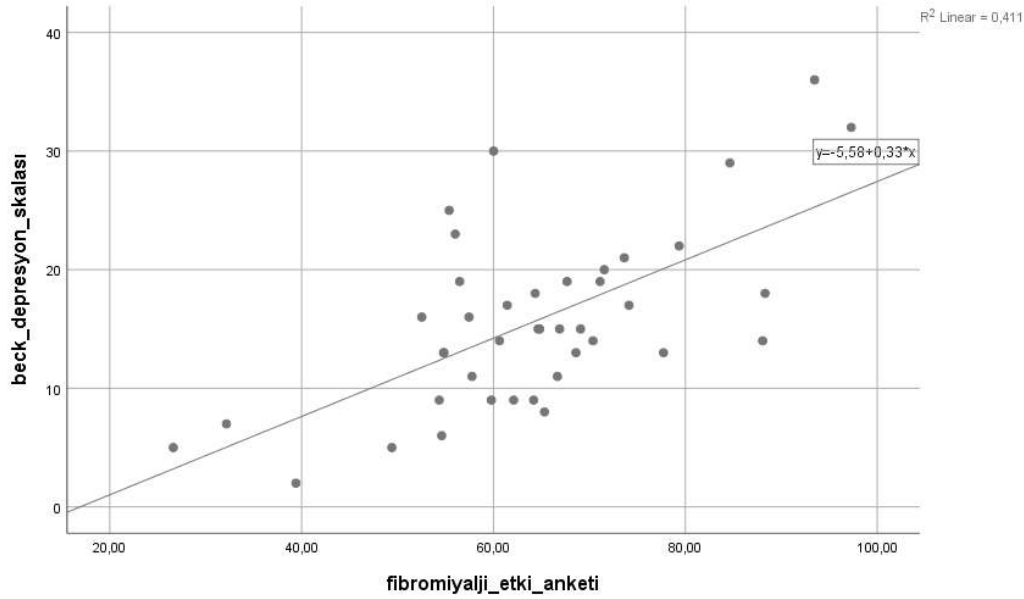
Şekil 4.2. SF-36 Skorlarının gruplar arası dağılımı

Tablo 4.3. SF-36 skorlarının gruplar arası karşılaştırması

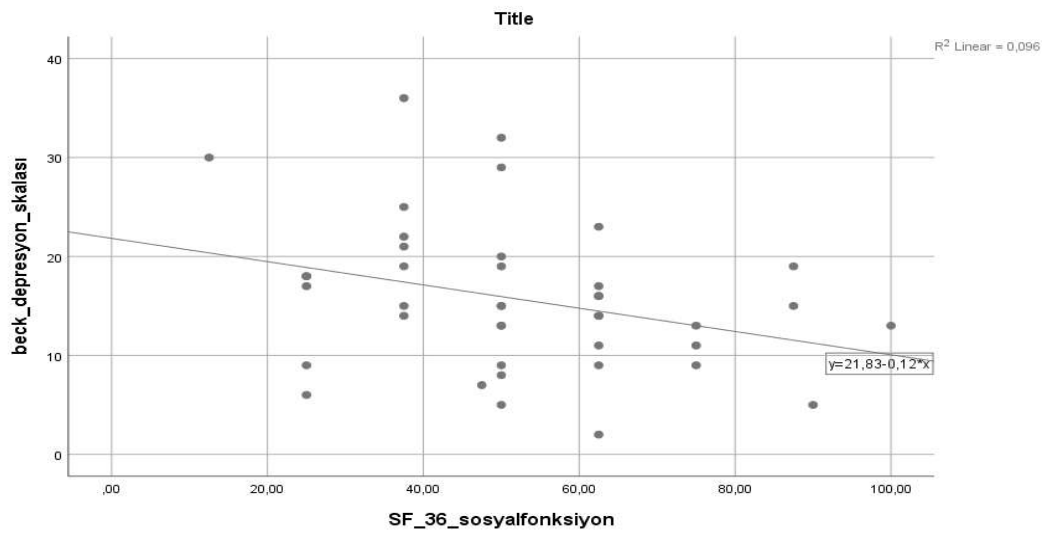
	FMS grubu (n=41)	Kontrol grubu (n=38)	p değeri
SF-36 fiziksel fonksiyon			
Mean±SD	58,53±18,88	93,02±8,50	<0,001*
(Min/Med/Max)	(15/55/100)	(75/95/100)	
SF-36 fiziksel kısıtlanma			
Mean±SD	30,60±33,85	91,44±13,35	<0,001*
(Min/Med/Max)	(0/25/100)	(50/100/100)	
SF-36 emosyonel kısıtlanma			
Mean±SD	31,17±33,20	86,86±19,79	<0,001*
(Min/Med/Max)	(0/33,3/100)	(33,3/100/100)	
SF-36 enerji/yorgunluk			
Mean±SD	34,48±16,56	63,42±16,60	<0,001*
(Min/Med/Max)	(5/35/75)	(25/60/100)	
SF-36 emosyonel iyilik hali			
Mean±SD	47,87±18,39	70,73±15,02	<0,001*
(Min/Med/Max)	(20/44/100)	(32/74/96)	
SF-36 sosyal fonksiyon			
Mean±SD	52,43±19,73	80,59±16,61	<0,001*
(Min/Med/Max)	(12,5/50/100)	(37,5/87,5/100)	
SF-36 vücut ağrısı			
Mean±SD	35,85±13,97	78,68±14,84	<0,001*
(Min/Med/Max)	(0/35/65)	(55/80/100)	
SF-36 genel sağlık algısı			
Mean±SD	40,60±17,96	71,57±14,61	<0,001*
(Min/Med/Max)	(0/35/80)	(50/70/100)	

FMS: Fibromiyalji Sendromu SF-36: Kısa Form-36 (Short Form-36) Mean: Ortalama SD: Standart deviasyon Min: Minimum Med: Median Max: Maksimum n: Sayı

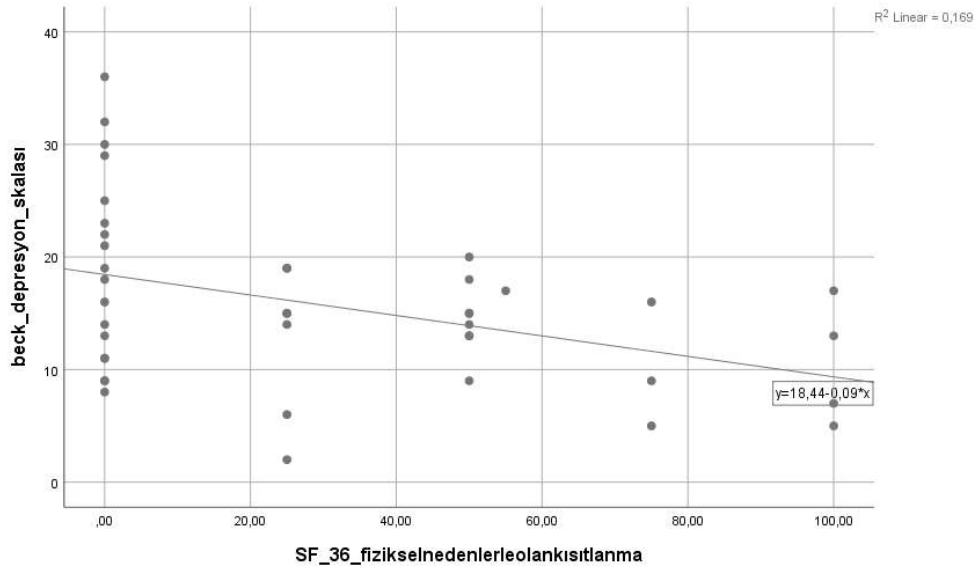
FMS’de BDÖ ile SDY, FEA, SF-36 skorları ve D vitamini düzeyleri arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. BDÖ ile SDY arasında korelasyon saptanmazken; BDÖ ile FEA arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0,641$, $p<0,001$) (Şekil4.3.). BDÖ ve SF-36 alt gruplarında sosyal fonksiyon ($r=-0,310$, $p=0,048$) ve fiziksel kısıtlanma ($r=-0,378$, $p=0,015$) ile negatif korelasyon bulundu (Şekil 4.4 ve Şekil 4.5.).



