

171533

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA
SERUM IGF-1 DÜZEYLERİ VE KLİNİK SEMPTOMLARLA
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevgi Gümüş ATALAY

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. Ali GÜR

DİYARBAKIR-2006

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	3
GİRİŞ VE AMAÇ.....	4
GENEL BİLGİLER.....	5
TANIM.....	5
TARİHÇE.....	5
EPİDEMİYOLOJİ.....	6
ETİYOLOJİ.....	6
PATOGENEZ.....	7
KLİNİK.....	18
LABORATUVAR.....	24
TANI.....	24
FİBROMİYALJİ ALT TİPLERİ.....	25
AYIRICI TANI.....	25
TEDAVİ.....	34
MATERYAL VE METOD.....	39
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA.....	44
ÖZET.....	47
İNGİLİZCE ÖZET.....	48
KAYNAKLAR.....	49

ÖNSÖZ

Fibromiyalji (FM) kronik yaygın muskuloskeletal ağrı, yorgunluk, kalitesiz uyku, gastrointestinal şikayetler, psikolojik problemler gibi semptomlarla karakterize etiyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır.

ABD’ de yapılan bir populasyon çalışmasında, fibromiyalji prevalansının % 2 olduğu bildirilmiştir. Her yaş gurubunda görülmekle birlikte kadınlarda daha sık görülür. Prevalans kadınlarda % 3.4 - % 4.9, erkeklerde % 0.5 - % 1.6 arasında değişir.

Fibromiyalji sendromunun etiyolojisinde travma, enfeksiyon, otoimmün, genetik, endokrin ve emosyonel faktörlerin üzerinde durulmakla birlikte kesin olarak nedeni bilinmemektedir. Birçok çalışmanın sonucu, hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın fonksiyon bozukluğu ile karakterize nöroendokrin bozuklukların FM etiyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmamızda fibromiyaljili bayan hastalarda IGF-1 düzeyleri ve klinik semptomlarla ilişkisini araştırdık.

Her türlü bilgi, tecrübe ve hoşgörüsünden istifade ettiğim ve uzmanlık eğitimim süresince büyük emeği olan kıymetli hocam Prof.Dr.Ayşegül Jale SARAÇ’a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince büyük bir özveriyle yetişmemde önemli katkı sağlayan ve bu tezin hazırlanmasında çok büyük emeği geçen ve bu tezin danışmanlığını yapan sayın hocam Doç. Dr. Ali GÜR’e teşekkürlerimi sunarım.

Yetişmemde yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr.Kemal NAS ve Doç.Dr.Remzi ÇEVİK hocalarıma da teşekkür ederim.

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

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

Dr. Sevgi Gümüş Atalay

DİYARBAKIR-2006

GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji (FM) kronik yaygın muskuloskeletal ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, gastrointestinal şikayetler, psikolojik problemler gibi semptomlarla karakterize etiyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır.

Yapılan son çalışmalara göre endüstrileşmiş batılı toplumların %1,3-4,8'i FM' den etkilenmektedir ve etkilenen kişilerin %80-90'ı bayan popülasyonudur. 20-50 yaş arasındaki kadınlarda pik yapar. FM 50 yaşın üzerindeki bayanlarda aynı yaştaki erkeklerden 6 kez daha sıktır. Türkiye'de her yıl yeni hasta sayısının 100.000 civarında olduğu ileri sürülmektedir ve bu rakam gittikçe artmaktadır

FM etiyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. FM' ye eşlik eden semptomlar hormon bozukluğu olan hastalarda görülen semptomlarla benzerdir. Etiyolojide nöroendokrin fonksiyon bozukluğu öne sürülmektedir. FM'de esas patolojinin santral sinir sistemi kaynaklı olduğu, hormonal mekanizmalardaki değişikliklerle endokrin regülasyonun bozulduğu ve bu düzensizliklerin FM patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Biz bu çalışmamızda, fibromiyaljili bayan hastalarda serum IGF-1 değerlerini ve klinik semptomlarla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

FİBROMİYALJİ SENDROMU

TANIM

Fibromiyalji sendromu (FMS); yaygın ağrı, spesifik anatomik bölgelerde belirgin hassasiyet, uyku bozukluğu, yorgunluk, spastik kolon gibi klinik belirtilerle karakterize, kronik bir kas-iskelet sistemi hastalığıdır (1,2,3).

TARİHÇE

Fibromiyalji semptomlarının varlığı ilk olarak 1800'lü yıllarda bilinmeye başlandı. 1850'de Frorier, bazı hastaların kaslarının basınca hassas olduğunu ve bu hastalarda lokal veya sistemik enflamasyon bulgusuna rastlanmadığını, bununla birlikte yorgunluk ve uyku düzensizliğinin ise sık olarak gözlendiğini bildirdi.

Gowers ilk kez 1904'de "fibrositis" terimini kullandı. Lewis ve Kellgren 1930 yıllarında derin kas dokusu içine hipertonic salin enjeksiyonunu takiben, yansıyan ağrıyı tanımladılar. Kas biyopsisinde inflamasyon saptanmaması sonucu Yunus ve arkadaşları da hastalığın aynı isimle anılmasının daha uygun olacağı görüşüne katıldılar.

Bugünkü anlamda fibromiyaljinin tanımı ise 1970'li yıllarda Smythe ve Moldfsky'nin çalışmaları ile başladı. Bu araştırmacılar, "tender point (hassas nokta)" olarak isimlendirdikleri anatomik lokalizasyonları kesin olarak tariflediler. Bu noktalar fibromiyaljili hastalarda, kontrol gurubuna göre daha hassastı. Yine, fibromiyaljili hastalarda uykunun 4. evresinde bir bozukluk olduğunu ve bunun fibromiyalji ile ilgili olan kas duyarlılığına neden olduğunu da belirttiler (1). 1980'lerde fibromiyalji terimi tercih edilmeye başlanmış, Smythe ve arkadaşlarının 1981'de fibromiyalji tanı kriterlerini oluşturmasıyla hastalık yeni bir boyut kazanmıştır.

1990 yılında Amerika Romatoloji Birliği'nin (American College of Rheumatology:ACR) çok merkezli kriter komitesi tarafından yaygın ağrı ve hassas noktaların ayrıntılı tanımlandığı kriterler yayınlanmıştır. Kuzey Amerika'nın 16 merkezinde 293 fibromiyaljili hasta 265 kontrol

hastası olmak üzere, toplam 558 hasta üzerinde yapılan çalışma ile bu kriterler oluşturulmuştur. Bu kriterler % 88.4 sensitif ve % 81.1 spesifiktir (4).

EPİDEMİYOLOJİ

ACR kriterlerine göre Amerika'da 7 milyon kişinin fibromiyalji olduğu tahmin edilmektedir, fakat klinikte teşhis konulan fibromiyalji hastası daha fazladır (5). Hastalığın prevalansı genel dahiliye kliniklerinde % 5-7 iken, romatoloji kliniklerinde %10-20 olarak bildirilmiştir. Romatoloji kliniklerinde en sık görülen ikinci romatizmal hastalıktır (6).

ABD' de yapılan bir populasyon çalışmasında, fibromiyalji prevalansının % 2 olduğu bildirilmiştir. Her yaş gurubunda görülmekle birlikte kadınlarda daha sık görülür. Prevalans kadınlarda % 3.4 - % 4.9, erkeklerde % 0.5 - % 1.6 arasında değişir (5,7,8).

Hastaların % 73 – 88 kadın olup ve hasta populasyonlarına göre ortalama yaş 34–57 arasında değişmektedir. Beyaz ırkta daha çok görülürken, siyah ırkta nadirdir. Hastaların çoğu orta veya yüksek sosyoekonomik düzeye sahiptir (5).

Fibromiyaljinin çocuklarda da yaygın olduğu kabul edilmektedir; ancak çocuklardaki semptomları belirlemek zor olduğundan prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Juvenil fibromiyaljinin klinik özellikleri yetişkin fibromiyaljisine benzerdir (9).

İsveç'te yapılan bir çalışmada fibromiyalji prevalansı % 1 bulunmuştur (10).

ETİYOLOJİ

Fibromiyalji sendromunun etiolojisinde travma, enfeksiyon, otoimmün, genetik, endokrin ve emosyonel faktörler üzerinde durulmakla birlikte kesin neden bilinmemektedir (11,12). Günümüzde fibromiyaljinin; periferik nosiseptif olaylar ile santral sinir sistemindeki nöropsikiyatrik veya nörokimyasal olabilecek değişiklikler arasındaki karmaşık etkileşime bağlı olduğuna inanılmaktadır. FMS etyopatogenezinde uyku bozuklukları, kas oksijenizasyon değişiklikleri, psikolojik, biyokimyasal, hormonal ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu ileri

sürülmektedir (13). Bazı çalışmalarda fibromiyalji sendromunun ailesel yoğunlaşma gösterdiği şeklinde görüşler öne sürülmektedir.

Yunus' un 39 fibromiyalji hastası ile yaptığı bir çalışmada hastaların her birinin, en az bir 1. derece yakınında benzer bulgular olduğu bildirilmiştir (14).

Hastalar, hastalık öncesinde en sık grip ve viral bir enfeksiyondan, düşme ya da motorlu araç kazası gibi büyük fiziksel travmalar ve bazı emosyonel travmalardan ya da özellikle kortikosteroid kesilmesi gibi ilaç değişikliklerinden bahsederler (15,16).

Fibromiyalji; Lyme hastalığı, parvovirus, HIV, Cocksachie ve influenza virüs enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (17).

PATOGENEZ

Fibromiyaljinin patogenezi birkaç ayrı ancak birbiri ile ilişkili boyutta irdelenebilir. FM' nin etyopatogenezinde birçok teori ileri sürülmüştür. Bunlar içinde santral ve periferik teoriler, immunolojik teoriler, genetik teoriler daha önemli yer tutmaktadır (18).

A. SANTRAL TEORİLER

1. Uyku bozukluğu
2. Ağrı modülasyon bozukluğu
3. Santral sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler
4. Santral sinir sistemi kan akımı değişiklikleri
5. Nöroendokrin disfonksiyon

B. PERİFERİK TEORİLER

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

A. SANTRAL TEORİLER

1. Uyku bozukluğu:

Fibromiyaljili hastaların büyük çoğunluğunda dinlendirmeyen uyku hikayesi vardır. Genellikle uykuya dalmada sorun vardır ve hastalar sık sık uyanarak uykularının bölündüğünden yakınırırlar. Bu durum hastaların sabahları dinlenmemiş olarak uyanmalarına neden olur (19,20,16).

İlk kez Moldofsky ve arkadaşları, normal kontrollerde dinlendirici olmayan uykuyu deneysel olarak oluşturduktan sonra, ortaya çıkan fibromiyalji semptomlarını gözlemlediler (21,22).

Fibromiyaljide ilk bulunan objektif anormalite, alfa EEG nREM (non-rapid eye movement) anomalisi olarak adlandırılan yavaş dalga uyku paternidir. Normalde uykunun nREM denilen 4. periyodunda, saniyede 1-2 dalganın görülmesi gerekmektedir. Fibromiyaljili hastalarda ise bu dönemin, saniyede 10-12 dalgalık bir alfa dalgaları akımıyla bölündüğü saptanmıştır (22).

Uyku EEG çalışmalarında, uykunun 4. evresinde görülen delta dalgalarının saniyede 1-2 görülmesi gerekirken, 10-12 dalganın arasına alfa dalgalarının karışması sonucu uykunun bozulduğu, bunun bitkinlik ve psikolojik rahatsızlıklara neden olduğu ileri sürülmüştür. nREM uyku bozukluğunun, fibromiyalji için spesifik olmadığını, anksiyete, depresyon ve diğer kronik ağrı sendromlarında da ortaya çıkabileceğini bildiren çalışmalar çoğunluktadır (21,22,19).

Fibromiyalji hastalarında sıklıkla gözlenen alfa uyku anomalisine benzer bir uyku anomalisi romatoid artrit, kronik yorgunluk sendromu gibi hastalıklarda ve hatta bazı sağlıklı kişilerde bulunabilir. Bazı fibromiyalji hastalarında, bu uyku paterni veya fibromiyaljide görülen diğer uyku bozukluklarına rastlanmaz (23,24). Fibromiyalji ile birlikte görülebilen uyku apnesi; özellikle erkek hastalarda daha sık olan, uyku paternini bozan bir diğer sebeptir (21).

Fibromiyaljili hastaların büyük kısmı uykuda sık sık uyanmaktan, dinlendirmeyen uykudan veya sabahları kolay uyanamamaktan şikayet ederler. FM de alfa aktivitesinin ağrı ve/veya psikopatolojik bozukluklar nedeniyle artmış olabileceği kabul edilmektedir (25). FM'li hastalarda özellikle dinlendirici uykunun olmayışı artmış ağrı ve yorgunluk şiddeti ile ilişki

göstermektedir. FM'li hastalarda uyanma sıklığı ve indeksinde artış saptanmış ve bu bozukluk apne veya hipoapne şeklindeki respiratuvar anomali ile bağlantılı bulunmuştur (26).

2- Ağrı modülasyon bozukluğu

Fibromiyalji, ağrı duyarlılığında genel artışla seyreden bir bozukluk olarak bilinir. Serotonin, endorfin veya substans P gibi maddelerin primer ya da sekonder değişiklikler; uyku, ağrı ya da mizaç değişimlerini etkiler. Fibromiyalji hastalarında gerek hassas nokta gerekse kontrol noktalarında ısı, basınç ve elektriksel uyarılara karşı ağrıya toleransta azalma saptanmıştır (27,28).

FM'de nosisepsiyonun santral ve periferel bozuklukları tanımlanmış ve bu bozuklukların FM'li hastalardaki artmış ağrı deneyimiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Deri ve kaslardaki nosiseptör sistemler henüz bilinmeyen mekanizmalarla fibromiyalji semptomlarının oluşumu için değişikliklere zemin hazırlar ve bu değişiklikler kas veya diğer yumuşak doku yaralanmalarından sonra ağrı oluşturuıcı maddelerin salınmasından kaynaklanabilir. Bu ağrı mediatörleri, transient potential channel, vanilloid subfamily member 1 (TRPV1), acid sensing ion channel (ASIC) reseptörleri ve purino-receptors (P2X3) gibi önemli sistemleri sensitize edebilir. Bunları takiben doku enflamasyon mediatörleri sinir büyüme faktörleri bu reseptörleri uyarabilir ve ağrı sensitivitesindeki temel değişikliklere sebep olabilir (29).

Fibromiyalji hastalarında talamus ve nükleus kaudatusta tek foton emüsyon tomografi (SPECT) ile gösterilen azalmış bölgesel kan akımı, serebral yapıların artmış ağrı algılamasındaki rolünü göstermektedir (30).

3- Santral sinir sistemi (SSS) biyokimyasında değişiklikler

Serotonin: Serotonin derin uykuyu düzenler, talamus ile perifer arasındaki ağrı yollarında ve algılamada rol oynar. Substans P'yi kontrol eder. Serotonin azlığında ise ağrı eşiği düşer. Russell ve arkadaşları fibromiyaljili hastalarda biyolojik aminlerin düşük düzeylerini ve serebrospinal sıvıda P maddesinin yüksek düzeylerini tespit etmişlerdir (31,32). Wolfe ve arkadaşları ise serum serotonin düzeylerinde azalma ve trombosit serotonin geri alım reseptör seviyelerinde artma olduğunu bulmuşlardır (33). Serotonin (5-Hidroksitriptamin, 5-HT) esansiyel

bir amino asit olan L-triptofandan sentezlenir ve rafe nükleusta bulunur. Moldofsky ve arkadaşları fibromiyalji semptomları ile serbest triptofan konsantrasyonu azlığı arasında doğrudan bir ilişki saptamışlardır. Fibromiyaljide triptofan denenmiş, ancak semptomlardan sadece uykuda düzelme olmuş, kas ağrılarında düzelme olmamıştır (1).

Tedavide kullandığımız trisiklik antidepresanların etkinliklerinin nedeni tam bilinmemekle birlikte analjezik ve uykuyu düzenleyici etkilerinin, serotonin geri alımını bloke etmelerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (34).

Vaeroy ve arkadaşları FM'li hastaların beyin omurilik sıvısında substans P düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ilk olarak göstermişlerdir (35).

