

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA GÖRSEL REAKSİYON
ZAMANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

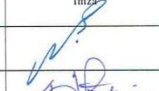





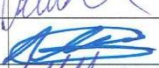


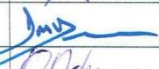
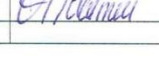




Dr. Mehmet Emre KURTGİL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Burhan Fatih KOÇYİĞİT

KAHRAMANMARAŞ 2020

KABUL VE ONAY

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>					
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	yok						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	yok						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 15	Tarih: 20.02.2019	Oturum:2019/03						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişkisi		Katılım *	İmza	
BASKAN Prof.Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU	Plastik,Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahisi	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Hafize OKSÜZ Üye	Anestezi ve Reanimasyon AD	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Nöroloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doc.Dr. Ahmet Çağrı AYKAN Başkan Yardımcısı	Kardiyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Can ACIPAYAM Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek TÜZÜN Üye	İç Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doc. Dr. Nursel YURTTUTAN Üye	Radyoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doc. Dr. Nağihan BİLAL Bilgilendirmeden Sorumlu Üye	Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr. Üyesi Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr. Üyesi Nadire ESER Üye	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr. Üyesi Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik	KSU Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Ecz. Dilara Algüli DOKUMACI Üye	Eczacı	Dilara Eczanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğt.Gör. Ahmet KARATUT Üye	Hukukçu	KSU Pazarek MYO	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Sultan Mehmet YAMAN Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hacı Ömer DOKUMACI Üye	Mühendis	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
SERH(VARSA)									

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖNSÖZ

Tezin bütün aşamalarında her türlü desteği veren, uzmanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan tez danışmanım sayın Dr. Öğr. Üyesi Burhan Fatih Koçyiğit'e,

Uzmanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, bana yol gösteren başta anabilim dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Vedat Nacitarhan'a olmak üzere eğitim süresince katkılarından dolayı sayın Dr. Öğr. Üyesi Ejder Berk'e ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Tuba Tülay Koca'ya,

Eğitim sürecini beraber geçirdiğimiz başta Dr. Gizem Gümürdü olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve bana hep destek olan anneme, babama ve kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezin tüm aşamalarında beni yalnız bırakmayan, sabırla bana destek olan sevgili eşim Seren Kurtgil'e teşekkür ederim.

Mehmet Emre KURTGİL

FİBROMİYALJİ SENDROMLU HASTALARDA GÖRSEL REAKSİYON ZAMANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Emre KURTGİL

**Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve
Rehabilitasyon Anabilim Dalı**

2020

ÖZET

Amaç: Fibromiyalji, kronik kas-iskelet ağrısı ile karakterize karmaşık bir sendromdur. Fibromiyalji sendromu (FMS) olan hastalar sıklıkla günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkileyen bozulmuş bilişsel fonksiyondan şikayetçidir. Bu nedenle, FMS hastalarında bilişsel işlevlerin objektif değerlendirilmesi gereklidir. Bu çalışmanın ilk amacı, katılımcıların bilişsel fonksiyonunu görsel reaksiyon zamanı testi ile değerlendirmek ve FMS tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında görsel reaksiyon zamanını karşılaştırmaktır. İkinci olarak, FMS hastalarında reaksiyon zamanı ile hastalık aktivitesi, ağrı, depresyon, uyku bozukluğu ve yorgunluk arasındaki korelasyonları değerlendirmeyi amaçladık. Son amaç, FMS hastalarında farmakolojik tedavilerin reaksiyon zamanını nasıl etkilediğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Mart-Eylül 2019 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran 112 FMS hastası ve 110 sağlıklı kontrol dahil edildi. Bu çalışmada 18 ile 65 yaş arası katılımcılar değerlendirilmiştir. Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) 2010 tanı kriterlerine göre FMS tanısı konuldu. Katılımcıların demografik bilgileri kaydedildi. Katılımcıların, egzersiz durumu, alkol ve sigara kullanımı, kahve tüketimi, semptom süresi, dominant üst ekstremitte, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Katılımcılar yaygın ağrı indeksi (YAI), semptom şiddet skalası (SSS), fibromiyalji etki anketi (FEA), Beck depresyon ölçeği (BDÖ), yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ), Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ) ile değerlendirildi. Her iki grubun reaksiyon zamanı, görsel reaksiyon

zamanı testi ile değerlendirildi. FMS hastalarını kullandıkları ilaçlara göre gruplara ayırdık: Gabapentinoid grubu, selektif serotonin geri alım inhibitörü / serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü grubu, çoklu ilaç grubu ve ilaç naif grup. Bu gruplar arasındaki görsel reaksiyon zamanı karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında demografik özellikler, dominant ekstremiteler, sigara ve alkol kullanımı, kahve tüketimi ve egzersiz durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). FMS hastalarının reaksiyon zamanı ortalaması 320.08 ± 45.33 milisaniye iken kontrol grubunun reaksiyon zamanı ortalaması 248.85 ± 28.64 milisaniye olarak tespit edildi. FMS grubunda kontrol grubuna göre görsel reaksiyon zamanı, istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamış bulundu ($p<0.001$). İlaç gruplarını reaksiyon zamanı açısından karşılaştırdık. Gruplar arasında reaksiyon zamanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). FMS hastalarında reaksiyon zamanı ile YAI ve SSS (2010 ACR kriterlerine göre), FEA, BDÖ, YŞÖ ve PUKİ arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. FMS hastalarında reaksiyon zamanı ile FEA ($r=0.290$, $p=0.002$), BDÖ ($r=0.253$, $p=0.007$) ve PUKİ ($r=0.312$, $p=0.001$) arasında anlamlı ve pozitif korelasyonlar tespit edildi. Bununla birlikte, reaksiyon zamanı ile YAI, SSS ve YŞÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$).

Sonuç: FMS grubunda kontrol grubuna göre reaksiyon zamanı uzamış bulundu. FMS hastalarında hastalığın şiddeti arttıkça, bilişsel işlevlerde bozulmanın göstergesi olan reaksiyon zamanı uzamaktadır. Ek olarak, depresyon skorlarındaki artış ve uyku kalitesinin bozulması FMS hastalarında reaksiyon zamanını olumsuz etkilemektedir. FMS tedavisinde kullanılan ilaçlar reaksiyon zamanını etkilememektedir. Sonuçlarımız, farmakolojik tedaviden bağımsız olarak FMS hastalarında reaksiyon zamanının uzadığını göstermektedir. Bilişsel işlev bozuklukları FMS hastalarında yaygındır. Bu bozukluk objektif bir test olan reaksiyon zamanı testi ile tespit edilebilir ve bilişsel bozukluk seviyesi belirlenebilir. Bilişsel işlevler, reaksiyon zamanını uzatan hastalık aktivitesi ve depresyon düzeyleri azaltılarak geliştirilebilir. Uyku kalitesi, bilişsel işlevlerin iyileştirilmesi amacıyla artırılabilir. Tedavi başarısı, aralıklı reaksiyon zamanı testleri ile kontrol edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Bilişsel fonksiyon, fibromiyalji sendromu, görsel reaksiyon zamanı, nörofizyoloji, reaksiyon zamanı.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Burhan Fatih KOÇYİĞİT



EVALUATION OF VISUAL REACTION TIME IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA SYNDROME

Specialization Thesis

Md. Mehmet Emre KURTGİL

Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Department of
Physical Medicine and Rehabilitation
2020

ABSTRACT

Introduction: Fibromyalgia is a complex syndrome characterized by chronic musculoskeletal pain. patients with fibromyalgia syndrome (FMS) frequently complain of impaired cognitive function that adversely affects daily living activities. Therefore, objective evaluation of cognitive functions is necessary in FMS patients. The first aim of this study was to evaluate the participants' cognitive function with visual reaction time test and to compare visual reaction time between patients with FMS and healthy controls. Secondly, we aimed to evaluate the correlations between reaction time and disease activity, pain, depression, sleep disturbance and fatigue in FMS patients. Last aim was to assess how pharmacological treatments affect reaction time in patients with FMS.

Material and methods: One hundred and twelve FMS patients and 110 healthy controls who were admitted to the Physical Medicine and Rehabilitation polyclinic of Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine between March and September 2019 were enrolled in this study. Participants aged between 18 and 65 years were evaluated in this study. FMS was diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) 2010 diagnostic criteria. Demographic data of the participants were recorded. Exercise status, alcohol and cigarette use, coffee consumption, symptom duration, dominant upper extremity, and medications used by the participants were questioned. Participants were evaluated with widespread pain index (WPI), symptom severity scale (SSS), fibromyalgia impact questionnaire (FIQ), Beck depression inventory (BDI), fatigue severity scale (FSS), Pittsburgh sleep quality index (PSQI). The reaction time of both groups was evaluated by visual reaction time test. We divided the patients

with FMS into groups according to the drugs they used: Gabapentinoid group, selective serotonin reuptake inhibitor / serotonin norepinephrine reuptake inhibitor group, multidrug group and drug naive group. The visual reaction time was compared between these groups.

Results: There was no statistically significant difference between two groups in terms of demographic characteristics, dominant extremity, smoking and alcohol use, coffee consumption, and exercise status. The mean reaction time of FMS patients was 320.08 ± 45.33 milliseconds, while the mean reaction time of the control group was 248.85 ± 28.64 milliseconds. Visual reaction time was significantly prolonged in FMS group as compared to control group ($p < 0.001$). We compared the drug groups in terms of reaction time. No significant difference was found between the groups in terms of reaction times ($p > 0.05$). Correlations between reaction time and WPI, SSS (according to 2010 ACR criteria), FIQ, BDI, FSS and PSQI were evaluated in patients with FMS. Significant and positive correlations were found between reaction time and FIQ ($r = 0.290$, $p = 0.002$), BDI ($r = 0.253$, $p = 0.007$) and PSQI ($r = 0.312$, $p = 0.001$) in patients with FMS. However, there was no significant correlation between reaction time and WPI, SSS and FSS ($p > 0.05$).

Conclusion: Reaction time was prolonged in FMS group as compared to the control group. As the severity of the disease increases in FMS patients, the reaction time which is indicative of impairment in cognitive functions is prolonged. In addition, the increase in depression scores and deterioration of sleep quality negatively affect reaction time in patients with FMS. Drugs used in the treatment of FMS do not affect the reaction time. Our results suggest that reaction time is prolonged in patients with FMS regardless of pharmacological treatment. Cognitive dysfunction is common in patients with FMS. This disorder can be detected by reaction time test which is an objective test and the level of cognitive impairment can be determined. Cognitive functions can be improved by decreasing disease activity and depression levels that prolong the reaction time. Sleep quality can be increased with the aim of ameliorating cognitive functions. The treatment success can be controlled by intermittent reaction time tests.

Key words: Cognitive function, fibromyalgia syndrome, neurophysiology, reaction time, visual reaction time.

Advisor: Asst. Prof. Burhan Fatih KOÇYİĞİT



İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Fibromiyalji Sendromu.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etyopatogenez.....	4
2.1.5. Klinik semptom ve bulgular.....	15
2.1.6. Fizik muayene.....	20
2.1.7. Laboratuvar bulguları ve görüntüleme.....	21
2.1.8. Tanı.....	22
2.1.9. Ayırıcı tanı.....	27

2.1.10. Tedavi.....	29
2.2. Reaksiyon Zamanı.....	45
2.2.1. Tanım ve tarihçe.....	45
2.2.2. Reaksiyon zamanı tipleri.....	46
2.2.3. Reaksiyon zamanını etkileyen faktörler.....	47
2.3. Fibromiyalji Sendromu ve Reaksiyon Zamanı.....	54
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	56
3.1. Hasta Grubu Seçimi.....	56
3.2. Kontrol Grubu Seçimi.....	57
3.3. Değerlendirme Parametreleri.....	57
3.3.1. Demografik özellikler.....	57
3.3.2. Kullanılan ölçekler.....	58
3.3.3. Laboratuvar değerlendirmeleri.....	61
3.4. İstatistik.....	62
4. BULGULAR.....	63
5. TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	77
7. KAYNAKLAR.....	78
8. EKLER.....	94

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR: Amerikan Romatoloji Derneği

ANA: Anti-nükleer antikor

ANOVA: Varyans analizi

APS: American Pain Society

AWMF: Association of The Scientific Medical Societies in Germany

BDÖ: Beck depresyon ölçeği

BDNF: Brain derived neurotrophic factor, beyin türevli nörotrofik faktör

BDT: Bilişsel davranışçı tedavi

BKİ: Beden kitle indeksi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

Ca²⁺: Kalsiyum

COMT: Catechol-O-Methyltransferase, Katekol-O-Metiltransferaz

CRP: C-reaktif protein

CPS: Canadian Pain Society

EBV: Epstein-Barr virüsü

EEG: Elektroensefalografi

EMG: Elektromiyografi

EULAR: European League Against Rheumatism, Avrupa Romatizma Birliği

FDA: Food and Drug Administration

FEA: Fibromiyalji etki anketi

FIQ: Fibromiyalji etki sorgulaması

FMS: Fibromiyalji sendromu

FMF: Familial mediterranean fever, ailevi akdeniz ateşi

fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

GABA: Gama aminobütirik asit

GH: Growth hormone, Büyüme hormonu

GHRH: Growth hormone releasing hormone, büyüme hormonu salgılatıcı hormon

HCV: Hepatit C virüsü

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HLA: İnsan lökosit antijeni

H-MRS: Proton magnetic resonance spectroscopy, proton manyetik rezonans spektroskopisi

HPA: Hipotalamik pitüiter adrenal

HTLV: Human T-cell lymphotropic virus

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü -1, Insulin-Like Growth Factor-1

IL: İnterlökin

İBS: İrritabl bağırsak sendromu

MAS: Miyofasiyal ağrı sendromu

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NCAA: National Collegiate Athletics Association

NGF: Nerve growth factor, sinir büyüme faktörü

Non-REM: Non-rapid eye movement sleep

NRS: Nonrestorative sleep, restoratif olmayan uyku

NSAİİ: Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar

OH: Hidroksi

PET: Positron Emission Tomography

PMR: Polimiyaljiya romatika

PRL: Prolaktin

PUKİ: Pittsburgh uyku kalite indeksi

RF: Romatoid faktör

SCWT: Stroop Color and Word Test

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SNP: Single-nucleotide polymorphism

SNRI: Serotonin noradrenalin gerialım inhibitörü

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
SŞS: Semptom şiddet skalası
TENS: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
TMS: Temporomandibular eklem disfonksiyonu
TMS: Transkraniyal manyetik stimülasyon
rTMS: Tekrarlayıcı transkraniyal manyetik stimülasyon
TNF: Tümör nekrozis faktör
TRP: Triptofan
TSA: Trisiklik antidepresan
TSH: Tiroid stimüle edici hormon
VAS: Visual Analog Scale, Görsel Analog Skala
VKİ: Vücut kitle indeksi
YAI: Yaygın ağrı indeksi
YŞÖ: Yorgunluk şiddet ölçeği
5-HIAA: 5-hidroksi indol asetik asit
5-HT: 5-hydroxytryptamine, serotonin
5-HTT: 5-hydroxytryptamine transporter, serotonin taşıyıcı
5-HTTLPR: 5-hydroxytryptamine transporter gene-linked polymorphic region, serotonin taşıyıcı gen bağlantılı polimorfik bölge
7DRD4: The 7-repeat (7R) variant of Dopamine Receptor D4 gene, Dopamin Reseptör D4 geninin 7 tekrarlı (7R) varyantı
Mg: Miligram
Msn: Milisaniye
Sn: Saniye

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Fibromiyaljide görülen semptomlar, fibromiyaljiye eşlik eden sendromlar ve görülme sıklığı

Tablo 2. Amerikan Romatoloji Derneği 1990 fibromiyalji sınıflama kriterleri

Tablo 3. ACR 2010 fibromiyalji sendromu tanı kriterleri

Tablo 4. ACR 2013 fibromiyalji sendromu alternatif tanı kriterleri

Tablo 5. Fibromiyalji sendromu 2016 tanı kriterleri

Tablo 6. Fibromiyalji sendromu ayırıcı tanısı

Tablo 7. Fibromiyaljide Üç Kılavuzun Majör Pozitif Tedavi Önerilerinin Karşılaştırılması

Tablo 8. Fibromiyalji sendromunda EULAR tedavi önerileri

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun sosyo-demografik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun dominant ekstremitte, sigara ve alkol kullanımı, kahve tüketimi ve egzersiz açısından değerlendirilmesi

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun klinik ölçekler açısından karşılaştırılması

Tablo 12. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun reaksiyon zamanı karşılaştırılması

Tablo 13. Farmakolojik tedavi almayan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun reaksiyon zamanının karşılaştırılması

Tablo 14. FMS hastalarında ilaç gruplarına göre reaksiyon zamanının karşılaştırılması

Tablo 15. FMS hastalarında reaksiyon zamanı ile klinik ölçekler arasındaki korelasyon analizleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Santral sensizitasyon sendromları

Şekil 2. Fibromiyaljide hassas noktaların yerleşimi

Şekil 3: Görsel reaksiyon zamanı



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Fibromiyalji sendromu (FMS) kronik ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyon bozukluğu ve fonksiyonel semptomlarla karakterize kompleks bir hastalıktır. FMS, predominant olarak kadınları etkilemektedir. FMS, orta yaşlı kadınlarda daha sık görülür ve 20-55 yaş arası kadınlarda kas iskelet ağrısının en sık nedenidir [1]. FMS prevalansı, popülasyonun %2 ile 8'i arasındadır [2]. FMS'nin patofizyolojisi net olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, çevresel ve genetik faktörler başta olmak üzere çeşitli faktörlerin rol oynayabileceği tahmin edilmektedir [1]. FMS'nin patofizyolojisi, nöro-endokrin sistem bozuklukları, otonom sinir sistemindeki anormallikler, kalıtsal faktörler, psikolojik ve sosyal değişkenler ile çevresel stres faktörleri dahil olmak üzere bir dizi faktörü içerir [3]. FMS teşhisinde günümüz koşullarında mevcut altın standart bir yöntem bulunmamaktadır [4]. FMS teşhisinde rutin olarak kullanılan laboratuvar testi yoktur. Laboratuvar testleri genelde FMS'yi taklit edebilen diğer hastalıkların ekarte edilmesinde kullanılmaktadır [5]. Tanı genellikle anamnez ve fizik muayene ile konulmaktadır [1].

FMS hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Hastaların sıklıkla hafıza problemleri, unutkanlık ve konsantrasyon bozukluğu gibi subjektif kognitif şikayetlerden yakındıkları bildirilmektedir. FMS tanılı hastalarda konsantrasyon zorlukları ve unutkanlık, yaşanan bilişsel zorluklar arasında belirgindir [6]. Ayrıca hastalarda bellek sorunlarının görüldüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle FMS hastaları faaliyetlerine odaklanmakta zorluk çekerler. Kognitif fonksiyon bozukluğunun etyolojisi tam olarak belirlenememiş olsa da santral sinir sistemindeki ağrı yollarının aşırı aktif olmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir. Yani FMS hastalarındaki bilişsel sorunların ön planda kronik ağrı ile bağlantı gösterdiği tahmin edilmektedir [4]. Hastalıkta sık görülen depresyon, anksiyete ve yorgunluğun da kognitif disfonksiyonu potansiyalize ettiği düşünülmektedir [7].

Reaksiyon zamanı, katılımcıya mümkün olduğunca çabuk tepki vermesi talimatı verilmesi şartıyla uyarının uygulanması ile uygun yanıtın başlatılması arasındaki zaman aralığı olarak tanımlanır. Böylece katılımcının dış uyarana tepki vermesi için geçen süre ölçülmüş olur. Reaksiyon zamanı, bilgi işlemenin bir ölçüsüdür ve kişinin konsantre olma

durumunu ve koordinasyon yeteneğini değerlendirmede kullanılır. Merkezi sinir sistemi işlem kabiliyetinin dolaylı olarak değerlendirilmesini sağlar [8].

Araştırmanızda, FMS hastalarında görülebilen kognitif fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek istedik. Kognitif fonksiyonu değerlendirmek için objektif nörofizyolojik bir test ile tüm katılımcıların görsel reaksiyon zamanlarını ölçtük. Çalışmamızda FMS tanılı kadın hastalar ile sağlıklı kontroller arasında görsel reaksiyon zamanını karşılaştırmayı amaçladık. FMS hastalarında hastalık aktivitesi, ağrı, depresyon, uyku bozukluğu ve yorgunluk ile reaksiyon zamanı arasındaki korelasyonları değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca tedavi almayan, farklı monoterapiler alan ve kombine tedavi alan FMS hastaları arasında reaksiyon zamanlarını karşılaştırdık. Böylece farmakolojik tedavilerin reaksiyon zamanını etkileyip etkilemediğini ve hangi tedavilerin ne lde etkilediğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fibromiyalji Sendromu

2.1.1. Tanım

Fibromiyalji sendromu (FMS) kronik yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı ve hassasiyetiyle karakterizedir. Her ne kadar FMS, öncelikle bir ağrı sendromu olarak tanımlansa da spesifik anatomik noktalarda hassasiyet, nöropsikolojik yorgunluk belirtileri, uyku bozuklukları, bilişsel işlev bozukluğu, anksiyete ve depresyon belirtilerini de içeren kronik bir hastalıktır. FMS hastaları, kronik yorgunluk sendromu, temporomandibular eklem disfonksiyonu (TMD), kronik baş ağrıları, irritabl bağırsak sendromu (İBS), interstisyel sistit / ağrılı mesane sendromu ve diğer pelvik ağrı sendromları dahil olmak üzere ağrı ve yorgunlukla ilişkili diğer sendromlarda artmış prevalansa sahiptir. Mevcut kanıtlar doğrultusunda, merkezi sinir sisteminin, ağrı ve diğer çekirdek semptomlarında anahtar rol oynadığını göstermektedir. FMS varlığı, fiziksel ve sosyal fonksiyonelliğe negatif yönde etki etmektedir [9].

2.1.2. Tarihçe

FMS benzeri semptomlar, 1800'lerden bu yana “nevrasteni” gibi terimlerle tanımlanmıştır. Gowers 1904'te “fibrosit” terimini icat etti. 1970'lerde, durumun daha iyi anlaşılması için fibrosit fibromiyalji olarak yeniden adlandırıldı. Fibromiyalji fibro (fibröz doku), miyo (kas) ve algia (ağrı) olarak parçalanır. FMS, hiperajjezi (kronik ağrıya neden olması beklenen bir uyarana artan yanıt) ve allodini (normalde ağrı vermemesi gereken bir uyarının ağrıya neden olması) ile kronik yaygın bir ağrı durumu olarak kabul edilir. 1990 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) FMS için tanısal kriterleri tanımladı. Bu tanı kriterleri araştırma amaçlı tasarlanmıştır ve klinik uygulamada ideal değildir. FMS hastalarının yaşadığı geniş semptom yelpazesini tanımlamak için bu kriterler çok kısıtlıdır. Son yirmi yıldaki önemli araştırmalar, FMS'de ağrı algısının

artmasına neden olan artan ve azalan ağrı yollarındaki kusurlarla birlikte ağrının işlendiği merkezin disfonksiyonuna odaklanmıştır [5].

2.1.3. Epidemiyoloji

Osteoartritten sonra, FMS ikinci en yaygın “romatizmal” hastalıktır. Kullanılan tanı ölçütlerine göre prevalans %2 ile %8 arasındadır [2]. Türkiye’de prevalans Trabzon’da yapılan bir çalışmaya göre kadınlarda % 3,6 olarak tespit edilmiştir [1]. Orta yaşlı kadınlarda daha sık görülür ve 20-55 yaş arası kadınlarda kas iskelet ağrısının en sık nedenidir. FMS insidansı, erkekler ve kadınlar için sırasıyla 1000 kişi başına 6.88 ve 11.28’dir [10]. Prevalans yaşlandıkça yükselmekte olup 5. ve 6. dekatlarda ise en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Ayrıca sosyoekonomik seviye ve eğitim seviyesi düştükçe prevalans artmaktadır. Beden kütle indeksi 30 ve üzerindeki kadın popülasyonunda FMS sıklığının arttığı belirlenmiştir [1].

FMS, çocukluk çağına da dahil olmak üzere her yaşta gelişebilir. Farklı ülkeler, kültürler ve etnik gruplarla benzerlik gösterir; FMS’nin sanayileşmiş ülkelerde ve kültürlerde daha yüksek prevalansa sahip olduğuna dair kanıt yoktur [2]. İlgi çekici olan, miadında doğanlar ile karşılaştırıldığında erken doğan çocuklar dolorimetri ile ölçüldüklerinde, hassas nokta sayısında anlamlı bir artış ve daha düşük ağrı eşiklerine sahiptirler [5]. Yeni tanı kriterleri ile hastalığın diğer kronik ağrı durumlarına benzer şekilde kadın: erkek oranı yaklaşık 2:1’dir. FMS gelişen hastalarda genellikle yaşam boyu kronik ağrı öyküsü vardır. Herhangi bir bölgesel veya yaygın kronik kas-iskelet sistemi ağrısı, popülasyonun yaklaşık % 30’unda meydana gelir [2].

2.1.4. Etyopatogenez

FMS’nin patofizyolojisi net olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, çevresel ve genetik faktörler başta olmak üzere çeşitli faktörlerin rol oynayabileceği tahmin edilmektedir [1]. FMS’nin patofizyolojisi, nöro-endokrin sistem bozuklukları, otonom sinir sistemindeki anormallikler, kalıtsal faktörler, psikolojik ve sosyal değişkenler ile çevresel stres faktörleri dahil olmak üzere bir dizi faktörü içerir. Bu faktörler sıklıkla FMS

ile birlikte ortaya çıkan diğer hastalıklarda rol oynar ve ayrıca İBS ve TMD ile de karakterize edilir [3]. Tüm bu hastalıklar, birçok klinik özelliği paylaşır, aynı zamanda ortak patojenetik mekanizmaları da paylaştıkları tahmin edilir [11].

2.1.4.1. Genetik faktörler

Genetik faktörler, tek başına veya sık görülen diğer eşzamanlı hastalık durumları ile birlikte, FMS gelişiminde rol oynamaktadır. Bu genetik faktörler, nörotransmitterlerin regülasyonunu içerir. FMS hastalarının birinci derece akrabaları, romatoid artrit hastalarının birinci derece akrabalarına kıyasla, yaklaşık 8 kat artmış FMS riski taşırlar [5]. Bir çalışmaya göre FMS tanılı hastanın kardeşinde de FMS gelişme olasılığı genel popülasyona oranla 13.6 kat artmıştır [10]. FMS hastalarının birinci derece akrabalarında FMS prevalansı %26 oranında bulunmuştur [11]. Aile üyelerinin, İBS, TMD, baş ağrısı ve diğer ağrı sendromları ile karşılaşma olasılığı daha muhtemel olup, ağrı eşikleri daha düşüktür. Tüm kanıtlar FMS gelişiminde güçlü bir genetik bileşene işaret etmektedir. Gen polimorfizmleri duyuşal işlem ve insan stres tepkisi ile korelasyon gösterir [5].

FMS riskini arttıran spesifik genlerin listesi de büyümektedir. Dahil edilen spesifik genler arasında kromozom 17p11.2-q11.2 ile bağlantılı polimorfizmler, kromozom 13'ün serotonin reseptörü 2A bölgesi, kromozom 6'nın serotonin taşıyıcı gen düzenleyici bölgesi ve kromozomu 6'nın insan lökosit antijeni (HLA) bölgesi bulunur. Katekolamin metil transferaz (COMT) geninin polimorfizmleri, hem depresyonda hem de FMS'de görülen azalmış ağrı eşiği ile bağlantılıdır. FMS'de dopamin-D-3 reseptörü ve adrenerjik reseptör gen polimorfizmlerine dair kanıtlar da vardı. Adrenerjik reseptör gen polimorfizm varlığı, sempatik sinir sisteminin hastalığın gelişimindeki rolünü ve birçok hastanın sempatik hiperaktivite gösterdiği gerçeğini açıklayabilir [10]. Çeşitli araştırmalardan elde edilen sonuçlar, serotonin taşıyıcı (5-HTT) genindeki tek bir nükleotid polimorfizminin (SNP), FMS hastalarında artan ağrı duyarlılığına katkıda bulunabileceğini göstermektedir [3]. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, FMS hastalarında 5-HTT'nin S / S genotipinin daha sık olduğu tespit edildi. S / S alt grubu daha yüksek ortalama depresyon ve psikolojik stres düzeylerine sahipti. Bu sonuçların, FMS hastalarının en az bir alt grubunda değiştirilmiş serotonin metabolizması kavramını desteklediği ileri sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada serotonin

taşıyıcı gen bağlantılı polimorfik bölgenin (5-HTTLPR) FMS ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir [11]. FMS ile Dopamin Reseptör D4 geninin 7 tekrarlı (7R) varyantı (7DRD4) ekson III arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir [3]. Düşük veya orta seviye COMT enzimatik aktivitesi ile ilişkili gen varyantlarının, sağlıklı kontrollere kıyasla FMS hastalarında anlamlı olarak daha sık olduğu gösterilmiştir [12]. COMT geninin polimorfizmi, FMS yatkınlığına neden olabilir. Çünkü COMT, ağrı yolunun inhibe edilmesinde rol oynayan biyojenik aminleri etkisiz hale getirir [5]. COMT gen polimorfizminin, katekol ilaçlarının metabolizmasındaki bireysel farklılıklar açısından potansiyel farmakolojik öneme sahip olduğu ve ayrıca adrenerjik mekanizmanın yanı sıra FMS'ye genetik yatkınlık yoluyla patogenez ve tedavide de rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır [12].

Serotonin, norepinefrin ve dopamini etkileyen gen polimorfizmleri FMS içindeki alt gruplara işaret edebilir [5]. Mevcut genetik keşifler, FMS'nin farmakolojik tedavisini daha uygun şekilde düzenlemek için kullanılabilir. Örneğin, kısa 5-HTTLPR aleli taşıyan hastalar, antidepresan ilaç tedavisi için daha uygun aday olabilirken, 7DRD4 aleli bulunmayan hastalar, dopaminerjik ilaç tedavisi için daha iyi adaylar olabilir [11].

2.1.4.2. Nöroendokrin bozukluklar

FMS'nin, nöro-endokrin bozukluk gösteren bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Hipotalamik pituitar adrenal (HPA) aks ile sempatik sinir sistemi stres yanıt sistemleridir. HPA aksındaki bozulmaların görüldüğü nöroendokrin sistem bozukluğunun, FMS patogenezinde rol alabileceğini düşündürmektedir [1]. FMS'li hastalarda 24 saatlik idrar serbest kortizolleri düşük, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında normal tepe ve yüksek plazma kortizol seviyeleri görülmüştür. FMS hastalarında kortikotrop salgılatıcı hormon stimülasyon testinde kortizol cevabında önemli bir azalma olduğu gösterilmiştir [13].

Büyüme hormonu, non-REM uykunun 4.evresinde salınır. FMS hastalarında uyku düzenlenmesinde rolü olan büyüme hormonu (GH) seviyesi düşük bulunmuştur [14] . FMS'li hastaların spontan GH salgılanmasında belirgin bir azalma gösterdiğini, ancak dışsal olarak uygulanan büyüme hormonu salgılatıcı hormona (GHRH) normal hipofiz yanıtını gösterdiğini, bu nedenle bu hastalarda GH'nin nöroendokrin kontrolünde

hipotalamik seviyede bir değişimin olduğu ortaya koyulmuştur [15]. Büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF- 1), girelin ekseninin disfonksiyonu hiperaleji ve birkaç yaygın klinik ağrı sendromu ile bağlantılı bulunmuştur. Klinik çalışmalar, FMS tanılı (kanıt düzeyi: 1B +) veya kronik bel ağrısı sendromlu (kanıt düzeyi: 2C +) bir hasta grubunda GH tedavisini desteklemektedir [16]. FMS'li orta yaşta kadınlar da uyku sırasında prolaktin (PRL) ve GH seviyelerinde kontrol grubuna göre azalma gözlenmiştir. Laktotropik ve somatotropik eksenleri değiştiren değişiklikler, FMS patofizyolojisinde rol oynayabilmektedir [17]. FMS hastalarının çoğunda somatomedin C düzeyinde azalma olduğu gösterilmektedir. Bu da GH düzeyinde azalmaya neden olmaktadır. Bu anormalliğin ise uyku bozukluğu ve kas ağrısına yatkınlık arasındaki bağlantıyı açıklayabileceği varsayılmaktadır [18].