Şekil 4.3. BDÖ ile FEA arasındaki korelasyon grafiği

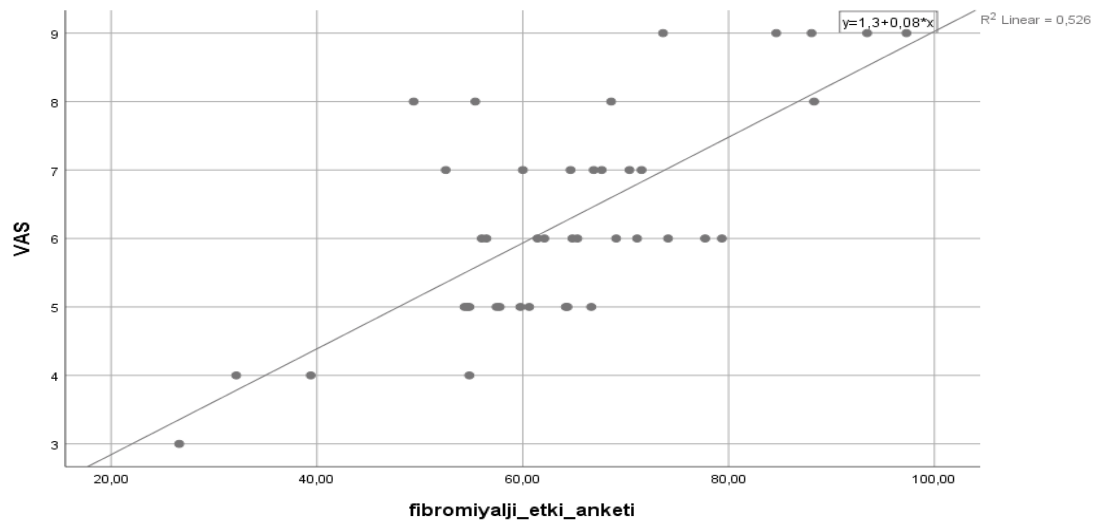


Şekil 4.4 BDÖ ile SF-36 Sosyal fonksiyon arasındaki korelasyon grafiği

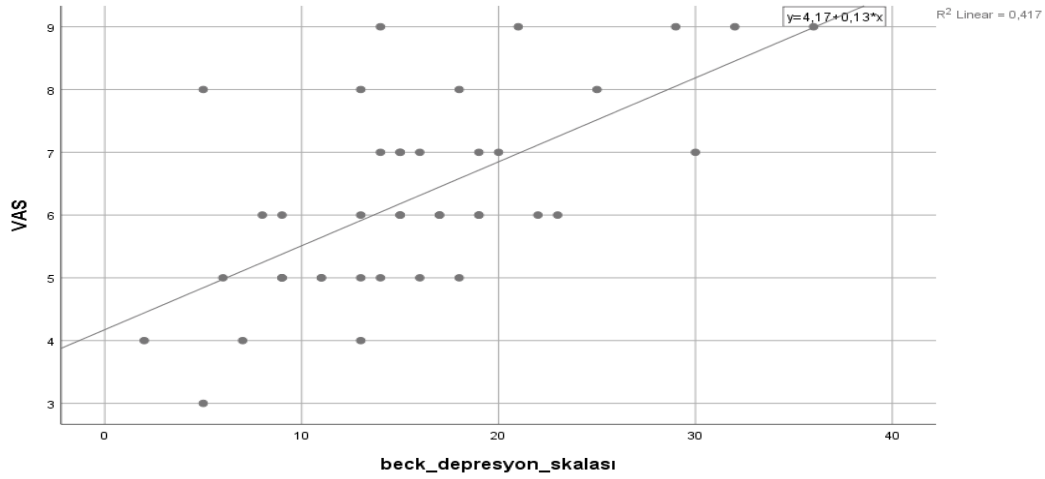


Şekil 4.5. BDÖ ile SF-36 Fiziksel nedenlerle olan kısıtlanma arasındaki korelasyon grafiği

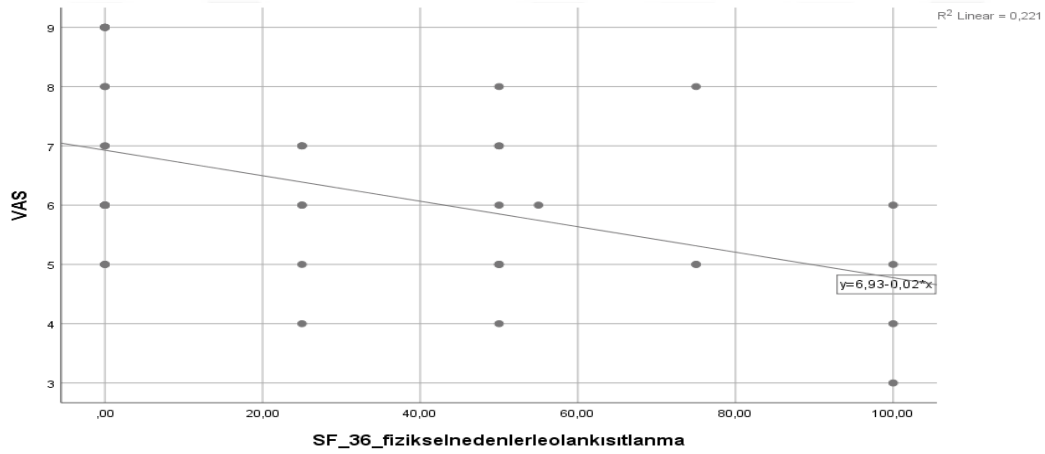
FMS’de VAS skorları ile SDY, FEA, D vitamini düzeyleri ve SF-36 skorları arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. VAS skorları ile SDY arasında korelasyon saptanmaz iken FEA ($r=0,630$, $p<0,001$) (Şekil 4.6.), BDÖ ($r=0,12$, $p<0,001$) (Şekil 4.7.) ile pozitif korelasyon saptandı. VAS skorlarının SF-36 alt gruplarında fiziksel kısıtlanma ($r=-0,443$, $p=0,004$) (Şekil 4.8.), emosyonel kısıtlanma ($r=-0,367$, $p=0,018$) (Şekil 4.9.), vücut ağrısı ($r=-0,472$, $p=0,002$) (Şekil 4.10.) ile negatif korelasyon bulundu. Hastaların D vitamini düzeyleri ile SDY, SF-36 skorları, VAS ve FEA arasında korelasyon saptanmadı.



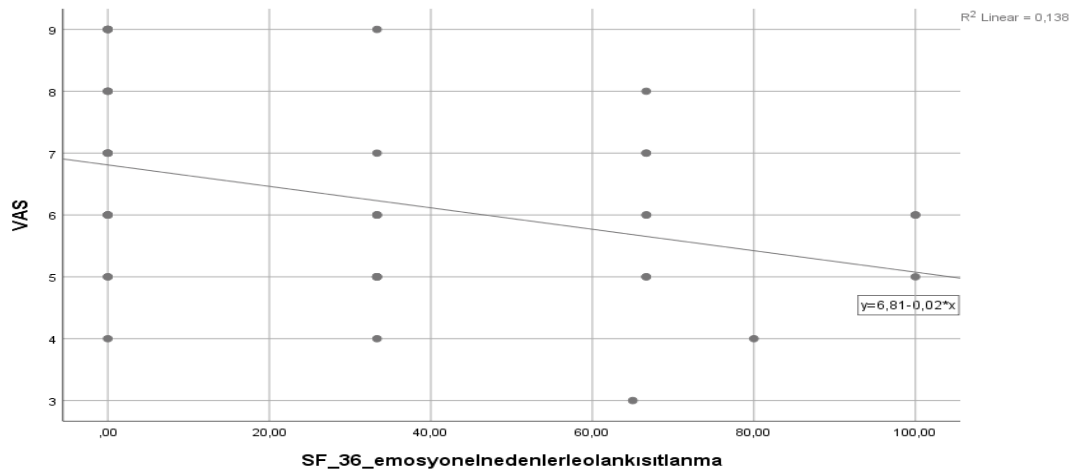
Şekil 4.6. VAS ile FEA arasındaki korelasyon grafiği



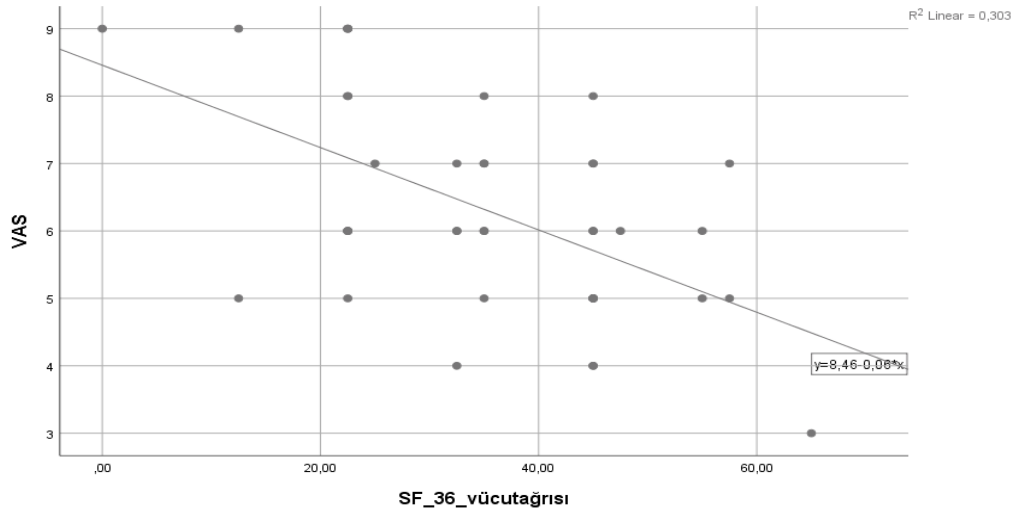
Şekil 4.7. VAS ile BDÖ arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4.8. VAS ile SF-36 Fiziksel nedenlerle olan kısıtlanma arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4.9. VAS ile SF-36 Emosyonel nedenlerle olan kısıtlanma arasındaki korelasyon grafiği



Şekil 4.10. VAS ile SF-36 Vücut ağrısı arasındaki korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasının temelinde FMS etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülen otonomik sistem disfonksiyonunun D vitamini düzeyleri ile ilişkisini araştırmak hedeflendi. D vitamini, otonom dengeyi modüle eden, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerini düzenleyen ve multisistem faydaları olan nöroaktif bir hormondur. Otonomik disfonksiyonda vitamin D eksikliğinin patogeneze rolü olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca FMS ile otonom sinir sisteminde disfonksiyonun varlığını gösteren birçok çalışma mevcuttur. Fakat literatürler incelendiğinde FMS'deki otonom sinir sistemi disfonksiyonu ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlayamadık.

