

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**FİBROMİYALJİ SENDROMU İÇİN ACR 2010 TANI  
KRİTERLERİNİN TÜRK TOPLUMUNDA GEÇERLİLİK VE  
GÜVENİRLİĞİ**

**Dr. Çağrı ATİK**

**FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Prof. Dr. Yeşim KURTAIŞ AYTÜR**

**ANKARA  
2014**

# KABUL VE ONAY

## ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Çağrı ATİK	Tarih: 20 /10 / 2014
Anabilim/Bilim Dalı : Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A.B.D	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Yeşim KURTAİŞ AYTÜR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Fibromyalji Sendromu için ACR 2010 Tanı Kriterlerinin Türk Toplumunda Geçerlilik ve Güvenirliği	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

### Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Safiye TUNCER  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Yeşim KURTAİŞ AYTÜR  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof.Dr.Nesrin DEMİRSOY  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm, değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Süreyya Ergin, Prof. Dr. Mesut Birol Atay, Prof. Dr. Recep Bülent Seçkin, Prof. Dr. Gülay Dinçer, Prof. Dr. Peyman Yalçın, Prof. Dr. Safiye Tuncer, Prof. Dr. Ayşe Küçükdeveci, Prof. Dr. Şehim Kutlay, Prof. Dr. Şebnem Ataman, Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür, Prof. Dr. Haydar Gök, Prof. Dr. Birkan Sonel Tur, Doç. Dr. Nurben Süldür ve Doç. Dr. Ayşe Bölükbaşı'na eğitimimdeki emek ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, değerli yardım ve desteklerini esirgemeyen, eğitimimde büyük katkıları olan ve beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum saygıdeğer tez sorumlusu hocam Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür'e ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum. Prof. Dr. Yeşim Kurtaiş Aytür'ün yanı sıra tezimin planlanması aşamasında bana yardımcı olan Prof. Dr. Şehim Kutlay'a da teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi sayın Doç. Dr. Derya Öztuna'ya teşekkür ederim.

Rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarıma; uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım, pek çok şey paylaştığım ve aynı çalışma ortamında olmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, beraber uyum içinde çalıştığımız tüm klinik hemşirelerine, tüm fizyoterapistlere, tüm klinik sekreterlerine ve tüm klinik personeline teşekkür ederim.

Ayrıca beni büyük bir emekle yetiştirip büyüten ve bu günlere gelmemi sağlayan canım annem, babam ve kız kardeşime, her zaman yanımda olan, bana her konuda destek veren müstakbel eşime çok teşekkür ederim.

**DR. ÇAĞRI ATİK**

**ANKARA 2014**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY .....	i
ÖNSÖZ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	4
2.1. Fibromiyalji Sendromu .....	4
2.1.1. Tanım; Terminoloji ve Klinik Sınıflandırma .....	4
2.1.2. Tarihçe.....	6
2.1.3. Epidemiyoloji .....	9
2.1.3.1. Prevalans-İnsidans.....	9
2.1.3.2. Risk Faktörleri.....	10
2.1.3.3. Komorbidite .....	12
2.1.4. Etiyopatogenez .....	12
2.1.4.1. Santral Teoriler.....	14
2.1.4.2. Periferik Teoriler .....	21
2.1.5. Klinik Belirtiler .....	25
2.1.5.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler.....	25
2.1.5.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Belirtiler.....	26
2.1.5.3. Sendroma Eşlik Eden Belirtiler.....	27
2.1.5.4. Diğer Belirtiler .....	28
2.1.6. FMS ile Birlikte Olabilen Hastalıklar .....	29
2.1.7. Fizik Muayene Bulguları.....	29
2.1.7.1. Hassas Noktalar.....	30
2.1.7.2. Deri Kıvrımı Hassasiyeti.....	31
2.1.7.3. Kutanöz Hiperemi (Dermografizm).....	32
2.1.7.4. Deride Retiküler Pigmentasyon .....	32

2.1.8. Laboratuvar Bulguları ve Diğer Değerlendirme Yöntemleri .....	32
2.1.9. Tanı.....	33
2.1.10. Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler.....	37
2.1.11. Ayırıcı Tanı .....	37
2.1.12. Prognoz ve Seyir .....	39
2.1.13. Tedavi.....	40
2.1.13.1. İlaç Tedavileri .....	42
2.1.13.2. İlaç Dışı Tedaviler.....	48
2.1.13.3. Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler .....	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	53
3.1. Hasta Seçimi.....	53
3.2. Değerlendirme.....	54
3.2.1. Ağrı Şiddetinin Değerlendirmesi.....	54
3.2.2. VAS-Yorgunluk .....	54
3.2.3. VAS-Uyku (Gece Dinlendirici Uyku).....	55
3.2.4. VAS-Sabah Dinlenmeden Uyanma.....	55
3.2.5. Fonksiyonel Değerlendirme .....	55
3.2.6. Günlük Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi .....	56
3.2.7. Ruhsal Durum Değerlendirmesi.....	57
3.2.8. Hassas Nokta Sayısı ve Myaljik Skor .....	58
3.2.9. Fibromiyalji ACR 2010 Tanı Kriterleri.....	58
3.3. İstatistiksel Analiz.....	59
4. BULGULAR.....	61
5. TARTIŞMA .....	71
6. SONUÇLAR .....	81
ÖZET.....	83
SUMMARY .....	85
7. KAYNAKLAR .....	87
8. EKLER.....	116
EK 1. Hasta Değerlendirme Formu.....	116
EK 2. Fibromiyalji ACR 1990 Sınıflandırma Kriterleri .....	118
EK 3. Fibromiyalji ACR 2010 Tanı Kriterleri.....	119

EK 4. Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ).....	120
EK 5. Sağlık Değerlendirme anketi (HAQ) .....	122
EK 6. Hassas nokta sayısı ve myaljik skor değerlendirmisi .....	123
EK 7. Beck Depresyon Envanteri (BDI).....	124

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>FMS</b>	: Fibromiyalji sendromu
<b>HN</b>	: Hassas nokta
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematozus
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>ACR</b>	: American College of Rheumatology
<b>SSS</b>	: Symptom severity score
<b>TNF</b>	: Tümör nekrozis faktör
<b>IL</b>	: Interlökin
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
<b>5-HT</b>	: 5 Hidroksitriptamin
<b>MRG</b>	: Manyetik rezonans görüntüleme
<b>SSS</b>	: Santral sinir sistemi
<b>OA</b>	: Osteoartrit
<b>EBV</b>	: Ebstein Barr virusu
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>PsA</b>	: Psöriatik artrit
<b>IGF-1</b>	: İnsülin büyüme faktörü-1 (Insulin growth factor-1)
<b>WDR</b>	: Wide dynamic range
<b>NMDA</b>	: N- metil-D-aspartat
<b>VGCC</b>	: Voltaj kapılı kalsiyum kanalı (Voltage gated calcium channel)
<b>CGRP</b>	: Kalsitonin geni ile ilişkili peptid (Calcitonin gen related peptid)

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.1.</b>	Yunus'un primer fibromiyalji kriterleri (1981) .....	8
<b>Tablo 2.2.</b>	Santral sensitizasyon sendromları.....	16
<b>Tablo 2.3.</b>	ACR 1990 Fibromiyalji Sınıflandırma Kriterleri .....	34
<b>Tablo 2.4.</b>	Fibromiyalji ACR 2010 tanı kriterleri .....	36
<b>Tablo 2.5.</b>	FMS'de ayırıcı tanı .....	39
<b>Tablo 2.6.</b>	Fibromiyalji tedavisi için APS ve EULAR önerileri .....	47
<b>Tablo 4.1.</b>	FMS ve kontrol grubu hastalarının demografik özellikleri.....	61
<b>Tablo 4.2.</b>	Somatik semptomların FMS ve kontrol grupları arasındaki dağılımı .....	63
<b>Tablo 4.3.</b>	FMS ve kontrol grubu hastalarının klinik özellikleri.....	64
<b>Tablo 4.4.</b>	FMS ve kontrol gruplarının ACR 2010'a göre tanı alma yüzdeleri .....	65
<b>Tablo 4.5.</b>	FMS ve kontrol gruplarının modifiye ACR 2010'a göre tanı alma yüzdeleri .....	65
<b>Tablo 4.6.</b>	Başlangıç ve tekrar değerlendirmeler arası klinik özelliklerin uyumu .....	66
<b>Tablo 4.7.</b>	Başlangıç ve tekrar değerlendirmeler arası ACR 2010 tanı kriterleri uyumu .....	66
<b>Tablo 4.8.</b>	FMS tanısında semptom şiddeti ölçeği (SSS) ve yaygın ağrı indeksi (WPI) tanı değerlerinin ROC analizi ile incelenmesi .....	67
<b>Tablo 4.9.</b>	ROC analizi verilerine göre WPI cut-off skorları.....	68
<b>Tablo 4.10.</b>	ROC analizi verilerine göre SSS cut-off skorları .....	69
<b>Tablo 4.11.</b>	ACR 2010 tanı kriterlerinde yeni cut-off değerleri SSS skoru $\geq 7,5$ veya WPI skoru $\geq 9,5$ olarak belirlendiğinde dağılım .....	69
<b>Tablo 4.12.</b>	ACR 2010 tanı kriterlerinde yeni cut-off değerleri SSS skoru $\geq 7,5$ ve WPI skoru $\geq 9,5$ olarak belirlendiğinde dağılım.....	69
<b>Tablo 4.13.</b>	Semptom şiddeti ölçeği skoru ile FIQ skoru arasındaki korelasyon.....	70
<b>Tablo 4.14.</b>	Yaygın ağrı indeksi skoru ile FIQ skoru arasındaki korelasyon.....	70



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Sayfa No:**

<b>Şekil 2.1.</b> FMS tanısı koymada kullanılan ve ağrı açısından hassas olan noktalar.....	31
<b>Şekil 4.1.</b> Semptom şiddeti ölçeğinin ROC eğrisi.....	67
<b>Şekil 4.2.</b> Yaygın ağrı indeksinin ROC eğrisi .....	68

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS); etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik yaygın ağrı ile karakterize, genellikle yorgunluk, uyku problemleri, kognitif bozukluklar ve somatik yakınmaların eşlik ettiği, fizik muayenede palpasyonla ağrılı hassas noktaların (HN) saptandığı, hastalığa özgü laboratuvar bulguların olmadığı bir klinik tablodur (1, 2).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda, FMS'li hastalarda gelişen yaygın ağrının ve ağrı hassasiyetinin nedeni aydınlatılamamış, etyopatogenezi genetik ve çevresel faktörler ile periferik ve santral mekanizmaların rol oynadığı düşünülmekle birlikte patofizyoloji tam olarak anlaşılamamıştır (3, 4). Fibromiyalji sendromunun patogenezi açıklayabilmek amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda, araştırmacılar santral ve periferik teoriler oluşturmuştur. Santral teoriler kapsamında nöropeptid düzeyindeki değişiklikler, nöroendokrin disfonksiyon, uyku bozuklukları, santral sensitizasyon ve santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesindeki bozukluklardan şüphe edilirken; periferik teoriler kapsamında ise otonomik disfonksiyon, immünolojik fonksiyon bozukluğu, kas dokusu ve kas fonksiyon bozuklukları ile FMS patogenezi aydınlatılmaya çalışılmaktadır (5, 6).

Hastalarda ağrının yanı sıra, yaygın allodini ve hiperaljezi varlığı FMS'yi kas-iskelet sisteminin diğer kronik ağrılı durumlarından ayırır. Ağrıya eşlik eden ve sık görülen diğer özellikler yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk, paresteziler, baş ağrısı, Raynaud benzeri belirtiler, depresyon ve kaygı bozukluğudur. Fibromiyalji sendromunun kronik yorgunluk sendromu, huzursuz barsak sendromu, kronik pelvik ağrı sendromu/primer dismenore, temporomandibuler eklem ağrısı, huzursuz bacak sendromu, çoklu kimyasal hassasiyet ve interstisiyel sistit gibi diğer santral sensitivite sendromları ile örtüşen ortak özellikleri de vardır. Ayrıca hipotiroidi, depresyon, sistemik lupus eritematozus (SLE), bazı malignansiler gibi durumlarda FMS'yi taklit eder bulgular olabildiği gibi, FMS romatoid artrit (RA) benzeri bazı inflamatuvar hastalıklara da eşlik edebilir.

FMS prevalansı %2-8 arasında bildirilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde %2 (kadınlarda %3,4, erkeklerde %0,5), Kanada'da %3,3 (kadınlarda

%4,9, erkeklerde %1,6) oranında saptanmıştır (7, 8). Türkiye’de (Trabzon) 20-64 yaş grubunda 1930 kadın üzerinde yapılan bir tarama çalışması sonucunda kadınlarda FMS prevalansı %3,6 bulunmuştur (9). FMS tüm etnik gruplarda, her yaş ve cinsiyette görülmekle birlikte en sık 40-60 yaş grubu kadınları etkilemekte ve hastaların %85-90’ını kadınlar oluşturmaktadır. Görülme sıklığı kadınlarda, erkeklerden 4-9 kat daha fazladır (10). Prevalans yaşla artmaktadır. En dramatik artış 5-6. dekat arasındadır ve bu yaş grubunda görülme sıklığı %7,5-10’dur. Toplum çalışmalarında eğitim ve sosyo-ekonomik düzeyi düşük olanlarda daha sık FMS geliştiği bildirilmektedir (7-9).

Fibromiyalji sendromunda tanı klinik özelliklere göre ve diğer olası tanıları dışlama ile konur. Hastalığa özgü laboratuvar tetkiki ve tanısız yöntem yoktur. Eşlik eden başka hastalık veya durum yoksa tüm laboratuvar tetkikleri normaldir. Tanı koydurucu özel bir klinik test veya muayene bulgusu yoktur. Tanıya yardımcı olması açısından zaman içerisinde bazı kriterler geliştirilmeye çalışılmıştır. 1990 yılından bu yana hastalığın sınıflandırılması için, özellikle araştırmalarda, American College of Rheumatology (ACR) 1990 sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır (2). Bu kriterlere göre, öyküde en az 3 aydır devam eden yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı (vücudun sağ ve sol yarısında, alt ve üst yarısında ve aksiyel iskelette), tipik semptomların varlığı ve fizik muayenede tanımlanmış 18 hassas noktanın 11’inde hassasiyet saptanması ile hastada fibromiyalji olduğu düşünülebilir. Bu kriterler sınıflandırma kriterleri olarak geliştirilmesine rağmen tanı kriteri gibi de kullanılmaya başlanmıştır ve FMS tanısında oldukça yüksek duyarlılık (%88,4) ve özgüllükleri (%81,1) olduğu saptanmıştır. Zaman içerisinde ACR’ın bu kriterlerine karşı bazı itirazlar ortaya çıkmıştır. Birincisi, FMS’nin en sık tanısının konulduğu birinci basamakta hassas nokta sayısı oldukça nadir olarak değerlendirilmekte; kullanıldığında ise doğru bir şekilde yapılmamaktadır (11). Birçok hekim, hassas noktaların nasıl değerlendirileceğini bilmemektedir ve bazıları da hassas nokta muayenesi yapmayı tercih etmemektedir (12). Çünkü; hassas nokta muayenesi sırasında hastaya verilecek bilgi, bu noktalara uygulanacak basıncın şiddeti ve süresi standart değildir ve “hassasiyet” terimi yeterli bir şekilde tanımlanmamıştır. Sonuç olarak, klinik uygulamalarda, FMS tanısı genelde semptomlar temel alınarak konulmaktadır. İkinci olarak, ACR kriterlerinde göz önünde bulundurulmayan

yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif ve somatik semptomların önemi daha çok anlaşılmış ve FMS'nin anahtar özelliklerinden olarak kabul edilmeye başlanmıştır (1, 13-15). Bir diğer problem ise, iyileşme gösteren veya semptomları ve hassas noktaları azalan hastaların ACR 1990 kriterlerini karşılamaz duruma gelmesidir. Bu hastaların nasıl sınıflandırılacağı ve nasıl değerlendirileceği belirsizdir. Ek olarak, ACR sınıflandırma kriterleri, FMS hastaları arasında semptom temelinde çok az değerşkenlik olduğunu varsayarak, tanı için yüksek bir çıta koymaktadır. Bu iki konu, fibromyalji semptomlarının seviyesine göre hastaları ayırt edebilecek daha geniş temelli bir değerlendirme gereksinimini ortaya koymuştur.

Bu sakıncaları dikkate alarak, 2010 yılında, ACR klinik uygulamada alternatif yöntem olabilecek, hassas nokta değerlendiriminin yer almadığı ve semptom şiddeti ölçeğini içeren yeni kriterler yayınlamıştır (16). Bu yeni tanı kriterlerinde en temel özellik, hastanın yakınmalarının şiddeti ve vücudun belirli bölgelerindeki ağrının ayrıntılı sorgulanmasıdır. Yeni kriterlerin farklı ülkeler için geçerlilik çalışması yürütölmüş olmakla beraber (17), bu tür bir çalışma Türk toplumu için yapılmamıştır.

Bu çalışmada amaç; klinisyenin görüşü ile birlikte 1990 ACR sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı almış bir grup hastada ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterlerinin geçerlilik ve güvenilirliğini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fibromiyalji Sendromu

#### 2.1.1. Tanım; Terminoloji ve Klinik Sınıflandırma

Fibromiyalji sendromu (FMS); etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik yaygın ağrı ile karakterize, genellikle yorgunluk, uyku problemleri, kognitif bozukluklar ve somatik yakınmaların eşlik ettiği, fizik muayenede palpasyonla ağrılı hassas noktaların (HN) saptandığı, spesifik laboratuvar bulgunun olmadığı bir klinik tablodur (1, 2).

Hastalarda ağrının yanı sıra, yaygın allodini ve hiperaljezi varlığı FMS'yi kas-iskelet sisteminin diğer kronik ağrılı durumlarından ayırır. Ağrıya eşlik eden ve sık görülen diğer özellikler yorgunluk, uyku bozukluğu, tutukluk, paresteziler, baş ağrısı, Raynaud benzeri belirtiler, depresyon ve kaygı bozukluğudur. FMS'nin kronik yorgunluk sendromu, huzursuz barsak sendromu, kronik pelvik ağrı sendromu/primer dismenore, temporomandibuler eklem ağrısı, huzursuz bacak sendromu, çoklu kimyasal hassasiyet ve interstisiyel sistit gibi diğer santral sensitivite sendromları ile örtüşen ortak özellikleri de vardır. Ayrıca hipotiroidi, depresyon, sistemik lupus eritematozus (SLE), bazı malignensiler gibi durumlarda FMS'yi taklit eder bulgular olabildiği gibi, FMS romatoid artrit (RA) benzeri bazı inflamatuvar hastalıklara da eşlik edebilir.

Fibromiyalji sendromunun tanısı; öyküde yaygın vücut ağrısı, yorgunluk ve uyku bozukluğu gibi tipik semptomlar, fizik muayenede hassas noktaların varlığı ve benzer semptomlara yol açabilecek diğer hastalıkların dışlanması ile konur. Tanıyı destekleyecek hiçbir laboratuvar veya klinik test yoktur. Yapılacak tüm testler ayırıcı tanıda akla gelen hastalıkları dışlamak amacı ile yapılır. Tanıya yardımcı olması açısından zaman içerisinde bazı kriterler geliştirilmeye çalışılmıştır. 1990 yılından bu yana hastalığın sınıflandırılması için, özellikle araştırmalarda American College of Rheumatology (ACR) 1990 sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre, öyküde en az 3 aydır devam eden yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı (vücudun sağ ve sol yarısında, alt ve üst yarısında ve aksiyel iskelette), tipik semptomların

varlığı ve fizik muayenede tanımlanmış 18 hassas noktanın 11'inde hassasiyet saptanması ile hastada fibromiyalji olduğu düşünülebilir.

FMS'de klinik bulguların çeşitliliği, hasta uyumu ve tedavi yanıtlarının farklılığı, bazı yazarların bu sendromun alt gruplara ayrılması gerektiğini ileri sürmelerine neden olmuştur. Aslında FMS temel olarak primer ve sekonder olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Fakat günümüzde primer fibromiyalji için daha ileri sınıflandırmalar önerilmektedir. Thieme ve ark. primer fibromiyaljiyi 3 alt gruba ayırmışlardır (18). Birinci gruptaki hastalar disfonksiyonel olarak adlandırılmış ve anksiyetenin temel problem olduğu bildirilmiştir. İkinci grup psikiyatrik problemlerin eşlik ettiği fibromiyaljili hastaları kapsamakta, üçüncü gruptaki hastalarda ise psikiyatrik problem saptanmamaktadır. Giesecke ve ark. da benzer şekilde üç ana alt grup bildirmişlerdir (19). Birinci gruptaki hastalarda hassas noktalarda belirgin olarak artmış hassasiyet vardır, fakat psikiyatrik bozukluk saptanmamıştır. İkinci gruptaki hastalarda orta derecede hassasiyet artışı ve hafif psikiyatrik değişiklikler gözlenmiş, üçüncü gruptaki hastalarda ise depresif ve kognitif değişikliklerin belirgin olduğu psikiyatrik bozukluklar saptanmıştır. Müller ve ark. ise primer fibromiyaljiyi dört alt gruba ayırmış ve tedavinin bu gruplara göre belirlenmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir (20).

**Grup 1:** Ağrıya karşı artmış duyarlılıkla karakterize (psikolojik bozukluk yok)

**Grup 2:** Fibromiyalji ve kronik ağrıya bağlı depresyon birlikteliği

**Grup 3:** Fibromiyalji ve depresyon birlikteliği

**Grup 4:** Somatizasyon bozukluğuna bağlı fibromiyalji

ACR tarafından 1990 yılında yayınlanan fibromiyalji kriterlerine göre FMS'de primer ve sekonder ayrımı yapılması önerilmemektedir. Ancak fibromiyalji primer ve konkomitan olarak sınıflandırılabilir. Ağrıya katkıda bulunabilecek altta yatan bir hastalığın bulunmadığı durumlarda primer fibromiyalji tanısı konulur. Romatoid artrit, osteoartrit, hipotiroidi gibi kas iskelet sisteminde ağrıya katkıda bulunan hastalıklarına varlığında konkomitan fibromiyalji tanısı kullanılır. Altta yatan hastalığın tedavisi ile fibromiyalji semptomları ortadan kalkmadığı için sekonder fibromiyalji terimi kullanılmamalıdır.

### 2.1.2. Tarihçe

Kas-iskelet sistemi ağrıları ile ilgili en eski bilgilere 16. yüzyıl Avrupa tıbbi literatüründe rastlanmaktadır. 1592 yılında Fransız doktor Guillaume Baillou ağrılı kas hastalıkları ve akut romatizmal ateşi tanımladığı yazılarında ilk kez 'kas romatizması' terimini kullanmıştır. 19. yüzyılda İngiltere ve Fransa kaynaklı literatürlerde kas ağrısı patofizyolojisinden kasın konnektif dokularında meydana gelen inflamasyon sorumlu tutulmakta, ağrılı kaslarda nodüllerin ve hassas noktaların varlığı bildirilmekte ve bu noktaların palpasyonu ile yayılan/yansıyan ağrıdan söz edilmektedir. Ağrı yayılımının sinir traseleri boyunca olduğu düşüncesiyle kas romatizmasının bir tür nevroalji olduğu ileri sürülmüştür. Aynı dönemde Alman ve İskandinav kaynaklı yayınlarda konnektif dokuda değil, kasın kendisinde eksudatif/proliferatif bir sürecin olduğu ve bunun da kasta sertliğe neden olduğu ifade edilmektedir. Ancak o döneme ait yayınlarda tanımlar oldukça belirsizdir ve kas ağrısının özellikleri, bölgesel mi, yaygın mı olduğu konularında yeterli bilgi edinilememekte ve artritlerle ayrımı açık bir şekilde yapılmamaktadır. İlk kez 1880 yılında Amerika'lı bir nörolog olan Beard yorgunluk ve psikolojik rahatsızlığın da eşlik ettiği yaygın kas ağrıları olan hastalardan söz etmektedir, ancak bu semptomları modern yaşamın günlük streslerine bağlamıştır.

1904'de Sir William Gowers, kas ağrıları ve kas romatizmalarının fibröz dokudaki inflamasyondan kaynaklandığını ileri sürmüş, bu düşünce Stockman'ın fibröz dokuda ödematöz değişiklikler gördüğünü ileri sürmesiyle de kabul görmüştür (21, 22). Böylece Gowers ile 'fibrositis' terimi kullanılmış ve bir patolojik temele dayandığı düşüncesiyle, bu terim kullanım kazanmıştır (23). Yaklaşık yarım yüzyıl boyunca 'fibrositis' tanımı kullanılmıştır. Lewis ve Kellgren 1930'lu yıllarda derin kas dokusu içine hipertonic salin enjeksiyonu sonrası gelişen yansıyan ağrıyı tanımlamışlardır. 1950'li yıllarda Lewis ve Kellgren hastalardaki psikolojik değişiklikleri sorgulamaya başlamışlardır (24). 1968'de Trout FMS'yi sendrom olarak tanımlamış, yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, yorgunluk, uyku bozukluğu ve kas tendonlarının yapışma yerlerindeki hassasiyeti belirtmiştir (21). 1972'de Smythe FMS'nin tanımını yaparken bu hastalığa her yerde yaygın rastlandığına işaret etmiştir. 1975'te Moldovsky FMS'de etyolojik önemine dikkati çekerek demonstratif olarak anormal uyku paternlerini göstermiştir (21). Daha sonra Smythe

ve Moldovsky, kendi klinik deneyimleri doğrultusunda, kronik ağrı, uyku bozukluğu, sabah tutukluğu, yorgunluk ve tanımladıkları 14 noktanın 12'sinde hassasiyetten oluşan ilk fibromiyalji tanı kriterlerini yayınlamışlardır. 1976 yılında Hench; fibrozit terminolojisinin yanlış kullanılageldiğini, bu hasta grubunda yapılan pek çok araştırmanın kanıtladığı gibi herhangi bir inflamatuvar sürecin bulunmadığını, bu nedenle fibrozit terimi yerine fibröz doku (fibro-) ve kasta (miyo) ağrı (-algia) anlamına gelen fibromiyalji teriminin kullanılmasının daha uygun olacağını belirtmiştir (25).

Tüm bu gelişmelere rağmen kontrollü çalışmaların bulunmaması, normal populasyonda da ağrı, uykusuzluk ve yorgunluk gibi spesifik olmayan semptomların pek çok kişide zaman zaman görülebileceği düşüncesi ve yeterince basınç uygulanırsa herkesin kas ve tendon insertiyolarında ağrı hissedeceği iddiasıyla FMS'nin varlığı bazı klinisyenlerce şüpheyle karşılanmaya devam edilmiştir. 1981 yılında Muhammad B. Yunus 50 hasta ve yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş 50 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı ilk kontrollü çalışma ile FMS'li hastalarda ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğu gibi karakteristik özelliklerin ve hassas nokta sayısının kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada daha önce tanımlanmayan subjektif doku şişliği ve parestezi gibi semptomlar da fibromiyaljinin bir bileşeni olarak tanımlanmıştır. Gerilim tipi baş ağrısı, migren ve huzursuz barsak sendromu gibi yaygın vücut ağrılarına eşlik eden tabloların sıklığı kontrol grubuna oranla anlamlı şekilde daha fazla bulunmuştur. Ayrıca birçok farklı semptomun varlığı nedeni ile bu klinik tablo sendrom seviyesine taşınmış ve o zamandan bu yana FMS olarak anılmaya başlanmıştır. Bu çalışma aynı zamanda ilk kontrollü, objektif veriye dayalı, sağlıklı kontrollere karşı %96 sensitivite ve %100 spesifite ile hastaları ayırt edebilen FMS kriterlerinin oluşturulduğu çalışmadır (Tablo 2.1) (26).



**Tablo 2.1.** Yunus'un primer fibromiyalji kriterleri (1981)

---

**Zorunlu kriterler**

- A. En az 3 aydır devam eden yaygın ağrı veya en az 3 anatomik bölgede katılık
- B. Travma, diğer romatolojik, infeksiyöz endokrin, malignensi gibi sekonder nedenlerin laboratuvar bulguları ile ekarte edilmesi

**Major kriterler**

En az 5 hassas noktanın varlığı

**Minör kriterler**

- A. Semptomların fiziksel aktivite düzeyi ile değişiklik göstermesi
- B. Semptomların hava şartları ile değişiklik göstermesi
- C. Semptomların anksiyete ve stres varlığında şiddetlenmesi
- D. Uyku bozukluğu
- E. Yorgunluk ve halsizlik
- F. Anksiyete
- G. Kronik baş ağrısı
- H. İrritabl barsak sendromu
- İ. Subjektif şişlik
- J. Uyuşma

---

Zorunlu kriterler + major kriter + en az 3 minör kriter ya da zorunlu kriterler + 3-4 hassas nokta + en az 5 minör kriter ile fibromiyalji tanısı konulur.

1980'ler boyunca FMS çalışmaları hızla artmıştır. Araştırmacılar bu bozukluğun temel olarak kas kaynaklı olabileceği üzerinde durmuş, ancak 1986 yılında serotoninerjik/norepinejrik ilaçların semptomlar üzerindeki etkinliklerinin gösterilmesi ile yeni hipotezler ortaya atılmıştır (27). 1990 yılında ise Wolfe'un önderliğinde, ACR çok merkezli kriter komitesi tarafından yaygın ağrı ve 18 hassas noktanın tanımlandığı sınıflama kriterleri belirlenmiştir (2). 1990'lı yıllarda FMS'nin etyopatogenezinde santral sensitizasyonla giden mekanizmalarla ilgili hipotezler geliştirilmeye başlanmış, 2000'lerde araştırmacılar FMS'yi periferik patoloji temelinde açıklamaya çalışmaktan vazgeçmişler ve temel sorunun santral sinir sistemi sensitizasyonu ile ilgili olduğu görüşünde birleşmişlerdir (27-30). Gracely ve

arkadaşları, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) yöntemi ile hastalarda ağrıya karşı artmış kortikal ve subkortikal cevap olduğunu, Harris ve Clauw ise glutamat ile ilişkili ağrı yolunda farklılık olduğunu saptamışlardır (31, 32). Manuel-Lavin, Crofford, Holman ve Woods FMS'li hastalarda disotonomi ve nörohormonal anormallikler tespit etmişlerdir (33-35). Diatchenko, Maixner, Buskila, Russell ve daha birçok araştırmacı hastalığa spesifik genetik değişiklikler bulmuşlardır (29, 36-38).

Klinik pratikte tanı koyma zorluğu nedeniyle, 2010 yılında ACR tarafından 1990 ACR sınıflama kriterlerinin yerini almayan, fakat birinci basamak sağlık hekimi ve hassas nokta muayenesini bilmeyen klinisyenler için alternatif yöntem olabilecek, hassas noktaların olmadığı ve semptom şiddeti ölçeğini içeren yeni tanı kriterleri yayınlanmıştır (16).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

#### **2.1.3.1. Prevalans-İnsidans**

Hastalarda kronik yaygın ağrının ve FMS semptomlarının başlangıç zamanının bilinmemesinden dolayı insidansın tam olarak belirlenmesi oldukça zordur. Bu nedenle FMS'de prevalansın bildirilmesinin daha doğru olduğu düşünülmektedir (39).

Hastalığın belirti ve bulgularının çeşitliliğinden dolayı FMS'li hastalar farklı tanımlar alabildiğinden, hesaplanan prevalanslar tahminlerin altında kalmaktadır (40). Yapılan çalışmalar sonucunda FMS'nin tüm dünyada görülme prevalansının %0,5-5,8 arasında olduğu saptanmıştır (41-44). Yedi milyon FMS'li hastanın olduğu düşünülen Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan çalışmalarda prevalans erkeklerde %0,5, kadınlarda %3,4 ve ortalama %2, Kanada'da kadınlarda %4,9, erkeklerde %1,6 ve ortalama %3,3 olarak bildirilmektedir (7, 8). Ülkemizde Topbaş ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, FMS prevalansı 20-64 yaş arası kadınlarda %3,6'dır. Bu oran 50-59 yaş arasında en fazla olmak üzere %10,1, 20-29 yaş arasında %0,9 olarak saptanmıştır. FMS'li hastalar arasında okuma-yazma bilmeyenlerin oranı %10,7, dul kadınların oranı %8,8 saptanmıştır (9). Batı Avrupa ülkelerinde görülme sıklığı %2-10 arasında değişmektedir. Wolfe ve arkadaşları,

genel polikliniklere başvuran hastaların %5-6'sının, romatoloji polikliniklerine başvuranların ise %10-20'sinin FMS'li hastalardan oluştuğunu belirtmişlerdir (39).

Fibromiyalji sendromunun prevalansı romatoloji kliniklerinde oldukça yüksektir; ilk kez görülen hastaların %12-20'si FMS tanısı alır (26, 45) Genel dahiliye ve aile hekimliği kliniklerinde ise bu oran %5-6 arasındadır (46). Fibromiyalji sendromu, konuyla ilgilenen hekimlerin 2. sırada zamanını alan kas-iskelet sistemi bozukluğudur (47), bel ağrısı ve osteoartritten (OA) sonra 3. sıklıkta görülür (48). Fibromiyalji diğer romatizmal hastalıklara eşlik edebilir, RA'lı hastaların %20'sinde, SLE'li hastaların ise %50'sinde FMS olduğu tahmin edilmektedir (49, 50). Bu epidemiyolojik veriler de hastalığın tanısının doğru konulmasının önemini göstermektedir.