Triptofanın (TRP) taşınma oranı, kontrol grubuna göre FMS'de anlamlı olarak azalmış bulunmuştur. Yani FMS hastalarında triptofan BOS'da kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur. Plazma TRP'nin azalmış taşınma oranı ve azalmış beyin serotonin seviyesinin, FMS patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir [19]. Yüksek serum 5-hidroksi indol asetik asitin (5-HIAA) ve TRP konsantrasyonları düşük ağrı skorları ile anlamlı bir ilişki göstermiştir [20]. Bundan dolayı FMS hastalarına triptofan verilmiş fakat semptomların içinden yalnızca uyku bozukluklarında düzelme görülmüş, aksine kas ağrılarında artma saptanmıştır. FMS hastalarında azalmış serum serotonin seviyeleri ile beraber serotonin metaboliti olan 5-HIAA'nın BOS'da sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. FMS'li hastalarda BOS'da substans P seviyelerinin ise sağlıklı gruba oranla artmış olduğu gösterilmiştir. Serum serotonin ile beyin omurilik sıvısındaki 5-HIAA seviyelerinin azalmış olması FMS hastalarında bildirilen uyku bozukluğunun nedenlerinden olabilir. Diğer yandan beyin omurilik sıvısında artmış substans P seviyeleri ve FMS hastalarındaki ağrı algısı veya ağrı eşiği düzeyleri arasında önemli bir bağlantı bulunamamıştır [21].

FMS hastalarında BOS'da glutamat düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre artmış bulunmaktadır. Artmış glutamat düzeyleriyle ilişkili olan analjezik kötüye kullanımı olan ve olmayan FMS'de her iki nörotrofin (BDNF ve NGF) üretiminin arttığı bulunmuştur. FMS'de BDNF ve NGF seviyeleri arasındaki anlamlı korelasyon, kronik ağrı altında uzun süreli duyarlılığa dahil olan merkezi bölgelerde BDNF'nin NGF aracılı bir regülasyon olasılığını göstermektedir. Beyin omurilik sıvısında artmış glutamat seviyesinin ve

santral sensitizasyonun, FMS’de görülen hassas noktalar ile allodiniye neden olabileceği düşünülmektedir [22].

Dopamin FMS patofizyolojisinde rol oynamaktadır. Birincisi, FMS kısmen “strese bağlı” bir hastalıktır, ikincisi, kronik stres dopaminerjik aktiviteyi bozar ve üçüncüsü dopamin beynin birçok bölgesinde doğal analjezi ile ilişkilidir. Ayrıca, FMS hastalarında huzursuz bacak sendromu yaygındır ve bu sendromdan dopamin eksikliğinin sorumlu olduğuna dair kanıtlar vardır [5].

2.1.4.3. Santral sensitizasyon

Santral sensitizasyon sendromu, FMS’nin biyopsikososyal modelini kucaklayan önemli bir kavramdır [23]. Santral sensitizasyon, beyne nosiseptif bilgi aktaran omurilikteki nöronların uyarılabilirliğinin artması ile sonuçlanır. Bu durum, spontan sinir aktivitesine, uyarana karşı artan tepkilere ve omurilikte ağrının daha büyük bir alana dağılmasına yol açar [5]. Klinik olarak hiperaljezi ve allodini santral sensitizasyon ile açıklanabilmektedir. Santral sensitizasyon, bazı semptomlarla, örneğin ağrı, bozulmuş uyku, yorgunluk ve bağlantılı psikolojik faktörlerle ilişkilidir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar santral sensitizasyon ile spontan ağrı arasında anlamlı bir ilişki gösterememiştir. Bir grup santral sensitivite sendromları diye ifade edilen hastalık bildirilmiştir. Santral sensitivite sendromları şekil 1’de gösterilmiştir [23].

2.1.4.4. Uyku bozuklukları

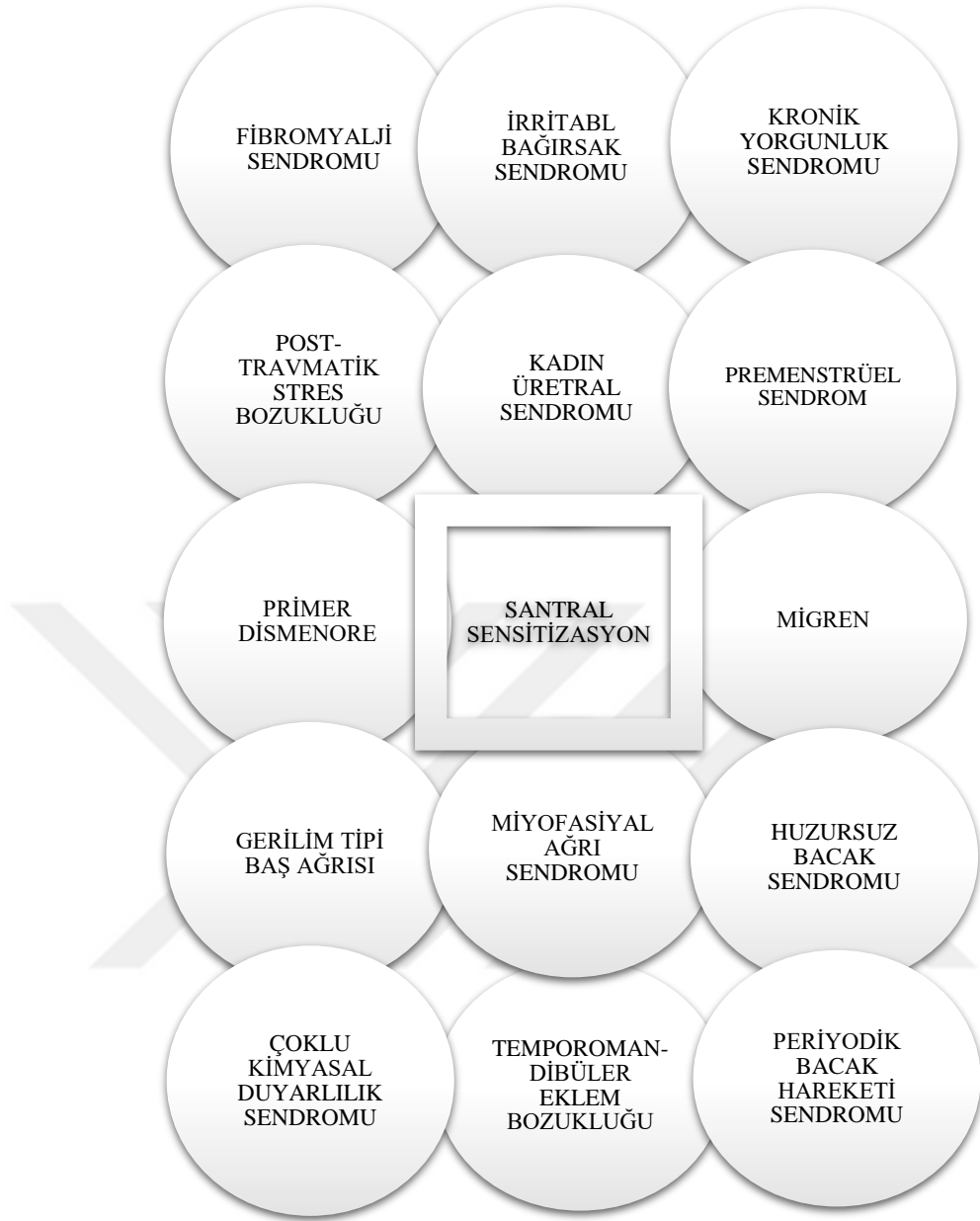
FMS hastaları daha düşük uyku kalitesi ve uyku etkinliği yaşar; uyku başlangıcından sonra daha uzun uyanma süresi, kısa uyku süresi ve objektif olarak değerlendirildiğinde hafif uyku ve subjektif olarak değerlendirildiğinde uykuya başlamada daha fazla zorluk çekerler [24]. Sağlıklı bireylerde uykunun dördüncü evresi olan non-REM döneminde, saniye başına 1 veya 2 dalga görülmektedir. FMS hastalarında ise bu dönem, saniye başına 10 ile 12 dalga arasında alfa dalga akımı ile bölündüğü tespit edilmiştir. Belirtilen paterne alfa-EEG non REM anomalisi denir ve delta dalgalarına kıyasla daha hızlı olan alfa dalgalarının delta dalgaları üzerine süperpoze olduğu

durumdur. FMS’de görülebilen bu uyku bozukluğu ‘alfa-delta uykusu’ olarak tanımlanır [1]. Fakat bu elektroensefalografi (EEG) bulguları FMS’ye spesifik değildir. Depresyon ile FMS dışında kronik ağrı ile giden hastalıklarda da görüldüğünü ifade eden çok sayıda çalışma mevcuttur. Diğer yandan uyku bozukluğunun mu FMS’ye neden olduğu, tersine FMS’nin mi uyku bozukluğuna neden olduğu net bir şekilde aydınlatılamamıştır [21].

2.1.4.5. İmmünolojik mekanizmalar

FMS ile ilişkili immünolojik mekanizmaları tespit edebilmek amacıyla farklı çalışmalar yapılmıştır. Anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği ile bağ dokusu hastalığı özelliklerinin görülme sıklığı FMS hastalarında sağlıklı grupla benzerlik göstermiş olup objektif olmayan ağız kuruluğu ise hasta grupta daha çok belirlenmiştir [25]. İnterlökin-1 (IL-1) beta, IL-6, IL-8 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) gibi sitokinlerin santral ve periferik nöropatik ağrının oluşumunda rol oynadıkları belirlenmiştir. Serum IL-8 ve IL-2r, FMS’li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, FMS hastalarında IL-8’in ağrı yoğunluğu ile ilişkili olduğu bulunmuştur [26].

Viral enfeksiyonların FMS sendromuyla ilişkisini olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur. Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonunun FMS ve kronik yorgunluktaki rolü konusunda şüphe uyandıran gözlemler yapılmıştır. Kronik Coxsackie B enfeksiyonu, yaygın ağrı ve “FMS’yi taklit eden” yorgunlukla ilişkilendirilmiştir. Parvovirus B19 enfeksiyonu ile FMS veya kronik yorgunluk arasında bir ilişki olduğuna dair bir kanıt bulunmadığı görülmektedir. Lyme hastalığı düşünülen 800 vakanın retrospektif analizinde non-spesifik kas-iskelet sistemi veya nörolojik semptomu olan 77’sinde FMS olduğu ve tekrarlayan antibiyotik tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, Lyme hastalığının bir yandan FMS’yi tetikleyebildiği, ancak sıklıkla bu tanı ile karıştırılabileceği açıkça görülmektedir. Kronik yorgunluk sendromu ve FMS’de mikoplazma enfeksiyonu kanıtlarının evrensel olarak desteklenmediği belirtilmelidir. FMS’de ve hepatit C virüsünde (HCV) görülen sitokin değişiklikleri, glial hücrelerde bulunan sitokin reseptörleri ve lenfositlerdeki opiat reseptörleri yoluyla hiperaljellerden sorumlu olabilir. Bu nedenle, HCV durumunda, bağışıklık sistemindeki inflamatuvar



Şekil 1: Santral Sensitizasyon Sendromları

değişiklikler ile FMS'ye özgü nöroendokrin fonksiyonundaki değişikliklerin gelişimi arasında bir mekanik bağlantı kurulabilir. Son zamanlarda da hepatit B hastaları arasında prevalansın arttığı bildirilmektedir. FMS'nin patogeneğinde, tek başına HPA değişikliklerinin oynadığı rol hala tam olarak anlaşılmasa da, HIV'in endokrin sonuçlarıyla olası bir mekanik bağlantı makul görünmektedir. Nöro-endokrin bozulmalara ve uyku bozukluklarına benzer şekilde, depresyonun da, FMS ve HIV enfeksiyonu arasındaki bağlantıda yer alabileceği bildirilmiştir [27].

Fakat günümüzde FMS'ye özel bir immünolojik bozukluk veya enfeksiyöz tetikleyici etken bağlantısını gösteren yeterince kanıt henüz yoktur [20].

2.1.4.6. Santral ve periferik sinir sistemi bozuklukları

Santral ve periferik bazı faktörlerin etkileşiminin, ağrı ve yorgunluk ile karakterize FMS'den sorumlu olduğu belirtilmiştir [1]. Genetik yatkınlığı olanların viral enfeksiyon veya başka stresler ile karşılaşmaları neticesinde HPA aksında bozukluk gibi nöroendokrin bozukluğun ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu durumun spinal veya supraspinal düzeylerde serotonin ve buna benzer inhibitör transmitterlerde fonksiyonel azalmaya ve substans P gibi uyarıcı transmitterlerde ise yüksek aktivite ile karakterize atipik santral ağrı mekanizmasına neden olabilir. Santral etkenler, alfa EEG non-REM uyku bozukluğunu ve psikolojik stresi içerir. Periferik etkenler, sempatik sistemin fazla çalışması, mekanik stres ya da travma, fiziksel hareketsizlik ve kas mikrotravması şeklinde sıralanabilir [21].

2.1.4.7. Psikolojik ve sosyal faktörler

Psikolojik, davranışsal ve sosyal konular FMS patogeneğine katkıda bulunur ve tedavisini zorlaştırır. FMS hastalarında depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığı fazladır. Bu psikiyatrik durumlar, erken yaşam stresi veya travması gibi FMS için ortak tetikleyicilerden kaynaklanabilir [2].

FMS'li hastaların semptomlarında psikososyal ve davranışsal faktörler önemli rol oynamaktadır. FMS ve osteoartrit kaynaklı kronik ağrılı kadınların strese bağlı klinik durumları ve savunma yöntemleri karşılaştırılmıştır. FMS'li kadınların, daha az olumlu emosyonel kaynağa sahip olduğu, ağrı ile başa çıkma stratejileri daha etkisiz kaldığı ve özellikle benzer düzeyde ağrıya sahip olan osteoartrit hastalarına kıyasla daha kısıtlı sosyal ağlara sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca, FMS hastalarının strese bağlı olarak ağrıda daha uzun süreli artışlar yaşadıkları görülmüş olup, bunlar zamanla pozitif etkinin azalmasına ve stres reaktivitesinin artmasına katkıda bulunabilir [28]. Bennett ve meslektaşları [29], FMS tanılı 2,596 kişiden oluşan bir internet araştırması yapmıştır. Cevap verenlerin yaklaşık %21'i hastalıklarının tetikleyici olaylarını tespit edemediklerini belirtmiştir. Tetikleyici olayları belirtenlerin %73'ü duygusal travmaya veya kronik strese atıfta bulunmuştur. Travma sonrası stres bozukluğu FMS gelişimini hızlandırabilir [30]. Çeşitli çalışmalarda çocukluk çağında seksüel travmaya uğrayan kişilerde uğramayanlara kıyasla daha yüksek oranda kronik ağrı semptomları görüldüğü belirlenmiştir [3].

2.1.4.8. Santral sinir sisteminin fonksiyonel aktivitesi

FMS'li hastalarda beyin yapısındaki fonksiyonel bozuklukları konu alan çalışmalar da yapılmıştır. Bu çalışmalarda daha çok talamus ve kaudat nükleus üzerine yoğunlaşmıştır. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) kullanılarak gerçekleştirilen çalışmada, FMS hastalarında sağlıklı kişilere kıyasla talamus ve kaudat çekirdekdeki kan akımının azaldığı bulunmuştur. Talamus ve kaudat çekirdekdeki bölgesel kan akımının azalması ise FMS hastalarındaki azalmış ağrı eşiği bulguları ve anormal ağrı algısı ile ilgili olabileceği iddia edilmiştir. Bu sonuçlar da FMS'deki bu semptomların merkezi sinir sistemi içindeki işlevsel bir anormallikten kaynaklanabileceği hipotezini desteklemektedir [31]. Bir başka çalışmada fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kullanılarak FMS hastalarında nosiseptif sistemin işlevi incelenmiştir. Bu çalışmaya göre fMRI verileri, FMS grubunun, hem ağrısız hem de ağrılı uyaranlara cevap olarak, birden fazla beyin bölgesi üzerinde kontrollerden daha fazla aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Spesifik olarak, ağrısız ılık uyarıcılara cevap olarak, FMS hastaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında prefrontal, süplemanter (tamamlayıcı) motor alan, insular korteks ve ön singulat kortekslerde önemli ölçüde daha fazla aktiviteye sahipti.

Ağrılı uyaranlara cevap olarak, FMS hastaları kontralateral insular kortekste daha fazla aktiviteye sahipti. Bu çalışmadan elde edilen veriler, ağrıyla ilgili alanlarda beyin aktivitesi FMS'li hastalarda gösterilirken sağlıklı kontrol grubunda gösterilmedi [32]. Bir başka çalışmada ise FMS'li hastalara proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS) ve FMRI uygulanarak incelenmiştir. H-MRS verilerine göre, insula korteksi içindeki glutamat düzeyindeki değişiklikler, FMS'li hastalarda çoklu ağrı alanındaki değişikliklerle ilişkilidir [33].

Bir diğer çalışmada FMS'li hastalarla sağlıklı kontrol grubunun beyin MR bulguları incelenmiştir. FMS grubunda, kontrol grubuna kıyasla yaşla ilgili gri maddede azalma 3.3 kat daha fazla olduğu gösterildi. Uzun süreli FMS hastalarında, her yaştaki fibromiyaljiye olumsuz yönde katkıda bulunmuştur ve normal yaşlanmada görülen gri madde kaybının 9,5 katı kadar bu hastalarda kayıp görülmüştür. En büyük gri madde atrofi bölgeleri ağrı işlemesi ile ilgili alanlarda ve stres yanıtıyla ilgili bölgelerde tespit edilmiştir. Bu spesifik atrofi alanlarının FMS hastalarındaki kognitif (bilişsel) eksikliklere etkisi vardır [5].

2.1.4.9. Otonom sinir sistemi bozuklukları

FMS etyopatogenezinde otonom sinir sisteminin de rol oynadığı ileri sürülmüştür. Otonom sinir sisteminin işleyişindeki önemli değişiklikler sık sık FMS'de tarif edilmiştir. Sempatik hiperaktivite, FMS'deki çeşitli araştırmacı grupları tarafından tanımlanmıştır. FMS'li hastaların bazal otonomik durumu, FMS'li kadınlarda artmış sempatik ve azalmış parasempatik aktivite ile karakterize edilmiştir [30]. Sempatik hiperaktivitenin ağrı, halsizlik, sabah katılığı, uyku ile ilgili sorunlar, ağız ve göz kuruluğu ve barsak problemleri ile bağlantılı olduğu saptanmıştır [1].

FMS hastalarında hem istirahatte hem de egzersiz sırasında uygunsuz kan basıncı değişiklikleri, ortostatik hipotansiyon ile ağrı artma saptanmış, sırt üstü yatar durumdayken istirahatte ve egzersizle kalp hızında yükselme ve kalp hızı değişkenliğinde düşme tespit edilmiştir [34]. Kontrollere kıyasla, FMS hastalarının ayakta durma pozisyonundayken kalp hızı değişkenliğinin önemli ölçüde daha düşük olabileceği gösterilmiştir. Yazarlar, bu azalmış kalp hızı değişkenliğinin, uyku bozukluğuna ve

yorgunluğa da katkıda bulunabilecek anormal bir kronobiyojiden kaynaklandığını öne sürmektedir [3].

2.1.4.10. Kas işlevlerinde bozukluklar

FMS'deki ağrıların nedeni ile kas yapısı ve işlevlerinde bozulma arasında ilişki kuran çeşitli çalışmalar mevcuttur. FMS hastalarında yapılan çalışmada trapezius kaslarında adenosin trifosfat, adenosin difosfat ve fosfokreatin seviyelerinde bir azalma, adenosin monofosfat ve kreatinin seviyelerinde bir artış bulundu. Ayrıca kırmızı fibrillerde yırtılmalar saptandı. Bu bulgular FMS hastalarında ağrının kas kökenli olabileceği fikrini desteklemektedir [35]. Çeşitli çalışmalar, uzun süre devam eden kaslardaki gerginlik ile bunların dolaşımındaki bozulmanın FMS hastalarının ağrılı semptomlarını aydınlatılabileceğini ifade etmektedir. Egzersiz sırasında, sağlıklı insanlara kıyasla FMS hastalarının kaslarındaki kan akımının daha düşük düzeyde olduğu kanıtlanmıştır. Tüm bu mevcut veriler olmasına rağmen bu hastalarda kas gerilme seviyeleri ile ağrı bağlantısı kurulamamıştır. Diğer yandan FMS tanılı hastaların ve sağlıklı kontrollerin kas biyopsileri mikroskopik olarak incelendiğinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir ve birbirine benzer bulgulara rastlanmıştır [21].

FMS'de ağrının, bölgesel vazomotor düzensizliğin neden olduğu kas hipoperfüzyonuna bağlı olduğunu ileri süren çalışma mevcuttur. Bu çalışmaya göre ağrının vazomotor düzensizliği ve kastaki vazokonstriksiyonla indüklenebileceği, düşük seviyeli iskemi ve metabolik sekelinin ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Fiziksel aktivite dahil olmak üzere vazodilatör etkiler, kas perfüzyonunu artırarak FMS'nin ağrılarını hafifletir [36].

Özetle FMS etyolojisi ve patofizyolojisi net olarak aydınlatılmamakla birlikte yapılan çalışmalarla önemli bir yol katedilmiştir. FMS patofizyolojisine katkıda bulunan faktörler arasında otonomik ve nöroendokrin sistemlerin anormal fonksiyonu, genetik etkiler ve strese maruz kalma gibi çevresel tetikleyiciler bulunur. Bu faktörler aynı zamanda İBS ve TMD gibi FMS ile birlikte ortaya çıkan veya örtüşen santral sensitizasyon sendromları ile de ilişkilidir. FMS ve diğer santral sensitivite sendromlarının patofizyolojisinin aydınlatılmasındaki gelişmelerin, bu bozukluklar için

etkili farmakolojik ve davranışsal tedavilerin geliştirilmesine ve onaylanmasına katkıda bulunacağı beklenmektedir [3].

2.1.5. Klinik semptom ve bulgular

FMS'de uzun zamandır mevcut yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrısı, dinlenmemiş uyanma, sabah katılığı ve sabah yorgunluğu, uyuşma, karıncalanma hissi, terleme, soğukluk hissi, yumuşak dokularda subjektif şişlik, çok fazla terleme, TMD, dismenore, premenstruel sendrom, irritabl barsak sendromu, anksiyete, dizüri (kadın üretral sendrom) gibi çok çeşitli semptomlar mevcut olabilmektedir [1] (Tablo 1). Bu semptomlar içinde en sık görülen ve karakteristik olanları yaygın ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğudur [1]. FMS'de temel semptom yaygın, kronik ve inatçı kas-iskelet sistemi ağrısı ile yorgunluktur, çoğunlukla diğer somatik semptomlarla kognitif ve psikiyatrik bozukluklar bu semptomlara eşlik eder [34].

2.1.5.1 Ağrı

FMS'de en az 3 aydır devam eden ağrı mevcuttur [37]. Ağrı hastalar tarafından çoğunlukla derinden gelen kas ağrısı, katılık, acıma, yanıcı, keskin veya zonklayıcı şeklinde tanımlanır. Veya bu ağrı tanımlarının kombinasyonu şeklinde belirtilir. Hastalar ek olarak hissizlik, karıncalanma veya kollarda ve bacaklarda gezen ağrıdan yakınabilirler. FMS'li hastalarda kas ağrısı devamlıdır ve belli düzeyde mevcuttur, hatta hasta bu ağrının varlığına alışır. Ağrı sabahları daha belirgindir ve gün içinde azalma eğilimindedir [34].

FMS'de ağrıyı artıran faktörler arasında emosyonel stres, hava değişikliği (özellikle soğuk hava ve nem), uyku sorunları ve yorgunluk, zorlu aktiviteler, fiziksel ve zihinsel stres başta gelmektedir. Ağrı vücudun farklı kas bölgelerini etkileyebilir, fakat en çok boyun, sırt, bel ve göğüs duvarında ağrı hissedilir. Hassas noktaların olduğu yerlerde hafif bir basınçla bile ağrı ve hassasiyet meydana gelir [34]. Hafif dokunuşta bile hissedilen ağrı, hastalığın en önemli özelliklerinden biridir. Anormal ağrı işleme ve santral sensitizasyon ile ilişkili olan allodini bu hastalarda yaygındır [38].

Tablo 1: Fibromiyaljiye görülen semptomlar, fibromiyaljiye eşlik eden sendromlar ve görülme sıklığı

SEPTOMLAR	SIKLIĞI (%)
Kas iskelet sistemi semptomları	
Çoklu anatomik lokalizasyonda ağrı	100
Tutukluk	76
Bütün vücutta sızı	62
Yumuşak dokularda şişlik hissi	52
Kas iskelet dışı semptomlar	
Halsizlik	87
Sabah yorgunluğu	75
Uyku bozukluğu	72
Bilişsel disfonksiyon	61
Zihinsel stres	61
Anksiyete	60
Sersemlik	59
Parestezi	54
Baş ağrısı	54
Dismenore	43
Depresyon	37
Tinnitus	17
Sikka semptomları	15
Raynaud fenomeni	14
FMS'ye eşlik eden sendromlar	
Premenstrüel sendrom	42
İrritabl barsak sendromu	38
Huzursuz bacak sendromu	31
Kadın üretral sendromu	15
Periyodik bacak hareketi bozukluğu	14
Temporomandibüler eklem disfonksiyonu	12

2.1.5.2. Şişlik hissi ve parestezi

Çoğunlukla gözle görülür ve muayene ile saptanan bir artrit olmamasına rağmen, hastaların yaklaşık yarısı eklemlerinde şişlik olduğunu ifade ederler [34]. Pareteziler de yine subjektif şişlik hissi gibi hastaların çoğunda ifade edilir. Pareteziler, FMS hastalarının çoğunda alt ekstremiteden ziyade üst ekstremiteler ve gövdede görülmektedir ve dermatomal dağılıma uymaz [39]. Ancak ifade edilen bu pareteziler fizik muayene ve elektronörofizyolojik çalışmalarda patolojik bulgu vermez [1].

2.1.5.3. Tutukluk

FMS'li hastalarda sabah tutukluğu kas ve/veya eklemlerde olabilmektedir ve çoğunlukla 15 dakikadan uzun sürmektedir. Genellikle sabahları olan tutukluk gün içerisinde azalma eğilimindedir. Yapılan bir çalışmada en az ağrı ve uyku bozukluğu kadar yaşam kalitesini etkilediği tespit edilmiştir [4].

2.1.5.4. Yorgunluk

FMS'nin diğer yaygın semptomu yorgunluktur (hasta anketlerinde bildirildiği gibi fibromiyalji hastalarının yaklaşık %75'ini etkiler) ve dinlendirici olmayan nitelikte uykudur. FMS hastaları sıklıkla sabahları uyandıktan sonra yorgun ve tazelenmemiş hissetmekten şikayet ederler. Her ne kadar bazı hastalar uyumakta zorluk çekse de, bazıları da uykusuzluk yaşamaz ve gece boyunca uyurlar, ama yine de sabah yorgun hissederler. Bu hastalarda gündüz uyku hali de nadir değildir [38]. Özellikle sabah saatlerinde çok belirgin olmakla birlikte öğleden sonra da yorgunluk hissedilebilir. Hastalar 8-10 saat uyusalar bile sabah dinlenmemiş ve tutuk kalkarlar. Çok basit aktivitelerle dahi hasta çabuk yorulabilir [34].

2.1.5.5. Uyku bozukluğu

FMS hastalarının yaklaşık %72'inde kötü uyku bildirilmiştir. Bu hastalar sabah kalkmak istemediklerini ve dayak yemiş gibi uyaadıklarını söylerler. Epidemiyolojik çalışmalar düşük uyku kalitesinin FMS için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir; zayıf uyku FMS hastalarında semptom şiddeti ile ilişkilidir. Farmakolojik tedavilerin klinik denemeleri, FMS hastalarında uyku kalitesini arttırmanın ağrıyı azalttığını göstermiştir. Ayrıca, “dinlenmeden uyanma”, FMS için Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) 2010 tanı kriterlerinin bir parçası olarak belirtileri değerlendiren üç belirtiden biridir. Dinlenmeden uyanma, aynı zamanda restoratif olmayan uyku (NRS) için bir tanımdır. NRS ise huzursuzluk ve hafif uyku veya düşük uyku kalitesi ile karakterize subjektif bir duygudur. FMS hastalarının değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada, ağrı bildiren bir NRS grubunda ağrı skorunun, uyku kalitesi daha iyi olan gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [24].

2.1.5.6. Psikiyatrik ve kognitif (bilişsel) bozukluklar

FMS hastalarında %30-40 oranında psikiyatrik bulgular görülür. Psikiyatrik bulgular sıklıkla stres, anksiyete ve depresyonu kapsar. Yine %60 civarında kognitif bulgular görülmektedir. Yani hastalar çoğunlukla azalmış bilişsel fonksiyonlarından şikayetçidirler [40]. Yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, hassasiyet ve yorgunluk FMS'nin en belirgin belirtileri olabilir ancak hastalar bilişsel işlev bozukluğunu hastalık etkisi açısından yüksek düzeyde sıralamaktadır. Diğer romatolojik durumları olan hastalarla karşılaştırıldığında, bilişsel belirtiler FMS hastalarında 2,5 kat daha fazladır, romatoloji pratiğinde FMS hastalarının %76,4-82,5'i, bilişsel zorluklardan şikayet etmektedir ve %50'den daha fazlası “zihinsel karışıklık” bildirir. FMS hastalarında konsantrasyon zorlukları ve unutkanlık, yaşanan bilişsel zorluklar arasında belirgindir [6]. Yapılan bir çalışmada psikolojik ve bilişsel ölçütler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yine aynı çalışmada FMS hastalarında anksiyete veya depresyonun zayıf bilişsel performans ile korele olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır [41]. Başka birkaç çalışmada ise depresyon şiddeti ile bilişsel performans arasında, özellikle işlem hızı, yürütücü işlev ve

epizodik hafıza ölçümleri açısından olumsuz yönde ilişki tespit edilmiştir [42] ve bu ilişki, FMS'deki hafıza performansı ölçümlerinde de bulunmuştur [43].

FMS hastalarında dikkat ve hafıza problemi depresif semptomlar olmadan da tek başına görülebilmektedir. FMS hastalarındaki bilişsel sorunların ön planda kronik ağrı ile bağlantı gösterdiği tahmin edilmektedir [4]. Bu hastalar sıklıkla çalışma, anlamsal ve olaysal belleklerde bozulma, dikkat ve motivasyon ile ilgili sıkıntılar yaşarlar [40]. Bilişsel disfonksiyon, FMS'de çeşitli şekillerde kendini gösterir. Hafıza sorunları en yaygın olanıdır, ancak zihinsel açıklık ve konuşma da etkilenebilir [44].

FMS hastaları sıklıkla bilişsel işlev, hafıza ve zihinsel uyanıklıktaki düşüşlerin yanı sıra elektronik medyada popüler ve profesyonel literatürde “fibrofog” olarak adlandırılan semptomlar bildirirler [6]. Fibrofog ‘beyin sisi’ ve ‘fibromiyalji sisi’ olarak da adlandırılan zihinsel açıklıktaki sisi ifade eder [44]. “Fibrofog” FMS ile ilişkili subjektif bir bilişsel işlev bozukluğudur ve hastalığın klinik olarak önemli fakat nispeten daha az çalışılmış bir yönüdür; zihinsel berraklık kaybını, dikkat ve hafıza bozukluğunu içerir. Fibrofog semptomları arasında ‘unutkanlık veya hafıza gecikmeleri; zihinsel karışıklık veya zihinsel açıklığın bulanıklaşması; duyuşal aşırı yüklenme veya çarpık duyuşal algı; kelime karışıklığı veya azaltılmış sözel akıcılık; ve bilgiyi düşünme, konsantre etme ya da konuşmaları takip etme yeteneğinin azalması’ bulunur. Daha grafiksel olarak, hastalar bu durumu “hayata puslu bir şekilde bakmak” veya “pamukla dolu bir zihinle çalışmak” olarak tanımlamaktadır [6].

Özetle FMS'de sendromunda kognitif disfonksiyon ve buna bağlı reaksiyon zamanında uzama görülebilmektedir.

2.1.5.7. Eşlik eden diğer sendrom, semptom ve klinik bulgular

FMS santral sensitivite sendromunun bir parçası olarak görüldüğünden bu hastalarda sendromun diğer parçaları sıklıkla görülmektedir. Huzursuz bacak sendromu (yaklaşık %30) görülebilir. Hastaların çok büyük kısmında (%50-75) migren veya gerilim tipi baş ağrısı görülmektedir. İBS ile bağlantılı olarak karın ağrısı, diyare veya konstipasyon oldukça sık (%50-75) görülür. İnterstisiyel sistit/kadın üretral sendrom

nedeni ile mesane ile ilişkili ağrı, sık idrara çıkma, acil işeme hissi gibi semptomlar görülebilmektedir. TMD veya yüz ve çene bölgesinde ağrı ve hassasiyet FMS hastalarında olabilir.

FMS hastalarında görülen ek semptom ve klinik bulgular içerisinde gözde kuruluk, ağızda kuruluk, fotofobi, multipl kimyasal sensitivite ve allerjik semptomlar, çarpıntı, dispne, dismenore, seksüel disfonksiyon, kilo değişiklikleri, gece terlemeleri, bacak krampları, disfaji, ortostatik intolerans, tinnitus, vestibuler yakınmalar, kardiyak olmayan göğüs ağrısı ve disritmiler yer alır [34].