FMS yaygın vücut ağrısı, uyku bozukluğu, yorgunluk, kognitif işlevlerde bozulma ve anksiyete ile seyreden kronik bir durumdur (Kia and Choy, 2017). FMS; kronik yorgunluk sendromu, interstisyel sistit, irritabl barsak sendromu, temperomandibular eklem disfonksiyonu, miyofasial ağrı, fonksiyonel dispepsi, huzursuz bacak sendromu ve posttravmatik stres bozukluğu gibi rahatsızlıklar ile beraber santral sensitizasyon sendromları arasında bulunmaktadır (Chinn et al., 2016, Leblebici et al., 2007). FMS her yaş, etnik grup ve cinsiyette görülebilir. FMS kadınlar arasında daha sık olup 30-50 yaş arasında sıklığı daha

da artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, kadınlarda erkeklere kıyasla FMS'nin 6-10 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Wadhwania, 2017). Bu çalışmada hasta grubunda yaş ortalaması $42,61 \pm 7,56$, kontrol grubunda $40,03 \pm 5,80$ olarak bulunmuştur ve sonuçlar literatürler ile uyumlu gözükmemektedir. Bu çalışmada cinsiyete bağlı olası tanımlanmamış etiyolojik faktörlerin dışlanması, gruplardaki homojenliğin sağlanması ve FMS'nin kadınlarda çok daha sık görülmesi sebebiyle hasta ve kontrol grubunun tamamı kadın olgulardan seçilmiştir.

VKİ değerlendirildiğinde, FMS'li hastaların VKİ ortalaması $24,47 \pm 2,28$ iken kontrol grubunda ise $24,15 \pm 2,29$ bulunmuştur. Hastaların yaş, VKİ değerlerinde iki grup arası değerlendirmeler homojen olarak saptanmıştır.

FMS olan hastalarda yaşam kalitesi değerlendirmesinde kullanılan çeşitli ölçekler mevcuttur. Çalışmalarda en sık tercih edilenler FEA ve SF-36'dır. Bundan dolayı bu çalışmada yaşam kalitesini değerlendirmek için bu iki ölçek kullanıldı. Hastaların bakılan tüm SF-36 alt sonuçlarında sağlıklı bireylerde FMS hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ve literatürler ile uyumludur ($p < 0,001$). Jeong-Won ve ark. (Lee et al., 2017) 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada FMS olan hastalarda FEA skorunu $59,73 \pm 18,36$ bulmuşlardır. Dogru ve ark. (Dogru et al., 2017) ise $61,2 \pm 13,55$ olarak bulmuştur. Bu çalışmada FMS hastalarının FEA sonuçları ortalamasının $64,32 \pm 14,53$ olduğu görüldü ve literatürler ile uyumludur. Bu verilerden yola çıkılarak hastaların %11,9'unun hafif, %26,2'sinin ağır derecede etkilendiği saptandı.

FMS'de etyoloji ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bundan dolayı FMS'nin etiopatogenezi araştırılmaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Yıllar içerisinde yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda FMS'de otonom sinir sistemi disfonksiyonunun olduğu düşünülmektedir. Otonom sinir sistemi, sinir sisteminin vücut

ısısını, kalp atış hızını, bağırsak ve mesane tonusu vb. gibi vücuttaki organların ve sistemlerin fonksiyonlarını kontrol eden ve düzenlenmesinden sorumlu olan kısımdır. Kontrolü otonomdur ve merkezi sinir sisteminde bulunan merkezler tarafından aktive edilir. Otonom sinir sistemi, insan stres yanıtının önemli bir bileşeni olup HHA aks ile yakın bir ilişkisi vardır. Ayrıca otonom sinir sistemi disfonksiyonunun kronik ağrının oluşmasında, FMS’de multisistem semptomların ortaya çıkmasında ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığı sonucuna ulaşılmıştır (Martínez-Lavín, 2002, Petzke and Clauw, 2000, Martinez-Lavin, 2002).

FMS’de otonom sinir sistemi tutulumu ilk olarak kontrollü bir çalışmada stellat ganglion blokajına yanıt olarak ağrıda ve hassas nokta sayısında azalma olduğunu bildiren Bengtsson ve Bengtsson tarafından tanımlanmıştır. Yaptıkları çalışmadan elde ettikleri bulgulara dayanarak kaslardaki anormal sempatik sinir aktivitesinin FMS patogenezinde olası bir mekanizma olabileceğini öne sürmüşlerdir (Bengtsson and Bengtsson, 1988). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda FMS hastalarında otonom sinir sistemi disfonksiyonunun paterni ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan bir çalışmada, sağlıklı kontrollere kıyasla FMS hastalarında artmış sempatik aktivite ve azalmış parasempatik aktivite gözlenmiştir (Meeus et al., 2013). FMS’deki sempatik baskınlık, ağrı yoğunluğu ile sempatik aktivite göstergeleri ve FMS’nin bazı semptomları arasındaki doğrusal korelasyon bulgularıyla daha da desteklenmiştir (Martinez-Lavin and reports, 2004, Martínez-Lavín and Hermosillo, 2000). Bu çalışmaların yanı sıra, FMS’li hastalarda hem sempatik hem de parasempatik düzeyde otonom sinir sistemi aktivitesinin azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (Reyes del Paso and de la Coba, 2020). Otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada FMS hastalarının akustik stimulasyon ya da soğuk basınç testine azalmış sempatik sinir sistemi cevabı gösterdiği görülmüştür (Vaerø et al., 1989). Yapılan çalışmalarda otonom

sinir sistemi disfonksiyonunun paterni ile ilgili farklı sonuçlar elde edilse de ortak kanı FMS’de otonomik disfonksiyonun bulunması şeklindedir.

FMS hastalarında otonom sinir sistemi fonksiyonunu değerlendirmek için çok çeşitli teknikler mevcuttur. SDY otonom sinir sisteminin sempatik paternini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan basit ve noninvaziv elektofizyolojik bir yöntemdir. SDY, sudomotor sempatik efferent liflerin aktivasyonundan kaynaklanan derinin ölçülebilen aksiyon potansiyeli olup sempatik postganglionik liflerin fonksiyonunun elde edilebilir bir indeksi olarak kabul edilir (Elie et al., 1990, Hilz et al., 2006).

Ulaş ve ark. (Ulas et al., 2006) FMS’li hastalarda otonom sinir sistemi işlev bozukluklarını gösterebilmek amacıyla 34 hasta ve 22 sağlıklı bireyi SDY analizini kullanarak karşılaştırdı. Çalışmanın sonucunda hastalardan elde edilen SDY latans süresi değerleri daha uzun olarak bildirildi. Aynı çalışmada araştırmacılar, amplitüdlerde önemli bir farklılık olmadığını bildirdiler. Bu sonuçlara göre yazarlar, FMS’li hastalarda sempatik sinir sisteminin disfonksiyonunun meydana geldiği ve SDY’nin bu anormalliği belirlemede etkili olduğu sonucuna varmışlardır.

El Tommasa ve ark. (de Tommaso et al., 2017) yapmış oldukları çalışmada FMS hastalarının hem palmar bölgeden hem de plantar bölgeden kaydedilen SDY latans değerlerinin, sağlıklı deneklere oranla önemli ölçüde daha uzun olduğunu göstermiştir. Yine El Sawi ve ark. (El-Sawy et al., 2012) yapmış oldukları çalışmada FMS hastalarında latans sürelerinin daha uzun, amplitüdlerinin ise daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca FMS hastalarında, anormal SDY’nin yanı sıra postürdeki aktif ve pasif değişikliklere de anormal yanıtlar elde edilmiştir. Yazarlar bu verilerin FMS’de otonom sinir sistemi disfonksiyonu lehine yorumlanması gerektiği ifade etmişlerdir.

Bu çalışmada hastaların SDY ölçümleri 4 ekstremitede latans ve amplitüd olarak değerlendirilmiş olup iki grup karşılaştırılmaları yapılmıştır. Yapılan karşılaştırmalar da 4 ekstremitede latans değerleri FMS hastalarında sağlıklı bireylere göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Sağ üst ekstremitde latans ortalaması FMS hastalarında $1,40 \pm 0,18$ iken, sağlıklı bireylerde $1,30 \pm 0,13$ saptanmıştır ($p=0,007$). Sol üst ekstremitde latans ortalaması FMS hastalarında $1,42 \pm 0,20$ iken, sağlıklı bireylerde $1,30 \pm 0,16$ saptanmıştır ($p=0,006$). Sağ alt ekstremitde latans ortalaması FMS hastalarında $1,99 \pm 0,31$ iken, sağlıklı bireylerde $1,69 \pm 0,28$ saptanmıştır ($p=0,007$). Sol alt ekstremitde latans ortalaması FMS hastalarında $2,04 \pm 0,25$ iken, sağlıklı bireylerde $1,68 \pm 0,27$ saptanmıştır ($p=0,006$). Amplitüd yanıtlarında ise sadece sol alt ekstremitde kontrol grubunda FMS grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,005$). Bu çalışmadaki SDY latans süreleri arasındaki fark literatürler ile uyumlu olup FMS’de otonom sinir sisteminin sempatik paterninde disfonksiyon olduğunu desteklemektedir. Başka çalışmalara bakıldığı zaman SDY amplitüd sonuçları ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Dalga biçimi ve SDY amplitüdünün bireyler arasında çok varyasyon gösterdiğine inanılmaktadır. Hatta aynı bireyde aynı uyarana bile amplitüd cevabının değiştiğine inanılmaktadır. Benzer şekilde, farklı çalışmalarda SDY amplitüdlerinin bireyler arası varyasyonu %2-48 olarak bildirilmiştir. SDY latans ölçümleri için bu fark bireyler arasında %2-22 arasında bulunmuştur. Kişiler arası amplitüd varyasyonunun oldukça yüksek olması nedeniyle, FMS hastalığının sınıflandırılmasında SDY latans süresinin diğer SDY parametrelerine göre daha etkili olduğu görülmektedir. Farklı çalışmalar arasındaki bu sonuçlar, SDY testi için iyi bilinen birey içi varyasyonlar, FMS hastaları arasındaki psikofizyolojik profillerdeki önemli heterojenlik ve komorbiditeler ve kullanılan ilaçlar gibi diğer faktörlerin etkisi ile açıklanabilir (Thieme et al., 2015, Ozgocmen et al., 2006).