Substans P ağrıya özgül olmayıp, davranışsal aktivasyonla ilgilidir ve immünolojik fonksiyonları düzenler. Ağrı algılanmasının başlangıç noktası primer afferent nosiseptörlerdir. Artmış P maddesi, nosiseptif yolağı üzerinde aktivitenin uzamasına sebep olur ve postsinaptik NMDA(N-methyl-D-aspartate) reseptörlerinin aktivasyonunu potansiyalize eder. Bunu takiben de ilave iyon kanalları açılır, intraselüler kalsiyum konsantrasyonu artar ve santral duyuşal yollarda aksiyon potansiyeli oluşumu kuvvetlendirilir. Ağrı tedavisinde yeni kullanılmakta olan bazı ilaçların bu mekanizmaları inhibe ederek, santral sensitizasyonu azalttığı düşünülmektedir. Serotonin, P maddesi, nitrikoksit, K, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediatörlerin salgılanması yüksek eşik değerdeki nosiseptörleri uyarak periferik sensitizasyon (hassaslaşma) dediğimiz olayı meydana getirirler (36).

Endorfin en yüksek konsantrasyonda hipofiz ve hipotalamusta bulunur. SSS dışında ince barsak, plasenta ve plazmada bulunur. Bunun tersine enkefalinler SSS ve vücutta çok daha geniş olarak yayılmıştır. Endorfinler ağrı duyumunu vücudun birçok bölgesinde modüle ederler. Endorfin hipotezinin varlığı; Moldofsky ve ark.'nın zorlu egzersize bağlı olarak endorfin sisteminin aktive olduğu maraton koşucularında uykuda oluşturdıkları bozukluklarla FM oluşturmamaları veya Mc Cain'nin kardiyovasküler egzersiz yapan kişilerde ağrı, hassas nokta skorları ve psikolojik sıkıntıda azalma olduğunu göstermesi gibi dolaylı yollarla belirtilmiştir (37,38). Ancak bu görüşü kabul etmeyen çalışmalar da bulunmaktadır (39,11). Endojen opioidler; opioid reseptörlerini etkileyerek ağrıyı giderir, analjezi oluştururlar. Temel endorfin β -endorfindir. α ve gama endorfinler β -endorfinin bölünmesiyle meydana gelir. Bunlar beyin hücrelerinde nöromodülatör ve/veya nörotransmitter olarak etkindirler.

Endorfinlerin analjezik etkisi morfinden yaklaşık 30 kat daha fazladır. Bu nedenle bunlara 'iç morfin' anlamında endorfin denmektedir. Beynin opiat sistemi bütün ince ayrıntıları ile henüz tam anlaşılmamakla beraber, analjezi sisteminin; ister periakvaduktal gri alana giren sinir sinyalleri, ister morfine benzer ilaçlarla aktive edilmesinin periferik sinirlerden gelen pek çok ağrı sinyalini total ya da totale yakın bir biçimde bastırabildiği bilinmektedir.

4.Nöroendokrin Disfonksiyon:

FM'nin kadınlardaki yüksek prevalansı, ağrı ve hassasiyetin menstrüel siklus periyodlarıyla değişkenlik göstermesi; seks hormonlarının muhtemel önemine dikkat çekmektedir (40). Stres seks hormonlarını etkiler. LH konsantrasyonunun stresle inhibe olduğu gösterilmiştir. FM hastalarında kadın seks hormon seviyeleri normal sınırlarda iken serum androjen seviyeleri normalin alt sınırında olmaya meyillidir. Son çalışmalar FM hastalarının serebrospinal sıvılarında substans P seviyelerinde yükseklik olduğunu göstermiştir (41). Beyindeki substans P seviyesinin over kaynaklı steroidleri düzenlediği düşünülmektedir. Çalışmalarda iskelet miyoblastlarının östrojen reseptörü içerdiği de gösterilmiştir. Akkuş ve ark. yaptıkları bir çalışmada bu durumu değerlendirerek FM olan hastalarda estradiol, FSH ve LH seviyelerini araştırmışlar ve kontrol grubu ile FM olan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (42). Riedel ve ark.'nın çalışmasında FM hastalarında yüksek FSH ve düşük östrojen seviyeleri tespit edilmiştir(43). Korszun ve ark. ise FM'de östrojen, FSH ve LH serum seviyelerinde farklılık saptamamışlardır (44).

PRL seviyesi stresle değişkenlik gösterir. Griep ve ark. FM ve kontrol grubunda PRL seviyelerini insüline bağımlı hipoglisemi testi (IH) öncesi ve sonrasında ölçmüşler, FM grubunda İH testi sonrasında PRL cevabı kontrollerden farklı değilken, bazal PRL seviyelerinde hafif yükseklik saptamışlardır(28). Landis ve ark. PRL'nin nokturnal seviyesini incelemişler, FM hastalarında uyku sırasında PRL hormon seviyesinde düşüş bulmuşlardır (45). Buskila ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada FM, hiperprolaktinematik olgularda normoprolaktinematik olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (46).

En sık gösterilen endokrinolojik bulgu TSH yanıtında küntleşmedir. Bu durum TRH'a TSH yanıtını etkileyebilir. FM semptomları hipotiroidi ile benzerlik gösterdiğinden tiroid hormonlarının eksikliği ile FM arasında nedensel bir ilişkinin bulunabileceği düşünülmüştür.

Hatta FM'nin hipotiroidinin bir belirtisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (47). Wilke ve ark, hipotiroidi ile FM arasındaki ilişkiyi ayrıntılı anlatan bir çalışma yapmışlar, bu çalışmada 5' i subklinik olmak üzere, 8 kişilik hipotiroidi olgusunun tümünde en az 3 ayrı kas grubunda duyarlı noktalar tespit edilmiş. Bu hastaların 5' inde uyku bozukluğu bulunduğunu, tiroid replasman tedavisi sonucu 8 hastanın 6'sında klinik olarak uyku bozukluğu dahil tam iyileşme olduğunu bildirmişlerdir (48). Hipotiroidide ağrı, katılık ve yorgunluk durumunun olması sekonder FM' ye örnektir.

Fibromiyaljili hastalarda, adrenal bez cevap azlığı ve fazla ACTH salınımı gibi hipotalamik-hipofizer-adrenal (HPA) aksın anormal fonksiyon bozukluğu ile ilgili nörohormonal bozukluklar bildirilmiştir. Crafford ve arkadaşları, benzer yaşlarda 12 fibromiyaljili kadın ile 10 sağlıklı kadında HPA aks fonksiyonlarını değerlendirmişler ve fibromiyaljili hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerinin sağlıklı kontrollerden daha düşük bulmuşlardır. Akşam toplanan total ve serbest kortizol düzeylerinin ise fibromiyaljili hastalarda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada CRH stimülasyonuna kortizol cevabının, fibromiyaljili hastalarda sağlıklı gruba oranla azaldığı gösterilmiştir. Bazal üriner ve akşam plazma kortizol düzeylerindeki farklılığın bozulmuş HPA aks fonksiyonunu, CRH'ya düşük kortizol cevabının ise adrenal cevap azlığını gösterdiği belirtilmiştir (49).

Kliniğimizde yapılan yeni bir çalışmada fibromiyaljili hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük kortizol düzeyleri bulunmuş ve bu kortizol düşüklüğünün depresyon skoru yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca fibromiyaljili hastalarda, yorgunluğu ve uyku düzensizliği olanlarla kontroller karşılaştırıldığında, kortizol düzeylerinin anlamlı düşük olduğu ve kortizol düzeyi ile hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir (50).

Fibromiyaljili hastaların 1/3' inde insülin büyüme faktörü veya IGF-1 (somatomedin-C) büyüme hormonuyla ilişkili peptid düzeylerinde düşme gibi HPA aks değişiklikleri vardır. Bu bulgular, maksimum büyüme hormonu (GH) üretiminin olduğu 4. faz uyku bozukluğunun sonucu olabilir (32). Kontrollerle karşılaştırıldığında IGF-1 düzeyi anlamlı olarak düşüktür. Bennet ve ark. , FM'li 70 kadın hastada serum IGF-1 ve GH düzeylerini düşük bulmuşlardır. Total günlük GH üretiminin yaklaşık % 80 'i uykunun 4. fazı sırasında olmaktadır. Fibromiyaljili hastalarda uykunun 4. fazı azalmakta ve dolayısı ile düşük serum IGF-1 ve GH düzeyiyle sonuçlanmaktadır (27).

B. PERİFERİK TEORİLER

1.Otonomik disfonksiyon

Bazı çalışmalarda FM hastalarında otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun varlığı gösterilmiştir. Martinez-Lavin ve ark. , yaptıkları bir çalışmada sempatik cevabın bozulduğu belirtilmektedir. Otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda, FM'li hastaları akustik stimülasyon ya da soğuk basınç testine azalmış sempatik sinir sistemi cevabı gösterdiği görülmüştür (51).

Zedelenmiş periferik sinir lifleri alfa-adrenoreseptörleri de ekspres eder ve sempatik uyarılara karşı hassasiyet artar, bu da ağrının sempatik komponentleriyle ilgilidir. Son zamanlarda FM'nin hipofonksiyonel stres sistemleri ve özellikle de otonom sinir sistemi ve hipotalamo-pituiter adrenal aksla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Çalışmalar FM'li hastaların strese karşı düşük sempatoadrenal reaktivite sergilediklerini ortaya koymaktadır. Bu bulgular ağrı sensitivitesi ve sempatik reaktivite arasındaki ters ilişkiyi gösteren çalışmalar ile uyumludur (52).

Kontrollü bir çalışmada stellar ganglion blokajı ve bölgesel sempatik blokaj ile hassas nokta sayısı ve ağrıda azalma gözlenmiştir (53). Bu çalışmada FM'li hastalarda 24 saatlik kalp hızı değişkenliğinin azaldığı belirtilmektedir ve neden olarak sinus nodunda aşırı sempatik modülasyon olduğu ileri sürülmektedir (54). FM'de gözlenen ciltteki vazokonstriktör yanıt bozukluğunun, sempatik sinir sistemindeki aktivasyona bağlı olabileceğini Vaeroy ve ark. , göstermişlerdir (35). Bennett ve ark. , yaptıkları çalışmada platelet alfa 2 adrenerjik reseptör seviyelerinde artış tesbit etmişlerdir (55). Bu reseptör artışı Raynauds fenomeni ve depresyonda da bulunmaktadır.

2. Kas patolojileri

FM'nin en belirgin semptomu kas iskelet sisteminde belirli noktalarda ağrı olmakla beraber, birçok somatoform ve psikolojik rahatsızlığın santral sinir sisteminin daha üst seviyelerinden kaynaklandığı düşünülen genel birincil bozukluğa bağlı olduğuna inanılır (56).

Kas biyopsilerini içeren çalışmalar göstermiştir ki, tutarlı tekrar saptanabilir doku bulguları bilinmemektedir. Kaslarda, iskemi ve kondüsyon bozukluğu ile uyumlu bulgular bildirilmiştir (57). Bengtsson ve ark. yaptıkları kontrollü çalışmalarında, ATP, ADP ve fosforilkreatin seviyelerinde azalma, AMP ve kreatinde artma saptamışlardır (58). Ayrıca FM'li hastalarda kas O₂ basıncını da araştırmışlar, normal kontrollerle karşılaştırdıklarında etkilenen kasların hassas noktalarında, mikrosirkülasyonda azalma saptamışlardır. Diğer kontrollü bir çalışmada egzersiz sırasında kaslardaki kan akışı, Ksenon 133 klirens tekniği ile ölçülmüş, normal kontrollere göre FM'lilerde belirgin azalma olduğu saptanmıştır (59).

FM'de yüzeysel EMG çalışmalarında Svebak ve arkadaşları bir farklılık saptamazken, Elert ve arkadaşları, kontraksiyonlar arasında kontrollerden daha yüksek seviyede elektromiyografik kas gerilimi saptamışlardır (60,61).

Son manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, kas ve ATP anomalisi görüşünü desteklememektedir (62,63).

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

3.İmmünolojik mekanizmalar

Son yıllarda FM'nin immün sistem regülasyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceği yönünde fikirler ileri sürülmektedir (64,65). FM'li hastaların yaklaşık %50'si şikayetlerinin grip benzeri ateşli bir hastalıktan sonra ani olarak başladığını ifade etmektedir (66). Ayrıca Coxackie, parvo, ve HIV virüsü enfeksiyonlarından sonra da fibromiyalji vakaları bildirilmiştir (67,68,69). Lyme hastalığı geçiren bazı vakalarda FM tanısı konulduğu ve bu hastalardan çoğunun uygun antibiyotik tedavisine rağmen şikayetlerinin geçmediği bildirilmiştir (70). Bu nedenle FM'de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün ve enflamatuvar bir süreci tetikleyebileceği veya daha büyük olasılıkla enfeksiyonların davranışları engelleyici, inaktivite ve stresi tetikleyici bir mekanizma olduğu bildirilmiştir (67).

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

korumaktadır. IL-1 beta, IL-6, IL-8 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin direk olarak santral ve periferel nöropatik ağrının oluşumuna katkıda bulundukları gösterilmiştir (71,72,73). Bu proinflamatuvar sitokinler psikolojik, davranışsal ve hormonal değişiklikler gibi ağrıyı da oluşturan ve arttıran santral sinir sistemine sinyal oluştururlar. Bu değişimler sıklıkla ‐hastalık cevabı‐ olarak adlandırılır ve FM’ li hastaların semptomlarına benzer bulgulardır (74). Proinflamatuvar sitokinler beyin ve spinal korda gialar tarafından salınırlar ve g     bir ağrı oluşturucu etkileri vardır (75).

Araştırmacılar, FM ile ilgili olabilecek immünolojik bozuklukları belirlemek için çeşitli çalışmalar yapmışlardır. Caro ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada FM’li hastaların %76’sında dermo-epidermal bileşkede IgG depozitlerinin varlığından bahsedilmiş ancak bu bulgunun güvenilir olmadığı daha sonra yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur (76).

G r ve ark. FM’li 81 hasta ve 32 yaş ve cinsiyet eşeleştirilmiş sağlıklı kontrol üzerinde yaptığı çalışmada serum IL-2r ve IL-8 düzeylerini hasta grubunda belirgin olarak yüksek bulmuş ve IL-8 düzeyleri ve ağrı şiddeti arasında da pozitif bir korelasyon tespit etmiştir (72). Bir başka çalışmalarında ise 19 FM’li hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubunda bölgesel beyin kan akımı ve sitokin düzeylerini araştırmış ve serum IL-2r ile IL-8 düzeylerini FM’li hasta grubunda belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır (71). Ayrıca sol kaudat nukleus kan akımı ile serum IL-2r arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir. Wallace ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarında IL-8 düzeylerini FM’li hastalarda yüksek tespit etmişlerdir (77). Wallace’nin olan bir çalışmasında fibromiyaljide sitokinlerin rolü üzerinde detaylı bir şekilde durulmuş ve gelecekte antisitokin tedavilerin FM tedavisinde yer alabileceği ileri sürülmüştür (78).

Antinükleer antikor prevalansı çalışmaları da çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Yunus ve ark. (79)  alışmalarında FM’li hastalarda ANA pozitifliği sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık göstermemiş, FM’li hastalarda ancak subjektif a ız kurulu u daha yaygın olarak saptanmıştır. Bridges de FM’li hastalarda saptanan ANA pozitifliği veya titrasyonu ile klinik bulgular arasında bağlantı saptayamamıştır (80). Bu hastalarda naturel killer hücre aktivitesinin düşük olduğu bildirilmiştir. Bundan başka T hücre aktivasyon markırlarında azalma ve aktive T hücreleri tarafından salınan interlökin düzeylerinde değişiklik olduğu da bildirilmiştir. Bu değişiklikler naturel killer ve T hücre aktivasyonunun, serotonin seviyeleri ile olan ilişkisine bağlı olabilir.

Özet olarak, yapılan çok sayıdaki araştırmalarda yeni etyolojik sebepler üzerinde durulmakla beraber, bugün için FM ile ilgili spesifik immünolojik bir bozukluk veya bir tetikleyici enfeksiyöz faktör ilişkisini gösterecek yeterli delil mevcut değildir.

Posttravmatik stres, Psikososyal bozukluk ve fiziksel travma

Yapılan çalışmalarda spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi bazı araştırmacılar, hastalığın psikolojik orjinli olduğu yönünde bir kanaat gelişmesine neden olmuştur. Uzun yıllardır, FM ile psikojenik ağrılar, psikonevrozlar ve kişilik bozuklukları arasında sıkı ilişki olduğuna inanılmıştır (81). Psikolojik sendromlar ve FM arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar mevcuttur. FM'li hastalarda, major affektif hastalıkların ailesel prevalansının yüksek olması karakteristik bir bulgudur. Buradan yola çıkarak FM'nin major affektif hastalığın bir formu olabileceği veya bu psikiyatrik hastalığın bazı kimselerde FM gelişmesine predispozan faktör olabileceği ileri sürülmüştür. Bazı araştırmacılara göre FM, irritabl kolon, panik bozukluk, major affektif bozukluk aynı patofizyolojiyi paylaşan farklı klinik tablolardır. Buna karşılık, bu hastalardaki yüksek psikolojik sıkıntının; fiziksel semptomlar ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalarda vardır.