FMS romatizmal hastalıklara da eşlik edebilmektedir. Bir çalışmada romatolojik hastalığı olan hastalarda FMS sıklığı romatoid artrit için %6.6, sistemik lupus eritematozus (SLE) için %13.4, ankilozan spondilit için %12.6, osteoartrit için %10.1, Behçet hastalığı için %5.7, ailevi akdeniz ateşi (FMF) için %7.1, Sjögren sendromu için %12, vaskülitler için %25, gut için %1.4 ve polimiyaljiya romatika için %6.9 bulunmuştur [45].

2.1.6. Fizik muayene

FMS hastalarında objektif eklem şişliği, kas güçsüzlüğü ya da nörolojik bulgu bulunmaz. Fizik muayenede en tipik özellik çok sayıda hassas noktanın tespitidir. Bu hastalarda vücutta yaygın ağrıdan dolayı eklemlerde hassasiyet ve eklem hareket açıklıklarında minimal bir kısıtlanma bulunabilir. FMS'li hastalar genelde sağlıklı görünmekle birlikte arada kaygılı ve depresif yüz ifadeleri olabilir. FMS hastalarında 1990 ACR sınıflandırmasında kriterlere göre 18 hassas noktanın muayene edilmesi gereklidir. İdeal hassas nokta muayenesi, birinci parmak ile 4 kilogram ağırlığında basınç uygulanarak belirlenebilir. Günlük pratikte 4 kg.lık basınç parmakla bastırıldığında tırnak yatağının beyazlaştığı basınca eş değerdir. Basınç ile ağrı arasında ayırım yapılabilmesi için bu hassas nokta ölçümü önce alın veya ön kol gibi bir anatomik bölgede yapılmalı ve hastadan hissedilen şeyin basınç mı ağrı mı olduğu sorgulanmalıdır [1].

ACR 2010'da, hassas noktaların kriterler arasında yer almadığı, yaygın ağrı indeksi ve semptom şiddet skalasını kriterlere dahil eden kriterleri yayınlamıştır. Böylece bilişsel belirtiler, yenilenmemiş uyku, yorgunluk ve somatik belirtiler sorgulandığında semptom şiddeti gerileyerek hassas nokta sayısının azaldığı FMS hastalarına tanı koyma zorluğu giderilmiştir [46].

2.1.7. Laboratuvar bulguları ve görüntüleme

FMS teşhisinde rutin olarak kullanılan laboratuvar testi yoktur. Bununla birlikte, romatolojik (örneğin polimiyalji romatika) ve endokrin (örneğin hipotiroidizm) bozuklukları dahil FMS'yi taklit edebilen diğer hastalıkların ekarte edilmesi önemlidir [5]. Yani ayırıcı tanı dışında, laboratuvar testleri FMS teşhisi için anlamlı değildir. Temel laboratuvar değerlendirmesinde, hemogram, rutin biyokimya, tiroid stimüle edici hormon (TSH), vitamin D, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein (CRP) içerebilir. Anti-nükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) analizleri gibi serolojik testlerden, semptomlar veya bulgular (örneğin şişmiş eklemler) otoimmün bir hastalık belirtmediği sürece genellikle kaçınılır. FMS'de rutin laboratuvar testleri ve serolojik testler genellikle normaldir [2]. FMS'de elektromiyografi incelemeleri de normaldir [47].

FMS'li hastalarda uygulanan görüntüleme yöntemleri arasında pozitron emission tomography (PET), fMRI ve SPECT bulunmaktadır. Nörogörüntüleme yöntemleri olarak, bazı SPECT çalışmaları, talamus ve kaudat bölgesinde kan akışında azalma olduğunu göstermiştir [48]. fMRI çalışmalarına göre FMS hastalarında ağrıya ilgili alanlarda beyin aktivitesi artışı gösterilmiştir [49]. Görüntüleme çalışmaları her ne kadar FMS'li hastalarda ağrının işlenmesinde farklılık tespit etseler de; sensitivite-spesitivite ve maliyet- etkinlik analizlerinin değerlendirildiği çalışmalar yapılmadığından rutin klinik kullanımı yoktur [4].

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

2.1.8. Tanı

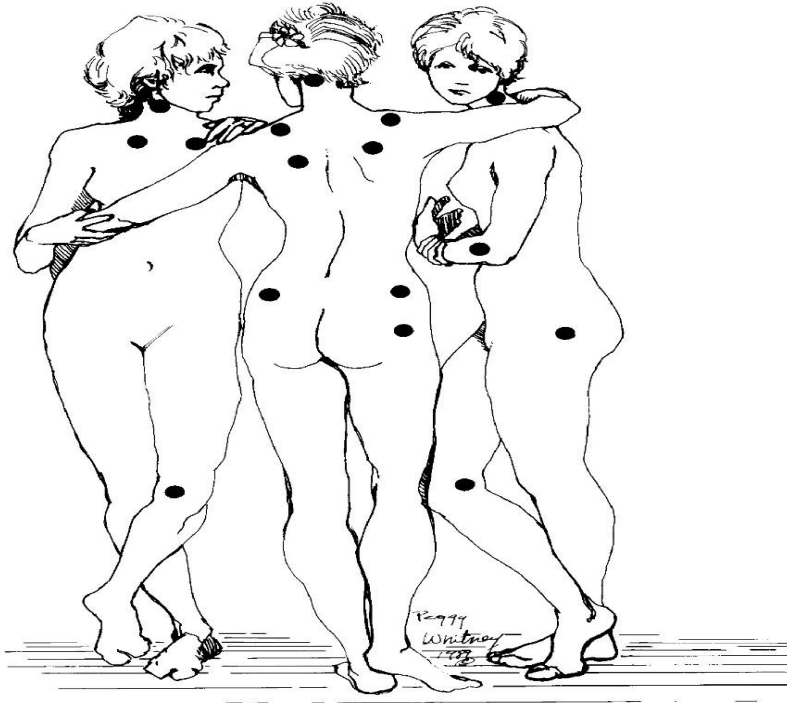
FMS teşhisinde günümüz koşullarında mevcut altın standart bir yöntem bulunmamaktadır. FMS tanısı konulana kadar geçen sürenin hastalara, sağlık sistemine ve ülkeye ekonomik yükü fazladır. Bunun için doğru ve erken tanı konulması hastalık yükünün azaltılması ve tedavi stratejilerinin erken belirlenmesi açısından önemlidir [4].

1990 yılında ACR ilk defa FMS sınıflandırma kriterlerini tanıtmıştır, ve bu kriterler tanı amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Bu kriterler, belirtilen 18 alanın en az 11'inde hassas noktaların bulunmasını ve teşhis için 3 aydan uzun süren yaygın ağrının varlığını gerektiriyordu (Şekil 2) (Tablo 2). Yaygın ağrı, aksiyal ağrı, sol ve sağ taraflı ağrı, üst ve alt segment ağrısı olarak tanımlandı [46]. Hassas nokta tespiti için doktor tırnak yatağı beyaza dönecek kadar standart bir miktarda 4 kg basınç uygulamalıdır [10]. Hassas nokta tespitinde dijital ve dolorimetre ölçümlerinin eşit derecede güvenilir olduğu, ancak FMS'de hassas noktaları tanımlamak için bu ölçümlerin eşzamanlı yapılmasının gerekli olmadığını gösterilmiştir [50]. 1990 ACR tanı kriterlerinin sensitivitesi (duyarlılık) %88.4, spesifitesi (özgüllük) %81.1'dir [51].

2010'da yapılan bir çalışma sırasında FMS hastalarının yaklaşık %25'i ACR 1990 sınıflandırma kriterlerini karşılamamıştır. Ayrıca bu çalışmada, hassas nokta muayenesinin pratikteki zorluğu, FMS hastalarında sık görülen yorgunluk, bilişsel semptomlar ve somatik semptomların 1990 ACR tanı kriterlerinde yer almayışı yeni tanı kriterlerinin gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Diğer yandan iyileşen veya semptomları ve hassas noktaları azalmış FMS hastaları ACR 1990 sınıflandırma kriterlerine uymamaktadır. Bu nedenlerle ACR 2010 yılında, hassas noktaların tanı kriterleri arasında yer almadığı, yaygın ağrı indeksi (YAI) ve semptom şiddet skalasının (SSS) dahil edildiği yeni tanı kriterlerini yayınlamıştır (Tablo 3) [46].

YAI tanımlanmış 19 vücut bölgesinden ağırlı olan bölgelerin sayısını gösterir, SSS puanı ise yorgunluk, dinlenmeden uyanma, bilişsel semptomlar ve bir dizi somatik semptomun derecesini ifade eder [34]. FMS tanı kriterlerini tanımlamak için YAI ve SSS birlikte kullanılmış olup: (YAI ≥ 7 ve SSS ≥ 5) veya (YAI 3-6 VE SSS ≥ 9) [46].

2010 ACR kriterleri modifiye edilerek 2011 kriterleri geliştirilmiştir. Modifiye kriterlerin 2010 kriterlerinden en belirgin farkı, bir muayeneye gerek kalmadan hasta ifadesine odaklı hale gelmesidir. 2011 kriterlerinde YAI (19 puan) verileri ile SSS (12 puan) verileri toplanarak toplam 31 puandan oluşan FMS semptom ölçeği haline getirilmiştir. Kriterleri karşılamak için bu semptom ölçeğinden en az 13 puan ve üzeri skor alınması gerekmektedir. Ölçütlerin kullanımı ve yönetimi kolaydır, ancak tek başına teşhis için kullanılmazlar [52]. Hekimin varlığını sorgulayıp puan verdiği semptomların sorgulanmasının kaldırılmış olup tamamen hastanın kendi kendine uygulayabildiği bir kriter hâline getirilmiştir. Bundan dolayı modifiye kriterler tanı amaçlı değil özellikle epidemiyolojik araştırmalar ve klinik çalışmalar için uygundur [52]. Yapılan bir çalışmada yaygın ağrısı olan ve romatoloji kliniğine yönlendirilen FMS hastaları için modifiye ACR 2010 kriterleri duyarlılığı %90.2 ve özgüllüğü %89.5 bulunmuştur [53]. Başka bir çalışmada ise 2011 modifiye kriterlerin tanısal duyarlılığı %83 ve özgüllüğü %67 olarak bulunmuştur. Bu kriterlerin FMS'li hastaların daha geniş bir spektrumunu kapsayacak şekilde tasarlandığı göz önüne alındığında, oldukça düşük özgüllük bulunmuştur. Bu nedenle 2013 yılında yeni alternatif tanı kriterleri oluşturulmuştur [54].



Şekil 2: Fibromiyaljide Hassas Noktaların Yerleşimi

Tablo 2: Amerikan Romatoloji Derneği 1990 Fibromiyalji Sınıflama Kriterleri

1. Yaygın ağrı öyküsü

Hepsi mevcut olduğunda ağrı yaygın olarak kabul edilir: En az 3 aydır devam eden vücudun her iki tarafında, bel seviyesi üzerinde ve bel seviyesi altında ağrı. Bunlarla birlikte, aksiyel iskelet ağrısı (servikal omurga veya ön göğüs veya torasik omurga veya bel) mevcut olmalıdır.

2. Dijital palpasyonda 18 hassas nokta bölgesinden 11'inde ağrı

Dijital palpasyondaki ağrı, aşağıdaki 18 hassas nokta bölgesinden en az 11'inde mevcut olmalıdır:

- Oksiput: Bilateral suboksipital kas yapışma yerlerinde
- Alt servikal: Bilateral C5-7'deki intertransvers alanların anterior yüzlerinde
- Trapez: Bilateral trapezlerin üst kenarlarının orta noktasında
- Supraspinatus: Bilateral spina skapula medial sınırında supraspinatus kası origosunda
- İkinci kosta: Bilateral ikinci kostokondral bileşkede, üst kenarın lateralinde
- Lateral epikondil: Bilateral epikondillerin 2 cm distalinde
- Gluteal: Bilateral kalça üst dış kadranında
- Büyük trokanterler: Bilateral trokanterik çıkıntının hemen arkası
- Diz: Bilateral diz eklem çizgisinde medial yağ yastıkçığının proksimalinde

Dijital palpasyon, ortalama 4 kg kuvvetle yapılmalıdır.

Hassas noktanın 'pozitif' olarak değerlendirilmesi için, palpasyonun acı verici olduğu belirtilmelidir. 'Hassas' acı verici sayılmaz.

*Sınıflandırma amacıyla, her iki kriterin de karşılanması durumunda, hastaların FMS olduğu söylenecektir. Vücudun her iki tarafını, belin üstünde ve altında ve aksiyel iskelet sistemini içeren yaygın ağrı, en az üç ay boyunca belirtilen alanların dokuz çiftinde (18 puan) 11 hassas nokta puanının bulunması. İkinci bir klinik bozukluğun varlığı FMS tanısını dışlamaz.

Cm: santimetre, kg: kilogram

2013 alternatif tanı kriterleri 28 bölgeden oluşan ağrı yerleşim skoru ve 10 semptomun sorgulandığı semptom etkilenme skorundan oluşmaktadır (Tablo 4). Ayrıca bu kriterlere göre başka ağrılı hastalıklar veya bu hastalıklara bağlı semptomlar FMS teşhisini dışlamamaktadır [54]. 2013 alternatif tanı kriterleri, 2011 alternatif tanı kriterleriyle kıyaslandığında %81 duyarlılık, %80 özgüllük tespit edilmiştir [4].

Tablo 3: ACR 2010 Fibromiyalji Sendromu Tanı Kriterleri

<p>Aşağıdaki 3 koşul yerine getirildiğinde hasta FMS için tanı kriterlerini karşılar:</p> <p>1) Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom şiddeti skala (SŞS) skoru ≥ 5 veya YAI 3-6 ve SŞS skoru ≥ 9.</p> <p>2) Belirtiler en az 3 aydır benzer devam etmektedir.</p> <p>3) Hastada ağrıyı açıklayacak başka bir hastalık yoktur.</p>																								
<p>1) Yaygın Ağrı İndeksi</p> <p>Hastanın geçen haftaki ağrısı dikkate alınarak, aşağıdaki bölgeler çerçevesinde kaç bölgede ağrısı olduğunun puanlaması (0-19 arasında)</p> <table><tr><td>Sol omuz kuşağı</td><td>Sol kalça</td><td>Sol çene</td><td>Karın</td></tr><tr><td>Sağ omuz kuşağı</td><td>Sağ kalça</td><td>Sağ çene</td><td>Sırt</td></tr><tr><td>Sol üst kol</td><td>Sol uyluk</td><td>Boyun</td><td>Bel</td></tr><tr><td>Sağ üst kol</td><td>Sağ uyluk</td><td>Göğüs</td><td></td></tr><tr><td>Sol ön kol</td><td>Sol alt bacak</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Sağ ön kol</td><td>Sağ alt bacak</td><td></td><td></td></tr></table>	Sol omuz kuşağı	Sol kalça	Sol çene	Karın	Sağ omuz kuşağı	Sağ kalça	Sağ çene	Sırt	Sol üst kol	Sol uyluk	Boyun	Bel	Sağ üst kol	Sağ uyluk	Göğüs		Sol ön kol	Sol alt bacak			Sağ ön kol	Sağ alt bacak		
Sol omuz kuşağı	Sol kalça	Sol çene	Karın																					
Sağ omuz kuşağı	Sağ kalça	Sağ çene	Sırt																					
Sol üst kol	Sol uyluk	Boyun	Bel																					
Sağ üst kol	Sağ uyluk	Göğüs																						
Sol ön kol	Sol alt bacak																							
Sağ ön kol	Sağ alt bacak																							
<p>2) Semptom Şiddet Skalası</p> <ul style="list-style-type: none">• Yorgunluk• Dinlenmeden uyanma• Kognitif semptomlar <p>Üstte belirtilen 3 semptomdan her biri için, aşağıdaki ölçeği kullanarak geçen haftadaki ciddiyet seviyesini belirtin:</p> <p>0 = problem yok 1 = hafif derecede 2 = orta derecede 3 = şiddetli: yaygın sorunlar</p> <p>* Dikkate alınabilecek somatik semptomlar: kas ağrısı, iritabl barsak sendromu, halsizlik / yorgunluk, düşünme veya hatırlama problemi, kas zayıflığı, baş ağrısı, karın ağrısı / kramp, uyuşma / karıncalanma, baş dönmesi, uyku problemi, depresyon, kabızlık, bulantı, sinirlilik, göğüs ağrısı, bulanık görme, ateş, ishal, ağız kuruluğu, kaşıntı, hırıltı, Raynaud fenomeni, kurdeşen / ürtiker / cilt kabarıklığı, kulak çınlaması, kusma, mide ekşimesi, oral ülser, tat kaybı / değişikliği, nöbet, kuru gözler, nefes darlığı, iştahsızlık, döküntü, güneş hassasiyeti, işitme güçlüğü, kolay morarma, saç dökülmesi, sık idrara çıkma, ağırlı idrara çıkma ve mesane spazmları.</p> <p>Genel olarak yukarıdaki somatik semptomlar göz önüne alındığında, semptom sayısına uygun şekilde belirtin: *</p> <p>0 = semptom yok 1 = az sayıda semptom var 2 = orta derecede (neredeyse yarısı kadar) semptom 3 = çok fazla (neredeyse tamamı kadar) semptom</p> <p>Semptom şiddet skalası, 3 semptomun ciddiyetinin (yorgunluk, dinlenmeden uyanma, kognitif semptomlar) ve genel olarak somatik semptomların ciddiyetinin toplamıdır. Nihai puan 0 ile 12 arasındadır.</p>																								

Tablo 4: ACR 2013 Fibromiyalji Sendromu Alternatif Tanı Kriterleri

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

2016 yılında ACR, 2010/2011 FMS kriterlerine jeneralize ağrı kriteri ekleyerek bir revizyon geliştirdi (Tablo 5). Bu jeneralize ağrı kriterine göre belirlenen 5 bölgeden en az 4'ünde ağrı bulunması gerekmektedir. Bu revizyon, doktor ve anket kriterlerini birleştirmekte, bölgesel ağrı bozukluklarının yanlış sınıflandırılmasını en aza indirmekte ve tanı dışlamaları ile ilgili daha önce kafa karıştırıcı olan önerileri ortadan kaldırmaktadır. 2016 revizyon kriterleri, tümüyle yerine getirildiğinde erişkinlerde FMS teşhisinde iyi hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir [55].

2.1.9. Ayırıcı tanı

Eşlik eden semptomların çeşitliliği ve bu semptomların çok şiddetli görülebilen esas tanıdan uzaklaştırabilmesi sebebiyle FMS'nin, polimiyaljiya romatika (PMR), romatoid artrit, ankilozan spondilit, nörolojik hastalıklar, disk hernisi ve hipotroidizm gibi çok farklı hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılabilmelidir. Ancak FMS'nin çok sık şekilde diğer romatizmal hastalıklarla beraber bulunabileceği de akılda tutulmalıdır [1]. FMS'nin ayırıcı tanısında ortak özellikler bulunduran ve bu hastalıkla birlikte görülebilen depresyon, huzursuz bacak sendromu, migren, kronik yorgunluk sendromu ve miyofasiyal ağrı sendromlarının (MAS) da varlığı zaman zaman karışıklığa neden olabilir [34].

FMS, MAS ile sık karışır. MAS'ın FMS ile örtüşen özellikleri vardır, fakat MAS'da sıklıkla ağrı sadece bir bölgede olup, gergin bantlara basınç uygulamakla tetiklenerek ağrının yayılım gösterdiği yani tetik noktaların mevcut olduğu bir klinik görülmektedir. Bir araştırmada, bölgesel hassasiyet, MAS tanılı hastalarda daha çok görülmekle beraber, FMS hastalarında da görülmüş, dahası tetik noktalar ve gergin bantlar bu iki bahsi geçen hastalık grubunda da saptanmıştır. Başka bir çalışmada dolorimetre ve palpasyon ile sağlıklı kontrol grubunun, MAS tanılı ve FMS tanılı hastalardan kolaylıkla ayırt edilebileceği, ancak iki hastalık grubunun ayrımını yaparken zorlanılabileceği gösterilmiştir [34].

FMS ile kronik yorgunluk sendromu birbiriyle sık karışan hastalıklardır. Mevcut veriler ışığında kronik yorgunluk sendromu teşhisi de klinik özelliklerle konulmaktadır ve hastalığın esas özelliği hastayı engelleyen kronik yorgunluktur. FMS'de görülen semptomlar bu hastalıkta da görülebilmektedir. FMS, depresyon veya anksiyete tanısının konulması kronik yorgunluk sendromu tanısını ekarte ettirmez. FMS tanılı hastaların %20-70'inde kronik yorgunluk sendromu, kronik yorgunluk sendromu olanların da %35-75'inde FMS olduğu tespit edilmiştir [34, 56].

Tablo 5: Fibromiyalji Sendromu 2016 Tanı Kriterleri

<ol style="list-style-type: none">1. Yaygın ağrı indeksi (YAI) ≥ 7 ve semptom şiddet skalası (ŞSS) ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi 4-6 ve ŞSS ≥ 92. Jeneralize ağrı: Belirlenen 5 bölgenin en az 4'ünde ağrı, (çene, göğüs ve abdomen dahil değil)3. Semptomlar en az 3 aydır olmalı4. Diğer bir klinik tanının varlığı FMS tanısını dışlamaz				
Yaygın Ağrı İndeksi (YAI)				
Son 7 gün boyunca hastaların ağrılı olan bölgeleri kaydedilir, kaç bölgede olduğu sorulur (0-19).				
Sağ Üst Bölge	Sol Üst Bölge	Aksiyel Bölge	Sol Alt Bölge	Sağ alt bölge
Sağ çene*	Sol çene*	Boyun	Sol kalça	Sağ kalça
Sağ omuz	Sol omuz	Bel	Sol uyluk	Sağ uyluk
Sağ üst kol	Sol üst kol	Sırt	Sol bacak	Sağ bacak
Sağ ön kol	Sol ön kol	Göğüs*		
		Karın*		
*jeneralize ağrı tanımına dahil olmayanlar				
Semptom Şiddet Skalası (ŞSS) (0-12)				
Son 7 gün içinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı?				
0: Yok 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli				
<ul style="list-style-type: none">• Yorgunluk• Dinlenmeden uyanma• Bilişsel semptomlar				
Son 6 ay içerisinde aşağıdaki semptomları yaşadınız mı?				
0: Hayır 1: Evet				
<ul style="list-style-type: none">• Baş ağrısı• Karında ağrı veya kramplar• Depresyon				
*FMS skalası: YAI + ŞSS				

PMR bazen FMS'yi taklit etmekle birlikte; PMR'de tutukluğun ağrıdan daha ön planda görülmesi, hassas noktaların çoğunlukla bulunmaması, eritrosit sedimentasyon hızının yüksek olması ayrıca kortikosteroide dramatik yanıt vermesi bu iki hastalığın ayırıcı tanısında kullanılabilir. FMS enfeksiyöz mononükleoz benzeri kronik enfeksiyonlarla da karışabilir. Kronik yorgunluk sendromuna benzer şekilde FMS'nin de HIV, HTLV, hepatit, Lyme hastalığı gibi enfeksiyöz hastalıklardan sonra meydana gelebildiği gösterilmiştir. Miyastenia gravis ve multipl sklerozda yorgunluk ve egzersiz sonrası kas yorgunluğu görülse de yaygın ağrının bulunmayışı ile FMS'den ayrılırlar [1].

Hipotirodizm ve FMS ayırıcı tanısı bazen zor olabilir, çünkü hipotirodizmi olan hastalarda da yaygın ağrı, yorgunluk ve uyku bozukluğu görülebilmektedir. Bu nedenle tiroid fonksiyon testlerine bakılması gerekmektedir. Hiperparatiroidizm ve Cushing sendromu gibi diğer endokrin hastalıklar da FMS semptomlarına yakın semptomlar sergileyebilir. Hiperparatiroidizmde tipik olarak hiperkalsemi, Cushing sendromunda da karakteristik yüz ve cilt bulguları ile ağrıdan ziyade kas güçsüzlüğü ön plandadır. Adrenal yetmezlik de aşırı yorgunluğa neden olabilir, ancak kronik yaygın ağrı yakınması pek görülmez [34].

Bazı ilaçlar FMS ile karışabilecek vücut ağrılarına neden olabilir. Bunlar; statin kategorisinde lipid düşürücü ilaçlar, aromataz inhibitörleri, bifosfonatlar hatta paradoksal etkiyle opioidler gibi sıralanabilir. Karakteristik olarak, statin kullanımıyla ilişkili miyopati ağrılıdır, tedavi aşamasında erken ortaya çıkar ve bu ölçüm normal olsa da artmış bir kreatin fosfokinaz seviyesi ile ilişkilidir. Orta ile şiddetli kas ağrısı ve/veya zayıflığı durumunda ilacın kesilmesi önerilir. Belirtiler statinlerle ilişkiliyse, ilacı sonlandırdıktan sonraki 2 ay içinde yok olmaları gerekir [57].

FMS ayırıcı tanısında sık karşılaşılabilen hastalıklar ve FMS'ye eşlik eden durumlar, ayırıcı tanı yöntemleri özet halinde gösterilmiştir (Tablo 6) [1, 4].

2.1.10. Tedavi

FMS patofizyolojisi henüz net olarak aydınlatılmadığından tedavisi zordur. Kılavuz ilkelerinin tümü, hastaların tartışılan durum ve tedavi seçenekleri hakkında eğitilmeleri gerektiğini belirtmektedir [57]. Tedavi stratejisi açısından, "FMS" ilk

teşhisinden sonra, bunun hastalara iletilmesi ve hastalara, hastalığın doğası ile ilgili net bir açıklama yapılması gerektiği açıkça belirtiliyor. Bu yaklaşım, doğal olarak kronik ağrıya eşlik eden anksiyeteyi azaltmaya yöneliktir. FMS yönetimi sıklıkla ağrı yoğunluğu, fonksiyon, ilişkili özellikler (depresyon gibi), yorgunluk, uyku bozukluğu, hasta tercihleri ve komorbiditelere göre uyarlanmış, farmakolojik olmayan ve farmakolojik tedavi yöntemlerinin bir kombinasyonuyla multidisipliner bir yaklaşım gerektirir [57].

FMS hastalarında hasta eğitimi, psikoterapi, kognitif davranış tedavileri, fiziksel tıp yöntemleri, egzersiz, hidroterapi ve ilaç tedavisi temel tedavi seçenekleri arasındadır. Hastalığı şiddetlendirebilecek aşırı kafein, sigara ve alkolden kaçınmaları; uyku ve düzenli egzersizi yaşamın bir parçası haline getirilmelidir [1]. FMS tedavilerinin farklı kılavuzlara göre kanıt ve öneri düzeyleri gösterilmiştir (Tablo 7) [58].

Tavsiyelerine göre karşılaştırılan Kanada, İsrail ve Almanya'dan FM yönetimi konusunda üç yeni kılavuz vardır. Bu kılavuzlar ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) önerileri, tedaviye yaklaşımının prensipleri, bireye özel tedavi gereksinimi ve farmakolojik olmayan tedavilerin birinci basamak rolü konusunda hemfikirdir. EULAR kılavuzları ile önceki kılavuzlar arasında, yakın bir zamanda mevcut olan kanıtlar kullanılarak kısmen açıklanabilecek farklılıklar vardır. Farmakolojik tedavilere ilişkin önerilerin gücünde farklılıklar vardır: Antikonvülsanlar ve serotonin noradrenalin gerilim inhibitörleri (SNRI) Kanada ve İsrail kılavuzları tarafından şiddetle tavsiye edilirken, Alman ve güncel EULAR yönergeleri bu gruplar için zayıf bir öneride bulundu. Bireysel farmakolojik olmayan tedavilerle ilgili olarak, değerlendirilip değerlendirilmedikleri konusunda kılavuzlar arasında farklılıklar vardır. Örneğin, meditatif hareket Alman kılavuzları tarafından şiddetle tavsiye edilmektedir [59].

Tablo 6: Fibromiyalji Sendromu Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı Tanı	Tanı Karışıklığı Yapabilen Semptom ve Bulgular	Ayırıcı Tanıda Yardımcı Bulgular
Romatizmal Hastalıklar		
Romatoid artrit	Eklemlerde ağrı, eklem hassasiyeti	ESH, CRP, RF, anti-CCP
Sistemik lupus eritematozus	Eklemlerde ağrı, eklem hassasiyeti	CRP, ANA, anti-dsDNA
Sjögren sendromu	Kuru göz ve kuru ağız	ANA, anti-Ro, anti-La, tükürük bezi biyopsisi
Polimiyozit/Dermatomyozit	Kas ağrısı ve halsizlik	Serum kreatin kinaz
Ankilozan spondilit	Bel ağrısı ve sabah katılığı	HLA-B27, Radyografi, MRG
Polimiyalji romatika	Omuz kuşağı ve kalça kuşağında ağrı, sabah katılığı	ESH, CRP, steroid tedavisine yanıt
Nörolojik Hastalıklar		
Nöropatiler (KTS, PNP vb.)	Parestezi	USG, EMG
Radikülopati	Parestezi, yayılan ağrı	Radyografi, MRG, EMG
Multipl skleroz	Parestezi, halsizlik, yorgunluk	MRG
Myastenia graves	Günün ilerleyen saatlerinde yorgunluk	Anti-AchR, EMG
Miyopati	Kas ağrısı ve halsizlik	Kas enzimleri, EMG, kas gücü muayenesi
Metabolik Hastalıklar		
Hipotroidizm	Halsizlik, yaygın kas ağrısı, soğuk intoleransı	Tiroid fonksiyon testleri
Diabetes mellitus	Ağız kuruluğu, parestezi, yaygın ağrı	Glukoz düzeyi
Anemiler	Halsizlik, yorgunluk	Tam kan sayımı
Kronik enfeksiyonlar	Yaygın ağrı, eklemlerde ağrı ve hassasiyet	Tam kan sayımı, serolojik tetkikler
Maligniteler	Yaygın şiddetli ağrı, yorgunluk	Tam kan sayımı, periferik yayma, BT, biyopsi
Hiperparatiroidizm	Yaygın ağrı	PTH, ALP, serum kalsiyumu
Vitamin D eksikliği/Osteomalazi	Yaygın ağrı, halsizlik	PTH, ALP, serum kalsiyumu, 25-OH vitamin D, radyografi
Kronik ağrı yapan diğer durumlar		
Myofasiyal ağrı sendromu	Ağrı, uyku bozukluğu	Tetik nokta/gergin bant muayanesi, seyirme yanıtı
Epikondilit/Bursit/Tendinit	Ağrı	Lokal hassasiyet, USG
Poliartiküler osteoartrit	Eklemlerde ağrı ve hassasiyet	Radyografi
Spondilozlar	Bölgesel ve yayılabilen ağrı	Radyografi
Kardiyak ve plevral hastalıklar	Göğüs ağrısı, boyuna ve kola yayılan ağrı	Göğüs ağrısı sorgulama, kardiyopulmoner muayene, radyolojik bulgular, kardiyak elektrofizyoloji

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, RF: romatoid faktör, anti: antikor, CCP: siklik sitrillenmiş peptid, ANA: anti-nükleer antikor, dsDNA: çift sarmallı deoksiribo nükleik asit, HLA: insan lökosit antijeni, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, KTS: karpal tünel sendromu, PNP: polinöropati, USG: ultrasonografi, EMG: elektromiyografi, AchR: asetilkolin reseptörü, BT: bilgisayarlı tomografi, PTH: parathormon, ALP: alkalen fosfataz, OH: hidroksi.

FMS tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi önerileri EULAR verilerine göre özetlenmiştir (Tablo 8) [59].

Tablo 7: Fibromiyaljide Üç Kılavuzun Majör Pozitif Tedavi Önerilerinin Karşılaştırılması

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

SNRI: Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörü, SSRI: Selektif serotonin geri alım inhibitörü.

2.1.10.1 Farmakolojik tedavi

Farmakolojik tedavi şekli hastanın ön plandaki semptom ve bulgularına göre belirlenmelidir. Yaşam kalitesi ve sağlık durumu kesinlikle sorgulanmalıdır. Eğer hasta verilen ilaca olumlu cevap verirse tedaviye devam edilmelidir. Farmakolojik tedaviye başlarken özellikle tedavinin ilk zamanlarında oluşabilecek yan etkiler ve ilaç intoleransı olabileceği de düşünülerek tedaviye düşük dozlarda ve monoterapi olarak başlayıp, ilaç dozunun yavaş bir şekilde arttırarak ayarlanması gerekir. Yani hastanın tolere edebildiği şekilde tedaviyi düzenlemek hastanın tedaviye uyumunu arttırır. Tedaviye devam ederken hasta dikkatle takip edilmelidir. İlaça olumlu klinik yanıt alınması durumunda, tedaviye en az 6 ay devam edilmeli, ancak bu süre sonunda ilaca ara verilmesi planlanmalıdır [4].