FMS hastalarında SDY amplitüdlere anlamlı olarak daha yüksek, SDY latansları ise anlamlı olarak daha kısa bildirilen çalışmalar da mevcuttur. Bu bulgular FMS hastalarında artan

sempatik aktiviteyi göstermektedir (On et al., 2022). Bu sonuçlar sempatik aktivitenin azaldığını gösteren çalışmalardan farklı olsa da en nihayetinde otonomik disfonksiyona işaret etmektedir.

FMS hastalarındaki SDY ile, BDÖ, FEA, SF-36 skorları arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi ve aralarında anlamlı bir fark bulunamadı. Çakır ve arkadaşlarının (Cakir et al., 2011) yapmış olduğu çalışmada da benzer şekilde FMS grubunda SDY amplitüdü ve distal latans sonuçları ile VAS, BDÖ, FEA skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Elde etmiş olduğumuz veriler literatürler ile uyumludur.

Düşük serum D vitamini düzeyinin kronik ağrı bozukluklarının patofizyolojisi üzerindeki etkisi giderek daha popüler bir araştırma konusu haline gelmiştir. Spesifik olarak, düşük seviyelerde 25(OH)D, merkezi sinir sistemindeki ağrıya duyarlılığı arttırıcı etki gösterdiği tespit edilmiştir (von Känel et al., 2014). FMS'nin bir santral sensitizasyon sendromu olarak tanımlandığı göz önüne alındığında, bu bulgu özellikle dikkate değerdir. Ayrıca birkaç çalışmada, D vitamini de dahil olmak üzere steroidlerin nöronal uyarılabilirliği modüle etmede rolünün olduğu tanımlanmıştır. D vitamini, proinflatuar sitokinlerin, özellikle de TNF-a'nın salınımını kontrol ederek, ağrıya karşı santral sensitizasyon derecesini azaltmada nöroprotektif bir rol oynar (von Känel et al., 2014, Leung and Cahill, 2010, Mensah-Nyagan et al., 2009).

D vitamini, otonom dengeyi modüle eden, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerini düzenleyen ve multisistem faydaları olan nöroaktif bir hormondur. Otonom sinir sisteminin işlev bozukluğu olan disotonomi, sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin dengesiz düzenlenmesinden kaynaklanan heterojen klinik özelliklerle kendini gösterir. Düşük D vitamini seviyeleri migren baş ağrılarının heterojen klinik özelliklerini, kardiyak ve gastrointestinal disfonksiyonu ve disotonomi hastalarında belirgin olan oksidatif stresi

açıklayabilir. Bu veriler otonomik disfonksiyonda vitamin D eksikliğinin patogeneizde rolü olabileceğini düşündürmektedir (Wadhwania, 2017).

Ulusoy ve ark. (Ulusoy et al., 2010) FMS olan ve olmayan kadınlar arasında yapmış oldukları çalışmada her iki grup arasında D vitamini düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. 2013 yılında Okumuş ve arkadaşları (Okumus et al., 2013) tarafından yapılan çalışmanın sonuçları, FMS'li kadın hastalarda D vitamini eksikliğinin sağlıklı kontrol grubuna oranla daha yaygın olmadığını göstermektedir. Bu çalışmada da FMS hasta grubunun D vitamini ortalaması $17,54 \pm 8,42$ kontrol grubunun D vitamini ortalaması $19,15 \pm 7,70$ olarak bulundu. Her iki grup arasındaki D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. FMS ile D vitamin düzeyleri arasındaki ilişkiye dair kesin bir görüş birliği sağlanamamıştır. FMS hastalarında yapılan bazı çalışmalarda kas iskelet ağrı skorları ile serum D vitamini düzeyleri arasında negatif korelasyonun bulunduğunu gösterilmiştir. Fakat bazı araştırmalarda ise hastalardaki ağrı skorları ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (Olama et al., 2013, Makrani et al., 2017).

Bu çalışmada literatürdeki çalışmalardan farklı olarak FMS'deki otonom sinir sistemi disfonksiyonunun D vitamini ile olan ilişkisini değerlendirebilmek amacıyla hastalardaki SDY ölçümleri ile D vitamini düzeyleri arasındaki korelasyonu inceledik. Hastaların D vitamini düzeyleri ile SDY arasında korelasyon saptanmadı. Bu veriler FMS'de otonom sinir sistemi disfonksiyonunun vitamin D düzeylerinden bağımsız olarak meydana geldiğini düşündürmektedir.

FMS hastalarındaki D vitamini düzeyleri ile, BDÖ, FEA, SF-36 skorları ve VAS arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi ve aralarında anlamlı bir fark bulunamadı. Doğru ve ark.'nın (Dogru et al., 2017) 2017'de yapmış oldukları çalışmada da benzer şekilde D vitamini ile VAS, BDÖ, FEA ve SF-36 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

yoktu. Elde etmiş olduğumuz veriler literatürler ile uyumludur. Literatür ve çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, D vitamininin FMS'li hastaların klinik parametreleri üzerindeki etkisi tam olarak gösterilememiştir.

FMS hastalarında BDÖ ile FEA ve SF-36 skorları arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. FEA ile pozitif korelasyon saptandı ($r=0,641$, $p<0,001$). BDÖ ve SF-36 alt gruplarında sosyal fonksiyon ($r=-0,310$, $p=0,048$) ve fiziksel kısıtlanma ($r=-0,378$, $p=0,015$) ile negatif korelasyon bulundu.

FMS hastalarında VAS skorları ile FEA ve SF-36 skorları arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi. VAS skorları ile FEA ($r=0,630$, $p<0,001$), BDÖ ($r=0,12$, $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon saptandı. VAS skorları ile SF-36 alt gruplarında fiziksel kısıtlanma ($r=-0,443$, $p=0,004$), emosyonel kısıtlanma ($r=-0,367$, $p=0,018$), vücut ağrısı ($r=-0,472$, $p=0,002$) ile negatif korelasyon bulundu.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bu çalışmanın en belirgin limitasyonu katı dahil etme ve dışlanma kriterleri nedeniyle nispeten küçük örneklem büyüklüğüdür. Ayrıca, kriterlerin erkek hastaları ve komorbiditeleri olanları dışlaması, sonuçların genellenebilirliğini sınırlamıştır. Bir diğer kısıtlılık ise otonom sinir sisteminin sempatik paterninin değerlendirilmiş olup parasempatik paterninin değerlendirilmemesidir. Ayrıca çalışmada otonomik semptomları (cilt sıcaklığında değişiklik, gözyaşı, tükürük salgısında artış, burun akıntısı, vs) sorgulayan bir bölüm mevcut değildi. Bu ölçümler SDY sonucunu destekler veya azaltır nitelikte olabilirdi.

6. SONUÇ

FMS hastalığının etiyopatogenezinde otonom sinir sistemi disfonksiyonunun mevcut olduğu kronik ve günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlanmaya neden olan bir hastalıktır.

Çalışmamızda FMS hastaları ve kontrol grubu arasında SDY yanıtlarında anlamlı fark mevcuttur. Bu sonuçlar FMS’de otonom sinir sisteminin sempatik paterninde disfonksiyon olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte FMS hastalarında SDY ölçümleri ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç bize FMS’de otonom sinir sistemi disfonksiyonunun vitamin D düzeylerinden bağımsız olarak meydana geldiğini düşündürmektedir. Gelecekte FMS’de otonomik disfonksiyonu ve D vitamini düzeyleri ile olan ilişkisini göstermeye yönelik daha geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- AARON, L. A., BURKE, M. M. & BUCHWALD, D. 2000. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. Arch Intern Med, 160, 221-7.
- ABELES, M., SOLITAR, B. M., PILLINGER, M. H. & ABELES, A. M. 2008. Update on fibromyalgia therapy. Am J Med, 121, 555-61.
- ABLIN, J., FITZCHARLES, M.-A., BUSKILA, D., SHIR, Y., SOMMER, C., HÄUSER, W. J. E.-B. C. & MEDICINE, A. 2015. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. 2013.
- ADIGUZEL, O., KAPTANOGLU, E., TURGUT, B. & NACITARHAN, V. J. S. M. J. 2004. The possible effect of clinical recovery on regional cerebral blood flow deficits in fibromyalgia: a prospective study with semiquantitative SPECT. 97, 651-656.
- AKKOÇ, Y. J. R. G. S. Ö. K. 2001. Fibromiyalji sendromunda etyopatogenez, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. 4.

- AKKUŞ, S., DELİBAŞ, N. & TAMER, M. J. R. 2000. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? 39, 1161-1163.
- AL-ALLAF, A. W., MOLE, P. A., PATERSON, C. R. & PULLAR, T. 2003. Bone health in patients with fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford)*, 42, 1202-6.
- ALTINDAG, O., ÖGÜT, E., GUR, A., GURSOY, S. & GUNAY, M. J. O. M. S. 2014. Serum vitamin D level and its relation with clinical parameters in fibromyalgia as a neuropathic pain. 3, 171.
- ANDERBERG, U., MARTEINSDOTTIR, I., THEORELL, T. & VON KNORRING, L. J. E. P. 2000. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. 15, 295-301.
- ARNOLD, L. M., CLAUW, D. J. & MCCARBERG, B. H. 2011. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*, 86, 457-64.
- ARNOLD, L. M., GENDREAU, R. M., PALMER, R. H., GENDREAU, J. F. & WANG, Y. 2010. Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 62, 2745-56.
- ARNOLD, L. M., GOLDENBERG, D. L., STANFORD, S. B., LALONDE, J. K., SANDHU, H. S., KECK, P. E., JR., WELGE, J. A., BISHOP, F., STANFORD, K. E., HESS, E. V. & HUDSON, J. I. 2007. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*, 56, 1336-44.
- ARNOLD, L. M., HUDSON, J. I., HESS, E. V., WARE, A. E., FRITZ, D. A., AUCHENBACH, M. B., STARCK, L. O., KECK JR, P. E. J. A. & RHEUMATISM 2004. Family study of fibromyalgia. 50, 944-952.