Payne ve ark. FM'li ve RA'lı iki hasta grubunu MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory) ile karşılaştırmışlar ve FM'li hastalarda acelecilik, hipokondriasis, histeri, psikopatik sapmalar, psikasteni, şizofreni ve manik patolojileri anlamlı oranda yüksek saptamışlardır (82). Ancak kronik ağrısı olanlarda bu testin güvenilir olmadığı, organik ve psikolojik ağrı ayırımında kullanılamayacağı konusunda görüşler vardır (83). FM'li hastalar da kronik ağrılı hastalar olduğundan, bu tür çalışmaların sonuçları dikkatli değerlendirilmelidir.

FM'li hastalar yaşamları boyunca yüksek düzeylerde psikolojik stres ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar göstermeye eğilimlidirler. Bu hastalardaki anormal ağrı algılaması ve FM'nin diğer semptomları sadece psikiyatrik hastalığa bağlanamaz. Bununla birlikte psikiyatrik hastalık ve psikolojik stresin, ağrı şiddeti algılamasını arttırabileceği ve FM'li hastaları tedavi için doktora başvurmayı motive edeceği kabul edilmektedir.

Yapılan bir başka çalışmada, FM'lilerin yalnız %30'unda psikolojik bozukluk saptanmış, %70'i normal olarak bulunmuştur (83). Bu; psikolojik etyopatogenezi göz ardı etmemekle

birlikte, FM ile psikolojik bozukluklar arasındaki ilişkiye kuşkuyla bakmamıza yol açan bir sonuçtur.

FM semptomlarının başlaması sıklıkla bazı tetikleyici faktörlerle birliktelik göstermektedir (84). Stres kaynakları olarak tanımlanabilen fiziksel travma, infeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immunité aktivasyonu ve otoimmün hastalıkların bazı dönemleri bu tetikleyici faktörler arasında sayılabilir (85,86).

Premorbid psikiyatrik durumlar, FM gelişmesi için yatkınlık oluşturmaktadır. Depresyon bulguları gösteren FM'li hastalarda diğer kronik ağrılı durumlarda olduğu gibi şiddetli kronik ağrıyı da içeren somatik semptomlar daha sık görülmektedir. Ancak depresyonlu ve depresyonsuz FM'li hastalar karşılaştırıldığında hassas nokta sayısı ve psikolojik bozuklukların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (87,88).

Yapılan kesitsel çalışmalarda çocukluk döneminde seksüel şiddete maruz kalan bireylerin kalmayanlara göre daha fazla oranda kronik ağrı semptomları gösterdiği tespit edilmiştir (89). Yapılan çalışmalarda fibromiyalji bulguları gösteren bireyler sağlıklı bireylerle kıyaslandığında, çocukluk döneminde aşırı travmatik strese maruz kalma oranının belirgin düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (90,91).

FM'li hastaların %50'sinden fazlasında posttravmatik stres bozukluğu olduğu bulunmuştur (88,92). Ancak posttravmatik stres bozukluğunun fibromiyaljinin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu açık değildir (93).

Son yıllarda travma ve kazaların FM sıklığını arttırdığına dair çalışmalar gündeme gelmeye başlamıştır. FM'li hastaların %14-23'ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren çalışmalar mevcuttur (67,94). Buradan yola çıkarak fiziksel travmanın C liflerinde substans P seviyelerinde değişime ve santral orjinli ağrıya neden olabileceği veya dolaylı olarak hareketsizlik ve sakatlık sonucu FM semptomlarının başlayabileceği belirtilmiştir (95,96). Yetişkin bireylerde alt ekstremité kırıkları, ayak bileği travmaları ve boyun bölgesi yaralanmalarından sonraki bir yıl içinde FM gelişme riski 10 kat artmış olarak bulunmuştur (97,98). Ayrıca yaralanma sonrası gelişen uyku bozuklukları (99) lokal yaralanma yerinde bölgesel ağrının oluşması (100) ve FM'de yoğun santral sinir sistemi nöroplastisitenin son kanıtları (101) bu düşüncüyü desteklemektedir. Ancak bütün bu değerlendirmeler ışığında travmanın FM'de başlatıcı bir neden olup olmadığını anlayabilmek için prospektif ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (102).

Sonuç olarak, kesin kanıtlar FM patogeneğinde multiple stres tetikleyicilerinin önemli bir role sahip olduklarını göstermektedir.

FİBROMİYALJİ SENDROMUNDA KLİNİK

SEMPTOMLAR

FMS'nun primer semptomu kronik, yaygın ağrıdır. Ağrıya çoğu kez uyku düzensizliği, sabah yorgunluğu, halsizlik, baş ağrısı ve pareteziler eşlik eder (57,103).

Ağrı: Hastalar hekime, en sık ağrı şikayeti ile başvurmaktadır. Ağrı kronik ve yaygın karakterdedir. Özellikle simetrik olması, bel, boyun ve omuzda lokalize olması, hiçbir zaman tamamen kaybolmaması önemlidir. Yanıcı ve oyucu özellik taşır. Eklem ağrıları da bazı hastalarda görülebilir. Ellerde ağrı ve şişlikten yakınmalarına karşın, gerçek bir eklem tutulumu yoktur. Hastalar ağrıların psikolojik stress, hava değişimleri, soğuk veya rutubet ile arttığını ifade ederler. Vücudun alt ve/veya üst yarısında ağrılar mevcuttur. Bu hastalarda tipik olarak, boyun, sırt bölgesindeki ağrılara, baş ağrısı da eşlik eder.

Yorgunluk: Genellikle sabah yataktan yorgun kalkar. Önemli bir yakınma olup hastanın günlük yaşamını etkileyebilir. Hasta bunu sıklıkla “tüm enerjisinin kaybolduğu” şeklinde ifade eder. Hastalar, yorgunluk nedeni ile işe konsantre olmada güçlük çekerler. Yorgunluk ve bitkinlik son derece rahatsız edici olup hastanın yaşamını etkiler ve bu yakınmalar gün boyunca da artış gösterir. Hastaların uykuları hafiftir ve sabahları dinlenmiş olarak uyanmazlar, sabahları kendilerini daha yorgun hissederler. Tüm yakınmalar sabahları daha fazladır. Yakınmalar yorgunluk, sıkıntı, soğuk, aşırı çalışma ve hareketsizlik ile artarken; sıcak uygulaması, masaj, hafif aktivite ve tatil ile azalır.

Tutukluk: Ağrıya eşlik eden önemli diğer bir yakınma da istirahatteki yaygın sertliktir. Bu yakınma özellikle sabahları daha fazladır ve bir-iki saat kadar sürer. Fibromiyaljideki yaygın sabah sertliğine karşın, romatoid artrit klasik sabah sertliği daha çok hastalanan eklemlerdedir.

Uyku düzensizliği: Fibromiyaljili hastalarda uyku fizyolojisinde, uykunun non-REM evresinde (göz hareketlerinin hızlı olmadığı dönemde) bozukluk saptanmıştır.

EEG’de hızlı alfa ritminin, nREM evresindeki yavaş delta ritmi içine girdiği tespit edilmiştir. Uygunun REM evresi (hızlı göz hareketleri dönemi) ise normaldir. Hastalarda geceleri sık uyanma, sabah yorgun kalkma, kendilerini dinlenmemiş hissetme yakınmaları vardır. Uykuları hafiftir, yatakta sık döner ve silkinirler.

Subjektif yumuşak doku şişliği: Subjektif şişlik, uyuşma ve karıncalaşma yakınmaları; artriti veya nörolojik hastalıkları taklit edebilirse de hiçbir zaman muayenede objektif olarak artrit veya nörolojik bulgu tespit edilmez. Hastaların yarısında subjektif yumuşak doku şişliği vardır. Genellikle ekstremitelerdedir. Artiküler ya da nonartiküler lokalizasyonlu olabilir.

Parestezi: FM’de yaygındır. Karıncalanma, duyu hissi kaybı, iğne batması şeklinde tanımlanır. Alt ekstremiteden çok, üst ekstremitede ve gövdede var olduğu belirtilir. Segmental dağılım söz konusu değildir.

Birlikte görülebilen diğer semptomlar: Hastaların yarısında irritabl barsak hastalığı, gerilim tipi baş ağrıları, dismenore ve premenstruel sendrom gibi yakınmalar saptanır. Mesanenin doluluk hissine bağlı olarak özellikle geceleri, sık idrara çıkarlar. İdrar yapma ağrısızdır ve idrar kültürleri negatiftir. Hastaların % 12’sinde bu şikayetler vardır.

İrritabl kolon hastalığı; Hastaların yaklaşık %70’inde tam olarak spastik kolon hastalığı olmasa da, kabızlık hikayesi mevcuttur. Spastik kolon hastalarının %70’inde ise fibromiyalji tespit edilmiştir. İshal ve kabızlık nöbetleri olabilir. Sık sık gaz çıkarmak veya geçirmek ve aniden gelen tuvalet ihtiyacı tipiktir. Karında gerginlik ve ağrılar olur. Bu durum bazen bazı gıdalara karşı tepkisel olarak ortaya çıkabilir.

FM’li hastaların %30’unda psikolojik bozukluklar saptanmıştır (6,104). Yapılan bir çalışmada anksiyete-mental stres %50-70, depresyon ise %30 oranında görülmüştür (105). Başka bir çalışmada ise depresyon oranı %25-60 bulunmuş ve stresin FM semptomlarını arttırdığı tespit edilmiştir (106).

Raynaud fenomeni: FM’ li hastalar soğukta ekstremitelerinin renk kaybedip beyazlaştığını söylerler. Yunus ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, primer fibromiyaljili hastalarda %9, sağlıklı kontrol grubunda ise %3 oranında Raynaud fenomeni tespit edilmiştir (107).

Sicca belirtileri: fibromiyaljili hastalarda, ağız ve göz kuruluğu gibi sicca belirtileri gözlenmiştir. Ağız kuruluğu, herhangi bir ilaç kullanımına bağlı değildir. % 12 oranında

bulunmuştur. Bu belirtilere bağılı olarak da düşük titrede antinükleer antikorlar ve deride immünglobülin depolanması görülmüştür.

Bazı hastalarda da konsantrasyon güçlüğü, basit zihinsel işlevlerde yavaşlama gözlenebilir.

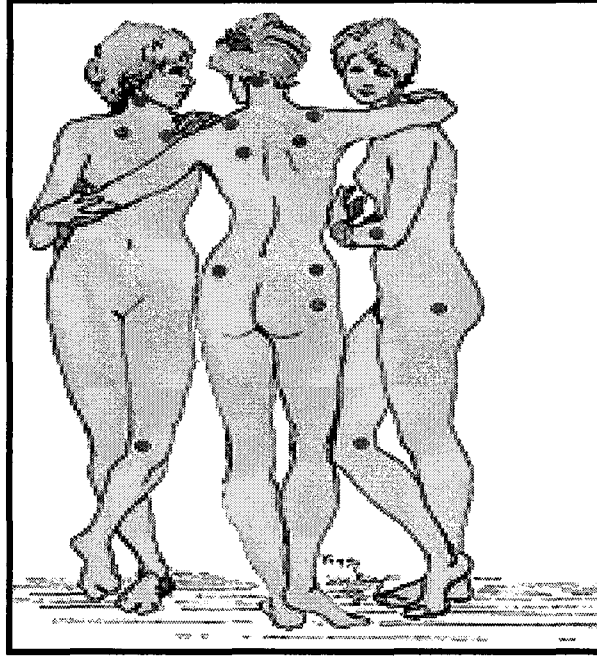
FM'lilerde mitral valv prolapsusu, temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasit, kostokondrit, bursit ve tekrarlayıcı hareket sendromu da görülebilir. Tendinit veya bursit; bisipital tendon, lateral epikondil, ekstensör pollicis longus tendonu veya femur büyük trokanterinde daha sık görülmüştür.

FİZİK MUAYENE BULGULARI

1.Hassas noktaların palpasyonu

Vücutta hastalar tarafından bilinmeyen, ancak deneyimli bir hekim tarafından kolaylıkla ortaya çıkartılan yaygın hassas noktalar vardır. Bu noktalara basmakla ağrı ortaya çıkar ve hastanın sıçramasına da neden olur. Bu noktalara, başparmakla 4 kg'lık bir baskı uygulayacak tarzda basılarak hassas noktalar saptanır. Muayene sırasında zaman zaman ağrılı noktaların sırasını değiştirerek ağrı oluşturmeyen alın, el başparmağı gibi bölgelerle de kontrol edilmelidir. Bu hassas noktaların sayısı ve duyarlılık derecesi fibromiyalji hastalarını sağlam kişilerden ayırmaktadır. 1990 yılında Çok Merkezli Ağrı Kriter Komitesi tarafından bilateral olmak üzere FM'li hastalarda sağ ve sol vücut yarılarında simetrik olarak yer alan 18 adet hassas nokta belirlenmiştir (4). Bu hassas noktalar myofasyal ağrı sendromundaki tetik noktalardan farklı olarak yeterli düzeyde bir uyararla uyarıldıklarında ortaya çıkan ağrı lokalize kalır ve yayılmaz. Muayene sırasında ortaya çıkan ağrının şiddeti, hastanın o an içinde bulunduğu ruh hali, yaşı, aerobik yeterlilik düzeyi ve kadınlarda menstrüel siklusun hangi döneminde bulunduğu gibi faktörlere bağımlı olarak değişebilmektedir.

Hassas noktaların mevcudiyeti: Vücudun çeşitli bölgelerinde 18 simetrik hassas nokta bulunur. Bunların yerleri (çift olarak) şöyledir:



- 1-Başın arka kafa bölgesinde (2)
- 2- Boyunun ön ve alt bölgesinde (2)
- 3- Sırttaki trapez kasın ortasında (2)
- 4- Kürek kemiği çıkıntısında (2)
- 5- 2. kaburganın öne uzantısında (2)
- 6 - Dirsek dış yanında (2)
- 7 -Uyluk üstü ve dış yanında (2)
- 8 -Kalçanın üst, dış yanında (2)
- 9 -Dizlerin iç yan kısmında (2)

2. Eşlik eden diğer bulgular:

Huzursuz bacak sendromu: FM hastalarının % 31' inde ayaklarda hareket halinde veya istirahatte iken ayak uzatıldığında bile hassasiyet, huzursuzluk ve istemsiz hareketler görülür. Bazen bu duruma uykuda dahi rastlanır ve devamlı ayaklarını hareket ettiren bu hastaların şikayetleri yanındakilere rahatsızlık verecek boyutlara gelebilir.

Ağız ve göz kuruluğu: Bu yakınmalar bazen hastaları çok rahatsız edebilmektedir (%20-35).

Çene eklemi sorunları: FM, temporo-mandibüler disfoksiyon sendromu ile beraber seyredebilir (%25).

Kaslarda krampların görülmesi: Hastalarda kol, bacak veya herhangi bir vücut kısmında zaman zaman değişik derecelerde bazen tik şekline dönüşen atipik kramplar söz konusudur.

Görme bozuklukları: Göz adalelerinin FM' den etkilenmesi sonucu "visual confüsiyon" denilen görmede ani denge kayması ortaya çıkar. Bu hastalar araba kullanmada, kitap okumada sorunlar yaşarlar.

Deri bulguları: Fibromiyaljili hastalarda derideki retiküler pigmentasyon genellikle ekstremitelerde görülür. Hassas nokta bölgelerinde kontrollere oranla daha belirgin olarak kutanöz hiperemi mevcuttur. Kuruluk, renk değişiklikleri, kaşınma hissi, parmaklarda terleme gibi adı tam olarak konulamamış bazı sorunlar görülebilir.

Fibromiyaljili hastalarda deri ve deri altı dokusunun bir kıvrımının kavranması ile hassasiyet ve hiperemi ortaya çıkmaktadır. Deri kıvrımı hassasiyetinde trapezius kasının üst kısmı; başparmak, 2 ve 3. parmaklar arasında orta derecede basınçla yuvarlanarak sıkılırsa ağrı oluşur. Reaktif hiperemi, trapeziusun orta noktası üzerinde değerlendirilir. Palpasyondan sonra iki dakika eritemin görülmesi testin pozitif olduğunu gösterir. Bu hassasiyet ve hiperemi hassas nokta bölgelerinde görülmekte ve hassas noktalarla çok sıkı bir korelasyon göstermektedir (4,1,108).

Göğüs ağrısı: Göğüste atipik ağrılar, özellikle mesleki olarak belirli pozisyonlarda çalışma sonucu kalan hastalarda ortaya çıkar. Nefes almada batma hissi ve göğüste gerginlik olabilir.