Farmakolojik tedavi sıklıkla farmakolojik olmayan tedavi ile birlikte kullanılır. Ayrıca bir hastanın komorbiditeleri klinisyeni bir ilaca yönlendirebilir [5].

FMS tedavisinde kullanılmakta olup etkinliği kanıtlanmış ilaçlar trisiklik antidepressanlar (TSA) (amitriptilin 25 mg ve daha düşük dozlarda), SNRI grubu ilaçlar (duloksetin, milnasipran), selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), antikonvülzanlar (pregabalın, gabapentin), siklobenzaprin ve tramadoldür [59]. FMS tedavisinde enflamasyon bulunmadığı için basit analjezikler, nonsteroid antiinflamatuvar ve kortikosteroid benzeri ilaçların etkinlikleri düşüktür ve uzun dönem ağrı tedavi sonuçları genelde başarısızdır. Bununla birlikte parasetamol ve tramadol gibi basit analjezik ve zayıf opioidlerin FMS tedavisinde verilmesi önerilebilir fakat güçlü opioidlerin kullanılması tavsiye edilmemektedir [1]. Fibromiyalji'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan farmakolojik tedaviler duloksetin (60-120mg/gün), milnasipran (100-200 mg/gün) ve pregabalın (300-450 mg/gün)'dir.

Tablo 8: Fibromiyalji sendromunda EULAR tedavi önerileri

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

#: yüzde

Trisiklik antidepresanlar (TSA)

TSA ve benzeri ilaçlar FMS tedavisinde üzerinde en çok çalışma yapılan gruptur. Bu ilaçların analjezik etkilerinin mekanizması net olarak aydınlatılmamıştır. Norepinefrin üzerinden daha fazla etki etmesinin yanı sıra, muhtemelen nörohormonal dual-geri alım inhibisyonu ile etki etmektedir, ayrıca endojen opioid sistemin etkinliğini de artırdığı düşünülmektedir. Çok sayıda çalışmada, bu ilaçlarla tedavi edilen FMS'li hastaların %25-45'inde klinik olarak anlamlı iyileşme gözlenmiştir. Amitriptilinin ağrının azaltılmasında plaseboya veya naproksene üstünlüğü vardır; meta analizler de bunu bildirmektedir [34].

Amitriptilinin FMS hastalarında genellikle ağrı ve uyku için orta derecede, yorgunluk için ise hafif derecede etkisi bulunmuştur. Yüksek kalitedeki derlemelerde amitriptilin, 25 mg/gün dozda 6-8 haftalık daha kısa süreli tedavide ağrı, uyku ve yorgunluğu iyileştirdiği, ancak 12 hafta gibi daha uzun sürede 50 mg/gün gibi daha yüksek dozda etkinlik göstermediği sonucuna varılmıştır [59, 60]. TSA içerisinde üzerinde en fazla çalışma yapılan amitriptilin 25 mg ve altında tek doz, siklobenzaprin ise yatmaya yakın 10 mg ile başlanıp 30 mg'a kadar artırılan dozlarda, tek veya ikiye bölünmüş olarak kullanılır [34, 59]. En önemli yan etkileri, antikolinergik etkilerinden dolayı görülmekte olup, ağız kuruluğu, kabızlık, sıvı birikimi, kilo artışı, dikkat ve konsantrasyon sorunu gibi etkileridir. Desipramin FMS'de daha az çalışılmıştır, antikolinergik yan etkileri daha azdır. Benzeri etkileri ve olası kardiyotoksik etkileri nedeni ile yaşlılarda kullanımı kısıtlıdır [34].

Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)

Bu ilaçlar, serotonin ile birlikte norepinefrinin geri alımını inhibe ederler. Serotonin (5-HT) ve noradrenalin, sırayla FMS'nin patofizyolojisi ile bağlantılı olan inen ağrı inhibe edici yolların aracılığına dahil edilmiştir. FMS tanılı hastaların serum ve beyin omurilik sıvısındaki (BOS) konsantrasyonlarında azalmış 5-HT ve prekürsör (triptofan) olduğu bulunmuştur [61]. Duloksetin 2008'de, milnasipran ise 2009 yılında FDA tarafından onaylanmıştır ve farmakolojik alternatiflerin içinde ilk başta tavsiye edilmektedir [62].

Duloksetin, serotonin üzerinde noradrenaline göre 5 kat daha güçlü bir etkiye sahiptir. Association of the scientific medical societies in Germany (AWMF), eşlik eden depresif bozukluğu olan ve genel anksiyete bozukluğu olan hastalar için duloksetini (60 mg / gün) önerir. Bu öneri aynı zamanda Canadian Pain Society (CPS) ve EULAR rehberlerinde de onaylanmıştır [61]. Bununla birlikte duloksetinin ağrı üzerindeki etkisi duygu durum üzerindeki etkisinden bağımsızdır. Duloksetin dozu ve tedavi süresi, hasta yanıtı ve yan etki profiline bakılarak düzenlenir. Bununla birlikte duloksetin 20-30 mg/gün etkili olduğu gösterilmemiştir ancak ilaca tolerans için bu dozlarda başlanması ve etkin olan 60-120 mg/gün dozuna çıkılması önerilmektedir. 60 mg/gün ile 120 mg/gün arasında ise bir fark bulunamamıştır. Bölünmüş dozlarda verilen tedavi ile tek doz şeklinde verilen tedavi karşılaştırıldığında ilaç etkinliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır [1, 61]. Duloksetin, kısa süreli (12 haftaya kadar) ve uzun süreli (28 haftaya kadar) tedavide, ağrıyı azaltmada plaseboya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir [63]. Ancak yorgunluk üzerine etkisi gösterilememiştir [59]. En yaygın görülmekte olan yan etkileri bulantı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, kabızlık, uyku güçlüğü, dizüri, halsizlik ve baş dönmesidir. Çok nadir olarak serotoninergic sendrom ve karaciğer yetmezliği görülebilir [5].

Milnasipran, noradrenalin üzerinde serotoninden 3 kat daha güçlü bir etkiye sahiptir. EULAR tarafından önerilmektedir ve etkili olduğu gösterilmiştir, ancak duloksetinin ağrı ve uyku sorunlarını azaltmada milnasiprandan daha üstün olduğu bulunmuştur [61]. Ancak yorgunluk üzerine düşük bir etkisi bulunmuştur [59]. Milnasipranın ağrıda tavsiye edilen doz aralığı 100-200 mg/gün olup 12.5 mg gibi düşük dozlarda başlanıp toleransa göre bir süre sonra 100 mg/gün etkin dozuna çıkılması tavsiye edilmektedir [1]. Sık görülen yan etkileri duloksetine benzerdir. AWMF yönergeleri milnasipran kullanılmasını önermemektedir. Bu, hastalar arasında düşük kabul gören ve yan etki riskleri yüksek olan düşük kaliteli kanıtlara dayanmaktadır. FMS tedavisinde venlafaksin gibi diğer ajanların kullanımıyla ilgili yeterli kanıt yoktur [61].

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)

Bir çalışmada, ağrı, yorgunluk ve uyku problemleri gibi FMS'nin temel semptomlarının tedavisinde SSRI'ların plaseboya üstün olduğuna dair tarafsız bir kanıt

bulunmamıştır. Ancak FMS tanılı hastalarda depresyon tedavisinde SSRI'ların düşünülebileceği belirtilmiştir [64]. EULAR, SSRI'ların kullanımlarını önermez; Kanada ve AWMF rehberleri ise kullanımlarını önerir. Komorbid depresif/anksiyete bozukluklarında fluoksetin 20–40 mg/gün veya paroksetin 20-40 mg/gün sınırlı bir süre için düşünülebilir. Sitalopram FMS yönetiminde etkisiz bulunmuştur [61].

Antikonvülzanlar

Pregabalin ve gabapentinin her ikisi de γ -aminobutirik asidin (GABA) nöronal sisteminde etkin olmamasına rağmen, GABA'ya yapısal olarak benzerdir. Analjezik etkileri, merkezi sinir sistemindeki voltaj kapılı kalsiyum kanallarının $\alpha 2$ - δ proteinine bağlanarak gösterirler [61]. Bu bağlanma, birkaç uyarıcı nörotransmitterin salınımını modüle eder. Gabapentin ve pregabalin ile ağrının işlenmesinde önemli olan substans P ve glutamat gibi nörotransmitterlerin sinapstan salınımını azaltılır [5].

Pregabalin, 2007'de FMS için FDA onayı alan ilk ilaç oldu [10]. Çeşitli çalışmalarda pregabalinin ağrıyı azalttığı, uyku kalitesini artırdığı, fibromiyalji etki anketi (FEA) skorlarında azalmaya yol açtığı, bazı çalışmalarda da yaşam kalitesi ile depresyon ve anksiyetede kısmen düzelme sağladığı, yorgunluk üzerine çok etkili olmadığı bulunmuştur [34]. Tüm çalışmalarda en çok rastlanan yan etkiler uykuya eğilim ve baş dönmesi olup, ağız kuruluğu, periferik ödem, baş ağrısı, kilo artışı daha az görülen yan etkilerdir [34]. Etkisinin hızlı başlaması (1-3 gün içinde), lineer farmakokinetiğinin olması avantajlarındandır. Pregabalinin minimal etkin dozu 150 mg, maksimal doz 600 mg/gün'dür [65]. Pregabalinin FMS'de tavsiye edilen doz aralığı 300-450 mg/gün'dür [34].

Gabapentin, N tipi Ca^{++} kanalları üzerinden etki gösterir. Yan etkisi daha az ve tolerabilitesi daha fazladır [65]. Günde 2400 mg maksimum dozlarda FMS'deki gabapentinin etkinliğini değerlendiren bir çalışmada, 12 hafta sonunda gabapentin alan grupta kontrol grubuna göre ağrıda %30'luk bir azalma olduğu bildirilmiştir [66]. Gabapentin kullanımı da pregabalin gibi baş dönmesi, uyku hali, kilo alımı, periferik ödem ve negatif nörobilişsel etkiler gibi yan etki profilleriyle sınırlandırılabilir [67].

Opioidler

FMS’de ağrı terapisinde ve mekanizmaların araştırıldığı farklı çalışmalarda opiyatlar kullanılmıştır [34]. FMS tedavisinde güçlü opioidlerin kullanımı önerilmemiştir [61]. Aslında, FMS’de opiyat kullanımı, hem kronik ağrılı bir durumda suistimal riski olduğundan hem de opiyatla tetiklenen hiperaljeziye neden olabildiğinden tartışmalı bir durumdur [34]. Fakat bir araştırma, opioidlerin FMS hastalarının %14’ü tarafından kullanıldığını göstermiştir [68].

Tramadol, kısmen zayıf etkili opioid aktiviteye sahip olup kısmen de serotonin-norepinefrin geri alım inhibisyonu yapar [65]. Bu geri alım inhibisyon etkisi, muhtemelen diğer opioidlere kıyasla FMS'deki etkinliğinin anahtarıdır. Tramadol, EULAR ve Kanada yönergeleri tarafından önerilmektedir, AWMF ise veri eksikliği nedeniyle herhangi bir öneride bulunmaktan kaçınmaktadır [61]. FMS hastalarında tek başına ya da asetaminofenle birlikte kullanılabilir [65].

Basit analjezikler, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler

FMS tedavisinde kortikosteroidlerin yeri yoktur. FMS’de 20 mg prednizolon ile yapılan bir çalışmada etkisi görülmemiştir. Ağrının tedavisi için hastalara sıklıkla nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve basit analjezikler de 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 [34]. Tramadol ile birlikte kullanılmasına rağmen FMS'de asetaminofen kullanımı ile ilgili doğrudan bir kanıt yoktur [69]. NSAİİ'lerin FMS semptomlarının tedavisi için kullanımı EULAR ve AWMF tarafından önerilmez [61]. FMS'de NSAİİ'lerle ilgili yakın zamanda yapılan bir Cochrane incelemesi de bu hastalarda bu ilaçların etkisiz olduğu sonucuna varmıştır [70].

Diğer ilaçlar

Sodyum oksibatın, plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; ağrı, FEA skoru ve hastanın genel değerlendirimi ile uyku üzerine anlamlı etkileri bulunmuştur. Ancak, ilacın suistimal riski olması ve doz aşımının ölümcül olabilmesi nedeni ile kullanımı kısıtlıdır ve şimdilik FMS hastalarında pratik bir seçenek olarak düşünülmemektedir [34]. Avrupa İlaç Ajansı ve FDA, güvenlik endişeleri nedeniyle FMS için onay vermemiştir [59]. GH'ın, FMS'de ağrı üzerinde etkisi bildirilmiştir. Ancak hastalarda fonksiyonel iyileşme görülmemiştir. Yan etkileri konusunda endişeler mevcuttur (uyku apnesi, karpal tünel sendromu gibi). İlaç, EULAR tarafından FMS veya buna bağlı bozukluklar için onaylanmamıştır [59].

Dopamin reseptör agonisti olan pramipeksol bir çalışmada denenmiş, aktif ilaç verilen grupta ağrı, yorgunluk, fonksiyonellik ve genel durumda anlamlı fark bildirilmiştir. Fakat bu çalışmada, pramipeksolün uyku üzerine etkisi değerlendirilmemiştir ve daha ileri çalışmalara gereksinim vardır [71]. FMS'de kanabinoidler, AWMF ve EULAR tarafından herhangi bir öneri almamış olmasına rağmen; Kanada yönergeleri, özellikle uyku bozukluğu olanlarda kullanılmasını önerir. Kötüye kullanma riski konusunda da endişeler mevcut olup, kullanımları hakkında daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç vardır [61]. Nütrisyonel destek amacıyla 5-OH triptofan, S-adenozilmetyonin ve dehidroepiandrosteron kullanılmış, fakat etkinlikleri konusunda yeterli kanıt oluşmamıştır [34].

2.1.10.2. İlaç dışı tedaviler

İlaç dışı tedavi seçenekleri ile FMS hastalarının fiziksel işlevlerini ve seviyesini yükseltmek hedeflenmektedir. Bununla beraber esas amaç kronik ağrıyı azaltmaktır [72]. Bütün kılavuzlara göre FMS'nin ilk tedavi yönetiminde farmakolojik olmayan tedavilere odaklanılmalıdır. Bu yöntemler içerisinde EULAR önerilerinden kanıt la düzeyinde olanlar, aerobik ve güçlendirici egzersiz, bilişsel davranışçı terapiler, çok bileşenli tedaviler, tamamlayıcı ve alternatif tedaviler (akupunktur veya hidroterapi), meditatif hareket terapileri (qigong, yoga, tai chi) ve farkındalığa dayalı stres azaltma terapileridir

[59]. Santral sinir sistemi stimulatörleri de FMS ve kronik ağrı sendromları tedavisinde kullanılmaktadır ancak kanıt düzeyleri istenilen seviyeye ulaşmamıştır [72].

Eğitim

Hasta eğitimi tanıdan sonraki adımdır. Hastanın ciddi ya da hayatı tehdit edici bir hastalığı olmadığını vurgulamak anksiyeteyi azaltır. Santral sinir sistemi nörotransmitterlerinin dengesizliği ve beyin kan akışındaki anormallikler hakkında bilinenlerin tartışılması, hastaya FMS'nin gerçek bir hastalık olduğunun güvence altına alınmasına yardımcı olur. Hastalığın prognozu ve hastanın ve hekimin rolleri ile ilgili beklentilerin belirlenmesi önemlidir. Hekim, hastalara FMS'nin iyi günleri ve kötü günleri olan kronik bir hastalık olduğu konusunda tavsiyelerde bulunur; tedavi semptomları iyileştirir ancak genellikle bunları ortadan kaldırmaz. Hastanın, uyku düzeni ve egzersiz programlarının yanı sıra diğer farmakolojik olmayan modalitelere katılımında önemli bir rol oynayabilir [73].

Literatürde azalmış ağrı ve depresyon belirtileri, azalmış olumsuz düşünceleri olan ve öz yeterliliği artmış olan hastalarda FEA puanlarında iyileşme bildirilmiştir. Hastanın FMS ve tedavisi hakkında doğru, güncel bilgiye ihtiyacı vardır. İnternet ortamındaki FMS konusunda yanlış bilgilendirme konusunda dikkatli olunması gerekir [5].

Egzersiz

EULAR'ın tedavi önerileri değerlendirildiğinde FMS'de etkinliği güçlü olan tek öneri aerobik ve güçlendirici egzersizlerdir [59]. FMS'de hastanın ağrısı ve yorgunluğu nedeni ile hareketliliğini kısıtlaması sonucu fiziksel uyumunun azalması daha çabuk yorulmasına yol açan bir faktör olarak ortaya çıkmaktadır. FMS'li hastaların çoğu sedanter olup, kardiyorespiratuar uyumları (aerobik kapasiteleri) ortalamanın altındadır [34]. Çalışmalarda FMS'de aerobik egzersiz, ağrıdaki azalma ve fiziksel fonksiyondaki iyileşmeyle ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada dirençli egzersiz yapan FMS hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ağrı kontrolünün sağlandığı ve

fonksiyonda önemli bir iyileşme sağlandığı sonucuna varılmıştır. Diğer yandan aerobik ve güçlendirici egzersizlerden, birinin diğerine üstünlük gösteren yeterli kanıt yoktur [59]. Cochrane incelemesinde FMS’de suda yapılan egzersizlerle karada yapılan egzersizler karşılaştırılmış olup, bildirilen fiziksel fonksiyon, ağrı veya rijitlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır [74].

Bir sistematik analizin sonuçları da aerobik ve kuvvetlendirme egzersizlerinin ağrıyı azaltma ve genel iyilik hâlini iyileştirmede en etkin yöntemler olduğunu, esneklik egzersizleri ile beraber aerobik egzersizin sağlık ilişkili yaşam kalitesini artırdığını bildirmiştir. Diğer yandan depresyon semptomları üzerine en etkin yöntem, kombine egzersiz programlarıdır [34].

Aerobik egzersizler tempolu yürüme, koşma, yüzme, bisiklet, su içi egzersizler şeklinde sıralanabilir. Hafif-orta yoğunlukta aerobik egzersizlerin, yoğunluğun yavaş bir şekilde artırıldığı, haftada iki üç kez, 30-60 dk ve en az 10 haftalık egzersizin FMS’li birçok hastada kısa dönemde olumlu sonuçlar ortaya çıkardığı, egzersizin devamı halinde bu etkilerin de devam ettiği bildirilmiştir [75]. Diğer bir meta-analizde, maksimum kalp hızının %55-90’ında, haftada en az iki gün ve yirmişer dk. yapılan aerobik egzersizin aerobik kapasiteyi artırdığı (%17 kadar) ve hassas noktalarda ağrı eşiğinin düzeldiği sonucuna varılmıştır [76]. Bazı çalışmalarda, bu çalışmaların tersine bu yoğunlukta egzersizlerin aerobik kapasiteyi artırmadığını bildirmektedir [77]. Hastanın tedaviye uyumunu sağlamak için, hastaya göre uygun egzersizin belirlenmesinin önemi anlaşılmaktadır [34].

Güçlendirme egzersizlerinin FMS’deki etkinliği üzerine yapılan birkaç çalışmada kas gücü, ağrı ve duygudurum üzerine olumlu etkileri olmuştur[72]. Bir çalışmada FMS hastalarında, güçlendirme egzersizleri ile aerobik egzersizleri arasında FEA skoru ile ölçülen çok yönlü fonksiyonellik açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Sadece uyku bozukluğunu düzeltmede aerobik egzersiz lehine bir etki bulunurken; yorgunluk, zihinsel sağlık, depresyon veya kaygı üzerine aerobik egzersiz ve güçlendirici egzersiz arasında fark bulunmadı [78]. FMS tanımlı kadınlarda 12 haftalık düşük yoğunluklu güçlendirici egzersizlerinin esneklik egzersizlerinden çok boyutlu fonksiyon, ağrı, yorgunluk ve uykuda daha fazla iyileşme sağladığına dair kanıtlar vardır [78].

Bilişsel (Kognitif) davranışçı tedavi (BDT)

Bilişsel tedavi duygu ve davranışta değişikliğe yol açan uyumsuz düşünceleri modifiye etmeyi amaçlar. Böylece detayları ve farkları önemsememe, olumsuz düşünceleri büyütme, olumlu düşünceleri küçümseme gibi düşünce hataları ile mücadele edebilme yeteneklerinin kazanılması ve bu düşüncelerin yerine daha gerçekçi ve etkili düşüncelerin kazandırılması sağlanır ve sonuçta hasta, duygu bozukluğu ve kendi kendini baltalayıcı düşüncelerden uzaklaşır. Bilişsel tedavinin tersine davranış tedavisi, içsel durumun etkin davranış değişikliği tekniklerinin kullanımına kıyasla daha az önemli olduğunu vurgular ve davranış değiştirme yöntemleriyle olumlu ya da olumsuz zorlamalar yaparak maladaptif davranışı değiştirmeye çalışmaktadır [72].

BDT'ler çeşitli kontrol gruplarına göre tedavi sonunda ağrı ve özürülüğün azaltılmasında etkili olmuşlardır ve bu etkinin uzun dönemde devam ettiği sonucuna varılmıştır [59]. BDT'nin FMS hastalarında ağrı, yorgunluk ve uykusuzluğu azalttığı bununla birlikte ruh halini, stres yönetimini ve fiziksel fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir. Semptomları düşünmek, semptomların kötüleşmesine yol açabilir. Hastalara semptomları hakkında farklı düşünmeleri öğretilir [5]. FMS'de kognitif davranışsal terapi, operan davranışsal terapi, dikkat kontrolü gibi çeşitli psikolojik tedavi yöntemleri uygulanırken, hastanın bu terapi yöntemlerini bilen uzmanlar tarafından iyi bir şekilde değerlendirilmesi ve mevcut hasta özelliklerine en uygun tedavinin seçilmesinin elde edilecek başarıyı etkilediği düşünülmektedir [34].

Tamamlayıcı ve alternatif tedaviler

FMS hastalarının ilaç dışı tedavilerden egzersiz ve fiziksel tıp gibi uygulamalarına genelde uyumu güç olmakta ve tamamlayıcı ve alternatif tedavilere olan ilgileri fazla olmaktadır [72]. EULAR'a göre FMS'de akupunktur ve hidroterapinin kanıt düzeyi la'dır. FMS hastalarında hidroterapi etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, ağrıda yaklaşık 14 hafta süren önemli bir azalma görülmüştür [59]. Hidroterapi ve balneoterapi için FMS'de ağrıyı azalttığına dair kanıtlar mevcuttur, ancak birinin diğerine üstünlüğünü gösteren kanıt bulunamamıştır [79].

FMS’de akupunkturun yararlı olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Yüksek kaliteli bir derleme, standart tedaviye eklenen akupunkturun ağrıda %30 azalma ile sonuçlandığını göstermiştir. Elektrik stimülasyonu ile akupunktur (elektroakupunktur) ayrıca ağrıda ve yorgunlukta azalmayla da ilişkilendirilmiştir [59]. Hiçbir tedavi almayanlar ve standart tedavi alanlar ile karşılaştırıldığında, akupunkturun FMS hastalarında ağrı ve sertliği artırdığına dair çalışmalar da vardır. Elektroakupunktur muhtemelen ağrı ve tutukluğu azaltmada ve genel durum, uyku ve yorgunluk durumu için manuel akupunkturdan daha iyidir [80]. FMS’de transkraniyal manyetik ve/veya doğru akım stimülasyonunun etkinliği de incelenmiştir. Genel olarak, her iki tedaviyi de destekleyen çok az kanıt bulunmuştur ve birkaç çalışma kabul edilemez derecede yüksek oranda advers olay ve/veya baş ağrısı nedeniyle kesilme olduğunu bildirmiştir [59]. Sonuçta, tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin hiçbir zaman tek başına kullanılmayacağı bellidir, hastaların semptomlarına ve özelliklerine göre seçilecek tedavi yöntemlerinin bireysel olarak kısmi yarar sağlayabileceği düşünülebilir.

Kayropratik tedavinin (omurganın manipülasyon ile tedavisi) FMS’deki etkinliği ile ilgili yapılan çalışmalarda, FMS’de etkili bir tedavi olduğu sonucuna varmak için mevcut kanıtlar yetersizdir. Hastaların yaklaşık yarısı spinal manipülasyondan sonra hafif ila orta derecede geçici olumsuz etkiler yaşamıştır. FMS için kayropratik risk fayda analizinin olumlu sonuç veremediği görülmektedir [81]. FMS hastalarında hipnoterapi (hipnoz tedavisi) üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bunların bir kısmı ağrı açısından bazı önemli yararlar bildirirken, diğer kısmı ise anlamlı olmayan sonuçlar göstermektedir [82].

Meditatif hareket terapileri ve farkındalık temelli zihin-beden terapisi

Bu terapiler EULAR kılavuzuna göre FMS hastalarında kanıt la düzeyindedir. FMS’de meditatif hareket terapileri (qigong, yoga, tai chi) aerobik egzersiz, eğitim ve germe egzersizi verilen grup ile karşılaştırılmıştır ve bu terapilerin sonunda, uykuda ve yorgunlukta iyileşmeler görülmüştür. Alt grup analizlerinde sadece yoga ağrı, yorgunluk, depresyon üzerinde önemli etkiler sağlamıştır. Tai chi sadece uyku bozukluklarında etkili bulunmuştur. Bu terapilerin aerobik egzersiz ve psikolojik terapiyi içeren çok bileşenli bir yaklaşım içinde kullanılması düşünülebilir. Bir sistematik derlemede farkındalığa

dayalı stres azaltmanın, FMS hastalarında iyileşmelere yol açtığına dair kanıt sağlamıştır [83].

Çok bileşenli tedavi

Çok bileşenli tedavinin ağrıyı, yorgunluğu, depresif semptomları azalttığına dair güçlü kanıtlar bulundu. Ancak bu faydalar kısa sürelidir. Uzun vadede ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları ve depresif semptomlar üzerinde etkinliği olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. Çok bileşenli tedavinin, FMS'nin anahtar semptomları üzerindeki faydalarını uzun vadede koruma stratejileri geliştirilmelidir [84].

Fizik tedavi uygulamaları

Yeterli kanıt düzeyi olmamasına rağmen çalışmalarda farklı fizik tedavi ajanlarının FMS'nin akut dönemlerinde uygulanmasının semptomatik rahatlama sağladığı belirtilmiştir. FMS'de en sık kullanılan fizik tedavi uygulamaları transkutanöz elektriksel sinir stimülasyon (TENS), ultrason, yüzeysel sıcak uygulamaları, buz uygulamaları ve masaj uygulamalarıdır [72].

Çeşitli çalışmalarda, TENS'in ağrı kontrolünde farklı oranlarda etkili olduğu yönünde sonuçlar verilmektedir. Bununla birlikte TENS, FMS'de sadece lokalize ağrı tedavisinde tavsiye edilmektedir [85]. Bir çalışmada yüzeysel sıcaklık veya TENS, FMS hastalarında geçici ağrı azalması sağlamıştır [86]. FMS'de TENS etkinliğini değerlendiren sistematik bir derlemede, ağrıyı azaltmada etkin olduğuna dair düşük kaliteli kanıtlar bulunurken, yorgunluk ve yaşam kalitesi üzerine fayda sağlamadığı bulunmuştur [87].

Ultrason uygulamaları, hücre membran geçirgenliğini artırarak kastaki lokal kontraksiyonları düzenler, hücre içi enerji tüketimini dengeler ve artan anjiogenez ile iskemik dokularda onarım meydana getirir. Ultrasonun bu etkileri FMS hastalarında lokal ağrıyı azaltabilir [72].

Çalışmaların önemli bir kısmı masaj terapisinin FMS hastalarında etkili olmadığını belirtse de bazı çalışmalar masaj terapisinin bu hastalarda etkili olduğunu savunmuşlardır [88].

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) beyindeki nöronları uyaran noninvazif bir yöntemdir. Elektromanyetik alan tedavisi, FDA tarafından kas iskelet sistemi hastalıklarının tedavisi için onaylanmıştır. Elektromanyetik alan tedavisinin, romatoid artrit ve FMS hastalarında ağrı ve anksiyete üzerinde belirgin olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. FMS hastalarında yapılan bir çalışmada, düşük frekanslı darbeli manyetik alan tedavisi etkinliğine bakılmış, ağrı, fonksiyon, depresyon ve yaşam kalitesinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir [89]. Bir çalışmada rTMS (tekrarlayıcı TMS) grubundaki FEA skorları kontrol grubuna göre, başlangıç skorlarından anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Ayrıca tedavi sonunda ağrı skorları anlamlı derecede iyileşmiştir. Bu hastalarda ağrıyı azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı görülmüştür [90]. Başka bir çalışmada ise rTMS'nin FMS hastalarının yaşam kalitesini artırdığı bulunmuştur ancak ağrı üzerine belirgin bir etkisi görülmemiştir [91].

Transkraniyal doğru akım stimülasyonunun kabul edilen nöral mekanizması, spontan nöronal ateşlemenin modülasyonudur. Yani sinirsel uyarılabilirlikte bir değişiklik ile sonuçlanan stimülasyon polaritesine göre azalır veya artar. Katodal stimülasyon genellikle azalmış eksitabilite ("inhibisyon") ile sonuçlanır ve anodal stimülasyon genellikle, kafa derisi elektrotları altındaki alandaki nöronların uyarılabilirliği ile sonuçlanır [92]. Bir meta-analizde primer motor korteks üzerinde anodal transkraniyal doğru akım stimülasyonu ile ağrı ve genel fibromiyaljiye bağlı semptomlarda belirgin düzelme görülmüştür. Sol dorsolateral prefrontal korteks üzerinde anodal transkraniyal doğru akım stimülasyonu ve primer motor korteks üzerinde katodal transkraniyal doğru akım stimülasyonu, ağrıyı önemli ölçüde azaltmamıştır veya genel FMS ile ilgili semptomları düzeltmemiştir [93].

2.2. Reaksiyon Zamanı

2.2.1. Tanım ve tarihçe

Reaksiyon zamanı bir algı, karar verme ve diğer bilişsel süreçlerin bir ölçüsü olarak tanımlanmıştır [94]. Bir uyarana cevap vermek için gereken minimum süre olan reaksiyon zamanı, işlem hızının temel bir ölçüsüdür. Uyarana olabildiğince hızlı tepki verilen reaksiyon zamanı testleri, işlem hızının en temel ölçütleri arasındadır [95]. Reaksiyon zamanı, bir kişinin merkezi bilgi işlem hızının yanı sıra koordineli periferik hareket yanıtını incelemek için önemli yöntemlerden biridir. Bilişsel süreçler tipik olarak reaksiyon süresi gibi davranışsal verilerden çıkarılır [96].

Reaksiyon süresi, uyarıcının sunumu ile bir denekte mümkün olduğu kadar çabuk yanıt talimatı verilmesi koşuluyla uygun yanıtın ortaya çıkması arasındaki zaman aralığı olarak tanımlanır. Böylece, bir bireyin dış uyarana tepki göstermesi için geçen süreyi gösterir. Günlük yaşamda, birçok farklı duruma neredeyse anında yanıt vermeniz gerekir. Reaksiyon zamanının birçok basit örneği, bir kapı ziline, telefon sesine veya düdüklü tencereye verilen hızlı yanıtlarla günlük yaşamda sıklıkla yaşanmaktadır. Bilginin işlenmesinin bir ölçüsü reaksiyon süresidir ve kişinin konsantre olma ve koordine etme yeteneğini değerlendirmek için kullanılır. Merkezi sinir sisteminin bütünlüğünün ve işlem kabiliyetinin dolaylı bir indeksini ve bir bireyin sensörimotor koordinasyonunu ve performansını belirlemek için basit bir yol sağlar [8]. Reaksiyon süresi genellikle milisaniye cinsinden ifade edilir. Kişinin duyuusal sistemindeki uyarıcı etkisinin yarattığı nörofizyolojik, bilişsel ve bilgi süreçlerinin akış hızını yansıtır. Bilginin alınması (görsel veya işitsel), işlenmesi, karar vermesi ve motor hareketinin cevabını vermesi, birbirini takip eden ve reaksiyon süresini oluşturan süreçlerdir [96].

İnsanın tepki süresi kavramı geçen yüzyılın kırklarında ortaya çıktı. Hermann von Helmholtz, reaksiyon süresinin bir bileşeni olan sinir iletim hızı üzerinde çalıştı. Siniri, bir kasın yakınında ve sonra da kasın uzağında bir noktada uyardı. Bu iki durumda sinirin uyarılmasından kas kasılmasına kadar geçen zaman arasındaki fark sinir iletim hızıdır. Reaksiyon süresi olarak adlandırılan belirli bir yanıt için harcanan zamanı incelemek için daha sonra deneyler yapılmıştır. Reaksiyon süresi günlük yaşamımız için çok önemlidir

ve sağlam duyuşal sistem, bilişsel işlem ve motor performansı için gereklidir. Tepkime süresi, sensörimotor koordinasyonunun ve bireyin performansının iyi bir göstergesidir [96].