- ARNOLD, L. M., KECK, P. E., JR. & WELGE, J. A. 2000. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*, 41, 104-113.
- ASSUMPÇÃO, A., MATSUTANI, L. A., YUAN, S. L., SANTO, A. S., SAUER, J., MANGO, P. & MARQUES, A. P. 2018. Muscle stretching exercises and resistance training in fibromyalgia: which is better? A three-arm randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med*, 54, 663-670.
- AY, S. J. T. K. J. P. & TOPICS, R.-S. 2015. Fibromiyalji sendromunun patogenezi. 8, 5-9.
- BAGGE, E., BENGTSSON, B., CARLSSON, L. & CARLSSON, J. J. T. J. O. R. 1998. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia--a preliminary report on 10 patients and 10 controls. 25, 145-148.
- BAZZICHI, L., GIACOMELLI, C., CONSENSI, A., GIORGI, V., BATTICCIOTTO, A., DI FRANCO, M. & SARZI-PUTTINI, P. J. C. E. R. 2020. One year in review 2020: fibromyalgia. 38, S3-8.
- BELLATO, E., MARINI, E., CASTOLDI, F., BARBARETTI, N., MATTEI, L., BONASIA, D. E. & BLONNA, D. 2012. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pain Res Treat*, 2012, 426130.
- BENGTSSON, A. & BENGTSSON, M. J. P. 1988. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. 33, 161-167.
- BENGTSSON, A., HENRIKSSON, K., LARSSON, J. J. A. & RHEUMATOLOGY, R. O. J. O. T. A. C. O. 1986. Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. 29, 817-821.
- BENNETT, R. & NELSON, D. J. N. C. P. R. 2006. Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. 2, 416-424.

- BENNETT, R. J. C. & RHEUMATOLOGY, E. 2005. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. 23, S154.
- BENNETT, R. M., FRIEND, R., MARCUS, D., BERNSTEIN, C., HAN, B. K., YACHOUI, R., DEODHAR, A., KAELL, A., BONAFEDE, P., CHINO, A. J. A. C. & RESEARCH 2014. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. 66, 1364-1373.
- BENNETT, R. M., JONES, J., TURK, D. C., RUSSELL, I. J. & MATAALLANA, L. J. B. M. D. 2007. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. 8, 1-11.
- BERNARDY, K., KLOSE, P., BUSCH, A. J., CHOY, E. H. & HÄUSER, W. 2013. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev, 2013, Cd009796.
- BERTORINI, T. E. 2006. Sensory nerve conduction studies. Handbook of Clinical Neurophysiology. Elsevier.
- BIDONDE, J., BUSCH, A. J., SCHACHTER, C. L., WEBBER, S. C., MUSSELMAN, K. E., OVEREND, T. J., GÓES, S. M., DAL BELLO-HAAS, V. & BODEN, C. 2019. Mixed exercise training for adults with fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev, 5, Cd013340.
- BOOMERSHINE, C. S. & CROFFORD, L. J. 2009. A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia. Nat Rev Rheumatol, 5, 191-9.
- BRADLEY, L. A., ALARCÓN, G. S., AARON, L. A., MARTIN, M. Y., ALBERTS, K. R., SOTOLONGO, A. J. A. & RHEUMATOLOGY, R. O. J. O. T. A. C. O. 1997. Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtsen et al. 40, 2275-2276.

- BRADLEY, L. A. J. T. A. J. O. M. 2009. Pathophysiology of fibromyalgia. 122, S22-S30.
- BRANCO, J. C., ZACHRISSON, O., PERROT, S. & MAINGUY, Y. 2010. A European multicenter randomized double-blind placebo-controlled monotherapy clinical trial of milnacipran in treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol*, 37, 851-9.
- BURCKHARDT, C. S. & BJELLE, A. 1994. Education programmes for fibromyalgia patients: description and evaluation. *Baillieres Clin Rheumatol*, 8, 935-55.
- BUSKILA, D., NEUMANN, L. J. C. P. & REPORTS, H. 2005. Genetics of fibromyalgia. 9, 313-315.
- CAKIR, T., EVCIK, D., DÜNDAR, Ü., YİĞİT, İ. & KAVUNCU, V. J. A. O. R. 2011. Evaluation of sympathetic skin response and F wave in fibromyalgia syndrome patients. 26, 038-043.
- CHINN, S., CALDWELL, W., GRITSENKO, K. J. C. P. & REPORTS, H. 2016. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. 20, 1-10.
- CHOY, E. H. J. N. R. R. 2015. The role of sleep in pain and fibromyalgia. 11, 513-520.
- CLAUW, D. J. 2007. Fibromyalgia: update on mechanisms and management. *J Clin Rheumatol*, 13, 102-9.
- CLAUW, D. J. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clinic Proceedings*, 2015. Elsevier, 680-692.
- COOK, D. B., LANGE, G., CICCONE, D. S., LIU, W.-C., STEFFENER, J. & NATELSON, B. H. J. T. J. O. R. 2004. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. 31, 364-378.
- CRITCHLEY, H. D. J. T. N. 2002. Electrodermal responses: what happens in the brain. 8, 132-142.
- CROFFORD, L. J. 2002. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 31, 1-13.

- DE TOMMASO, M., RICCI, K., LIBRO, G., VECCHIO, E., DELUSSI, M.,
MONTEMURNO, A., LOPALCO, G., IANNONE, F. J. P. R. & TREATMENT 2017.
Pain processing and vegetative dysfunction in fibromyalgia: a study by sympathetic
skin response and laser evoked potentials. 2017.
- DEARE, J. C., ZHENG, Z., XUE, C. C., LIU, J. P., SHANG, J., SCOTT, S. W. &
LITTLEJOHN, G. 2013. Acupuncture for treating fibromyalgia. Cochrane Database
Syst Rev, 2013, Cd007070.
- DIAZ-PIEDRA, C., CATENA, A., SÁNCHEZ, A. I., MIRÓ, E., MARTÍNEZ, M. P. &
BUELA-CASAL, G. 2015. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: the role of
clinical and polysomnographic variables explaining poor sleep quality in patients.
Sleep Med, 16, 917-25.
- DICKENSON, A. H. J. T. I. P. S. 1990. A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as
potential analgesics. 11, 307-309.
- DOGRU, A., BALKARLI, A., COBANKARA, V., TUNC, S. E. & SAHIN, M. J. T. E. J. O.
M. 2017. Effects of vitamin D therapy on quality of life in patients with fibromyalgia.
49, 113.
- EDIZ, L., HIZ, Ö. J. J. O. P. M. & DERGISI, R. S. F. T. V. R. B. 2011. Physical Therapy in
Treating Fibromyalgia Syndrome: A Brief Review. 14.
- EHRlich, G. E. 2003. Pain is real; fibromyalgia isn't. J Rheumatol, 30, 1666-7.
- EL-SAWY, N., EL-TANTAWI, G., ACHMAWI, G., SULTAN, H. & YOUNIS, S. J. A. J. O.
M. 2012. Autonomic changes in fibromyalgia: Clinical and electrophysiological study.
48, 215–222-215–222.
- ELIE, B., GUIHENEUC, P. J. E. & NEUROPHYSIOLOGY, C. 1990. Sympathetic skin
response: normal results in different experimental conditions. 76, 258-267.

- EPSTEIN, S. A., KAY, G., CLAUW, D., HEATON, R., KLEIN, D., KRUPP, L., KUCK, J.,
LESLIE, V., MASUR, D. & WAGNER, M. J. P. 1999. Psychiatric disorders in
patients with fibromyalgia: a multicenter investigation. 40, 57-63.
- FERRACCIOLI, G., CAVALIERI, F., SALAFFI, F., FONTANA, S., SCITA, F., NOLLI, M.
& MAESTRI, D. 1990. Neuroendocrinologic findings in primary fibromyalgia (soft
tissue chronic pain syndrome) and in other chronic rheumatic conditions (rheumatoid
arthritis, low back pain). J Rheumatol, 17, 869-73.
- GARRISON, R. L. & BREEDING, P. C. 2003. A metabolic basis for fibromyalgia and its
related disorders: the possible role of resistance to thyroid hormone. Med Hypotheses,
61, 182-9.
- GIESECKE, T., WILLIAMS, D. A., HARRIS, R. E., CUPPS, T. R., TIAN, X., TIAN, T. X.,
GRACEY, R. H. & CLAUW, D. J. 2003. Subgrouping of fibromyalgia patients on
the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. Arthritis Rheum, 48,
2916-22.
- GOLDENBERG, D. L., BURCKHARDT, C. & CROFFORD, L. 2004. Management of
fibromyalgia syndrome. Jama, 292, 2388-95.
- GOWERS, W. R. 1904. A Lecture on Lumbago: Its Lessons and Analogues: Delivered at the
National Hospital for the Paralysed and Epileptic. Br Med J, 1, 117-21.
- GUPTA, A. & SILMAN, A. J. J. A. R. T. 2004. Psychological stress and fibromyalgia: a
review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. 6, 1-9.
- GÜR, A. J. T. J. O. P. M. & DERGİSİ, R. T. F. T. V. R. 2008. Fibromiyalji
Etiyopatogenezi. 54.
- GÜRİSOY, S., ERDAL, E., HERKEN, H., MADENCI, E., ALAŞEHİRLİ, B. & ERDAL, N.
J. R. I. 2003. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in
fibromyalgia syndrome. 23, 104-107.