Hipermobilite sendromu: Hipermobilitesi ve romatolojik problemi olan kişilerin incelenmesi sonucu bu grup içerisinde FM'nin en sık rastlanan romatolojik durum olduğu tespit edilmiştir (109). Hipermobilite kadınlarda daha sıktır ve FM ile güçlü bir birliktelik göstermektedir (110). Ayrıca hipermobilite kronik ağrılı ve FM'li yetişkinlerde oldukça sık görülmektedir (111). Yapılan çalışmalarda fibromiyaljili hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla %28 gibi yüksek bir oranda eklem hipermobilite sendromu tespit edilmiştir. Ancak eklem hipermobilitesi olan hastalarda FM sıklığı henüz çalışılmamıştır. Bu bilgiler ışığında eklem hipermobilite sendromlu hastalarda, kronik ağrının ve FM semptomlarının önemli bir sebebi olarak tekrarlayıcı mikrotravmaların muhtemel bir rolü olabileceği akılda tutulmalıdır.

Kalp mitral kapakta bozukluk: FM'de nadir de olsa çeşitli mitral kapak bozuklukları ile birlikte görülebilir.

İştah artması veya azalması: Sebepsiz yere iştahta aşırı artma veya azalma olabilir.

Çeşitli atipik yakınmalar: Nedensiz terlemeler, çeşitli koku ve gürültülerden rahatsız olma ve mevcut ağrıların bazen aniden şiddetlenmesi söz konusudur. Bazı besinler, kimyasal maddeler hatta bir kısım ilaçlar bu tip belirtileri tetikleyebilir.

Etkileyen faktörler: Hastalar yakınmalarının psikolojik stress, hava değişimleri, soğuk veya rutubet ile arttığını ifade ederler. Soğuğa karşı aşırı bir hassasiyet vardır. Belli bir pozisyonda uzun süreli çalışma (özellikle kollar ve omuzların uzun süre sabit durması gibi) da yakınmaları arttırabilir. Bilgisayar ve daktilo gibi aletlerle çalışanlarda daha sıktır. Uzun süreli oturma, ayakta durma, stress, uzun süreli yazı yazma, araba kullanma, telefonla konuşma, soğuğa maruz kalma, eğilerek çalışma ve ağır kaldırma, kolların gergin pozisyonda çalışma yüzeyinde bulunması gibi çalışma koşulları fibromiyalji belirtilerini şiddetlendirebilir. Çalışma ortamında iş arkadaşları veya amirlerle olan gerginliklerin de hastanın yakınmalarının artmasına yol açtığı gözlenmektedir. Çalışma koşulları dışında boşanma, gebelik, ailede hastalık olması, tek başına aşırı sorumluluk yüklenme gibi stress faktörleri de fibromiyaljide belirtileri arttırabilir. Kadınlarda menstruasyon döneminde de belirtiler artabilir. Sıcak duş ve banyo, ılık ve kuru hava, tatil, dinlendirici uyku ile belirtiler genellikle hafifler.

LABORATUVAR VE RADYOLOJİ

Fibromiyaljide laboratuvar ve radyolojik incelemeler tanıya katkıdan ziyade ayırıcı tanıya yardımcı olur (15). Başlangıçta yaptırılan kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), kan biyokimyası ve tiroid hormon tayini genellikle fibromiyalji düşünülen hastalarda normaldir. Ancak birlikte görülebilecek artrit veya muhtemel servikal veya lomber radikülopati için düz grafi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans gibi incelemeler yaptırılmalıdır. Bağ doku hastalığına ait bir bulgu yok ise serolojik testlerin tanıda bir yararı yoktur.

TANI

İyi bir anemnez, fizik muayene ve bazı yakınmalara özellikle dikkat edilir ve hassas nokta muayenesi iyi yapılırsa doğru tanı genellikle konulabilir.

Günümüzde ACR'nin 1990'da yayınladığı tanı kriterleri kabul görmüştür. Bu kriterler %88.4 sensitif ve %81.1 spesifiktir. Bu kriterlere göre, 18 bilinen hassas noktanın değerlendirimi yapılmalıdır.

1992'de Brucke ve arkadaşları, FM için tanı kriterlerini farklı şekilde vermiş ve vücutta 56 hassas nokta olduğunu bildirmişlerdir (112).

ACR 1990 Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri

1. En az üç aydır süregelen yaygın ağrı öyküsü olmalıdır.

Ağrının yaygın kabul edilebilmesi için, vücudun sağ ve sol, gövdenin alt ve üst tarafında olmalıdır. Bunlara ek olarak aksiyel iskelet ağrısı, (boyun, göğüs ön duvarı, torakal omurga, bel) varlığı gerekir.

2. Digital palpasyonda 18 bilinen noktanın 11' inde ağrı olmalıdır.

Digital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır. Bir noktanın ağrılı sayılabilmesi için hasta palpasyonu "Ağrılı"olarak tanımlamalıdır. Noktanın, "hassas" olarak ifadesi "ağrılı" olarak kabul edilmez.

3. İkinci bir klinik bozukluğun varlığı FM tanısını geçersiz kılmaz.

FİBROMİYALJİ SENDROMUNUN ALT TİPLERİ

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

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

3) Juvenil fibromiyalji sendromu: Erişkinlerde tanımlanmış olan bu sendromun, çocuklarda, özellikle genç kızlarda da görülebildiği Yunus ve Masi tarafından bildirilmiştir. Yaygın, iyi tanımlanamayan ağrı, yorgunluk, anksiyete, uyku bozuklukları, depresyon eğilimi ile karakterize bu sendromun tanısını koyarken belirlenmiş noktaların en az üçünde duyarlılık saptanması gerekmektedir. Tedavisinde trisiklik antidepresanlar, NSAII'lar, egzersiz ve psikoterapiden yararlanılmaktadır.

4) Yaşlılarda fibromiyalji sendromu: Yaşlılarda FM tanısının konulması ve tedavi edilmesi, ağrı ve özürüllüğü azaltarak yaşam kalitelerini düzeltebilir.

5) Reaktif fibromiyalji sendromu: Koşullara bağımlı, ani başlangıçlı ve stresli durumlarda görülür. Stresin azalması ile yakınmalarda azalma görülür.

6) Lokalize (bölgesel) fibromiyalji sendromu: Kaslardaki zorlanmaya sekonder olarak ortaya çıkan ve “miyofasiyal ağrı sendromu” na benzerlik gösteren alt tiptir.

7) Konkomitant fibromiyalji sendromu: Konnektif doku hastalıkları, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi çeşitli enflamatuvar romatizmal hastalıklarla birlikte fibromiyaljinin görülmesine denir.

AYIRICI TANI

1. Miyofasiyal Ağrı Sendromu:

Miyofasiyal ağrı sendromu (MAS), kas ve/veya fasiyalarda tetik nokta (trigger point) ve gergin bantların (taut band) varlığı ve bu noktaların uyarılması ile yansıyan ağrı, duysal değişiklikler ve lokal seğirme cevabının (local twitch response) gelişmesi ile karakterize bir yumuşak doku romatizması (nonartiküler romatizma) veya bölgesel ağrı sendromudur (113,114).

İlk defa 1942’de Dr. Janet G. Travell tarafından MAS olarak isimlendirilen bu hastalık önceleri fibrozit, miyalji, idiopatik miyalji, fibromiyozit, miyofibrozit, miyofasiit ve musküler

romatizma isimleriyle bilinirdi. Nonartiküler romatizmanın iki önemli alt grubu olan MAS ve fibromiyalji sıklıkla karışmakla beraber farklı iki tablodurlar, birçok özellikleri ve tedavileri farklılık göstermektedir (114).

İnsidansla ilgili olarak literatürde oldukça değişken sonuçlar vardır. Kas-iskelet sistemi şikayetleri ile başvuran hastaların %30-50'sinde MAS'ye ait şikayetlerin olduğu bildirilmiştir. Kronik ağrı merkezlerinde yapılan çalışmalarda bu oran %85 olarak bildirilmiştir. Bunda yüksek oranda aktif ve latent tetik noktalarının dikkate alınmasının da rolü vardır. Ağrı ile başvuran hastalarda ise akut miyofasiyal ağrı %10-31 oranında saptanmıştır. Toplumdaki prevalansı %12 olan MAS'nin en çok 30-49 yaşlar arasında görüldüğü ve erkeklere oranla kadınlarda 2 kat daha fazla geliştiği bildirilmiştir (115,116).

Kesin etiyojisi ve patogenezi henüz bilinmemektedir. Kas-iskelet sistemi yaralanmaları, kaslara aşırı yüklenme, genetik faktörler, yorgunluk ve stres; tetik nokta gelişiminde en çok suçlanan faktörlerin başında gelir. Bunlardan travma ve kaslara akut ve aşırı yüklenme MAS'nin en kolay saptanabilen nedenleridir. Ağrıyı ortaya çıkaran faktörler arasında ise; yapısal bozukluklar (ekstremiteler uzunluk farklılığı, küçük hemipelvis, uzun 2. metatarsal kemik), kötü postür, uzamış hareketsizlik, vitamin eksikliği (B vitamini, folik asit), mineral eksikliği (Ca, K, Fe, Mg, Pb), endokrin bozukluklar (tekrarlayan hipoglisemi atakları, hipotiroidi, östrojen eksikliği), enfeksiyonlar ve psikososyal nedenler sayılabilir (117,118).

MAS'nin önemli bulgularından biri olan tetik noktalar konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Histopatolojik çalışmalarda herhangi bir anormallik saptanamamıştır. Bazı çalışmalarda bu noktalarda ATP, fosfokreatin ve glikojen gibi enerji kaynaklarında azalma saptanmıştır. Dolayısıyla tetik noktalarda enerji eksikliği ve metabolik stres söz konusudur. Sarkoplazmik retikulum yırtılması ile iyonize kalsiyum salınır, spontan aktivite artar ve bu durum sarkomerlerde kısalmaya neden olur. Sarkomerlerdeki kısalma da lokal dolaşımı bozarak anemik hipoksiye neden olur. Böylece bir ağrı-spazm-iskemi-ağrı kısır döngüsü gelişir. Germenin en önemli amacı da sarkomerlerdeki bu kısalmayı normale döndürmektir. Tetik noktalardan köken alan impulsların sinir sistemini bombardımana uğratarak lokal ve yansıyan ağrı ile ek fenomenlere yol açtığı bildirilmektedir (118,119).

Elektrofizyolojik ve fizyopatolojik bazı çalışmalarda, gergin bant alanlarında kas-sinir kavşağında aşırı asetil kolin salınımının etkili olabileceği bildirilmiştir. Kas hareketlerinin kısıtlanması, vazomotor değişiklikler, sempatik deşarj, ekstrasellüler sıvıda hormonal ve humoral

değişiklikler ve stres; kas ve fasiyanın hassaslaşmasına neden olur. Tetik nokta ve etrafında gelişen vazomotor değişiklikler; ekstrasellüler alanda aljezik bradikinin ve prostaglandinlerin açığa çıkmasına ve pH değerlerinin değişmesine yol açar ve bu bölgeyi daha da hassaslaştırır. Tetik noktalarda yapılan bir çalışma da ise, EMG’de uzamış spontan aktivite saptanmıştır (120). Buradaki A ve C lifleri prostaglandin ve bradikinine duyarlıdırlar (118). Tetik noktalarına yapılan protaglandin inhibitörü nonsteroidal antienflamatuvar ilaç (NSAİ) enjeksiyonu, lidokainden daha etkili bulunmuştur (121). Yansıyan ağrının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Yansıyan ağrının santral veya periferik sinirlerle ilgili olabileceği ileri sürülmektedir (118).

Tetik nokta denmesinin nedeni, silah tetiğinin çekilmesinde olduğu gibi başka yerde (hedefte) değişikliğe yol açmasındandır. Tetik noktalarının da benzer şekilde referans alanları vardır. Üzerine baskı yapıldığında yansıyan ağrı gelişirse tetik nokta, gelişmez ise hassas nokta adını alır. Tetik noktalarda uyaran varlığında veya bazen de spontan olarak ağrı gelişir. Tetik noktalar ya tamamen iyileşir ya da latent kalabilir.

Gergin bantlar ise sarkomerlerin kısalması ile oluşmaktadır. Aktif ve pasif gerilme ile şiddetli ağrı gelişir. Gergin banttaki kas liflerinin geçici kontraksiyonu ile lokal seğirme (local twitch response) oluşmaktadır. Bu bulgu spinal refleks mekanizmalarla açıklanmakta olup, EMG ile gösterilebilmektedir ve tanı değeri büyüktür (116).

MAS tanısı hastanın öyküsü ve fizik muayenesi ile konur. Tetik nokta ve gergin bantlar tanıda önemlidir. Başlangıçta tetik noktanın gelişmesine neden olabilecek mekanik stres ve diğer faktörlerin sorgulanmasında yarar vardır. Neden olan faktörler ortadan kalkınca latent tetik nokta haline geçebilir ve ağrı olmayabilir. Ancak bu latent noktalarda palpasyonla ağrı ortaya çıkarılabilir. Postür ve musküler aktivite şiddeti etkiler. MAS’ da zaman içinde spontan iyileşmeler ve rekürrensler görülür. Ağrı künt ve yayılma özelliğine sahiptir ve gün içinde değişiklik gösterir (118). Tetik nokta palpasyonu ile sıçrama belirtisi (jump sign) ve lokal seğirme cevabı (local twitch response) alınır (118,122).

MAS tanısında kullanılabilecek değerli bir laboratuvar bulgusu yoktur. Daha çok diğer hastalıkların ayırıcı tanısında yararlıdır. İnfrared radyasyon termografi ve kutanöz refleks fenomen yöntemleri bulunmakla beraber, tanı için tek başına yeterli değildir. Tetik noktaların ileri rezolüsyonlu manyetik rezonans incelemesinde ATP konsantrasyonlarında azalma gösterilmiştir (116,118).

MAS kesin tanısı için tek başına yeterli bir belirti, bulgu veya laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte, çeşitli belirti ve bulgulardan oluşan tanı kriterleri bize yardımcı olmaktadır (Tablo 1) (119).

Tablo 1. Miyofasiyal ağrı sendromu tanı kriterleri

A. Major kriterler (aktif tetik nokta)

1. bölgesel ağrı yakınması
2. palpasyonda gergin bant bulunması
3. gergin bant üzerinde palpasyonla hassas noktanın varlığı
4. hassas noktaya basınç uygulanması ile bu kas için daha önce tanımlanmış bölgede ağrı yada duyu değişikliği
5. İlgili bölgenin eklem hareket genişliğinde hafif kayıp

B. Minör kriterler

1. hastanın spontan ağrı tariflediği bölgede tetik nokta palpasyonu ile ağrı oluşması
2. Gergin banta iğne batırılması yada transvers olarak palpe edilmesi ile seyirme yanıtı oluşması
3. İlgili kasta germe veya hassas nokta enjeksiyonu ile ağrının ortadan kalkması

Miyofasiyal ağrı sendromu, klinik ve laboratuvar özellikleri nedeniyle bazı hastalıklarla karışabilir . Bu hastalıkların bazıları yaygın görülebilen hastalıklardandır, bazıları da hayatı tehdit edebilecek niteliktedir. Bu nedenle zamanında tanı ve ayırıcı tanı önem kazanmaktadır.

Ayırıcı tanıda en çok diğer nonartiküler romatizmalar dikkate alınmalıdır. Benzer kas ağrılarının olması ve ikisinin de sık görülmesi dolayısıyla fibromiyalji ile sık karışmaktadır. Bununla birlikte patogeneze, bazı belirtiler ve fizik muayene bulguları ile birbirlerinden ayırt edilebilir. Fibromiyaljide hassas noktaya (tender point) karşılık, MAS’de tetik nokta (trigger point) ve gergin bant (taut band) vardır. Fibromiyaljide yaygın olan ağrı, MAS’de daha lokaldir. Ayrıca uykusuzluk, yorgunluk ve baş ağrısı gibi semptomlar daha çok fibromiyaljiye eşlik eder. MAS’nin gelişiminde psikolojik faktörlerin rolü fibromiyaljide olduğu kadar önemli değildir. Miyofasiyal ağrıda cilt bulguları nadirdir, fakat yayılan ağrı ve lokal seğirme cevabı tipiktir. Fibromiyaljide ise kutanöz hiperemi ve deri katlama testi pozitifdir (114,116,118).