Basit reaksiyon zamanı ilk olarak 19. yüzyılın sonlarında Francis Galton tarafından çalışılmıştır [95]. Daha yeni çalışmalar, işlem hızı gecikmeleri ile akışkan zeka ölçütleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir [97]. Son zamanlarda reaksiyon zamanı latanslarının, farklı popülasyonlarda işlem hızını ve dolayısıyla akışkan zekayı karşılaştırmak için en nesnel ölçütlerden birini sağladığı iddia edilmiştir [98]. Yakın tarihte yapılmış bir meta-analizde, reaksiyon zamanı gecikmelerinin eski dönemlerden bu yana önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir [95]. Örneğin, 1884 ile 1893 arasında yapılan çalışmalarda, Francis Galton, 18 ile 60 yaş arasında değişen deneklerde 181 ile 189 msn arasında değişen görsel reaksiyon zamanı süreleri kaydetti. Bu süreler son çalışmalarda bildirilenlerden oldukça kısadır. Son çalışmalardaki yavaşlamış basit reaksiyon zamanlarının, çağdaş popülasyonlarda işlem hızında ve dolayısıyla akışkan zekada sistematik bir düşüşün olduğunu göstermektedir [99]. Bununla birlikte, görünür reaksiyon zamanı yavaşlamasının alternatif bir açıklaması, son çalışmalarda bildirilen reaksiyon zamanı gecikmelerinin bilgisayar tabanlı paradigmalarda donanım ve yazılım gecikmeleri ile şişirilmiş olmasıdır [95].

2.2.2. Reaksiyon zamanı tipleri

Basit reaksiyon zamanı testlerinde, yalnızca bir uyaran ve bir yanıt vardır. Yani uyaran ve yanıt daima aynıdır. 'Görsele tepki', 'noktayı belirle' ve 'sese tepki' hepsi basit tepki süresini ölçer.

Hatırlama reaksiyon zamanı testlerinde, tepki verilmesi gereken bazı uyarılar 'hafıza kümesi' ve yanıt vermemesi gereken bazı 'dikkat dağıtıcı' uyarılar vardır. Yine sadece bir doğru cevap vardır.

Seçmeli reaksiyon zamanı testlerinde, kullanıcı ekranda harf görüldüğünde, bir harfe karşılık gelen bir tuşa basmak gibi uyarılara karşılık gelen bir yanıt vermelidir. Birden çok uyarı mevcuttur ve farklı uyarılara farklı cevaplar verilir.

Seri reaksiyon zamanı testlerinde ise, uyarın tiplerinin sırasının rastgele olmadığı bir seçim reaksiyon süresi çeşididir. Bunun yerine, y tipinde bir uyarının x tipinde bir uyarın izlemesi muhtemeldir. Test uygulandıka daha hızlı gerçekleştirilebilir çünkü kullanıcı bu dizileri öğrenir ve daha sonra hangi uyarının sunulacağını tahmin etmeye başlar [100].

2.2.3. Reaksiyon zamanını etkileyen faktörler

Reaksiyon zamanı testinin çeşidi, uyarın tipi ve uyarın yoğunluğu, herhangi bir reaksiyon zamanı testini temel etkileyen faktörlerdir, ancak reaksiyon süresini etkileyen çok sayıda etken mevcuttur.

2.2.3.1. Reaksiyon Zamanı Testi Çeşitleri

Uyarıcı tipleri arasındaki reaksiyon süresinin farklılıkları, denekten istenen basit ya da karmaşık yanıt şekline göre de değişir. Basit bir reaksiyon süresinin bir hatırlama reaksiyon süresinden daha kısa olduğu ve seçmeli reaksiyon süresinin hepsinden daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bir araştırmada basit reaksiyon sürelerinin ortalama 220 msn, ancak hatırlama reaksiyon sürelerinin ortalama 384 msn olduğu sonucuna varılmıştır. Bu, karmaşık bir uyarının (örneğin, sembol tanıma) daha yavaş bir reaksiyon süresi ortaya çıkardığı sonucu birçok çalışma ile uyumludur. Daha karmaşık tepkiler ayrıca daha yavaş reaksiyon süreleri ortaya çıkarır. Daha karmaşık tepkilerin daha fazla saklı bilgi gerektirdiği ve dolayısıyla daha uzun sürdüğü belirtilmiştir ve buna "hafıza bidonu" teorisi denilmiştir [100].

2.2.3.2. Uyarın tipleri

Birçok araştırmacı, ses reaksiyonunun ışığa verilen reaksiyondan daha hızlı olduğunu, ortalama işitsel reaksiyon zamanlarının 140-160 msn ve ortalama görsel reaksiyon zamanlarının 180-200 msn olduğunu doğrulamıştır. Belki de bunun nedeni, işitsel bir uyarının beyne ulaşmak için sadece 8-10 msn sürmesidir, ancak görsel bir

uyaranın beyne ulaşma süresi 20-40 msn sürer. Dokusal reaksiyon süresi 155 ms civarındadır [100]. Son zamanlarda görsel bir uyarıcıya değişken reaksiyon süreleri olan kişilerin işitsel bir uyarıcıya da değişken reaksiyon süreleri olduğu tespit edilmiştir [101].

2.2.3.3. Uyarın şiddeti ve ölçüm değışkenliği

Uyarın (zayıf bir ışık gibi) ne kadar zayıf ise, reaksiyon süresinin o kadar uzun olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte, uyarın belirli bir kuvvete ulaştığında, reaksiyon süresi sabit hale gelir. Ayrıca daha uzun süreli görsel uyarınların daha kısa reaksiyon zamanlarına neden olduğu, yine aynı neticenin işitsel uyarınlar için de bulunduğu bildirilmiştir [100]. Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada NCAA futbolcularının tepki sürelerinin, basit bir düşen ölçüm çubuğu ile belirlendiğinde ortalama 203 msn, ancak bir bilgisayarla ölçüldüğünde ortalama 268 msn olduğunu bildirdi. Yani bilgisayar kaynaklı reaksiyon zamanı gecikmeleri olmaktadır [102]. Bir çalışmada, bilgisayar monitörünün simüle edilmiş titreşiminin, ekranda sunulan uyarınlara tepki sürelerinin arttırdığını, hata oranlarını yükselttiğini ve daha fazla görsel yorgunluğa neden olduğu bulunmuştur [103]. Görsel olarak karmaşık web sitelerindeki uygulamalar, kullanıcının uyarılmasını (ve stresi) arttırdığı, ancak kullanıcıların tepki sürelerinin yavaşlattığı tespit edildi [104].

2.2.3.4. Dikkat ve uyarılma

Dikkat dağınıklığının reaksiyon süresini uzattığı bilinmektedir [105]. Genel uyarılma ve özel dikkatin, ortalama uyarılmış potansiyeller ve reaksiyon süresi üzerindeki birleşik etkileri incelenmiştir. “Yüksek” uyarılma altında uyarılan potansiyeller, “düşük” uyarılma altında elde edilenlerden daha büyük bulunmuştur. Ayrıca, reaksiyon süreleri de daha kısa bulunmuştur [106].

Uyarılma seviyesi düşük olduğunda performans uyarılma ile artar yani reaksiyon zamanı kısalır, daha sonra uyarılma artmaya devam ettikçe en iyi uyarılma seviyesinde performans zirveye çıkar ve optimal seviyeye ulaşır yani en kısa reaksiyon zamanına ulaşılır. Ancak bu optimal seviyeden sonra uyarılma seviyesi daha da artarsa performans azalmaya başlar ve reaksiyon zamanı uzar [107]. Bir başka çalışmada orta düzey bir

uyarılma seviyesinin, Yerkes-Dodson Yasası'nın da önerdiği gibi performansın iyileşmesine neden olabileceği görüldü. Optimum uyarılma seviyeleri, kişinin kendi en kısa reaksiyon zamanına ulaşmasına yardımcı olmaktadır [108].

2.2.3.5. Yaş

Basit reaksiyon süresi bebeklikten yirmili yaşların sonlarına doğru kısalmır, daha sonra ellili ve altmışlı yıllara kadar yavaşça uzar ve daha sonra kişi yetmişlerin ötesine girerken daha hızlı uzar. Başka bir deyişle, genel kanının aksine, ergenler muhtemelen yetişkinlerden daha yavaş reaksiyon sürelerine sahiptirler. Ayrıca bu yaş etkisinin karmaşık reaksiyon süresi görevleri için daha belirleyici olduğu bildirilmiştir [109]. Yaşlılarda reaksiyon süresinin uzamasının nedeni yalnızca sinir iletim hızı gibi basit faktörlere bağlı olmayıp aynı zamanda yaşlıların daha dikkatli olmaya çalışmaları ve verecekleri cevapları daha detaylı bir şekilde vermeye çalışmalarına da bağlıdır [100].

2.2.3.6. Cinsiyet

Hemen hemen her yaş diliminde, erkekler kadınlardan daha hızlı tepki sürelerine ve daha kısa reaksiyon zamanına sahip bulunmuştur [109]. Eski bir çalışmada, bir ışığa cevap olarak bir tuşa basma zamanının erkekler için 220 msn ve kadınlar için 260 msn olduğu; ses için ise erkeklerde 190 msn ve kadınlarda 200 msn olduğu bildirildi. Başka bir çalışma, erkeklerde 227 msn ile kadınlarda 242 msn arasında bir reaksiyon süresi olduğunu bildirmiştir [100]. Reaksiyon zamanındaki yaşa bağlı uzamanın erkeklerde ve kadınlarda aynı olduğu tespit edilmiştir [110]. Diğer bir çalışmada erkek futbolcular kadın lakros sporu oyuncularıyla karşılaştırıldığında, erkeklerin hem görsel hem de işitsel uyarılara daha hızlı yanıt verebildikleri tespit edilmiştir [111]. Bazı çalışmalar ise kadınların daha hızlı bir işleme kabiliyetine sahip olduğunu ve dolayısıyla erkeklere göre daha kısa bir reaksiyon süresine sahip olduklarını göstermektedir [8].

2.2.3.7. Beden kütle indeksi (BKİ)

Her iki yaş grubundaki erkek ve kadınlarda BKİ ile reaksiyon zamanları (görsel ve işitsel) arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur. Bu bulgu, daha önce yapılan çalışmalardaki daha yüksek BKİ olan kişilerin diğerlerine göre daha yavaş tepki gösterdiği gözlemiyle tutarlıdır. Araştırmada, BKİ'si daha yüksek olan kadınların, erkeklere göre daha yüksek reaksiyon süreleri olduğu ancak anlamlı olmadığı ortaya konmuştur [8].

2.2.3.8. Dominant el

Bir bilgisayar faresi kullanılarak yapılan bir deneyde, sağ elini kullanan kişilerin sağ elleriyle daha hızlı oldukları, ancak solak insanların iki eliyle aynı derecede hızlı oldukları tespit edilmiştir. Tercih edilen el genellikle daha hızlı bulunmuştur [112]. Başka bir çalışmada uyarın eşzamanlı olarak beynin her iki hemisferine sunulduğunda, iki elin de dahil olduğu tepkilerin daha hızlı olduğu bulunmuştur [113]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada erkeklerin ve kadınların sağ ve sol ellerini kullandıklarında reaksiyon zamanı arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ve bu iki farklı ölçüm yöntemiyle tespit edilmiştir [114].

2.2.3.9. Deneme tekrarı ve hatalar

Deneklerin bir reaksiyon zamanı testine yeni başladıkları performansı, bu testi yeteri kadar deneme yaptıktan sonraki performanslarına göre daha düşük seviyede yani daha uzun reaksiyon zamanında tamamladığı bulunmuştur. Ayrıca, eğer denek bir hata yaparsa (uyarın sunulmadan önce tuşa basmak gibi), testin devamındaki uyarılarda daha temkinli davranmak üzere yavaşlar [100]. Ayrıca test sırasında, bir hata yapmakla suçlanan deneklerin bir sonraki uyarılarda doğru bir seçim yapmaktan ziyade daha da yavaşladıkları tespit edilmiştir [115]. Görsel bir uyarana tepki süresinin (reaksiyon zamanının) üç haftalık uygulamada azaldığı saptanmıştır [100]. Karmaşık bir görevdeki eğitimin ya da denemenin hem tepki süresini kısalttığı hem de doğruluğu artırdığı tespit edilmiştir [116].

2.2.3.10. Yorgunluk

Yorgunluğun, reaksiyon zamanını uzattığı bulunmuştur. Ayrıca yorgunluktan kaynaklanan bu uzamanın, reaksiyon zamanı görevi karmaşık olduğu zaman basit olduğu zamandan daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Zihinsel yorgunluk, özellikle uyku hali en büyük etkiye sahiptir. Tek başına kas yorgunluğunun reaksiyon süresine etkisi olmadığı bulunmuştur [100]. Bir çalışmada uykusuzluk yaşamayan yaşlılarda reaksiyon zamanları gençlerden daha yavaş bulunmuştur. Ancak, 24 saatlik uyku yoksunluğundan sonra, genç deneklerin (20-25 yaş) reaksiyon zamanları uzamış, yaşlı deneklerinki (52-63 yaş) ise neredeyse etkilenmeden kalmıştır [117]. Uyku yoksunluğunun deneklerin daha yavaş reaksiyon sürelerine ve bir test süresi boyunca uyarıcıları kaçırmalarına neden olduğu bulunmuştur [118]. Kısa süreli uyku kısıtlamaları, performansta eksikliklere ve aynı zamanda uyku kaybının miktarına ve süresine karşılık gelen EEG yavaşlamasına yol açar. Bu da bir çaba veya telafi belirteci olduğu düşünülen yüksek frekanslı EEG oluşmasına neden olmaktadır [119].

2.2.3.11. Alkol

Alkol reaksiyon süresini etkilemektedir [120]. Bir çalışmada, bir ile altı kutu bira içen yetişkin kadınların, bir seçim reaksiyon zamanı testinde daha fazla seçim hatası yaptılar, ancak ertesi sabahki reaksiyon zamanlarında gecikme olmadığı tespit edilmiştir [121]. Bir diğer çalışmada hem hızlı hem de yavaş frekans uyarıcılarını kullanan testler, alkolün premotor reaksiyon zamanını yavaşlattığını ve motor reaksiyon zamanı üzerinde tespit edilebilir bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Yani reaksiyon süresinin alkolle yavaşlatılmasının kas aktivitesinin değil, kas aktivasyonunun yavaşlamasından kaynaklandığı bulunmuştur [122].

2.2.3.12. Egzersiz

Egzersiz, reaksiyon süresini etkileyebilmektedir. Fiziksel olarak aktif olan deneklerin daha kısa reaksiyon zamanına sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca dakikada 115 atımlık bir kalp hızına ulaşan egzersiz seviyesindeki deneklerin en hızlı reaksiyon

sürelerine sahip oldukları gösterilmiştir [100]. Basketbol ve beyzbol sporuyla uğraşan kolej öğrencilerinin sedanter öğrencilere kıyasla daha hızlı tepki sürelerine sahip olduğu bulunmuştur [123]. Yine bir çalışmada bisiklet üzerinde yapılan egzersizin tepki sürelerini iyileştirdiği sonucuna varılmıştır [124]. Büyük çalışmalar gözden geçirilmiş ve fiziksel egzersizin yaşlı bireylerin reaksiyon sürelerine etki etmediği gösterilmiştir. Yazarlar ayrıca egzersizin dikkat, genel biliş, hafıza ve diğer bazı zihinsel işlev ölçüleri konusunda yetersiz sonuçlar verdiğini de bildirmiştir [125]. Yakın zamanda yapılan çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olmamasına rağmen egzersizler, görsel reaksiyon süresini iyileştirmek için kullanılabilir şeklinde yorumlanmıştır [126].

2.2.3.13. Uyarıcı madde ve ilaçlar

Kafeinin reaksiyon zamanı üzerine etkileri çalışılmıştır. Orta dozdaki kafeinin, deneklerin hedefi lokalize etme zamanını ve reaksiyon zamanı görevinde yanıt hazırlığı için harcadığı zamanı azalttığı bulunmuştur [127]. Kafeinin, uyanıklığı artırabileceği ve alkol kullanımından sonra reaksiyon süresini iyileştirmekle birlikte, bir sürücüdeki alkol etkilerini (vücutta sallanma gibi) tamamen önlemediği bulunmuştur [128]. Bir fincan kahvede bulunan kafein miktarının, yapılan bir testte reaksiyon süresini kısalttığı ve dikkatin dağılmasına karşı koyma kabiliyetini artırdığını ve tüketimden birkaç dakika sonra bunu yaptığı bulunmuştur [129].

Sigara içenlerin nikotin bandı taktıklarında bir reaksiyon zamanı görevinde daha hızlı tepki sürelerine sahip oldukları ve sigara içmeyenlerin bile nikotin bandı taktığında daha iyi reaksiyon süresine sahip oldukları (muhtemelen bellek iyileştirici etkisi ile) tespit edilmiştir [130]. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, amfetaminin reaksiyon sürelerini hızlandırdığı ve ayrıca deneklerde uyarıcıdan önce hatalı tepki sıklığını artırdığı bulunmuştur [131]. Çocuklarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun tedavisinde kullanılan uyarıcı bir ilaç olan metilfenidat verildiğinde, bir reaksiyon zamanı görevindeki süreyi azalttığı bildirildi [132].

2.2.3.14. Santral sinir sistemi ilaçları

Hastanede yüksek doz benzodiazepin, opioid ve antipsikotik grubu ilaç alanlar, SSRI ve SNRI gruplarını aşırı doz alan plasebo grubu ile karşılaştırıldığında reaksiyon sürelerini önemli ölçüde yavaşlattığı bulunmuştur [133]. Bir çalışmada duloksetinin FMS hastalarında bilişsel fonksiyon üzerine etkilerine bakılmış olup olumlu ya da olumsuz bir etki bulunamamıştır [134]. Sağlıklı gönüllülerde pregabalin kullanımının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada bilişsel fonksiyonlar üzerine yapılan çoğu değerlendirmede pregabalinin plasebodan farklı anlamlı bir etkisi bulunamamıştır [135]. Preemptif pregabalinin plasebo ve diklofenak kombinasyonu ile karşılaştırıldığı laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında, postoperatif ağrı, analjezik tüketimi ve bilişsel işlevler üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre pregabalin uygulaması, kognitif fonksiyonları bozmamaktadır [136]. Yapılan başka bir çalışmada pregabalin 8 haftada 600 mg/gün'e titre edilmiştir. Başlangıçta ve 12 haftalık tedaviden sonra bilişsel test uygulanmıştır. Pregabalinin geleneksel dozlarda ve titrasyonlarda, sağlıklı gönüllülerde plaseboya göre hafif düzeyde negatif bilişsel etkileri görülmüştür. Bu çalışma, 600 mg/gün pregabalinin, sağlıklı gönüllülerdeki bazı görevler üzerinde bilişsel olumsuz yönde etkilediğini gösteren sınıf I düzeyde kanıtlar sunmaktadır [137].

Majör depresif bozukluğu olan hastalarda, TSA'lar, SSRI'lar ve SNRI'lar ile tedavi edilenlerin ilaç almayan kontrol grubu ile kognitif fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Görsel hafıza, her üç grup ilacı alan hastalarda da kontrol grubuna göre daha kötü bulunmuştur. Daha önemlisi, Stroop testiyle değerlendirilen yürütme işlevinin yalnızca TSA alan hastalarda önemli ölçüde bozulduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre antidepresanlara bağlı bilişsel bozulma, TSA grubunda SSRI/SNRI grubuna göre daha belirgin bulunmuştur [138]. Pregabalin ve duloksetinin postoperatif ağrı skorları ve bilişsel işlevler üzerindeki etkisini karşılaştıran bir çalışmada, preoperatif duloksetin 60 mg kullanımının, ameliyat sonrası ağrı üzerinde bilişsel işlev üzerinde ilaçla ilgili olumsuz etkilerin daha az görülmesiyle benzer bir analjezik etkiye sahip olduğu için, pregabalin 75 mg'a göre faydalı bir alternatif olabileceği bildirilmiştir. Yani bu çalışmaya göre pregabalin, duloksetine göre bilişsel fonksiyonları daha çok bozmaktadır [139].

2.3. Fibromiyalji Sendromu ve Reaksiyon Zamanı

FMS tanılı hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğu görüldüğü birçok çalışma ile kanıtlanmıştır. Yaklaşık %60 civarı hastada kognitif bulgular görülmektedir [40]. Öznel bilişsel şikayetler, bellek sorunları, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü ve kelime kaybı gibi kognitif semptomlar FMS hastaları tarafından sıklıkla bildirilmektedir. Objektif nörofizyolojik testler, FMS hastalarında, seçici dikkat ve yürütücü işlev bozukluğunun yanı sıra, sağlıklı bireylere göre daha kötü çalışma, epizodik, semantik ve örtük bellek performansı ile karakterize edilen, en azından hafif bilişsel eksiklikleri doğrulamıştır. Ayrıca, FMS hastaları ve sağlıklı bireyler arasında bilişsel performans farkı olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [140].

Kognitif fonksiyonun objektif bir ölçüm şekli de reaksiyon zamanıdır. FMS hastalarında yürütücü kontrolünün ve dikkatin azaldığı yani reaksiyon süresinin yavaşladığı gösterilmiştir [141]. FMS tanılı hastalarda, reaksiyon zamanı görevi sırasında beyin kan akımı ve kalp hızı yanıtlarının incelendiği bir çalışmada, FMS'li hastalar sağlıklı katılımcılardan anlamlı derecede daha yavaş reaksiyon zamanı göstermişlerdir. Komorbid depresyon veya anksiyete bozuklukları olan veya merkezi sinir sistemini etkileyen ilaç kullanan FMS hastaları arasında anlamlı bir reaksiyon zamanı farkı ortaya çıkmamıştır. Belirgin olmamakla birlikte, anksiyolitik alan FMS hastalarında bu ilacı almayan hastalara göre hafifçe daha yavaş reaksiyon zamanı gözlenmiştir. FMS grubunda, endişe hali, sürekli anksiyete, duygusal ağrı uzamış reaksiyon zamanı ile ilişkili bulunmuştur. Ağrı, bilişsel işlemlerle de ilişkili beyin alanlarını harekete geçiren dikkat gerektiren bir durumdur. Ağrı şiddeti, FMS hastalarında reaksiyon zamanı etkileyen en güçlü negatif faktör olarak bulunmuştur. Hastaların klinik ağrı şiddeti, reaksiyon zamanı ve beyin kan akımı yanıtlarıyla ilişkili bulunmuştur [140].

Yapılan bir çalışmada FMS hastalarının psikomotor ve bilişsel performanslarının, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Hastalar ve sağlıklı kontroller test performansında yaşa bağlı düşüş göstermiştir [142]. Bir çalışmada FMS hastalarında ve sağlıklı kontrollerde distraksiyon kaynaklı analjezi, bilişsel performans ve serebral aktivasyon paternlerini araştırmak için Stroop renk kelimesi görevi (SCWT) kullanıldı. FMS hastalarının sağlıklı kontrollerden

daha uzun reaksiyon zamanları bulundu. Ayrıca FMS hastalarında bilişsel zorluklar daha uzun reaksiyon zamanı şeklinde yansımakla birlikte; muhtemelen bu hastalarda bilişsel öğrenme güçlüğü kaudat çekirdek ve hipokampusun aktivasyonunun azalmasıyla ilişkiliydi [143].

Farklı bir çalışmada FMS hastaları, görsel hız algısı ve konuşma üretim hızının kritik parametreler olduğu hızlı görevler üzerinde sağlıklı kontrollerden daha düşük bilişsel performans göstermiştir [6]. Bir diğer çalışmada seçmeli işlem hızı açığı, FMS'li hastaların önemli bir kısmında görülmüştür. FMS'li hastalar aynı miktarda uyarıcı bilgiyi işlemek için daha fazla zamana ihtiyaç duymuşlardır. Aynı zamanda görsel uyarıcılar (alfabetik semboller), FMS'li hastalar tarafından kontrol grubundan ortalama 203 msn daha yavaş sözlü olarak işlenmiştir; bu aynı uyarıcı kelimeyi okumak için normal süre zarfından %48 (203/417 msn) zaman artışına denk gelir. Temelde, FMS'li hastalar aslında aynı işi kabaca yarı hızda yapıyorlar demektir. Makul bir varsayım, iyi bilinen bilgilerin işlenmesindeki gecikmeler, duyuşal girdi ve çıktı arasında geçen süreyi artırmakta ve böylece çalışan diğer entegre bilişsel sistemlerin doğal zamanlamasını ve sıralanmasını etkilemektedir [144]. FMS'li hastalarda çeşitli bilişsel alanlardaki nöropsikolojik değerlendirme dikkat/yürütme işlevi ve işlem hızı (rakam sembol değiştirme kodlaması ile ölçülen) performansının kontrol grubundaki katılımcılara kıyasla anlamlı derecede daha zayıf bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada aynı gruptaki katılımcılarda yaşa bağlı bilişsel performansta düşüş de gözlenmiştir [145].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniğine 1 Mart 2019- 1 Eylül 2019 tarihleri arasında başvuran 18-65 yaş aralığında FMS tanı kriterlerini karşılayan 112 kadın hasta ve 110 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu dahil edildi. FMS tanısı 2010 ACR tanı kriterleri kullanılarak koyuldu [46].

Çalışma öncesi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.02.2019 tarih ve 2019-03/15 sayılı onay alındı. Araştırma Helsinki Deklarasyonu kriterlerine uygun şekilde yürütülüp veri toplama formları uygulanmadan önce katılımcılara çalışma hakkında bilgilendirme yapılarak çalışmaya katılmada gönüllülük esası dikkate alındı. Kabul edenlere “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” temel alınarak çalışma ile alakalı detaylı bilgiler anlatıldı ve onayları alındı.

3.1. Hasta Grubu Seçimi

Hasta gruba ACR 2010 FMS tanı kriterlerine göre tanı almış 18-65 yaş arası 112 kadın FMS hastası dahil edildi. Dışlama kriterleri ise şu şekildedir:

1. 18 yaşın altında olmak ve 65 yaşın üzerinde olmak
2. Erkek olmak
3. Çalışmaya katılmayı reddetmek
4. İleri derecede görme problemi olmak
5. Üst ekstremitelerini yeterli derecede kullanamayacak düzeyde radikülopati, miyelopati, mononöropati veya polinöropati, mekanik eklem hastalığı, inflamatuvar eklem hastalığı, ampute ekstremiteler gibi hastalıkları varlığı
6. Kognitif fonksiyonları bozacak ek sistemik hastalık varlığı (Hipotiroidi hastalığı gibi)
7. Gebelik dönemi varlığı

8. Reaksiyon zamanı sonuçlarını etkileyebilecek FMS tedavisi dışı ilaç kullanımı (antipsikotikler, metilfenidat, levotiroksin, metimazol gibi)

3.2. Kontrol Grubu Seçimi

Kontrol gruba ise 18-65 yaş arası 110 kadın dahil edildi. Dışlama kriterleri şu şekildedir:

1. 18 yaşın altında olmak ve 65 yaşın üzerinde olmak
2. Erkek olmak
3. Çalışmaya katılmayı reddetmek
4. İleri derecede görme problemi olmak
5. Üst ekstremitelerini yeterli derecede kullanamayacak düzeyde radikülopati, miyelopati, mononöropati veya polinöropati, mekanik eklem hastalığı, inflamatuvar eklem hastalığı, ampute ekstremitelik gibi hastalıkları varlığı
6. Kognitif fonksiyonları bozacak ek sistemik hastalık varlığı (Hipotiroidi hastalığı gibi)
7. Gebelik dönemi varlığı
8. FMS varlığı
9. FMS tedavisindeki ilaçlardan kullanmak

3.3. Değerlendirme Parametreleri

3.3.1. Demografik özellikler

Her iki grupta bulunan kadınların yaş, boy, kilo, VKİ, eğitim durumu, medeni durum, meslek bilgileri, egzersiz durumu, alkol kullanımı, sigara kullanımı, kahve tüketimi, dominant üst ekstremitelik kullanımı, kullandığı ilaçlar ve hasta grubunun ek olarak semptom süresi bilgileri sorgulandı ve kaydedildi (Ek-1).

3.3.2. Kullanılan ölçekler

Tüm katılımcılar ACR 2010 tanı kriterlerine göre değerlendirildi. FMS hastalarının ve kontrol grubunun fibromiyalji etki anketi (FEA), Beck depresyon ölçeği (BDÖ), yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ), Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ) skorları kaydedildi. Bunların dışında her iki grubun da görsel reaksiyon zamanı ölçüldü ve kaydedildi.

3.3.2.1. Fibromiyalji ACR 2010 tanı kriterleri

FMS hastalarının tanısını doğrulamak veya hastalara yeni tanı koymak için ACR 2010 kriterleri kullanıldı (Ek-2). ACR 2010 yılında, hassas noktaların tanı kriterleri arasında yer almadığı, yaygın ağrı indeksi (YAI) ve semptom şiddet skalasının (SSS) dahil edildiği yeni tanı kriterlerini yayınlamıştır (Tablo 3) [46]. YAI tanımlanmış 19 vücut bölgesinden ağırlı olan bölgelerin sayısını gösterir, SSS puanı ise yorgunluk, dinlenmeden uyanma, bilişsel semptomlar ve bir dizi somatik semptomun derecesini ifade eder [34]. FMS tanı kriterlerini tanımlamak için YAI ve SŞ skalası birlikte kullanılmış olup: (YAI ≥ 7 ve SSS ≥ 5) veya (YAI 3-6 VE SSS ≥ 9) [46].

3.3.2.2. Fibromiyalji etki anketi (FEA)

FMS hastalarında fonksiyonel durumu değerlendirmede kullanılan bir ölçektir. FEA'yı kullanarak hastalık aktivitesini ölçmeyi amaçladık (Ek-3). FEA, Burckhardt ve ark. [146] tarafından geliştirilmiş olup; Türkçe versiyonunun geçerlik ve güvenilirlik çalışması ise Sarmer ve ark. [147] tarafından yapılmıştır. Bu ölçek hastalığın şiddeti ve tedavi takibinde kullanılmaktadır [147].

FEA, ana başlık altında 10 sorudan oluşmaktadır. İlk başlık, fiziksel fonksiyonu değerlendiren her biri 0-3 arasında puanlanan 11 alt başlık halinde soru içerir. 0 puan: her zaman, 1 puan: çoğu zaman, 2 puan: ara sıra, 3 puan: asla şeklinde cevaplar Likert tipi

skala ile puanlandırılır. 11 sorudan maksimum 33 puan alınabilir. Katılımcı tarafından cevaplanan soruların puanları toplanır, soru sayısına bölünür ve 0-3 arası bir ortalama sonuç ortaya çıkar ve elde edilen sonuç 3,33 ile çarpılarak normalize edilir. İkinci soruda, kişinin kendini iyi hissettiği gün sorulmaktadır ve düşük rakam bozukluğun fazla olduğunu gösterir. Yani hesaplama yapılırken ters skorlama yapılmalıdır çünkü hastanın kendini kötü hissettiği günler belirlenmelidir. Hastanın işaretlediği değer 7'den çıkarılır. Elde edilen sonuç 1,43 ile çarpılarak normalize edilir. Üçüncü soruda, kişinin geçen hafta işe gidemediği veya işlerini yapamadığı günler sorulmaktadır ve yüksek rakam bozukluğun fazla olduğunu gösterir. İşaretlenen değer direk puanlanır ve 1,43 ile çarpılarak normalize edilir. 4-10 arası sorular ise hasta tarafından 0-10 arasında puanlanır [148]. Toplam 0-100 arası skor alınabilmektedir. Bu ankete göre yapılan analizde 0 ile 39 arasında bir FEA toplam skoru hafif bir etkilenimi, 39 ile 59 arası skor orta düzeyde etkilenimi ve 59 ile 100 arasındaki skor ise ciddi bir etkilenimi göstermektedir [149].

3.3.2.3. Beck depresyon ölçeği (BDÖ)

BDÖ ilk defa Beck ve ark. Tarafından [150] 1961'de hastalarda depresyon seviyesini ölçmek amacıyla kullanılmıştır. BDÖ, hastaların depresyonda gözlenen bedensel, duygusal, bilişsel ve motivasyonel belirtileri ölçerek depresyon düzeyini belirlemek için geliştirilmiştir [150]. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise 1988 yılında Hisli ve ark. [151] tarafından yapılmıştır. BDÖ ile katılımcıların depresyon düzeyini ölçmeyi amaçladık (Ek-4). Bu ölçekte toplam 21 soru yer almaktadır ve anket şeklindedir. Ankette hastalardan son bir hafta içerisinde ruh durumunu göz önünde bulundurarak kendilerini nasıl hissettiklerini ifade eden seçeneği işaretlemeleri istenir. Her sorunun cevabı 4 seçenekten oluşur. Seçenekler en iyi durumdan, en ağır duruma göre 0-3 aralığında puanlanmıştır. Toplam en yüksek puan 63'tür. 0-9 puan arası depresyon yok ya da minimal depresyon, 10-18 puan arası hafif ile orta derecede depresyon, 19-29 puan arası orta ile şiddetli derece depresyon, 30 puan ve üzeri şiddetli depresyon şeklinde değerlendirilir [152].