- HADER, N., RIMON, D., KINARTY, A., LAHAT, N. J. A. & RHEUMATOLOGY, R. O. J. O. T. A. C. O. 1991. Altered interleukin-2 secretion in patients with primary fibromyalgia syndrome. 34, 866-872.
- HARDEN, R. N., REVIVO, G., SONG, S., NAMPIAPARAMPIL, D., GOLDEN, G., KIRINCIC, M. & HOULE, T. T. J. P. M. 2007. A critical analysis of the tender points in fibromyalgia. 8, 147-156.
- HÄUSER, W., PETZKE, F. & SOMMER, C. 2010. Comparative efficacy and harms of duloxetine, milnacipran, and pregabalin in fibromyalgia syndrome. *J Pain*, 11, 505-21.
- HÄUSER, W., PETZKE, F., ÜÇEYLER, N. & SOMMER, C. 2011. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 50, 532-43.
- HENCH, P. J. A. R. 1976. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. 19, 1081-1089.
- HILZ, M. J., DÜTSCH, M. J. M. & MEDICINE, N. O. J. O. T. A. A. O. E. 2006. Quantitative studies of autonomic function. 33, 6-20.
- HOLICK, M. F. J. N. E. J. O. M. 2007. Vitamin D deficiency. 357, 266-281.
- HÜSEYİN, D. 2016. Fibromiyalji Sendromu. In: MEHMET, B. & YEŞİM, G. K. (eds.) *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.
- ILLIGENS, B. M. & GIBBONS, C. H. J. C. A. R. 2009. Sweat testing to evaluate autonomic function. 19, 79-87.
- JESUS, C. A., FEDER, D., PERES, M. F. J. C. P. & REPORTS, H. 2013. The role of vitamin D in pathophysiology and treatment of fibromyalgia. 17, 1-7.
- JONES, G. T., ATZENI, F., BEASLEY, M., FLÜß, E., SARZI-PUTTINI, P., MACFARLANE, G. J. J. A. & RHEUMATOLOGY 2015. The prevalence of

- fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. 67, 568-575.
- JONES, K. D., ADAMS, D., WINTERS-STONE, K. & BURCKHARDT, C. S. 2006. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). Health Qual Life Outcomes, 4, 67.
- KALTSAS, G. & TSIVERIOTIS, K. 2000. Fibromyalgia. In: FEINGOLD, K. R., ANAWALT, B., BOYCE, A., CHROUSOS, G., DE HERDER, W. W., DHATARIYA, K., DUNGAN, K., GROSSMAN, A., HERSHMAN, J. M., HOFLAND, J., KALRA, S., KALTSAS, G., KOCH, C., KOPP, P., KORBONITS, M., KOVACS, C. S., KUOHUNG, W., LAFERRÈRE, B., MCGEE, E. A., MCLACHLAN, R., MORLEY, J. E., NEW, M., PURNELL, J., SAHAY, R., SINGER, F., STRATAKIS, C. A., TRENCÉ, D. L. & WILSON, D. P. (eds.) Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Copyright © 2000-2021, MDText.com, Inc.
- KIA, S. & CHOY, E. J. B. 2017. Update on treatment guideline in fibromyalgia syndrome with focus on pharmacology. 5, 20.
- KIGUCHI, N., KOBAYASHI, Y. & KISHIOKA, S. J. C. O. I. P. 2012. Chemokines and cytokines in neuroinflammation leading to neuropathic pain. 12, 55-61.
- KOCYIGIT, H. J. I. V. T. D. 1999. Kisa Form-36 (KF-36)'nm Turkce versiyonunun guvenilirliği ve gecerliliği. 12, 102-106.
- KOSEK, E. & HANSSON, P. 1997. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. Pain, 70, 41-51.
- KUCERA, P., GOLDENBERG, Z. & KURCA, E. J. B. L. L. 2004. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. 105, 108-116.

- KUCHINAD, A., SCHWEINHARDT, P., SEMINOWICZ, D. A., WOOD, P. B., CHIZH, B. A. & BUSHNELL, M. C. J. J. O. N. 2007. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? 27, 4004-4007.
- LANGHORST, J., KLOSE, P., DOBOS, G. J., BERNARDY, K. & HÄUSER, W. 2013. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*, 33, 193-207.
- LARKEY, L., JAHNKE, R., ETNIER, J., GONZALEZ, J. J. J. O. P. A. & HEALTH 2009. Meditative movement as a category of exercise: implications for research. 6, 230-238.
- LEBLEBICI, B., PEKTAŞ, Z. Ö., ORTANCIL, Ö., HÜRCAN, E. C., BAGIS, S. & AKMAN, M. N. J. R. I. 2007. Coexistence of fibromyalgia, temporomandibular disorder, and masticatory myofascial pain syndromes. 27, 541-544.
- LEE, J.-W., LEE, K.-E., PARK, D.-J., KIM, S.-H., NAH, S.-S., LEE, J. H., KIM, S.-K., LEE, Y.-A., HONG, S.-J. & KIM, H.-S. J. P. O. 2017. Determinants of quality of life in patients with fibromyalgia: A structural equation modeling approach. 12, e0171186.
- LEUNG, L. & CAHILL, C. M. J. J. O. N. 2010. TNF- α and neuropathic pain-a review. 7, 1-11.
- LIU, Y., QIAN, C. & YANG, M. 2016. Treatment Patterns Associated with ACR-Recommended Medications in the Management of Fibromyalgia in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*, 22, 263-71.
- LØGE-HAGEN, J., SÆLE, A., JUHL, C., BECH, P., STENAGER, E. & MELLENTIN, A. I. J. J. O. A. D. 2019. Prevalence of depressive disorder among patients with fibromyalgia: systematic review and meta-analysis. 245, 1098-1105.
- LUNN, M. P., HUGHES, R. A. & WIFFEN, P. J. 2014. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd007115.

- MACFARLANE, G. J., KRONISCH, C., DEAN, L. E., ATZENI, F., HÄUSER, W., FLUß, E., CHOY, E., KOSEK, E., AMRIS, K., BRANCO, J., DINCER, F., LEINO-ARJAS, P., LONGLEY, K., MCCARTHY, G. M., MAKRI, S., PERROT, S., SARZI-PUTTINI, P., TAYLOR, A. & JONES, G. T. 2017a. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*, 76, 318-328.
- MACFARLANE, G. J., KRONISCH, C., DEAN, L. E., ATZENI, F., HÄUSER, W., FLUß, E., CHOY, E., KOSEK, E., AMRIS, K. & BRANCO, J. J. A. O. T. R. D. 2017b. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. 76, 318-328.
- MACLEAN, A. J. & SCHWARTZ, T. L. 2015. Tramadol for the treatment of fibromyalgia. *Expert Rev Neurother*, 15, 469-75.
- MAKRANI, A. H., AFSHARI, M., GHAJAR, M., FOROOGHI, Z. & MOOSAZADEH, M. J. T. K. J. O. P. 2017. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. 30, 250-257.
- MARQUES, A. P., SANTO, A., BERSSANETI, A. A., MATSUTANI, L. A. & YUAN, S. L. K. 2017a. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*, 57, 356-363.
- MARQUES, A. P., SANTO, A. D. S. D. E., BERSSANETI, A. A., MATSUTANI, L. A. & YUAN, S. L. K. J. R. B. D. R. 2017b. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. 57, 356-363.
- MARTÍNEZ-LAVÍN, M. & HERMOSILLO, A. G. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2000. WB Saunders, 197-199.
- MARTINEZ-LAVIN, M. J. C. P. & REPORTS, H. 2004. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. 8, 385-389.
- MARTINEZ-LAVIN, M. J. J. O. M. P. 2002. The autonomic nervous system and fibromyalgia. 10, 221-228.

- MARTÍNEZ-LAVÍN, M. J. R. D. C. 2002. Management of dysautonomia in fibromyalgia. 28, 379-387.
- MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L.-A., MORA, T., VARGAS, A., FUENTES-INIESTRA, M. & MARTÍNEZ-LAVÍN, M. J. J. O. C. R. 2014. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. 20, 146-150.
- MCBETH, J. & SILMAN, A. J. J. C. R. R. 2001. The role of psychiatric disorders in fibromyalgia. 3, 157-164.
- MCCAIN, G. A. & TILBE, K. S. 1989. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl*, 19, 154-7.
- MEEUS, M., GOUBERT, D., DE BACKER, F., STRUYF, F., HERMANS, L., COPPIETERS, I., DE WANDELE, I., DA SILVA, H. & CALDERS, P. Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2013. Elsevier, 279-287.
- MENSAH-NYAGAN, A. G., MEYER, L., SCHAEFFER, V., KIBALY, C. & PATTE-MENSAH, C. J. P. 2009. Evidence for a key role of steroids in the modulation of pain. 34, S169-S177.
- MIMORI, Y. & TANAKA, H. J. N. R. J. J. O. C. M. 1992. Sympathetic skin response (SSR). 50, 753-758.
- MOLDOFSKY, H., SCARISBRICK, P., ENGLAND, R. & SMYTHE, H. J. P. M. 1975. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with " fibrositis syndrome" and healthy subjects.
- MOUNTZ, J., BRADLEY, L., MODELL, J., ALEXANDER, R., TRIANA-ALEXANDER, M., AARON, L., STEWART, K., ALARCON, G. & MOUNTZ, J. J. A. R. 1995.

- Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow and pain threshold in women with fibromyalgia. 38, 926-38.
- NELSON, N. L. 2015. Muscle strengthening activities and fibromyalgia: a review of pain and strength outcomes. *J Bodyw Mov Ther*, 19, 370-6.
- OFFENBAECHER, M., BONDY, B., JONGE, S. D., GLATZEDER, K., KRÜGER, M., SCHOEPS, P., ACKENHEIL, M. J. A. & RHEUMATOLOGY, R. O. J. O. T. A. C. O. 1999. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. 42, 2482-2488.
- OHAYON, M. M. J. A. O. I. M. 2005. Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. 165, 35-41.
- OKUMUS, M., KOYBASİ, M., TUNCAY, F., CECELI, E., AYHAN, F., YORGANCIOGLU, R. & BORMAN, P. J. P. M. N. 2013. Fibromyalgia syndrome: is it related to vitamin D deficiency in premenopausal female patients? 14, e156-e163.
- OLAMA, S. M., SENNA, M. K., ELARMAN, M. M. & ELHAWARY, G. J. R. I. 2013. Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. 33, 185-192.
- ON, A. Y., TANIGOR, G. & BAYDAR, D. A. J. T. K. J. O. P. 2022. Relationships of autonomic dysfunction with disease severity and neuropathic pain features in fibromyalgia: is it really a sympathetically maintained neuropathic pain? 35, 327-335.
- OZGOCMEN, S., YOLDAS, T., YIGITER, R., KAYA, A. & ARDICOGLU, O. J. A. O. M. R. 2006. RR interval variation and sympathetic skin response in fibromyalgia. 37, 630-634.
- PETZKE, F. & CLAUW, D. J. J. C. R. R. 2000. Sympathetic nervous system function in fibromyalgia. 2, 116-123.

- REYES DEL PASO, G. A. & DE LA COBA, P. J. P. O. 2020. Reduced activity, reactivity and functionality of the sympathetic nervous system in fibromyalgia: An electrodermal study. 15, e0241154.
- RHODUS, N. L., FRICTON, J., CARLSON, P. & MESSNER, R. J. T. J. O. R. 2003. Oral symptoms associated with fibromyalgia syndrome. 30, 1841-1845.
- RUSSELL, I. J. & RAPHAEL, K. G. J. C. S. 2008. Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability. 13, 6-11.
- RUSSELL, I. J. J. R. D. C. 2002. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. 28, 329-342.
- RUSSELL, J. I., MEASE, P. J., SMITH, T. R., KAJDASZ, D. K., WOHLREICH, M. M., DETKE, M. J., WALKER, D. J., CHAPPELL, A. S. & ARNOLD, L. M. 2008. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*, 136, 432-444.
- SALAZAR, A., STEIN, C., MARCHESE, R. R., PLENTZ, R. & PAGNUSSAT, A. J. P. P. 2017. Electric Stimulation for Pain Relief in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. 20, 15-25.
- SARMER, S., ERGIN, S. & YAVUZER, G. J. R. I. 2000. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. 20, 9-12.
- SARZI-PUTTINI, P., BUSKILA, D., CARRABBA, M., DORIA, A. & ATZENI, F. 2008. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Semin Arthritis Rheum*, 37, 353-65.
- SCHMIDT-WILCKE, T. & CLAUW, D. J. 2011. Fibromyalgia: from pathophysiology to therapy. *Nat Rev Rheumatol*, 7, 518-27.

- SHAHANI, B. T., HALPERIN, J., BOULU, P., COHEN, J. J. J. O. N., NEUROSURGERY & PSYCHIATRY 1984. Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. 47, 536-542.
- SINDEL, D., SARAL, İ., ESMAEILZADEH, S. J. J. O. P. M. & DERGISI, R. S. F. T. V. R. B. 2012. Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri.
- STAUD, R., CANNON, R. C., MAUDERLI, A. P., ROBINSON, M. E., PRICE, D. D. & VIERCK, C. J., JR. 2003. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 102, 87-95.
- STAUD, R. & DOMINGO, M. J. P. M. 2001. Evidence for abnormal pain processing in fibromyalgia syndrome. 2, 208-215.
- STAUD, R. & SMITHERMAN, M. L. 2002. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. *Curr Pain Headache Rep*, 6, 259-66.
- STAUD, R. J. C. R. R. 2007. New insights into the pathogenesis of fibromyalgia syndrome: Important role of peripheral and central pain mechanisms. 3, 113-121.
- STAUD, R. J. F. R. 2008. Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. 3, 475.
- STOCKMAN, R. J. E. M. J. 1904. The causes, pathology, and treatment of chronic rheumatism. 15, 223.
- SUMPTON, J. E. & MOULIN, D. E. J. H. O. C. N. 2014. Fibromyalgia. 119, 513-527.
- THEOHARIDES, T. C., TSILIONI, I., ARBETMAN, L., PANAGIOTIDOU, S., STEWART, J. M., GLEASON, R. M., RUSSELL, I. J. J. J. O. P. & THERAPEUTICS, E. 2015. Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. 355, 255-263.

THIEME, K., TURK, D. C., GRACELY, R. H., MAIXNER, W. & FLOR, H. J. T. J. O. P.

2015. The relationship among psychological and psychophysiological characteristics of fibromyalgia patients. 16, 186-196.

TOFFERI, J. K., JACKSON, J. L., O'MALLEY, P. G. J. A. C. & RESEARCH 2004.

Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. 51, 9-13.

TOPBAS, M., CAKIRBAY, H., GULEC, H., AKGOL, E., AK, I. & CAN, G. J. S. J. R. 2005.

The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. 34, 140-144.

TOYOKURA, M. & TAKEDA, H. J. C. N. 2001. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. 112, 1229-1236.

TRAUT, E. F. 1968. Fibrositis. J Am Geriatr Soc, 16, 531-8.

UÇAR, M. & BOZKIR, M. J. S. Ü. F. B. E. D. 2014. Fibromiyalji hastalığının sadece sempatik deri yanıtı verileri ile teşhis yüzdeliğinin belirlenmesi. 18, 81-86.

UÇEYLER, N., HÄUSER, W. & SOMMER, C. 2008. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum, 59, 1279-98.

ULAS, U. H., UNLU, E., HAMAMCIOGLU, K., ODABASI, Z., CAKCI, A. & VURAL, O. J. R. I. 2006. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. 26, 383-387.

ULUSOY, H., SARICA, N., ARSLAN, S., OZYURT, H., CETIN, I., OZER, E. B. & YILDIRIM, N. J. B. L. L. 2010. Serum vitamin D status and bone mineral density in fibromyalgia. 111, 604-609.

ÜÇEYLER, N., SOMMER, C., WALITT, B. & HÄUSER, W. 2013. Anticonvulsants for fibromyalgia. Cochrane Database Syst Rev, Cd010782.

- VAERØY, H., QIAO, Z., MØRKRID, L. & FØRRE, O. J. T. J. O. R. 1989. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). 16, 1460-1465.
- VETRUGNO, R., LIGUORI, R., CORTELLI, P. & MONTAGNA, P. J. C. A. R. 2003. Sympathetic skin response. 13, 256-270.
- VON KÄNEL, R., MÜLLER-HARTMANNSGRUBER, V., KOKINOGENIS, G. & EGLOFF, N. J. P. M. 2014. Vitamin D and central hypersensitivity in patients with chronic pain. 15, 1609-1618.
- WADHWANIA, R. J. J. O. P. N. 2017. Is Vitamin D deficiency implicated in autonomic dysfunction? 12, 119.
- WALLACE, D., LINKER-ISRAELI, M., HALLEGUA, D., SILVERMAN, S., SILVER, D. & WEISMAN, M. J. R. 2001. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. 40, 743-749.
- WATKINS, L. R. & MAIER, S. F. 2005. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain. *J Intern Med*, 257, 139-55.
- WATKINS, L. R., MILLIGAN, E. D. & MAIER, S. F. 2001. Spinal cord glia: new players in pain. *Pain*, 93, 201-205.
- WELSCH, P., ÜÇEYLER, N., KLOSE, P., WALITT, B. & HÄUSER, W. 2018. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, Cd010292.
- WHITE, K. P., NIELSON, W. R., HARTH, M., OSTBYE, T. & SPEECHLEY, M. 2002. Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum*, 47, 260-5.

- WOLFE, F., CLAUW, D. J., FITZCHARLES, M.-A., GOLDENBERG, D. L., HÄUSER, W., KATZ, R. L., MEASE, P. J., RUSSELL, A. S., RUSSELL, I. J. & WALITT, B. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2016. Elsevier, 319-329.
- WOLFE, F., CLAUW, D. J., FITZCHARLES, M.-A., GOLDENBERG, D. L., HÄUSER, W., KATZ, R. S., MEASE, P., RUSSELL, A. S., RUSSELL, I. J. & WINFIELD, J. B. J. T. J. O. R. 2011. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. 38, 1113-1122.
- WOLFE, F., CLAUW, D. J., FITZCHARLES, M. A., GOLDENBERG, D. L., KATZ, R. S., MEASE, P., RUSSELL, A. S., RUSSELL, I. J., WINFIELD, J. B., YUNUS, M. B. J. A. C. & RESEARCH 2010. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. 62, 600-610.
- WOLFE, F., ROSS, K., ANDERSON, J., RUSSELL, I. J. & HEBERT, L. 1995. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum*, 38, 19-28.
- WOLFE, F., SMYTHE, H. A., YUNUS, M. B., BENNETT, R. M., BOMBARDIER, C., GOLDENBERG, D. L., TUGWELL, P., CAMPBELL, S. M., ABELES, M., CLARK, P. J. A. & RHEUMATOLOGY, R. O. J. O. T. A. C. O. 1990. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. 33, 160-172.
- WOOLF, C. J. J. P. 2011. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. 152, S2-S15.
- WU, Y.-L., CHANG, L.-Y., LEE, H.-C., FANG, S.-C. & TSAI, P.-S. J. J. O. P. R. 2017. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. 96, 89-97.