### **2.1.3.2. Risk Faktörleri**

FMS'de kesin olarak belirlenmiş risk faktörleri ileri yaş ve kadın cinsiyettir (39). Yapılan çalışmalarda özellikle aksiyel iskelete yönelik olan fiziksel travmalar, cerrahi müdahaleler, trafik kazaları ve enfeksiyonlar (Borrelia Burgdorferi, Parvovirus, Koksakivirüs, Epstein-Barr Virus-EBV, Hepatit C Virüs-HCV, Hepatit B Virüs-HBV, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü-HIV, İnsan T Hücre Lenfotrofik Virüs Tip 1-HTLV-1) sonrasında FMS görülme sıklığında artış saptanmıştır (4, 51-54). Yine travmatik çocukluk dönemi, psikolojik veya fiziksel şiddet, cinsel istismar, boşanma, terk edilme, savaş, iş sorunları, aşırı aktif ve mükemmeliyetçi yaşam tarzı gibi akut veya kronik emosyonel stres faktörlerinin de görülme sıklığını arttırdığı bildirilmektedir (55, 56). Eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzey düştükçe prevalansın arttığı saptanmış ancak sanayileşme ile ilişkisi bulunamamıştır (10, 39, 57, 58). Ayrıca yapılan çalışmalar hastalıkta genetik geçişin de önemli rol oynadığını göstermektedir (59-61) Arnold ve arkadaşları, FMS'li hastaların birinci derece akrabalarının FMS'ye yakalanma olasılığının RA'li hastalarinkinden sekiz kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır (36).

**1. Yaş:** Yapılan çalışmalar FMS prevalansının yaşla birlikte arttığını, en sık 40-60 yaş arasında görüldüğünü ve 50-79 yaş arasında %7,5-10'lara kadar yükseldiğini göstermektedir (10, 36, 57, 62, 63). FMS çocuk ve yaşlılarda da

bildirilmesine karşın görülme sıklığına yönelik veriler yetersizdir (36, 62-64). Clark ve arkadaşları, 9-15 yaş arası çocuklarla yaptıkları araştırmalarında prevalansı %1,2 olarak bildirirken, yapılan diğer çalışmalar da değerlendirildiğinde çocuklarda prevalansın %1,2-6,2 arasında değiştiği görülmektedir (40). Buskila'nın sağlıklı okul çocuklarında yaptığı çalışmada FMS %6,2 oranında saptanmıştır (65). Çocuklarda hastalığın başlangıcı genellikle 11-15 yaş arasındadır (66). Wolfe ve arkadaşları, kronik yaygın ağrının 18 yaşından 70 yaşına kadar progresif olarak arttığını ve 70 yaşında %23'lere ulaştığını bildirmişlerdir (40).

**2. Cinsiyet:** Prevalans kadınlarda %3,4-4,9, erkeklerde %0,5-1,6 arasında değişmektedir, kadın-erkek oranı ise 6-9:1'dir (8, 67). Birkaç çalışmada ağrı algılamasının kadın ve erkekler arasında farklılık gösterdiği ve kadınlarda ağrı eşiğinin daha düşük, ağrı hassasiyetinin ise daha yüksek olduğu saptanmıştır (35, 39). Çocukluk çağında görülen FMS'de ise cinsiyete göre dağılımlar eşittir (10, 64).

**3. Irk, etnik köken, sosyoekonomi:** Yapılan kısıtlı sayıda çalışma incelendiğinde FMS'nin tüm etnik gruplarda görüldüğü ve sıklık açısından etnik gruplar arasında farklılık olmadığı sonucu ortaya çıkmaktadır (10, 57, 64). Bu çalışmaların aksine Macfarlane ve arkadaşları, Güney Asyalılarda kronik yaygın ağrının daha sık olduğunu bildirmiş olup bunun D vitamini eksikliğinden kaynaklanıyor olabileceğini vurgulamışlardır (39).

Yapılan bir çalışmada, Amish etnik grubunda FMS'nin %7,3 oranında görülmesi, sosyokültürel olarak izole yaşayan toplumlarda riskin arttığını düşündürmektedir (68). Sosyoekonomik durum, pek çok psikososyal faktör ile ilişkilidir. Aynı psikososyal faktörler kronik yaygın ağrı gibi kas-iskelet hastalıklarının başlangıcı ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, farklı sosyoekonomik gruplar arasında kronik yaygın ağrının başlangıcındaki farklılıklar, sosyoekonomik durumdan çok psikososyal faktörler arasındaki farklılıklardan kaynaklanabilmektedir (39, 69).

**4. Kişisel faktörler; diyet, sigara, psikolojik faktörler:** Sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen epidemiyolojik verilere göre FMS'li hastalarda obezite prevalansı %40'dır (70). Çalışmalarda vücut kitle indeksinin (VKİ) yüksek olmasının ve sigara kullanımının semptom şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiş ancak bu faktörlerin ağrının başlangıcındaki rolleriyle ilgili yeterli

veri elde edilememiştir (71, 72). Ayrıca yapılan çalışmalarda, depresyon ve anksiyete gibi psikolojik bozuklukların FMS'yi tetiklediği sonucu ortaya çıkmaktadır (39).

### **2.1.3.3. Komorbidite**

Diğer romatizmal hastalıklar, enfeksiyonlar ve sistemik hastalıklarla fibromiyaljinin ilişkili olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Romatizmal hastalıklar içerisinde özellikle SLE'li hastalar %50'ye varan oranlarda ACR'nin fibromiyalji kriterlerini karşılamaktadır. Benzer şekilde RA'lı hastaların %20'sinde, psöriatik artritli (PsA) hastaların %24'ünde ve Behçet hastalarının ise %9,2'sinde fibromiyalji olduğu bulunmuştur. FMS hastalarının %25-50'sinde Raynaud fenomeni veya Sjögren sendromu saptanmıştır. Hastalığın özellikle erken fazında hastalar seronegatif spondiloartropati tanısı alabilmektedir. İleri yaş kişilerde FMS ve Polimiyaljiya romatika (PMR) karışıklık yaratabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda fibromiyalji ile eklem hipermobilitesi arasında da ilişki olduğu belirtilmiştir (73).

Fibromiyaljinin, sistemik hastalıklardan inflamatuvar barsak hastalıkları (%27), hipotiroidi ve hiperprolaktinemi (%71) ile ilişkili olduğu bulunmuştur (74). Huzursuz barsak sendromu, kronik yorgunluk sendromu, migren gibi fonksiyonel somatik sendromlarla sıklığı artmış olarak bildirilen fibromiyalji de bu hastalık grubunda bulunmaktadır (52, 75). Huzursuz barsak sendromlu kişilerin %30-35'inde, kronik yorgunluk sendromunda ise %70'inde fibromiyalji olduğu görülmüştür. Benzer şekilde fibromiyaljili hastaların %70'inde, kas-iskelet ağrısı olan hastaların da %30'unda kronik yorgunluk sendromu bulunmaktadır. Fibromiyalji hastalarında %57 oranında post-travmatik stres bozukluğu olduğu ve bu oranın genel popülasyondan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada, hastanede yatan kanser hastalarında %10,7 oranında FMS sıklığı saptanmıştır (40).

### **2.1.4. Etyopatogenez**

Yaygın ağrı ve hassasiyet ile karakterize bir sendrom olan FMS'nin etyolojik ve patofizyolojik mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte, bu konuda son yıllarda

önemli gelişmeler kaydedilmiştir. FMS'nin etyoloji ve patogenezinin multifaktoriyel olduğu ve farklı subgruplarda farklı faktörlerin rol oynadığı öne sürülmüştür. Bugüne kadar yapılmış fizyopatolojik mekanizmaları açıklayan çalışmalardan çıkarılan sonuçlar; bu sendromda nöroendokrin ve otonom disfonksiyonun patogeneizde rol aldığı ve genetik olarak predispoze kişilerin ortamsal, fizyolojik, psikolojik streslere maruz kalmaları ile FMS geliştiği yönündedir (76, 77). Ayrıca son yıllardaki çalışmaların ışığında, santral sinir sistemi sensitizasyonunun FMS'nin major patofizyolojik mekanizması olduğu kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra enfeksiyon, travma ve stres gibi çeşitli eksternal uyarıların da sendromun oluşumunda rolü olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlardaki kanıtlar FMS'nin genetik bir temeli olabileceğine de dikkati çekmektedir. FMS'de ağrıyı oluşturan mekanizmaların anlaşılması yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Periferik patolojinin bulunmaması ve dokularda yaygın hiperaljezinin olması FMS'de, santral mekanizmaların rolü olduğunu düşündürmüştür. Ağrısız uyarana karşı da ağrı olması, yani allodini, yine santral mekanizmayı akla getirmiştir ve FMS'de aberan santral ağrı mekanizması gündeme gelmiştir. Bu mekanizma santral sensitizasyon veya santral sensitivite olarak adlandırılmaktadır.

Santral sensitizasyon oluşumunda nörokimyasal veya nöroendokrin bozukluklar, immün disfonksiyon, dinlendirici olmayan uyku, psikolojik stres, çocukluk çağı travmaları, çevresel faktörler, genetik yatkınlık, fiziksel travma, periferik inflamasyon ve enfeksiyonların etyolojik rolleri üzerinde durulmaktadır (Şekil) (52)

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

### **Santral teoriler**

- Uyku bozukluğu
- Santral sensitizasyon, ağrı modülasyon bozukluğu
- Santral sinir sistemi (SSS) biyokimyasındaki değişiklikler
- Santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesi (kan akımında değişiklikler)
- Nöroendokrin disfonksiyon

### **Periferik teoriler**

- Kas ve kas işlevlerinde bozukluk
- Otonomik disfonksiyon

### **Diğer olası nedenler**

- Psikolojik bozukluk, posttravmatik stres ve fiziksel travma
- İmmünolojik mekanizmalar
- Genetik faktörler

#### **2.1.4.1. Santral Teoriler**

**Uyku bozukluğu:** Çalışmalarda uyku bozukluğunun prevalansı %70-99 arasında bildirilmektedir (38, 78, 79). Uyku problemleri ve kas-iskelet ağrıları arasındaki ilişki tam olarak anlaşılacakla birlikte, uyku kalitesindeki azalmanın ağrı hassasiyetini arttırdığı bilinmektedir (80).

FMS'li hastaların büyük çoğunluğunda dinlendirmeyen uyku hikayesi vardır. Genellikle uykuya dalmada sorun vardır ve hastalar sık sık uyanarak uykularının bölündüğünden yakınır. Bu durum hastaların sabahları dinlenmemiş olarak uyanmalarına neden olur. FMS'li hastaların elektroensefalografilerinde (EEG), uyku sırasında anormal paternlerin olduğu ilk kez Moldofsky ve ark. tarafından gösterilmiştir (81). Biyoelektrik özellikleri farklılıklar gösteren iki uyku türü vardır:

1- Sakin (non-REM) uyku

2- Aktif (REM) uyku

Normal bir kişi, uykuya dalınca, 60-90 dakika süreli non-REM uyku dönemine girer. Sonra REM ve non-REM uyku dönemleri birbirini izler (82). Normalde uykunun non-REM denilen 4. periyodunda, saniyede 1-2 dalganın görülmesi gerekmektedir. FMS'li hastalarda ise bu dönemin, saniyede 10-12 dalgalık bir alfa dalga akımıyla bölündüğü saptanmıştır. Bu anormal patern alfa EEG non-REM anomalisi olarak isimlendirilir ve göreceli olarak hızlı alfa dalgalarının daha yavaş olan delta dalgaları üzerine süperpoze olması ile karakterizedir. FMS'ye eşlik eden uyku bozukluğuna alfa-delta uykusu denir (81). Alfa-delta uykusu (4. dönem

uyku problemleri); bazı psikiyatrik sendromlar, emosyonel stresler, fiziksel travma sonrası, romatoid artrit, kronik yorgunluk sendromu, noktural myoklonus ve uyku apnelerinde de görülebilmektedir (83).

FMS patogenezinde yavaş dalga uyku bozukluğunun gerçek rolü ne olursa olsun yapılan çalışmalarda uyku bozukluğunun çeşitli klinik bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca uyku bozukluğunun sadece tek bir endojen bozukluğa mı bağlı olduğu, yoksa anksiyete, depresyon veya FMS'nin gece ağrısına sekonder olarak mı geliştiği, yani uyku bozukluğunun mu FMS'yi oluşturduğu, yoksa FMS'nin mi uyku bozukluğu oluşturduğu kesin olarak bilinmemektedir (6).

Delta-dalga uykusunun  $\alpha$  dalgaları ile bölünmesi sonucu büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) yapımının azaldığı bilinmektedir (84). Bu iki hormonun kasın normal rejenerasyonunda rol oynaması sebebi ile, FMS'de uyku bozukluğu sonucu ortaya çıkabilecek hormon eksiklikleri, belki de, kasın mikrotravmalarından kaynaklanan ağrıya yol açabilir (85). Ayrıca, uyku bozukluğunun, kas-iskelet sistemi ağrısı ile birlikte tutukluğa neden olduğu bilinmektedir (86).

**Santral sensitizasyon, ağrı modülasyon bozukluğu:** Santral sensitizasyon terimi, spinal kordun nöronal uyarılabilirliğindeki bir artışı ifade eder. Bu durum cevap için gerekli uyarının eşik değerinde azalma, eşik değeri üzerindeki uyarılara verilen cevaplarda artış ve reseptif alanlarda genişleme ile karakterize bir durumdur (87). Bunun sonucunda ise hiperaljezi, allodini ve yansıyan ağrı oluşmaktadır (88-90). Santral sensitizasyon sendromları; benzer yapısal patoloji olmaksızın ortaya çıkan ve birbirleriyle yer yer örtüşen bir grup sendromdur (Tablo 2.2) ve ortak mekanizma santral nöronların çeşitli sinaptik ve nörotransmitter aktiviteleri ile uyarılması sonucu oluşan santral sensitizasyondur. Merkezi sinir sisteminin (MSS) çok kolay uyarılabilir duruma gelmesinin nedenleri olarak nöral sistemin aktivasyon eşiğinin küçülmesi, uyarın algılama alanlarında görülen genişleme veya yeni algılama alanlarının ortaya çıkması ve normalde sessiz olan birincil aferent liflerin de katılımı gibi çeşitli faktörler sıralanmaktadır (87).



**Tablo 2.2.** Santral sensitizasyon sendromları

Fibromiyalji sendromu
Kronik yorgunluk sendromu
Miyofasiyal ağrı sendromu/bölgesel yumuşak doku ağrı sendromu
Post-travmatik stres bozukluğu
Kadın üretral sendromu/interstisiyel sistit
Premenstrüel sendrom
Primer dismenore
Multipl kimyasal sensitivite sendromu
Periyodik bacak hareketi sendromu
Huzursuz bacak sendromu
Temporomandibüler eklem bozukluğu
Gerilim tipi baş ağrısı
Migren

Arka boynuzda C lifleri ile ardışık olarak taşınan uyarılar, zamanla bu uyarılara verilen yanıtın belirginleşmesine yol açarak NMDA reseptörlerinin aktive olmasıyla voltaj bağımlı kalsiyum (Ca) kanallarının (Voltage-Gated Calcium Channel, VGCC) açılması sonucunda presinaptik sinir ucuna Ca girişine ve yapımı artan nitrit oksit (NO) nedeniyle, substans P ve glutamat gibi santral sensitizasyondan sorumlu ağrı yolaklarının aktivasyonunu sağlayan nörotransmitterlerin sinaptik aralığa boşalmasına neden olmaktadır. Eğer periferden gelen sinyaller kronikleşirse glutamat fazla miktarda aralığa boşaltılmakta ve sinyal gelişi kesilse bile postsinaptik sinir ucu spontan aktivite göstererek santrale ağrı sinyalleri göndermeye devam etmektedir. Bu olaya wind-up fenomeni (temporal sumasyon) denmektedir (88). Wind-up fenomeni eşit yoğunluktaki ardışık uyarılar sonrasında sağlıklı bireylerde de görülebilir ancak FMS'li hastalarda daha yoğun ve abartılı şekilde ortaya çıkmaktadır. Wind-up'tan spinal kordun arka kökündeki primer nosiseptif afferentler ile ikinci sıra nöronlar arasındaki sinapslarda bulunan NMDA reseptörlerinin sorumlu oldukları düşünülmektedir. Yine normal şartlarda ağrılı sinyallerin iletiminde rol alan bir diğer uyarıcı eksitatör nörotransmitter ise

kalsitonin geni ile ilişkili peptittir (CGRP) (91). Hem bu peptit, hem de reseptörleri, santral sensitizasyona önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. İnce miyelinli nosiseptif nöronlardan sentezlenen ve spinal korda salınan beyin-derive nörotrofik faktörün (BDNF) de santral amplifikasyonda rolü olduğu düşünülmektedir (92).

FMS’de inen inhibitör ağrı yollarında da sorun olabileceği, bu nedenle de artmış ağrı duyarlılığı olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmalarda kanda ve serebrospinal sıvıda serotonin, norepinefrin ve dopamin düzeylerinde düşüklük saptanmıştır, bu durumun da inhibisyonu etkilemiş olabileceği düşünülmektedir (31, 93). FMS’li hastalarda ağrılı uyarıların inhibisyonunda ve tekrarlayıcı ağrısız uyarıyı izleyen ağrılı uyarının baskılanmasında yetersizlik olduğu gösterilmiştir (94).

**Santral sinir sistemi biyokimyasında değişiklikler:** FMS’li hastalarda serotonin ve prekürsörü olan triptofan metabolizmalarında değişiklikler saptanmıştır. Sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında, serum serotonin konsantrasyonları azalmış, plateletlerde serotonin geri-alım reseptörlerinin sayısı artmıştır. Ağrı şiddeti ve subjektif sabah ağrısı ile serum serbest triptofan düzeyi arasında ters korelasyon vardır (95). FMS’li hastaların beyin omurilik sıvısında (BOS), 5HT’nin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asit seviyelerinde anlamlı azalma saptanmıştır (96). Trombositlerde, membran yüzeyinde serotonin geri-alım bölgeleri vardır. FMS’li hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında trombositlerdeki serotonin gerialım reseptörlerinin yoğunluğundaki artış, serum serotonin düzeyindeki azalma, serotonin yetmezliği varsayımını desteklemektedir (95). Kas-iskelet sistemi ağrısı, anksiyete, uykusuzluk, psödod depresyon, barsakla ilişkili yakınmalar, dizesteziler, hipotiroidizm, iklimle ilişkili alevlenmeler ve hatta immün hücrelerin disfonksiyonunun serotonin eksikliğine bağlı olduğu bildirilmektedir (97). Tedavide kullanılan trisiklik antidepresanların etkinliklerinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte analjezik ve uykuyu düzenleyici etkilerinin, serotonin geri alımını bloke etmelerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (98).

Nöropeptid ailesinin bir üyesi olan P maddesi de FMS’de önemi olduğu düşünülen bir biyokimyasal mediatördür. Artmış substans P düzeyleri üzüntü, gerginlik, yoğunlaşma zorluğu, ağrı ve bellek bozukluğuyla bağlantılıdır (97).

Substans P'nin etki mekanizması belirsizdir. Kuramsal olarak egzersizle, endorfinler ve opioid peptidlerle düzeyi artmakta, aksonal düzeyde salınımının inhibe edilmesiyle de ağrı duyarlılığı düzenlenebilmektedir (99). Russel ve ark.nın (97), 32 olgu ve 30 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları araştırmada FMS hastalarının beyin omurilik sıvısında (BOS) substans P düzeylerini kontrol grubundan 3 kat daha yüksek bulmuşlar, ancak substans P düzeyleri ile hassas noktalar (HN) arasında zayıf ilişki saptamışlardır. BOS substans P düzeyi ile ilişkili belirli bir klinik özellik gösterilememiştir. Kronik yorgunluk sendromlu hastalarda da BOS'daki P maddesi düzeyi normal iken, FMS'li hastalarda yüksek bulunmuştur (100). BOS'ta CGRP düzeyleri de yüksektir.

Endorfin hipotezinin varlığı Moldofsky ve arkadaşlarının, zorlu egzersize bağlı olarak endorfin sisteminin aktive olduğu bilinen maraton koşucularında uykuyu bozmalarına rağmen fibromiyalji semptomlarının gelişmemesi veya McCain'in kardiyovasküler egzersiz yapan hastalarda ağrı, HN skorları ve psikolojik sıkıntıda azalma olduğunu göstermesi gibi dolaylı yollarla belirtilmiştir (101, 102). Bu çalışmalara karşın, Vaeroy ve arkadaşları iki ayrı çalışmada, FMS'li hastaların BOS'unda 'endorfin, dinorfin A, metenkefalin, arjinin-fenilalanin' düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulamamışlardır (103).

Adrenerjik aktivite artışı anksiyete, sikka semptomları, Raynaud benzeri fenomenin yanı sıra huzursuz barsağa neden olabilir. FMS'nin asıl bulgusu olan yaygın ağrı da sempatik disfonksiyonla açıklanabilir. Russel ve ark. (104) BOS'da norepinefrin düzeyinin düşüklüğünü tespit edip, bunun FMS etyopatogenezinde rol oynayabileceği görüşünü ortaya atmıştır. Bu çalışmada, norepinefrin düzeyleri ile hassas nokta sayısı, ağrı ölçeği ve Hamilton anksiyete skorları arasında bir ilişki bulunmuştur. Yunus ve ark. (105), FMS'li hasta ile kontrol grubu arasında serum ve idrar katekolamin değerleri yönünden anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Normal şartlarda dopaminin bir anti-nosiseptif nörotransmitter olarak çeşitli beyin bölgelerinde rol oynadığı, nosiseptif bilginin limbik sistem ve striatumda işlenmesinde major rolü üstlendiği düşünülmektedir (106). FMS hastalarının derin kaslardan gelen ağrılı uyaran süresince, bazal ganglionlardan dopamin salgılamadıkları, buna karşın normal bireylerin yeterli miktarda dopamin

salgıladıkları pozitron emisyon tomografisi (PET) ile gösterilmiştir. Aynı zamanda, normal bireylerde bazal ganglionlardan salgılanan dopamin miktarı ile hissedilen ağrı arasında anlamlı ilişki varken, FMS'li hastalarda bu ilişki gösterilememiştir (107). Bu veriler, dopaminin anti-nosiseptif fonksiyonunun FMS'li hastalarda bozuk olduğunu düşündürmektedir.

**Santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesi (kan akımında değişiklikler):** FM'li hastalarda yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında beyinde ağrıyla ilişkili yapılarda çeşitli değişiklikler olduğu gözlenmiş, SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) çalışmaları ile talamusta tek veya çift taraflı bölgesel kan akımında azalma saptanmıştır (108, 109). Bu azalmanın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, uzamış uyarıcı nosiseptif girdinin bu bölgenin aktivitesini azalttığı düşünülmektedir; yani, talamustaki azalmış kan akımı kronik yaygın ağrıya yanıt olarak ortaya çıkan tonik inhibisyon ile uyumludur. Fibromiyalji sendromlu hastalarda, ayrıca, ağrılı uyaran ile ikincil somatosensoriyel korteks, insula ve anterior singulat kortekste kontrol grubuna göre artmış aktivite gözlenmiştir (110, 111). Somatosensoriyel hiperperfüzyon ve anterior temporal hipoperfüzyon derecesinin hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (112). Buna karşın, nosiseptif uyarı sırasında rostral anterior singulat korteks, talamus gibi ağrıyı inhibe eden inen yollarda azalmış aktivite gözlenmektedir (113). Kaudat nükleusta izlenen bölgesel kan akımında azalma, ağrılı uyarıyı oluşturacak eşik değerinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan çalışmalarda da, sınırlı veri olmakla birlikte, FMS'li hastalarda dopaminerjik aktivitede azalma gözlenmiştir (114). Beyindeki bu limbik yapıların disfonksiyonunun nöroendokrin, otonomik ve immün fonksiyondaki sapmalara da katkıda bulunabileceği, ağrı ve duygudurum değişikliklerinin daha da kötüleşmesine yol açabileceği düşünülmektedir (107).

Fibromiyalji sendromlu hastalarda manyetik rezonans görüntüleme ile yapılan morfometrik analizlerde kontrol grubuna göre amigdala, singulat korteks ve hipokampus gibi beyin bölgelerindeki gri madde hacminde azalma ve yaşla ilişkili gri madde kaybında beklenenin 3 katı artış; yani beynin erken yaşlanması, gösterilmiştir (115). Gri madde hacmindeki kaybın hastalık süresi ile orantılı olduğu,

kaybın sadece stres ve ağrı ile ilişkili bölgelerde değil, bilişsel fonksiyonlarla ilişkili alanlarda da olduğu saptanmıştır.

**Nöroendokrin disfonksiyon:** Hipotalamik-pitüiter-adrenal (HPA) aks fonksiyon bozukluğu FMS'li hastalarda görülen temel bir nöro-endokrin özelliktir. Bunların başlıcaları; plazma kortizolünün diüurnal ritminde bozulma, akşamları kortizol düzeyinde göreceli yükseklik, hastaların %30 kadarında deksametazon testinde anormallik ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol miktarında düşüklüktür. FMS'li hastalarda, HPA aksını aktive ve inen ağrı yolağını inhibe eden CRH düzeyi düşük, ACTH salınımı ise aşırı düzeydedir. Buna karşın kortizol düzeyi yeterince artış göstermemektedir. Crafford ve ark. FMS'li hastalarda 24 saatlik üriner serbest kortizol düzeylerini sağlıklı kontrollerden daha düşük bulmuşlar, CRH stimülasyonuna kortizol cevabının, FMS'li hastalarda sağlıklı gruba oranla azaldığını göstermişlerdir (35). Gür ve ark.nın yaptığı bir çalışmada FMS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha düşük kortizol düzeyleri bulunmuş ve bu kortizol düşüklüğünün daha çok depresyon skoru yüksek çıkan hastalarda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Ayrıca FMS'li hastalarda, yorgunluk ve uyku düzensizliği olanlar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, kortizol düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuş olup kortizol düzeyi ve hassas nokta sayısı arasında negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır. Kontrollü çalışmayı içeren bir meta-analizde ise FMS'li bayan hastalarda kortizol düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir (116). HPA aksının uyarılması ile ortaya çıkan hormon yanıtlarında da bozukluk olduğu düşünülmektedir (117). HPA aksının düzenlenmesinde önemli rol üstlenen serotoninin serumdaki düzeyi de FMS'de düşük bulunmaktadır (118, 119).

FMS'li hastalarda, büyüme hormonu (growth hormone, GH) düzeyi gündüz normal iken uykuda azalır. GH derin uyku durumunda salgılandığı için bu sonuç FMS'li hastalarda görülen uyku bozukluğu ile açıklanabilir (120). Yapılan bir başka çalışmada, FMS'li hastalarda normal veya düşük IGF-1 düzeylerinde serum GH düzeylerinin yüksek saptanması hastalığın patogeneğinde GH rezistansının rol oynayabileceğini düşündürmektedir (121). Landis ve arkadaşları ise FMS'li hastalarda gece GH ve prolaktin (PRL) düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlar ve FMS'li hastalarda uyku sırasında her iki hormon seviyelerinde düşüş olduğunu saptamışlardır (122). Prolaktinin gece sekresyonu, GH gibi kısmen

uykuya bağımlı olduğu için FMS’de potansiyel olarak önemli olabileceği düşünülmüştür. Uykusuz kalan kişilerde serum GH’nun yanı sıra prolaktin konsantrasyonlarında da azalma görülür (122). GH salgısındaki azalmanın, aynı zamanda kas mikrotravmasına ve/veya mikrotravmanın neden olduğu hasarın iyileşme sürecinin bozulmasına neden olduğu da ileri sürülmüştür.

FMS’de tirotropin salgılayıcı hormona (TRH) yanıt olarak tiroid stimüle edici hormon (TSH) ve tiroid hormonlarının sekresyonlarının beklenenden az olması TRH’ye hipofizer yanıtın azaldığını göstermektedir. Günümüzde otoimmün tiroid hastalıklarının FMS oluşumunda predispozan faktör olabileceği görüşü hakimdir. Bazzichi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tiroid otoimmünitesi olan FMS’li hastalarda kuru göz, dizüri, allodini, görme bulanıklığı ve boğaz ağrısı şikayetlerinin daha fazla olduğunu saptamışlardır (123). Bir başka çalışmada ise Hashimoto tiroiditi olan hastaların %31’inde FMS saptanmıştır (124).

Yapılan çalışmalarda östrojen ile P maddesi ve serotonin arasında bir ilişkinin var olduğu ve bu iki nörotransmitterin beyinde östrojen tarafından modüle edildiği gösterilmiştir (125). Buna ek olarak yapılan deneysel çalışmalarda iskelet kası miyoblastlarında östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir (126). Bununla birlikte Akkuş ve ark. (127), FMS’li kadın hastalarla sağlıklı kontroller arasında serum östradiol, LH ve FSH seviyelerinin anlamlı farklılık göstermediğini bildirmişlerdir.

Ayrıca bir çalışmada, FM’li hastalarda plazma melatoninin gece düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (128). Melatonin seviyelerinin artışı stres nedeniyle hipotalamik bozukluklara artmış duyarlılığın bir göstergesi olabilir.

#### **2.1.4.2. Periferik Teoriler**

**Kas ve kas işlevlerinde bozukluk:** Kaslarda ağrı ve hassasiyet olması nedeniyle önceki çalışmalar kas patolojisi üzerine odaklanmıştır. Ancak dikkatli ve kontrollü çalışmalar ile kas metabolizmasında ve histopatolojisinde kontrollere göre belirgin bir fark olmadığı saptanmıştır. Manyetik rezonans (MR) spektroskopisi ile yapılan çalışmalarda yüksek enerjili fosfat metabolitlerinde ve inorganik fosfat düzeylerinde kontrollere oranla fark olmadığı gözlenmiştir. İmmunokimyasal ve moleküler çalışmalar ile kasda substans-P düzeylerinin normal olduğu belirlenmiştir.

Sintigrafi çalışmaları ile subklinik bir sinovit ve yumuşak dokuda inflamasyon belirtisi olmadığı gösterilmiştir (129, 130). Kas biyopsilerinde en göze çarpan bulgu lokal anoksidir.

FMS hastalarında postural kaslarda gevşeme güçlüğü ve performansta azalma saptanmıştır. Buna karşı dinamik ve izometrik kas kuvveti kontroller ile benzer bulunmuştur (131). Pek çok çalışmada FMS'li hastaların kaslarının ultrastrüktürel yapısı ve fonksiyonlarında bozulma olduğu gösterilmiştir. Hassas noktalarda kas oksijen doku basıncının araştırıldığı çalışmalarda etkilenen kasların hassas noktalarında mikrosirkülasyonda azalma, kaslarda düşük oksijenizasyon varlığı, egzersiz esnasında kas kan akımının kontrollere oranla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular FMS'ye spesifik değildir ve sedanter yaşayanlarda da tespit edilmiştir FMS'de kaslarda oluşan intrinsik bozuklukların inaktivite ve ağrıya ikincil olduğu düşünülmektedir (131). Elektron mikroskopi ile yapılan kas biyopsisi sonuçları kontrollü çalışmalarda normal olarak rapor edilmiştir (132).

**Otonomik disfonksiyon:** FMS'de kronikleşmiş bir otonom sinir sistemi (OSS) hiperaktivitesi olmasına rağmen strese karşı yetersiz sempatik cevap (OSS hipoaktivitesi) mevcuttur (150), parasempatik aktivite yetersizdir ve genellikle kalp hızı değişkenliği ile ölçülür. Çalışmalarda egzersiz, hipoglisemi, tilt table ve soğuk basınç testleri ile oluşturulan stres sonrasında vazokonstriksiyon ve ortostatik hipotansiyon gibi otonomik disfonksiyon bulguları gözlenmiştir (38, 133). Ulaş ve arkadaşları FMS'li hastalarda sempatik deri yanıtını değerlendirdikleri çalışmalarında, latansta gecikme olduğunu, amplitüplerde değişiklik olmadığını gözlemlemişlerdir. Derin nefes sırasında RR intervalinde ve kalp hızında değişiklik saptamışlardır (134).

FMS'ye eşlik edebilen Sikka sendromu, Raynaud fenomeni, anksiyete ve huzursuz barsak sendromu kronik OSS hiperaktivitesi ile, düşük kan basıncı, baş dönmesi ve baygınlık ise OSS hipoaktivitesi ile ilişkili olabilir (5, 90, 134). FMS'de görülen yaygın ağrının sempatik disfonksiyonla, yorgunluğun ise strese karşı bozulmuş sempatik cevapla açıklanabileceği düşünülmektedir. OSS disfonksiyonu sonucu oluşan noktörmal sempatik hiperaktivite uyanıklığı ve uykunun bölünme sıklığını artırarak hastalarda bozulmuş uyku paternine ve kötü uyku kalitesine neden

olabilir (5). Yine FMS’de görülen subjektif şişlik hissinin, ağrının kendisinden kaynaklanıyor olabileceği gibi, otonomik disfonksiyon sonucunda da ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (134).

**Psikolojik bozukluk, posttravmatik stres ve fiziksel travma:** Yapılan çalışmalarda spesifik bir patofizyoloji ve laboratuvar bulgusunun tespit edilememesi bazı araştırmacılarda hastalığın psikolojik orijinli olabileceği fikrini doğurmuştur. FMS semptomlarının başlaması sıklıkla bazı tetikleyici faktörlerle birliktelik göstermektedir. Stres kaynakları olarak tanımlanabilen fiziksel travma, infeksiyonlar, emosyonel sıkıntılar, endokrin bozukluklar, immunité aktivasyonu ve otoimmün hastalıkların bazı dönemleri bu tetikleyici faktörler arasında sayılabilir (50, 135). Premorbid psikiyatrik durumlar, FMS gelişmesi için yatkınlık oluşturmaktadır. Depresyon bulguları gösteren FMS’li hastalarda diğer kronik ağrılı durumlarda olduğu gibi şiddetli kronik ağrıyı da içeren somatik semptomlar daha sık görülmektedir. Ancak depresyonlu ve depresyonsuz FMS’li hastalar karşılaştırıldığında hassas nokta sayısı ve psikolojik bozuklukların şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (136, 137). Yapılan bir başka çalışmada, FMS’lilerin yalnız %30’unda psikolojik morbidite saptanmıştır (138). Bu bulgular; psikolojik etyopatogenezi dışlamamakla birlikte, FMS ile psikolojik bozukluklar arasındaki ilişkiye kuşkuyla bakmamıza yol açan bir sonuçtur.

FMS’li hastaların %14-23’ünde semptomların fiziksel yaralanma, travma veya cerrahi girişim sonrası başladığını bildiren yayınlar vardır (139). Buradan yola çıkarak, fiziksel travmanın C liflerinde P maddesi seviyelerinde değişime ve santral kaynaklı ağrıya neden olabileceği veya dolaylı olarak hareketsizlik ve sakatlık sonucu FMS’nin semptomlarının başlayabileceği belirtilmiştir (140). Bununla birlikte bu hastalarda fiziksel travma ile kronik ağrı arasında doğrudan bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir.