Bazı kaslarda gelişen miyofasiyal ağrı sendromları çoğunlukla farklı tanı almakta, sonuçta da eksik veya yanlış tedaviler yapılmaktadır. Bu duruma bazı örnekler verecek olursak; sternokledomastoid (SKM), posterior servikal ve trapez adalelerdeki tetik noktalar gerilim başağrısı olarak değerlendirilmekte ve tedavi edilmektedir. Yine SKM, levator skapula ve trapez kaslardaki tetik noktalar akut boyun tutukluğuna yol açabilir. Lateral pterigoid ve masseter kaslardakiler ise tempormandibular eklem disfonksiyonu ile karışmaktadır. İnfraspinatus kasında tetik nokta varsa omuz artritisi veya tendinitisi olarak tanı konabilmektedir. Skalen ve pektoral kaslardaki ağrılı noktalar torasik outlet sendromu tanısı alabilir. Pektoralis majör ve minör kaslarının tetik noktaları anjinal ağrıyı taklit edebilir. Supinatör, triseps braki ve el bileği ekstansörlerinde gelişenler ise epikondilit ile karışabilir. Sırt ağrısında levator skapula, romboidler, latissimus dorsi ve torokal spinal kaslarda tetik nokta aranabilir. Bel ağrısında kuadratus lumborum, gluteus maksimus, gluteus medius, torokolomber kaslar ve iliopsoas kaslarda MAS araştırılabilir. Gluteus medius ve piriformis kaslardaki MAS siyatalji ile karışabilir. Tensor fascia latadaki tetik noktalar meraljia parestetika ve kalça artritisi ile karışabilir (122,123,124).

Tedavide ağrının azaltılması, eklemlerde hareket kaybının giderilmesi ve olayı başlatıcı/artırıcı faktörlerin ortadan kaldırılması amaçlanmaktadır. Tedavi yöntemlerinin başında hasta eğitimi, medikal tedavi, germe ve sprey, lokal enjeksiyon, postizometrik relaksasyon, ultrason, masaj, elektrik stimülasyonu, iskemik kompresyon ve akupunktur yöntemleri sayılabilir (117,118).

Hasta eğitiminde ise aşırı kullanım ve kötü postürün semptomları ortaya çıkaracağı veya arttıracığı anlatılır. Ayrıca hastaya germe egzersizleri de öğretilir (118).

Lokal sprey ve germe uygulamasında; önce hastaya soğutucu sprey tatbik edilir, arkasından germe egzersizleri yaptırılır. Soğuk uygulama ile refleks spazm ve ağrı azaltılır, tetik nokta inaktive edilir ve normal gerginlik kazandırılır. Germe ile de refleks spazm oluşturmada normal gerginlik sağlanmasına çalışılır. Sprey ve germe arkasından yüzeysel sıcak uygulama başarıyı arttırabilir (125,126).

Tetik noktanın inaktivasyonu amacıyla germe ve sprey tedavisi yanında yüzeysel ve derin ısı yöntemleri, masaj, izometrik egzersiz, postizometrik relaksasyon, iskemik kompresyon, akupunktur ve elektrik stimülasyonu gibi fizik tedavi yöntemleri de uygulanmaktadır (116,118,124).

Tetik nokta enjeksiyonlarının ağrıyı azaltıcı, hareket açıklığı ve kan dolaşımını ve kişinin egzersiz toleransını artırıcı etkileri bulunmaktadır. Lokal enjeksiyonlarda lokal anestetik, steroid, Botulinum toksini, diklofenak ve hatta tuzlu su kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda ise intramüsküler stimülasyon adı altında kuru iğneleme tekniği uygulanmıştır.

Medikal tedavide çeşitli analjezik, miyorelaksan ve antidepresan ilaçlar kullanılmakla birlikte, etkinlikleri tartışmalıdır. Tedavide önemli bir nokta da olayı kronikleştiren veya devam ettiren faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Bu faktörler arasında postür bozuklukları, ekstremiteler uzunluk farkları, vitamin B1, B6, B12 eksiklikleri, elektrolit bozuklukları, kronik enfeksiyonlar, bazı enflamatuvar, metabolik ve endokrin hastalıklar ile tazminat beklentisi, sekonder kazanç, anksiyete, depresyon, öğrenilmiş ağrı davranışı ve psikosomatik bozukluklar gibi psikolojik faktörler sayılabilir.

2.Kronik Yorgunluk Sendromu:

Kronik yorgunluk sendromu (KYS); açıklanamayan ve en az 6 ay süren yorgunlukla beraber, uyku bozukluğu ve psikiyatrik bozuklukların eşlik ettiği, kronik, sakatlayıcı ve tedavisi zor bir kas iskelet sistemi hastalığıdır. KYS daha çok kadınlarda ve 30-40 yaş arasında sık görülür.

Fibromyalji sendromu, benzer semptomlarla kendini gösterebilen kronik yorgunluk sendromu (KYS) ile sıklıkla örtüşebilmektedir. FM'li hastalarda topluma oranla daha sık, kronik, açıklanamamış teşhisler vardır, örneğin; irritabl bağırsak sendromu, çoklu kimyasal aşırı duyarlılık, temporomandibuler eklem disfonksiyonu, interstisyel sistitis ve psikiyatrik tanılar gibi. Sosyodemografik, immünolojik ve psikiyatrik çalışmalar bu iki sendrom arasındaki çeşitli benzerlikleri ortaya koymaktadır. KYS, genellikle önceden sağlıklı olan orta yaşlı kadınlarda görülür.

KYS ve fibromyaljide benzer nöroendokrin, psikiyatrik ve beyin görüntüleme bulguları gösterilmiştir. Magnetik rezonans görüntüleme teknikleri ile, kontrol grubuna göre KYS'lu hastalarda subkortikal beyaz madde anomalileri ve ventriküllerde genişleme tesbit edilmiştir (127). KYS'da SPECT bulguları karakteristik değildir. Ancak Ichise ve arkadaşları KYS'lu hastaların %80'inde orta derecede hipoperfüzyon tesbit etmişlerdir. Başka bir çalışmada da fokal rejyonel bozukluklar bulunmuştur (128).

Evengard ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise KYS' lu hastaların serebrospinal sıvılarındaki P maddesi oranı fibromiyaljili hastalarda görülenin tersine (fibromiyaljide yüksektir) normal bulunmuştur (129).

KYS' lu hastalarda HPA aksda anormallikler vardır. Bazı araştırmacılar KYS'lu hastalarda kortizol düzeyinin düşük olduğunu belirtmişlerdir. KYS' da serum IGF-1 düzeyi yüksek bulunmuştur (130).

KYS tedavisi multidisiplinerdir. Her iki sendromun da öncesindeki bir infeksiyonla ilişkili olduğu yönündeki iddia oldukça ilgi çekicidir. KYS, altı ay ve üzerinde devam eden yorgunluk ile karakterizedir. Tanı için öykü, fiziksel muayene ve laboratuvar tetkikler ile sebep olabilecek diğer nedenlerin dışlanması gereklidir. Yorgunluk dışında bellek ve yoğunlaşmada bozulma, boğaz ağrısı, servikal ve aksiller lenf nodlarında hassasiyet, kas ağrısı, baş ağrıları, dinlendirici olmayan uyku, fiziksel aktivite sonrası halsizlik gibi semptomlar da bulunur.

Hastalığın günümüzde en sık kullanılan tanı kriterleri, 1994'de ABD'de, Fukuda ve arkadaşlarının yayınladıkları tanı kriterleridir.

Tablo 2. Kronik yorgunluk sendromu tanı kriterleri:

Major semptomlar:

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

Minör semptomlar:

- . boğaz ağrısı,
- . ağrılı lenfadenopati,
- . hafif dereceli yüksek ateş,
- . fotofobi,
- . egzersiz sonrası 24 saatten fazla süren yorgunluk,
- . nörofizyolojik semptomlar (tekrarlayan yaygın baş ağrısı ve depresyon),
- . uyku bozukluğu,
- . eklem ağrıları,
- . kas ağrıları,
- . kaslarda güçsüzlük,

Fiziksel bulgular:

Düşük dereceli ateş (36,7-38,6 C)

Noneksudatif farenjit,

Palpe edilebilen lenf düğümleri,

Tanı kriterleri

-Major semptomlara ilave olarak 6 veya daha fazla minör semptom ve 2 fizik muayene bulgusu veya

-Major semptomlara ilave olarak 8 veya daha fazla semptom varsa tanı konur.

Fukuda ve arkadaşları ile Holmes ve arkadaşları, son 6 aydır var olan yorgunluğun eşlik ettiği en az 4 minör semptom varlığını şart koşmuşlardır. Bu nedenle kronik yorgunluk sendromu (CFS) tanısı; en az 6 aydır var olan, yeni başlayan, yatak istirahati ile geçmeyen yorgunluk ve en az 4 minör bulgu (unutkanlık veya konsantrasyon bozukluğu, boyun ağrısı, adenopati, miyalji, artralji, yeni var olan baş ağrısı, dinlendirmeyen uyku, egzersiz sonrası yorgunluk) olarak tariflemiştir.

KYS tanısı konan olguların %70'inde fibromyalji kriterleri de bulunmaktadır. Fibromyaljili hastaların %30-70'i ise KYS tanısını karşılamaktadırlar. KYS'lu hastalar da, fibromyaljili hastalarda ileri sürüldüğü gibi depresyona eğilimlidirler. Konuyla ilgili 26 çalışma, KYS'luların üçte ikisinde majör depresif bozukluk belirtileri bulunduğunu, yarısının ise geçmişte en az bir majör depresyon epizodu geçirmiş olduğunu göstermektedir. KYS ile depresyon semptomları kısmen örtüşmesine rağmen, KYS'lu hastalarda depresyon için tipik olmayan boğaz ağrısı, lenfadenopati ve aktivite sonrası halsizlik gibi semptomlar bulunur. Depresyonda görülen anhedoni, suçluluk, motivasyon azlığı gibi semptomlar yoktur.

KYS tedavisi multidisiplinerdir. Amaç; immün sistem fonksiyonunu düzenlemek besin desteği sağlamaktır. Trisiklik antidepressanlar ağrı kontrolünde, depresyon ve uyku düzenlenmesinde faydalıdır. Diğer antidepressanlar da faydalı olabilmektedir. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar; artralji, miyalji ve baş ağrısında kullanılırlar.

3. Polimiyaljika romatika:

Boyun, omuzlar ve pelvis kaslarında bir aydan fazla süren ağrı ve sabah sertliği yakınmaları ile kendini gösteren bir sendromdur. Hastaların yaşı 50'nin üzerindedir. Hastalar yataktan güçlükle kalkar, halsizlik, iştahsızlık, zayıflama ve ateş gibi sistemik yakınmaları da vardır. Fizik muayenede önemli bir bulgu saptanmaz. Kas kuvveti normal, ancak proksimal

kaslar sıkılmakla ağrılıdır. Sedimantasyon genellikle 1 saatte 50 mm üzerindedir. Anemi ve alkali fosfataz yüksekliği saptanır. Sabah sertliği ile birlikte ağrı, yaş ve sedimentasyon hızının 50'nin üzerinde olması ve ufak doz steroide iyi cevap tanı konmasını kolaylaştırır, fakat diğer yaygın ağrı nedenleri mutlaka ekarte edilmelidir. Temporal arterit seyrinde de polimiyaljika romatika yakınmaları ortaya çıktığından baş ağrısı, çenede kladikasyon, temporal arterin ağrılı ve şiş olması gibi yakınma ve bulgular varsa temporal arterit düşünmeli ve temporal arter biyopsisi yapılmalıdır. Yakınmalar 15-20 mg prednisolona birkaç gün içinde iyi cevap verir ve steroid dozu daha sonra yavaş yavaş azaltılır. Steroide birkaç ay-yıl, bazen hayat boyu devam etmek gerekebilir. Temporal arteritde ise steroid dozu daha fazladır.

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

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

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

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

8. Kas hastalıkları: Dermatomyozit ve polimiyozit gibi inflamatuvar kas hastalıklarında ağrıdan daha çok proksimal kas gücündeki azalma ana yakınmadır; hasta kolunu ve bacağı kaldıramaz.

Nekrotizan vaskülitlerin (PAN-poliarteritis nodosa) ve kollejen doku (SLE-sistemik lupus eritematosus, SS-sistemik sklerosis) hastalıkları seyrinde de yaygın ağrı ve miyozit görülebilir.

9. Viral infeksiyonların seyrinde, hastalığın kendine özgü kliniği yanında, gerek yaygın ağrı, gerekse de artrit görülebilir. En önemli özelliği üç hafta içinde kendiliğinden iyileşmesidir.

8. Parkinson hastalığı: Bu hastalıkta da kas spazmlarından dolayı yaygın ağrılar vardır.

TEDAVİ

FM semptomlarının hastalar tek tek ele alındığında zaman içinde stabil kaldığı ancak hastalar arasında büyük değişkenlik gösterdiği belirtilmiştir. Ağrı, hastalığın şiddetinin en önemli belirleyicisi iken, psikolojik durum ve fonksiyonel özrürlük de hastalığın şiddetine bağımsız olarak katkıda bulunan faktörlerdir. Fibromiyalji etyopatogenezi tam olarak bilinmediğinden, standart bir tedavi protokolü yoktur. Olası etyopatogenez teorilerinden yola çıkılarak, farklı tedavi modaliteleri uygulanmaktadır.

FM'deki patofizyolojik anomaliler, tedavi için bir temel oluşturmaktadır. Tedavi açısından önemli yaklaşımlar şunlardır:

- Periferik ve santral analjezi sağlamak
- Uyku bozukluklarını düzeltmek
- Ruhsal sorunları düzeltmek
- Kas ve yüzeyel dokulara kan akımını artırmak

Farmakolojik tedavi

Fibromiyaljide ilaç tedavisi; ağrı ve uyku bozukluğunun tedavisine odaklanır. Trisiklik antidepresanlar ve siklobenzapirin gibi santral sinir sistemi (SSS) aktif ilaçları kontrollü çalışmalarda plasebodan belirgin olarak daha etkin bulunmuştur. Düşük dozda trisiklik antidepresanlar uyku üzerindeki etkileri açısından üzerinde araştırma yapılmış olan ilk ilaç

gruplarından biridir. Antidepresan dozlarının ortalama 1/5'i miktarında uygulanan trisiklik ilaçlar uyku kalitesini geliştirmede yararlıdır. Bu sonucun, ilacın serotonin geri alımını inhibe edici etkisine ve antihistaminik etkiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu ilaçların ayrıca santral analjezik etkileri vardır. Periferik nosiseptör ve mekanoseptörler üzerinde de etkilidirler. Trisikliklerin FM' deki etkinliği depresyon üzerine olan etki nedeniyle değildir; çünkü depresyon için kullanılan dozlardan çok daha düşük dozlar kullanılmaktadır, iyileşme daha hızlı olup, genellikle 2 hafta içinde görülür. Genellikle amitriptilin, gece yatarken 10-50 mg dozunda önerilir. 10 mg amitriptilin gibi düşük dozların gece yatmadan 1-3 saat önce verilmesiyle tedaviye başlanır, doz 2 haftadan sonra artırılabilir, doz artışı 2 haftalık aralarla 5 mg olacak şekilde yapılır. Eğer başarılı olursa birkaç ay boyunca tedaviye devam edilir, eğer başarısızsa 4-6 haftalık bir süreden sonra tedavi kesilir. Yapılan çalışmalarda amitriptilinin ağrı, uyku bozukluğu, hasta ve hekime göre global değerlendirme ve manuel duyarlı nokta skoru açısından plasebo ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçlara (NSAİİ) göre belirgin şekilde üstün olduğu saptanmıştır. Bölünmüş dozlarda günde 10-40 mg siklobenzapirin de ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve duyarlı nokta sayısı üzerinde olumlu etkiler oluşturmaktadır (131,132,133).

Enflamatuvar artrit tedavisinde zaman zaman bir NSAİİ' den diğerine geçme nasıl yararlı olabiliyorsa, FM tedavisinde de gereğinde değişik tipte trisiklikler veya değişik sınıf SSS aktif ilaçları kullanılmalıdır.

Uyku apnesi, çene gıcırdatma, reflü ve periyodik bacak hareketleri gibi uyku problemlerinin, spesifik nedenleri saptanmalı ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Karbidopa/levodopa 10/100 veya klonazepam 0.5-1.0 akşam alındığında yorgun bacak semptomlarını veya periyodik bacak hareketlerini rahatlatır. Şişman hastalar ve özellikle de fibromiyaljili erkek hastalarda ciddi mekanik uyku apnesi olabilir. Bu problem değerlendirilmeli ve sürekli pozitif hava basıncı (C-PAP) uygulaması veya cerrahi yöntemlerle tedavi edilmelidir.

Son yıllarda, ağrının selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve diğer yeni antidepresanlarla (sertralin, fluoksetin, nefazodon veya venlafaksin) tedavisi gündeme gelmiştir. Bu ilaçlar indirekt olarak ağrıyı geçirmede etkili oldukları için 'adjuvan analjezikler' olarak da isimlendirilirler. FM tedavisinde fluoksetin ve amitriptilinin karşılaştırıldığı bazı çalışmalar iki tedavinin kombinasyonunun, her iki ilacın tek başına uygulanmasından daha iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. Bu nedenle bu kombinasyon sıkça önerilmektedir. Goldenberg ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 25mg/gün amitriptilin ve 20mg/gün fluoksetin kullanımının; uyku

bozukluğu, ağrı ve global değerlendirmede plaseboya göre anlamlı olarak etkin olduğunu ve her iki ilacın kombine kullanımının tek tek kullanıma göre daha üstün olduğunu tesbit etmişler, fakat hassas nokta ve Beck Depresyon skalalarında anlamlı düzelme belirlememişlerdir (131).