3.3.2.4. Yorgunluk şiddet ölçeği (YŞÖ)

YŞÖ ilk kez Krupp ve ark. [153] tarafından 1989'da hastalarda yorgunluk seviyesini ölçmek amacıyla kullanılmıştır. FMS hastalarında YŞÖ Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması ise 2012 yılında Gençay ve ark. [154] tarafından gerçekleştirilmiştir. YŞÖ kullanılarak katılımcıların yorgunluk düzeyini ölçmeyi amaçladık (Ek-5). Bu ölçek, anket şeklinde 9 maddeden oluşmaktadır ve her madde son bir hafta içinde ne derecede yorgun hissedildiğini sorgulamaktadır. Her bir madde 1-7 arasında (1=kesinlikle katılmıyorum, 7=kesinlikle katılıyorum) skor almaktadır ve toplam skor 9 maddenin ortalaması alınarak elde edilmektedir. Maksimum skor 7'dir. Patolojik yorgunluk için 4 ve üstü değer olarak belirlenmiştir. Toplam skor ne ölçüde yüksekse yorgunluk o derece fazladır [154].

3.3.2.5. Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ)

PUKİ, 1989 yılında Buysse ve ark. [155] tarafından ilk kez geliştirilmiş olup, bir aylık dönem süresince uyku kalitesi ve uyku ile ilişkili bozuklukları sorgulamakta olan toplam 24 maddelik bir ölçektir. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması 1996 yılında Ağargün ve ark. [156] tarafından gerçekleştirilmiştir. PUKİ ile uyku kalitesi değerlendirilecektir (Ek-6). Toplam 24 sorudan oluşmaktadır. Bu sorulardan 19'u kendini değerlendirme sorusudur ve birey kendisi doldururken, kalan 5 maddeyi ise bireyin uykusunu gözlemleyebilecek bir eş veya oda arkadaşı cevaplamalıdır. Puanlanan 18 madde 7 bileşen puanı biçiminde gruplandırılmıştır. Bileşenlerin bir kısmı sadece bir maddeden bir kısmı ise birkaç maddenin gruplandırılmasıyla oluşmaktadır. Ölçekteki her bir madde 0-3 arasında puanlanmaktadır. 7 bileşenin toplamı, toplam indeks skorunu vermektedir. Toplam skor 0-21 arasında değişmektedir. Toplam skorun yüksek olması uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir. Bu skor, 5 ve üzerindeyse kötü uyku kalitesi olduğunu gösterir [155, 156].

3.3.2.6. Görsel reaksiyon zamanı ölçümü

Reaksiyon zamanı kognitif fonksiyonun objektif bir ölçüm şeklidir. Çalışmamızda kognitif fonksiyonu değerlendirmek amacıyla görsel reaksiyon zamanı ölçümünü kullandık. Hasta ve kontrol grubu arasında görsel reaksiyon zamanı süreleri karşılaştırıldı. Ayrıca yukarıda belirtilen ölçekler ile reaksiyon zamanı arasındaki korelasyonlar değerlendirildi.

Çalışmamızda FMS hastalarının ve kontrol grubunun bilgisayar yardımıyla görsel reaksiyon zamanını ölçüldü ve kaydedildi (Ek-1) (Şekil 3). Katılımcıdan bilgisayar ekranında görsel uyarı değiştiği anda bilgisayarı kontrol eden fiziksel bir kontrol kumandası olan butona hızlı bir şekilde basması istendi. Görsel uyarılar arasında sabit belirli zaman aralıkları mevcuttu. Bilgisayar ekranına dikkat verilmesi istenerek görsel uyarının değiştiği an ile butona basma anı arasındaki süre bilgisayar programı ile ölçülerek reaksiyon zamanı belirlendi. Reaksiyon zamanı ölçülmeden önce, bilgisayar ekranında katılımcıların göreve alışmasını sağlamak için 5-10 kez görsel uyarı verilerek deneme yapıldı. Katılımcılar, deneme yaptıktan sonra 15 kez görsel uyarı verilerek gerçekleştirilen reaksiyon zamanı görevini yerine getirdi. Her bir görsel uyarıda katılımcının reaksiyon zamanı ölçüldü. Ortalama reaksiyon zamanı ölçümünde ise uç değerler çıkartılarak diğer değerlerin ortalaması alındı.

3.3.3. Laboratuvar değerlendirmeleri

Hastaların ve kontrol grubundaki katılımcıların hepsine rutin kan tetkikleri (hemogram, sedimentasyon, CRP, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, D vitamini düzeyi, B12 vitamin düzeyi) bakıldı. Çalışma kriterlerine uymayanlar çalışmadan çıkarıldı. FMS'yi taklit edebilecek sistemik hastalıkları bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca hipotiroidi gibi kognitif fonksiyonları etkileyebilecek hastalıkları bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Şekil 3: Görsel Reaksiyon Zamanı



Msn: milisaniye

Bu şekil, reaksiyon zamanını uyarının sunumu (uyaran kırmızı ekran) ve o uyarana verilen tepki (el düğmeye bastığında) arasındaki süre olarak göstermektedir.

3.4. İstatistik

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Sonuçlar sayı, yüzde, ortalama \pm standart sapma ve median (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Verilerin dağılımı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İki grup arası karşılaştırma devamlı değişkenler için bağımsız örneklem t testi, kategorik değişkenler için Ki-Kare testi ile yapıldı. Çoklu grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Korelasyonlar Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 112 FMS hastası ve 110 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 222 kadın dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 46.93 ± 9.25 yıl iken sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 44.90 ± 10.57 yıl idi. VKİ ortalaması hasta grubun 31.59 ± 5.65 kg/m^2 iken kontrol grubunda 30.39 ± 6.33 kg/m^2 olarak bulundu. Her iki grubun yaş dağılımı ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 9’da gösterilmiştir. İki grup arasında sosyodemografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Dominant ekstremiteler, sigara ve alkol kullanımı, kahve tüketimi, egzersiz durumu ise Tablo 10’da gösterilmiştir. Her iki grupta Tablo 10’da gösterilen özellikler açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında YAI, SŞS (2010 ACR kriterlerine göre), FEA, BDÖ, YŞÖ ve PUKİ klinik ölçekleri açısından karşılaştırıldı. YAI ortalaması hasta grubunda 12.97 ± 2.5 iken sağlıklı kontrol grubunda 2.82 ± 1.29 idi. SŞS ortalaması hasta grubunda 7.57 ± 1.75 iken kontrol grubunda 4.15 ± 1.47 idi. FEA skor ortalaması hasta grubunda 67.62 ± 12.06 iken kontrol grubunda 39.77 ± 10.07 idi. BDÖ skor ortalaması hasta grubunda 17.20 ± 6.72 iken kontrol grubunda 11.69 ± 5.01 idi. YŞÖ skor ortalaması hasta grubunda 4.46 ± 0.99 iken kontrol grubunda 2.87 ± 0.88 idi. PUKİ skor ortalaması hasta grubunda 8.97 ± 3.52 iken kontrol grubunda 6.47 ± 3 idi. Bütün klinik ölçeklerde hasta grubu, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek skorlara sahipti ($p < 0.001$). Bulgular Tablo 11’de gösterilmiştir.

FMS hastalarının ve kontrol grubunun görsel reaksiyon zamanı kaydedildi ve karşılaştırıldı. FMS hastalarının reaksiyon zamanı ortalaması 320.08 ± 45.33 msn iken sağlıklı kontrol grubunun reaksiyon zamanı ortalaması 248.85 ± 28.64 msn idi. İki grubun görsel reaksiyon zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0.001$). Hasta grubunda reaksiyon zamanı uzamış (yavaş) olarak bulundu. Bulgular Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 9: Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyo-Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	HASTA (n:112)	KONTROL (n:110)	P
Yaş (ortalama±SS)	46.93±9.25	44.90±10.57	0.128
VKİ (kg/m²)	31.59±5.65	30.39±6.33	0.139
Gelir (n) (%)			
Asgari ücret altı	3 (2.7)	1 (0.9)	0.471
Asgari ücret	33 (29.5)	38 (34.55)	
Asgari ücret üstü	76 (67.8)	71 (64.55)	
Medeni durum (n) (%)			
Evli	101 (90.2)	98 (89.1)	0.471
Bekar	6 (5.3)	8 (7.3)	
Dul/Boşanmış	5 (4.5)	4 (3.6)	
Eğitim durumu (n) (%)			
Okur-yazar değil	21 (18.8)	18 (16.3)	0.074
İlkokul mezunu	58 (51.8)	44 (40)	
Ortaokul mezunu	11 (9.8)	8 (7.3)	
Lise mezunu	13 (11.6)	19 (17.3)	
Üniversite ve üstü	9 (8)	21 (19.1)	
Meslek (n) (%)			
Çalışıyor	13 (11.6)	18 (16.4)	0.388
Çalışmıyor/Ev hanımı	97 (86.6)	88 (80)	
Emekli	2 (1.8)	4 (3.6)	

SS: standart sapma, VKİ: vücut kütle indeksi, kg: kilogram, m²: metrekare, kg/m²: kilogram/metrekare, n: sayı, %: yüzde

Tablo 10: Hasta ve Kontrol Grubunun Dominant Ekstremitte, Sigara ve Alkol Kullanımı, Kahve Tüketimi ve Egzersiz Açısından Karşılaştırılması

	HASTA (n: 112)	KONTROL (n: 110)	P
Dominant ekstremitte (n) (%)			
Sağ	107 (95.5)	105 (95.5)	0.977
Sol	5 (4.5)	5 (4.5)	
Sigara kullanımı (n) (%)			
Evet	9 (8)	12 (11)	0.465
Hayır	103 (92)	98 (89)	
Alkol kullanımı (n) (%)			
Hiç	112 (100)	109 (99)	0.312
Nadiren	0 (0)	1 (1)	
Kahve tüketimi (n) (%)			
Yok	64 (57.1)	68 (61.8)	0.514
Günde 1-2 fincan	44 (39.3)	40 (36.4)	
Günde 3-4 fincan	2 (1.8)	2 (1.8)	
Günde 4 fincandan fazla	2 (1.8)	0 (0)	
Egzersiz durumu (n) (%)			
Hiç	68 (60.7)	62 (56.4)	0.540
Haftada 1-2 gün	19 (17)	27 (24.5)	
Haftada 3-4 gün	14 (12.5)	13 (11.8)	
Haftada 4 günden fazla	11 (9.8)	8 (7.3)	

N: sayı, %: yüzde

Farmakolojik tedavi almayan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun görsel reaksiyon zamanı ortalaması karşılaştırıldı. Bu iki grup, görsel reaksiyon zamanı açısından karşılaştırıldığında farmakolojik tedavi almayan hasta grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre reaksiyon zamanı istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamış bulundu ($p<0.001$). Bulgular Tablo 13’de gösterilmiştir.

FMS hastalarını farmakolojik tedavi almayan, gabapentinoid sınıfı ilaç alan, SNRI/SSRI sınıfı ilaç alan ve çoklu farmakolojik tedavi alan gruplara ayırdık. Sadece bir hasta trisiklik antidepresan grubu ilaç almaktaydı ve bu hastayı karşılaştırmaya dahil etmedik. Farmakolojik tedavi almayan 46 hasta, gabapentinoid sınıfı ilaç alan 12 hasta, SNRI/SSRI sınıfı ilaç alan 34 hasta, çoklu tedavi alan ise 19 hasta mevcut idi. Belirtilen grupları reaksiyon zamanı açısından birbiriyle karşılaştırdık. Bu gruplar karşılaştırıldığında, gruplar arasında reaksiyon zamanları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Bulgular Tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 11: Hasta ve Kontrol Grubunun Klinik Ölçekler Açısından Karşılaştırılması

	HASTA (n: 112) (Ortalama±SS)	KONTROL (n: 110) (Ortalama±SS)	P
Yaygın ağrı indeksi	12.97±2.5	2.82±1.29	<0.001
Semptom şiddet skalası	7.57±1.75	4.15±1.47	<0.001
Fibromiyalji etki anketi	67.62±12.06	39.77±10.07	<0.001
Beck depresyon ölçeği	17.20±6.72	11.69±5.01	<0.001
Yorgunluk şiddet ölçeği	4.46±0.99	2.87±0.88	<0.001
Pittsburgh uyku kalite indeksi	8.97±3.52	6.47±3	<0.001

SS: standart sapma, n: sayı

FMS hastalarında reaksiyon zamanı ile YAI ve SSS (2010 ACR kriterlerine göre), FEA, BDÖ, YŞÖ ve PUKİ arasındaki korelasyonlara bakıldı. Bulgulara göre FMS hastalarında reaksiyon zamanı ile FEA ($r=0.290$, $p=0.002$), BDÖ ($r=0.253$, $p=0.007$) ve PUKİ ($r=0.312$, $p=0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyonlar tespit edildi. Ancak reaksiyon zamanı ile YAI, SSS ve YŞÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi ($p>0.05$). Bulgular Tablo 15’de özetlendi.

Tablo 12: Hasta ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Reaksiyon Zamanı Karşılaştırılması

	HASTA (Ortalama±SS)	KONTROL (Ortalama±SS)	P
Reaksiyon Zamanı (msn)	320.08±45.33	248.84±28.64	<0.001

SS: standart sapma, msn: milisaniye

Tablo 13: Farmakolojik Tedavi Almayan Hasta Grubu ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Reaksiyon Zamanının Karşılaştırılması

	İLAÇ KULLANMAYAN HASTA (Ortalama± SS)	KONTROL (Ortalama± SS)	P
Reaksiyon Zamanı (msn)	319.91±47.30	248.84±28.64	<0.001

SS: standart sapma, msn: milisaniye

Tablo 14: FMS Hastalarında İlaç Gruplarına Göre Reaksiyon Zamanının Karşılaştırılması

	İLAÇ KULLANMAYAN (n:46)	SNRI/SSRI SINIFI KULLANAN (n:34)	GABAPENTİNOİD SINIFI KULLANAN (n:12)	ÇOKLU İLAÇ KULLANAN (n:19)	P
Reaksiyon Zamanı (msn)	322.5 (231- 439)	309 (210- 434)	335 (261- 519)	337 (262- 397)	0.064

msn: milisaniye, n: sayı

Veriler median (minimum – maksimum) olarak ifade edilmiştir.

Tablo 15: FMS Hastalarında Reaksiyon Zamanı ile Klinik Ölçekler Arasındaki Korelasyon Analizleri

	REAKSİYON ZAMANI	
	Rho	P
Yaygın ağrı indeksi	-0.067	0.484
Semptom şiddet skalası	0.095	0.32
Fibromiyalji etki anketi	0.29	0.002
Beck depresyon ölçeği	0.253	0.007
Yorgunluk şiddet ölçeği	0.158	0.095
Pittsburgh uyku kalite indeksi	0.312	0.001

5. TARTIŞMA

FMS kronik ağrı, yorgunluk, uyku bozukluğu, kognitif fonksiyon bozukluğu ve fonksiyonel semptomlarla karakterize kompleks bir hastalıktır. FMS orta yaşlı kadınlarda daha sık görülür ve 20-55 yaş arası kadınlarda kas iskelet ağrısının en sık nedenidir. FMS predominant olarak kadınları etkilemektedir [1]. Çalışmamıza FMS hasta ve kontrol grubuna 18-65 yaş aralığındaki katılımcılar dahil edildi ve hasta grubunun yaş ortalaması 46.93 ± 9.25 idi. Bu ortalama literatürle uyumlu şekildeydi. FMS'nin predominant olarak kadınları etkilemesi göz önünde bulundurularak; cinsiyet faktörünün reaksiyon zamanını değiştirebilme olasılığını ortadan kaldırmak ve homojenizasyon sağlamak amacı ile çalışmamıza hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak yalnızca kadınlar dahil edilmiştir.

FMS hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğu çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Hastaların sıklıkla hafıza problemleri, unutkanlık ve konsantrasyon bozukluğu gibi subjektif kognitif şikayetlerden yakındıkları bildirilmektedir. FMS hastalarında konsantrasyon zorlukları ve unutkanlık, yaşanan bilişsel zorluklar arasında belirgindir [6]. Ayrıca hastalarda bellek sorunlarının görüldüğü tespit edilmiştir. Bu nedenle FMS hastaları faaliyetlerine odaklanmakta zorluk çekerler. Kognitif fonksiyon bozukluğunun etyolojisi tam olarak belirlenememiş olsa da santral sinir sistemindeki ağrı yollarının aşırı aktif olmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir. Yani FMS hastalarındaki bilişsel sorunların ön planda kronik ağrı ile bağlantı gösterdiği tahmin edilmektedir [4]. Hastalıkta sık görülen depresyon, anksiyete ve yorgunluğun da kognitif disfonksiyonu potansiyalize ettiği düşünülmektedir.

Reaksiyon zamanı, katılımcıya mümkün olduğunca çabuk tepki vermesi talimatı verilmesi şartıyla uyarının uygulanması ile uygun yanıtın başlatılması arasındaki zaman aralığı olarak tanımlanır. Böylece katılımcının dış uyarana tepki vermesi için geçen süre ölçülmüş olur. Reaksiyon zamanı, bilgi işlemenin bir ölçüsüdür ve kişinin konsantre olma durumunu ve koordinasyon yeteneğini değerlendirmek için kullanılır. Merkezi sinir sistemi işlem kabiliyetinin dolaylı olarak değerlendirilmesini sağlar [8].

Araştırmamızda, FMS hastalarında görülebilen kognitif fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek istedik. Kognitif fonksiyonu değerlendirmek için objektif nörofizyolojik

bir test ile tüm katılımcıların görsel reaksiyon zamanlarını ölçtük. Çalışmamızda FMS tanılı kadın hastalar ile sağlıklı kontroller arasında görsel reaksiyon zamanını karşılaştırmayı amaçladık. FMS hastalarında hastalık aktivitesi, ağrı, depresyon, uyku bozukluğu ve yorgunluk ile reaksiyon zamanı arasındaki korelasyonları değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca tedavi almayan, farklı monoterapiler alan ve kombine tedavi alan FMS hastaları arasında reaksiyon zamanlarını karşılaştırdık. Böylece FMS hastalarında farmakolojik tedavilerin reaksiyon zamanını etkileyip etkilemediğini ve hangi tedavilerin ne ölçüde etkilediğini değerlendirmeyi amaçladık.

FMS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında demografik özellikler açısından anlamlı bir fark yoktu. Böylece reaksiyon zamanını etkileyen farklı demografik faktörlerin sonuçlarımızı etkileme ihtimalini ortadan kaldırmış olduk. Ayrıca hasta ve kontrol grubunun arasında dominant ekstremiteler, sigara kullanımı, alkol kullanımı, kahve tüketimi, egzersiz durumu gibi reaksiyon zamanını etkileme potansiyeli olan faktörler açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu.

Wolfe ve ark. [46] yaptığı 2010 ACR FMS tanı kriterleri çalışmasında YAİ skor ortalaması, hasta grubunda kontrol grubunda göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bildirilmiştir. Schaefer ve ark. [157] yaptığı çalışmada FMS tanılı hastalar, kronik yorgunluk sendromu hastalığı olan ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında en yüksek YAİ skor ortalamasına (10.4) sahipken kronik yorgunluk sendromu tanılı hastaların skor ortalaması (6.5) ve sağlıklı kontrol grubunun skor ortalaması (2.8) idi. FMS grubunda YAİ anlamlı derecede yüksekti [157]. Bizim çalışmamızda da YAİ skoru, hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu bulgularımız hasta grubunun tanısını desteklemekle birlikte önceki çalışmalarla da uyumluluk göstermektedir.

Wolfe ve ark. [46] yaptığı çalışmada semptom şiddet skalası (SŞS) skor ortalaması hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Schaefer ve ark. [157] yaptığı çalışmada SŞS skor ortalamasının FMS hasta grubunda, kronik yorgunluk sendromu tanılı hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da SŞS skor ortalaması, hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Bu bulgularımız hasta grubunun tanısını desteklemekle beraber litaretürle de benzerlik göstermektedir.

Cöster ve ark. [158] yaptığı çalışmada FMS grubunda ortalama FEA skoru FMS olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti [158]. Bizim çalışmamızda da yapılan eski çalışmalara benzer şekilde hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla FEA skoru istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada FMS hasta grubunda ortalama FEA skoru (67.62), Cöster ve ark. [158] yaptığı çalışma (54.1) ile Schaefer ve ark. [157] yaptığı (52.9) çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur. Akkaya ve ark. [159] yaptığı çalışmadaki hastaların ortalama skoru (70.5) ise bizim çalışmamızdaki skora benzer bir değerdi. FEA skorunun göreceli yüksekliği, bizim çalışmamızdaki hastaların ortalama FMS şiddetinin görece daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bunun nedenleri de örneklemimizdeki FMS hastalarının benzer çalışmalara göre daha düşük sosyal ve ekonomik düzeye sahip olmaları, daha belirgin çevresel stres faktörlerinden etkilenmeleri ve daha düşük eğitim düzeyinde olmalarından kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda hasta grubumuzda daha şiddetli depresif belirtiler olması da FMS şiddetini artırıyor olabilir.

Nordahl ve ark. [160] yaptığı çalışmada BDÖ skorları karşılaştırıldığında, FMS hastaları sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek skorlara sahipti. Ve yine bu çalışmada majör depresyon hastaları hem FMS hastalarına hem de sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek skorlara sahipti [160]. Sener ve ark. [161] yaptığı çalışmada FMS hastaları ve kontrol grubu arasında BDÖ skorları karşılaştırıldığında, hasta grubunda skorların anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda da eski çalışmalara paralel olarak BDÖ skor ortalamasını, FMS hastalarında kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk. Benzer diğer çalışmalarla kıyaslandığında bizim çalışmamızdaki katılımcıların ortalama BDÖ skorları yüksek bulunmuştur. Bu da kadınlar üzerindeki şiddet gibi baskın çevresel stres faktörleri ve kadınların genelde sosyoekonomik açıdan başkasına bağımlı bir yaşam sürmeleri gibi nedenlerle kadınların daha şiddetli depresif belirtiler göstermesinden kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Gencay ve ark. [154] yaptığı FMS hastalarında YŞÖ'nün Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında FMS hastalarında, kontrol grubuna göre YŞÖ skorları daha yüksek bulunmuştur. Roehrs ve ark. [162] yaptığı çalışmada yorgunluk analizi yapılmıştır. Bu çalışmada bakılan yorgunluk değerlendirme envanterine göre FMS grubunun romatoid artrit grubundan daha fazla yorgunluk yaşadığı, en az yorgunluk

yaşayan grubun ise sağlıklı kontrol grubu olduğu bildirilmiştir [162]. Bizim çalışmamızda da eski çalışmalara benzer şekilde FMS grubunda kontrol grubuna kıyasla yorgunluk seviyesi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hastaların yorgunluğu (özellikle sabah yorgunluğu) klinik pratikte de defalarca sorgulanmaktadır. Yorgunluk şiddeti, FMS hastalarında hem tanıya götürmede yardımcı hem de sık olmasa da tedavi takibinde kullanabildiğimiz bir ölçüt olduğu için değerlidir.

Roehrs ve ark. [162] yaptığı çalışmada FMS hastalarının uykuya dalmak için yatakta geçirdiği süre yani uyku gecikmesi, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede fazla bulunmuştur. Yine aynı çalışmada FMS ve romatoid artrit gruplarının toplam uyku sürelerinin sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir [162]. Wu ve ark. [24] yaptığı meta analize göre FMS hastaları, kontrol grubuna göre daha düşük uyku kalitesi ve uyku etkinliği yaşamaktadır; uyku başlangıcından sonra daha uzun uyanma süresine, kısa toplam uyku süresine ve objektif olarak değerlendirildiğinde daha hafif uykuya sahiptir. Akkaya ve ark. [159] yaptığı çalışmada hasta grubunun PUKİ skoru, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir. Çalışmamızda uykuyu değerlendirmek için kullandığımız PUKİ ölçeğinde, önceki çalışmaları destekleyecek şekilde hasta grubunun kontrol grubuna göre uyku kalitesi daha kötü olup; hasta grubunun skorlarını anlamlı derecede yüksek bulduk. Uyku kalitesinde düşüklük, FMS hastalarında çok yaygın olarak görülebilen bir bozukluktur.

Reyes del Paso ve ark. [140] yaptığı çalışmada katılımcılara bilgisayar ekranında beliren görsel uyarıya klavye yardımıyla tepki verilecek şekilde görsel reaksiyon zamanı görevi verilmiştir. Bu çalışmada FMS hastalarının, görevi sağlıklı katılımcılardan belirgin şekilde daha uzun reaksiyon zamanı ile tamamladığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada hastaların klinik ağrı şiddeti ile reaksiyon zamanı arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Yani klinik ağrı şiddeti arttıkça reaksiyon zamanı uzamaktadır. Ağrı, anksiyete ve uyku bozuklukları gibi klinik faktörlerin FMS'deki kognitif fonksiyonları etkileyebildiği bildirilmiştir. Komorbid depresyon veya anksiyete bozuklukları olan veya ilaç kullanan FMS hastaları arasında anlamlı bir reaksiyon zamanı farkı ortaya çıkmamıştır. Sadece anksiyolitik kullananlar anlamlı olmayan derecede daha yavaş reaksiyon süreleri göstermişti [140]. Bu çalışmanın aksine Glass ve ark. [163] yaptığı bir çalışmada 18 FMS hastasına ve 14 sağlıklı kontrol hastasına bilgisayar ekranında gerçekleştirilen reaksiyon süresi görevi verilmiştir. Yürütücü fonksiyonun nöral korelasyonları araştırılmıştır ve

FMS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında reaksiyon süresinde fark bulunamamıştır. Bu çalışmada reaksiyon zamanları arasındaki farkın olmayışı FMS'li bireylerde performanstaki eksikliklerin tipik olarak sadece çok zorlu görevlerde görülmesine bağlanmıştır [163]. Oysaki kognitif fonksiyonlarla ilgili ve reaksiyon zamanı ile ilgili benzer çalışmalar, basit görevlerde de FMS hastalarında görev süresinde gecikme olduğunu göstermişlerdir. Leavitt ve ark. [144] FMS ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı çalışmada kognitif fonksiyonla ilgili 10 hız ölçüsünün daha karmaşık 7 testinde (tempolu işitsel seri aritmetik, basamak sembol ikame ve Trail-Making testleri vb.) hasta grubunda hiçbir eksiklik olmadığını bildirmiştir. Ancak en basit iki görevde (adlandırma hızını içeren; kelimeleri okuma ve renk adlandırma) ise hasta grubunda gözle görülür şekilde daha yavaş bilişsel işlem hızını gözlemlediklerini bildirmiştir [144]. Ayrıca Glass ve ark. [163] yaptığı çalışmada reaksiyon sürelerinin benzer olması örneklem büyüklüğünden kaynaklanıyor olabilir. Montoro ve ark. [164] yaptıkları çalışmada FMS hastalarında aritmetik işlem sırasındaki serebral kan akım yanıtlarını ve performansla ilişkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada hastaların bilişsel işlem hızları sağlıklı kontrollere göre daha yavaş bulunmuştur. Hastaların aksine, sağlıklı kontroller, değerlendirilen tüm arterlerde belirgin bir erken kan akımı tepkisi göstermiştir. Çalışmada, FMS'deki bilişsel bozulmanın bilişsel işlem sırasındaki beyin kan akımı yanıtlarındaki değişikliklerle ilişkili olduğu belirtilmiştir [164]. Martinsen ve ark. [143] yaptıkları çalışmada, Stroop renkli kelime testinde uygun ve uygun olmayan uyaranlar verilerek FMS ve kontrol gruplarında reaksiyon zamanı karşılaştırılması yapılmıştır. Uygun olmayan uyaranlarda daha belirgin olmak üzere; hem uygun hem de uygun olmayan uyaranlarla yapılan testte hasta grubun anlamlı derecede reaksiyon süreleri yavaş bulunmuştur [143]. Bell ve arkadaşları [165] FMS hastalarının bilişsel performansı üzerine meta-analiz yapmışlardır. Bu meta-analizde bilgi işlem hızı ile ilgili yapılan çalışmalar incelendiğinde, reaksiyon süresi FMS hastaları ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı ve orta büyüklükte bir fark göstermiştir. Yani hasta grubu belirgin olarak yavaş reaksiyon süresi göstermiştir [165]. Bir başka açıdan bakacak olursak hasta grubunun daha az hata yapabilmek adına görevi daha temkinli tamamlayarak daha uzun reaksiyon zamanı gösteriyor olma olasılığı akla gelmektedir. Veldhuijzen ve ark. [166] yaptığı çalışmada yapılan hataların sayısı FMS hastaları ve sağlıklı gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi. Ayrıca yapılan hataların sayısının, hastalar ve kontrollerde reaksiyon süreleri ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir [166]. Bu sonuç yine FMS hastalarının verilen görevi daha titizlikle ve temkinli davranarak

gerçekleştirmelerine bağlı reaksiyon süresi yavaşlığı bağlantısı ihtimalini azaltmaktadır. Bazı bilişsel etki alanlarının diğerlerinden daha büyük farklılıklar gösterdiği görülmekle birlikte, tüm ölçülen etki alanları arasında anlamlı farklılıkların bulunması, merkezi yürütmede bellek sorunlarına ve daha yavaş işlem hızına yol açacak bozulmalara neden olabilir. Çalışmamızda, FMS hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğunu destekleyecek şekilde reaksiyon zamanını sağlıklı gruba göre anlamlı derecede uzamış bulduk. FMS hastalarında, dikkat eksikliği, bilgilerin işlenmesindeki gecikmeler, yürütme işlevindeki gecikmeler gibi nedenlerle işlem hızı performansında azalma ile giden bilişsel sorunlar görülebilmektedir. Çalışmamızın bulguları da FMS hastalarında yaygın olarak görülmekte olan bilişsel fonksiyon bozukluklarını desteklemektedir. FMS hastalarındaki bilişsel fonksiyon bozuklukları çalışmamıza bu hastaların daha uzun reaksiyon zamanı göstermesi şeklinde yansımıştır.

Çalışmamızda ilaç kullanmayan FMS hastaları ile sağlıklı kontrol hastaları reaksiyon süreleri açısından karşılaştırılmıştır. İlaç kullanmayan hasta grubunun reaksiyon süresini, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yavaş bulduk. Bu bulgularımız FMS hastalarının kullandıkları ilaçtan bağımsız şekilde bilişsel fonksiyonlarının bozulmuş olduğunu göstermektedir. Bilişsel sorunlar henüz farmakolojik tedaviye başlamadan önce FMS hastalarından subjektif bir şekilde sıklıkla dinlenmektedir. Sonuçlar doğrultusunda FMS’de bilişsel işlev bozukluklarının hastalığın kendisinden kaynaklandığını objektif bir şekilde ifade edebilmekteyiz.