**İmmunolojik mekanizmalar:** FMS’de non-enflamatuvar süreçler rol oynamasına rağmen, hastalıkta görülen hiperaljezi, allodini, yorgunluk, ateş, uyku bozukluğu, anksiyete, bilişsel disfonksiyon gibi semptom ve bulgular araştırmacılara sitokinlerin patofizyolojide rol oynayabileceğini düşündürmektedir (141, 142). Günümüzde enflamasyonda önemli rol oynayan Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ),



IL-1 $\beta$ , IL-6 ile IL-8'in sempatik sinir sistemi ve HPA aks regülasyonunda etkili olabileceği görüşü hakim olup yapılan çalışmalarda bu sitokinlerin doğrudan santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumunda rol oynadıkları gösterilmiştir (141, 142). IL-1 PRL, GH ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımını artırıp, tiotropin salınımını azaltarak yorgunluk, ateş, aşırı uyku haline neden olurken, TNF- $\alpha$  allodiniye, IL-6 ise yorgunluk, bilişsel disfonksiyon, depresyon ve ağrıya yol açmaktadır (142). Wang ve arkadaşları, FMS'li hastaların serumlarında sempatik ağrıda mediatör olarak rol oynayan IL-8 seviyelerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (143). Gür ve arkadaşları ise yaptıkları araştırmalarında bu çalışmaya benzer şekilde FMS'li hastaların serumlarında IL-2r ve IL-8 düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmiş ve IL-8 düzeyleri ile ağrı şiddeti arasında ilişki olduğunu saptamışlardır. Yaptıkları başka bir çalışmada ise sol kaudat nükleus kan akımı ile serum IL-2r düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir (5). Kaufmann ve arkadaşları sağlıklı kontrollerle yaptıkları çalışmalarında, lenfosit subgrup analizi yaparak FMS'li hastalarda CD8+ T lenfosit sayısının kontrol grubuna göre düşük olduğunu saptamışlardır (144).

Son yıllarda FMS'nin immün sistemin regülasyonunun bozukluğuna bağlı olarak gelişebileceğini bildiren yayınlar artmıştır. FMS'li hastaların %50'si şikâyetlerinin grip benzeri ateşli bir hastalıktan sonra ani olarak başladığını ifade etmektedir. Ayrıca Coxackie, parvo ve HIV virüsü enfeksiyonlarından sonra da FMS geliştiği bildirilmiştir. Lyme hastalığı geçiren bazı vakalarda FMS tanısı konduğu ve bu hastaların çoğunun uygun antibiyotik tedavisine rağmen şikâyetlerinin gerilemediği bildirilmiştir. Bu nedenle FMS'de aktif enfeksiyonun doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun immün bir süreci tetikleyebileceği düşünülmüştür (145).

Antinükleer antikor (ANA) prevalansı çalışmaları çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Yunus ve ark.nın (146) çalışmalarında FMS'li hastalarda ANA pozitifliği sağlıklı kontrol grubuna göre farklılık göstermemiş, ancak FMS'li hastalarda subjektif ağız kuruluğu daha yaygın olarak saptanmıştır. Bridges de FMS'li hastalarda saptanan ANA pozitifliği veya titrasyonu ile klinik bulgular arasında bağlantı saptayamamıştır.

**Genetik faktörler:** FMS’de ailesel bir yatkınlık olduğunu destekleyen çalışmalar vardır. FMS ve RA olan hastaların yakınlarını inceleyen çalışmalar FMS’nin aynı ailede görülme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Genetik faktörlerin rolü olduğu aile, ikiz ve moleküler genetik çalışmaları ile gözlenmiştir. Ağrı eşiğinin düşük olması FMS hastalarının semptomu olmayan birinci derece yakınlarında da görülmektedir. Çeşitli etnik gruplarda FMS varlığı araştırılmış, kırsal kesimlerde kentsel bölgelere oranla daha sık olduğu görülmüştür.

FMS’nin serotonin, dopamin, katekol-O-metiltransferaz (COMT) ve HLA ile ilişkili olduğu düşünülmüş, FMS ile HLA antijen arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. COMT gen polimorfizminin FMS’de kontrol grubuna göre farklı olduğu gözlenmiştir. 5-HT2A reseptör polimorfizmi saptanmış ve T/T genotipinin FMS’de ağrı şiddeti ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

FMS patogenezinde serotonin sistemindeki değişikliklerin rolü olması nedeniyle bu konuya yönelik yürütülen genetik çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Serotonin transporter gen (5-HTT) polimorfizmi FMS’de olduğu gibi birçok santral sensitivite sendromu ile de ilişkili bulunmuştur. FMS’de S/S genotip sıklığı yüksek bulunmuştur. Ancak, monoamin oksidaz A geni polimorfizminin anksiyete ile bilinen ilişkisi, FM’li hastalarda gösterilememiştir (147).

### **2.1.5. Klinik Belirtiler**

FMS’de görülen belirtiler kas iskelet sistemine ait olan, kas iskelet sistemi dışı ve sendroma eşlik eden belirtiler şeklinde incelenebilir.

#### **2.1.5.1. Kas İskelet Sistemine Ait Belirtiler**

**Ağrı:** Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısıdır. Genellikle simetrikdir. Ağrının yaygınlığı; vücudun hem solunda hem sağında (bir tarafta daha fazla olabilir), hem alt hem üst vücut yarısında ve aksiyel iskelette ağrı olması, kronik olması ise 3 aydan daha uzun süredir devam etmesini ifade etmektedir. Ağrının tipi yakıcı ve kemirici, yoğunluğu ise orta şiddette veya şiddetli olarak tanımlanır (127). Sıklıkla bir bölgeden ve çoğunlukla da boyun ve

omuzlardan başlar, sonra tüm vücuda yayılır. Ağrının sık hissedildiği bölgeler; boyun, bel, alt ekstremiteler, sırt, dirsek, göğsün ön tarafı ve çenedir. Ağrı geniş bir alandadır ve hasta sınırlarını net olarak çizemez. Özellikle aksiyel iskelet çevresindeki bu ağrılar dermatomal bir dağılım göstermezler. Ağrı sabahları artış gösterebilir ve şiddetli sabah tutukluğu ile beraber olabilir. Şiddeti günden güne değişmekle birlikte sürekli, gün içinde sirkadiyen ritim gösterebilir, ağrısız gün nadirdir. Bazı hastalarda eklem ağrısı görülebilir, özellikle el eklemlerinde ağrı ve şişlikten yakınır. Ancak hastada genellikle gerçek bir eklem tutulumu yoktur. Ağrı soğuk, nem, stres, fiziksel çevre, travma, aşırı yorgunluk gibi faktörlerle artar (148).

**Tutukluk:** Ağrıya eşlik eden önemli diğer bir yakınma da istirahatteki yaygın sertliktir. FMS’de %75–85 arasına görülmektedir. Daha çok sabahları görülen tutukluk bazı hastalarda tüm gün sürebilmektedir. RA’dan farklı olarak yalnız etkilenen eklemlerde değil tüm vücutta hissedilir ve fonksiyonel kayba neden olmaz (12, 26, 149). Tutukluk osteoartritteki gibi yataktan kalkmada zorluk yaratmaz.

**Yumuşak dokularda ve eklemlerde subjektif şişlik hissi:** Hastaların yaklaşık yarısında yumuşak doku şişliği hissi olup görülme sıklığı %50’dir. Şişlik hissi genellikle ekstremitelerde. Özellikle sabahları gerçek bir şişlik olmaksızın bir şişme hissi ve kolayca yumruk yapamamaktan şikâyet ederler. Artiküler ya da non-artiküler yerleşimli olabilir. FMS’ de objektif şişlik bulunmaz (26).

#### 2.1.5.2. Kas-İskelet Sistemi Dışı Belirtiler

**Yorgunluk ve halsizlik:** FMS’li hastaların yaklaşık olarak %75-90’ında orta ve ciddi düzeyde yorgunluk, halsizlik, bitkinlik görülebilir (2, 149). Hastalar kas güçsüzlüğünden yakınmakla birlikte muayenede objektif kas gücü kaybı saptanmamaktadır (150). FMS’li hastalarda ağrıdan sonra en sık rastlanan semptomdur ve bazen ağrının da önüne geçecek kadar önemli olabilir. Yorgunluk, sabah yataktan kalkarken ve günün ileri saatlerinde en fazladır. FMS’deki yorgunluk, mental veya fiziksel çaba sonrası oluşan bir bitkinliktir ve iş kapasitesinde ve iş veriminde azalmaya neden olmaktadır (151). Unutkanlık ve konsantrasyon güçlüğüne yol açarak hastaların sosyal çevrelerinden uzaklaşmalarına da neden olur.

Bu yüzden FMS'li hastalarda yorgunluk düzeyinin ve etkilerinin değerlendirilmesi çok önemlidir.

**Sabah yorgunluğu:** Uyku kalitesinin önemli bir göstergesidir. Mevsim dönümlerinde daha belirgindir. Hastalar yataktan kalkamadıklarını veya dayak yemiş gibi kalktıklarını ifade ederler (26, 152).

**Uyku bozukluğu:** FMS hastalarında uyku bozukluğu yaygındır. Hastaların yaklaşık %75'inde görülür. Hastalar uykuya dalmakta güçlük çektiklerini, geceleri sık uyandıklarını, sabah erken ve yorgun kalktıklarını ve sabah tekrar uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler. Uykuları hafiftir, yatakta sık döner ve silkinirler (26, 149, 153). Dinlendirmeyen kalitesiz uyku ağrının şiddetini arttırabilmekte ve artan ağrı da uykusuzluğu tetikleyebilmektedir. Hastalarda uykusuzluk huzursuz bacak sendromu ve uyku apnesi gibi hastalığa eşlik eden primer uyku bozukluğundan da kaynaklanıyor olabilir.

**Paresteziler:** Karıncalanma, duyu hissi kaybı, iğne batması şeklinde tanımlanır. Alt ekstremiteden çok, üst ekstremitede ve gövdede var olduğu belirtilir. Segmental dağılım söz konusu değildir. Hastaların %40- 60'ında vardır. Parestezinin nedeni bilinmemektedir. Santral sensitizasyona bağlı anormal duyuşsal algılama ile açıklanabilir.

### 2.1.5.3. Sendroma Eşlik Eden Belirtiler

**Psikolojik bulgular:** Fibromiyaljili hastalar genellikle mükemmeliyetçi, sinirli, huzursuz ve ifade güçlüğü içinde bir görünüm sergilemekte, somatizasyon bozukluğu ve ruh çökkünlüğü de sık görülmektedir. Psikolojik bulgular FMS'li hastalarının yaklaşık olarak %30-40'ında vardır. Bunlar anksiyete, stres ve depresyonu içerir. Çalışmalarda FMS'li hastalardaki psikolojik problemler diğer romatolojik hastalıklardaki psikolojik problemlerden benzerlik ve insidans açısından farklılık göstermemektedir (149).

**Baş ağrısı:** Migren ve migren dışı baş ağrıları FMS'li hastalarda %28-58 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (154).

**Dismenore:** Premenstrüel sendrom ve dismenore sık görülen yakınmalardan biridir. Dismenore %40-50 hastada görülmektedir (155).

**Huzursuz barsak sendromu:** FMS'li hastaların yaklaşık %60'ında huzursuz barsak sendromu yakınmaları vardır. Başlıca belirtileri konstipasyon, diyare, abdominal distansiyon ve karın ağrısıdır (145).

**Sicca semptomları:** FMS'li hastalarda ağız ve göz kuruluğu herhangi bir ilaç kullanımına bağlı değildir. Bu semptomların anormal duyu algısı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. %12 oranında görülmektedir (146).

**Kadın üretral sendromu:** FMS hastalarında üriner yakınmalara da rastlanmaktadır ve bu yakınmalar sık idrara çıkma, dizüri ve suprapubik rahatsızlık hissinden oluşmakta, kadın üretral sendromu adını almaktadır. Özellikle geceleri sık idrara çıkarlar. İdrar kültürleri genellikle negatif çıkar (155).

**Huzursuz bacak sendromu:** FMS'lilerin %30'unda görülür. Semptomlar daha çok uyku öncesinde baş gösterir, baldırda, bazen kalça, uyluk ve ayakları da içerecek şekilde tüm alt ekstremitede ağrı ve halsizlik ile seyreden bir tablodur.

**Raynaud fenomeni:** FMS'li hastalar soğukta ekstremitelerinin renk değiştirip beyazlaştığını ifade ederler. Çok merkezli ACR çalışmasında sıklık %9 iken (2), Güreer'in çalışmasında %27,5, Yunus ve ark.nın yaptığı bir çalışmada (146) primer fibromiyaljili hastalarda %9, sağlıklı kontrol grubunda ise %3 oranında bulunmuştur.

**Bilişsel fonksiyon bozuklukları:** Hastalarda bellek kusuru, zihinsel karışıklık, konuşma bozukluğu başta olmak üzere bilişsel fonksiyonlarla ilgili çeşitli semptomlar mevcuttur ve bunlar hastalığın şiddeti ile ilişki göstermektedir. Bu durumlar için; zihinsel işlevlerin bir sis perdesinde olmasını ifade etmek üzere, fibrofog terimi kullanılmaktadır (156).

#### 2.1.5.4. Diğer Belirtiler

Hastalarda göğüs ağrısı, ortostatik hipotansiyon, çarpıntı, nefes darlığı, çene ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, huzursuz bacak sendromu, vertigo, tinnitus, özafagial dismotilite, vulvodini, dismenore, hiper mobilite sendromu, seksüel

disfonksiyon, kas krampları, gözde kuruluk, fotofobi, çoklu kimyasal hipersensitivite ve alerjik semptomlar, kilo değişiklikleri, gece terlemeleri, disfaji, fotosensitivite, mitral valv prolapsusu ve temporomandibular eklem disfonksiyonu gibi çeşitli semptom ve bulgular olabilir.

### **2.1.6. FMS ile Birlikte Olabilen Hastalıklar**

FMS çeşitli konnektif doku hastalıkları (Raynaud sendromu, Sjögren sendromu, ankilozan spondilit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi) ile birlikte görülebilir. FMS'lilerde temporomandibular eklem disfonksiyonu, seksüel disfonksiyon, hipotiroidi, tekrarlayan tendinit, plantar fasiit, kostokondrit, bursit görülebilir (157). Hassas nokta muayenesinde veya deri katlama testi sırasında görülen reaktif hiperemi sağlıklı kontrollere göre FMS'lilerde daha sıktır. Deride orta veya ciddi derecelerde retiküler renk değişikliği %15-24 oranında bulunabilir. İnterstisiyel sistit/ağrılı mesane sendromu nedeni ile mesane ile ilişkili ağrı, sık idrara çıkma, acil işeme hissi görülebilir.

### **2.1.7. Fizik Muayene Bulguları**

FMS klinik bir sendromdur. Kendi tanı kriterlerine göre hastalığın tanısı konulur. Kesin ve çabuk tanı konulması, uygun tedavinin yapılması, hastanın eğitimi ve bilgilendirilmesi, hastanın çok çeşitli doktor ve merkezleri dolaşmaması ve özürlülük gelişmemesi açısından önemlidir. Eksiksiz bir öykü ve fizik muayene ile birlikte bazı yakınmalara dikkat edilmesi ve hassas nokta muayenesinin yapılması sonucunda çoğunlukla doğru tanı konulabilir. Bu sayede kronik ağrılı hastada birçok pahalı, yorucu ve invaziv tetkiklerden kaçınılmış olur. FMS'li hastalarda fizik incelemede, eklemlerde şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hareketlerde kısıtlanma yoktur. Hastalarda çok belirgin bir yorgunluk, bitkinlik olmasına karşın, kas gücü normaldir. Yine parestezi görülmesine rağmen nörolojik muayene normaldir (158).

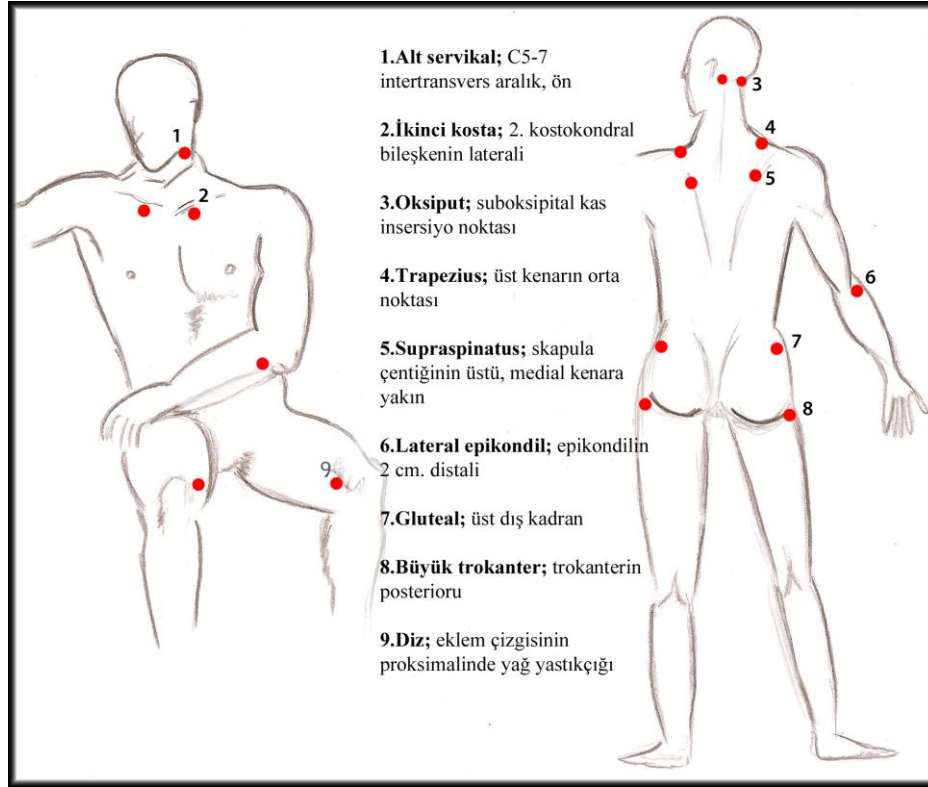
### **2.1.7.1. Hassas Noktalar**

FMS’de en tipik fizik muayene bulgusu; digital palpasyonla saptanan multipl hassas noktalar (2, 26, 83, 149). Hassas noktalar; FMS hastalarının vücutlarında bası uygulandığında ağrı oluşturulabilen bölgeleri ifade etmektedir. Bu noktalara uygulanan sıkı palpasyon FMS hastalarında ağrı oluştururken, diğer tip kronik ağrılı hastalarda ağrı oluşturmamaktadır. Bu noktalar genellikle kasta veya kas-tendon birleşme yerinde bulunmaktadır. FMS’li hastada bir bölgenin pozitif hassas nokta olarak tanımlanabilmesi için, o noktaya 4 kg’lık bir basınçla bastırıldığında hasta ağrıya on üzerinden en az 2 puan vermelidir (0= ağrı veya baskı yok; 10= dayanılmaz ağrı) (159). Parmak palpasyonu ve dolorimetrik değerlendirme arasında hassasiyet açısından fark bulunmamaktadır (160, 161). Parmak palpasyonu FMS hastalarını ayırt etmede dolorimetrik teste kıyasla daha pratiktir. Bu da hasta muayenesini kolaylaştırır (162). Parmak palpasyonu esnasında pratik olarak muayene eden kişinin tırnak yatağının beyazlaşması yaklaşık 4 kg’lık basınç uygulandığı anlamına gelir (159). Muayene sırasında zaman zaman ağrılı noktaların sırasını değiştirerek ağrı oluşturmeyen kontrol noktaları (alın, ön kol ve başparmak) da kontrol edilmelidir (2, 26). Bazı hastalarda ağrılı olmayan dokunmaların bile ağrıya neden olduğu görülür ve bu durum ‘allodini’ olarak bilinir.

#### **Hassas noktalar (iki taraflı):**

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

## 9. Diz: Eklem çizgisi proksimalindeki medial yağ yastıkçığında



**Şekil 2.1.** FMS tanısı koymada kullanılan ve ağrı açısından hassas olan noktalar

(Şekil Yeliz Gedik tarafından çizilmiştir.)

### 2.1.7.2. Deri Kıvrımı Hassasiyeti

FMS'li hastalarda deri ve deri altı dokusunun bir kıvrımının kavranması ile hassasiyet ve hiperemi ortaya çıkmaktadır. Deri kıvrımı hassasiyetinde trapezius kasının üst kısmı, başparmak, 2. ve 3. parmaklar arasında orta derecede basınçla yuvarlanarak sıkılırsa ağrı oluşur. Reaktif hiperemi, trapeziusun orta noktası üzerinde değerlendirilir. Palpasyondan sonra iki dakika eritemin görülmesi testin pozitif olduğunu gösterir. Bu hassasiyet ve hiperemi hassas nokta bölgelerinde görülmekte ve hassas noktalarla çok sıkı korelasyon göstermektedir (2, 23, 83, 163).



### **2.1.7.3. Kutanöz Hiperemi (Dermografizm)**

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

### **2.1.7.4. Deride Retiküler Pigmentasyon**

FMS'li hastalarda genellikle ekstremitelerde orta derecede veya şiddetli renk değişikliği mevcuttur. Oldukça ender görülen bu bulguya en sık kol ve bacakların iç yüzleriyle bel bölgesindeki deri altında maviden mora değişen renklerde ağ şeklinde bir görünüm olarak rastlanabilmektedir (23, 145, 164).

### **2.1.8. Laboratuvar Bulguları ve Diğer Değerlendirme Yöntemleri**

FMS'de rutin laboratuvar testleri, serolojik testler, röntgen, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), sintigrafik yöntemler ve EMG incelemeleri normaldir. Laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda önem taşımaktadır. İlk değerlendirmede anemi, hipotiroidi, diabetes mellitus (DM), inflamatuvar artritler, sistemik enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, multipl myelom (MM) ve lösemi gibi malignitelerin ayırıcı tanısının yapılabilmesi için tam kan sayımı (TKS), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), TSH düzeyi, açlık glukozu, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi standart biyokimyasal testler mutlaka istenmelidir (165-167). Kas tutulumu gösteren inflamatuvar ve metabolik nedenlerin dışlanması açısından kreatin kinaz (CK) gibi kas enzimleri, kas krampları ve uyuşmanın eşlik ettiği durumlarda ise magnezyum (Mg), Ca ve B12 vitamin düzeyleri istenebilir. Bu tetkiklerde bir anormallik saptanmamışsa ileri laboratuvar incelemelerine gerek yoktur. Malignite şüphesi varsa protein elektroforezi ve mikroskopik değerlendirme yapılabilir. İnflamatuvar bir bağ dokusu kliniği yoksa romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikora (ANA) bakılmamalı, ancak gözle görülür inflamasyon varlığında romatolojik hastalıklara spesifik parametrelere bakılmalı ve Lyme hastalığı araştırması yapılmalıdır (165-167). ANA pozitifliği %10 olup sağlıklı popülasyondan farklı değildir (149, 153).

Eşlik eden artrit, diskopati gibi bir durum yoksa veya başka bir hastalık düşünülüyorsa radyografik incelemeler, BT, MR ve sintigrafik yöntemlere gerek yoktur. Lyme antikoru gibi serolojik testler sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceğinden ve FMS'de anlamlı olmadığından bu testlere rutin olarak başvurulmamalıdır. FMS'de ağrılı bölgelerin radyolojik incelemelerinde herhangi bir patolojiye rastlanmamaktadır. Geçmeyen ve şüphe uyandıran kardiyolojik şikayetlerin değerlendirilmesinde ileri yöntemler olarak elektrokardiyografi (EKG), holter monitorizasyonu, tilt table testi, kas hastalıkları ile sinir basısını tespit edebilmek için EMG ve primer uyku bozukluklarından şüphe edilen durumlarda ise uyku çalışmaları yapılabilmektedir. İnflamatuvar veya metabolik miyopati düşündüren klinik bulgu olmadıkça biyopsiye gerek yoktur. Uykuda çekilen EEG'de görülen patolojik bulgu ve nöroendokrin testler şu anda tanısal test olarak kullanılmamaktadır (163).

### **2.1.9. Tanı**

Öyküde en az 3 aydır devam eden yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı (vücudun sağ ve sol yarısında, alt ve üst yarısında ve aksiyel iskelette), tipik semptomların varlığı ve fizik muayenede tanımlanmış 18 hassas noktanın 11'inde hassasiyet saptanması durumunda hastada fibromiyalji olduğu düşünülebilir. 1990 yılından bu yana hastalığın sınıflandırılması için ve özellikle araştırmalarda American College of Rheumatology (ACR) 1990 sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır .

**Tablo 2.3.** ACR 1990 Fibromiyalji Sınıflandırma Kriterleri

<p>I. En az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı</p> <p>[Ağrının yaygın olarak nitelendirilebilmesi için vücudun sağ ve sol yarısında, alt ve üst yarısında ve aksiyel iskelette (boyun, sırt, bel) ağrı olması gereklidir.]</p> <p>II. Yaklaşık 4kg. lık basınç uygulandığında 9 çift hassas noktanın en az 11’inde ağrı</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Oksiput: Suboksipital kas insersiyosu</li><li>2. Alt servikal: C5-7 intertransvers bölgenin ön kısmı</li><li>3. Trapezius: Trapeziusun üst sınırının orta noktası</li><li>4. Supraspinatus: Spina skapulanın üst medial kenarı üzerindeki kas orjin noktası</li><li>5. 2.kosta: 2. Kostokondral bileşenin üst kenarı</li><li>6. Lateral epikondil: Lateral epikondilin 2cm. distali</li><li>7. Gluteal: Gluteal bölgenin üst dış kadranı</li><li>8. Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntının hemen arkası</li><li>9. Diz: Diz eklem çizgisinde medial yağ yastıkçığının proksimali</li></ol>
--

- Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır.
- Bir noktanın ağrılı sayılması için hasta palpasyonunun ağrılı olduğunu söylemelidir. ‘Hassas’ ifadesi ağrılı olarak kabul edilmez.
- Her iki kritere uyan hastalar fibromyalji olarak kabul edilir.
- İkinci bir klinik bozukluğun varlığı fibromiyalji tanısını ekarte ettirmez

Bu kriterlerin FMS tanısında oldukça yüksek duyarlılık (%88,4) ve özgüllükleri (%81,1) olduğu tespit edilmiştir. Bazı otörler FMS’de tüm vücutta artmış bir hassasiyetin olduğunu ve bu nedenle hassas nokta kavramının tartışılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bazıları ise klinik pratikte tanı için 11 hassas nokta sayısının önemli olmadığını, diğer bulgular tanıyı destekliyorsa daha az sayıda hassas nokta ile de tanı konabileceğini bildirmektedirler (168). Hassas nokta muayenesi sırasında hastaya verilecek bilgi, bu noktalara uygulanacak basıncın şiddeti ve süresi standardize edilmemiştir ve “hassasiyet” terimi yeterli bir şekilde tanımlanmamıştır. Ayrıca, ACR kriterleri sendroma eşlik eden yorgunluk, uyku bozukluğu, bilişsel ve ruhsal bozuklukları dikkate almamaktadır. Bir diğer problem ise, iyileşme gösteren

veya semptomları ve hassas noktaları azalan hastaların ACR 1990 kriterlerini karşılamaz bir klinik tabloya dönüşmesidir. Bu hastaların nasıl kategorize edileceği ve nasıl değerlendirileceği belirsizdir. Ek olarak, ACR sınıflandırma kriterleri, FMS hastaları arasında semptomlar açısından çok az değişkenlik olduğunu varsayarak, tanı için yüksek bir çita koymaktadır. Bu iki konu, fibromyalji semptomlarının seviyesine göre hastaları ayırt edebilecek daha geniş temelli bir skalanın gereksinimini ortaya koymuştur. Klinisyen görüşü referans alınarak FMS tanısı konan hastaların %25'ini ACR 1990 kriterleri doğru sınıflayamamaktadır.

Bu itirazlar dikkate alınarak, 2010 yılında ACR klinik uygulamada alternatif metod olabilecek, hassas noktaların olmadığı ve semptom şiddeti ölçeğini içeren yeni kriterler yayınlamıştır (16). Bu yeni tanı kriterlerinde en temel özellik, hastanın yakınmalarının şiddeti ve vücudun belirli bölgelerindeki ağrının ayrıntılı sorgulanmasıdır. Wolfe ve ark.nın yaptığı bu çalışmada ACR 2010 tanı kriterleri, sadece ACR 1990 sınıflandırma kriterleri temel alındığında vakaların % 88,1'ini, ACR 1990 kriterleri ve klinisyen görüşünün her ikisi de temel alındığında ise % 82,6'sını doğru şekilde tanımlamıştır. Bu yeni tanı kriterlerinde herhangi bir fizik muayene veya hassas nokta muayenesine gerek duyulmamaktadır. Semptom şiddet skalası ise şu anda veya daha önceden fibromyalji tanısı alan veya kriterlerin uygulanamadığı hastalarda, hastaların semptomlarının şiddetinin değerlendirilmesini sağlamaktadır.

Ağrının yaygın dağılımı ve kronikliği 2010 ACR kriterlerinde fibromiyaljinin belirleyici özelliği olarak kalmıştır. Önemli olarak, yeni kriterlerde semptom şiddeti ölçeği ile ilişkili semptomlar ve şiddeti değerlendirilmekle birlikte, bu yeni bölümün klinik tanıya belirsizlik getirdiği öne sürülmüştür. Çünkü sayılan somatik belirtilerin öznel bir doğası vardır (Ne kadar belirti oluşturmaktadır? ‘‘hafif, orta şiddette ya da şiddetli’’) (169). Wolfe ve ark. tanı koyan hekimin onlara rehberlik yapmak için, kendi klinik deneyimlerini kullanarak bu yargıya varması gerektiğini öne sürmüştür (16).

**Tablo 2.4.** Fibromiyalji ACR 2010 tanı kriterleri

**1) Yaygın ağrı indeksi (Widespread pain index-WPI):**

Hastanın geçen haftaki ağrısının, aşağıdaki bölgeler dikkate alınarak kaç bölgede olduğunun skorlanması(0-19 arasında)

Sağ çene	Sağ üst kol	Sağ kalça	Sağ bacak	Karın
Sol çene	Sol üst kol	Sol kalça	Sol bacak	Sırt
Sağ omuz	Sağ ön kol	Sağ uyluk	Boyun	Bel
Sol omuz	Sol ön kol	Sol uyluk	Göğüs	

**2) Semptom şiddeti ölçeği (Symptom severity scale-SSS):**

- Yorgunluk
- Düşünme veya hatırlama ile ilgili sıkıntı
- Dinlenmeden uyanma

**A) Bu 3 yakınmanın her birinin son 1 haftaki şiddetinin aşağıdaki skala kullanılarak skorlanması**

- hiç sorun olmadı
- 1 hafif** derecede sorun, genellikle hafif veya aralıklı
- 2 orta** önemli derecede sorun, sıklıkla mevcut ve/veya orta derecede
- 3 ciddi** yaygın, sürekli, yaşamımı etkileyecek derecede bir sorun

**B) Sahip olunan somatik semptomların\* puanlanması**

- hiç semptom yok
- birkaç semptom var
- semptomların yarısı/yarıya yakını mevcut
- semptomların çoğu mevcut

**\*Somatik semptomlar:** Kas ağrısı, huzursuz barsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karın ağrısı/krampı, hissizlik/uyuşma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, mide ağrısı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, güneşe hassasiyet, duyma problemi, çabuk morarma, saç dökülmesi, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, raynaud fenomeni, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, ağız ülserleri, tad almada değişiklik/kayıp, nöbet, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, sık idrara çıkma, mesane spazmları, idrar yaparken ağrı, ürtiker

**Semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru:** Yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, dinlenmeden uyanma semptom şiddeti skorlarının sahip olunan somatik yakınma skoruyla toplamı. [A + B (a+b+c)] (0-12 arasında puanlama)

**Fibromiyalji tanısı için hasta aşağıdaki 3 kriteri karşılamalıdır:**

- Yaygın ağrı indeksi (WPI)  $\geq 7$  ve semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru  $\geq 5$  veya WPI = 3-6 ve SSS skoru  $\geq 9$
- Semptomlar en az 3 aydır benzer düzeyde olmalı.
- Hastada ağrıyı açıklayabilecek başka bir durum olmamalı.

Bu tez çalışmasının planlanması ve yürütülmeye başlanmasından sonra yayınlanan bir makalede 2010 ACR kriterlerinin geliştirilmesi ve modifikasyonu ile ilgili sonuçlar yayınlanmıştır. Modifiye edilmiş 2010 kriterlerinde Wolfe ve ark. WPI'daki 19 bölgeyi ve semptom şiddeti ölçeğindeki yorgunluk, yorgun uyanmak ve bilişsel problemleri korumuş, somatik semptomları modifiye etmiştir. Çok sayıda somatik semptom yerine, hastaların son 6 aydaki "karın ağrısı, depresyon ve baş ağrısını" evet/hayır şeklinde cevaplamaları istenmiştir (170). Modifiye kriterlerde, somatik semptom şiddetinin klinisyen tarafından değerlendirilmesi (hafif, orta,

şiddetli) kaldırılmış, hastanın yanıtladığı “evet/hayır” şekline çevrilmiştir. Evet “1 puan”, hayır “0 puan” olarak belirlenmiş ve sorgulanan 3 somatik semptomdan (baş ağrısı, karın ağrısı, depresyon) alınan maksimum puan 3 olarak kaydedilmiştir. SSS ile elde edilen maksimum puan değişmemiş, 2010 kriterlerinde olduğu gibi maksimum 12 puan olarak hesaplanmıştır.