Depresyonu olan fibromiyaljili hastalar bir antidepresanla, depresyon için önerilen doz ve sürede tedavi edilmelidir. Anksiyete bozuklukları ve ruhsal sorunları olanlar fibromiyalji semptomlarının antidepresanlarla tedavisine daha duyarlı olabilirler; bu nedenle bu hastalara da yeterli doz ve süreyi kapsayan tedavi düzenlenmelidir. Eğer hastalarda bu ilaçlarla bağıntılı olarak uykusuzluk gelişirse, bu ilaçlar sabah alınmalı ve sedatif etkili bir antidepresan (trazodon gibi) gece tedaviye eklenmelidir. Kronik ağrılı hastalarda ise, ağrı kontrolü için klasik ilaçlar yeterli olmayabilir. NSAİİ ve asetaminofen gibi geleneksel ilaç tedavileri tek başına alındıklarında nadiren etkili olurlar. FM' de doku enflamasyonu saptanmış olmasa da, NSAİİ'ler kullanılmaktadır ve bazı kontrollü çalışmalarda etkinlikleri değerlendirilmiştir. Prednizonun da etkisiz olduğu gösterilmiştir. Klinik denemelerde naproksen ve ibuprofenin terapötik dozlarının ve günde 20 mg prednizonun plasebodan daha etkili olmadığı bulunmuştur. NSAİİ'lerin santral sinir sistemi (SSS) aktif ilaçları ile kombine edildikleri zaman sinerjik etkileri olsa da basit analjeziklerden daha etkili olmayabilir.

Bir non-narkotik analjezik olan tramadolün orta dereceli etkili olduğu saptanmıştır. İki etkisi vardır: norepinefrin geri alımını engeller ve μ -opioid reseptörleri için zayıf afinitesi vardır. 4-6 saatte bir 50-100 mg dozunda kullanılır ve ağrı artınca değil, rutin olarak kullanılmalıdır. Bulantı, boşluk hissi, baş ağrısı ve konstipasyon gibi yan etkileri engellemek için doz yavaş yavaş artırılmalıdır. Nöbet geçirimi nadir olmakla beraber, bu risk; trisiklik antidepresan, selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve opioid kullananlarda hafif olarak artabilir.

Opioid kullanımı kronik ağrı tedavisinde giderek daha fazla uygulanmaktadır. İlk seçenek olmasa da, daha az güçlü analjezikler yararlı olmadığında kullanılır. Ancak, bu konudaki ilk araştırmalar sadece fibromiyaljili hastaların bir subgrubunun opioidlere yanıt verdiğini göstermiştir. Hastalar opioid kullanımı konusunda eğitilmelidir; özellikle fiziksel bağımlılık ve alışkanlık kazanılması konusu işlenmelidir.

2002 yılının sonlarından itibaren de pregabalinin (GABA agonisti gabapentinin bileşiği) çeşitli santral sinir sistemi hastalıkları yanı sıra fibromiyalji sendromu tedavisi için de gerekli resmi başvurularının yapılacağı sanılmaktadır.

Farmakolojik olmayan tedaviler

Çeşitli fiziksel, kognitif, davranışsal ve eğitsel stratejileri kullanan ve ağrı, stres, fiziksel ve psikolojik disfonksiyonu hedefleyen ilaç dışı tedaviler multidisipliner tedavi programlarının temel bileşenleridir. İlaç dışı stratejilerin çoğunluğu kendi kendini tedaviye (self management) yöneliktir. Tedavinin ne zaman başlayacağı, ne kadar süreyle devam edileceği ve etkinliğin nasıl saptanacağı konusunda hastalar kendileri karar verirler. Fizik tedavi uzmanı ve romatologlar, fizyoterapistler, iş ve uğraşı terapistleri, hemşireler, psikologlar hastaların eğitiminde rol almalıdırlar. Diğer ilaç dışı tedaviler akupunktur, fizik tedavi modaliteleri, EMG-biofeedback, masaj, manipulasyon, duyarlı nokta enjeksiyonu şeklindedir. FM'de kaplıca tedavisi yıllardan beri önerilmektedir, ancak etkinliğine yönelik olarak iyi planlanmış çalışmalar son yıllara kadar yapılmamıştır.

Alternatif tedaviler

FM' li hastalar alternatif tedavilere sık olarak başvururlar; bu da geleneksel tıbbi tedavilerin etkisizliğini veya hastaların bu tedaviler konusundaki memnuniyetsizliğini göstermektedir.

Son yıllarda diyet ve yaşam tarzı ile kronik hastalıklar arasındaki ilişkinin giderek daha güçlendiği farkedilmiştir. Araştırmaların çoğunluğu tedaviden ziyade kronik hastalığın önlenmesine yöneliktir.

Egzersiz

İlaç dışı tedaviler arasında ilk başta uygulanan tedavi yöntemlerinden bir tanesi, egzersiz tedavisidir. Yapılan çalışmalarda FM' li bireylerin, fiziksel olarak zinde olamadıkları saptandığından tedavide aerobik egzersizler önerilmeye başlanmıştır. Aerobik egzersiz programları ile aerobik kapasite, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda belirgin değişiklikler saptanmıştır.

FM' li hastalar için uygun egzersiz programı, onların dekondisyone durumu göz önüne alınarak hazırlanmalıdır. Aerobik yoğunluk seviyesi çok yüksek olan eğitim veya çok ağır ağırlıklarla yapılan güçlendirme eğitimi kas mikrotravmasına neden olabilir; bu da kas ağrısında artış, daha fazla uyku bozukluğu ve dekondisyonla sonuçlanır.

Germe egzersizlerinin amacı ise kısalmış, gerilmiş kas bantlarını gevşetmek ve ağrıyı geçirmektir. Germe, günde bir kez veya günde birkaç kez kısa dönemlerle yapılmalıdır. Gün boyunca rutin olarak germe amacıyla aralar verme ağrıyı gidermede yardımcı olabilir. Germe öncesi kası aktif nazik hareketle ısıtma veya sıcak suya sokma, olabilecek hasarı engelleyecektir.

Güçlendirme eğitimi, kapsamlı bir egzersiz programının ikinci kısmıdır. FM' li birçok hasta kas gücünü kaybeder, bu da kasları dıştan gelebilecek hasara daha açık hale getirir. Aerobik endürans eğitimi, çeşitli şekillerde yapılabilir. Yürüyüş herhangi bir özel yetenek ve özel bir yer gerektirmez. Ilık su dolu bir havuzda yapılan su aerobiği yürüyüşe alternatif olabilir. Hastalar her durumda kollarını omuz seviyesinden aşağıda tutarak egzersiz yapmalıdırlar. Koşu bandı, kürek, bisiklet gibi egzersiz araçları da aerobik egzersiz amacıyla kullanılabilir.

Hastanın eğitimi

Tedavinin anahtar noktası öncelikle hastanın ve ailesinin FMS açısından eğitilmesidir. Hastalığın gerçek olduğu, hasta tarafından hayal edilip, onun tarafından oluşturulmadığı konusunda güvence verilmelidir. Hastalığın kronik olmasına rağmen, yaşamı tehdit etmediği, deformasyon ve kozmetik bir problem oluşturmadığı belirtilmelidir. Ağrının enflamatuvar ve yapısal olmadığı, dereceli aerobik egzersiz ve fizik tedavi programının sonuçta mutlaka yararlı olacağı belirtilmelidir. Hastaya daha sonra basit gevşeme teknikleri öğretilmeli ve stres ve stresin kronik ağrıyı uyarmadaki rolü üzerinde duran kognitif davranışsal programa hastanın adaptasyonu sağlanmalıdır.

Kognitif-davranışsal tedavi

FM' li kişiler, sürekli hoş olmayan ve ağrılı semptomları ile başedebilmek için çeşitli yetenekler geliştirmek zorundadırlar. Davranışsal tedavide bireylerin düşünce, duygu, davranış ve fizyolojik yanıtlarını değiştirebileceği ve kontrol edebileceği farz edilir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine ayaktan başvuran FM tanısı almış 18-55 yaş arası 37 kadın hasta alındı. Hastalar American College of Rheumatology(ACR) tanı kriterlerine uygun olarak yaygın vücut ağrısı ve en az 11 hassas noktası olanlardan seçildi. Kontrol grubu herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, hasta grubuna yaş ve cinsiyet olarak benzeyen, çalışmaya katılmayı kabul eden 18-55 yaş arası 30 sağlıklı kadından oluşturuldu.

Hasta verilerini değerlendirmede standart bir form kullanıldı. Değerlendirme formunda hastaların demografik ve klinik özellikleri ile tetkik sonuçları kaydedildi. Klinik duruma ilişkin olarak hasta ve kontrol grubuna uyku durumu (normal, uykuya dalmada güçlük, geceleri uyanma sıklığı, sabah yorgun kalkma), sabah tutukluğu, baş ağrısı ve bunlar dışında yakınması olup olmadığı soruldu. Hastalık aktivitesini değerlendirmek için ağrı süresi, ağrı şiddeti, sabah tutukluğu süresi ve uyku bozukluğu parametre olarak alındı.

Tüm bireyler klinik bulgular, ağrı şiddeti, fonksiyonel disabilite, sağlık durumu, anksiyete ve depresyon açısından değerlendirildi. Depresyon için Beck depresyon ölçeği (BDI), anksiyete için anlık ve sürekli anksiyete ölçeği (STAI), fonksiyonel disabilite ve sağlık durumunu değerlendirmek için sağlık değerlendirme skalası (HAQ) ve fibromiyalji etki skalası (FIQ); sabah sertliği, yorgunluk, uykusuzluk şiddeti, ağrı, kas spazmı ve hassasiyeti değerlendirmek için Likert skalası (yok (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3) ve çok şiddetli (4)) kullanıldı. Ağrı, maksimum ağrının sağ uçta sonda, ağrısızlığın ise sol uçta sonda belirtildiği 100 mm' lik çizgilerden oluşan görsel analog bir skalaya göre değerlendirildi (VAS).

Hastaların ve kontrol grubunun tümünün tam kan sayımı, biyokimyasal kan analizleri, eritrosit sedimentasyon hızı, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, üriner analiz, elektrolit değerlerine bakıldı. Bütün hastalar ve kontrol grubu psikiyatrik görüşmeler yapılarak değerlendirildi. Major depresyon gibi hastalığı olanlar çalışma dışı tutuldu. Kesin psikiyatrik anamnez ya da depresyon geçmişi olanlar çalışmaya alınmadı. Diğer tıbbi problemlere bağlı anormal laboratuvar bulguları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İGF1 düzeylerinin değerlendirmesinde; Electro Chemil Luminescence Immunassay (ECLIA) (1010/1020 Elecsys Systems Immunoassay; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) metodu kullanıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmaya alınan hastaların sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS paket programında yapıldı. Gruplar arasında kategorik değişkenler açısından fark olup olmadığı X^2 testi ile belirlendi. Hasta ve kontrol grubunun ortalamalarının karşılaştırmalarında student- t testi, hasta grubunda değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı 0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 37 fibromiyalji hastasının ve 32 kontrol grubunun hepsi kadın olup, hasta grubunun yaş ortalaması; 39.8 ± 9.78 iken, kontrol grubunun yaş ortalaması; 39.06 ± 11.48 idi. Hasta ile kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Hasta grubunun hastalık süresi 9-120 ay arasında değişmekteydi. Ortalama hastalık süresi 22.97 ± 19.29 idi. Hasta grubunun BMI' si 27.76 ± 4.96 iken kontrol grubunun BMI' si 26.09 ± 3.09 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Bizim çalışmamızdaki hastaların tamamı yaygın ağrıdan, 35'i aşırı çalışmadan, 32'si baş ağrısından, 34' ü yorgunluk ve stresten, 33'ü parestezi ve dinç uyanamamadan, 30'u şişlikten, 29' u soğuktan etkilenmekten, 26'sı uykuya dalmada zorluktan, nemden etkilenmeden ve sabah tutukluğundan, 25'i geç uyanmadan, 24' ü ağız kuruluğundan, 23'ü sık uyanmadan, 22'si gürültüden, 20'si dismenoreden, 19'u çarpıntıdan, 15' i kabızlıktan, 14' ü raynaud fenomeninden, 13' ü sık idrara çıkmadan, 8' inin idrar yaparken yanmadan yakınması mevcuttu.

	fibromiyalji	kontrol	P
Meslek:			
çalışan	2	6	0.120
ev hanımı	31	19	
emekli	2	2	
öğrenci	2	5	
Yaygın ağrı	37	-	<0.001
Baş ağrısı	32	3	<0.001
Yorgunluk	34	1	<0.001
Geç uyanma	25	1	<0.001
Ağız kuruluğu	24	1	<0.001
Uyuşma	33	1	<0.001
Şişme	30	-	<0.001
Raynaud	14	9	0.393
Çarpıntı	19	3	<0.001
Uyku dalma zorluk	26	-	<0.001
Dinç uyanamama	33	5	<0.001
Sık idrara çıkma	13	2	0.004
kabızlık	15	3	0.003
Sık uyanma	23	-	<0.001
Sabah tutukluğu	26	-	<0.000
İdrarda yanma	8	2	0.70
Soğuk	29	2	<0.001
Nem	26	-	<0.001
Aşırı çalışma	35	5	<0.001
Gürültü	22	-	<0.001
Menstruasyon dönemi	20	-	<0.001
Stres	34	6	<0.001

Tablo 3’ de FM hasta grubu ve kontrol grubunun klinik semptom ve bulguları gösterilmiştir.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş, meslek, raynaud fenomeni ve idrarda yanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Yaygın ağrı, baş ağrısı, yorgunluk, geç uyanma, ağız kuruluğu, uyuşma, şişme, çarpıntı, uykuya dalmada zorluk, dinç uyanamama, kabızlık, sık uyanma, sabah tutukluğu, soğuk, nem, aşırı çalışma, gürültü, menstruasyon dönemi ve stres açısından anlamlı fark saptandı.

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında; IGF-1 düzeyleri ($p=0.004$), hassas nokta sayısı ($p<0,001$), STAİ2 (Sürekli anksiyete) ($p<0,001$), Beck depresyon ölçeği (BDÖ) ($p<0,001$), FİQ (fibromiyalji etki skalası) ($p<0,001$), HAQ (sağlık değerlendirme skalası) ($p<0,002$), tutukluk

($p<0,001$), yorgunluk ($p<0,001$) ve kas spazmı ($p<0,001$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

	Fibromiyalji N=37	Kontrol N=32	P
Yaş	39.89±9.78	39.06±11.48	0.747
Vücut Kitle İndeksi	27.76 ±4.96	26.09±3.09	0.105
Ağrı süresi	22.97±19.29	-	<0.001
Sürekli anksiyete	48.13±10.21	40.03±6.69	<0.001
Beckdepresyonölçeği	17.81±9.26	8.50±7.73	<0.001
FİQ skoru	4.72±1.36	0.5729±0.11	<0.001
HAQ skoru	0.72±0.72	0.27±.31	0.002
Hassas nokta sayısı	16.48±1.70	4.87±1.77	<0.001
Tutukluk	1.91±0.82	-	<0.001
Yorgunluk	2.70±0.70	0.03±17	<0.001
Uykusuzluk	2.00±0.88	-	<0.001
VAS	3.56±0.92	-	<0.001
Kas spazmı derecesi	2.18±0.56	-	<0.001
Hassasiyet	2.37±0.86	0.06±.24	<0.001
IGF-1	100.97±38.62	135.02±54.45	0.004

Tablo 4’de hasta grubu ile kontrol grubunun vücut kitle indeksi, ağrı süresi, sürekli anksiyete, Beck depresyon ölçeği, FİQ skoru, HAQ skoru, hassas nokta sayısı, tutukluk, yorgunluk, uykusuzluk, VAS, kas spazmı derecesi, hassasiyet ve IGF-1 karşılaştırılması gösterilmiştir.

Fibromiyalji sendromlu hastalarda, serum IGF-1 değerleri ile klinik semptom ve bulgular arasındaki korelasyonları değerlendirdiğimizde; IGF-1 düzeyi ile yaş ($r=-0.496$; $p<0.01$), kas spazmı ($r=-0.333$; $p<0.05$), hassas nokta sayısı ($r=-456$; $p<0.01$) ve sabah tutukluğu ($r=-0.463$; $p<0.01$) arasında anlamlı korelasyon mevcuttu.