- YILDIZ, S., KIRALP, M. Z., AKIN, A., KESKIN, I., AY, H., DURSUN, H. & CIMSIT, M. 2004. A new treatment modality for fibromyalgia syndrome: hyperbaric oxygen therapy. *J Int Med Res*, 32, 263-7.
- YUNUS, M., INANICI, F. J. M. P. & FIBROMYALGIA. MOSBY, M. 2002. Fibromyalgia syndrome: clinical features, diagnosis, and biopathophysiologic mechanisms. 3-31.
- YUNUS, M., KHAN, M., RAWLINGS, K., GREEN, J., OLSON, J. & SHAH, S. J. T. J. O. R. 1999. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. 26, 408-412.
- YUNUS, M., MASI, A. & ALDAG, J. J. T. J. O. R. S. 1989. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. 19, 62-71.
- YUNUS, M., MASI, A. J. A. & RHEUMATOLOGY, A. C. A. T. O. 1993. Fibromyalgia, restless legs syndrome, periodic limb movement disorder, and psychogenic pain. 2, 1396-1398.
- YUNUS, M. B. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2007a. Elsevier, 339-356.
- YUNUS, M. B. 2007b. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum*, 36, 339-56.
- YUNUS, M. B. J. J. O. R. 1992. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation. 19, 846-850.
- ZHU, C. E., YU, B., ZHANG, W., CHEN, W. H., QI, Q. & MIAO, Y. 2017. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*, 49, 2-9.

8. EKLER

EK 1 BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Fibromiyalji sendromunda D vitamini düzeylerinin otonom sinir sistemi fonksiyonu ile ilişkisinin araştırılması”dır. Bu araştırmanın amacı, fibromiyalji hastalarında D vitamini düzeylerinin elektrofizyolojik çalışmalardaki değişikliklerle ilişkisinin araştırılmasıdır. Bu çalışmada EMG cihazı (EMG, elektromiyografi’nin kısaltması olup, sinir ve kasların elektriksel potansiyellerinin incelenmesine dayanan bir nörolojik tetkik yöntemi) yardımıyla sempatik deri yanıtı ölçümleri incelenip; elde edilen veriler D vitamini düzeyleriniz ve dolduracağınız anket sonuçları ile karşılaştırılacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1 saat, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı yaklaşık 80 ‘dir.

Bu çalışma ile ilgili olarak araştırmacıya tıbbi geçmiş sorgulamanız ve fizik muayeneniz sırasında doğru bilgi vermek, anketleri içtenlikle doldurmak sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada EMG ile sempatik deri yanıtının ölçümü sırasında elektrik stimülasyonu uygulanan bölgelerde verilen stimülasyona bağlı kısa süreli geçici bir ağrı söz konusu olabilir.

Bu çalışma kapsamında size herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Çalışmamızda sahip olduğunuz hastalığınızla ilgili fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları, elektrofizyolojik bulgular ve dolduracağınız anket sonuçları ile elde edilen veriler toplanacaktır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi araştırmacı tarafından yapılacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer

rahatsızlıklarınız için 03742628445/8171 no.lu telefondan Dr. Muhammed BALCI'ya başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki anketler için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma araştırmacılar tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda

araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

EK 2 FMS DEĞERLENDİRME FORMU**Tarih:****A. Adı Soyadı:****B. Boy:****C. Kilo:****D. Medeni Durum:****E. Eğitim Düzeyi:****F. FMS Semptomlarının Süresi:****G. Kullandığı İlaçlar:****H. Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar:****I. Travma Öyküsü:****J. Sigara Kullanımı:****K. Alkol Kullanımı:**

EK 3 VİZÜEL ANALOG SKALA

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı



EK 4 BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

AÇIKLAMA:

Sayın cevaplayıcı aşağıda gruplar halinde cümleler verilmektedir. Öncelikle her gruptaki cümleleri dikkatle okuyarak, BUGÜN DAHİL GEÇEN HAFTA içinde kendinizi nasıl hissettiğini en iyi anlatan cümleyi seçiniz. Eğer bir grupta durumunuzu, duygularınızı tarif eden birden fazla cümle varsa her birini daire içine alarak işaretleyiniz.

Soruları vereceğiniz samimi ve dürüst cevaplar araştırmanın bilimsel niteliği açısından son derece önemlidir. Bilimsel katkı ve yardımlarınız için sonsuz teşekkürler.

1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.

1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. Kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.

1. Gelecek hakkında karamsarım.
2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.

3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.

1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.

4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk alıyorum.

1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
3. Her şeyden sıkılıyorum.

5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.

1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
-

6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.

1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
-

7- 0. Kendimden memnunum.

1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.
-

8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.

1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm
 2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
 3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
-

9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.

1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
-

10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.

1. Zaman zaman içinden ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

11- 0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.

1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
 2. Şimdi hep sinirliyim.
 3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.
-

12- 0. Başkaları ile görüşmek, konuşmak isteğimi kaybetmedim.

1. Başkaları ile eskiden daha az konuşmak, görüşmek istiyorum.
 2. Başkaları ile konuşma ve görüşme isteğimi kaybetmedim.
 3. Hiç kimseyle konuşmak görüşmek istemiyorum.
-

13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.

1. Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
 2. Karar verirken eskisine kıyasla çok güçlük çekiyorum.
 3. Artık hiç karar veremiyorum.
-

14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.

1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
 2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
 3. Kendimi çok çirkin buluyorum.
-

15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
 2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
 3. Hiçbir şey yapamıyorum.
-

16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

1. Eskiden olduğu gibi iyi uyuyamıyorum.
2. Her zamankinden 1-2 saat daha erken uyanıyorum ve tekrar uyuyamıyorum.
3. Her zamankinden çok daha erken uyanıyor ve tekrar uyuyamıyorum.

17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

1. Her zamankinden daha çabuk yoruluyorum.
 2. Yaptığım her şey beni yoruyor.
 3. Kendimi hemen hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun hissediyorum.
-

18- 0. İştahım her zamanki gibi.

1. İştahım her zamanki kadar iyi değil.
 2. İştahım çok azaldı.
 3. Artık hiç iştahım yok.
-

19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.

1. İki kilodan fazla kilo verdim.
 2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
 3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.
-

20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
 2. Sağlığım beni endişelendirdiği için başka şeyleri düşünmek zorlaşıyor.
 3. Sağlığım hakkında o kadar endişeliyim ki başka hiçbir şey düşünmüyorum.
-

21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değışme fark etmedim.

1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim

EK 5 SHORT FORM-36

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınızdaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla.

Size en uygun yanıtı veriniz.

1. Genel olarak sağlığınızdaki aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü
☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅

2. Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Çok daha iyi	Biraz iyi	Hemen hemen aynı	Biraz daha kötü	Çok daha kötü
☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınızdaki bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
3. Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlara katılmak gibi ağır etkinlikler	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
4. Bir masayı çekmek, elektrik süpürmesini itmek ve ağır olmayan sporları yapmak gibi orta dereceli etkinlikler	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
5. Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
6. Birkaç kat merdiven çıkmak	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
7. Bir kat merdiven çıkmak	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
8. Eğilmek, diz çökmek, çömelme, diz çökmek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
9. Bir kilometreden fazla yürümek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
10. Birkaç yüz metre yürümek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃

11. Yüz metre yürümek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃
12. Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
13. Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐ ₁	☐ ₂
14. Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	☐ ₁	☐ ₂
15. Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	☐ ₁	☐ ₂
16. Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?)	☐ ₁	☐ ₂

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
17. Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐ ₁	☐ ₂
18. Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?	☐ ₁	☐ ₂
19. İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?	☐ ₁	☐ ₂

20. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç etkilemedi Çok Az Orta Derecede Epeyce Çok fazla

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

21. Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç olmadı **Çok Az** **Hafif** **Orta** **Çok** **Pek çok**

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅ ☐₆

22. Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi **Biraz Etkiledi** **Orta Derecede** **Epey Etkiledi** **Etkiledi**

☐₁ ☐₂ ☐₃ ☐₄ ☐₅

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

	Sürekli	Çoğu Zaman	Epey Zaman	Bazen	Ara Sıra	Hiçbir zaman
23. Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
24. Çok sinirli biri oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
25. Hiçbir şeyin size neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
26. Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
27. Çok enerjik oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
28. Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
29. Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
30. Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆
31. Yorgunluk hissettiniz mi?	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅	☐ ₆

32. Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli	Çoğu zaman	Bazen	Ara Sıra	Hiçbir zaman
☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

	Kesinlike doğru	Çoğunluka doğru	Emin değilim	Çoğunluka yanlış	Kesinlike yanlış
33. Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
34. Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
35. Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅
36. Sağlığım mükemmeldir.	☐ ₁	☐ ₂	☐ ₃	☐ ₄	☐ ₅

EK 6 FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ

1. Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?	Daima 0	Çoğunlukla 1	Ara sıra 2	Hiçbir zaman 3
Alışveriş yapmak				
Çamaşır yıkamak				
Yemek hazırlamak				
Bulaşık yıkamak				
Elektrik süpürgesi ile halı süpürmek				
Yatak yapmak				
Birkaç blok yürümek				
Arkadaş/akraba ziyareti yapmak				
Bahçe işleri yapmak				
Araba kullanmak				
Merdiven çıkmak				

2. Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

3. Geçen hafta boyunca kaç gün fibromiyaljiden dolayı iş yapamaz duruma geldiniz?

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

4. İşe gittiğiniz zaman, ev işlerinizi yaparken ağrı ve diğer semptomlar iş yapmanızı ne kadar engelledi?

Problem yok

Çok zor

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5. Ağrınızın düzeyi ne kadardı?

Ağrı yok

Çok Ciddi Ağrı

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

6. Ne kadar yorgunsunuz?

Yorgun değilim

Çok yorgunum

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

7. Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

Dinlenmiş

Çok yorgun

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

8. Sabah tutukluğunuz ne kadar kötü?

Tutukluk yok

Tutukluk çok fazla

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

9. Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

Sakin

Çoksinirli

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

10. Kendinizi ne kadar depresif hissediyorsunuz?

Hiç

Çok fazla

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