### **2.1.10. Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler**

Fibromiyalji sendromlu hastaların değerlendiriminde ve çalışmalarda çeşitli ölçekler kullanılmaktadır. Hastalığın etkisini ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için sıklıkla Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ - *Fibromyalgia Impact Questionnaire*), fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için Sağlık Değerlendirim Anketi (HAQ - *Health Assessment Questionnaire*), yorgunluk için Yorgunluk Değerlendirim Ölçeği (FAS - *Fatigue Assessment Scale*), ağrı için görsel analog ölçek (VAS), Likert tipi ölçekler, ağrı günlükleri veya Kısa Ağrı Anketi (BPI - *Brief Pain Inventory*), McGill Ağrı Sorgulaması gibi ölçekler, kaygıyı değerlendirmek için Beck Kaygı Anketi (BAI - *Beck Anxiety Inventory*) ile State-Trait Kaygı Anketi (STAI - *State-Trait-Anxiety Inventory*), depresyonu taramak için Beck Depresyon Anketi (BDI - *Beck Depression Inventory*), yaşam kalitesi için SF-36 ve Euroqol sorgulaması (EQ-5D) kullanılmaktadır.

### **2.1.11. Ayırıcı Tanı**

Yaygın ağrı ve yorgunluk birçok romatizmal ve romatizma dışı hastalıkta görülen bulgulardır. Günümüzde santral sensitivite sendromları (Tablo 3-8) arasında yerini alan FMS, klinikte diğer santral sensitivite sendromlarıyla çakışmakta veya karışabilmektedir. Miyofasiyal ağrı sendromu, kronik yorgunluk sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, osteoartrit, polimiyaljiya romatika ve miyozitis gibi romatizmal hastalıklar depresyon, hipotiroidi ve nöropatiler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hassas noktalar dışında fizik muayene bulgusunun olmaması, tüm laboratuvar ve görüntüleme incelemelerinin normal olması nedeniyle FMS hastalarına yanlışlıkla psikiyatrik hastalık tanısı konulabilmektedir. Bu nedenle somatoform bozukluğun ve psikojenik ağrının ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

PMR bazen FMS'nu taklit edebilir. Ancak, PMR'de tutukluğun ağrıya göre daha belirgin olması, genellikle hassas noktaların olmaması, artmış sedimentasyon hızı ve kortikosteroidde alınan yanıt kolaylıkla FMS'den ayrılmasını sağlar. İnflamatuvar miyozit ve metabolik miyopatiler FMS'den, kas kuvvetsizliği ve yorgunluğa yol açmakla birlikte yaygın ağrı olmaması ve kas enzimlerinin normal olması ile ayrılır. Fibromiyalji sendromu enfeksiyöz mononükleoz gibi kronik enfeksiyonları taklit edebilir. Kronik yorgunluk sendromu (KYS) gibi FMS'nin de HIV, HTVL, hepatit, Lyme hastalığı gibi enfeksiyöz hastalıkları takiben ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (54).

Multipl skleroz ve miyastenia graviste yorgunluk ve egzersiz sonrası kas yorgunluğu FMS'yi düşündürebilir. Her iki durumda da yaygın ağrı pek sık görülmez.

Fibromiyalji sendromunun ayırıcı tanısında hastalıkla ortak özellikler taşıyan ve hastalığa eşlik edebilen depresyon, huzursuz bacak sendromu, migren, KYS ve miyofasyal ağrı sendromlarının (MAS) varlığı bazen karışıklığa yol açabilir.

Miyofasyal ağrı sendromlarının FMS ile örtüşen özellikleri vardır, ancak MAS'da çoğunlukla ağrı tek bir anatomik bölgededir, gergin kas bantlarına basmakla yayılım gösteren bir ağrının tetiklenmesi (tetik nokta) söz konusudur. Yapılan bir çalışmada bölgesel hassasiyet, MAS'lu hastalarda daha sık olmakla birlikte, FMS'li hastalarda da saptanmış, yine tetik noktalar ve gergin bantlar her iki hastalıkta da görülmüştür (161).

Kronik yorgunluk sendromu ile FMS çok benzerlik göstermektedir (171). Günümüzde KYS tanısı da klinik özelliklere göre konur, hastalığın temel özelliği kişiyi engelleyen kronik yorgunluktur. Fibromiyalji sendromu olan hastaların %20-70'inde KYS, KYS olanların da %35-75'inde FMS olduğu gösterilmiştir (172).

Psikojenik kökenli ağrısı olan hastalar depresyon, nevroz ve sosyal uyum bozuklukları gibi ilave ruhsal problemlere sahiptir. Ağrının yeri belirsiz ve gezicidir, zaman içinde değişir. Hastalar her türlü dokunmaya ani ve abartılı geri çekmelerle cevap verirler ve belirtileri analjezik ve antiinflamatuvar ilaçlarla değişmez. Psikojenik ağrıda semptomlar değişkendir, belirgin hassas nokta yoktur. FMS'de ise

ağrı lokalizasyonları bellidir. Belirtiler iklim şartlarına göre değişim gösterir. Hafif palpasyon ile ağrı oluşmaz.

**Tablo 2.5.** FMS’de ayırıcı tanı

<b>Ayırıcı Tanı</b>	
Anemi	Kronik yorgunluk sendromu
Adrenal disfonksiyon	Miyofasyal ağrı sendromu
Kemik iliği hastalıkları	Psikiyatrik hastalıklar (psikojenik ağrı, depresyon, anksiyete vs)
Kronik yorgunluk sendromları	Multiple skleroz
Hipotiroidizm	İnflamatuvar romatizmal hastalıklar (Romatoid artrit, SLE, sjögren sendromu, polimyaljia romatika, spondiloartropatiler)
Bağ dokusu hastalıkları	Poliartiküler osteoartrit
Polimyoziit/ dermatomiyozit	Uyku bozuklukları
Metabolik miyopatiler	Spinal faset ağrıları, disk herniasyonları
Eklem hipermobilitate sendromları	Viral enfeksiyonlar (Lyme, HCV, HIV vs)
Statin tedavisi	Vitamin ve / veya mineral eksiklikleri (vitamin D, B12, demir eksikliği vs)
Metastatik maligniteler	
Hiperparatioidi	
Nöropatiler	

### 2.1.12. Prognoz ve Seyir

Hastalığın doğal seyri, uzun süreli “kronik yaygın ağrı” olmasıdır. FMS genelde selim bir hastalık olmasına rağmen, RA’lılarla karşılaştırmalı yapılan çeşitli çalışmalarda yaşam kalitesinin, fiziksel zrllk dışında her iki hastalıkta da aynı düzeyde etkilendiği saptanmıştır (173). Wolfe ve ark. Çok merkezli 1604 FMS’li hastada yaptıkları çalışmada %64 oranında işe devam saptamış olup yüksek oranda zrllk ve iş kaybı bulmuşlardır (174). Birçok çalışma FMS kliniğinin kronik ve tekrarlayıcı olduğunu desteklemektedir (174-176). Amerika’da FMS’lilerin %33’ hastalıkları nedeni ile işlerini deđiőtirmekte ve %22’si hastalık nedeni ile emekli olmaktadır (177).



Prognoz açısından araştırmacılar arasında 3 konuda görüş birliği vardır:

1. Hastalık bir kez ortaya çıktıktan sonra yakınmalar hastanın yaşamı boyunca aralıklı olsa da gözlenmektedir.
2. Çok ağrılı ve rahatsız edici olmakla birlikte, eklemlerde kısıtlılık ve deformitelere yol açmaz.
3. Hastalarda belirgin yorgunluk, tutukluk, pareteziler ve subjektif kas gerginliği geçici değildir ve kronikleşir (23).

Yunus ise remitan-intermitan (semptomlar kaybolabilir ama sık olmayarak tekrarlar), fluktuasyon gösteren (semptomlar devamlıdır, zaman zaman hafifler) ve progresif (semptomlar zaman içerisinde artar) olmak üzere üç sonuç önermektedir.

FMS’de özürllük ve yaşam kalitesinin saptanması ve takibi için son durum ölçütü olarak çeşitli fonksiyonel ölçekler kullanılmaktadır. Artrit Yaşam Etki Ölçeği (AIMS, *Arthritis Impact Measurement Scale*) ve Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ - *Fibromyalgia Impact Questionnaire*), Yaşam Kalitesi Ölçeği (QOLS, *The Quality of Life Scale*) bunlara örnek gösterilebilir. Bu ölçekler hastanın tek yönlü değil, çok yönlü takibi, tedavi ekibine hastanın da dahil edilmesi, başarıyı veya başarısızlığı fonksiyonel değerlendirme, yaşam kalitesi ölçümleri, hastanın ruhsal durumu, hasta memnuniyeti ile belirlenmesi açılarından oldukça önemlidir.

Erken tanı alan, genç yaştaki, düzenli uzun süreli egzersiz yapabilen hastalarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir. Başlangıç ağrı şiddetinin fazla olması ve daha fazla sayıda anatomik bölgeyi içermesi, stres, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik sorunların varlığı kötü prognoz göstergesi olarak belirtilmektedir.

### **2.1.13. Tedavi**

FMS’nin etyoloji ve patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olduğundan ve sorunların hastadan hastaya farklılık göstermesi nedeniyle tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde de zorluklar yaşanmakta olup, tek bir tedavi yöntemi üzerinde fikir birliği oluşmamıştır. Tedavi mümkünse multidisipliner yürütülmeli, ekipte fizyatristin yanı sıra, psikolog, sosyal hizmet uzmanı, uğraşı terapisti, fizyoterapist, endokrinolog ve diyetisyen bulunmalıdır (178). Günümüzde uygulanan tedavi

yöntemlerini, farmakolojik ve diğer tedavi yöntemleri olarak iki grupta incelemek mümkündür (178-180). FMS tedavisinde şunlar amaçlanır:

1. Periferik ve santral analjeziyi sağlamak
2. Uyku bozukluklarını düzeltmek
3. Ruhsal bozuklukları düzeltmek
4. Kas ve yüzeysel dokulara kan akımını artırmak

Fibromiyalji sendromu konusundaki bilgiler artmış olmakla birlikte, hastalığın hala bilinen kesin bir tedavisi yoktur. Bu nedenle, FMS tanısı alan hastalarda etkinlikleri orta derecede olan ve çalışma sonuçlarının tutarsız olduğu birçok ilaç ve ilaç dışı tedaviler uygulanmaktadır. Hatta birçok alternatif ve yardımcı yöntemler de denenmektedir. Fibromiyalji sendromunun tedavisinde ana hedef ağrıyı azaltmak, semptomlarla baş etmek ve çok yönlü tedavi yaklaşımları ile fonksiyonu artırmaktır. Hastalarda birçok karmaşık semptom ve eşlik eden durum bir arada bulunduğu için multidisipliner bir ekip tarafından düzenlenecek fiziksel, bilişsel, davranışsal ve eğitim yaklaşımlarını içeren tedaviler uygulanmalıdır. Her hasta ayrı değerlendirilip, var olan semptom grubuna göre, kanıtlar eşliğinde bireye özgü tedavi planlanmalıdır.

Fibromiyalji sendromunda semptomlar ve etyolojik faktörler göz önünde bulundurularak kullanılan ve çalışmalarda etkinlikleri araştırılan başlıca ilaçlar analjezikler ve narkotik ilaçlar, kas gevşeticiler, antidepresan ilaçlar, 5-hidroksitriptamin 3 reseptör antagonistleri, antiepileptik/antikonvülzan ilaçlar, N-metil-D-aspartat reseptör antagonistleri, dopamin agonistleridir. İlaç dışı tedaviler ve uygulamalar ise, eğitim, egzersiz, bilişsel-davranışsal terapi gibi psikolojik yaklaşımlar, akupunktur ile tamamlayıcı veya alternatif tedavi yöntemlerini içermektedir. Tedaviler ile ilgili sistematik derlemelerin ve metaanalizlerin ışığında, kanıt düzeylerine göre en uygun tedavilerin seçilebilmesi amacı ile Amerikan Ağrı Derneği (APS - *The American Pain Society*) ve EULAR tarafından geliştirilen rehberler mevcuttur (181, 182). Amerikan Ağrı Derneği'nin rehberleri klinik araştırmaların derlemesi ve metaanalizleri sonucu uzman görüşleri ile oluşturulan, ilaç ve ilaç dışı tedavileri içeren bir rehberdir. EULAR ise, tedaviyle ilgili araştırmaların sistematik derlemeleri sonucu, kanıt düzeyine göre uzman görüşüne

dayanarak tedavi önerileri sunmaktadır. Bu iki derlemenin sonuçları Tablo 2’de yer almaktadır. Her tedavi rehberinde kabul edilen kanıt düzeyini ve derecesini belirleme yöntemi değişik olduğu için, önerilen tedavi yaklaşımları bazı farklılıklar gösterebilmektedir. Ayrıca, bir tedavi, hakkında yeterli sayıda araştırma olmaması durumunda, kanıt düzeyi düşük olduğu için rehberde öncelikli olarak önerilen tedaviler arasında yer almayabilmektedir.

Etyopatogeneizde çoklu faktörlerin yer alması ile uyumlu olarak, tüm hastalarda etkili olan tek bir ilaç veya tedavi yöntemi yoktur; bu nedenle de pratik uygulamada en iyi yaklaşım hastanın merkezde olduğu multidisipliner yaklaşımdır. Bir hastaya FMS tanısı konulduktan sonra ilk olarak hastanın hastalığı konusunda bilgilendirilmesi, eğitim verilmesi ve tedavi seçeneklerinin birlikte tartışılması gereklidir. Hastaların semptomları ile baş etme becerileri ile sorunları karşısında sağlıklı davranış biçimini geliştirmeleri önemlidir. İkinci adım olarak, ilaç tedavisine karar verilmelidir. İlaç tedavisi ile birlikte veya üçüncü adım olarak ilaç dışındaki tedaviler düzenlenir; hastanın gereksinimi ve uyumuna göre farklı egzersiz tipleri, bilişsel-davranışsal tedavi ve psikoterapi yöntemlerine başvurulur. Son olarak, alternatif ve tamamlayıcı tedavi yöntemleri uygulanabilir. Fibromiyaljide rehberlere göre ilaç tedavisini planlarken de, Avrupa ülkelerinde ve ABD’nde etkinliği kanıtlandığı için kullanımına onay verilmiş birçok ilacın ülkemizde bulunmadığı veya FMS endikasyonu ile kullanılmadığı unutulmamalıdır.

### 2.1.13.1. İlaç Tedavileri

**Trisiklik antidepressanlar:** Trisiklik antidepressan ve benzeri ilaçlar FM tedavisinde üzerinde en fazla çalışılan gruptur. Bu ilaçların analjezik etkilerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Norepinefrin üzerinden daha fazla etki etmek üzere, muhtemelen nörohormonal dual-geri alım inhibisyonu ile ilişkilidir, ayrıca endojen opioid sistemin etkinliğini de artırdığı düşünülmektedir. Birçok randomize kontrollü çalışmada bu ilaçları kullanan FM’li hastaların %25-45’inde klinik olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir (15, 183, 184). Amitriptilinin ağrının azaltılmasında kesinlikle plaseboya veya naproksene üstünlüğü vardır; metaanalizler de bu bilgiyi desteklemektedir (185, 186). Trisiklik ilaçlarla elde edilen iyileşme

genellikle ağrı, uyku ve genel iyilik hali için orta, yorgunluk için hafif derecededir. Kullanılan dozlar düşük, kullanım süresi ise birçok çalışmada 6–12 hafta gibi kısa sürelidir. Bu grup içerisinde hakkında en fazla çalışma yapılan amitriptilin yatarken 25-50 mg tek doz, siklobenzaprin ise yatmaya yakın 10 mg. ile başlanıp 30 mg.a kadar artırılan dozlarda, tek veya ikiye bölünmüş olarak kullanılır. En önemli yan etkileri antikolinergik etkilerinden kaynaklanmakta olup ağız kuruluğu, konstipasyon, sıvı retansiyonu, kilo artışı, konsantrasyon güçlüğü gibi etkilerdir. Desipramin FM’de daha az çalışılmıştır, antikolinergik yan etkileri daha azdır. Benzeri etkileri ve olası kardiyotoksik etkileri nedeni ile yaşlılarda kullanımı kısıtlıdır. Yapılan çalışmaların çoğunda duygudurum değerlendirmesi iyi bir şekilde yapılmadığı için bu grup ilaçların FM’ye eşlik eden depresyon ve anksiyete üzerine etkileri konusunda net bir şey söylemek mümkün değildir.

**Serotonin geri alım inhibitörleri:** Bir çalışmada fluksetinin plaseboya üstünlüğü gösterilememişken (187), diğer iki çalışmada 20-80 mg.lık dozlarda ağrı, FIQ ve depresyon skorları üzerine plasebodan daha etkili olduğu bulunmuştur (188, 189). Sitalopramın etkinliği konusunda ise küçük çalışmalarda tutarsız sonuçlar bulunmuştur (190, 191).

**Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri:** Fluksetin ve amitriptilin kombinasyonunun etkili bulunması nedeni ile, hem serotonin hem de norepinefrin geri alımını inhibe eden ilaçların da FM tedavisinde etkili olması beklenir. Bu grup ilaçlardan duloksetin, milnasipran ve venlafaksin ile FM’li hastalarda yapılmış çalışmalar mevcuttur. İçlerinde en çok adrenerjik etkisi olan milnasiprandır, onu duloksetin ve venlafaksin izler. İnen analjezik yolların aktivasyonunda norepinefrinin önemi vardır ve dengeli bir serotonin-norepinefrin oranının ağrının kontrolünde önemi olduğu konusunda kanıtlar artmaktadır. Küçük bir hasta grubunda yapılan çalışmada venlafaksin ağrıyı azaltma konusunda plaseboya üstün bulunmuştur (192). Duloksetinin ise, günde iki kez 60 mg.lık dozda ağrı, hassas nokta ve fonksiyonda (FIQ) düzelmeye sağladığı görülmüştür (193). ABD’nde FM tedavisinde milnasipran kullanımı için FDA tarafından onay verilmiştir. Kaynak alınan 15 ve 27 haftalık çalışmalarda 100-200 mg dozlarında ağrı ve fonksiyonellik düzeylerinde anlamlı gelişme sağlanmış, bu gelişmelerin antidepresan etkisinden bağımsız olduğu görülmüştür (194, 195). Altı aylık tedaviyi tamamlayan 449 hastanın 1 yıllık

izlemlerinde iyilik hallerinin, ciddi bir yan etki olmaksızın devam ettiği saptanmıştır (195).

**Antiinflamatuvar ilaçlar:** Fibromiyalji sendromu tedavisinde kortikosteroidlerin yeri yoktur (196). Ağrının tedavisi için hastalara sıklıkla steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve basit analjezikler reçete edilmektedir. Ancak, bu tip ilaçların yardımcı olduğuna dair kanıt olmamasının yanı sıra, pratik uygulamalarda da etkisiz olduğu, bazen ağrıda çok hafif bir azalma sağladığı gözlenmektedir. Bir çalışmada ibuprofenin ağrıyı azaltmada plaseboya üstün olmadığı gösterilmiş (197), bir çalışmada da trisiklik antidepresan ilaçlarla birlikte verildiğinde kısmen yarar sağladığı belirtilmiştir (198).

**Antikonvülzan ilaçlar:** Pregabalin ve gabapentin analjezik ve anksiyolitik etkileri de olan antikonvülzan ilaçlardır. Her iki ilacın da analjezik etkisinin voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlı  $\alpha_2\text{-}\delta$  proteini üzerinden olduğu düşünülmektedir. Pregabalin ve gabapentin bu proteine bağlanarak nöronlara kalsiyum geçişini değiştirir ve ağrının işlenmesinde rolü olduğu bilinen glutamat ve substans P gibi birçok nörotransmitterin sinapstan salınımını azaltır. Böylece, nöronal hipereksitabiliteyi azaltarak analjezik etki gösterir (195). Pregabalin ve gabapentin nöropatik ağrı tedavisinde kullanılmaktadır, pregabalin de ABD’nde de FMS tedavisinde kullanılmak üzere FDA (*US Food and Drug Administration*) onayını almıştır. Fibromiyaljide önerilen doz 300-450 mg/gündür. Yapılan çalışmalarda pregabalinin ağrıyı azalttığı, uykuyu kalitesini artırdığı, FIQ skorlarında artışa yol açtığı, bazı çalışmalarda da yaşam kalitesi ile depresyon ve anksiyetede kısmen düzelmeyi sağladığı, yorgunluk üzerine çok etkili olmadığı görülmüştür (199-201). 6 haftalık plasebo kontrollü bir çalışmada da pregabalinden yarar gören hastalarda çalışma 26 haftaya uzatılmış, hastaların bir kısmı tedaviye devam ederken diğer yarısı plasebo kullanmıştır. Çalışmanın sonunda ilacı kullanmaya devam eden hastalarda uyku, ağrı, yaşam kalitesindeki kazançlar devam ederken plaseboya geçen hastalarda kötüleşme gözlenmiştir (202). Tüm çalışmalarda en fazla görülen yan etkiler uykuya eğilim ve baş dönmesi olup ağız kuruluğu, periferik ödem, baş ağrısı, kilo artışı daha az görülen yan etkilerdir.

**Opiyatlar:** Fibromiyalji sendromunda ağrının tedavisinde ve mekanizmaların araştırıldığı çeşitli çalışmalarda opiyatlar kullanılmıştır. Ancak, opiyat kullanımı ile ağrıda bir azalma olmamasının yanı sıra, artan bir depresyon oranı kaydedilmiştir (195). Aslında, FMS’de opiyat kullanımı, hem kronik ağrılı bir durumda suistimal riski, hem de opiyatla tetiklenen hiperaljeziye yol açması nedeni ile tartışmalı bir konudur. Buna rağmen, ABD’nde yapılan bir anket çalışmasında FM’li hastaların %14’ünde opiyat kullanımı olduğu saptanmıştır (203). Tramadol  $\mu$ -opiyat reseptörleri üzerinde zayıf agonist aktivitesi olan, hem de serotonin ve norepinefrin geri alım inhibisyonu yapan bir analjeziktir. Tramadolün plasebo karşılaştırmalı ve asetaminofenle birlikte kullanıldığı kısa süreli çalışmalarda, ağrı ve günlük aktivitelerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeye yol açtığı görülmüştür (204, 205). En sık görülen yan etkileri bulantı, baş dönmesi, uykuya eğilim ve kabızlıktır. Diğer opiyatlara göre suistimal riski çok daha düşük olmasına karşın dikkatli olunmalıdır.

**Santral sinir sisteminde etkin diğer ilaçlar:** Benzodiazepin grubu dışındaki sedatiflerden zolpidem ve zopiklonun uykuyu düzelttiği ancak ağrı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiş (206, 207), bir benzodiazepin olan bromazepamın plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir (208). Üzerinde çalışılan bir diğer ilaç sodyum oksibattır;  $\gamma$ -aminobutirik asidin (GABA) metaboliti olan  $\gamma$ -hidroksibutiratın sodyum tuzudur ve belirgin sedatif özellikleri vardır. Bu ilacın plasebo ile karşılaştırıldığı 8 haftalık bir çalışmada ağrı, FIQ ve hastanın genel değerlendirimi ve uyku üzerine anlamlı etkileri gözlenmiştir (209). Ancak ilacın suistimali riski olması ve doz aşımının ölümcül olabilmesi nedeni ile kullanımı kısıtlıdır ve şimdilik FMS olan hastalarda pratik bir seçenek olarak düşünülmemektedir.

5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti olan tropisetronun FMS’nda kullanımı ile ilgili klinik araştırmalar yapılmıştır. İki randomize kısa süreli çalışmada 5-10 mg. doz aralığında ağrı üzerinde anlamlı etki elde edilmiş, 15 mg ise etkisiz kalmıştır (210, 211). Hem arka boynuz inhibitör internöronlarda, hem de periferik nosiseptörlerden arka boynuza nosiseptif bilgiyi taşıyan primer afferent liflerde 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri olması nedeni ile 5-HT<sub>3</sub> reseptör blokajı zıt sonuçlar doğurabilir; bu nedenle de 15 mg. dozunda ağrı üzerine bir etkinlik sağlanamamış olabilir.

Mezolimbiik hipokampusta yer alan D3 reseptörlerindeki dopaminerjik nörotransmisyonun artırılmasının uyanıklılığı azaltarak bozuk uykuyu düzeltebileceği öne sürölmüştür. Bu amaçla bir dopamin D3 reseptör agonisti olan pramipeksol 14 haftalık randomize plasebo kontrollü bir çalışmada denenmiş, aktif ilaç alan grupta ağrı, yorgunluk, fonksiyon ve genel durumda anlamlı fark gözlenmiştir (212). Ancak, pramipeksolün uyku üzerine olası etkisine rağmen bu çalışmada uyku değerlendirilmemiştir.

**Diğer ilaçlar:** Fibromiyalji sendromlu hastaların bir kısmında GH'nun düşük düzeyde olmasından yola çıkılarak, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü 9 aylık bir çalışmada IGF-1 düzeylerine göre doz ayarlaması ile GH enjeksiyonları yapılmış, hastaların %68'inde tedaviye değer iyileşme gözlenmiştir (213). Bu oran plasebo alan grupta %26 olarak saptanmıştır. Bu verilerin başka çalışmalarla desteklenmemesi ve tedavi maliyetinin yüksek olması nedeni ile GH tedavi şemasında yerini alamamıştır.

Nutrisyonel destek olarak 5-OH triptofan, S-adenozilmetyonin ve dehidroepiandrosteron (DHEA) kullanılmış, ancak etkinlikleri konusunda gerekli kanıt oluşmamıştır.

Fibromiyalji tedavisindeki etkinlikleri konusunda halen araştırmaları süren ilaçlar diğer antiepileptikler (gabapentin, levetirasetam, zonisamide, lacosamide), serotonerjik ve adrenerjik ilaçlar (droksidopa, dolasetron), dopamin reseptör agonistleri (ropinirol, rotigotin), büyüme hormonu tedavileri, dopaminerjik/serotonerjik/afrenerjik olan ketiapin, sentetik kanabinoid olan nabilon gibi farklı etkilere sahip ilaçlardır (214).

**Tablo 2.6.** Fibromiyalji tedavisi için APS ve EULAR önerileri

	İlaç dışı tedaviler	İlaç tedavileri	Çalışmaların kısıtlılıkları
APS Amerikan Ağrı Derneği	<i>Güçlü kanıt:</i> Hasta eğitimi KDT Aerobik egzersiz Multidisipliner terapi  <i>Orta düzeyde kanıt:</i> Kuvvetlendirme eğitimi Akupunktur Hipnoterapi Biofeedback Balneoterapi	<i>Güçlü kanıt:</i> Amitriptilin 25-50 mg/g Siklobenzaprin 10-30 mg/g  <i>Orta düzeyde kanıt:</i> SNRI (milnasipran, duloksetin, venlafaksin için karşıt sonuçlar SSRI (fluoksetin 20-80 mg/g) Tramadol 200-300 mg/g Antikonvulzan (pregabalin 300-450 mg/g)	Çalışmalarda heterojen tedaviler  Çalışma süreleri kısa  Bazı çalışmalar kör değil ve/veya kontrol grubu yok  Sondurum ölçütleri mutlaka ağrıyı içeriyor, ancak hastanın genel durumu, fiziksel fonksiyonları v.b. değerlendirilmiyor  Bazı ilaçların FDA onayı yok
EULAR Avrupa Romatizma Birliği	Balneoterapi (Düzye B)  Bireye özgü planlanmış aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerini içeren egzersiz eğitimi (Düzye C)  KDT (Düzye D)  Diğerleri; relaksasyon, rehabilitasyon, fizyoterapi ve/veya psikolojik destek (Düzye C)	Tramadol (Düzye A)  Analjezik (parasetamol/ asetaminofen, zayıf opioidler) (Düzye D)  Antidepresanlar (amitriptilin, fluoksetin, duloksetin, milnasipran, moklobemid, pirlindol) (Düzye A)  Tropisetron, pramipeksol, pregabalin (Düzye A)	Son durum ölçütleri sınırlı  APS tablosunda yer alanlarla benzer



### 2.1.13.2. İlaç Dışı Tedaviler

**Egzersiz:** Fibromiyalji sendromunda hastanın ağrısı ve yorgunluğu nedeni ile hareketliliğini kısıtlaması sonucu fiziksel uyumunun azalması, daha çabuk yorulmasına yol açan bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. Fibromiyalji sendromlu hastaların çoğu sedanter olup kardiyorespiratuvar uyumları ortalamasının altındadır. Bu hastalarda ağrının santral sinir sisteminde işlenmesinde bozukluk olduğu için, akut egzersiz sırasında ve egzersiz eğitiminde ortaya çıkabilecek kas-iskelet sistemindeki mikrotravmalar, periferik duyuşal girdiyi artırarak bu döngüye olumsuz yönde katkıda bulunabilir. Öte yandan, çeşitli çalışmalarda kas dokusunda saptanan metabolik değişikliklerin kondisyon düşüklüğü ile uyumlu olduğu sonucuna varılmıştır (215-217). Bu nedenle, aerobik ve kuvvetlendirme egzersizleri ile ortaya çıkan fizyolojik değişikliklerin bu bulguları kısmen geri döndürebileceği, ağrıda azalmaya yol açacağı düşünülmektedir (218). Tedavide yer verilen egzersiz tipine göre de farklı sonuçlar hedeflenir. Örneğin, gevşeme-esnetme egzersizleri ile birincil patolojinin olmadığı, ancak ikincil olarak etkilenen kasların ve yumuşak dokuların harekete geçirilmesi ve gerginliğin azaltılarak ağrının azaltılması amaçlanır, aerobik egzersizlerin uygulanması ile aktivite düzeyinin, fonksiyonel kapasitenin ve fiziksel uyumun artırılması, uyku ve duygudurum üzerine olumlu etkileri gibi egzersizin yol açacağı fizyolojik değişikliklerle tedaviye katkıda bulunulması amaçlanır (219-221). Yine de, egzersizin FMS'deki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. 2005 yılına kadar yapılan çalışmaların değerlendirildiği Cochrane derlemesinde, 12 hafta süre ile orta yoğunlukta yapılan aerobik egzersizlerin genel iyilik halini ve fiziksel fonksiyonu arttırdığı, ancak ağrı ve hassas noktalar üzerine az veya hiç etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır (222). Kısıtlı veri olmasına rağmen, 12 haftalık kuvvetlendirme egzersizlerinin genel durum ile ağrı ve hassas noktalarda azalmaya yol açtığı belirtilmektedir. Yine aynı derlemede, FMS'li hastalarda egzersize uyumun zor olduğu, egzersizin diğer fibromiyalji semptomları üzerine etkisinin belirsiz olduğu, esneklik egzersizlerinin etkinliğinin bilinmediği ifade edilmektedir.

Hafif-orta yoğunlukta, yoğunluğun yavaş yavaş artırıldığı, haftada 2-3 kez, 30-60 dk. ve en az 10 haftalık egzersiz FMS'li birçok hastada kısa dönemde olumlu sonuçları doğurmakta, egzersizin sürdürülmesi ile bu etkiler de devam etmektedir (223, 224). Başka bir derlemede, maksimum kalp hızının %55-90'ında, haftada en az

iki kez ve 20'şer dakika gözetimli yapılan aerobik egzersizin aerobik kapasiteyi artırdığı ve hassas noktada azalmaya yol açtığı sonucuna varılmıştır (225). Bazı çalışmalarda, tanımlanan yoğunlukta egzersizin aerobik kapasiteyi artmadığı dikkat çekmektedir (223, 226), bu durum, özellikle başlangıçta oksijen tüketimi düşük olan hastaların hedef kalp hızını sağlayacak yoğunlukta egzersizi sürdürememelerinden kaynaklanmaktadır. Hastanın tedaviye uyumunu artırmak açısından, hastaya göre uygun egzersizin belirlenmesinin önemi bu durumda da karşımıza çıkmaktadır.

Tüm egzersiz çalışmalarında olduğu gibi, evde yapılan egzersizler yerine gözetim altında yapılan egzersizler ile uyum artmakta ve daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Hasta uyumunu bozan faktörler arasında fiziksel kapasitenin düşük olması, stres, ağrının artması, depresyon, kendine yeterli düzeyinin düşüklüğü, sosyal engeller gibi faktörler yer almaktadır (224).

Bazı çalışmalarda ılık suda yapılan egzersizlerin olumlu etkileri gözlenmiştir (227). Çalışma grubunda normal tedavinin yanı sıra 8 hafta süre ile, haftada 3 gün, gözetim altında akuatik egzersizlerin yaptırıldığı, hasta sayısının sınırlı olduğu randomize bir çalışmada, akuatik egzersizlerin FMS'li hastalarda sağlık harcamalarını azalttığı gözlenmiştir (228). Bir başka çalışmada da, su içi egzersizlerin kısa dönemde etkinliğinin yanı sıra, talassoterapinin de muhtemelen psikolojik faktörler nedeni ile ek katkı sağladığı gösterilmiştir (229). Romatizmal hastalıklarda balneoterapinin etkinliğinin değerlendirildiği bir metaanalizde, FMS'de balneoterapinin FIQ puanlarında ve hassas nokta sayısında 3 hafta-6 ay arasında devam eden düzelmeye yol açtığı belirtilmektedir (230). Balneoterapinin etki mekanizması tam olarak açıklanamamakta, çalışmaların çoğunun, randomizasyon yöntemi, hasta sayısının azlığı, değerlendirme ve izleme süresinin kısalığı nedeni ile güçlü kanıt oluşturamadığı ifade edilmektedir. Diğer bir metaanalizde de benzer sonuçlar elde edilmiştir, çalışmaların kalitesinin düşük-orta olması nedeni ile kesin sonuçlara varılamayacağı, ancak çalışmalardan hasta çıkma hızının düşük olması ve kısa dönemde de olsa olumlu sonuçların alınması nedenleri ile, yakın çevresinde kaplıca olan hastaların ilaç dışı tedavi olarak bundan yararlanması önerilmektedir (231).