YAŞ	-,496**														
BMI	-,303	,385*													
ASÜ	-,076	,202	,110												
STAI2	-,208	-,061	,095	,255											
BDÖ	-,177	-,125	,044	,304	,716**										
FIQ	-,135	-,100	-,245	,291	,449**	,723**									
HAQ	,229	-,314	-,118	,176	,363*	,323	,523**								
HNS	-,456**	-,017	,237	,089	,157	,249	,186	-,100							
TUT	-,463**	,149	,030	,108	-,159	,123	,233	-,091	,225						
YOR	-,027	,056	,152	-,044	,079	,349*	,386*	-,029	,101	,530**					
UYKU	,003	,212	,127	,362*	,160	,439**	,447**	,136	,074	,342*	,583**				
VAS	,200	,037	-,140	,009	-,114	,168	,412**	,333*	-,074	,566**	,479**	,373*			
KSD	-,333*	,223	-,072	-,048	,043	,230	,386*	,136	-,097	,327*	,353*	,277	,421**		
HAS	,031	-,094	,080	,154	,187	,307	,341*	,054	,079	,433**	,513**	,219	,314	,246	
STAI1	-,157	,190	,153	,356*	,548**	,585**	,486**	,296	,065	,212	,183	,261	,440**	,363*	,331*
	IGF-1	YAŞ	BMI	ASÜ	STAI2	BDÖ	FIQ	HAQ	HNS	TUT	YOR	UYKU	VAS	KSD	HAS

**p< 0.01

* p<0.05

BMI: Vücut kitle indeksi

ASÜ: Ağrı süresi

STAI2: Sürekli anksiyete

BDÖ: Beck depresyon ölçeği

FIQ: Fibromiyalji etki skalası

HAQ: Sağlık değerlendirme skalası

HNS: Hassas nokta sayısı

TUT: Tutukluk

YOR: Yorgunluk

UYKU: Uykusuzluk

VAS: Görsel ağrı skalası

KSD: Kas spazmı derecesi

HAS: Hassasiyet derecesi

STAI1: Anlık anksiyete

Tablo 5: Hasta grubunun klinik özellikleri ile serum IGF-1 düzeyi arasında ki korelasyonlar

TARTIŞMA

Fibromiyalji(FM) kronik yaygın muskuloskeletal ağrı, yorgunluk, kalitesiz uyku, gastrointestinal şikayetler, psikolojik problemler gibi semptomlarla karakterize etiyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır (1). FM'deki ana şikayetlerden biri de azalmış ağrı toleransı, özellikle de hassas nokta mevcudiyetidir (2).

FM; hava, fiziksel aktivite, stres, uyku kalitesi gibi çeşitli faktörlerden etkilenir. Hastalar genellikle baş ağrısı, irritabl kolon sendromu, asteni ve menstruel bozukluklardan şikayetçidirler. Yapılan son çalışmalara göre endüstrileşmiş batılı toplumların %1,3-4,8'i FM'den etkilenmektedir ve etkilenen kişilerin %80-90'ı bayan popülasyonudur(4). Sıklıkla da doğurganlık dönemindeki bayanlar etkilenmektedir(5). FM 50 yaşın üzerindeki bayanlarda aynı yaştaki erkeklerden 6 kez daha sıktır (6). Türkiye'de her yıl yeni hasta sayısının 100.000 civarında olduğu ileri sürülmektedir ve bu rakam gittikçe artmaktadır (7). Bizim çalışma grubumuzdaki hastaların tamamı kadındı ve yaş ortalaması 39.8 ± 9.78 yıl idi.

FM semptomlarının başlaması sıklıkla bazı tetikleyici faktörlerle birliktelik göstermektedir(84). Stres kaynakları olarak tanımlanabilen fiziksel travma, infeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immunité aktivasyonu ve otoimmün hastalıkların bazı dönemleri bu tetikleyici faktörler arasında sayılabilir (85,86).

FM' nin primer semptomu kronik, yaygın ağrıdır. Ağrıya çoğu kez uyku düzensizliği, sabah yorgunluğu, halsizlik, baş ağrısı ve pareteziler eşlik eder (57,103). Fibromiyaljide semptomları görülme sıklığı şu şekilde sıralanmaktadır: Yaygın ağrı %100, yorgunluk-halsizlik %75-92, uyku bozukluğu % 56-72, sabah tutukluğu % 76-84, pareteziler %26-74, baş ağrısı % 44-56,dismenore %40-45, irritabl kolon %30-53, raynaud fenomeni %9-17 olarak belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızdaki hastaların tamamı yaygın ağrıdan, 35'i aşırı çalışmadan, 32'si baş ağrısından, 34'ü yorgunluk ve stresten, 33'ü parestezi ve dinç uyanamamadan, 30'u şişlikten, 29'u soğuktan etkilenmekten, 26'sı uykuya dalmada zorluk, nemden etkilenme ve sabah tutukluğundan, 25'i geç uyanmadan, 24'ü ağız kuruluğundan, 23'ü sık uyanmadan, 22'si gürültüden, 20'si dismenoreden, 19'u çarpıntıdan, 15'i kabızlıktan, 14'ü raynaud fenomeniden, 13'ü sık idrara çıkmadan, 8' inin idrar yaparken yanmadan yakınması mevcuttu.

FM etiyolojisi ve patofizyolojik mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Günümüzde FM' nin; periferik nosiseptif olaylar ile nöropsikiyatrik veya nörokimyasal olabilecek santral sinir sistemindeki değişiklikler arasındaki karmaşık etkileşime bağlı olduğuna inanılmaktadır. FM etyopatogenezinde uyku bozuklukları, kas oksijenizasyon değişiklikleri, psikolojik, biyokimyasal, hormonal ve immünolojik faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmektedir (13). Fibromiyaljili hastalarda serum hormon düzeyleri üzerine birçok çalışma yapılmış ancak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

GH (Growth hormon) vücutta DNA, RNA ve proteinlerin sentezini stimüle eden anabolik bir peptiddir. GH kas homeostazında ve tamirinde önemli rol oynar. IGF1, anabolik etkili olup normal kas homeostazında gerekli olan GH'unun major mediatörüdür. GH'nun yarı ömrü çok kısa olduğu için, çalışmalarda serum IGF-1 düzeyleri ölçülmüştür. GH sekresyonunun %80'i uykunun 4. fazı sırasında olmaktadır (27).

GH, uykunun 4. dönemindeki bozukluğuna bağlı olarak salınımı bozulmakta ve buna bağlı olarak somatomedin C (IGF-1)' in serum düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır. Bunun da fibromiyalji sendromunun fizyopatolojisinde ve kas ağrılarında rolü olabileceği öne sürülmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda GH düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunurken bir kısmında ise normal bulunmuştur. Somatomedin C (IGF-1) düzeyleri ise bazı çalışmalarda düşük bazılarında normal bulunmuştur. Cindaş ve arkadaşları, 32 primer fibromiyaljili kadın hasta ve aynı yaş grubunda 22 sağlıklı kadında, serum GH ve IGF-1 düzeylerini araştırmışlar; GH ve IGF-1 düzeylerini fibromiyalji grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır (134).

Bennett ve arkadaşları, FMS'li 70 kadın hastada serum IGF1 ve GH düzeylerini düşük bulmuşlardır. IGF1 düzeyindeki bu kronik düşüklüğün, GH ve hipotalamopituiter-adrenal aks cevabında bozukluk veya adrenal cevap azlığının yansıması olabileceği bildirilmiştir. GH daki bu sekresyon bozukluğu zamanla hastaları kas mikrotravmalarına eğimli kılar ve kasın iyileşme sürecinde bozulmasına neden olur (135). Yine aynı araştırmacılar daha sonra kasıtlı olarak uykusuz bırakılanlarda GH üretiminin durduğunu gözlemişlerdir (27).

Bizim kliniğimizde yapılan bir çalışmada serum GH düzeyleri açısından, fibromiyalji grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ve GH düzeyleri ile klinik semptomlar arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (136).

Mc Cain ve Tilbe, günde iki defa ölçtükleri GH düzeylerinde, fibromiyaljili hastalarda RA' lı hastalara göre anlamlı bir fark saptayamamışlardır (137). Yapılan bir diğer çalışmada ise 24 saatlik GH ve IGF-1 profili çıkarılmış ve fibromiyalji grubunda kontrollere göre GH düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunurken, IGF-1 düzeylerinde anlamlı bir fark saptanamamıştır (138).

Normal fiziksel aktivitelerle oluşan ağrı ve yorgunluk, insulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve kortizol gibi hormonların bozulmuş salınımı ile ilişkili olabilir (139). Bir çalışmada serum IGF-1 düzeyleri sağlık durumu ile ilişkili bulunmasına rağmen, Bennett ilişki bulamamıştır (135).

FM'li hastalarda uykunun 4. fazı azalmakta ve dolayısıyla düşük serum IGF1 düzeyiyle sonuçlanmaktadır. Krsrich ve arkadaşları IGF1 düzeyinin azalmasının; FM'li hastalardaki egzersiz sonrası kas dokusu mikrotravmasında artma ve onarımında bozulma ile de ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir(140). Bizim çalışmamızda da; fibromiyalji grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre serum IGF1 düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü ve IGF-1 düzeyleri ile hassas nokta sayısı, tutukluk ve kas spazmı derecesi arasında anlamlı bir ilişki vardı.

Mc Call ve arkadaşları 24 premenapozal fibromiyaljili hasta grubu ve 27 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada IGF-1 düzeyini ölçmüşlerdir. Premenapozal fibromiyaljili hastaların IGF-1 düzeyini, sağlıklı kontrol grubuyla benzer bulmuşlar; yaşın artması ve obezite ile IGF-1 düzeyinin düştüğünü tespit etmişlerdir (141). Bizim çalışmamızda da yaş ile IGF-1 düzeyleri arasında negatif bir korelasyon vardı.

Denko ve arkadaşları da 32 normoglisemik fibromiyaljili hasta grubu ve 29 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada; serum GH ve insulin düzeyini yüksek bulurken, IGF-1 düzeyini düşük bulmuşlardır (142).

Sonuç olarak; çalışmamız, fibromiyaljili hastalarda sağlıklı kontrollere göre serum IGF-1 düzeylerinin düşük olduğunu ve IGF-1 düzeyindeki düşüklüğün hassas nokta sayısı, tutukluk ve kas spazmı derecesi ile anlamlı bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. IGF-1 düzeyindeki düşüklüğün, FM etyopatogenezinde rol alabileceğini ve semptomların şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sonuçlarımızın doğrulanması için daha kapsamlı ve örnek hacmi büyük serilerle yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Amaç: Fibromiyalji(FM) kronik yaygın muskuloskeletal ağrı, yorgunluk, kalitesiz uyku, gastrointestinal şikayetler, psikolojik problemler gibi semptomlarla karakterize etiyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı fibromiyalji sendromlu hastalarda serum IGF-1 değerlerini ve klinik semptomlarla ilişkisini incelemektir.

Metod: ACR tanı kriterlerine göre tanı almış 37 hasta ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı bireyde serum IGF-1 düzeyi ve klinik semptomlarla ilişkisi araştırıldı. Tüm bireyler klinik bulgular, ağrı şiddeti, fonksiyonel disabilite, sağlık durumu, anksiyete ve depresyon açısından değerlendirildi. Depresyon için Beck depresyon ölçeği (BDI), anksiyete için anlık ve sürekli anksiyete ölçeği (STAI), fonksiyonel disabilite ve sağlık durumunu değerlendirmek için sağlık değerlendirme skalası (HAQ) ve fibromiyalji etki skalası (FIQ); sabah sertliği şiddeti, yorgunluk şiddeti, uykusuzluk şiddeti, ağrı şiddeti, kas spazmı şiddeti, hassasiyet şiddetini değerlendirmek için Likert skalası (yok (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3) ve çok şiddetli (4)) kullanıldı.

Bulgular: Fibromiyaljili hastalarda kontrol grubuyla kıyaslandığında serum IGF-1 düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0.004$). IGF1 düzeyi ile yaş ($r=-0.496$; $p<0.01$), kas spazmı ($r=-0.333$; $p<0.05$), hassas nokta sayısı ($r=-0.456$; $p<0.01$) ve sabah tutukluğu ($r=-0.463$; $p<0.01$) arasında anlamlı korelasyon mevcuttu.

Sonuç: Fibromiyaljili hastalarda sağlıklı kontrollere göre serum IGF-1 düzeylerinin düşük olduğunu ve IGF-1 düzeyindeki düşüklüğün hassas nokta sayısı, tutukluk ve kas spazmı derecesi ile anlamlı bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. IGF-1 düzeyindeki düşüklüğün, FM etyopatogenezinde rol alabileceğini ve semptomların şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Aim: Fibromyalgia (FM) is a disorder of an unknown etiology and characterized by symptoms, such as chronic widespread musculoskeletal pain, tiredness, sleep disorders, gastrointestinal complaints and psychological problems. The aim of this study is to investigate serum IGF-1 levels and their relationship with clinical symptoms in patients with fibromyalgia syndrome.

Method: In 37 patients diagnosed on the basis of ACR diagnostic criteria and 30 healthy subjects as control group, serum IGF-1 levels and their relationship with clinical symptoms were investigated. All individuals were assessed for clinical findings, pain, severity, functional disability, health state, anxiety and depression. Beck Depression Inventory (BDI) for depression, State Trait Anxiety Inventory (STAI) for anxiety, Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) for functional disability and health state were evaluated. In addition, Likert Scale (no (0), poor (1), moderate (2), severe (3) and very severe (4) was used to assess morning stiffness, tiredness, sleep disorders, pain, muscle spasm and sensitivity.

Findings: Serum IGF-1 levels in patients with fibromyalgia were found to be significantly lower with respect to controls ($p=0.004$). There was a significant correlation between IGF-1 levels and age ($r=0.496$; $p<0.01$), muscle spasm ($r=-0.333$; $p<0.05$), the number of tender points ($r=-0.456$; $p<0.01$) and morning stiffness ($r=-0.493$; $p<0.01$).

Conclusion: Our study suggest that serum IGF-1 levels in patients with fibromyalgia were lower with respect to controls and that there was a significant correlation between these low values in serum IGF-1 levels and tender points number, stiffness and muscle spasm. We have concluded that low levels of serum IGF-1 might play a role in the pathogenesis of FM and might be related to the severity of symptoms.

KAYNAKLAR

1. Goldenberg DL. Fibromyalgia end related syndromes. In; Klippel JH Dieppe PA (eds) Rheumatology. Mosby London. 15.5.1; 1998.
2. Cathey MA, Wolfe M, Kleinheksel SM et al. Socioeconomic impact of fibrositis: a study of 81 patients with primary fibrositis. Am J Med 1986; 81(suppl 3A): 78-84.
3. Ueges JM, Parker JC, Smarr KL, et al. Psychological symtoms in primer fibromyalgia syndrome. Relationship to pain, life stres and sleep disturbance: Arthritis Rheum 1990;33:1279-83.
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campell SM; Abales M, Clark P, Fam AG, Farber SJ, Fiecthner JJ, Franklin JM, Gatter RA, Hamaty D, Lessard J, Lichtbourn AS; Masi AT, McCain GA, Reynolds WJ, Romano TJ, Russell IJ, Sheon RP. The American Collage of Rheumatology 1990 criteria for classification of fibromyalgia: Report of the multicenter criteria committee. Arthritis Rheum. 1990, 33:160-172.
5. Wolfe F. Fibromyalgia: the clinical syndrome. Rheum Dis Clin North Ame 1989;15:1-18.
6. Bennett RM: Fibromyalgia and the Facts. Sense or nonsense. Rheum Dis Clin North Ame 19:45-59,1993.
7. White KP, Speechly M, Harth M, Ostbye T. The london Fibromyalgia Epidemiology study: The prevalance of Fibromyalgia send in London, Ontario. J Rheumatol 1999;26:1570-
8. Marder WD, Meenan RF, Felson DT,et al. The present and future adequaty of rheumatology manpower. A study of health care needs and physician supply (editorial). Arthritis Rheum 1991;34:1209-17.
9. Buskila D, Neumann L, Hersman E, Ggedalia A, Pres J, Sukenik S. Fibromyalgia syndrome in children-outcome study. J Rheumatol. 1995;22:525-28.
- 10.Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and chracteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum 1995; 38: 19-28.
- 11.Yunus MB. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanisms with peripheral modulation(editorial). J Rheumatol 1992;19:846-50.
- 12.Reisine S, Fifield J, Walsh SJ, Feinn R. Do employment and family work affect the health status of women with fibromyalgia? J Rheumatol 2003;30:2045-53.