Mohs ve ark. [134] yaptıkları bir çalışmada duloksetinin FMS hastalarında bilişsel fonksiyon üzerine etkilerine bakılmış olup olumlu ya da olumsuz bir etki bulunamamıştır. Nagane ve ark. [138] majör depresif bozukluğu olan hastalarda, TSA, SSRI ve SNRI ile tedavi edilenler ile ilaç kullanmayan kontrol grubu arasında kognitif fonksiyonları karşılaştırmıştır. Stroop testiyle değerlendirilen yürütme işlevinin yalnızca TSA grubu ilaç kullanan hastalarda önemli ölçüde bozulduğunu göstermiştir. Bu çalışmaya göre antidepressanlara bağlı bilişsel bozulma, TSA grubunda SSRI/SNRI grubuna göre daha belirgin bulunmuştur [138]. Hindmarch ve ark. [135] yaptığı çalışmada sağlıklı gönüllülerde pregabalin kullanımının bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada bilişsel fonksiyonlar üzerine yapılan çoğu değerlendirmede, pregabalinin plasebodan farklı anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Akarsu ve ark. [136] yaptığı çalışmada preemptif pregabalinin, plasebo ve diklofenak kombinasyonu ile

karşılaştırıldığı laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında, postoperatif ağrı, analjezik tüketimi ve bilişsel işlevler üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre pregabalin uygulaması, kognitif fonksiyonları bozmamaktadır [136]. Bu çalışmanın aksine Salinsky ve ark. [137] yaptığı çalışmada, sağlıklı gönüllülerde pregabalin 8 haftada 600 mg/gün'e titre edilmiştir. Başlangıçta ve 12 haftalık tedaviden sonra bilişsel test uygulanmıştır. Pregabalinin geleneksel dozlarda ve titrasyonlarda, sağlıklı gönüllülerde plaseboya göre hafif düzeyde negatif bilişsel etkileri görülmüştür. Buna ilaveten, pregabalin tedavisi alanlarda, plaseboya göre reaksiyon zamanında uzama görülmüştür. Bu çalışma 600 mg/gün pregabalinin, sağlıklı gönüllülerdeki bazı görevler üzerinde bilişi olumsuz yönde etkilediğini gösteren kanıtlar sunmaktadır [137]. Altıparmak ve ark. [139] yaptığı pregabalin ve duloksetinin postoperatif ağrı skorları ve bilişsel işlevler üzerindeki etkisini karşılaştıran bir çalışmada, preoperatif duloksetin 60 mg kullanımının, ameliyat sonrası ağrı üzerinde pregabalin ile benzer bir etkinlik gösterdiği, bilişsel işlev üzerinde ilaçla ilgili olumsuz etkilerin duloksetin kullanan hastalarda daha az görüldüğünü bildirmişlerdir. Duloksetin 60 mg benzer bir analjezik etkiye sahip olduğu için, pregabalin 75 mg'a göre faydalı bir alternatif olabileceği bildirilmiştir. Yani bu çalışmaya göre pregabalin, duloksetine göre bilişsel fonksiyonları daha çok bozmaktadır [139]. Bizim çalışmamızda ilaç kullanmayan, SNRI/SSRI sınıfı ilaç kullanan, gabapentinoid sınıfı ilaç kullanan ve çoklu ilaç kullanan FMS hastalarının reaksiyon zamanları karşılaştırılmış olup bu grupların reaksiyon zamanları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızın sonuçları FMS hastalarının kognitif fonksiyon bozukluğunun kullandıkları farmakolojik tedaviye bağlı olmadığını doğrular niteliktedir. Hastalığın kendisinin, kullanılan ilaçlardan bağımsız şekilde kognitif fonksiyon bozukluğu yarattığını ortaya koymaktadır. FMS'yi içerisine alan bütün kronik ağrı sendromlarında bilişsel bozulma için spesifik bir farmakolojik ajan henüz geliştirilmemiştir. Bu nedenle bizim önerimiz FMS hastalarına ilaç kullanımına bakılmaksızın bilişsel odaklı tamamlayıcı terapi yapılmalıdır. Bunun yanında egzersizlerin bu hastalarda bilişsel fonksiyonları iyileştirebildiği göz önüne alınırsa mutlaka tedaviye egzersizler de eklenmelidir. Diğer yandan Curatolo ve ark. [167] bu hastalardaki bilişsel bozukluğu gidermek için transkraniyal doğru akım stimülasyonu kullanmışlardır ve ağrıyı, duyuşsal ve bilişsel bozulmayı iyileştirdiklerini bildirmişlerdir [167]. Bu nedenle, transkraniyal doğru akım stimülasyonu tedavi programlarına eklenebilir. Hastalardan subjektif olarak kognitif/bilişsel fonksiyon bozukluğu

anamnezini almanın yanı sıra, görsel reaksiyon zamanı gibi pratik olarak uygulanabilen ve objektif veri sunan yöntemlerin hastaların takiplerinde fayda sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Tesio ve ark. [168] FMS hastalarında, reaksiyon zamanı ile FEA (hastalık şiddeti) arasında ilişki bulmuştur. Bu çalışmada hastalık şiddeti arttıkça hastaların reaksiyon zamanı yavaşlamaktadır. Aynı çalışmada reaksiyon zamanı ile ağrı şiddeti, depresif ve anksiyete belirtileri arasında başka bir ilişki bulunamamıştır. Montoro ve ark. [164] yaptığı çalışmada ise ağrının şiddeti bilişsel performans yanıtları ile ilişkili bulunmuştur. Bertolucci ve ark. [7] depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve yorgunluk gibi belirtilerinin FMS'de bilişsel işlevi etkileyebildiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmanın aksine Luerding ve ark. [169] yaptığı çalışmada FMS hastalarında depresyon ölçeği skorları ile bilişsel performans arasında korelasyon bulunamamıştır. Yani hastaların depresyon şiddetinin bilişsel fonksiyonu etkilemediğini ifade etmişlerdir. Yine bu çalışmaya benzer şekilde Reyes del Paso ve ark. [170] yaptığı çalışmada da eşlik eden depresyon ve anksiyetenin FMS hastalarında bilişsel bozulmaya katkıda bulunmadığını göstermiştir. Benitez ve ark. [171] sağlıklı genç yetişkinlerde uyku kalitesinin (PUKİ ile bakılmış) bilişsel performansa etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada sağlıklı genç yetişkinlerde düşük uyku kalitesinin, depresyon ve anksiyeteden bağımsız olarak bilişsel işlevselliği azalttığını belirtmişlerdir. Gelonch ve ark. [172] yaptığı çalışmada ise FMS hastalarında çok sık görülen duygudurum bozukluklarının, bu hastaların yaşadığı yürütme işlev bozukluğunun kötüleşmesine katkıda bulunduğunu ve günlük işleyişlerini de olumsuz yönde etkilediğini ifade etmiştir. Yani bu hastalarda var olan bilişsel işlev bozukluğunun depresyon gibi duygudurum bozuklukları ile artabileceğini ifade etmişlerdir. Miro ve ark. [141] yaptığı çalışmada FMS hastalarında depresyon, anksiyete ve uyku kalitesinin bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Depresyon ve anksiyetenin reaksiyon zamanı ile doğrudan ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir. Kalfon ve ark. [173] yaptığı çalışmada FMS hastalarında yürütücü işlev ile YAI korele bulunmuştur. Öte yandan bu hastalarda bilgi işlem hızı indeksi ile SŞS korele bulunmuştur. Ancak bu belirtilen parametrelerle doğrudan reaksiyon zamanını ya da bilişsel performansı değerlendirmek güçtür. Johnson-Greene ve ark. [174] yaptığı çalışmada FMS hastalarında bilişsel performans ile ağrı, depresyon ve yorgunluk ilişkisini değerlendirmişlerdir. Bilişsel performans daha kötü olan hastalarda ağrı ve depresyon şiddeti daha belirgin bulunmuşken; bilişsel performans ile yorgunluk arasında net bir ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamızda FMS hastalarının reaksiyon zamanı ile klinik ölçekler arasındaki korelasyonlara değerlendirilmiştir. Değerlendirilen klinik ölçekler ile bilişsel performans arasındaki ilişki heterojenite göstermekle birlikte özellikle hastalık şiddeti, depresyon şiddeti ve uyku kalitesinin düşüklüğü bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkilemektedir. Klinik ağrı şiddetinin de bu hastalarda bilişsel işlevleri etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Biz FMS hastalarında reaksiyon zamanı ile FEA (hastalık şiddeti), BDÖ (depresyon şiddeti), PUKİ (uyku kalitesi) ölçekleri arasında anlamlı derecede korelasyonlar tespit ettik. Bu sonuçlar, FMS hastalarında hastalık şiddeti arttıkça bilişsel işlevlerde bozulma ile birlikte reaksiyon zamanının yavaşladığını göstermektedir. Yine benzer şekilde hastalarda görülen depresyon şiddeti arttıkça ve hastaların uyku kalitesi bozuldukça reaksiyon zamanı yavaşlamaktadır. Öte yandan bu hastalarda reaksiyon zamanı ile YAI, SSS ve YŞÖ arasında anlamlı derecede bir ilişki bulmadık. Yorgunluk şiddetinin kognitif fonksiyonları arttırdığını ortaya koyan çeşitli çalışmalar olmakla birlikte kognitif fonksiyonları etkilemediğini ortaya koyan çalışmalar da azımsanmayacak kadar çoktur [7, 174, 175]. Bizim çalışmamızdaki hasta grubunun yorgunluk şiddeti benzer çalışmalardaki FMS grubuna kıyasla göreceli olarak daha düşüktü. Muhtemelen bu durum da yorgunluk ile bilişsel fonksiyon arasındaki kurulamayan ilişkiyi etkilemiştir. Özetle FMS’de görülen veya hastalığa eşlik edebilen çeşitli semptomlar, var olan bilişsel sorunları daha fazla alevlendirebilmektedir.

Çalışmamıza sadece kadın hasta ve kontrol grubunun dahil edilmesi, verilerin tek merkez kaynaklı olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Ancak FMS, predominant olarak kadınları etkilediğinden homojenizasyonu sağlamak amacıyla çalışmaya sadece kadınları dahil ettik.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre;

1. YAİ, SŞS, FEA, BDÖ, YŞÖ ve PUKİ olmak üzere çeşitli ölçekler her iki grupta karşılaştırıldı. Bu ölçeklerde FMS grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek skorlar saptandı ($p<0.001$).

2. FMS ve kontrol grubunun görsel reaksiyon zamanları karşılaştırıldığında, FMS grubunun reaksiyon zamanı anlamlı derecede daha uzun bulundu ($p<0.001$).

3. Farmakolojik tedavi almayan FMS grubu ile sağlıklı kontrol grubu görsel reaksiyon zamanı açısından karşılaştırıldığında, tedavi almayan FMS grubunda reaksiyon zamanı anlamlı derecede daha uzun bulundu ($p<0.001$). Ayrıca farmakolojik tedavi almayan, farklı monoterapiler alan, çoklu ilaç tedavisi alan FMS gruplarının reaksiyon zamanları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Sonuçlarımız, farmakolojik tedaviden bağımsız olarak FMS hastalarında reaksiyon zamanının uzadığını göstermektedir.

4. FMS hastalarında reaksiyon zamanı ile çeşitli klinik ölçekler arasındaki korelasyonlara bakıldı. FMS hastalarında reaksiyon zamanı ile FEA ($r=0.290$, $p=0.002$), BDÖ ($r=0.253$, $p=0.007$) ve PUKİ ($r=0.312$, $p=0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyonlar tespit edildi. FMS hastalarında hastalığın şiddeti arttıkça, bilişsel işlevlerde bozulmanın göstergesi olan reaksiyon zamanı uzamaktadır. Ek olarak, depresyon skorlarındaki artış ve uyku kalitesinin bozulması FMS hastalarında reaksiyon zamanını olumsuz etkilemektedir.

5. FMS hastalarında bilişsel fonksiyon bozuklukları sık görülmektedir. Bu bozukluk objektif bir test olan reaksiyon zamanı testi ile tespit edilebilir ve bilişsel bozukluk seviyesi belirlenebilir.

6. Bilişsel işlevler, reaksiyon zamanını uzatan hastalık aktivitesi ve depresyon düzeyleri azaltılarak geliştirilebilir. Uyku kalitesi, bilişsel işlevlerin iyileştirilmesi amacıyla artırılabilir. Tedavi başarısı, aralıklı reaksiyon zamanı testleri ile kontrol edilebilir.

7. KAYNAKLAR

- [1] Demir H, "Fibromyalji Sendromu," in Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Beyazova M and Gökçe-Kutsal Y Eds., 3 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, pp. 1911-20, 2016.
- [2] Clauw DJ, "Fibromyalgia: a clinical review," *Jama*, vol. 311, no. 15, pp. 1547-1555, 2014.
- [3] Bradley LA, "Pathophysiology of fibromyalgia," (in eng), *Am J Med*, vol. 122, no. 12 Suppl, pp. S22-S30, 2009, doi: 10.1016/j.amjmed.2009.09.008.
- [4] Cüzdan-Coşkun Nihan, "Fibromiyalji sendromunda klinik, tanı, ayırıcı tanı," *Türkiye Klinikleri J PM&R Special Topics*, vol. 8, pp. 15-21, 2015.
- [5] Sumpton JE and Moulin DE, "Fibromyalgia," (in eng), *Handb Clin Neurol*, vol. 119, pp. 513-27, 2014, doi: 10.1016/b978-0-7020-4086-3.00033-3.
- [6] Kravitz HM and Katz RS, "Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice," *Rheumatology International*, vol. 35, no. 7, pp. 1115-1125, 2015/07/01 2015, doi: 10.1007/s00296-014-3208-7.
- [7] Bertolucci PHF and de Oliveira FF, "Cognitive Impairment in Fibromyalgia," *Current Pain and Headache Reports*, journal article vol. 17, no. 7, p. 344, May 25 2013, doi: 10.1007/s11916-013-0344-9.
- [8] Nikam LH and Gadkari JV, "Effect of age, gender and body mass index on visual and auditory reaction times in Indian population," *Indian J Physiol Pharmacol*, vol. 56, no. 1, pp. 94-99, 2012.
- [9] Crofford LJ, "Fibromyalgia," in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, J. K. Jameson, D. Longo, D. Fauci, A. Hauser, S. Loscalzo, J. Harrison, T. Ed., 20 ed.: McGraw-Hill Education, 2018, pp. 2636-39.
- [10] Chinn S, Caldwell W, and Gritsenko K, "Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update," *Current Pain and Headache Reports*, journal article vol. 20, no. 4, p. 25, February 27 2016, doi: 10.1007/s11916-016-0556-x.
- [11] Buskila D, "Genetics of chronic pain states," (in eng), *Best Pract Res Clin Rheumatol*, vol. 21, no. 3, pp. 535-47, Jun 2007, doi: 10.1016/j.berh.2007.02.011.
- [12] Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B, and Erdal N, "Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome," *Rheumatology International*, vol. 23, no. 3, pp. 104-107, 2003/05/01 2003, doi: 10.1007/s00296-002-0260-5.
- [13] Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA et al., "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia," (in eng), *Arthritis Rheum*, vol. 37, no. 11, pp. 1583-92, Nov 1994, doi: 10.1002/art.1780371105.

- [14] Atlı A, Öztekin F, and Erdoğan S, "Primer Fibromyalji sendromunda nokturnal growth hormon sekresyonu," *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, vol. 22, no. 3, pp. 106-110, 1997.
- [15] Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R, Gonzalez M, Silva H, Garcia-Pesquera F et al., "The growth hormone (GH)-releasing hormone-GH-insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome," (in eng), *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 84, no. 9, pp. 3378-81, Sep 1999, doi: 10.1210/jcem.84.9.5982.
- [16] Xu J, Casserly E, Yin Y, and Cheng J, "A Systematic Review of Growth Hormone in Pain Medicine: From Rodents to Humans," (in eng), *Pain Med*, Jan 5 2019, doi: 10.1093/pm/pny280.
- [17] 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," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 86, no. 4, pp. 1672-1678, 2001, doi: 10.1210/jcem.86.4.7427.
- [18] Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, and Burckhardt CS, "Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain," (in eng), *Arthritis Rheum*, vol. 35, no. 10, pp. 1113-6, Oct 1992, doi: 10.1002/art.1780351002.
- [19] Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, and Jobe PC, "Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study," (in eng), *J Rheumatol*, vol. 19, no. 1, pp. 90-4, Jan 1992.
- [20] Schwarz MJ, Spath M, Muller-Bardorff H, Pongratz DE, Bondy B, and Ackenheil M, "Relationship of substance P, 5-hydroxyindole acetic acid and tryptophan in serum of fibromyalgia patients," (in eng), *Neurosci Lett*, vol. 259, no. 3, pp. 196-8, Jan 15 1999, doi: 10.1016/s0304-3940(98)00937-9.
- [21] Gur A, "Fibromiyaljide Etiyopatogenez," *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, vol. 54, no. 2, 2008.
- [22] Sarchielli P, Di Filippo M, Nardi K, and Calabresi P, "Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia," *Current Pain and Headache Reports*, vol. 11, no. 5, pp. 343-351, 2007/10/01 2007, doi: 10.1007/s11916-007-0216-2.
- [23] Yunus MB, "Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The Unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes," *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, vol. 36, no. 6, pp. 339-356, 2007/06/01/ 2007, doi: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.12.009>.
- [24] Wu YL, Chang LY, Lee HC, Fang SC, and Tsai PS, "Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies," (in eng), *J Psychosom Res*, vol. 96, pp. 89-97, May 2017, doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.03.011.

- [25] Yunus M, Hussey F, and Aldag J, "Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study," *The Journal of rheumatology*, vol. 20, no. 9, pp. 1557-1560, 1993.
- [26] Gur A, Karakoc M, Nas K, Remzi, Cevik, Denli A et al., "Cytokines and depression in cases with fibromyalgia," (in eng), *J Rheumatol*, vol. 29, no. 2, pp. 358-61, Feb 2002.
- [27] Ablin JN, Shoenfeld Y, and Buskila D, "Fibromyalgia, infection and vaccination: Two more parts in the etiological puzzle," *Journal of Autoimmunity*, vol. 27, no. 3, pp. 145-152, 2006/11/01/ 2006, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2006.09.004>.
- [28] Davis MC, Zautra AJ, and Reich JW, "Vulnerability to stress among women in chronic pain from fibromyalgia and osteoarthritis," (in eng), *Ann Behav Med*, vol. 23, no. 3, pp. 215-26, Summer 2001, doi: 10.1207/s15324796abm2303_9.
- [29] Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, and Matallana L, "An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia," (in eng), *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 8, pp. 27-27, 2007, doi: 10.1186/1471-2474-8-27.
- [30] Buskila D, "Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia," *Arthritis Research & Therapy*, vol. 11, no. 5, p. 242, 2009/10/14 2009, doi: 10.1186/ar2720.
- [31] 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," (in eng), *Arthritis Rheum*, vol. 38, no. 7, pp. 926-38, Jul 1995, doi: 10.1002/art.1780380708.
- [32] Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, and Natelson BH, "Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia," (in eng), *J Rheumatol*, vol. 31, no. 2, pp. 364-78, Feb 2004.
- [33] 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," (in eng), *Arthritis Rheum*, vol. 58, no. 3, pp. 903-7, Mar 2008, doi: 10.1002/art.23223.
- [34] Kurtais-Aytur Y, "Fibromiyalji sendromu," *Romatoloji e-Kitap*, Ataman Ş and Bodur H, Eds., Ankara: <http://trasdromatolojiekita.org/>, 2019. [Online]. Available: <http://trasdromatolojiekita.org/>
- [35] Bengtsson A, Henriksson KG, and Larsson J, "Reduced high-energy phosphate levels in the painful muscles of patients with primary fibromyalgia," *Arthritis & Rheumatism*, vol. 29, no. 7, pp. 817-821, 1986, doi: 10.1002/art.1780290701.
- [36] Katz DL, Greene L, Ali A, and Faridi Z, "The pain of fibromyalgia syndrome is due to muscle hypoperfusion induced by regional vasomotor dysregulation," (in eng), *Med Hypotheses*, vol. 69, no. 3, pp. 517-25, 2007, doi: 10.1016/j.mehy.2005.10.037.

- [37] Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Giacomelli C, Conversano C, Nucera V et al., "One year in review 2019: fibromyalgia," *Clin. Exp Rheumatol*, vol. 37, pp. S3-S10, 2019.
- [38] Choy EH, "The role of sleep in pain and fibromyalgia," (in eng), *Nat Rev Rheumatol*, vol. 11, no. 9, pp. 513-20, Sep 2015, doi: 10.1038/nrrheum.2015.56.
- [39] Simms R and Goldenberg D, "Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome," *The Journal of rheumatology*, vol. 15, no. 8, pp. 1271-1273, 1988.
- [40] Goldman L and Andrew IS, in *Goldman-Cecil Medicine*. Amsterdam: Elsevier, 2016, pp. 1817-23.
- [41] Park DC, Glass JM, Minear M, and Crofford LJ, "Cognitive function in fibromyalgia patients," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 44, no. 9, pp. 2125-2133, 2001.
- [42] McDermott LM and Ebmeier KP, "A meta-analysis of depression severity and cognitive function," (in eng), *J Affect Disord*, vol. 119, no. 1-3, pp. 1-8, Dec 2009, doi: 10.1016/j.jad.2009.04.022.
- [43] Suhr JA, "Neuropsychological impairment in fibromyalgia: relation to depression, fatigue, and pain," (in eng), *J Psychosom Res*, vol. 55, no. 4, pp. 321-9, Oct 2003, doi: 10.1016/s0022-3999(02)00628-1.
- [44] Katz RS, Heard AR, Mills M, and Leavitt F, "The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia," *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 10, no. 2, pp. 53-58, 2004.
- [45] Haliloglu S, Carlioglu A, Akdeniz D, Karaaslan Y, and Kosar A, "Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity," *Rheumatology International*, journal article vol. 34, no. 9, pp. 1275-1280, September 01 2014, doi: 10.1007/s00296-014-2972-8.
- [46] Wolfe F, Clauw D, 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 & Research*, vol. 62, no. 5, pp. 600-610, 2010, doi: 10.1002/acr.20140.
- [47] Stokes MJ, Colter C, Klestov A, and Cooper RG, "Normal paraspinal muscle electromyographic fatigue characteristics in patients with primary fibromyalgia," *Rheumatology*, vol. 32, no. 8, pp. 711-716, 1993, doi: 10.1093/rheumatology/32.8.711.
- [48] Williams DA and Clauw DJ, "Understanding fibromyalgia: lessons from the broader pain research community," (in eng), *J Pain*, vol. 10, no. 8, pp. 777-791, 2009, doi: 10.1016/j.jpain.2009.06.001.

- [49] Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, and Clauw DJ, "Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia," (in eng), *Arthritis Rheum*, vol. 46, no. 5, pp. 1333-43, May 2002, doi: 10.1002/art.10225.
- [50] Cott A, Parkinson W, Bell MJ, Adachi J, Bedard M, Cividino A et al., "Interrater reliability of the tender point criterion for fibromyalgia," *The Journal of rheumatology*, vol. 19, no. 12, pp. 1955-1959, 1992.
- [51] 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," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 33, no. 2, pp. 160-172, 1990.
- [52] Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, 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," *The Journal of rheumatology*, vol. 38, no. 6, pp. 1113-1122, 2011.
- [53] Ferrari R and Russell AS, "A questionnaire using the modified 2010 American College of Rheumatology criteria for fibromyalgia: specificity and sensitivity in clinical practice," (in eng), *J Rheumatol*, vol. 40, no. 9, pp. 1590-5, Sep 2013, doi: 10.3899/jrheum.130367.
- [54] 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," (in eng), *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 66, no. 9, pp. 1364-73, Sep 2014, doi: 10.1002/acr.22301.
- [55] Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL et al., "2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria," (in eng), *Semin Arthritis Rheum*, vol. 46, no. 3, pp. 319-329, Dec 2016, doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012.
- [56] Buchwald D and Garrity D, "Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities," (in eng), *Arch Intern Med*, vol. 154, no. 18, pp. 2049-53, Sep 26 1994.
- [57] Hauser W, Ablin J, Perrot S, and Fitzcharles MA, "Management of fibromyalgia: practical guides from recent evidence-based guidelines," (in eng), *Pol Arch Intern Med*, vol. 127, no. 1, pp. 47-56, Jan 4 2017, doi: 10.20452/pamw.3877.
- [58] Ablin J, Fitzcharles M-A, Buskila D, Shir Y, Sommer C, and Häuser W, "Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, 2013.
- [59] Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E et al., "EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia," *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 76, no. 2, pp. 318-328, 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209724.

- [60] Nishishinya B, Urrutia G, Walitt B, Rodriguez A, Bonfill X, Alegre C et al., "Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy," *Rheumatology*, vol. 47, no. 12, pp. 1741-1746, 2008.
- [61] Kia S and Choy E, "Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology," *Biomedicines*, vol. 5, no. 2, p. 20, 2017. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/2227-9059/5/2/20>.
- [62] Häuser W, Thieme K, and Turk DC, "Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome—a systematic review," *European Journal of Pain*, vol. 14, no. 1, pp. 5-10, 2010.
- [63] Lunn MP, Hughes RA, and Wiffen PJ, "Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, 2014.
- [64] Walitt B, Urrutia G, Nishishinya MB, Cantrell SE, and Häuser W, "Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 6, 2015, doi: 10.1002/14651858.CD011735.
- [65] Öncü J, "Fibromiyalji Sendromunda Farmakolojik Tedavi," *Turkiye Klinikleri JPM&RSpecialTopics*, vol. 8, 3, pp. 28-35, 2015.
- [66] Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, and Rice ASC, "Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, 2014, doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub3.
- [67] Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, and Sommer C, "Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin—a meta-analysis of randomized controlled trials," *PAIN®*, vol. 145, no. 1-2, pp. 69-81, 2009.
- [68] Arnold LM, "Strategies for Managing Fibromyalgia," *Am J Med*, vol. 122, no. 12, Supplement, pp. S31-S43, 2009/12/01/ 2009, doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.009>.
- [69] Bennett RM, Kamin M, Karim R, and Rosenthal N, "Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study," *Am J Med*, vol. 114, no. 7, pp. 537-545, 2003.
- [70] Derry S, Wiffen PJ, Häuser W, Mücke M, Tölle TR, Bell RF et al., "Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 3, 2017.
- [71] Holman AJ and Myers RR, "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications," *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, vol. 52, no. 8, pp. 2495-2505, 2005.
- [72] Genç A, "Fibromiyalji Sendromunda Nonfarmakolojik Tedavi Yöntemleri," *Turkiye Klinikleri J PM&R-SpecialTopic*, vol. 8, 3, pp. 36-44, 2015.

- [73] Hawkins RA, "Fibromyalgia: A Clinical Update," *The Journal of the American Osteopathic Association*, vol. 113, no. 9, pp. 680-689, 2013, doi: 10.7556/jaoa.2013.034.
- [74] Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ et al., "Aquatic exercise training for fibromyalgia," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 10, 2014, doi: 10.1002/14651858.CD011336.
- [75] Mannerkorpi K and Henriksson C, "Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain," *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, vol. 21, no. 3, pp. 513-534, 2007/06/01/ 2007, doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2007.04.001>.
- [76] Mannerkorpi K, Nyberg B, Ahlmen M, and Ekdahl C, "Pool exercise combined with an education program for patients with fibromyalgia syndrome. A prospective, randomized study," *J Rheumatol*, vol. 27, no. 10, pp. 2473-2481, 2000.
- [77] 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?," *The Journal of rheumatology*, vol. 29, no. 3, pp. 582-587, 2002.
- [78] Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA et al., "Resistance exercise training for fibromyalgia," (in eng), *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 2013, no. 12, pp. CD010884-CD010884, 2013, doi: 10.1002/14651858.CD010884.
- [79] Naumann J and Sadaghiani C, "Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *Arthritis research & therapy*, vol. 16, no. 4, p. R141, 2014.
- [80] Deare JC, Zheng Z, Xue CCL, Liu JP, Shang J, Scott SW et al., "Acupuncture for treating fibromyalgia," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 5, 2013, doi: 10.1002/14651858.CD007070.pub2.
- [81] Ernst E, "Chiropractic treatment for fibromyalgia: a systematic review," *Clinical Rheumatology*, journal article vol. 28, no. 10, pp. 1175-1178, October 01 2009, doi: 10.1007/s10067-009-1217-9.
- [82] Bernardy K, Füber N, Klose P, and Häuser W, "Efficacy of hypnosis/guided imagery in fibromyalgia syndrome-a systematic review and meta-analysis of controlled trials," *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 12, no. 1, p. 133, 2011.
- [83] Lauche R, Cramer H, Dobos G, Langhorst J, and Schmidt S, "A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for the fibromyalgia syndrome," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 75, no. 6, pp. 500-510, 2013/12/01/ 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.10.010>.
- [84] Häuser W, Bernardy K, Arnold B, Offenbächer M, and Schiltenwolf M, "Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: A meta-analysis of

- randomized controlled clinical trials," *Arthritis Care & Research*, vol. 61, no. 2, pp. 216-224, 2009.
- [85] Sindel D, Saral İ, and Esmailzadeh S, "Fibromiyalji Sendromunda Uygulanan Tedavi Yöntemleri," *Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*, 2012.
- [86] Löfgren M and Norrbrink C, "Pain relief in women with fibromyalgia: A cross-over study of superficial warmth stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation," *Journal of Rehabilitation Medicine*, vol. 41, no. 7, pp. 557-562, // 2009, doi: 10.2340/16501977-0371.
- [87] Salazar A, Stein C, Marchese RR, Plentz R, and Pagnussat A, "Electric Stimulation for Pain Relief in Patients with Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials," ed, 2017.
- [88] Li Y-h, Wang F-y, Feng C-q, Yang X-f, and Sun Y-h, "Massage therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials," *PLoS One*, vol. 9, no. 2, p. e89304, 2014.
- [89] Kibar S, " Fibromiyalji Sendromu Tedavisinde Tamamlayıcı Tıp Yöntemleri," *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*, vol. 8, 3, pp. 50-56, 2015.
- [90] Sutbeyaz ST, Sezer N, Koseoglu F, and Kibar S, "Low-frequency pulsed electromagnetic field therapy in fibromyalgia: a randomized, double-blind, sham-controlled clinical study," *The Clinical journal of pain*, vol. 25, no. 8, pp. 722-728, 2009.
- [91] Boyer L, Dousset A, Roussel P, Dossetto N, Cammilleri S, Piano V et al., "rTMS in fibromyalgia," *A randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate*, vol. 82, no. 14, pp. 1231-1238, 2014, doi: 10.1212/wnl.0000000000000280.
- [92] Pinto CB, Teixeira Costa B, Duarte D, and Fregni F, "Transcranial Direct Current Stimulation as a Therapeutic Tool for Chronic Pain," (in eng), *J ECT*, vol. 34, no. 3, pp. e36-e50, 2018, doi: 10.1097/YCT.0000000000000518.
- [93] Zhu C-E, Yu B, Zhang W, Chen W-H, Qi Q, and Miao Y, "Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis," *Journal of rehabilitation medicine*, vol. 49, no. 1, pp. 2-9, 2017.
- [94] Moret-Tatay C, Lemus-Zúñiga LG, Tortosa D, Gamermann D, Vázquez-Martínez A et al., "Age slowing down in detection and visual discrimination under varying presentation times," *Scandinavian journal of psychology*, vol. 58, no. 4, pp. 304-311, 2017.
- [95] Woods DL, Wyma JM, Yund EW, Herron TJ, and Reed B, "Factors influencing the latency of simple reaction time," (in eng), *Front Hum Neurosci*, vol. 9, pp. 131-131, 2015, doi: 10.3389/fnhum.2015.00131.

- [96] Balakrishnan G, Uppinakudru G, Girwar Singh G, Bangera S, Dutt Raghavendra A, and Thangavel D, "A comparative study on visual choice reaction time for different colors in females," *Neurology research international*, vol. 2014, 2014.
- [97] Sheppard LD and. Vernon PA, "Intelligence and speed of information-processing: A review of 50 years of research," *Personality and individual differences*, vol. 44, no. 3, pp. 535-551, 2008.
- [98] Jensen AR, "The theory of intelligence and its measurement," ed: Elsevier, 2011.
- [99] Woodley MA, Te Nijenhuis J, and Murphy R, "Were the Victorians cleverer than us? The decline in general intelligence estimated from a meta-analysis of the slowing of simple reaction time," *Intelligence*, vol. 41, no. 6, pp. 843-850, 2013.
- [100] Kosinski RJ, "A literature review on reaction time," *Clemson University*, vol. 10, 2008.
- [101] Saville CW, Shikhare S, Iyengar S, Daley D, Intriligator J, Boehm SG et al., "Is reaction time variability consistent across sensory modalities? Insights from latent variable analysis of single-trial P3b latencies," *Biological psychology*, vol. 91, no. 2, pp. 275-282, 2012.
- [102] Eckner JT, Kutcher JS, and Richardson JK, "Pilot evaluation of a novel clinical test of reaction time in National Collegiate Athletic Association Division I football players," *Journal of athletic training*, vol. 45, no. 4, pp. 327-332, 2010.
- [103] Hsieh Y-H, Lin CJ, and Chen H-C, "Effect of vibration on visual display terminal work performance," *Perceptual and motor skills*, vol. 105, no. 3_suppl, pp. 1055-1058, 2007.
- [104] Tuch AN, Bargas-Avila JA, Opwis K, and Wilhelm FH, "Visual complexity of websites: Effects on users' experience, physiology, performance, and memory," *International journal of human-computer studies*, vol. 67, no. 9, pp. 703-715, 2009.
- [105] Trimmel M and Poelzl G, "Impact of background noise on reaction time and brain DC potential changes of VDT-based spatial attention," *Ergonomics*, vol. 49, no. 2, pp. 202-208, 2006.
- [106] Eason RG, Harter MR, and White CT, "Effects of attention and arousal on visually evoked cortical potentials and reaction time in man," *Physiology & Behavior*, vol. 4, no. 3, pp. 283-289, 1969/05/01/ 1969, doi: [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(69\)90176-0](https://doi.org/10.1016/0031-9384(69)90176-0).
- [107] Schaaff K and Adam MT, "Measuring emotional arousal for online applications: Evaluation of ultra-short term heart rate variability measures," in *2013 Humaine Association Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction*, 2013: IEEE, pp. 362-368.
- [108] Wu D, Courtney CG, Lance BJ, Narayanan SS, Dawson ME, Oie KS et al., "Optimal arousal identification and classification for affective computing using

physiological signals: Virtual reality stroop task," *IEEE Transactions on Affective Computing*, vol. 1, no. 2, pp. 109-118, 2010.