**Kognitif davranışsal terapi:** Kognitif davranışsal terapi (KDT) temel olarak hastaların hastalıkları ile ilgili düşünme biçimlerini ve hastalıklarıyla başetme yöntemlerini iyileştirmeyi amaçlar ve üç bileşeni vardır: 1-) Eğitim bileşeni; hastaların düşünce, inanış, beklenti ve davranışlarının semptomları üzerine etkisini anlamalarına yardımcı olur 2-) Beceri eğitimi bileşeni; ağrıyla başetmek için bilişsel ve davranış stratejilerinin geliştirilmesi vurgulanır 3-) Uygulama bileşeni; hastalar bilişsel ve davranışsal becerileri gerçek yaşam durumlarına uygulamayı öğrenir (223). Bu yaklaşım son 15-20 yıldır FMS tedavisinde de kullanılmış, ancak etkinliği konusunda kesin kanıtlar elde edilememiştir. Ayrıca, FMS'li hastalarda bilişsel yeniden yapılandırma ve başa çıkma yöntemlerinin eğitim veya dikkat kontrolünden daha etkili olduğu gösterilememiştir. Bir kontrollü çalışmada, 131 hasta eğitim ve bilişsel grup çalışması, eğitimi ve grup tartışmasını içeren dikkat kontrolü grubu ile bekleme listesindeki kontrol grubuna randomize edilmişler, 12 seanslık terapi sonrasında gruplar arasında çok az farklılık saptanmıştır. Dikkat kontrolü grubunda diğer iki gruba göre ağrı kontrolü ve ağrı ile başa çıkma konusunda biraz daha fazla gelişme gözlenmiş, hiçbir grupta ağrıda azalma saptanmamıştır (232). On haftalık diğer bir kontrollü çalışmada eğitim, gevşeme eğitimi, hedef belirleme, başetme becerileri programı sonrasında depresyon, ağrı davranışı ve basınç ağrısı eşiklerinde gelişme gözlenmiş, ancak ağrı üzerine olumlu etkisi olmadığı gibi, eğitim ve grup tartışması grubu ile farklılık gözlenmemiştir (233). İlaç tedavisinin yanına aerobik egzersiz veya KDT'nin eklendiği 145 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, KDT grubunda, anlamlı olarak daha fazla hastada fiziksel fonksiyonlarda artış görülürken tedaviye uyum daha düşük oranda olmuştur (234). Fibromiyalji sendromunda KDT, operan davranışsal terapi, dikkat kontrolü gibi farklı psikolojik tedavi yaklaşımları uygulanırken, hastanın bu terapi yöntemlerini bilen uzmanlar tarafından iyi bir şekilde değerlendirilmesi ve varolan hasta özelliklerine en uygun terapi yönteminin seçilmesinin elde edilecek başarıyı etkilediği düşünülmektedir.

**Eğitim:** Fibromiyalji sendromunun tedavisinde hastanın hastalığı konusunda bilgilendirilmesi, yaşam biçimi değişiklikleri, tedavi yöntemleri gibi konularda eğitim verilmesi mutlaka gereklidir. Farklı tedavi yaklaşımlarının uygulandığı çalışmalarda da eğitim verilen gruplarda iyileşme ve gelişmenin daha fazla olduğu görülmüştür (235, 236). On hafta süreyle sosyal destek ve eğitim programına katılan

FMS'li hastalarda da, eğitim almayan gruplara göre, çok daha az oranda çaresizlik duygusunun ifade edildiği görülmüştür (237). Eğitim farklı şekillerde verilebilir. Teorik eğitim hastalık semptomları, stres, ağrı üzerine psikososyal faktörlerin etkisi, egzersiz ve fiziksel aktivite ile başa çıkma yöntemlerinin yararları, ilaç ve ilaç dışı tedavilerle ilgili güncel bilgilerin aktarılmasını içerir. Bu eğitim sırasında hastanın yakınları da yer alabilir. Bazı çalışmalarda hastalara küçük gruplar halinde eğitim verilip bir grup tartışmasına olanak sağlanmıştır.

### **2.1.13.3. Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler**

1975-2002 Yıllarında yapılmış çalışmaların derlemesinde tamamlayıcı ve alternatif tedaviler 5 başlık altında toplanmıştır (238): (1) alternatif tıbbi tedaviler (örn. akupunktur, homeopati), (2) biyolojik temelli terapi (örn. nütrisyonel destekler, diyet değişiklikleri) (3) enerji terapileri (örn. manyetik terapi), (4) manipulatif ve vücut temelli uygulamalar (örn. şiropraktik uygulamalar, masaj), (5) zihin-vücut ilişkisini kullanan uygulamalar (örn. relaksasyon, biyofeedback, hipnoterapi). Bunlardan hiçbir tedavi yönteminin tutarlı olarak etkinliği gösterilememiştir. Yine de en güçlü kanıt akupunktur lehinedir. Ayrıca, magnezyum ile S-adenozil-metyonin kullanımı ve masajın etkinliği konusunda orta derecede destek gözükmektedir. Öte yandan, daha yeni bir derlemede, akupunkturun FMS tedavisindeki etkinliği konusunda hiçbir kanıt olmadığı belirtilmektedir (239). Alternatif tedavilerle ilgili diğer çalışmaların da farklı sonuçları mevcuttur. Meditasyon ve Qigong hareket tedavileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır; T'ai Chi egzersizleri ve farklı yoga teknikleri ile kısmi rahatlama sağlanmış olsa bile, çalışmadan çıkma oranının yüksek olması, kontrol grubunun olmaması gibi nedenlerle çalışmalarının sonuçlarının sağlıklı kabul edilemeyeceği bir gerçektir (240-242). Sonuç olarak, alternatif tedavilerin hiçbir zaman tek başına kullanılmayacağı açıktır, hasta özelliklerine göre seçilecek tedavi yöntemlerinin bireysel olarak yararlı olabileceği düşünülebilir.

Etyolojisi tam olarak bilinmediği ve hastaların tedaviye yanıtlarının sınırlı olması nedeni ile FMS'nun tedavisi zorludur. Elimizdeki kanıtlar hastanın eğitiminin önemli olduğunun, semptomları rahatlatmak için ilaç tedavilerinin, fonksiyonu sağlamak için egzersizin ve bilişsel tedavilerin yer aldığı çok yönlü tedavi

yaklaşımlarının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Tüm tedaviler için gerçekçi hedefler saptanmalıdır. İlaç tedavisi ile ağrı, uyku sorunları, anksiyete ve depresyon gibi semptomların tedavisi ve sonuç olarak yaşam kalitesinin iyileştirilmesi amaçlanmalıdır. Tedaviler basamak basamak eklenebilir veya hastanın durumuna göre tedavi yöntemlerinin birkaçı veya hepsi birlikte uygulanabilir. İlaç tedavileri kullanılırken belli aralıklarla kontrol yapılmalı, gereğinde doz azaltımına veya artırımına başvurulmalıdır. İlaç tedavilerinin ne kadar süreyle kullanılması gerektiğine dair araştırmalar yoktur. En az yan etki ile en uzun süre hastanın semptomlarını rahatlatmak temel amaç olmalıdır. Bazı hastalarda psikolojik ve fiziksel terapiler ilaç tedavilerinden daha iyi sonuç verir. Bu nedenle kanıtlar ve rehberler eşliğinde hasta için en uygun tedavi bireysel olarak planlanmalı ve değişen koşullara göre tedavi düzenlemeleri yapılmalıdır. Mucizevi bir ilaç bulunmadığı sürece FMS'li hastanın, tıpkı inflamatuvar romatizmal hastalıklarda olduğu gibi, bazen yaşam boyu izlemi gerekebilir.

Hastada farkedilir bir bozukluğa yol açmamasına rağmen, aktivite ve katılımı önemli ölçüde kısıtlayan ve çok yönlü tedavi yaklaşımı gerektiren ve birçok hastalıkla karışabilen FMS'de başlangıçta hastalığın doğru tanımlanması önemlidir. Daha önce de tartışıldığı gibi FMS'de doğru tanıyı koymak da zordur. Bu nedenlerle geliştirilmiş tanı kriterlerinin farklı toplumlarda ve farklı hasta gruplarında test edilmesi kriterlerin uygulanabilirliğini değerlendirmek açısından gereklidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Aralık 2011-Ocak 2014 tarihleri arasında, AÜTF Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Fibromiyalji İzlem Polikliniği'ne ilk kez başvuran veya izlemde olup kontrole gelen, klinisyenin görüşü ile birlikte 1990 ACR tanı kriterlerine göre fibromiyalji tanısı almış uygun 100 hastanın araştırmaya dahil edilmesi planlandı. Ayrıca, FTR Anabilim Dalı'nda ağırlı durumda olan kronik inflamatuvar artrit nedeni ile izlemde olan 100 hastanın kontrol grubu olarak araştırmaya alınması hedeflendi.

#### **Araştırmaya dahil olma kriterleri:**

##### **Hasta grubu için;**

- Klinisyenin görüşü ile birlikte ACR 1990 kriterlerine göre fibromiyalji tanısı almış olmak
- 18-60 yaş aralığında olmak
- İmzalı bilgilendirilmiş onam alınmış olması

##### **Kontrol grubu için;**

- Kronik inflamatuvar artrit nedeni ile izlemde olup ağrısı olan hastalar
- 18-60 yaş aralığında olmak
- İmzalı bilgilendirilmiş onam alınmış olması

#### **Araştırmada dışlanma kriterleri:**

##### **Hasta ve kontrol grubu için;**

- Anketleri yanıtlamakta güçlük yaratacak derecede bilişsel bozukluğu veya eğitim düzeyi düşüklüğü olan hastalar
- Hasta grubunda eşlik eden başka hastalıkların olması, kullandığı ilaçlar, cinsiyet açısından kısıtlama yapılmadı.

Araştırma öncesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı ve araştırma Helsinki deklarasyonuna uygun şekilde yürütüldü. Tüm

hastalardan çalışmaya katılmaları ile ilgili olarak bilgilendirilmiş yazılı gönüllü onam formu alındı.

Bu kriterlere göre seçilen hastaların sosyodemografik özellikleri; sırasıyla yaş, cinsiyet, meslek, medeni durum, aktif şikayeti, hastalık süresi, ek hastalıkları ve fibromiyalji tanısına yönelik kullandığı ilaçlar sorgulanarak kaydedildi. Hastalar (kontrol ve çalışma grubu) ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterlerine göre başlangıçta ve 1 hafta sonra değerlendirildi, ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterlerinin uygulanmasında herhangi bir zorlukla karşılaşılmadı, uygulama süresi hasta başına yaklaşık 15 dakika olarak kaydedildi, diğer klinik değerlendirme parametreleri ve hassas nokta muayenesi de aynı şekilde 1 hafta ara ile tekrarlandı.

## **3.2. Değerlendirme**

### **3.2.1. Ağrı Şiddetinin Değerlendirmesi**

Ağrı şiddeti; görsel analog ölçek (Visuel Analog Scale-VAS) ve sözel tanımlayıcı ölçek (Verbal Descriptor Scale-VDS) ile ölçüldü.

**VAS-Ağrı:** Ağrının değerlendirilmesi için eşit aralıklarla bölünmüş 100 mm'lik, 0 noktasında 'ağrı yok', bitiminde 'dayanılmaz ağrı' yazılı düz bir çizgi kullanılarak hastadan son 1 haftada hissettiği ağrısının şiddetini, bu çizgi üzerinde uygun gördüğü yeri işaretleyerek belirtmesi istendi. Daha sonra milimetrik cetvelle işaretlenen mesafe ölçülüp kaydedildi (243).

**Sözel tanımlayıcı ağrı ölçeği (244):** Sözel tanımlayıcı ağrı ölçeğinde hastanın son 1 haftada hissettiği ağrıyı "ağrım yok, hafif, orta, şiddetli, dayanılmaz" ifadelerine uygun olarak tanımlaması istendi, skala üzerindeki ifadeler 0-4 arasında numaralandırıldı ve hastanın seçmiş olduğu ifadeye karşılık gelen skor kaydedildi.

### **3.2.2. VAS-Yorgunluk**

Yorgunluk şiddeti değerlendirilmesinde eşit aralıklarla bölünmüş 0-100 mm'lik 0 noktasında 'yorgunluk sorun olmadı', bitiminde 'çok önemli sorun oldu' yazılı düz bir çizgi kullanılarak hastadan son 1 haftada hissettiği yorgunluğun

şiddetini, bu çizgi üzerinde uygun gördüğü yeri işaretleyerek belirtmesi istendi. Daha sonra milimetrik cetvelle işaretlenen mesafe ölçülüp kaydedildi.

### **3.2.3. VAS-Uyku (Gece Dinlendirici Uyku)**

Çalışmamızda uyku kalitesini değerlendirmek amacıyla 100 mm.lik VAS kullanıldı. 0 rakamı son bir haftadaki düşünülebilecek en iyi uykuyu, 100 rakamı ise düşünülebilecek en kötü uykuyu temsil etmekteydi. Daha sonra milimetrik cetvelle işaretlenen nokta ölçülüp kaydedildi.

### **3.2.4. VAS-Sabah Dinlenmeden Uyanma**

Sabah dinlenmeden uyanma değerlendirilmesinde eşit aralıklarla bölünmüş 0-100 mm'lik düz bir çizgi kullanılarak 0 noktasını 'sabah dinlenmeden uyanma sorun olmadı', çizgi bitimini 'çok önemli sorun oldu' şeklinde işaretleyerek hastaya son 1 haftada sabah dinlenmeden uyanma şiddetini, bu çizgi üzerinde uygun gördüğü yeri işaretleyerek belirtmesi istendi. Daha sonra milimetrik cetvelle işaretlenen nokta ölçülüp kaydedildi.

### **3.2.5. Fonksiyonel Değerlendirme**

**Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ):** FIQ fibromiyaljide fiziksel fonksiyonu ve sağlık durumunu değerlendiren spesifik bir ölçektir. 1991 yılında Burckhardt ve arkadaşları (245) tarafından geliştirilen bu ölçek, 2005'te Bennett tarafından yeniden düzenlenmiş (246), Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2000'de Sarmer ve ark. tarafından yapılmıştır (247). FIQ, 10 madde içerir. Sorgulamada ilk madde alışveriş yapma, çamaşır yıkama, yemek yapma, yatak düzeltme, elle bulaşık yıkama, elektrik süpürgesi ile halı süpürme, birkaç blok yürüme, arkadaş/akraba ziyareti, bahçe işleri, araba kullanma ve merdiven çıkma şeklindeki 11 adet günlük yaşam aktivitesinin 0-3 üzerinden değerlendirildiği bir ölçeği içerir (0: her zaman 1: çoğu zaman 2: ara sıra 3: asla).



İkinci madde bir önceki hafta boyunca hastanın kendisini iyi hissettiği gün sayısını belirlerken, üçüncü madde hastanın hastalık nedeniyle önceki hafta boyunca işe gidemediği ya da ev işlerini yapamadığı gün sayısını sorgular. Diğer yedi madde ise; önceki hafta süresince hastaların ağrı şiddeti, iş yapabilme düzeyleri, yorgunluk, uyku sonrası dinlenmiş olma hali, tutukluk, anksiyete ve depresyon durumlarını VAS ile değerlendirmeye yöneliktir. Toplam FIQ skoru maksimum 100'dür. Yüksek skorlar düşük fonksiyonellik düzeyini gösterir.

Puanlama: FIQ'in birinci bölümünde yer alan alışveriş yapmak, çamaşır yıkamak, yemek yapmak, yatak düzeltmek gibi 11 adet günlük yaşam aktivitesi 0-3 arası puanlanır, elde edilen toplam puan, hastaların yanıt verdiği madde sayısına bölünür. Bu puan, normalizasyon sağlamak amacıyla 3,33 ile çarpılır. Hastaların bir önceki hafta kendilerini iyi hissettikleri gün sayısı hastalıktan etkilenme şiddeti ile ters orantılı olduğu için  $0=7$ ,  $7=0$  olarak puanlanır. Puan, normalizasyon sağlamak amacıyla 1,43 ile çarpılır. Üçüncü bölümde, hastaların önceki hafta boyunca ağrı ve diğer semptomlardan dolayı kaç gün işe gidemediği veya ev işlerini yapamadığı sorgulanır. Belirtilen gün sayısı normalizasyon sağlamak amacıyla 1,43 ile çarpılır. 4-10. Sorularda VAS üzerinde işaretlenen sayı kaydedilip toplam FIQ puanı tüm bölümlerin toplamı olarak hesaplandı.

### 3.2.6. Günlük Yaşam Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

**Sağlık değerlendirme anketi (HAQ):** Fries ve arkadaşları tarafından 1980'de RA'lı hastalarda fiziksel disabilitenin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir (248). 8 bölüm şeklinde 20 maddeden oluşan, günlük yaşam aktivitelerini değerlendiren bir ölçektir. Her madde 0-3 arası puanlanmaktadır (0: Hiç zorluk çekmeden yapıyorum; 1: Biraz zorlukla yapıyorum; 2: Çok zorlukla yapıyorum; 3: Hiç yapamıyorum). Ayrıca puanlamada yardımcı alet kullanımı ve başka bir kişiden istenen yardım da dikkate alınmaktadır. Anketi oluşturan bölümler; giyinip-kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük işler şeklinde olup, her bölüm 2 veya 3 madde içermektedir. Her bölüm ayrı ayrı puanlanıp, 8 bölümün puanının ortalaması alınarak 0-3 arasında değişebilen tek

bir HAQ puanı belirlenir. Bölümlerin puanlanmasında, o bölümü oluşturan maddeler içindeki en yüksek puan, bölüm puanı olarak kabul edilir.

**VAS - Genel sağlık değerlendirimi:** VAS - genel sağlık değerlendirmesinde eşit aralıklarla bölünmüş 0-100 mm'lik, 0 noktasında 'sağlık durumum mükemmel', bitiminde 'sağlık durumum çok kötü' yazılı düz bir çizgi kullanılarak, hastadan genel sağlık durumunun derecesini bu çizgi üzerinde uygun gördüğü yeri işaretleyerek belirtmesi istendi. Daha sonra milimetrik cetvelle işaretlenen mesafe ölçülüp kaydedildi.

**VAS - Günlük yaşam etkilenme derecesi:** VAS - günlük yaşam değerlendirmesinde eşit aralıklarla bölünmüş 0-100 mm'lik, 0 noktasında 'hiç sorun yaratmıyor', bitiminde 'tamamiyle sorun yaratıyor' yazılı düz bir çizgi kullanılarak, hastadan sağlık sorunlarının günlük yaşamı etkileme şiddetini bu çizgi üzerinde uygun gördüğü yeri işaretleyerek belirtmesi istendi. Daha sonra milimetrik cetvelle işaretlenen mesafe ölçülüp kaydedildi.

### 3.2.7. Ruhsal Durum Değerlendirmesi

**Beck Depresyon Envanteri (BDI):** BDI depresyonda görülen vejetatif, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri değerlendirmek üzere 1961'de Beck tarafından geliştirilen bir ölçektir (249). Her madde, depresyona özgü bir davranışsal örüntüyü belirlemekte ve azdan çoka doğru giden dört seçeneği olan 21 ifadeden oluşmaktadır. Ölçekteki maddeler, depresyonun belirtilerine ilişkin olup herhangi bir etyolojik kuramı yansıtmamaktadır. Bu belirtiler depresif ruh durumu, karamsarlık, başarısızlık duygusu, doyumsuzluk, suçluluk duyguları, kendinden nefret etme, kendini suçlama, cezalandırılma beklentisi, intihar düşüncesi, ağlama nöbeti, irritabilite, sosyal çekilme, kararsızlık, beden imajında değişiklik, çalışmama, uyku bozukluğu, yorgunluk, iştah azalması, kilo kaybı, bedene odaklanma ve libido kaybıdır. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Seber tarafından 1991 yılında yapılmıştır (250). Puan hesaplanırken her bir ifadeye tek bir puan verilir. Birden fazla seçenek işaretlendiğinde yüksek puan hesaba dahil edilir. Ölçekten alınabilecek puan 0-63 arasında değişmektedir. Ölçeğin kesim puanı 17 olarak belirlenmiştir. Alınacak puan 0-9 puan normal, 10-16 puan hafif depresyon, 17-29 puan orta derece depresyon, 30

puan ve üstü ağır depresyon şeklinde yorumlanır (249). Hastalar tarafından doldurulan anket sorularının puanları toplanarak kaydedilmiştir.

### **3.2.8. Hassas Nokta Sayısı ve Myaljik Skor**

ACR tarafından FMS’de tanımlanmış olan 18 hassas noktadaki hassasiyeti saptamak amacıyla kontrol noktalarına [(ön kol dorsal yüzünün alt 1/3’ü, ayak ortası (dorsal 3. metatars) ve ayak baş parmak tırnağı)] ve 18 hassas noktaya baş veya işaret parmağıyla yaklaşık 4 kg’lık bir basınç (tırnak altı derisinde soluklaşma meydana gelene kadar) uygulandı. Hastanın, ACR tarafından tanımlanan noktalarda kontrol noktalarına kıyasla ağrı hissedip hissetmediği sorgulandı. Hastaların ‘ağrılı’ ifadesi dikkate alınarak, ağrı hissedilen noktaların sayısı kaydedildi.

Myaljik ağrı skorlaması 3 üzerinden yapıldı. Palpasyon esnasında ağrı olmaması 0, ağrılı yüz ifadesi 1, ağrının sözel olarak ifade edilmesi 2, ağrıdan dolayı hastanın kaçınmasına 3 puan verildi. 18 hassas noktanın total ağrı skoru (myaljik skor) 0-54 arasında hesaplandı.

### **3.2.9. Fibromiyalji ACR 2010 Tanı Kriterleri (16)**

**Yaygın ağrı indeksi (WPI):** Son bir haftadan fazla süredir ağrı yakınması olan bölgelerin sayısıdır. Omuz kuşağı (sağ/sol), üst kol (sağ/sol), ön kol (sağ/sol), kalça (sağ/sol), uyluk (sağ/sol), bacak (sağ/sol), çene (sağ/sol), göğüs, abdomen, sırt, bel ve boyun olmak üzere 19 bölge ağrı açısından sorgulanmış ve hastanın her ağrıyan bölgesi 1 puan olacak şekilde toplam puan belirlendi (0-19).

**Semptom şiddeti ölçeği (SSS):** Semptomlar; yorgunluk, yorgun uyanmak, bilişsel problemler ve somatik semptomlar olmak üzere 4 bölümde incelenmiştir. Her bölümde var olan semptomların şiddetine göre; 0:sorun yok, 1: hafif/ara sıra, 2: orta dereceli/sıklıkla, 3: şiddetli/devamlı olarak değerlendirilmiştir. Somatik semptomlar da benzer şekilde; 0: semptom yok, 1: az sayıda semptom, 2: orta sayıda semptom, 3: çok sayıda semptom olarak değerlendirilmiştir. Somatik semptomlar olarak hastaya; kas ağrısı, huzursuz barsak, hafıza sorunları, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karın ağrısı/kramp, uyuşma/karınalanma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon,

kabızlık, bulantı, asabiyet, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş basması, saç dökülmesi, sık idrara gitme, ağrılı idrar yapma, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, raynaud fenomeni, kulak çınlaması, ürtiker, kusma, midede ekşime, yanma, oral ülser, tat duyusunda azalma/değişme, göz kuruluğu, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, güneşe hassasiyet, işitme güçlüğü, kolay morarma gibi fibromiyaljiye görülebilen semptomlar sorulmuş ve hasta semptom sayısına göre 0-3 aralığında puan almıştır. 0 bulgu semptom yok (0 puan), 1-10 bulgu az sayıda semptom (1 puan), 11-20 bulgu orta sayıda semptom (2 puan), 21-37 bulgu çok sayıda semptom (3 puan) olarak değerlendirilmiştir. Toplam puan 0-12 puan arasında olabilir.

Hastalar WPI ve SSS’de aldıkları puana göre değerlendirilmiştir. Yaygın ağrı indeksi (WPI)  $\geq 7$  ve Semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru  $\geq 5$  veya WPI= 3-6 ve SSS skoru  $\geq 9$  olması durumunda FMS tanısı konulmuştur.

Bu araştırmanın planlanıp yürütülmeye başlanmasından sonra ACR 2010 kriterleri modifiye edilmiştir. Modifiye edilmiş 2010 kriterlerinde Wolfe ve ark. WPI’deki 19 bölgeyi ve semptom şiddeti ölçeğindeki yorgunluk, yorgun uyanmak ve bilişsel problemleri korumuş, somatik semptomları modifiye etmiştir. Çok sayıda somatik semptom yerine, hastaların son 6 aydaki “karın ağrısı, depresyon ve baş ağrısını” evet/hayır şeklinde cevaplamaları istenmiştir (170). Modifiye kriterlerde, somatik semptom şiddetinin klinisyen tarafından değerlendirilmesi (hafif, orta, şiddetli) kaldırılmış, hastanın yanıtı “evet/hayır” şekline çevrilmiştir. Evet “1 puan”, hayır “0 puan” olarak belirlenmiş ve sorgulanan 3 somatik bulgudan (baş ağrısı, karın ağrısı, depresyon) alınan maksimum puan 3 olarak kaydedilmiştir. SSS ile elde edilen maksimum puan değişmemiş, 2010 kriterlerinde olduğu gibi 12 puan olarak hesaplanmıştır.

Bu çalışmada elde edilen hasta verileri kullanılarak modifiye ACR 2010 kriterlerinin de sadece sensitivite ve spesifite analizi yapılmıştır.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizinde SPSS 11.5 paket programı kullanıldı. Ölçümle elde edilen değişkenlerde hasta ve kontrol grupları arası farklılık “Mann-Whitney U testi”, sayımla elde edilen değişkenlerde “ki-kare testi” ile değerlendirildi.

Fibromiyalji grubunda incelenen semptomların varlığının kontrol grubuna göre riski, odds oranı ve %95 güven aralığı hesaplanarak incelendi. Değişkenler arası ilişki incelemesinde Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı.

Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması kapsamında yöntemler arası uyum Kappa katsayısı ile, test-tekrar test güvenilirliği sınıf içi korelasyon katsayısı ile incelendi.

Duyarlılık, seçicilik ile yeni kriterin ayırtedicilik özellikleri de araştırıldı. Ölçümle elde edilen değişkenler için uygun kesim noktasının bulunmasında işlem karakteristiği eğrisi (İKE - ROC) altında kalan alanın istatistiksel anlamlılığı değerlendirildikten sonra, anlamlılık durumunda Youden index kullanılarak en uygun kesim noktası değeri belirlenmiştir.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya klinisyenin görüşü ve 1990 ACR sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı almış 102 hasta ile kontrol grubu olarak FTR Anabilim Dalı'nda kronik inflamatuvar artrit (Romatoid artrit, Psöriatik artrit, Ankilozan spondilit) tanılarıyla izlenen, ağrılı 103 hasta olmak üzere toplam 205 hasta dahil edildi. FMS grubundan 2, kontrol grubundan 3 hastanın ikinci değerlendirmeye gelmemeleri nedeni ile ilk değerlendirme verileri analize dahil edilmedi. Her iki grubun analiz edilen demografik verileri Tablo 4.1'de yer almaktadır, gruplar arasında istatistiksel açıdan fark gözlenmemektedir.

**Tablo 4.1.** FMS ve kontrol grubu hastalarının demografik özellikleri

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>
<b>Cinsiyet n (%)</b>		
Kadın	99 (%99)	99 (%99)
Erkek	1 (%1)	1 (%1)
<b>Yaş(yıl) <math>\bar{X} \pm SS</math></b>	43,52 $\pm$ 9,97	43,88 $\pm$ 8,73
<b>Ortanca(min-maks)</b>	44,5 (20-60)	44 (23-60)
<b>Meslek n %</b>		
Çalışmıyor	157 (%78,5)	
Kamu görevlisi	34 (%17)	
İşçi	4 (%2)	
Serbest meslek	5 (%2,5)	
$\bar{X}$ : Ortalama, SS: standart sapma, Min: En küçük, Maks: En büyük		

FMS grubunda sözel tanımlayıcı ağrı ölçeği (VDS) skorlarının ortalaması ( $\pm SS$ ) 2,68 $\pm$ 0.80, kontrol grubunda 1,82 $\pm$ 1.13'dür. FMS grubunda VDS skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.001$ ).

FMS grubunda VAS-ağrı, yorgunluk, gece dinlendirici uyku, dinlenmemiş uyanma, genel sağlık durumu ve günlük yaşamı etkileme skorları kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.001$ ).

FMS grubunda hassas nokta sayısı, miyaljik skor, FIQ skoru, HAQ skoru ve BDI skoru kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.001$ ).

Somatik semptomların FMS ve kontrol grupları arasındaki dağılımına bakıldığında kas ağrısı, depresif semptomlar ve kas güçsüzlüğü sırayla FMS'li grupta kontrol grubuna kıyasla görülme riski en yüksek 3 semptomu oluşturdu (Tablo 4.2). FMS'li grupta yorgunluk %97, kas ağrısı %96, düşünme problemi ve kas güçsüzlüğü %88, ağız kuruluğu ve baş ağrısı %80 oranında saptandı. Diğer semptomlar arasında, huzursuz barsak sendromu, yorgunluk, düşünme ve hatırlama problemi, baş ağrısı, karın ağrısı ve kramp, hissizlik ve uyuşma, baş dönmesi, uykusuzluk, kabızlık, mide ağrısı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, ağız kuruluğu, kaşıntı, Raynaud fenomeni, kulak çınlaması, mide yanması, nefes darlığı, iştah kaybı, sık idrara çıkma, mesane spazmları gibi semptomlar FMS grubunda anlamlı olarak daha yüksekken, fotosensitivite, duyma problemi, çabuk morarma, saç dökülmesi, bulanık görme, ateş, ishal, hırıltı, kusma, ağız ülserleri, tad almada değişiklik, nöbet, döküntü, idrar yaparken ağrı, ürtiker açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Ortalama SSS skoru FMS grubunda  $8,67 \pm 1,96$ , kontrol grubunda ise  $5,73 \pm 2,72$  olup FMS grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Ortalama WPI skoru ise FMS grubunda  $13,20 \pm 3,28$ , kontrol grubunda  $5,33 \pm 4,03$  bulundu ve fark anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.2.** Somatik semptomların FMS ve kontrol grupları arasındaki dağılımı

Semptom	Kontrol	FMS	Odds oranı(%95 güven aralığı)	p değeri
Kas ağrısı	55(%55)	96(%96)	19,63(6,70-57,53)	<0.001
Huzursuz barsak sendromu	17(%17)	41(%41)	3,39(1,76-6,54)	<0.001
Yorgunluk	19(%19)	97(%97)	8,59(2,47-29,86)	<0.001
Düşünme problemi	62(%62)	88(%88)	4,49(2,17-9,28)	<0.001
Kas güçsüzlüğü	59(%59)	88(%88)	5,09(2,47-10,5)	0.001
Baş ağrısı	59(%59)	80(%80)	2,78(1,47-5,22)	0.003
Karın ağrısı/kramp	24(%24)	44(%44)	2,48(1,35-4,55)	<0.001
Hissizlik/uyuşma	49(%49)	79(%79)	3,91(2,10-7,28)	<0.001
Baş dönmesi	32(%32)	61(%61)	3,32(1,85-5,94)	<0.001
Uykusuzluk	38(%38)	68(%68)	3,46(1,93-6,20)	<0.001
Depresyon	12(%12)	47(%47)	6,50(3,16-13,35)	<0.001
Kabızlık	30(%30)	51(%51)	2,42(1,35-4,33)	0.002
Mide ağrısı	43(%43)	62(%62)	2,16(1,22-3,80)	0.007
Bulantı	34(%34)	59(%59)	2,79(1,57-4,96)	<0.001
Sinirlilik	63(%63)	85(%85)	3,32(1,68-6,58)	<0.001
Göğüs ağrısı	39(%39)	55(%55)	1,91(1,08-3,35)	0.023
Fotosensitivite	46(%46)	57(%57)	1,55(0,89-2,71)	0.120
Duyuma problemi	22(%22)	29(%29)	1,44(0,76-2,74)	0.256
Çabuk morarma	34(%34)	45(%45)	1,58(0,89-2,81)	0.112
Saç dökülmesi	58(%58)	71(%71)	1,77(0,98-3,18)	0.055
Bulanık görme	46(%46)	55(%55)	2,24(1,26-3,97)	0.005
Ateş	40(%40)	32(%32)	1,41(0,79-2,53)	0.239
İshal	9(%9)	18(%18)	2,22(0,94-5,21)	0.063
Ağız kuruluğu	48(%48)	80(%80)	4,33(2,31-8,11)	0.001
Kaşıntı	37(%37)	55(%55)	2,08(1,18-3,66)	0.011
Hırıltı	32(%32)	38(%38)	1,30(0,72-2,33)	0.374
Raynaud fenomeni	1(%1)	11(%11)	3,99(1,08-14,79)	0.027
Kulak çınlaması	30(%30)	47(%47)	2,06(1,15-3,69)	0.013
Kusma	11(%11)	20(%20)	2,02(0,91-4,48)	0.079
Mide yanması	42(%42)	64(%64)	2,45(1,38-4,33)	0.002
Ağız ülserleri	24(%24)	28(%28)	1,23(0,65-2,32)	0.519
Tad almada değişiklik	23(%23)	31(%31)	1,50(0,80-2,82)	0.203
Nöbet	1(%1)	3(%3)	3,06(0,31-29,94)	0.312
Nefes darlığı	40(%40)	57(%57)	1,98(1,13-3,49)	0.016
İştah kaybı	15(%15)	33(%33)	2,79(1,40-5,56)	0.003
Döküntü	18(%18)	19(%19)	1,06(0,52-2,18)	0.856
Sık idrara çıkma	44(%44)	65(%65)	2,36(1,33-4,17)	0.003
Mesane spazmları	5(%5)	15(%15)	3,35(1,16-9,61)	0.018
İdrar yaparken ağrı	25(%25)	25(%25)	1,00(0,52-1,89)	1.000
Ürtiker	5(%5)	10(%10)	2,11(0,69-6,41)	0,179



**Tablo 4.3.** FMS ve kontrol grubu hastalarının klinik özellikleri

	FMS grubu $\bar{X} \pm SS,$ Ortanca (min-maks) (n = 100)	Kontrol grubu $\bar{X} \pm SS,$ Ortanca (min-maks) (n =100)	p değeri
SSS skoru	8,67 ± 1,96 9 (4-12)	5,73 ±2,72 (6 (1-12))	p<0.001
WPI skoru	13,20 ± 3,28 (14 (5-19))	5,33 ±4,03 (5 (0-16))	p<0.001
VDS skoru	2,68 ± 0,80 (3 (0-4))	1,82 ±1,13 (2 (0-4))	p<0.001
VAS-ağrı	66,06 ± 19,68 (69 (5-100))	40,28 ±29,82 (36,5 (0-100))	p<0.001
VAS-yorgunluk	67,12 ± 21,51 (71 (5-100))	39,53 ±28,84 (39 (0-89))	p<0.001
VAS-gece dinlendirici uyku	61,95 ± 28,58 (69,5 (0-100))	35,74 ±29,93 (34,5 (0-96))	p<0.001
VAS-dinlenmemiş uyanma	66,51 ± 25,20 (75,5 (5-100))	38,00 ±31,36 (38,5 (0-100))	p<0.001
VAS-genel sağlık durumu	62,57 ± 22,17 (62 (11-100))	36,25 ±24,35 (36 (0-94))	p<0.001
VAS-günlük yaşamı etkileme	61,29 ± 29,97 (65 (8-100))	33,82 ±24,18 (34 (0-92))	p<0.001
Hassas nokta sayısı	14,32 ± 2,60 (14 (11-18))	4,71 ±3,99 (4 (0-16))	p<0.001
Miyaljik skor	26,68 ± 10,03 (25 (11-54))	6,61 ±6,77 (5 (0-32))	p<0.001
FIQ skoru	63,06 ± 13,88 (65,1 (27,3-93,67))	42,18 ±19,13 (40,86 (10-84,8))	p<0.001
HAQ skoru	0,963 ± 0,541 (11 (0-38))	0,623 ± 0,619 (4 (0-45))	p<0.001
BDI skoru	18,21 ± 8,45 (17 (0-44))	11,39 ±8,94 (10,5 (0-45))	p<0.001

Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, 1990 ACR sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı konmuş hastaların 97'si (%97) ACR 2010 tanı kriterlerine göre de FMS tanısı almış, 3 (%3) hasta bu yeni tanı kriterlerini karşılamamıştır. ACR 1990

kriterlerine göre FMS düşünülmeyen kontrol grubundaki hastalar değerlendirildiğinde; 34 (%34) hasta ACR 2010 tanı kriterlerine göre FMS tanısı almış, 66 (%66) hasta ACR 2010 tanı kriterlerini karşılamamıştır. Yapılan istatistiksel analizlere göre ACR 2010 tanı kriterlerinin sensitivitesi %97, spesifitesi %66 olarak bulunmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyinin  $p<0,001$  olması 1990 ACR sınıflandırma kriterleri ile 2010 ACR tanı kriterleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermekte, kappa değerinin 0,630 olması da iyi düzeyde uyumu desteklemektedir (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** FMS ve kontrol gruplarının ACR 2010'a göre tanı alma yüzdeleri

	<b>ACR 2010 (+)</b>	<b>ACR 2010 (-)</b>	
FMS (ACR 1990)	%97	%3	$p<0.001$
Kontrol	%34	%66	Kappa: 0,630

Bu gruplara modifiye ACR 2010 tanı kriterlerine göre FMS tanı alma yüzdeleri açısından bakılmış ve Tablo 4.5'te bu sonuçlar gösterilmiştir. 1990 ACR sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı konmuş hastaların 94'ü (%94) Modifiye ACR 2010 tanı kriterlerine göre de FMS tanısı almış, 6 (%6) hasta bu yeni tanı kriterlerini karşılamamıştır. ACR 1990 kriterlerine göre FMS düşünülmeyen kontrol grubundaki hastalar değerlendirildiğinde; 33 (%34) hasta modifiye ACR 2010 tanı kriterlerine göre FMS tanısı almış, 67 (%67) hasta modifiye ACR 2010 tanı kriterlerini karşılamamıştır.