13. Spath M. Current experience with 5-HT₃ receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(2):319-28.
14. Yunus MB, Khan MA, Rowlings KK. Genetic Linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1999;26:408-412 .
15. Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A Model of ases severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol* 1995;22(12):2313-8.
16. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA* 1987;22-29;257(20):2782-7.
17. Hench PK. Evaluation and differential diagnosis of fibromyalgia. Approach to diagnosis and management. *Rheum Dis Cli North Am* 1989;15(1):19-29.
18. Kayhan Ö. Fibromiyalji Sendromu (1. basım). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1993.
19. Bennett RM. The fibromyalgia syndrome. In: Kelle WN, Harris Ed, ruddy S, Sledg CB eds: *Textbook of Rheumatolog* . Philadelphia, Sauden Co 1997; 511-9.
20. Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. In Kopman WJ(Ed): *Arthritis and Allied Conditions*. Williams and Wilkins, Baltimore. 2000;1811-44.
21. Moldofsky H: Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome. *Ciba Found Symp* 1993; 173: 262-71.
22. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R et al. Muskuloskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with 'Fibroztitis Syndrome' and healty subjects. *Psychosom Med* 1975;37(4):341-51.
23. May KP, West SG, Baker MR, Ewerett DW. Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1993;94(5):505-8.
24. Carrete S, McCain GA, Bell DA, Fam AG: Evaluation of amitriptiline in primary fibrositis. *Arthritis Rheum*. 1986; 29(5): 655-659.
25. Hauri P, Hawkins DR:Alpha-Delta sleep. *Electroencephalogr clin neurophysiol* 1973;34:233-237.
26. Jennum P, Drewes AM, Andreasen A, et al. Sleep and other symptoms in primary fibromyalgia and in healty controls. *J Rheumatol* 1993;20:156-59.
27. Bennet RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992; 35(10):1113-6.
28. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Pituitary release of growth hormone and prolactin in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21(11): 2125-30.

29. Staud R, Are Tender Point Injections Beneficial? The Role of Tonic Nociception in fibromyalgia. *Current Pharmaceutical Design* 2006;12(1);23-27.
30. Mountz JM, Bradley LA, Model JG, et al. Fibromyalgia in women: abnormalities of regional cerebral blood flow in thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995;38:926-38.
31. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F: Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:550-556.
32. Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al: Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1593-1601.
33. Wolfe F, Russell IJ, Vipraio G et al; Serotonin Levels, pain, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997; 24:555-559
34. Goldenberg DL: Treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1989; 15:61.
35. Vaeroy H, Qiao ZG; Morkrid L, Forre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*.1989;16:1460-5.
36. Erdine S: Ağrı Sendromları ve Tedavisi 2003;5:34-35
37. Moldofsky H, Warsh JJ: Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in monoarticular rheumatism (fibrositis syndrome). *Pain* 1978;5:65-71.
38. McCain GA, Bell DA, Mai FM, Holliday PD. A controlled study of effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1988;31:1135-41.
39. Vaeroy H, Hele R, Forre O, Kass E, Tererius L. Cerebrospinal fluid levels of beta endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol*.1988;16:1804-1806.
40. Hapidou EG, Rollman GB. Menstrual cycle modulation of tender points. *Pain* 1998; 77(2): 151-61
41. Geenen R, Jacobs JW, Bijlsma JW. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28(2): 389-404.
42. Akkus S, Delibas N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology* 2000; 39: 1161-3.
43. İdel W, Layka H, Neeck G. Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol* 1998; 57(Suppl. 2): 81-7.

44. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, Masterson L, et al. Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2000; 27: 1526-30.
45. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1672-8.
46. Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, Press J, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol* 1993; 20(12): 2112-5.
47. Staub JJ, Althous BU, Engler H, Ryff AS, Teabucco P, Marguads K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: Effect on Thyrotropin, Prolactin and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *The American Journal of Medicine*. 92:631-41, 1992.
48. Wilke WS, Sheeler LR, Makarowski WS. Hypothyroidism with presenting symptoms of fibrositis. *J Rheumatol* 8:626-31, 1981.
49. Craft LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, et al. Hypothalamic-pituitary adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1994;37:1583-92.
50. Gur,Çevik, Saraç AJ, et al. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young females with fibromyalgia: the potential roles of depression, fatigue and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis*(in press).
51. Akkoç Y. Fibromiyalji Sendromunda etyopatogenezi, nöroendokrin ve otonomik sinir sistemi. *RASD Geleneksel Sempozyumu Özet Kitabı*, Elazığ,2001.
52. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004;50:944-52.
53. Bengtsson A, Bengtsson M: regional sympatetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain* 1988;33:161-167.
54. Martinez-Lavin M, Hermosillo MR, Sota M. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1998;11:1966-71
55. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Ingram SB, Burckhardt CS, Nelson DL, Porter JM. Symptoms of Raynaud's syndrome in patients with fibromyalgia. A study utilizing the Nielson test, digital photoplethysmography, and measurements of platelet alpha-2-adrenergic receptors. *Arthritis Rheum*.1991;34:264-93.
56. Neeck G, Riedel W. Hormonal perturbations in fibromyalgia syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 325-38.

57. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ: Primary fibromyalgia (fibrositis): Clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11:151-171.
58. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J, Reduced high –energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*1986;29:817-21.
59. Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porte J, Specht D. Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum.* 1989 Apr;32(4):454-60.
60. Svebak S, Anjia R, Karstad SI. Task-induced electromyographic activation in fibromyalgia subjects and controls. *Scand J Rheumatol.* 1993;22(3):124-30.
61. Elert J, Dahlqvist SR, Almay B, Eisemann M. Muscle endurance, muscle tension and personality traits in patients with muscle or joint pain--a pilot study. *J Rheumatol.* 1993 Sep;20(9):1550-6.
62. Soderlund K, Hultman E, Bengtsson A: Is reduced energy store or energy production rate a cause for fibromyalgia. *Scand J Rheumatol (suppl)* 1992;94:96.
63. Kravis MM, Munk PL, McCain GA, Vellet AD, Levin MF. MR imaging of muscle and tender points in fibromyalgia. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:669-670.
64. Horven S, Stiles TC, Holst A. HLA antijens in primer fibromyalgia syndrome . *J Rheum* 1992;19:944.
65. Neeck G, Riedel W. Thyroid function in patients with fibromyalgia. Syndrome. *J Rheumatol*; 19: 1120.
66. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, et al. The chronic, acrive Epstein Barr virus infection syndrome and primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1132-6.
67. Goldenberg DL. Do infections trigger fibromyalgia? *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1489-92.
68. Berg AM, Naides SJ, Simms RW. Established fibromyalgia syndrome and parvovirus B19 infection. 1993 Nov;20(11):1941-3.
69. Simms RW, Zerbini CA, Ferrante N. Fibromyalgia syndrome in patients infected with human immunodeficiency virus. The Boston City Hospital Clinical AIDS Team. *Med* 1992 Apr;92(4) : 368-74.
70. Sigal LH. Persisting symptoms of Lyme-disease-possible explanations and implications for treatment. *J Rheumatol* 1994; 21: 593-85.
71. Gur A, Karakoc M, Nas K, et al. Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia.*Clin Exp Rheumatol.* 2002 Nov-Dec;20(6):753-60.
72. Gur A, Karakoc M, Nas K, et al Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):358-61.

73. Salemi S, Rethage J, Wollina U et al. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003; 30: 146-50
74. Kelley KW, Bluthé RM, Dantzer R, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 112-18.
75. Hayley S, Merali Z, Anisman H, Stress and cytokine-induced neuroendocrine and neurotransmitter sensitization: implications for depressive illness. *Stress* 2003; 6: 19-32
76. Caro XJ, Wolfe F, Johnston WH, Smith AL. A controlled and blinded study of immunoreactant deposition at the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1986 Dec;13(6):1086-92.
77. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, et al. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Jul;40(7):743-9.
78. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des*. 2006;12(1):17-22.
79. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol* 1993; 20: 1557-60.
80. Bridges AJ. Fibromyalgia, antinuclear antibodies and clinical features of connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol*. 1993 Nov-Dec;11(6):696-7.
81. Reynolds MD. Clinical diagnosis of psychogenic rheumatism. *West J Med* 1987; 128: 285
82. Payne TC, Leavitt F, Garron DC, Fibrositis and psychologic disturbance. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 213-17.
83. Bennett R. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. Kelley WN, Harris ED, Rudy S, Sledge CB (eds.) *Textbook of Rheumatology* (4th), WB Saunders Co. Philadelphia 1993, 471-79.
84. Buskila D, Neumann L. The development of widespread pain after injuries. *J Musculoskeletal Pain* 2002; 10: 261-67.
85. Waylonis GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *Am J Phys Med Rehabil*. 1994 Nov-Dec;73(6):403-12.
86. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1994 Aug;37(8):1181-8.
87. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):212-9.

88. Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain*. 2000 Jun;16(2):127-34.
89. Finestone HM, Stenn P, Davies F, Stalker C, Fry R, Koumanis J. Chronic pain and health care utilization in women with a history of childhood sexual abuse. *Child Abuse Negl*. 2000 Apr;24(4):547-56.
90. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Theorell T, von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur Psychiatry*. 2000 Aug;15(5):295-301.
91. Bailet BE, Freedenfeld RN, Kiser RS, et al. Life time physical and sexual abuse in chronic pain patients: psychosocial correlates and treatment out-comes. *Disabil Rehabil* 2003; 25: 331-42.
92. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Aug;32(1):38-50.
93. Staud R. Fibromyalgia pain: do we know the source? *Curr Opin rheumatol* 2004; 16: 157-63.
94. Greenfeld S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 678-81.
95. Coderr TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to Pathological pain: review of clinical experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
96. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamivcally by peripheral input. *Pain* 1993; 52: 251-53.
97. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum*. 1997 Mar;40(3):446-52.
98. Kasch H, Bach FW, Stengaard-Pedersen K, Jensen TS. Development in pain and neurologic complaints after whiplash: a 1-year prospective study. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):743-9.
99. Berglund A, Alfredsson L, Jensen I, Cassidy JD, Nygren A. The association between exposure to a rear-end collision and future health complaints. *J Clin Epidemiol*. 2001 Aug;54(8):851-6.
100. Arendt-Nielsen L, Svensson P. Referred muscle pain: basic and clinical findings. *Clin J Pain*. 2001 Mar;17(1):11-9.
101. Carli G. Neuroplasticity and clinical pain. *Prog Brain Res* 2000; 129: 325-30.

102. White KP, Harth M, Speechley M, et al. A general population study of fibromyalgia tender points in noninstitutionalized adults with chronic widespread pain. *J Rheumatol* 2000; 27: 2677-82.
103. Campbell SM, Clarc S, Tindall EA, Forehand ME, Bennett RM: Clinical characteristics of fibrositis. I. A "Blinded" controlled study of symptoms and tender points. *Arthritis Rheum.* 1983; 26(7): 817-824.
104. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2002; 4: 27-35.
105. Yunus BM, Ahles TA, Aldag JC, Masi AT. Relationship of clinical features with psychological status in primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1991; 34(1): 15-25.
106. Çeliker R, Kutsal YG, Uysal FG ve ark: Fibromiyalji sendromunda psikolojik faktörlerin değerlendirilmesi. *Romatol Tıp Rehab* 1994; 5(3): 194-9.
107. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JL, Masi AT. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1991;34: r12.
108. Bradley LA, Alarcon GS, Aaron LA, Martin MY, Alberts KR, Sotolongo A. Abnormal pain perception in patient with fibromyalgia: comment on the article by Bendtson et al (letter). *Arthritis Rheum.* 1997 Dec;40 (12):2275-77.
109. Hudson N, Starr MR, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Diagnostic associations with hypermobility in rheumatology patients. *Br J Rheumatol* 1995; 34(12): 1157-61.
110. Hudson N, Fitzcharles MA, Cohen M, et al. The association of soft-tissue rheumatism and hypermobility. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 382-86.
111. Gedalia A, Pres J, Klein M, et al. Joint hypermobility and fibromyalgia in school children. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 494-96.
112. Brücke W, Lautenschlager J, Müller W: The course and topography of pain in fibromyalgia. *EULAR Bulletin* 1992; 1:12.
113. Friction JR. Myofascial pain syndrome: Characteristics and epidemiology. In: Friction JR ed. *Advances In Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press, 1990: 107-24.
114. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Kalyan-Raman K. Primer fibromyalgia syndrome and myofascial pain syndrome: Clinical features and muscle pathology. *Arch Phys Med Rehabil* 1988; 69: 451-4.
115. McCain GA. Fibromyalgia and myofascial pain syndromes: In: Wall PD, Melzack R eds. *Textbook of Pain*. London: Churchill & Livingstone, 1994: 475-92.

116. Bennett RM. Myofascial pain syndromes and the fibromyalgia syndrome: a comparative analysis. In: Friction JR, Award EA eds. *Advances In Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press, 1990: 43-65.
117. Berker E. Myofasyal ağrı sendromu ve tedavisi. *Romatol Tıp Rehab* 1997; 8(2): 121-4.
118. Simons DG. Myofascial pain syndrome due to trigger points. In: Goodgold J ed. *Rehabilitation Medicine*. St Louis: CV Mosby Co. 1988: 686-723.
119. King JC, Goddard MJ. Pain Rehabilitation: chronic pain syndrome and myofascial pain syndrome. *Arch Phys Med Rehabil* 1994; 75: 9-14.
120. Hubbard DR, Bekoff GM. Myofascial trigger points show spontaneous needle EMG activity. *Spine* 1993; 18: 1803-7.
121. Frost A. Diclofenac versus lidocaine as injection therapy in myofascial pain. *Scand J Rheumatol* 1986; 15: 153-6.
122. Reynolds MD. Myofascial trigger point syndromes in the practice of rheumatology. *Arch Phys Med Rehabil* 1980; 62: 111-4.
123. Simons DG. Myofascial pain syndrome. In: Friction JR, Award EA eds. *Advances In Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press, 1990: 1-41.
124. Çeliker R. Miyofasiyal ağrı sendromu: tanı ve tedavisi. *Romatol Tıp Rehab* 1992; 3(2): 155-60.
125. Lewit K, Simons DG. Myofascial pain: Relief by post-isometric relaxation. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 452-6.
126. Travell J. Ethyl chloride for painful muscle spasm. *Arch Phys Med Rehabil* 1952; 33: 291-8.
127. Cheshire WP, Abashian SW, Mann JD. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome. *Pain*. 1994; 59: 65-9.
128. Jain SS, DeLisa JA. Chronic Fatigue Syndrome: A Literature Review from a Physiatric Perspective. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 1998; 77: 160-167.
129. Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P, Terenius L, Fredrikson S, Henriksson KG. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated P levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. *Pain*. 1998 Nov; 78(2): 153-5.
130. Bennett AL, Mayes DM, Fagioli LR, Guerriero R, Komaroff AL. Somatomedin C (insulin-like growth factor I) levels in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychiatr Res.* 1997 Jan-Feb; 31(1): 91-96.

131. Goldenberg DL, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C: A randomized, double blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996; 36(11):1852-1859.
132. Wilke Ws: Treatment of rezistant fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 21(1):247-260.
133. Yunus MB. Recent progress in fibromyalgia syndrome.17.(Romen rakamı).ulusal fizik tedavi ve reha kongresi-Antalya, özet kitabı.
134. Cindaş A, Tüzün Ç, Uyanık BS, Yiğitoğlu R: Fibromiyalji sendromlu hastalarda serum growth hormon ve insulin-like growth faktör-I düzeyleri. *J Rheum Med Rehab* 2000; 11(1): 7-11.
135. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C, in patients with fibromyalgia syndrome: a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1113-1116.
136. Başboğa L. Fibromiyalji sendromlu hastalarda nörohormonal disfonksiyon(uzmanlık tez çalışması) 2004, Diyarbakır.
137. Mc Cain GA, Tilbe KS. Diurnal hormone variation in fibromyalgia syndrome: a comparison with rheumatoid arthritis: *J Rheumatol.* 1989;16(Suppl 19): 154-7.
138. Bagge E, Bengtsson B, Carlsson E, et al. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia. A preliminary report on 10 patients and 10 controls. *Am J Med* 1998; 104: 227-31.
139. Russell IJ. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia syndrome. *J Musculoskeletal Pain* 1996; 4: 61-92.
140. Krsrich-Shriwise S. Fibromyalgia syndrome: an overview. *Phys Ther.* 1997 Jan;77(1):68-75. Review. No abstract available.
141. McCall-Hosenfeld SS, Goldenberg DL, Hurwitz S, Adler GK. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 concentrations in women with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003 Apr;30(4):809-14.
142. Denko CW, Malemud CJ. Serum growth hormone and insulin but not insulin-like growth factor-1 levels are elevated in patients with fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2005 Mar;25(2):146-51.