- [109] Der G, and Deary IJ, "Age and sex differences in reaction time in adulthood: results from the United Kingdom Health and Lifestyle Survey," *Psychology and aging*, vol. 21, no. 1, p. 62, 2006.
- [110] Jevas S and Yan JH, "The effect of aging on cognitive function: a preliminary quantitative review," *Research Quarterly for Exercise and Sport*, vol. 72, no. 49, pp. 38-40, 2001.
- [111] Spierer DK, Petersen RA, Duffy K, Corcoran BM, and Rawls-Martin T, "Gender influence on response time to sensory stimuli," *The Journal of Strength & Conditioning Research*, vol. 24, no. 4, pp. 957-963, 2010.
- [112] Peters M and Ivanoff J, "Performance asymmetries in computer mouse control of right-handers, and left-handers with left- and right-handed mouse experience," *Journal of Motor Behavior*, vol. 31, no. 1, pp. 86-94, 1999.
- [113] Miller J and Van Nes F, "Effects of response task and accessory stimuli on redundancy gain: Tests of the hemispheric coactivation model," *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, vol. 33, no. 4, p. 829, 2007.
- [114] Gutnik B, Lyakh V, Gierczuk D, and Nash D, "Computerized and fingertip measures of reaction time compared in individuals," *HOMO*, vol. 67, no. 6, pp. 492-497, 2016.
- [115] Koehn JD, Dickinson J, and Goodman D, "Cognitive Demands of Error Processing," *Psychological Reports*, vol. 102, no. 2, pp. 532-538, 2008/04/01 2008, doi: 10.2466/pr0.102.2.532-538.
- [116] Visser I, Raijmakers MEJ, and Molenaar PCM, "Characterizing sequence knowledge using online measures and hidden Markov models," *Memory & Cognition*, journal article vol. 35, no. 6, pp. 1502-1517, September 01 2007, doi: 10.3758/bf03193619.
- [117] Philip P, Taillard J, Sagaspe P, Valtat C, Sanchez-Ortuno M, Moore N et al., "Age, performance and sleep deprivation," *Journal of Sleep Research*, vol. 13, no. 2, pp. 105-110, 2004, doi: 10.1111/j.1365-2869.2004.00399.x.
- [118] van den Berg J and Neely G, "Performance on a simple reaction time task while sleep deprived," (in eng), *Percept Mot Skills*, vol. 102, no. 2, pp. 589-99, Apr 2006, doi: 10.2466/pms.102.2.589-599.
- [119] Cote KA, Milner CE, Smith BA, Aubin AJ, Greason TA, Cuthbert BP et al., "CNS arousal and neurobehavioral performance in a short-term sleep restriction paradigm," *Journal of Sleep Research*, vol. 18, no. 3, pp. 291-303, 2009, doi: 10.1111/j.1365-2869.2008.00733.x.

- [120] Moskowitz H and Florentino D, "A review of the literature on the effects of low doses of alcohol on driving-related skills," United States. National Highway Traffic Safety Administration, 2000.
- [121] Kruisselbrink LD, Martin KL, Megeney M, Fowles JR, and Murphy RJ, "Physical and psychomotor functioning of females the morning after consuming low to moderate quantities of beer," *Journal of Studies on Alcohol*, vol. 67, no. 3, pp. 416-420, 2006.
- [122] Hernández OH, Vogel-Sprott M, and Ke-Aznar VI, "Alcohol impairs the cognitive component of reaction time to an omitted stimulus: a replication and an extension," *Journal of studies on alcohol and drugs*, vol. 68, no. 2, pp. 276-281, 2007.
- [123] Nakamoto H and Mori S, "Sport-specific decision-making in a Go/NoGo reaction task: difference among nonathletes and baseball and basketball players," *Perceptual and motor skills*, vol. 106, no. 1, pp. 163-170, 2008.
- [124] Davranche K, Audiffren M, and Denjean A, "A distributional analysis of the effect of physical exercise on a choice reaction time task," *Journal of Sports Sciences*, vol. 24, no. 3, pp. 323-329, 2006.
- [125] Snowden M, Steinman L, Mochan K, Grodstein F, Prohaska TR, Thurman DJ et al., "Effect of exercise on cognitive performance in community-dwelling older adults: review of intervention trials and recommendations for public health practice and research," (in eng), *J Am Geriatr Soc*, vol. 59, no. 4, pp. 704-16, Apr 2011, doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03323.x.
- [126] Patel B and Rathi P, "Effect of 4 week exercise program on visual reaction time," 2019.
- [127] Lorist MM and Snel J, "Caffeine effects on perceptual and motor processes," *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 102, no. 5, pp. 401-413, 1997.
- [128] Liguori A and Robinson JH, "Caffeine antagonism of alcohol-induced driving impairment," *Drug and alcohol dependence*, vol. 63, no. 2, pp. 123-129, 2001.
- [129] Durlach PJ, Edmunds R, Howard L, and Tipper SP, "A rapid effect of caffeinated beverages on two choice reaction time tasks," *Nutritional neuroscience*, vol. 5, no. 6, pp. 433-442, 2002.
- [130] Froeliger B, Gilbert DG, and McClernon FJ, "Effects of nicotine on novelty detection and memory recognition performance: double-blind, placebo-controlled studies of smokers and nonsmokers," *Psychopharmacology*, vol. 205, no. 4, pp. 625-633, 2009.
- [131] O'Neill M and Brown VJ, "Amphetamine and the adenosine A2A antagonist KW-6002 enhance the effects of conditional temporal probability of a stimulus in rats," *Behavioral neuroscience*, vol. 121, no. 3, p. 535, 2007.

- [132] Spencer SV, Hawk LW, Richards JB, Shiels K, Pelham WE , and Waxmonsky JG, "Stimulant treatment reduces lapses in attention among children with ADHD: the effects of methylphenidate on intra-individual response time distributions," *Journal of Abnormal Child Psychology*, vol. 37, no. 6, pp. 805-816, 2009.
- [133] Dassanayake TL, Michie PT, Jones A, Carter G, Mallard T, and Whyte I, "Cognitive impairment in patients clinically recovered from central nervous system depressant drug overdose," *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 32, no. 4, pp. 503-510, 2012. overdose," *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 32, no. 4, pp. 503-510, 2012.
- [134] Mohs R, Mease P, Arnold LM, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ et al., "The effect of duloxetine treatment on cognition in patients with fibromyalgia," (in eng), *Psychosom Med*, vol. 74, no. 6, pp. 628-34, Jul-Aug 2012, doi: 10.1097/PSY.0b013e31825b9855.
- [135] Hindmarch I, Trick L, and Ridout F, "A double-blind, placebo- and positive-internal-controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers," *Psychopharmacology*, journal article vol. 183, no. 2, pp. 133-143, December 01 2005, doi: 10.1007/s00213-005-0172-7.
- [136] Akarsu T, Tür H, Bolat C, and Özkaynak İ, "Comparison of pre-emptive pregabalin with placebo and diclofenac combination for postoperative analgesia and cognitive functions after laparoscopic cholecystectomy," *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, vol. 32, no. 4, pp. 963-970, 2012.
- [137] Salinsky M, Storzbach D, and Munoz S, "Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial," (in eng), *Neurology*, vol. 74, no. 9, pp. 755-61, Mar 2 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d25b34.
- [138] Nagane A, Baba H, Nakano Y, Maeshima H, Hukatsu M, Ozawa K et al., "Comparative study of cognitive impairment between medicated and medication-free patients with remitted major depression: class-specific influence by tricyclic antidepressants and newer antidepressants," *Psychiatry research*, vol. 218, no. 1-2, pp. 101-105, 2014.
- [139] Altıparmak B, Güzel Ç, and Gümüş Demirbilek S, "Comparison of Preoperative Administration of Pregabalin and Duloxetine on Cognitive Functions and Pain Management After Spinal Surgery," *The Clinical journal of pain*, vol. 34, no. 12, pp. 1114-1120, 2018.
- [140] Reyes del Paso GA, Montoro CI, and Duschek S, "Reaction time, cerebral blood flow, and heart rate responses in fibromyalgia: Evidence of alterations in attentional control," *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, vol. 37, no. 4, pp. 414-428, 2015.
- [141] Miró E, Lupiáñez J, Hita E, Martínez MP, Sánchez AI, and Buéla-Casal G, "Attentional deficits in fibromyalgia and its relationships with pain, emotional distress and sleep dysfunction complaints," *Psychology & Health*, vol. 26, no. 6, pp. 765-780, 2011/06/01 2011, doi: 10.1080/08870446.2010.493611.

- [142] Shmygalev S, Dagtekin O, Gerbershagen HJ, Marcus H, Jübner M, Sabatowski R et al., "Assessing cognitive and psychomotor performance in patients with fibromyalgia syndrome," *Pain and therapy*, vol. 3, no. 2, pp. 85-101, 2014.
- [143] Martinsen S, Flodin P, Berrebi J, Löfgren M, Bileviciute-Ljungar I, Ingvar M et al., "Fibromyalgia patients had normal distraction related pain inhibition but cognitive impairment reflected in caudate nucleus and hippocampus during the Stroop Color Word Test," (in eng), *PLoS One*, vol. 9, no. 9, pp. e108637-e108637, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0108637.
- [144] Leavitt F and Katz RS, "Speed of mental operations in fibromyalgia: a selective naming speed deficit," *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, vol. 14, no. 4, pp. 214-218, 2008.
- [145] Cherry BJ, Zettel-Watson L, Shimizu R, Roberson I, Rutledge DN, and Jones CJ , "Cognitive Performance in Women Aged 50 Years and Older With and Without Fibromyalgia," *The Journals of Gerontology: Series B*, vol. 69, no. 2, pp. 199-208, 2012, doi: 10.1093/geronb/gbs122.
- [146] Burckhardt CS, Clark SR, and Bennett RM, "The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation," *J rheumatol*, vol. 18, no. 5, pp. 728-33, 1991.
- [147] Sarmer S, Ergin S, and Yavuzer G, "The validity and reliability of the Turkish version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire," *Rheumatology international*, vol. 20, no. 1, pp. 9-12, 2000.
- [148] Bennett R, "The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses," *Clinical and experimental rheumatology*, vol. 23, no. 5, p. S154, 2005.
- [149] Bennett RM, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Zlateva G, and Sadosky AB, "Minimal Clinically Important Difference in the Fibromyalgia Impact Questionnaire," *The Journal of Rheumatology*, vol. 36, no. 6, pp. 1304-1311, 2009, doi: 10.3899/jrheum.081090.
- [150] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, and Erbaugh J, "An inventory for measuring depression," *Archives of general psychiatry*, vol. 4, no. 6, pp. 561-571, 1961.
- [151] Hisli N, "Beck Depresyon Envanterinin gecerlilik uzerine bit calisma (A study on the validity of Beck Depression Inventory.)," *Psikoloji Dergisi.*, vol. 6, pp. 118-122, 1988.
- [152] Beck AT, Steer RA, and Carbin MG, "Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation," *Clinical psychology review*, vol. 8, no. 1, pp. 77-100, 1988.
- [153] Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, and Steinberg AD, "The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus," (in eng), *Arch Neurol*, vol. 46, no. 10, pp. 1121-3, Oct 1989, doi: 10.1001/archneur.1989.00520460115022.

- [154] Gencay-Can A and Can SS, "Validation of the Turkish version of the fatigue severity scale in patients with fibromyalgia," (in eng), *Rheumatol Int*, vol. 32, no. 1, pp. 27-31, Jan 2012, doi: 10.1007/s00296-010-1558-3.
- [155] Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, and Kupfer DJ, "The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research," (in eng), *Psychiatry Res*, vol. 28, no. 2, pp. 193-213, May 1989, doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- [156] Agargun M, "Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi," *Turk Psikiyatri Dergisi*, vol. 7, pp. 107-115, 1996.
- [157] Schaefer C, Mann R, Masters ET, Cappelleri JC, Daniel SR, Zlateva G et al., "The Comparative Burden of Chronic Widespread Pain and Fibromyalgia in the United States," *Pain Practice*, vol. 16, no. 5, pp. 565-579, 2016, doi: 10.1111/papr.12302.
- [158] Cöster L, Kendall S, Gerdle B, Henriksson C, Henriksson KG, and Bengtsson A, "Chronic widespread musculoskeletal pain – A comparison of those who meet criteria for fibromyalgia and those who do not," *European Journal of Pain*, vol. 12, no. 5, pp. 600-610, 2008, doi: 10.1016/j.ejpain.2007.10.001.
- [159] Akkaya N, Akkaya S, Atalay NS, Acar M, Catalbas N, and Sahin F, "Assessment of the relationship between postural stability and sleep quality in patients with fibromyalgia," *Clinical Rheumatology*, vol. 32, no. 3, pp. 325-331, 2013/03/01 2013, doi: 10.1007/s10067-012-2117-y.
- [160] Nordahl HM and Stiles TC, "Personality styles in patients with fibromyalgia, major depression and healthy controls," *Annals of General Psychiatry*, vol. 6, no. 1, p. 9, 2007.
- [161] Sener U, Uçok K, Ulaşlı AM, Genc A, Karabacak H, Coban NF et al., "Evaluation of health-related physical fitness parameters and association analysis with depression, anxiety, and quality of life in patients with fibromyalgia," *International Journal of Rheumatic Diseases*, vol. 19, no. 8, pp. 763-772, 2016, doi: 10.1111/1756-185x.12237.
- [162] Roehrs T, Diederichs C, Gillis M, Burger AJ, Stout RA, Lumley MA et al., "Nocturnal sleep, daytime sleepiness and fatigue in fibromyalgia patients compared to rheumatoid arthritis patients and healthy controls: A preliminary study," *Sleep Medicine*, vol. 14, no. 1, pp. 109-115, 2013/01/01/ 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.09.020>.
- [163] Glass JM, Williams DA, Fernandez-Sanchez M-L, Kairys A, Barjola P, Heitzeg MM et al., "Executive Function in Chronic Pain Patients and Healthy Controls: Different Cortical Activation During Response Inhibition in Fibromyalgia," *The Journal of Pain*, vol. 12, no. 12, pp. 1219-1229, 2011/12/01/ 2011, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.06.007>.
- [164] Montoro CI, Duschek S, Muñoz Ladrón de Guevara C, Fernández-Serrano MJ, and Reyes del Paso GA, "Aberrant cerebral blood flow responses during cognition: Implications for the understanding of cognitive deficits in fibromyalgia," *Neuropsychology*, vol. 29, no. 2, p. 173, 2015.

- [165] Bell T, Trost Z, Buelow MT, Clay O, Younger J, Moore D et al., "Meta-analysis of cognitive performance in fibromyalgia," *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, vol. 40, no. 7, pp. 698-714, 2018.
- [166] Veldhuijzen DS, Sondaal SFV, and Oosterman JM, "Intact Cognitive Inhibition in Patients With Fibromyalgia but Evidence of Declined Processing Speed," *The Journal of Pain*, vol. 13, no. 5, pp. 507-515, 2012/05/01/ 2012, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.02.011>.
- [167] Curatolo M, La GB, Cosentino G, Baschi R, Salemi G, Talotta R et al., "Motor cortex tRNS improves pain, affective and cognitive impairment in patients with fibromyalgia: preliminary results of a randomised sham-controlled trial," *Clinical and experimental rheumatology*, vol. 35, no. 3, pp. 100-105, 2017.
- [168] Tesio V, Torta DME, Colonna F, Leombruni P, Ghiggia A, Fusaro E et al., "Are Fibromyalgia Patients Cognitively Impaired? Objective and Subjective Neuropsychological Evidence," *Arthritis Care & Research*, vol. 67, no. 1, pp. 143-150, 2015, doi: 10.1002/acr.22403.
- [169] Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, and Schmidt-Wilcke T, "Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction," *Brain*, vol. 131, no. 12, pp. 3222-3231, 2008.
- [170] Reyes del Paso GA, Pulgar Á, Duschek S, and Garrido S, "Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: The impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication," *European Journal of Pain*, vol. 16, no. 3, pp. 421-429, 2012, doi: 10.1002/j.1532-2149.2011.00032.x.
- [171] Benitez A and Gunstad J, "Poor Sleep Quality Diminishes Cognitive Functioning Independent of Depression and Anxiety in Healthy Young Adults," *The Clinical Neuropsychologist*, vol. 26, no. 2, pp. 214-223, 2012/02/01 2012, doi: 10.1080/13854046.2012.658439.
- [172] Gelonch O, Garolera M, Valls J, Rosselló L, and Pifarré J, "Executive function in fibromyalgia: Comparing subjective and objective measures," *Comprehensive Psychiatry*, vol. 66, pp. 113-122, 2016/04/01/ 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.01.002>.
- [173] Bar-On Kalfon T, Gal G, Shorer R, and Ablin JN, "Cognitive functioning in fibromyalgia: The central role of effort," *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 87, pp. 30-36, 2016/08/01/ 2016, doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.06.004>.
- [174] Johnson-Greene D, Brooks L, and Ference T, "Relationship Between Performance Validity Testing, Disability Status, and Somatic Complaints in Patients With Fibromyalgia," *The Clinical Neuropsychologist*, vol. 27, no. 1, pp. 148-158, 2013/01/01 2013, doi: 10.1080/13854046.2012.733732.
- [175] Short K, McCabe M, and Tooley G, "Cognitive functioning in Chronic Fatigue Syndrome and the role of depression, anxiety, and fatigue," *Journal of*



8. EKLER

EK-1. VERİ FORMU

Dosya No:

Tarih:/...../.....

Telefon:

Yaş:

Boy: Kilo: BMI:

Eğitim durumu: a. Okur-yazar değil b. İlkokul mezunu c. Ortaokul mezunu d. Lise mezunu e. Üniversite ve üstü

Medeni durum: a. Evli b. Bekar c. Dul / Boşanmış

Mesleki durum: a. Çalışıyor b. Çalışmıyor / Ev hanımı c. Emekli

Gelir düzeyi: a. Asgari Ücret Altı b. Asgari Ücret c. Asgari Ücretin Üstü

Egzersiz durumu: a. Hiç b. Haftada 1-2 gün c. Haftada 3-4 gün d) Haftada 4 günden fazla

Alkol kullanımı: a. Yok b. Nadiren c. Haftada 1 kadeh d. Günde 1 kadeh

Sigara kullanımı: paket/yıl

Kahve tüketimi: a. Yok b. Günde 1-2 fincan c. Günde 3-4 fincan d. Günde 4 fincandan fazla

Dominant üst ekstremité: a. Sağ b. Sol

Semptom süresi (hasta grubu için ay olarak):

Ortalama reaksiyon zamanı süresi:

Diğer:

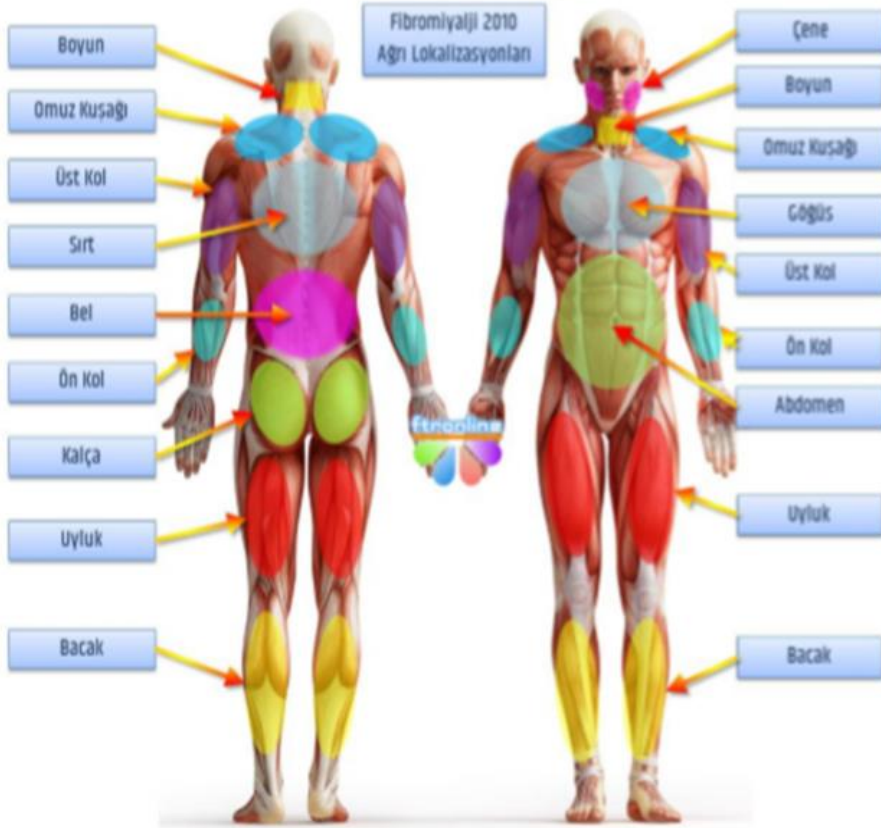
EK-2. FİBROMİYALJİ ACR 2010 TANI KRİTERLERİ

Fibromiyalji Sendromu ACR 2010 Tanı Kriterleri

Hastaya tanı konabilmesi için aşağıdaki 3 koşulun sağlanması gereklidir;

1. Yaklaşık 3 aydır semptomların benzer şiddette var olması,
2. Hastanın yakınmalarını açıklayan başka bir hastalığın olmaması,
3. Yaygın ağrı indeksinin ≥ 7 , Semptom Şiddet Skalasının ≥ 5 puan veya Yaygın ağrı indeksinin 3-6, Semptom Şiddet Skalasının ≥ 9 puan olması

Yaygın Ağrı İndeksi (0-19 Puan)



Hazırlayan: Dr. Ender Salbaş - Dr. Sertaç Ketenci



Semptom Şiddet Skalası (0-12 Puan)

	Yok	Hafif	Orta	Şiddetli
Yorgunluk	0	1	2	3
Dinlenmeden uyanma	0	1	2	3
Kognitif Semptomlar	0	1	2	3
Somatik Semptomlar*	Yok	Birkaçı var	Neredeyse yansı var	Neredeyse tamamı var
	0	1	2	3

*Somatik Semptomlar

Kas Ağrısı, İrritabl Bağırsak Sendromu, Yorgunluk- Halsizlik, Düşünme ya da Hatırlama Problemi, Kas Zayıflığı, Baş Ağrısı, Abdominal Ağrı-Kramp, Uyuşma-Karıncalanma, Baş Dönmesi-Sersemlik Hissi, Uykusuzluk, Depresyon, Kabızlık, Üst Abdominal Ağrı, Mide Bulantısı, Sinirlilik, Göğüs Ağrısı, Bulanık Görme, Ateş, İshal, Ağız Kuruluğu, Kaşıntı, Hırıltı, Raynaud Fenomeni, Kurdeşen-Ürtiker-Cilt Kabanklığı, Kulak Çınlaması, Kusma, Mide Ekşimesi, Ağız Ülseri, Tat Değişikliği-Kayıbı, Nöbet, Kuru Gözler, Nefes Darlığı, İştahsızlık, Döküntü, Güneş Hassasiyeti, İşitme Güçlüğü, Kolay Morarma-Yaralanma, Saç Dökülmesi, Sık İdrara Çıkma, Ağrılı İdrar Yapma ve Mesane Spazmları.

Referans: The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. Wolfe F, et al. Arthritis Care Res 62(5):600-610, 2010

EK-3. FİBROMİYALJİ ETKİ ANKETİ

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki aktiviteleri yapabiliyor musunuz?

		Daima	Çoğunlukla	Ara sıra	Hiçbir zaman
a	Alışveriş yapmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Çamaşır yıkamak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Yemek hazırlamak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Bulaşıkları (tabak, kazan vs.) elde yıkamak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Elektrik süpürgesi ile halı süpürmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f	Yatakları düzenlemek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g	Birkaç yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h	Arkadaş/akraba ziyareti yapmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i	Bahçe işleri yapmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j	Araba kullanmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k	Merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toplam Skor:		[(a+b+...+k) / 10 x 3.33]			

Son bir hafta içinde kendinizi kaç gün iyi hissettiniz?

0 1 2 3 4 5 6 7

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

0 1 2 3 4 5 6 7

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

Engellemedi 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Engelledi

Ağrınızın düzeyi ne kadardı?

Yoktu 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Fazlaydı

Ne kadar yorgunsunuz?

Yorgun değilim 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Yorgunum

Sabahları kalktığınızda kendinizi nasıl hissediyorsunuz?

Dinlenmiş 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Yorgun

Sabah tutukluğunuz ne kadar?

Hiç yok 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Tutuk

Kendinizi ne kadar sinirli ve gergin hissediyorsunuz?

Sakin 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok Sinirli

Kendinizi ne kadar hüznümlü, çökkün, morali bozuk veya depresif hissediyorsunuz?

Hiç 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Çok

Darckhardt, C.S., Clark S.R., Bennett, R.M. (1991) Journal of Rheumatology 18, 720-734

EK-4. BECK DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Adı Soyadı:.....Tarih:

AÇIKLAMA

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

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

- 1- 0. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissetmiyorum.**
 1. Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
 2. Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
 3. O kadar üzüntülü ve sıkıntılıyım ki artık dayanamıyorum.
- 2- 0. Gelecek hakkında mutsuz ve karamsar değilim.**
 1. Gelecek hakkında karamsarım.
 2. Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
 3. Geleceğim hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3- 0. Kendimi başarısız bir insan olarak görmüyorum.**
 1. Çevremdeki birçok kişiden daha çok başarısızlıklarım olmuş gibi hissediyorum.
 2. Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğunu görüyorum.
 3. Kendimi tümüyle başarısız biri olarak görüyorum.
- 4- 0. Birçok şeyden eskisi kadar zevk almıyorum.**
 1. Eskiden olduğu gibi her şeyden hoşlanmıyorum.
 2. Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
 3. Her şeyden sıkılıyorum.
- 5- 0. Kendimi herhangi bir şekilde suçlu hissetmiyorum.**
 1. Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
 2. Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
 3. Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6- 0. Bana cezalandırılmışım gibi geliyor.**
 1. Cezalandırılabilceğimi hissediyorum.
 2. Cezalandırılmayı bekliyorum.
 3. Cezalandırıldığımı hissediyorum.
- 7- 0. Kendimden memnunum.**
 1. Kendi kendimden pek memnun değilim.
 2. Kendime çok kızıyorum.
 3. Kendimden nefret ediyorum.
- 8- 0. Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.**
 1. Zayıf yanların veya hatalarım için kendi kendimi eleştiririm.
 2. Hatalarımdan dolayı ve her zaman kendimi kabahatli bulurum.
 3. Her aksilik karşısında kendimi hatalı bulurum.
- 9- 0. Kendimi öldürmek gibi düşüncelerim yok.**
 1. Zaman zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm olur. Fakat yapmıyorum.
 2. Kendimi öldürmek isterdim.
 3. Fırsatını bulsam kendimi öldürürdüm.
- 10- 0. Her zamankinden fazla içimden ağlamak gelmiyor.**
 1. Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
 2. Çoğu zaman ağlıyorum.
 3. Eskiden ağlayabilirdim şimdi istesem de ağlayamıyorum.

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

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

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

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

13- 0. Eskiden olduğu gibi kolay karar verebiliyorum.

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

14- 0. Aynada kendime baktığımda değişiklik görmüyorum.

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

15- 0. Eskisi kadar iyi çalışabiliyorum.

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

16- 0. Her zamanki gibi iyi uyuyabiliyorum.

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

17- 0. Her zamankinden daha çabuk yorulmuyorum.

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

18- 0. İştahım her zamanki gibi.

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

19- 0. Son zamanlarda kilo vermedim.

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

Evet Hayır

20- 0. Sağlığım beni fazla endişelendirmiyor.

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

21- 0. Son zamanlarda cinsel konulara olan ilgimde bir 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.

EK-5. YORGUNLUK ŞİDDET ÖLÇEĞİ

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Bugün de dahil olmak üzere son bir hafta içinde ne derecede yorgun olduğunuzu öğrenmek istiyoruz. Lütfen tüm ifadeleri dikkatlice okuyunuz. Size en uygun rakamın olduğu bölgeyi işaretleyiniz

Puanlamaya Ait İfadeler		
1. Kesinlikle katılmıyorum	3. Katılmama eğilimindeyim	5. Katılma eğilimindeyim
2. Katılmıyorum	4. Kararsızım	6. Katılıyorum
		7. Kesinlikle katılıyorum

Yorgun olduğum zaman motivasyonum azalır.

Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

Egzersiz yapmak beni yoruyor.

Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

Kolay yorulurum.

Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

Yorgunluk fiziksel fonksiyonumu etkiler.

Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

Yorgunluk benim için sıklıkla problemlere neden olur.

Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

Yorgunluğum fiziksel fonksiyonumu sürdürmeme engel olur.

Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

Yorgunluk belirli görev ve sorumluluklarımı yerine getirmemi etkiler.

Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

Yorgunluk beni yetersiz bırakan en önemli 3(üç) şikâyetten biridir.

Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

Yorgunluk işimi, aile veya sosyal yaşantıma etkiler.

Hiç Katılmıyorum 0 1 2 3 4 5 6 7 Katılıyorum

Knapp LH, Lalocca NC, Mraz-Nash J, Stenberg AD (1989) Arch Neurol. 46(10):1121-3

<2,8; Yorgunluk yok | >6,1; kronik yorgunluk sendromu



Skor (ham toplam/9): _____

Teşekkür ve düzenleme: Dr. Ender Şalbaş 2018

EK-6. PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorulara vereceğiniz cevaplar için son bir ayı göz önünde bulundurun.
Lütfen tüm soruları cevaplandırın.

- 1 Geçen ay geceleri genellikle ne zaman yattınız? _____
- 2 Geçen ay geceleri uykuya dalmamız genellikle ne kadar zaman (dakika) aldı? _____ dakika
- 3 Geçen ay sabahları genellikle ne zaman kalktınız? _____
- 4 Geçen ay geceleri kaç saat uyudunuz (bu süre yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir) _____ saat
- 5 Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

	Haftada	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok
a	30 dakika içinde uykuya dalamadınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Gece yarısı veya sabah erkenden uyandınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Tuvalete gittiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Rahat bir şekilde nefes alıp veremediniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Aşırı derecede uşşüdüünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f	Aşırı derecede sıcaklık hissettiniz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g	Kötü rüyalar gördünüz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h	Ağrı duydunuz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i	Diğer nedenler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j	Öksürdünüz veya gürültülü bir şekilde horladınız	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- 6 Geçen hafta uyku kalitenizi bütünü ile nasıl değerlendirirsiniz.

<input type="checkbox"/>	Çok iyi	<input type="checkbox"/>	Oldukça iyi	<input type="checkbox"/>	Oldukça kötü	<input type="checkbox"/>	Çok kötü
--------------------------	---------	--------------------------	-------------	--------------------------	--------------	--------------------------	----------
- 7 Geçen hafta uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkla uyku ilacı (reçeteli veya reçetesiz) aldınız?

<input type="checkbox"/>	Hiç	<input type="checkbox"/>	1'den az	<input type="checkbox"/>	1 - 2 kez	<input type="checkbox"/>	3'den Çok
--------------------------	-----	--------------------------	----------	--------------------------	-----------	--------------------------	-----------
- 8 Geçen hafta araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite esnasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız?

<input type="checkbox"/>	Hiç	<input type="checkbox"/>	1'den az	<input type="checkbox"/>	1 - 2 kez	<input type="checkbox"/>	3'den Çok
--------------------------	-----	--------------------------	----------	--------------------------	-----------	--------------------------	-----------
- 9 Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istekle yapmanızda ne derecede problem oluşturdu?

<input type="checkbox"/>	Hiç problem oluşturmadı	<input type="checkbox"/>	Bir dereceye kadar problem oluşturdu
<input type="checkbox"/>	Yalnızca çok az bir problem oluşturdu	<input type="checkbox"/>	Çok büyük bir problem oluşturdu
- 10 Bir yatak partneriniz veya oda arkadaşınız var mı?

<input type="checkbox"/>	Bir yatak partneri veya oda arkadaşı yok	<input type="checkbox"/>	Partneri aynı odada fakat aynı yatakta değil
<input type="checkbox"/>	Diğer odada bir partneri veya oda arkadaşı var	<input type="checkbox"/>	Partner aynı yatakta
- 11 Eğer bir oda arkadaşı veya yatak partneriniz varsa ona aşağıdaki durumları ne kadar sıklıkla yaşadığını sorun.

	Hiç	1'den az	1 - 2 kez	3'den Çok	
a	Gürültülü horlama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b	Uykuda nefes alıp verme arasında uzun aralıklar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Uyurken bacaklarda seğirme veya sıçrama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d	Uyku esnasında uyumsuzluk veya şaşkınlık	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e	Diğer huzursuzluklarınız:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Byssse D.I, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res, 1989 May;28(2):193-213



Skorlama yönergesine
fironline.com 'dan
ulaşabilirsiniz.

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Selbağ 2018