**Tablo 4.5.** FMS ve kontrol gruplarının modifiye ACR 2010'a göre tanı alma yüzdeleri

	<b>Mod. ACR 2010 (+)</b>	<b>Mod. ACR 2010 (-)</b>
FMS (ACR 1990)	%94	%6
Kontrol	%33	%67

Tablo 4.6’da görüldüğü gibi başlangıç ve tekrar değerlendirmeler arasında semptom şiddeti skoru, yaygın ağrı indeksi skoru, VAS ağrı skoru, hassas nokta sayısı, miyaljik skor, FIQ, HAQ ve BDI skorları açısından çok güçlü bir uyum bulunmaktadır.

**Tablo 4.6.** Başlangıç ve tekrar değerlendirmeler arası klinik özelliklerin uyumu

	<b>Sınıf içi korelasyon katsayısı (%95 güven aralığı)</b>	<b>p değeri</b>
<b>SSS</b>	0,992 (0,990, 0,994)	p<0.001
<b>WPI</b>	0,989 (0,985, 0,992)	p<0.001
<b>VAS-ağrı</b>	0,955 (0,941, 0,966)	p<0.001
<b>Hassas nokta sayısı</b>	0,991 (0,988, 0,993)	p<0.001
<b>Miyaljik skor</b>	0,990 (0,986, 0,992)	p<0.001
<b>FIQ</b>	0,980 (0,973, 0,985)	p<0.001
<b>HAQ</b>	0,983 (0,977, 0,987)	p<0.001
<b>BDI</b>	0,994 (0,992, 0,996)	p<0.001

Tablo 4.7’ye bakıldığında, başlangıçta tüm hastalar içinde ACR 2010 tanı kriterlerini karşılayan 131 hastadan 3’ü (%2,3) 1 hafta sonraki tekrar değerlendirmede ACR 2010 tanı kriterlerini karşılamamıştır. p<0.001 olup gruplar arasında anlamlı ilişki vardır ve kappa katsayısı 0,967 gibi çok yüksek bir değerdir, bu da bize gruplar arası uyumun çok yüksek olduğunu göstermektedir.

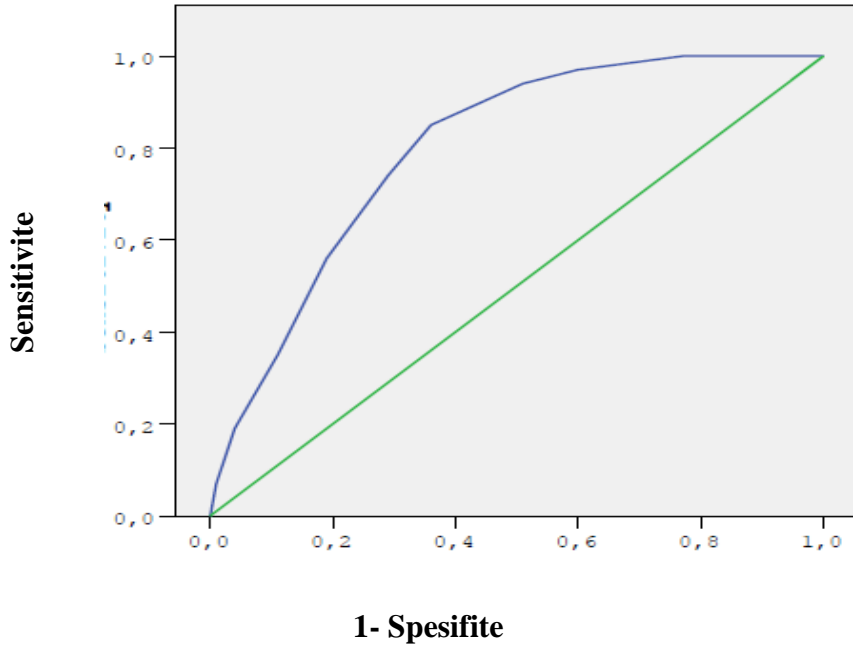
**Tablo 4.7.** Başlangıç ve tekrar değerlendirmeler arası ACR 2010 tanı kriterleri uyumu

	<b>2. ACR 2010 (+)</b>	<b>2. ACR 2010 (-)</b>
1. ACR 2010 (+)	128 (%97,7)	3 (%2,3)
1. ACR 2010 (-)	0 (%0)	69 (%100)
	Kappa: 0,967	p<0.001

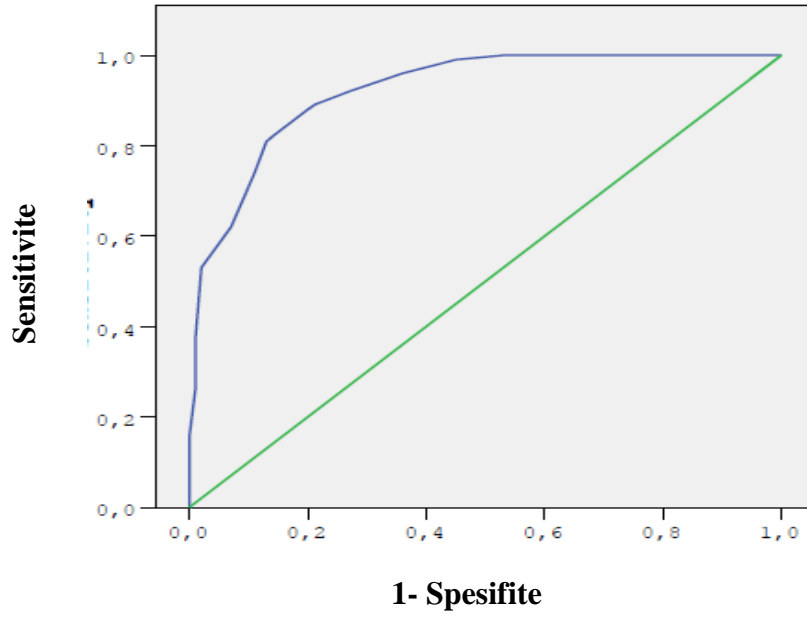
Tablo 4.8'e bakıldığında semptom şiddeti ölçeğinin ROC eğrisi altında kalan alanı 0,798, yaygın ağrı indeksindeki ise 0,922 bulunmuştur (şekil 4.1 ve 4.2). Her iki ölçeğin FMS tanısındaki tanı değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.001$ ). Yaygın ağrı indeksinin semptom şiddeti ölçeğine göre FMS tanısındaki tanı değeri daha yüksektir.

**Tablo 4.8.** FMS tanısında semptom şiddeti ölçeği (SSS) ve yaygın ağrı indeksi (WPI) tanı değerlerinin ROC analizi ile incelenmesi

	ROC eğrisi altında kalan alan	%95 Güven aralığı – Alt sınır	%95 Güven aralığı – Üst sınır	p değeri
SSS	0,798	0,736	0,859	$p < 0.001$
WPI	0,922	0,887	0,958	$p < 0.001$



**Şekil 4.1.** Semptom şiddeti ölçeğinin ROC eğrisi



**Şekil 4.2.** Yaygın ağrı indeksinin ROC eğrisi

ACR 2010 tanı kriterlerinde değerlendirilen bireylerin verilerine göre SSS ve WPI yeni cut-off değerleri Tablo 4.9 ve 4.10'da ROC analizi verileri ve Youden indeksi kullanılarak tanımlanmıştır. Buna göre WPI için cut-off değeri %85 sensitivite ve %83 spesifite ile 9,5 skoru, SSS için %74 sensitivite ve %71 spesifite ile 7,5 skoru seçilmiştir.

**Tablo 4.9.** ROC analizi verilerine göre WPI cut-off skorları

Cut-off skoru	Sensitivite	1- Spesifite	Spesifite	Youden indeksi
6,5	0,960	0,360	0,640	0,600
7,5	0,920	0,270	0,730	0,650
8,5	0,890	0,210	0,790	0,680
<b>9,5</b>	<b>0,850</b>	0,170	<b>0,830</b>	0,680
10,5	0,810	0,130	0,870	0,680
11,5	0,740	0,110	0,890	0,630
12,5	0,620	0,070	0,930	0,550

**Tablo 4.10.** ROC analizi verilerine göre SSS cut-off skorları

Cut-off skoru				
4,5	0,970	0,600	0,400	0,370
5,5	0,940	0,510	0,490	0,430
6,5	0,850	0,360	0,640	0,490
<b>7,5</b>	<b>0,740</b>	0,290	<b>0,710</b>	0,450
8,5	0,560	0,190	0,810	0,370
9,5	0,350	0,110	0,890	0,240
10,5	0,190	0,040	0,960	0,150

**Tablo 4.11.** ACR 2010 tanı kriterlerinde yeni cut-off değerleri SSS skoru  $\geq 7,5$  veya WPI skoru  $\geq 9,5$  olarak belirlendiğinde dağılım

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>Toplam</b>
<b>Yeni ACR 2010 (-)</b>	8	63	71
<b>Yeni ACR 2010 (+)</b>	92	37	129
<b>Toplam</b>	100	100	200

**Tablo 4.12.** ACR 2010 tanı kriterlerinde yeni cut-off değerleri SSS skoru  $\geq 7,5$  ve WPI skoru  $\geq 9,5$  olarak belirlendiğinde dağılım

	<b>FMS grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>Toplam</b>
<b>Yeni ACR 2010 (-)</b>	33	91	124
<b>Yeni ACR 2010 (+)</b>	67	9	76
<b>Toplam</b>	100	100	200

ACR 2010 tanı kriterlerinde yeni cut-off değerleri SSS skoru  $\geq 7,5$  veya WPI skoru  $\geq 9,5$  olarak belirlenirse bu yeni tanı kriterinin sensitivitesi % 92, spesifitesi % 63 olarak saptandı (Tablo 4.11). Yeni cut-off değerleri değerleri SSS skoru  $\geq 7,5$  ve WPI skoru  $\geq 9,5$  olarak belirlendiğinde ise sensitivite %67, spesifite %91 olarak saptandı (Tablo 4.12).

Semptom şiddeti ölçeği ve FIQ skoru arasındaki ilişki incelendiğinde spearman korelasyon katsayısı 0,476 olmak üzere aralarında orta düzey pozitif bir ilişki olduğu görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Semptom şiddeti ölçeği skoru ile FIQ skoru arasındaki korelasyon

	Semptom şiddeti ölçeği skoru	FIQ skoru
Semptom şiddeti ölçeği skoru	1,000	0,476 p<0.001
FIQ skoru	0,476 p<0.001	1,000

Yaygın ağrı indeksi ve FIQ skoru arasındaki ilişki incelendiğinde spearman korelasyon katsayısı 0,665 olmak üzere aralarında orta düzey pozitif bir ilişki olduğu görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4.14).

**Tablo 4.14.** Yaygın ağrı indeksi skoru ile FIQ skoru arasındaki korelasyon

	Yaygın ağrı indeksi skoru	FIQ skoru
Yaygın ağrı indeksi skoru	1,000	0,665 p<0.001
FIQ skoru	0,665 p<0.001	1,000

## 5. TARTIŞMA

Fibromiyalji sendromu diğer fonksiyonel sendromlar gibi tartışmalı bir hastalıktır. Halen etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamıştır ve altın standart bir tanı kriteri yoktur. 1990 ACR kriterleri, sınıflandırma kriterleri olmasına karşın, tanıda altın standart bir yöntem bulunmamasından dolayı, uzun yıllar hastalık teşhisinde bir tanı yöntemi gibi kullanılmıştır. Hassas nokta muayenesini ön plana çıkaran ACR 1990 sınıflandırma kriterlerinin uygunluğu açısından zaman içerisinde bazı çekinceler doğmuştur. Hassas nokta muayenesi sırasında hastaya verilecek bilgi, bu noktalara uygulanacak basıncın şiddeti ve süresi standart olmadığı ve “hassasiyet” terimi yeterli bir şekilde tanımlanmadığı için birçok hekim, hassas noktaların nasıl değerlendirileceğini bilmemekte ve bazıları da bu yöntemle tanı koymayı uygun görmemektedir. Sonuç olarak, klinik uygulamalarda FMS tanısı, genelde semptomlara dayanarak klinisyenin görüşüne göre konulmaktadır. ACR 1990 kriterlerinde göz önünde bulundurulmayan yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif ve somatik semptomların önemi artan bir şekilde farkedilmeye ve FMS'nun anahtar özelliklerinden olarak kabul edilmeye başlanmıştır

Bu sakıncalar dikkate alınarak, 2010 yılında ACR klinik uygulamalarda ve araştırmalarda kullanılabilecek alternatif bir yöntem olarak hassas noktaların değerlendirilmediği ve semptom şiddeti ölçeği ile yaygın ağrı indeksini içeren yeni kriterler yayınlamıştır (16). Bu yeni kriterlerde en temel özellik, hastanın yakınmalarının şiddeti ve vücudun belirli bölgelerindeki ağrının ayrıntılı olarak sorgulanmasıdır. Daha önce belirtildiği üzere ACR 2010 tanı kriterleri Amerikan toplumu için geçerli ve güvenilir bulunmuştur. Wolfe ve ark.nın yaptığı bu çalışmada ACR 2010 tanı kriterleri, ACR 1990 sınıflandırma kriterleri temel alındığında vakaların %88,1'ini doğru şekilde tanımlamıştır. ACR 2010 kriterleri Amerikan toplumu dışında İran'lı FMS hasta grubunda test edilmiş ve geçerli bulunmuştur (17). Bidari ve ark.nın İran toplumu için yaptığı bu geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında, uzman görüşü altın standart olarak alındığında ACR 2010 tanı kriterlerinin sensitivitesi % 58,9, spesifitesi % 92,8 olarak saptanmıştır. Bu tez çalışmasında da klinisyenin görüşü ve 1990 ACR sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı almış bir grup Türk hastada ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterlerinin



geçerlilik ve güvenilirliğinin incelenmesi amaçlanmıştır. Her ne kadar ACR 1990 kriterleri altın standart olmasa da, kliniğimizde ve şimdiye dek yürütülen pek çok araştırmada ACR 1990 kriterleri kullanıldığı için karşılaştırma amacı ile bu kriterler referans kabul edilerek değerlendirilmeler ve analizler yapılmıştır.

FMS tüm etnik gruplarda, her yaş ve cinsiyette görülmekle birlikte en sık 40-60 yaş grubu kadınları etkilemektedir. Bu çalışmaya dahil edilen FMS ve kontrol grubu hastalarının ortalama yaşları 43 civarında olup bu yaş grubu aralığına uymaktadır. ACR 2010 kriterlerinin FMS için ayırteediciliğini daha iyi test edebilmek açısından, kontrol grubu için ağrısız sağlıklı bireyler yerine yaş ve cins yönünden benzer kronik yaygın ağrı bileşeni olan inflamatuvar artritli hastalar tercih edilmiştir.

Bu çalışmada değerlendirilen FMS grubunda, Bidari ve ark.nın çalışması ile benzer şekilde semptom şiddeti ölçeğinin ve yaygın ağrı indeksinin skorları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. FMS sadece ağrıyla giden bir hastalık değil, bir semptomlar kompleksidir. Semptom şiddeti ölçeği; 1990 ACR sınıflandırma kriterlerinde dahil edilmeyen FMS bileşenlerinden somatik semptomlar, yorgunluk, dinlenmeden uyanma ve bilişsel semptomları kapsamaktadır. Semptom şiddeti ölçeğinin skorlarının FMS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunması, ACR 1990 kriterlerinde yer almayan bu semptomların FMS tanısında ne derece önemli olduğunu bize göstermektedir. Toplam 8 ülkede 800 FMS hastasının değerlendirildiği bir araştırmada, ağrıdan sonra en sık görülen yakınmaların yorgunluk, uyku sorunları ve konsantrasyon güçlüğü olduğu bildirilmiştir (251). Her ne kadar bu yakınmalar FMS’de beklenen ve sorgulanması gereken semptomlar olsa da, FMS tanısının konulmasında yeterli olup olmadığı tartışmalıdır. Fitzcharles ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları ve yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddeti ölçeğinin Fransız toplumu için geçerlilik ve güvenilirliğini inceledikleri çalışmada FMS tanısının tek başına semptomlar üzerine kurulamayacağı, bu ölçeklere kısaca “polisemptomatik distres skalası” denebileceği ve birçok kronik hastalıkta benzer semptomlara sıkça rastlanabileceği bildirilmiştir (252).

1990 ACR sınıflandırma kriterlerinde en az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı şartı aranmaktadır. Ağrının yaygın olarak nitelendirilebilmesi için vücudun sağ

ve sol yarısında, alt ve üst yarısında ve aksiyel iskelette (boyun, sırt, bel) ağrı olması gereklidir. Ayrıca 18 hassas noktadan en az 11 noktada pozitiflik şartı koşulmuştur. 2010 ACR tanı kriterlerinde ise, ağırlı hassas noktaların muayene ile saptanması yerine son 1 haftadaki ağrı sorgulaması açısından 19 bölge seçilmiş, her ağırlı bölgeye 1 puan verilmiştir. Aslında her iki yöntemde de FMS'de varolan yaygın ağrının değerlendirilmesi hedeflenmektedir. Nitekim; So Mi Kim ve ark.larının yaptığı çalışmada WPI ile hassas nokta sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (253). Bu araştırmada da yaygın ağrı indeksi skorunun FMS grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunması, FMS'de, kronik ağrının eşlik ettiği diğer hastalıklara göre ağrının daha yaygın olduğunun bir göstergesidir.

Bu çalışmada; klinisyenin görüşü ve 1990 ACR sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı konmuş hastaların 97'si (%97) ACR 2010 tanı kriterlerine göre de FMS tanısı almış, 3 (%3) hasta bu yeni tanı kriterlerini karşılamamıştır. Wolfe ve arkadaşlarının 2010 ACR tanı kriterlerini ortaya koyduğu çalışmada ACR 2010 tanı kriterleri, ACR 1990 sınıflandırma kriterleri ile tanımlanan vakaların %88'ini doğru şekilde tanımlamıştır. So Mi Kim ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1990 kriterlerine göre FMS tanısı dışlanan hastaların %21,4'ü ACR 2010 tanı kriterleri ile FMS tanısı almıştır (253). Bu araştırmada ise; kontrol grubundaki hastalara bakıldığında; 34 (%34) hasta ACR 2010 tanı kriterlerine göre FMS tanısı almış, 66 (%66) hasta ACR 2010 tanı kriterlerini karşılamamıştır. Kronik ağrısı olan kontrol grubu hastalarının %34'üne ACR 2010 tanı kriterleri ile fibromiyalji tanısının konulması, ACR 2010 tanı kriterlerinin daha kolay fibromiyalji tanısı konulmasına neden olduğu anlamına gelebilir. Bir diğer olasılık da ACR 2010 kriterlerinin yanlış pozitiflik oranının yüksek olabileceğidir. Yine, tanıda altın standart bulunmadığı için buna karar vermek zordur. Bu araştırmada FMS olarak gruplandırılan hastalara tanı konulurken klinisyen görüşünün de dikkate alınmış olması ACR 2010 kriterlerinin yanlış pozitiflik oranının yüksek olabileceğini destekleyebilir. ACR 2010 kriterlerinin, 1990 kriterlerinde olduğu gibi kesin bir skor ile tayin edilen hassas nokta muayenesi içermemesi, bu tanı kriterlerinin ana bileşenleri olan yaygın ağrı indeksi ve ağrı dışındaki semptomların değerlendirildiği semptom şiddeti ölçeğinin daha genel semptomları sorgulaması ve diğer kronik ağırlı durumlarda da yüksek skor alınabilecek kriterler olması bu durumun olası sebepleridir.

Bu çalışmada 1990 kriterlerine göre FMS tanısı konan %3 hasta 2010 ACR tanı kriterlerini karşılamamıştır. So Mi Kim ark.larının yaptığı çalışmada da 1990 kriterlerine göre FMS tanısı konan hastaların % 6'sı 2010 ACR tanı kriterlerini karşılamamıştır. Wolfe arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %14 olarak saptanmış, bu sonuçla ilgili bir yorum yapılmamıştır. Bu durum, somatik semptomları daha geri planda olan çok küçük bir hasta grubunun varlığına işaret edebilir. Bu da, 2010 kriterlerinin bazı hastalarda FMS tanısının konulması için yeterli olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Tanı için hassas nokta muayenesi bu aşamada iyi irdelenmelidir. Birçok araştırmacı normal populasyonda bile birkaç tane ağırlı hassas nokta olabileceğini, bu muayene biçiminin hastalığı spesifiye edemeyeceğini savunmaktadır (2, 254). Bunun aksine, FMS'de en önemli basamağın hassas nokta muayenesi olduğunu bildiren araştırmacılar da mevcuttur (255, 256). Yunus ve ark.ları (255), 2010 ACR kriterlerinin en önemli eksikliğinin hassas nokta muayenesinin dahil edilmemesi olduğunu düşünmektedir. Gerçekten de, klinik muayenede FMS olan hastalardaki yaygın hassasiyet belirgin bir klinik bulgudur.

Öncü ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada, 100 yaygın ağrı yakınması olan hasta çalışmaya alınmış, 3. ayda ACR 2010 tanı kriterlerinin sensitivitesi %81, spesifitesi %85, 12. ayda ise sensitivitesi % 88, spesifitesi % 86 bulunmuştur. Bu çalışmada başlangıçta ve takipte ACR 2010 tanı kriterlerinin sensitivite ve spesifitesinin, 1990 sınıflandırma kriterlerine kıyasla yüksek olması klinik takipte ACR 2010 tanı kriterlerinin tercih edilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Yine bu çalışmada başlangıçtaki iki kriter arasındaki orta düzey uyum ( $\kappa= 0,43$ ), 1 yılın sonunda düşük derecede uyuma ( $\kappa= 0,29$ ) gerilemiştir. Yalnız bu çalışmada 3. ayda değerlendirme antidepresan tedavi, egzersiz ve fizik tedavi sonrası FIQ skorundaki %50 ve üzerindeki iyileşmeye göre yapılmıştır (257), yani tedavi ile iyileşme olması FMS tanısının doğruluğunu destekleyen bir krite olarak değerlendirilmiştir. Ancak, bu yaklaşımın uygunluğu, bizce, tartışmalıdır.

Tarafımızca yapılan bu çalışmada; modifiye ACR 2010 tanı kriterlerinin sensitivitesi %94, spesifitesi % 67 saptanmıştır ve bu araştırmadaki ACR 2010 tanı kriterlerinin sensitivitesi ve spesifitesi ile büyük benzerlik göstermektedir.

ACR 2010 tanı kriterlerinde semptom şiddeti ölçeği içerisinde yer alan somatik yakınmaların sorgulaması, klinikte günlük uygulamada zaman kaybına yol açmaktadır ve en az bir görüşmeciye ihtiyaç duymaktadır. Bu sorunları çözmek için geliştirilen ve çok sayıda somatik semptom sorgulaması yerine 3 somatik semptom sorgulaması getiren modifiye ACR 2010 kriterleri ile elde edilen bu benzer sonuç, modifiye ACR 2010 kriterlerinin ACR 2010 kriterleri yerine kullanılabileceğini göstermektedir. Modifiye ACR 2010 kriterlerinin Amerikan toplumu için geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2014 yılında Bennett ve arkadaşları tarafından yapılmış, sensitivitesi % 83,5, spesifitesi % 67 olarak saptanmıştır (258).

Hastalığın en önemli bulgusu kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısıdır. Semptom şiddeti ölçeği içeriğindeki somatik semptomların FMS ve kontrol grupları arasındaki dağılımına bakıldığında, kas ağrısının FMS grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en sık karşılaşılan semptom olduğu görülmektedir. Verbal ağrı skorlaması ve VAS ile ölçülen ağrı skorunun FMS grubunda anlamlı olarak yüksek saptanması da bunu desteklemektedir.

FMS hastalarında uyku bozukluğu yaygındır, hastaların yaklaşık %75'inde görülür. Hastalar uykuya dalmakta güçlük çektiklerini, geceleri sık uyandıklarını, sabah erken ve yorgun kalktıklarını ve sabah tekrar uyumakta zorluk çektiklerini ifade ederler. Uykuları hafiftir, yatakta sık döner ve kıpırdanırlar (26, 149, 153). 1990 kriterlerinde uyku bozukluğu değerlendirilmemektedir. 2010 ACR tanı kriterini oluşturan semptom şiddeti ölçeğindeki kategorilerden biri de dinlenmeden uyanmadır. Yine semptom şiddeti ölçeğini oluşturan somatik semptomlarda uykusuzluk da yer almaktadır. Dinlenmeden uyanma ve gece dinlendirici uyku problemi yaşama ile ilişkili VAS skorları, FMS grubunda, beklenildiği gibi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Somatik semptom sorgulamasında da uykusuzluk görülme riski kontrol grubuna göre daha fazladır.

FMS'li hastaların yaklaşık olarak %75-90'ında orta ve ciddi düzeyde yorgunluk, halsizlik, bitkinlik görülebilir (2, 149), ağrıdan sonra en sık rastlanan semptomdur ve bazen ağrının da önüne geçecek kadar önemli olabilir. 2010 ACR tanı kriterlerinde yorgunluk sorgulaması hem son 6 aydaki somatik semptomlar içinde hem de semptom şiddeti skalasındaki 4 alt kategoriden birinde yer almaktadır.

Somatik semptom yakınmaları içinde yorgunluk şikayetinin kas ağrısından sonra kontrol grubuna kıyasla en sık 2. semptomu oluşturduğu görüldü. Yorgunluk VAS skorları FMS grubunda anlamlı olarak yüksekti. Wolfe ve arkadaşlarının 2011 yılında ACR 2010 tanı kriterlerini modifiye ettikleri çalışmada, semptom şiddeti ölçeği ile korelasyonu en yüksek bulunan semptom da yorgunluktu (170).

Bu çalışmada Beck depresyon ölçeği ile hastaların büyük çoğunluğunun orta dereceli bir depresyona sahip olduğu bulunmuştur. FMS'li hastalarda BDI skorları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Önceki araştırmalarda ise hastaların üçte birinde ciddi depresyon olabileceği, FMS ile depresyon ve anksiyete arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir (259-261). FMS'de depresyon prevalansı %80'lere, anksiyete prevalansı %70'lere kadar çıkmaktadır (56, 262, 263). Depresyonun fibromiyaljiye neden olan ve eşlik eden bir hastalık olduğunu öne sürenler olduğu gibi, kronik ağrıya bağlı olarak gelişebileceği de ileri sürülmektedir. Kronik ağrıya sahip hastalarda depresyon, anksiyete ve kognitif bozuklukların sık görüldüğü kesin olarak gösterilmiştir (264).

FIQ skorları da FMS grubunda kontrol grubuna kıyasla Bidari ve ark. ile So Mi Kim ve ark. yaptıkları çalışmalarla benzer şekilde anlamlı olarak yüksek bulundu. FIQ FMS'nin hastaların günlük yaşamı üzerine etkisini, hastaların fonksiyonel kapasitesini ve FMS semptomların şiddetini birlikte değerlendirmektedir. Wolfe ve ark. yaptıkları ACR 2010 tanı kriterleri çalışmasının sonucunda FMS semptomlarının şiddetini ölçmede semptom şiddeti ölçeğinin kullanımını önermektedir. Bu çalışmada FIQ skoru ile semptom şiddeti ölçeği ve yaygın ağrı indeksi arasındaki ilişki ayrı ayrı incelenmiş ve WPI ile olan korelasyon katsayısı daha yüksek olmak üzere, aralarında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu da bize yaygın ağrı sorgulamasının tanıda olduğu kadar FMS'nin günlük yaşam üzerine etkisini göstermede semptom şiddeti ölçeğine göre ne denli önemli olduğunu göstermektedir. Fibromiyaljide günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmede kullanılan skalalardan biri de HAQ'tır. Kapsamlı çalışmalarda FMS'de fonksiyonel kapasite ölçümü için HAQ önerilmektedir (170). Bir çok çalışmada fibromiyaljide HAQ ile FIQ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada FMS'li hastalarda HAQ skorları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. FMS'nin günlük yaşamı etkileme derecesi VAS ile de değerlendirildiğinde FMS grubunda anlamlı olarak yüksek skor

saptandı. FMS'nin kontrol grubundaki diğer kronik ağrılı hastalıklara kıyasla yaşam kalitesini daha olumsuz etkilediği görülmektedir. Bu hastalıkta en önemli unsur yaygın ağrı olmasına rağmen, çoğu zaman kişinin günlük yaşamını etkileyen uyku bozukluğu, sabah yorgunluğu, halsizlik, baş ağrısı ve parestezi gibi semptomlar ağrıya eşlik eder. Tüm bu semptomlar, şüphesiz, hastanın yaşam kalitesini ve günlük aktivitelerini olumsuz etkileyen etmenler olmaktadır.

Tüm bu veriler, FMS olan hastaların tanı ve tedavi amaçlı değerlendirilmesinde sadece hassas nokta muayenesi ile sınırlı kalınmaması gerektiği düşüncesini desteklemektedir.

Başlangıç ve tekrar değerlendirmeler arasında semptom şiddeti skoru, yaygın ağrı indeksi skoru, VAS ağrı skoru, hassas nokta sayısı, miyaljik skor, FIQ, HAQ ve BDI skorları açısından çok güçlü bir korelasyon bulunması ve başlangıç ve tekrar değerlendirmeler arasında ACR 2010 tanı kriterleri açısından uyumun çok yüksek bulunması, 2010 ACR tanı kriterlerinin çalışmada değerlendirilen Türk hasta popülasyonu için güvenilirliğinin yüksek olduğunu göstermektedir.

Somatik semptomlar incelendiğinde fotosensitivite, duyma problemi, çabuk morarma, saç dökülmesi, bulanık görme, ateş, ishal, hırıltı, kusma, ağız ülserleri, tad almada değişiklik, nöbet, döküntü, idrar yaparken ağrı, ürtiker açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bidari ve ark.nın yaptığı çalışmada ise nöbet, kusma, hırıltı, ishal, çabuk morarma, kaşıntı, ürtiker, döküntü, Raynaud fenomeni, ağız kuruluğu semptomları açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (17). Bu çalışmada FMS'li grupta en sık görülen semptomlar sırasıyla yorgunluk, kas ağrısı, düşünme ve hafıza problemi, kas güçsüzlüğü, ağız kuruluğu ve baş ağrısı olarak saptandı. Bu çalışmada kas ağrısı, depresif semptomlar ve kas güçsüzlüğü sırayla FMS'li grupta kontrol grubuna kıyasla görülme riski en yüksek 3 semptomu oluştururken, Bidari ve ark.nın yaptığı çalışmada ise FMS'li grupta kontrol grubuna kıyasla görülme riski en yüksek 3 semptom sırayla, huzursuz barsak sendromu, ateş ve düşünme problemiydi. Bu çalışma yürütülmeyle, Wolfe arkadaşları 2011 yılında Modifiye ACR 2010 kriterlerini yayınladılar (170). Modifiye ACR 2010 kriterlerinde semptom şiddeti ölçeğinde ilk sorudaki son 6 aydaki mevcut somatik semptomların sayısı yerine son 6 ayda başağrısı, depresyon ve alt abdomen ağrısı

veya krampından oluşan 3 soruya verilen yanıt temel kriter olarak alındı, diğer skorlamalarda değişiklik yapılmadı. Bu çalışmadaki somatik semptomlar incelendiğinde depresyon FMS'li grupta görülme riski kontrol grubuna kıyasla çok yüksek olan semptomlardan biriyken, başağrısı ve alt abdomen ağrısı veya krampının görülme riski nispeten daha düşüktü. Buna rağmen, Modifiye ACR 2010 ile yapılan sınırlı istatistiksel analiz ACR 2010 sensitivite ve spesifitesi açısından farklılık göstermemektedir.

Bu çalışmada semptom şiddeti ölçeği ve yaygın ağrı indeksinin FMS teşhisindeki tanı değerleri, WPI için daha fazla olmak üzere, yüksek bulundu. So Mi Kim ve ark.nın yaptıkları çalışmada WPI'nın SS ve WPI toplamıyla korelasyonu, SS'in SS ve WPI toplamıyla korelasyonuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (253). Bu sonuçlar, bize yeni kriterlerde, 1990 sınıflandırma kriterlerinde yer almayan somatik semptomlara tanıda yer verilmekle birlikte, FMS'deki yaygın ağrı semptomunun halen tanı için en önemli kriter olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın istatistiksel analizinde, değerlendirilen hasta grubu için ACR 2010 tanı kriterlerinde WPI skoru  $\geq 9,5$  ve SSS skoru  $\geq 7,5$  sağlama şartı arayan yeni cut-off'lar belirlendi, bu yeni cut-off değerleri, WPI  $\geq 7$  ve SSS skoru  $\geq 5$  veya WPI = 3-6 ve SSS skoru  $\geq 9$  şartı koyan Wolfe ve ark.nın yayınladıkları ACR 2010 tanı kriterlerindeki cut-off değerlerine göre belirgin yüksekti. Öyle ki, 1990 sınıflandırma kriterleri gibi tanı için yüksek bir çita koyan kriterlere göre FMS tanısı alan hastaların %33'ü bu yeni tanı kriterlerine göre FMS tanısı alamamıştır. Yeni cut-off değerleriyle tanı konulduğunda tanı kriterinin sensitivite değerleri belirgin olarak düşmüş, fakat spesifitesi ise yükselmiştir. Bidari ve ark. ise WPI  $\geq 6$ , SSS skoru  $\geq 4$  olacak şekilde daha küçük cut-off değerleri ile FMS tanısı koymuş ve bu yeni cut-off değerlerinin sensitivitesi %76, spesifitesi %90 saptanmıştır. Araştırmanın yürütüldüğü populasyona benzer gruplarda yeni cut-off değerlerinin kullanılması yeni tanı koymada değil, kronik ağrılı diğer durumlarda ayırıcı tanıda belki daha fazla yardımcı olabilir. Ancak, her toplum için ayrı cut-off değerlerinin belirlenmesi ile hem kullanılan tanı kriterlerinin yaygın olarak kullanımı sınırlanır, hem de farklı araştırmalarda grupların karşılaştırılması mümkün olmaz.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışmaya alınan hastalarda kadın cinsiyeti hakimdir, bunun sebebi ise izlem polikliniğine başvuran hasta profilidir. İzlem polikliniğinin 10 yıllık izlem sonuçlarının tartışıldığı bir çalışmada da aynı şekilde İzlem polikliniğine başvuran hastalar arasında kadınların erkeklere oranla çok daha fazla olduğu gözlenmiştir (265). Elde edilen sonuçların erkek FMS'lu hastalara genellenmesi uygun değildir, fakat FMS'de kadın cinsiyetin çok baskın olması bu kısıtlılığı göz ardı edilebilir kılmaktadır. Bu çalışmaya dahil edilen kontrol grubu kronik inflamatuvar patolojilerden oluşmuştur, yaygın eklem tutulumlu kronik ağrı ile seyreden osteoartrit gibi noninflamatuvar hastalıkların da karşılaştırılması uygun olur. Daha önce yapılmış çalışmalarla karşılaştırıldığında bu çalışmaya dahil edilen hasta sayısı daha azdır, fakat sonuçlar incelendiğinde istatistiksel anlamlılık düzeyi açısından p değerinin çoğu parametre için  $<0.001$  saptanması değerlendirilen denek sayısının yeterli olduğunu düşündürmektedir. Bir diğer kısıtlılık ise; çalışmaya alınan FMS'li hastalarda 1990 sınıflandırma kriterlerinin analizlerde altın standart olarak kullanılmasıdır. Halbuki, halen FMS tanısında bir altın standart yoktur. Ancak, klinik uygulamamızda ve araştırmalarda yeni kriterler oluşturulana dek uzman görüşünün yanı sıra ACR 1990 kriterleri kullanıldığı için bu kriterin etkinliğinin test edilmesi de hedeflenmiştir. 1990 sınıflandırma kriterlerinin özellikle araştırmalarda grup homojenliğini sağlamak amacıyla kullanılması önerilmiş, fakat pratik uygulamalarda tanı kriterleri şeklinde de kullanılmıştır. FMS tanısında uzman görüşü de çok önemlidir, yapılan çalışmalarda hem 1990 sınıflandırma kriterleri hem uzman görüşüne göre hastalar gruplanmış, sonuçlar buna göre yorumlanmıştır. Bu çalışmadaki sonuçlar yorumlanırken ve diğer çalışmalarla karşılaştırılırken bu konunun göz ardı edilmemesi önemlidir.

Sonuç olarak; FMS'de ACR 2010 tanı kriterlerinin, bu çalışmada değerlendirilen Türk hasta grubu için geçerli ve güvenilirliği yüksek bulunmuştur. ACR 2010 tanı kriterlerinde hassas nokta muayenesi terk edilmiş, FMS'na eşlik eden ağrı dışındaki semptomlar önem kazanmıştır. Çalışma sonuçları, ACR 2010 tanı kriterlerinin sensitivitesinin oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak spesifitesinin düşük olması gerçekte FMS olmayan kronik ağrılı hastaların, özellikle inflamatuvar eklem hastalığı olan hastaların yanlış olarak FMS tanısı almaları,



hastalık aktivitelerinin iyi değerlendirilememesine yol açabilir. Zaten 2010 ACR kriterleri de 1990 kriterlerinin yerini alması için ne sürülmemiştir. Bu nedenle fibromiyalji teşhisinde altın standart tanı kriterleri ortaya çıkana kadar, her iki kriter de klinik pratikte kullanılabilir. Bu araştırmanın yürütüldüğü sırada yayınlanan modifiye ACR 2010 kriterlerinin de benzer hasta grubunda test edilmesi gereklidir. FMS tanısında spesifitesi ve sensitivitesi yüksek tanı kriterleri saptamak veya mevcut tanı kriterlerini revize etmek amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu koşullarda hala FMS tanısında klinisyenin görüşü önemlidir. Özellikle araştırmalarda grupların standart olabilmesi açısından ve tedavi sonuçlarının izleminde kriterlerden birisinin kullanılması önerilir. Modifiye ACR 2010 kriterlerinin de daha detaylı irdelenmesi gereklidir.

## 6. SONUÇLAR

1. ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterlerinin uygulanmasında herhangi bir zorlukla karşılaşılmamış, uygulama süresi hasta başına yaklaşık 15 dakika olarak kaydedilmiştir.
2. FMS grubunda başta SSS ve WPI olmak üzere, VDS, VAS-ağrı, yorgunluk, gece dinlendirici uyku, dinlenmemiş uyanma, genel sağlık durumu ve günlük yaşamı etkileme skorları hassas nokta sayısı, miyaljik skor, FIQ, HAQ ve BDI skorları kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
3. 1990 ACR sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı konmuş hastaların 97'si (%97) ACR 2010 tanı kriterlerine göre de FMS tanısı almış, 3 (%3) hasta bu yeni tanı kriterlerini karşılamamıştır. ACR 1990 kriterlerine göre FMS düşünülmemen kontrol grubundaki hastalar değerlendirildiğinde; 34 (%34) hasta ACR 2010 tanı kriterlerine göre FMS tanısı almış, 66 (%66) hasta ACR 2010 tanı kriterlerini karşılamamıştır. ACR 2010 tanı kriterlerinin sensitivitesi %97, spesifitesi %66 olarak bulunmuştur. 1990 ACR sınıflandırma kriterleri ve ACR 2010 tanı kriterleri arasında iyi düzeyde bir uyum saptanmıştır.
4. Başlangıç ve tekrar değerlendirmeler arasında semptom şiddeti skoru, yaygın ağrı indeksi skoru, VAS ağrı skoru, hassas nokta sayısı, miyaljik skor, FIQ, HAQ ve BDI skorları açısından çok güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Başlangıç ve tekrar değerlendirmeler arasında ACR 2010 tanı kriterleri arasından uyumun çok yüksek bulunması, 2010 ACR tanı kriterlerinin çalışmada değerlendirilen Türk hasta popülasyonu için güvenilirliğinin yüksek olduğunu göstermektedir.
5. ROC analizi sonuçlarına göre; yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddeti ölçeğinin FMS tanısındaki tanı değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yaygın ağrı indeksinin semptom şiddeti ölçeğine göre FMS tanısındaki tanı değeri daha yüksektir.
6. Fibromiyalji etki anketi (FIQ) ile WPI ve SSS arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptanmıştır.

7. ACR 2010 tanı kriterlerinde bu çalışma için yeni cut-off değerleri SSS skoru  $\geq 7,5$  veya WPI skoru  $\geq 9,5$  olarak belirlenirse bu yeni tanı kriterinin sensitivitesi % 92, spesifitesi % 63 olarak saptanmıştır. Yeni cut-off değerleri değerleri SSS skoru  $\geq 7,5$  ve WPI skoru  $\geq 9,5$  olarak belirlendiğinde ise sensitivite %67, spesifite %91 olarak saptanmıştır.
8. Çalışma sonuçları, ACR 2010 tanı kriterlerinin sensitivitesinin oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Ancak spesifitesinin düşük olması gerçekte FMS olmayan kronik ağrılı hastaların, özellikle inflamatuvar eklem hastalığı olan hastaların yanlış olarak FMS tanısı aldıkları için hastalık aktivitelerinin iyi değerlendirilememesine yol açabileceğini düşündürmüştür.
9. FMS tanısında spesifitesi ve sensitivitesi yüksek tanı kriterleri saptamak veya mevcut tanı kriterlerini revize etmek amacıyla yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu koşullarda hala FMS tanısında klinisyenin görüşü önemlidir
10. 2010 ACR kriterleri 1990 kriterlerinin yerini alması için öne sürülmemiştir. Fibromiyalji teşhisinde altın standart tanı kriterleri ortaya çıkana kadar, her iki kriter de klinik pratikte kullanılabilir.

## ÖZET

### **Fibromiyalji Sendromu için ACR 2010 Tanı Kriterlerinin Türk Toplumunda Geçerlilik ve Güvenirliği**

**Amaç:** Klinisyenin görüşü ile birlikte 1990 American College of Rheumatology (ACR) sınıflandırma kriterlerine göre Fibromiyalji Sendromu (FMS) tanısı almış bir grup hastada, ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterlerinin geçerlilik ve güvenirliliğini araştırmak.

**Gereç-Yöntem:** Çalışmaya klinisyenin görüşü ve 1990 ACR sınıflandırma kriterlerine göre FMS tanısı almış 100 hasta ile kontrol grubu olarak Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda kronik inflamatuvar artrit (Romatoid artrit, Psöriatik artrit, Ankilozan spondilit) tanılarıyla izlenen, ağrılı 100 hasta olmak üzere toplam 200 hasta dahil edildi. Hastalar (kontrol ve çalışma grubu) yaygın ağrı indeksi (WPI) ve semptom şiddeti ölçeğinin (SSS) sorgulandığı ACR 2010 fibromiyalji tanı kriterlerine göre başlangıçta ve 1 hafta sonra değerlendirildi. Yine her iki gruba başlangıçta ve 1 hafta sonra ACR 1990 sınıflandırma kriterleri temel alınarak hassas nokta muayenesi yapıldı, her hasta için myaljik ağrı skoru saptandı. Başlangıçtaki ve 1 hafta sonraki ağrı şiddeti değerlendirimi görsel analog ölçek (VAS) ve sözel tanımlayıcı ölçek (VDS) ile; fonksiyonel değerlendirme fibromiyalji etki anketi (FIQ) ile; günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi sağlık değerlendirme anketi (HAQ) ve VAS ile; ruhsal durum değerlendirmesi Beck Depresyon Envanteri (BDI) ile; uyku, yorgunluk ve sabah dinlenmeden uyanma değerlendirmesi VAS ile yapıldı. İstatistiksel analizde hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri, ağrı, yorgunluk, FIQ ve HAQ açısından karşılaştırıldı. ACR 2010 kriterlerinin geçerlilik ve güvenirliliği ile ACR 1990 kriterleri temel alınarak sensitivite ve spesifite değerlendirimi yapıldı. ACR 2010 kriterlerinin fonksiyonel parametrelerle ilişkisi incelendi.

**Bulgular:** FMS ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve meslek açısından anlamlı farklılık saptanmadı. FMS grubunda başta SSS ve WPI olmak üzere, VDS, VAS- ağrı, yorgunluk, gece dinlendirici uyku, dinlenmemiş uyanma, genel sağlık durumu ve günlük yaşamı etkileme skorları hassas nokta sayısı, miyaljik skor, FIQ, HAQ ve

BDI skorları kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek saptandı. ACR 2010 tanı kriterlerinin sensitivitesi %97, spesifitesi %66 olarak bulundu. 1990 ACR sınıflandırma kriterleri ve ACR 2010 tanı kriterleri arasında iyi düzeyde bir uyum saptandı. Başlangıç ve tekrar değerlendirmeler arası ACR 2010 tanı kriterleri uyumu çok yüksek düzeyde saptandı. ROC analizi sonuçlarına göre; WPI ve SSS'in FMS tanısındaki tanı değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Fibromiyalji etki anketi (FIQ) ile WPI ve SSS arasında anlamlı bir pozitif ilişki saptandı.

**Sonuç:** FMS'de ACR 2010 tanı kriterlerinin, bu çalışmada değerlendirilen Türk hasta grubu için geçerli ve güvenilirliği yüksek bulundu. ACR 2010 tanı kriterlerinin sensitivitesinin oldukça yüksek olduğunu gösterildi, ancak spesifitesinin düşük olması gerçekte FMS olmayan kronik ağrılı hastaların, özellikle inflamatuvar eklem hastalığı olan hastaların yanlış olarak FMS tanısı aldıkları için hastalık aktivitelerinin iyi değerlendirilememesine yol açabilir. Bu nedenle fibromiyalji teşhisinde altın standart tanı kriterleri ortaya çıkana kadar, klinisyenin değerlendirmesi sonrası her iki kriter de kullanılabilir.

**Anahtar sözcükler:** Fibromiyalji, ACR 1990 sınıflandırma kriterleri, ACR 2010 tanı kriterleri, geçerlilik, güvenilirlik

## SUMMARY

### **Validity and reliability of the 2010 ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia syndrome in a group of Turkish patients**

**Objective:** The aim of this study is to investigate the reliability and validity of 2010 American College of Rheumatology (ACR) Preliminary Diagnostic Criteria in patients diagnosed as Fibromyalgia Syndrome (FMS) according to 1990 American College of Rheumatology (ACR) classification criteria and expert opinion.

**Methods:** One hundred FM patients diagnosed with 1990 ACR and expert opinion and one hundred control patients who had pain and diagnosed as chronic inflammatory arthritis (such as rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis) at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, were enrolled in the study. Participants (FMS and control groups) were assessed with 2010 ACR diagnostic criteria, including widespread pain index (WPI) and symptom severity scale (SSS). The tender point examination was also performed in both groups based on 1990 ACR classification criteria, and myalgic pain score was assessed in each patient. Visual analog scale (VAS) and verbal descriptor scale (VDS) was used to assess pain intensity, Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) was used for functional assessment, Health Assessment Questionnaire (HAQ) and VAS was used to assess daily activities, Beck Depression Inventory (BDI) was used for the assessment of psychological status, and VAS was used for assessment of fatigue, sleep and waking up tired. All the assessments were performed at baseline and 1 week after. Intervention and control groups were compared for demographic characteristics, pain intensity, fatigue, FIQ and HAQ. The sensitivity and specificity of 2010 ACR criteria was analyzed with reference to the 1990 ACR classification criteria. The association of 2010 ACR criteria with functional parameters were also analyzed.

**Results:** There were no statistically significant difference between FMS and control groups in age, sex and profession. VDS, VAS-pain, fatigue, waking up tired, restful sleep, general health status and its effect on daily life, number of tender points, myalgic score, FIQ, HAQ, BDI and particularly FIQ and SSS scores were

statistically higher in FMS group than in the control group. SSS and WPI were significantly higher in FMS group compared to those of the control group. The sensitivity and specificity of 2010 ACR were 97% and 66%, respectively. There was a good agreement between the 1990 and 2010 ACR criteria for FM diagnosis. The consistency of 2010 ACR diagnostic criteria was significantly high between two measurements. The ROC analysis showed that WPI and SSS were statistically significant in the diagnosis of FMS. Positive correlations were observed between the FIQ, WPI and SSS.

**Conclusion:** This study demonstrated that the validity and reliability of the 2010 ACR preliminary diagnostic criteria for FMS were high in a group of Turkish patient population. The sensitivity of 2010 ACR diagnostic criteria was high but specificity was low, therefore, patients with chronic pain and particularly inflammatory joint disease may be misdiagnosed as FMS and clinicians may overlook the clinical activity of these disease. For these reasons; we recommend that both diagnostic criteria can be used besides clinicians' assessment for the diagnosis of FMS until a more powerful diagnostic criteria is developed.

**Key Words:** Fibromyalgia, ACR 1990 classification criteria, ACR 2010 diagnostic criteria, validity, reliability

## 7. KAYNAKLAR

1. Choy EH, Mease PJ. Key symptom domains to be assessed in fibromyalgia (outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials). *Rheum Dis Clin North Am.* 2009;35(2):329-37.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
3. Cetin N. Factors Affecting the quality of life in patients with fibromyalgia. *Turk J Rheumatol* 2009; 24: 77-81.
4. Dadabhoy D, Clauw DJ. Therapy Insight: fibromyalgia--a different type of pain needing a different type of treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(7):364-72.
5. Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2008; 54: 4-11.
6. Gür A. Fibromiyaljide Etiyopatogenez. *Romatizma* 2006; 21: 335-351.
7. White KP, Speechley M, Harth M, Ostbye T. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: the prevalence of fibromyalgia syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol.* 1999;26(7):1570-6.
8. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):19-28.
9. Topbas M, Cakirbay H, Gulec H, Akgol E, Ak I, Can G. The prevalence of fibromyalgia in women aged 20-64 in Turkey. *Scand J Rheumatol.* 2005;34(2):140-4.



10. Wolfe F, Hassett AL, Walitt B, Michaud K. Mortality in fibromyalgia: a study of 8,186 patients over thirty-five years. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(1):94-101.
11. Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(2):263-7.
12. Buskila D, Neumann L, Sibirski D, Shvartzman P. Awareness of diagnostic and clinical features of fibromyalgia among family physicians. *Fam Pract*. 1997;14(3):238-41.
13. Mease P, Arnold LM, Choy EH, Clauw DJ, Crofford LJ, Glass JM, et al. Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2318-29.
14. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl*. 2005;75:6-21.
15. Mease P, Arnold LM, Bennett R, Boonen A, Buskila D, Carville S, et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34(6):1415-25.
16. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600-10.
17. Bidari A, Hassanzadeh M, Ghavidel Parsa B, Kianmehr N, Kabir A, Pirhadi S, et al. Validation of the 2010 American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia in an Iranian population. *Rheumatol Int*. 2013;33(12):2999-3007.
18. Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med*. 2004;66(6):837-44.

19. Giesecke T, Williams DA, Harris RE, Cupps TR, Tian X, Tian TX, et al. Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors. *Arthritis Rheum.* 2003;48(10):2916-22.
20. Müller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2007;27(11):1005-10.
21. Yunus MB., Masi A.T.: Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb, Movement Disorder and Psychogenic Pain; In arthritis and allied Condition, 12th edition, Lea.
22. Henriksson KG, Bengtsson A. Fibromyalgia--a clinical entity? *Can J Physiol Pharmacol.* 1991;69(5):672-7.
23. Boissevain MD, McCain GA. Toward an integrated understanding of fibromyalgia syndrome. II. Psychological and phenomenological aspects. *Pain.* 1991;45(3):239-48.
24. Carette S. Fibromyalgia 20 years later: what have we really accomplished? *J Rheumatol.* 1995;22(4):590-4.
25. Kayhan Ö.; Fibromiyalji: Medikomat Basın Yayım, Ankara, 1995.
26. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum.* 1981;11(1):151-71.
27. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8(5):369-78.
28. Robinson JP, Arendt-Nielsen L. Muscle pain syndromes. In Braddom RL (ed). *Physical Medicine and Rehabilitation.* Saunders-Elsevier. Philadelphia, USA, 3rd ed., 2007; pp 989-1020.
29. Mease P, Buskila D, Sarzi-Puttini P. The fibromyalgia conundrum. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(5 Suppl 56):S2-4.

30. Kadetoff D, Kosek E. Evidence of reduced sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary activity during static muscular work in patients with fibromyalgia. *J Rehabil Med.* 2010;42(8):765-72.
31. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46(5):1333-43.
32. Harris RE, Sundgren PC, Pang Y, Hsu M, Petrou M, Kim SH, et al. Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2008;58(3):903-7.
33. Martinez-Lavin M. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(4):216.
34. Crofford LJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Z Rheumatol.* 1998;57 Suppl 2:67-71.
35. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1994;37(11):1583-92.
36. Solitar BM. Fibromyalgia: knowns, unknowns, and current treatment. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2010;68(3):157-61.
37. Buskila D, Sarzi-Puttini P. Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(5):218.
38. Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med.* 2009;122(12 Suppl):S22-30.
39. McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):403-25.
40. Eyigor S. Epidemiology of Fibromyalgia. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2009; 2: 1-8.

41. Ozkan O, Yildiz M, Köklükaya E. The correlation of laboratory tests and Sympathetic Skin Response parameters by using artificial neural networks in fibromyalgia patients. *J Med Syst.* 2012;36(3):1841-8.
42. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review. *Eur J Pain.* 2010;14(1):5-10.
43. Sarzi-Puttini P, Buskila D, Carrabba M, Doria A, Atzeni F. Treatment strategy in fibromyalgia syndrome: where are we now? *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(6):353-65.
44. Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis.* 2011;14(1):6-11.
45. Wolfe F, Cathey MA. Prevalence of primary and secondary fibrositis. *J Rheumatol.* 1983;10(6):965-8.
46. Hughes G, Martinez C, Myon E, Taïeb C, Wessely S. The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):177-83.
47. Marder WD, Meenan RF, Felson DT, et al. The present and future adequacy of rheumatology manpower: A study of health care needs and physician supply (editorial). *Arthritis Rheum* 1991; 34(10): 1209-17.
48. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):26-35.
49. Wolfe F, Michaud K. Severe rheumatoid arthritis (RA), worse outcomes, comorbid illness, and sociodemographic disadvantage characterize ra patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2004;31(4):695-700.

50. Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994;37(8):1181-8.
51. Buyukkose M, Kozaoglu E, Basaran S, Bayramoglu O, Yarkin F. Seroprevalence of parvovirus B19 in fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol.* 2009;28(3):305-9.
52. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(6):339-56.
53. Di Franco M, Iannuccelli C, Valesini G. Neuroendocrine immunology of fibromyalgia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1193:84-90.
54. Cruz BA, Catalan-Soares B, Proietti F. Higher prevalence of fibromyalgia in patients infected with human T cell lymphotropic virus type I. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2300-3.
55. Cosci F, Pennato T, Bernini O, Berrocal C. Psychological well-being, negative affectivity, and functional impairment in fibromyalgia. *Psychother Psychosom.* 2011;80(4):256-8.
56. Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed.* 2007;78(2):88-95.
57. Forbes D, Chalmers A. Fibromyalgia: revisiting the literature. *J Can Chiropr Assoc.* 2004;48(2):119-31.
58. Lera S, Gelman SM, López MJ, Abenoza M, Zorrilla JG, Castro-Fornieles J, et al. Multidisciplinary treatment of fibromyalgia: does cognitive behavior therapy increase the response to treatment? *J Psychosom Res.* 2009;67(5):433-41.
59. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub>-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis.* 1999;6(5):433-9.

60. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2003;23(3):104-7.
61. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science.* 2003;299(5610):1240-3.
62. Jones GT, Nicholl BI, McBeth J, Davies KA, Morriss RK, Dickens C, et al. Role of road traffic accidents and other traumatic events in the onset of chronic widespread pain: Results from a population-based prospective study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(5):696-701.
63. Recla JM. New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update. *J Pain Res.* 2010;3:89-103.
64. Oh TH, Stueve MH, Hoskin TL, Luedtke CA, Vincent A, Moder KG, et al. Brief interdisciplinary treatment program for fibromyalgia: six to twelve months outcome. *Am J Phys Med Rehabil.* 2010;89(2):115-24.
65. Buskila D, Press J, Gedalia A, Klein M, Neumann L, Boehm R, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol.* 1993;20(2):368-70.
66. Siegel DM, Janeway D, Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics.* 1998;101(3 Pt 1):377-82.
67. McNally JD, Matheson DA, Bakowsky VS. The epidemiology of self-reported fibromyalgia in Canada. *Chronic Dis Can.* 2006;27(1):9-16.
68. White KP, Thompson J. Fibromyalgia syndrome in an Amish community: a controlled study to determine disease and symptom prevalence. *J Rheumatol.* 2003;30(8):1835-40.

69. Mäkelä MO. Is fibromyalgia a distinct clinical entity? The epidemiologist's evidence. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol*. 1999;13(3):415-9.
70. Ursini F, Naty S, Grembiale RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int*. 2011;31(11):1403-8.
71. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(1):27-31.
72. Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between fibromyalgia features and smoking. *Scand J Rheumatol*. 2002;31(5):301-5.
73. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, Jones SS, Hegmann KT, Gren LH, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol*. 2006;12(3):124-8.
74. Buskila D, Fefer P, Harman-Boehm I, Press J, Neumann L, Lunenfeld E, et al. Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in hyperprolactinemic women. *J Rheumatol*. 1993;20(12):2112-5.
75. Aaron LA, Buchwald D. Chronic diffuse musculoskeletal pain, fibromyalgia and co-morbid unexplained clinical conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(4):563-74.
76. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia - a review. *Joint Bone Spine*. 2008;75(3):273-9.
77. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromyalgia syndrome. *Pharmacogenomics*. 2007;8(1):67-74.
78. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of sodium oxybate on sleep physiology and sleep/wake-related symptoms in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rheumatol*. 2010;37(10):2156-66.

79. Theadom A, Cropley M. Dysfunctional beliefs, stress and sleep disturbance in fibromyalgia. *Sleep Med.* 2008;9(4):376-81.
80. Przekop P, Haviland MG, Morton KR, Oda K, Fraser GE. Correlates of perceived pain-related restrictions among women with fibromyalgia. *Pain Med.* 2010;11(11):1698-706.
81. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med.* 1975;37(4):341-51.
82. Moldofsky HK. Disordered sleep in fibromyalgia and related myofascial facial pain conditions. *Dent Clin North Am.* 2001;45(4):701-13.
83. Bradley LA, Alarcón GS, Aaron LA, Martin MY, Alberts KR, Sotolongo A. Abnormal pain perception in patients with fibromyalgia: comment on the article by Bendtsen et al. *Arthritis Rheum.* 1997;40(12):2275-7.
84. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum.* 2008;59(7):961-7.
85. Prinz PN, Moe KE, Dulberg EM, Larsen LH, Vitiello MV, Toivola B, et al. Higher plasma IGF-1 levels are associated with increased delta sleep in healthy older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1995;50(4):M222-6.
86. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum.* 1992;35(10):1113-6.
87. Woolf CJ, King AE. Dynamic alterations in the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat spinal cord. *J Neurosci.* 1990;10(8):2717-26.



88. Kindler LL, Bennett RM, Jones KD. Central sensitivity syndromes: mounting pathophysiologic evidence to link fibromyalgia with other common chronic pain disorders. *Pain Manag Nurs*. 2011;12(1):15-24.
89. Meeus M, Nijs J. Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007;26(4):465-73.
90. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr*. 2008;13(3 Suppl 5):12-7.
91. Giordano J. The neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. *Pain Physician*. 2005;8(3):277-90.
92. Petersel DL, Dror V, Cheung R. Central amplification and fibromyalgia: disorder of pain processing. *J Neurosci Res*. 2011;89(1):29-34.
93. Russell IJ, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol*. 1992;19(1):104-9.
94. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114(1-2):295-302.
95. Crofford LJ, Demitrack MA. Evidence that abnormalities of central neurohormonal systems are key to understanding fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22(2):267-84.
96. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(5):550-6.
97. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994;37(11):1593-601.

98. Goldenberg DL. Treatment of fibromyalgia syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15(1):61-71.
99. Moldofsky H. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15(1):91-103.
100. Evengard B, Nilsson CG, Lindh G, Lindquist L, Eneroth P, Fredrikson S, et al. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevated substance P levels in cerebrospinal fluid of patients with chronic fatigue syndrome. *Pain.* 1998;78(2):153-5.
101. McCain GA, Bell DA, Mai FM, Halliday PD. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1988;31(9):1135-41.
102. Moldofsky H, Warsh JJ. Plasma tryptophan and musculoskeletal pain in non-articular rheumatism ("fibrositis syndrome"). *Pain.* 1978;5(1):65-71.
103. Vaeroy H, Helle R, Førre O, Kåss E, Terenius L. Cerebrospinal fluid levels of beta-endorphin in patients with fibromyalgia (fibrositis syndrome). *J Rheumatol.* 1988;15(12):1804-6.
104. Simms RW, Goldenberg DL, Felson DT, Mason JH. Tenderness in 75 anatomic sites. Distinguishing fibromyalgia patients from controls. *Arthritis Rheum.* 1988;31(2):182-7.
105. Houvenagel E. [Fibromyalgia: pathogenic concepts]. *Rev Rhum Ed Fr.* 1993;60(3):223-8.
106. Saade NE, Atweh SF, Bahuth NB, Jabbur SJ. Augmentation of nociceptive reflexes and chronic deafferentation pain by chemical lesions of either dopaminergic terminals or midbrain dopaminergic neurons. *Brain Res.* 1997;751(1):1-12.

107. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci.* 2007;25(12):3576-82.
108. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum.* 1995;38(7):926-38.
109. Seeman P, Ko F, Tallerico T. Dopamine receptor contribution to the action of PCP, LSD and ketamine psychotomimetics. *Mol Psychiatry.* 2005;10(9):877-83.
110. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Wessoleck E, Heuft G, Pfeleiderer B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage.* 2009;44(2):502-8.
111. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum.* 2000;43(12):2823-33.
112. Pujol J, López-Solà M, Ortiz H, Vilanova JC, Harrison BJ, Yücel M, et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PLoS One.* 2009;4(4):e5224.
113. Guedj E, Cammilleri S, Niboyet J, Dupont P, Vidal E, Dropinski JP, et al. Clinical correlate of brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia. *J Nucl Med.* 2008;49(11):1798-803.
114. Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, et al. Evidence of dysfunctional pain inhibition in Fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain.* 2009;144(1-2):95-100.

115. Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):481-97.
116. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, et al. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol.* 2011;87(2):183-94.
117. Gürsel Y, Ergin S, Ulus Y, Erdoğan MF, Yalçın P, Evcik D. Hormonal responses to exercise stress test in patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol.* 2001;20(6):401-5.
118. Lucini D, Pagani M. From stress to functional syndromes: an internist's point of view. *Eur J Intern Med.* 2012;23(4):295-301.
119. Buskila D, Press J. Neuroendocrine mechanisms in fibromyalgia-chronic fatigue. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;15(5):747-58.
120. Jones KD, Deodhar P, Lorentzen A, Bennett RM, Deodhar AA. Growth hormone perturbations in fibromyalgia: a review. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(6):357-79.
121. Cuatrecasas G, Riudavets C, Güell MA, Nadal A. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2007;8:119.
122. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J, Riffle SC, Chapman D, Buchwald D, et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1672-8.
123. Bazzichi L, Rossi A, Giuliano T, De Feo F, Giacomelli C, Consensi A, et al. Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity. *Clin Rheumatol.* 2007;26(12):2115-20.

124. Bazzichi L, Rossi A, Zirafa C, Monzani F, Tognini S, Dardano A, et al. Thyroid autoimmunity may represent a predisposition for the development of fibromyalgia? *Rheumatol Int.* 2012;32(2):335-41.
125. Bethea CL, Pecins-Thompson M, Schutzer WE, Gundlach C, Lu ZN. Ovarian steroids and serotonin neural function. *Mol Neurobiol.* 1998;18(2):87-123.
126. Kahlert S, Grohe C, Karas RH, Lobbert K, Neyses L, Vetter H. Effects of estrogen on skeletal myoblast growth. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;232(2):373-8.
127. Akkuş S, Delibaş N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(10):1161-3.
128. Korszun A, Sackett-Lundeen L, Papadopoulos E, Brucksch C, Masterson L, Engelberg NC, et al. Melatonin levels in women with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol.* 1999;26(12):2675-80.
129. Sprott H, Bradley LA, Oh SJ, Wintersberger W, Alarcón GS, Mussell HG, et al. Immunohistochemical and molecular studies of serotonin, substance P, galanin, pituitary adenylyl cyclase-activating polypeptide, and secretoneurin in fibromyalgic muscle tissue. *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1689-94.
130. Simms RW. Fibromyalgia is not a muscle disorder. *Am J Med Sci.* 1998;315(6):346-50.
131. Borman P, Celiker R, Haşçelik Z. Muscle performance in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 1999;19(1-2):27-30.
132. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Masi AT, Aldag JC. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome: a controlled and blinded study. *J Rheumatol.* 1989;16(1):97-101.
133. Staud R. Heart rate variability as a biomarker of fibromyalgia syndrome. *Fut Rheumatol.* 2008;3(5):475-83.

134. Ulas UH, Unlu E, Hamamcioglu K, Odabasi Z, Cakci A, Vural O. Dysautonomia in fibromyalgia syndrome: sympathetic skin responses and RR interval analysis. *Rheumatol Int.* 2006;26(5):383-7.
135. Waylonis GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia. A long-term follow-up. *Am J Phys Med Rehabil.* 1994;73(6):403-12.
136. Okifuji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome: why aren't all patients depressed? *J Rheumatol.* 2000;27(1):212-9.
137. Sherman JJ, Turk DC, Okifuji A. Prevalence and impact of posttraumatic stress disorder-like symptoms on patients with fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain.* 2000;16(2):127-34.
138. Bennett RM. Fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, and myofascial pain. KelleyWN, Harris ED, Rudy S, Sledge CB (eds.) *Textbook of Rheumatology* (4th), WBSaunders Co. Philadelphia. 1993; 471-79.
139. Sukenik S, Abu-Shakra M, Flusser D. [Physical trauma and fibromyalgia--is there a true association?]. *Harefuah.* 2008;147(8-9):712-6, 49.
140. Greenfield S, Fitzcharles MA, Esdaile JM. Reactive fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):678-81.
141. Amel Kashipaz MR, Swinden D, Todd I, Powell RJ. Normal production of inflammatory cytokines in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes determined by intracellular cytokine staining in short-term cultured blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol.* 2003;132(2):360-5.
142. Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia. *Curr Pharm Des.* 2006;12(1):17-22.
143. Wang H, Buchner M, Moser MT, Daniel V, Schiltewolf M. The role of IL-8 in patients with fibromyalgia: a prospective longitudinal study of 6 months. *Clin J Pain.* 2009;25(1):1-4.

144. Kaufmann I, Eisner C, Richter P, Hüge V, Beyer A, Chouker A, et al. Lymphocyte subsets and the role of TH1/TH2 balance in stressed chronic pain patients. *Neuroimmunomodulation*. 2007;14(5):272-80.
145. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In; Klippel JH, Dieppe PA(eds) *Rheumatology*. Mosby London.1998; 15.4.1.
146. Yunus MB, Hussey FX, Aldag JC. Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *J Rheumatol*. 1993;20(9):1557-60.
147. Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Lao-Villadóniga JI, García-Fructuoso F, et al. Catechol-O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(5):R110.
148. Yunus MB, Masi AT: Fibromyalgia, Restless Legs Syndrome, Periodic Limb,Movement Disorder and Psychogenic Pain; In *arthritis and allied Condition*, 12thedition, Lea & Febiger edited by D.J. Mc Carty and WJ. Kopman, 1992; 1383–1405.108-112a.
149. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. A controlled study of primary fibromyalgia syndrome: clinical features and association with other functional syndromes. *J Rheumatol Suppl*. 1989;19:62-71.
150. 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(9):2045-53.
151. Friedberg F, Sohl S, Schmeizer B. Publication trends in chronic fatigue syndrome: comparisons with fibromyalgia and fatigue: 1995-2004. *J Psychosom Res*. 2007;63(2):143-6.
152. Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, Kågedal B, Lennmarken C, Lindström F. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol*. 1986;15(3):340-7.

153. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome. An emerging but controversial condition. *JAMA*. 1987;257(20):2782-7.
154. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*. 1999;74(4):385-98.
155. İnanıcı F, Yunus MB, Edward S, Rachlin MD. Fibromyalgia Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Biopathophysiologic Mechanisms. In: Rachlin ES, Rachlin IS. Eds. *Myofascial Pain and Fibromyalgia Trigger Point Management*. 2nd. Ed. New York: Mosby Co. 2002; 3-32.
156. Mannerkorpi K, Iversen MD. Physical exercise in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(4):629-47.
157. Waylonis GW, Heck W. Fibromyalgia syndrome. New associations. *Am J Phys Med Rehabil*. 1992;71(6):343-8.
158. Simms RW, Goldenberg DL. Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1988;15(8):1271-3.
159. The best way to treat fibromyalgia. It may require more than one strategy, but you can get some pain relief and feel a lot better about life. *Harv Womens Health Watch*. 2004;11(5):4-5.
160. Cott A, Parkinson W, Bell MJ, Adachi J, Bédard M, Cividino A, et al. Interrater reliability of the tender point criterion for fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1992;19(12):1955-9.
161. Tunks E, McCain GA, Hart LE, Teasell RW, Goldsmith CH, Rollman GB, et al. The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls. *J Rheumatol*. 1995;22(5):944-52.
162. Bruce C. Gilliland. Fibromyalgia, arthritis associated with systemic disease, and other arthritides. *Harrison's Principles of Medicine* 16th. Ed. 2005; 315: 2055-2061.



163. Goldenberg DL. Fibromyalgia and related syndromes. In; Klippel JH, Dieppe PA(eds) Rheumatology. Mosby London.1998; 15.4.1.
164. Reiffenberger DH, Amundson LH. Fibromyalgia syndrome: a review. Am Fam Physician. 1996;53(5):1698-712.
165. Bennett RM. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia. Rheum Dis Clin North Am. 2009;35(2):215-32.
166. Brady DM, Schneider MJ. Fibromyalgia syndrome: a new paradigm for differential diagnosis and treatment. J Manipulative Physiol Ther. 2001;24(8):529-41.
167. Russell IJ, Raphael KG. Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, differential diagnosis, and vulnerability. CNS Spectr. 2008;13(3 Suppl 5):6-11.
168. Harden RN, Revivo G, Song S, Nampiaparampil D, Golden G, Kirincic M, et al. A critical analysis of the tender points in fibromyalgia. Pain Med. 2007;8(2):147-56.
169. Toda K. Preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia should be partially revised: comment on the article by Wolfe et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011;63(2):308-9; author reply 9-10.
170. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. J Rheumatol. 2011;38(6):1113-22.
171. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med. 1994;121(12):953-9.

172. Buchwald D, Garrity D. Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med.* 1994;154(18):2049-53.
173. Martinez-Lavin M. Fibromyalgia as a sympathetically maintained pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8(5):385-9.
174. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. Work and disability status of persons with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997;24(6):1171-8.
175. Ledingham J, Doherty S, Doherty M. Primary fibromyalgia syndrome--an outcome study. *Br J Rheumatol.* 1993;32(2):139-42.
176. Wolfe F. The fibromyalgia syndrome: a consensus report on fibromyalgia and disability. *J Rheumatol.* 1996;23(3):534-9.
177. Henriksson CM. Longterm effects of fibromyalgia on everyday life. A study of 56 patients. *Scand J Rheumatol.* 1994;23(1):36-41.
178. Bennett RM. Multidisciplinary group programs to treat fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22(2):351-67.
179. Abeles M, Solitar BM, Pillinger MH, Abeles AM. Update on fibromyalgia therapy. *Am J Med.* 2008;121(7):555-61.
180. Mannerkorpi K, Gard G. Physiotherapy group treatment for patients with fibromyalgia--an embodied learning process. *Disabil Rehabil.* 2003;25(24):1372-80.
181. Burckhardt CS, Goldenberg D, Crofford L, et al. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome. Pain in adults and children. APS Clinical Practice Guideline Series No. 4. Glenview, IL: American Pain Society 2005.

182. Hurtig IM, Raak RI, Kendall SA, Gerdle B, Wahren LK. Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups. *Clin J Pain*. 2001;17(4):316-22.
183. Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized, controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1986;29(11):1371-7.
184. Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1986;29(5):655-9.
185. Arnold LM, Keck PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics*. 2000;41(2):104-13.
186. Carette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1994;37(1):32-40.
187. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2000;15(9):659-66.
188. Goldenberg D, 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;39(11):1852-9.
189. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1994;23(5):255-9.
190. Anderberg UM, Marteinsdottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain*. 2000;4(1):27-35.

191. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002;112(3):191-7.
192. Nørregaard J, Volkmann H, Danneskiold-Samsøe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain.* 1995;61(3):445-9.
193. Sayar K, Aksu G, Ak I, Tosun M. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother.* 2003;37(11):1561-5.
194. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2974-84.
195. Clauw DJ, Mease P, Palmer RH, Gendreau RM, Wang Y. Milnacipran for the treatment of fibromyalgia in adults: a 15-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose clinical trial. *Clin Ther.* 2008;30(11):1988-2004.
196. Arnold LM. Strategies for managing fibromyalgia. *Am J Med.* 2009;122(12 Suppl):S31-43.
197. Clark S, Tindall E, Bennett RM. A double blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol.* 1985;12(5):980-3.
198. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 1989;16(4):527-32.
199. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1264-73.

200. Fossaluzza V, De Vita S. Combined therapy with cyclobenzaprine and ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1992;12(2):99-102.
201. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2008;35(3):502-14.
202. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9(9):792-805.
203. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP, Martin SA, Haig GM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain.* 2008;136(3):419-31.
204. Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1998;18(1):13-9.
205. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, Bennett RM, Caro XJ, Goldenberg DL, et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1560-70.
206. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med.* 2003;114(7):537-45.
207. Grönblad M, Nykänen J, Konttinen Y, Järvinen E, Helve T. Effect of zopiclone on sleep quality, morning stiffness, widespread tenderness and pain and general discomfort in primary fibromyalgia patients. A double-blind randomized trial. *Clin Rheumatol.* 1993;12(2):186-91.

208. Moldofsky H, Lue FA, Mously C, Roth-Schechter B, Reynolds WJ. The effect of zolpidem in patients with fibromyalgia: a dose ranging, double blind, placebo controlled, modified crossover study. *J Rheumatol.* 1996;23(3):529-33.
209. Quijada-Carrera J, Valenzuela-Castaño A, Povedano-Gómez J, Fernández-Rodríguez A, Hernánz-Mediano W, Gutierrez-Rubio A, et al. Comparison of tenoxicam and bromazepam in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 1996;65(2-3):221-5.
210. Färber L, Stratz T, Brückle W, Späth M, Pongratz D, Lautenschläger J, et al. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia--a highly selective and competitive 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. German Fibromyalgia Study Group. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2000;113:49-54.
211. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE, Group OS-FSS. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):299-309.
212. Späth M, Stratz T, Neeck G, Kötter I, Hammel B, Amberger CC, et al. Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 2004;33(4):267-70.
213. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2495-505.
214. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med.* 1998;104(3):227-31.
215. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(1):1-6.

216. Häkkinen A, Häkkinen K, Hannonen P, Alen M. Force production capacity and acute neuromuscular responses to fatiguing loading in women with fibromyalgia are not different from those of healthy women. *J Rheumatol.* 2000;27(5):1277-82.
217. Lund E, Kendall SA, Janerot-Sjöberg B, Bengtsson A. Muscle metabolism in fibromyalgia studied by P-31 magnetic resonance spectroscopy during aerobic and anaerobic exercise. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(3):138-45.
218. Rao SG. Current progress in the pharmacological therapy of fibromyalgia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(10):1479-93.
219. Deschenes MR, Kraemer WJ. Performance and physiologic adaptations to resistance training. *Am J Phys Med Rehabil.* 2002;81(11 Suppl):S3-16.
220. Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA. Exercise and the treatment of clinical depression in adults: recent findings and future directions. *Sports Med.* 2002;32(12):741-60.
221. King AC, Oman RF, Brassington GS, Bliwise DL, Haskell WL. Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults. A randomized controlled trial. *Jama.* 1997;277(1):32-7.
222. Singh NA, Clements KM, Fiatarone MA. A randomized controlled trial of the effect of exercise on sleep. *Sleep.* 1997;20(2):95-101.
223. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD003786.
224. Kurtais Y, Kutlay S, Ergin S. Exercise and cognitive-behavioural treatment in fibromyalgia syndrome. *Curr Pharm Des.* 2006;12(1):37-45.
225. Arnold LM. Biology and therapy of fibromyalgia. New therapies in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):212.

226. Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;21(3):513-34.
227. van Santen M, Bolwijn P, Landewé R, Verstappen F, Bakker C, Hidding A, et al. High or low intensity aerobic fitness training in fibromyalgia: does it matter? *J Rheumatol.* 2002;29(3):582-7.
228. Gowans SE, deHueck A. Pool exercise for individuals with fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19(2):168-73.
229. Gusi N, Tomas-Carus P. Cost-utility of an 8-month aquatic training for women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(1):R24.
230. de Andrade SC, de Carvalho RF, Soares AS, de Abreu Freitas RP, de Medeiros Guerra LM, Vilar MJ. Thalassotherapy for fibromyalgia: a randomized controlled trial comparing aquatic exercises in sea water and water pool. *Rheumatol Int.* 2008;29(2):147-52.
231. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(7):1068-84.
232. Langhorst J, Musial F, Klose P, Häuser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome--a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(9):1155-9.
233. Vlaeyen JW, Teeken-Gruben NJ, Goossens ME, Rutten-van Mölken MP, Pelt RA, van Eek H, et al. Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. I. Clinical effects. *J Rheumatol.* 1996;23(7):1237-45.
234. Nicassio PM, Radojevic V, Weisman MH, Schuman C, Kim J, Schoenfeld-Smith K, et al. A comparison of behavioral and educational interventions for fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997;24(10):2000-7.



235. Rooks DS, Gautam S, Romeling M, Cross ML, Stratigakis D, Evans B, et al. Group exercise, education, and combination self-management in women with fibromyalgia: a randomized trial. *Arch Intern Med.* 2007;167(20):2192-200.
236. Williams DA, Cary MA, Groner KH, Chaplin W, Glazer LJ, Rodriguez AM, et al. Improving physical functional status in patients with fibromyalgia: a brief cognitive behavioral intervention. *J Rheumatol.* 2002;29(6):1280-6.
237. King SJ, Wessel J, Bhambhani Y, Sholter D, Maksymowych W. The effects of exercise and education, individually or combined, in women with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2002;29(12):2620-7.
238. Oliver K, Cronan TA, Walen HR, Tomita M. Effects of social support and education on health care costs for patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2001;28(12):2711-9.
239. Holdcraft LC, Assefi N, Buchwald D. Complementary and alternative medicine in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17(4):667-83.
240. Mayhew E, Ernst E. Acupuncture for fibromyalgia--a systematic review of randomized clinical trials. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(5):801-4.
241. Astin JA, Berman BM, Bausell B, Lee WL, Hochberg M, Forys KL. The efficacy of mindfulness meditation plus Qigong movement therapy in the treatment of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2003;30(10):2257-62.
242. Taggart HM, Arslanian CL, Bae S, Singh K. Effects of T'ai Chi exercise on fibromyalgia symptoms and health-related quality of life. *Orthop Nurs.* 2003;22(5):353-60.
243. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain.* 1983;17(1):45-56.

244. Gracely RH, Dubner R. Reliability and validity of verbal descriptor scales of painfulness. *Pain*. 1987;29(2):175-85.
245. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol*. 1991;18(5):728-33.
246. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23(5 Suppl 39):S154-62.
247. Sarmer S, Ergin S, Yavuzer G. The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *Rheumatol Int*. 2000;20(1):9-12.
248. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23(2):137-45.
249. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
250. Seber G, Dilbaz N, Kaptanoğlu C, Tekin D. Umutsuzluk Ölçeği: Geçerlilik ve güvenilirliği. *Kriz Dergisi* 1993; 1: 139-142.
251. Choy E, Perrot S, Leon T, Kaplan J, Petersel D, Ginovker A, et al. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:102.
252. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Panopalis P, Menard H, Shir Y, Wolfe F. The 2010 American college of rheumatology fibromyalgia survey diagnostic criteria and symptom severity scale is a valid and reliable tool in a French speaking fibromyalgia cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:179.
253. Kim SM, Lee SH, Kim HR. Applying the ACR Preliminary Diagnostic Criteria in the Diagnosis and Assessment of Fibromyalgia. *Korean J Pain*. 2012;25(3):173-82.

254. Wilke WS. New developments in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: say goodbye to tender points? *Cleve Clin J Med*. 2009;76(6):345-52.
255. Yunus MB, Aldag JC. The concept of incomplete fibromyalgia syndrome: comparison of incomplete fibromyalgia syndrome with fibromyalgia syndrome by 1990 ACR classification criteria and its implications for newer criteria and clinical practice. *J Clin Rheumatol*. 2012;18(2):71-5.
256. Vanderschueren S, Van Wambeke P, Morlion B. Fibromyalgia: do not give up the tender point count too easily: comment on the article by Wolfe et al. *Arthritis Care & Research*. 2010;62(11):1675; author reply 6-8.
257. Oncu J, Iliser R, Kuran B. Do new diagnostic criteria for fibromyalgia provide treatment opportunity to those previously untreated? *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2013;26(4):437-43.
258. Bennett RM, Friend R, Marcus D, Bernstein C, Han BK, Yachoui R, et al. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary american college of rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(9):1364-73.
259. Henningsen P, Zimmermann T, Sattel H. Medically unexplained physical symptoms, anxiety, and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med*. 2003;65(4):528-33.
260. Vázquez-Rivera S, González-Blanch C, Rodríguez-Moya L, Morón D, González-Vives S, Carrasco JL. Brief cognitive-behavioral therapy with fibromyalgia patients in routine care. *Compr Psychiatry*. 2009;50(6):517-25.
261. White KP, Nielson WR, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Chronic widespread musculoskeletal pain with or without fibromyalgia: psychological distress in a representative community adult sample. *J Rheumatol*. 2002;29(3):588-94
262. Boyer AL, Mira Pastor MA, Calatayud NP, Lopez-Roig S, Cantero Terol MC. Comparing fibromyalgia patients from primary care and rheumatology settings: clinical and psychosocial features. *Rheumatol Int*. 2009;29(10):1151-60.

263. Arnold LM, Crofford LJ, Martin SA, Young JP, Sharma U. The effect of anxiety and depression on improvements in pain in a randomized, controlled trial of pregabalin for treatment of fibromyalgia. *Pain Med.* 2007;8(8):633-8.
264. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med.* 2003;163(20):2433-45.
265. Yanık B, Gökmen D, Sarp Ü, Kurtaiş Aytur Y, Ergin S. Ten Years Results of a Fibromyalgia Out-Patient Clinic: Is There a Happy Ending? *Turkish J Rheumatol* 2011; 26(1):1-10

## 8. EKLER

### EK 1. Hasta Değerlendirme Formu

#### Demografik bilgiler

Adı Soyadı : Tarih :  
Yaş : Protokol No :  
Cinsiyet : İlk Muayene :  
Mesleği : 1. Hf. Kontrol :  
Medeni Durumu : Adres :  
Yakınması :  
Hastalık Süresi :  
Bilinen Hastalıklar :  
Kullandığı İlaçlar :

#### Geçen hafta boyunca ağrınız ne derece şiddetliydi?

Verbal skala: Ağrı .....

(0) Yok (1) Hafif (2) Orta (3) Şiddetli (4) Dayanılmaz

#### Geçen hafta boyunca ağrınız ne derece şiddetliydi? (VAS)

Ağrım yok \_\_\_\_\_ Dayanılmaz ağrım var

#### Geçen hafta boyunca yorgunluk sizin için ne ölçüde bir sorun oldu?

Sorun olmadı \_\_\_\_\_ Çok önemli bir sorun  
oldu

#### Geçen hafta boyunca uyku (gece dinlendirici uyku) sizin için ne ölçüde bir sorun oldu?

Sorun olmadı \_\_\_\_\_ Çok önemli bir sorun  
oldu

#### Geçen hafta boyunca sabah dinlenmeden uyanmak sizin için ne ölçüde bir sorun oldu?

Sorun olmadı \_\_\_\_\_ Çok önemli bir sorun  
oldu

**Genel olarak sađlık durumunuz nasıl?** (Sađlıđınızın iyi olduđunu dűşündüđünüz ölçűde işareti sola dođru, kötü olduđunu dűşündüđünüz ölçűde sađa dođru yerleştirin.)

Mükemmel \_\_\_\_\_ Kötü

**Durumunuzun genel değerlendirimi. Lütfen yaşadığınız sağlık sorunlarınızın günlük yaşıantınızı etkileme derecesini aşıağıda işaretleyniz.**

Hiç sorun yaratmıyor \_\_\_\_\_ Tamamiyle sorun yaratıyor

## EK 2. Fibromiyalji ACR 1990 Sınıflandırma Kriterleri

### III. En az 3 aydır devam eden yaygın vücut ağrısı

[Ağrının yaygın olarak nitelendirilebilmesi için vücudun sağ ve sol yarısında, alt ve üst yarısında ve aksiyel iskelette (boyun, sırt, bel) ağrı olması gereklidir.]

### IV. Yaklaşık 4kg. lık basınç uygulandığında 9 çift hassas noktanın en az 11'inde ağrı

10. Oksiput: Suboksipital kas insersiyosu

11. Alt servikal: C5-7 intertransvers bölgenin ön kısmı

12. Trapezius: Trapeziusun üst sınırının orta noktası

13. Supraspinatus: Spina skapulanın üst medial kenarı üzerindeki kas orjin noktası

14. 2.kosta: 2. Kostokondral bileşenin üst kenarı

15. Lateral epikondil: Lateral epikondilin 2cm. distali

16. Gluteal: Gluteal bölgenin üst dış kadranı

17. Büyük trokanter: Trokanterik çıkıntının hemen arkası

18. Diz: Diz eklem çizgisinde medial yağ yastıkçığının proksimali

- Dijital palpasyon yaklaşık 4 kg ile yapılmalıdır.
- Bir noktanın ağrılı sayılması için hasta palpasyonunun ağrılı olduğunu söylemelidir. 'Hassas' ifadesi ağrılı olarak kabul edilmez.
- Her iki kritere uyan hastalar fibromiyalji olarak kabul edilir.
- İkinci bir klinik bozukluğun varlığı fibromiyalji tanısını ekarte ettirmez

### EK 3. Fibromiyalji ACR 2010 Tanı Kriterleri

#### 3) Yaygın ağrı indeksi (Widespread pain index-WPI):

Hastanın geçen haftaki ağrısının, aşağıdaki bölgeler dikkate alınarak kaç bölgede olduğunun skorlanması(0-19 arasında)

Sağ çene	Sağ üst kol	Sağ kalça	Sağ bacak	Karın
Sol çene	Sol üst kol	Sol kalça	Sol bacak	Sırt
Sağ omuz	Sağ ön kol	Sağ uyluk	Boyun	Bel
Sol omuz	Sol ön kol	Sol uyluk	Göğüs	

#### 4) Semptom şiddeti ölçeği (Symptom severity scale-SSS):

- Yorgunluk
- Düşünme veya hatırlama ile ilgili sıkıntı
- Dinlenmeden uyanma

#### A) Bu 3 yakınmanın her birinin son 1 haftaki şiddetinin aşağıdaki skala kullanılarak skorlanması

- hiç sorun olmadı
- hafif derecede sorun, genellikle hafif veya aralıklı
- orta önemli derecede sorun, sıklıkla mevcut ve/veya orta derecede
- ciddi yaygın, sürekli, yaşamımı etkileyecek derecede bir sorun

#### B) Sahip olunan somatik semptomların\* puanlanması

- hiç semptom yok
- birkaç semptom var
- semptomların yarısı/yarıya yakını mevcut
- semptomların çoğu mevcut

\***Somatik semptomlar:** Kas ağrısı, huzursuz barsak sendromu, yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, kas güçsüzlüğü, baş ağrısı, karın ağrısı/krampı, hissizlik/uyuşma, baş dönmesi, uykusuzluk, depresyon, kabızlık, mide ağrısı, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, güneşe hassasiyet, duyma problemi, çabuk morarma, saç dökülmesi, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, raynaud fenomeni, kulak çınlaması, kusma, mide yanması, ağız ülserleri, tad almada değişiklik/kayıp, nöbet, nefes darlığı, iştah kaybı, döküntü, sık idrara çıkma, mesane spazmları, idrar yaparken ağrı, ürtiker

**Semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru:** Yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, dinlenmeden uyanma semptom şiddeti skorlarının sahip olunan somatik yakınma skoruyla toplamı.

[A + B (a+b+c)] (0-12 arasında puanlama)

#### Fibromiyalji tanısı için hasta aşağıdaki 3 kriteri karşılamalıdır:

- Yaygın ağrı indeksi (WPI)  $\geq 7$  ve semptom şiddeti ölçeği (SSS) skoru  $\geq 5$  veya WPI = 3-6 ve SSS skoru  $\geq 9$
- Semptomlar en az 3 aydır benzer düzeyde olmalı.
- Hastada ağrıyı açıklayabilecek başka bir durum olmamalı



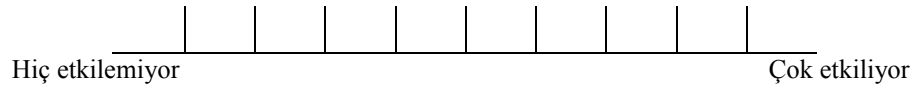
#### EK 4. Fibromiyalji Etki Anketi (FIQ)

1 ile 11 arasındaki sorularda geçen haftaki durumunuzu en iyi tanımlayan seçeneği daire içine alınız. Normal yaşantınızda yapmadığınız bir şey soruluyorsa o soruyu boş bırakınız.

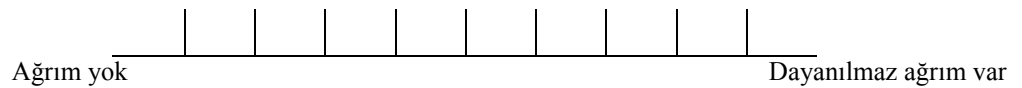
Geçen hafta aşağıdakileri yapabildiniz mi?	Her zaman	Çoğu zaman	Nadiren	Hiç					
1. Alışveriş yapmak	0	1	2	3					
2. Çamaşır yıkamak (çamaşır makinesi ile)	0	1	2	3					
3. Yemek hazırlamak	0	1	2	3					
4. Elde bulaşık yıkamak	0	1	2	3					
5. Halı süpürmek (makine ile)	0	1	2	3					
6. Yatakları yapmak	0	1	2	3					
7. Birkaç sokak yürümek	0	1	2	3					
8. Arkadaş/akraba ziyaretleri	0	1	2	3					
9. Bahçe işleri	0	1	2	3					
10. Araba sürmek	0	1	2	3					
11. Merdiven çıkmak	0	1	2	3					
12. Geçen hafta içinde kaç gün kendinizi iyi hissettiniz?									
	0	1	2	3	4	5	6	7	
13. Geçen hafta içinde hastalığınız nedeni ile kaç gün ev işi dahil olmak üzere işinizi yapamadınız?									
	0	1	2	3	4	5	6	7	

Aşağıdaki sorularda, geçen hafta içinde nasıl hissettiğinizle en ilişkili noktayı çizgi üzerinde işaretleyiniz.

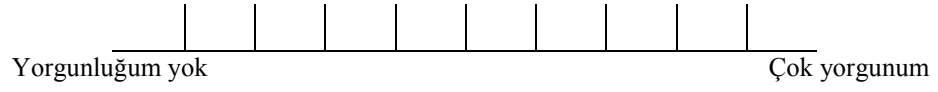
14. Ağrınız ya da hastalığınızla ilişkili diğer sorunlarınız işinizi yapmanızı ne derece etkiliyor?



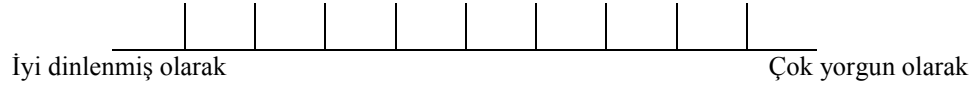
15. Ne derece ağrınız var?



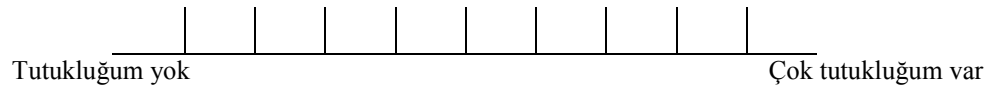
16. Ne derece yorgunluk hissediyorsunuz?



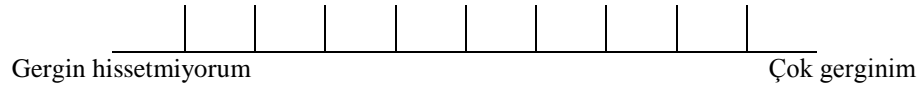
17. Sabahları nasıl uyanıyorsunuz?



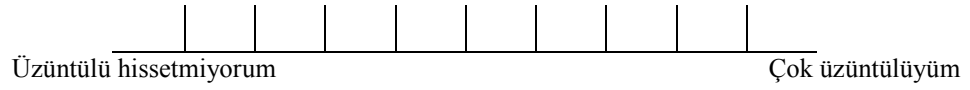
18. Ne derece tutukluğunuz var?



19. Kendinizi ne derece gergin, sinirli veya endişeli hissediyorsunuz?



20. Kendinizi ne derece üzüntülü veya sıkın hissediyorsunuz?



## EK 5. Sağlık Değerlendirme anketi (HAQ)

	Kolaylıkla	Biraz güçlkle	Epey güçlkle	Hiç yapamıyorum
	(0)	(1)	(2)	(3)
<b>GIYİNME/GENEL BAKIM</b>				
1. Ayakkabı bağlama ve düğme ilikleme dahil kendiniz giyinebiliyor musunuz?				
2. Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?				
<b>OTURUP/KALKMA</b>				
3. Kolluksuz sandalyeden ayağa kalkabiliyor musunuz?				
4. Yatıp kalkmakta güçlük çekiyor musunuz?				
<b>YEMEK YEME</b>				
5. Bıçakla yiyecek, et kesebiliyor musunuz?				
6. Dolu bir fincanı ya da bardağı ağzınıza götürebiliyor musunuz?				
7. Yeni bir süt, meyve suyu kartonunu açabiliyor musunuz?				
<b>YÜRÜYÜŞ</b>				
8. Dışarıda düz zeminde yürüyebiliyor musunuz?				
9. 5 basamak çıkabiliyor musunuz?				
<b>HİJYEN</b>				
10. Tüm vücudu yıkayıp kurulayabiliyor musunuz?				
11. Banyo yapabiliyor musunuz				
12. Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?				
<b>UZANMA</b>				
13. Uzanıp başımızın üzerindeki 3 kg'lık cismi alabiliyor musunuz?				
14. Eğilip yerden bir şey alabiliyor musunuz?				
<b>KAVRAMA</b>				
15. Araba kapısını açabiliyor musunuz?				
16. (Daha önceden açılmış) kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?				
17. Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?				
<b>DİĞER AKTİVİTELER</b>				
18. Dolaşarak alışveriş yapabiliyor musunuz?				
19. Arabaya binip inebiliyor musunuz?				
20. Ev temizliği veya benzeri işleri (örn. bahçe işi) yapabiliyor musunuz?				
TOTAL/20=				

## EK 6. Hassas nokta sayısı ve myaljik skor değerlendirimi

Hassas nokta	Sağ	Sol	Kontrol noktası	Sağ	Sol	0 = ağrı yok
Oksiput			Deltoid ortası			1 = hafif ağrı
Alt servikal			Baş parmak			2 = ağrıyı sözel olarak tanımlama
Trapezius			Tibia ön yüz ortası			3 = ağrı nedeni ile geri kaçma
Supraspinatus			Ayak başparmağı			
2. Kosta						
Lat. Epikondil						
Gluteus						Toplam myaljik skor:
Büyük trokanter						
Diz mediali						

## EK 7. Beck Depresyon Envanteri (BDI)

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

A-

0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.
1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.

B-

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

C-

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

D-

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

E-

0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.
1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.

F-

0. Bana cezalandırılmışım gibi gelmiyor.
1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.

G-

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

H-

0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
1. Zayıf yanlarım veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.

İ-

0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.
1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
2. Kendimi öldürmek isterdim.
3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.

J-

0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.
1. Zaman zaman içindem ağlamak geliyor.
2. Çoğu zaman ağlıyorum.
3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

K-

0. Şimdi her zaman olduğumdan daha sinirli değilim.
1. Eskisine kıyasla daha kolay kızıyor ya da sinirleniyorum.
2. Şimdi hep sinirliyim.
3. Bir zamanlar beni sinirlendiren şeyler şimdi hiç sinirlendirmiyor.

L-

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

M-

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

N-

0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.
1. Daha yaşlanmış ve çirkinleşmişim gibi geliyor.
2. Görünüşümün çok değiştiğini ve çirkinleştiğimi hissediyorum.
3. Kendimi çok çirkin buluyorum.

O-

0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.
1. Bir şeyler yapabilmek için gayret göstermem gerekiyor.
2. Herhangi bir şeyi yapabilmek için kendimi çok zorlamam gerekiyor.
3. Hiçbir şey yapamıyorum.

P-

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

Q-

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

R-

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

S-

0. Son zamanlarda kilo vermedim.
1. İki kilodan fazla kilo verdim.
2. Dört kilodan fazla kilo verdim.
3. Altı kilodan fazla kilo vermeye çalışıyorum.

T-

0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.
1. Ağrı, sancı, mide bozukluğu veya kabızlık gibi rahatsızlıklar beni endişelendirmiyor.
2. Saęlıęım beni endiřelendirdięi için bařka řeyleri dūřünmek zorlařıyor.
3. Saęlıęım hakkında o kadar endiřeliyim ki bařka hiçbir řey dūřünemiyorum.

U-

0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir değişme fark etmedim.
1. Cinsel konularla eskisinden daha az ilgiliyim.
2. Cinsel konularla şimdi çok daha az ilgiliyim.
3. Cinsel konular olan ilgimi tamamen kaybettim.

**Toplam BECK-D skoru:.....**